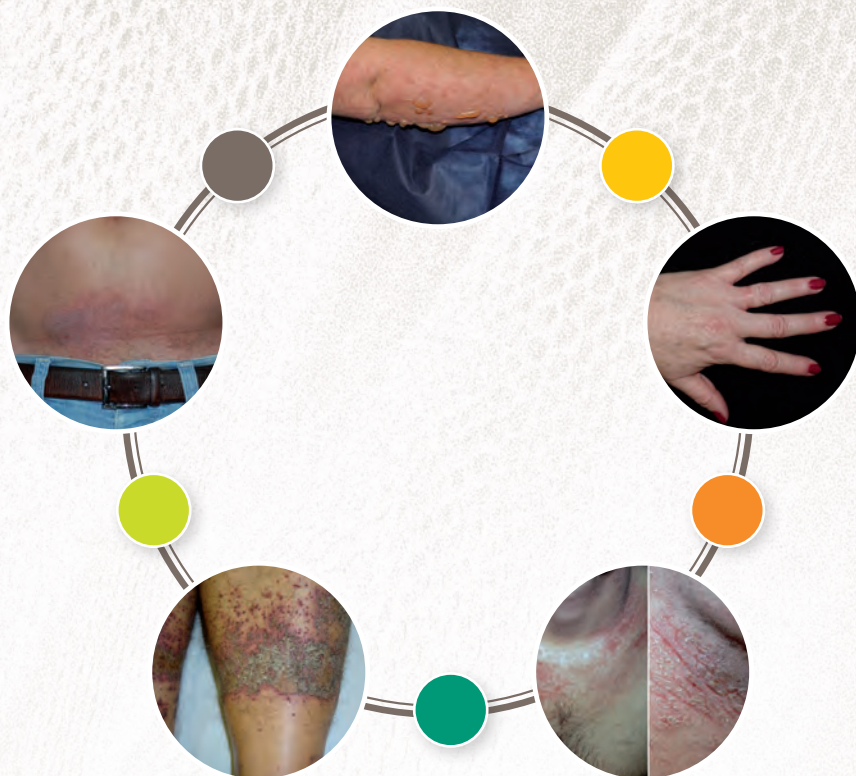


# ECZEMA-DERMATITIS

## MANUAL DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

Coordinadores:  
Ana María Giménez Arnau y José Manuel Carrascosa



Con el patrocinio de



SANOVI

# ECZEMA-DERMATITIS

## MANUAL DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

Coordinadores:

Ana María Giménez Arnau y José Manuel Carrascosa



# Autores

## José Carlos Armario Hita

*Servicio de Dermatología  
Hospital Universitario de Puerto Real  
Universidad de Cádiz  
Cádiz*

## Leopoldo Borrego Hernando

*Servicio de Dermatología  
Hospital Universitario Insular  
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria  
Las Palmas de Gran Canaria*

## José Manuel Carrascosa

*Servicio de Dermatología  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol  
Universitat Autònoma de Barcelona  
Badalona, Barcelona*

## Susana Córdoba Guijarro

*Servicio de Dermatología  
Hospital Universitario de Fuenlabrada  
Fuenlabrada, Madrid*

## Laia Curto Barredo

*Servicio de Dermatología  
Hospital del Mar  
Parc de Salut Mar  
Universitat Autònoma de Barcelona  
Barcelona*

## Ignasi Figueras Nart

*Servicio de Dermatología  
Hospital Universitari de Bellvitge  
L'Hospitalet de Llobregat  
Barcelona*

## María Elena Gatica Ortega

*Servicio de Dermatología  
Complejo Hospitalario de Toledo  
Toledo*

## Ana María Giménez Arnau

*Servicio de Dermatología  
Hospital del Mar  
Parc de Salut Mar  
Universitat Autònoma de Barcelona  
Barcelona*

## Enrique Gómez de la Fuente

*Servicio de Dermatología  
Hospital Universitario Fundación Alcorcón  
Alcorcón, Madrid*

## Ricardo González Pérez

*Servicio de Dermatología  
Hospital Universitario Araba  
Universidad del País Vasco  
Vitoria-Gasteiz, Álava*

## **Gloria Juan Carpena**

*Servicio de Dermatología  
Hospital General Universitario de Alicante  
Alicante  
Instituto de Investigación Sanitaria  
y Biomédica de Alicante (ISABIAL)  
Alicante*

## **Pedro Mercader García**

*Servicio de Dermatología  
Hospital Morales Meseguer  
Murcia, Región de Murcia*

## **María Antonia Pastor Nieto**

*Servicio de Dermatología  
Complejo Hospitalario Universitario  
de Guadalajara  
Guadalajara  
Universidad de Alcalá  
Alcalá de Henares, Madrid*

## **Mercedes Rodríguez Serna**

*Servicio de Dermatología  
Hospital Universitario y Politécnico La Fe  
Valencia*

## **Inmaculada Ruíz González**

*Servicio de Dermatología  
Complejo Asistencial Universitario de León  
León*

## **Javier Sánchez Pérez**

*Servicio de Dermatología  
Hospital Universitario de la Princesa  
Madrid*

## **Esther Serra Baldrich**

*Servicio de Dermatología  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
Barcelona*

## **Juan Francisco Silvestre Salvador**

*Servicio de Dermatología  
Hospital General Universitario de Alicante  
Alicante  
Instituto de Investigación Sanitaria  
y Biomédica de Alicante (ISABIAL)  
Alicante*

# Abreviaturas

<b>2-HEMA</b>	2-hidroxietilmetacrilatohidroxietilmetacrilato	<b>DIC</b>	dermatitis irritativa de contacto
<b>AAD</b>	<i>American Academy of Dermatology</i>	<b>DLQI</b>	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
<b>ACDS</b>	<i>American Contact Dermatitis Society</i>	<b>DRESS</b>	síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos
<b>AEA</b>	N-acetiletanolamina	<b>EA</b>	eczema atópico
<b>AEDV</b>	Academia Española de Dermatología y Venereología	<b>EAC</b>	eczema alérgico de contacto
<b>AEMPS</b>	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	<b>EASI</b>	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
<b>AHA</b>	alfahidroxiácidos	<b>EC</b>	eczema de contacto
<b>ALC</b>	antígeno linfocitario cutáneo	<b>ECA</b>	ensayo clínico aleatorizado
<b>ALSPAC</b>	<i>Avon Longitudinal Study of Parents and Children</i>	<b>ECI</b>	eczema de contacto irritativo
<b>anti-H1</b>	antagonistas del receptor H1	<b>ECIO</b>	eczema de contacto irritativo ocupacional
<b>AZA</b>	azatioprina	<b>EECDRG</b>	<i>European Environmental and Contact Dermatitis Research Group</i>
<b>BSA</b>	<i>Body Surface Area</i>	<b>EM</b>	eczema de manos
<b>C5aR</b>	receptor funcional C5a	<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>CAS</b>	<i>Chemical Abstracts Service</i>	<b>EPC</b>	enfermedades profesionales cutáneas
<b>CB</b>	crema barrera	<b>ESCD</b>	<i>European Society of Contact Dermatitis</i>
<b>CCL</b>	ligando de quimiocina CC	<b>ESSCA</b>	<i>European Surveillance System on Contact Allergies</i>
<b>CD</b>	células dendríticas	<b>EU</b>	Unión Europea
<b>CDLQI</b>	<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>	<b>EVA</b>	escala visual analógica
<b>CL</b>	células de Langerhans	<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>CMH</b>	complejo mayor de histocompatibilidad	<b>FKBP</b>	macrofilina 12
<b>CPA</b>	célula presentadora de antígeno	<b>FLG</b>	filagrina
<b>CsA</b>	ciclosporina	<b>FNH</b>	factor natural de hidratación
<b>CT</b>	corticosteroides tópicos	<b>GEIDAC</b>	Grupo Español de Investigación en Dermatitis y Alergia de Contacto
<b>D0</b>	día cero	<b>GISS</b>	<i>Global Individual Sign Score</i>
<b>D2</b>	día dos	<b>GST</b>	glutatión-S-transferasa
<b>DA</b>	dermatitis atópica	<b>HADS</b>	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
<b>DAC</b>	dermatitis alérgica de contacto	<b>ICAM</b>	molécula de adhesión celular
<b>DASI</b>	<i>Dishidrotic Eczema Area Severity Index</i>		
<b>DCP</b>	dermatitis de contacto proteica		

<b>ICDRG</b>	<i>International Contact Dermatitis Research Group</i>	<b>PEA</b>	N-palmitoiletanolamina
<b>ICT</b>	inhibidores de la calcineurina tópicos	<b>PED</b>	dispositivos emolientes recetados, <i>prescription emollient devices</i>
<b>IDEC</b>	células dendríticas epidérmicas	<b>PGA</b>	<i>Physician's Global Assessment</i>
<b>IDQoL</b>	<i>Dermatitis Quality of Life Index</i>	<b>PM</b>	peso molecular
<b>IEC</b>	<i>International Eczema Council</i>	<b>PPD</b>	parafenilendiamina
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	interferón gamma	<b>PUVA</b>	fotokuimioterapia de UVA con la administración previa de psoraleno
<b>Ig</b>	inmunoglobulina		prueba de aplicación abierta repetida
<b>IGA</b>	<i>Investigator Global Assesment</i>	<b>ROAT</b>	
<b>IL</b>	interleucina	<b>SAFT</b>	test de alimentos aplicados en la piel
<b>IL-6R<math>\alpha</math></b>	receptor $\alpha$ de la IL-6	<b>SASSAD</b>	<i>Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis</i>
<b>ILC2</b>	célula linfoide innata de tipo 2	<b>SCCP</b>	<i>Scientific Committee Of Cosmetic Products</i>
<b>INCI</b>	<i>International Nomenclature of Cosmetic Ingredients</i>	<b>SCORAD</b>	<i>SCORing Atopic Dermatitis Index</i>
<b>INN</b>	<i>International Nonproprietary Name</i>	<b>STAT</b>	<i>signal transducer and activator of transcription</i>
<b>ISAAAC</b>	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>	<b>SYK</b>	<i>spleen tyrosine kinase</i>
<b>JAK/STAT</b>	<i>Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription</i>	<b>TDHA</b>	trastorno por déficit de atención e hiperactividad
<b>LA</b>	<i>liquen aureus</i>	<b>TEWL</b>	agua transepidérmica
<b>MAPK</b>	proteincinasa activada por mitógeno	<b>Th</b>	linfocitos T adyuvantes ( <i>helper</i> )
<b>MCI/MI</b>	metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona	<b>TJ</b>	<i>tight junctions</i>
<b>MDC</b>	<i>macrophage-derived chemokine</i>	<b>TLR</b>	receptores tipo toll
<b>MMF</b>	micofenolato de mofetilo	<b>TM</b>	linfocitos T de memoria
<b>MTX</b>	metotrexato	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	factor de necrosis tumoral $\alpha$
<b>NACDRG</b>	<i>North American Contact Dermatitis Research Group</i>	<b>TPMT</b>	tiopurina metil transferasa
<b>NAT</b>	N-acetiltransferasa	<b>Treg</b>	T reguladoras
<b>NHIS</b>	<i>National Health Interview Survey</i>	<b>TSLP</b>	<i>thymic stromal lymphopoietin</i>
<b>NLR</b>	receptores tipo NOD	<b>TYK2</b>	tirosina cinasa 2
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud	<b>UC</b>	urticaria por contacto
<b>TNFSF4</b>	<i>tumour necrosis factor ligand superfamily member 4</i>	<b>UCI</b>	urticaria por contacto inmunológica
<b>PAM</b>	péptidos antimicrobianos	<b>UCNI</b>	urticaria por contacto no inmunológica
<b>PASTURE</b>	<i>Protection against Allergy-Study in Rural Environments</i>	<b>UV</b>	ultravioleta
<b>PDE4</b>	fosfodiesterasa 4	<b>UVB-be</b>	UVB de banda estrecha

# Índice

## Introducción

*A.M. Giménez Arnau y J.M. Carrascosa*

**IX**

### Capítulo 1

#### **Eczema vs. dermatitis.**

#### **Definición, características clínicas, clasificación, anatomía patológica y bases fisiopatogénicas del eczema**

*A.M. Giménez Arnau y L. Curto Barredo*

**1**

### Capítulo 2

#### **Dermatosis eczematosas, análisis de prevalencia, repercusión laboral y carga de enfermedad**

*J. Sánchez Pérez y M. Rodríguez Serna*

**17**

### Capítulo 3

#### **Eczema de contacto irritativo**

*P. Mercader García*

**41**

### Capítulo 4

#### **Eczema alérgico de contacto**

*L. Borrego Hernando y R. González Pérez*

**55**

### Capítulo 5

#### **Dermatitis atópica**

*J.C. Armario Hita y J.M. Carrascosa*

**85**

### Capítulo 6

#### **Eczema dishidrótico (vesicular agudo y recurrente de las manos), eczema numular, eczema por xerosis, eczema microbiano y postraumático**

*E. Gómez de la Fuente y E. Serra Baldrich*

**103**



Capítulo 7

**Métodos y algoritmo diagnósticos: la prueba del parche  
y los estudios de hipersensibilidad inmediata**

*M.A. Pastor Nieto y M.E. Gatica Ortega*

**123**

Capítulo 8

**Presente y futuro del tratamiento tópico. Principios activos,  
modo de empleo y recomendaciones básicas**

*G. Juan Carpena, I. Ruíz González y J.F. Silvestre Salvador*

**163**

Capítulo 9

**Presente y futuro del tratamiento sistémico del eczema.  
Principios activos, modo de empleo y recomendaciones básicas**

*S. Córdoba Guijarro e I. Figueras Nart*

**191**

# Introducción

El eczema, su abordaje diagnóstico, estudio etiológico y manejo terapéutico forma parte de unas de las 10 lecciones esenciales de la Dermatología. Del mismo modo requiere ser reconocido por otros especialistas dada su frecuencia y el requerimiento, tras su reconocimiento, de un diagnóstico preciso. Mientras el conocimiento de la patogénesis del eczema aumenta, esta dermatosis continúa siendo uno de los trastornos cutáneos más frecuentes y ocasiona importantes molestias e incapacidad en los afectados. Este libro tiene como objetivo guiar de forma práctica en su diagnóstico diferencial y en su manejo terapéutico.

El término eczema es uno de los conceptos más antiguos en dermatología, deriva nosológicamente de un verbo griego que quiere decir «empezar a hervir», lo que describe visualmente la aparición de lo que los pacientes identifican como «burbujas de agua», las vesículas. Sin embargo, es también probablemente una de las patologías cutáneas de más complejo diagnóstico, diagnóstico diferencial y manejo terapéutico. Y lo es no solo por el amplio espectro de potenciales desencadenantes e incluso vías patogénicas implicadas, sino también por la gran variedad de manifestaciones clínicas y formas de presentación. La expresión clínica del eczema es variopinta y lo es dependiendo del tipo de eczema en primer lugar, así como de la localización anatómica, del tiempo de evolución y de los agentes responsables de su desarrollo. Esta circunstancia hace del eczema un reto en dermatología incluso para el dermatólogo más experimentado. Confiamos en que esta obra les aporte las herramientas necesarias para que este reto se asuma con éxito.

El manejo diagnóstico del eczema incorpora de forma prácticamente obligada procedimientos diagnósticos complementarios esenciales que no pueden dejar de lado una anamnesis detallada y minuciosa. De hecho, el diseño de las pruebas de provocación se fundamenta en la sospecha clínica y ello requiere la colaboración del paciente, no siempre fácil de llevar a la práctica en el contexto de nuestras consultas. Un paciente que puede ser muy explícito y facilitar el diagnóstico o no, bien al contrario, al que tienes que ayudar desde el principio para que centre correctamente donde esta el problema. En cualquier caso se recomienda seguir el consejo de nuestros profesores, escuchemos al paciente con atención, sea «aparentemente real o irreal» el relato; siempre tiene la razón hasta que no se demuestre lo contrario. Solo con esta actitud se han podido identificar nuevos agentes etiológicos que posteriormente confirmados con otros casos han permitido detectar riesgos ambientales susceptibles de ser modificados en beneficio de la salud pública. Ello implica sobre todo al eczema de contacto, pero no es exclusivo de este subtipo. El caso clínico empieza solucionando el problema de un paciente aislado, pero lo más interesante es que el trabajo en red identificando los riesgos permite impactar de forma multidisciplinaria y multiprofesional en el conjunto de la sociedad.

El desconocimiento de esta realidad, junto a la existencia, hasta hace pocos años, de escasos recursos terapéuticos, ha llevado a un manejo erróneo del eczema simplificando la enfermedad fuera del ámbito dermatológico. El eczema tiende a ser tratado sin un diagnóstico de tipo apropiado empleando fármacos compartidos con otras dermatosis similares en su aspecto, pero muy distintas en origen y pronóstico. Este hábito no nos parece correcto y lleva a la recaída de la enfermedad y al abandono de los tratamientos. El paciente no sabe exactamente qué es lo que le sucede.

En los últimos años, la profundización en los conocimientos patogénicos de todas las variantes de eczema y, a partir de aquí, la aparición y propuesta de nuevos recursos terapéuticos, ha despertado un nuevo interés por los distintos tipos de eczema entre los dermatólogos. Ello debiera repercutir en el interés general de la medicina para poder dar mensajes correctos a los pacientes desde la medicina primaria.

Esta obra representa un esfuerzo de los miembros de Grupo Español de Dermatitis de Contacto y Alergia cutánea (GEIDAC) de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) en actualizar los conceptos, definición, epidemiología, patogénesis, diagnóstico y diagnóstico diferencial, así como del manejo terapéutico de las distintas entidades englobadas bajo el paraguas conceptual del eczema.

Se inicia con un repaso histórico del concepto, de su definición, de las características clínicas, la clasificación, la anatomía patológica y las bases fisiopatogénicas. Se continúa ahondando en la epidemiología y en la repercusión laboral y la calidad de vida del paciente, que permite visualizar el notable impacto del eczema en la sociedad y entre otras enfermedades comunes.

Se repasan y actualizan los mecanismos fisiopatológicos y los principales factores condicionantes del eczema de contacto irritativo y alérgico como representantes más frecuentes del eczema de origen exógeno. Sus diferentes formas de presentación clínica y su prevención y tratamiento. Así como el perfil clínico y peculiaridades de formas endógenas, a menudo mal conocidas y diagnosticadas, como el eczema dishidrótico, numular, microbiano y asteatótico.

Uno de los puntos clave es el de actualizar y divulgar los diferentes aspectos relacionados con la metodología de las pruebas epicutáneas (indicaciones, contraindicaciones, alérgenos, soportes, concentración y vehículo, tiempo de oclusión y lectura, métodos para la aplicación de productos propios, lectura e interpretación de las pruebas, relevancia y herramientas para establecerla, efectos adversos). Así como también de otras pruebas dirigidas al diagnóstico de reacciones de hipersensibilidad retardada (prueba de aplicación abierta repetida o ROAT, prueba semiabierta, prueba abierta, prueba de provocación, prueba de fotoparche) e inmediata (prueba abierta, test de frotamiento, *prick test*, test de aplicación cutánea de alimentos o SAFT). Con una perspectiva divulgativa y práctica, se facilitan herramientas para educar al paciente en la evitación de los alérgenos positivos.

También se explora en profundidad la dermatitis atópica, expresión cutánea de la constitución atópica. El eczema atópico es la variante de eczema endógeno más frecuente y con más impacto en la calidad de vida de los pacientes y de sus familias, llevando implícita en sus variantes más graves una carga de enfermedad individual y social muy importante. Sentadas las bases fisiopatogénicas de la enfermedad y de la mano de la revolución tecnológica que supone el advenimiento de los tratamientos biológicos y de otras moléculas la dermatitis atópica grave se ha situado en el centro de la medicina

traslacional. El abordaje de las dianas adecuadas hace de la dermatitis atópica un reto terapéutico asumible y agradecido. Los condicionantes genéticos, el impacto del microbioma y los detalles vinculados a la inmunidad adquirida e innata de la enfermedad son el punto de partida hacia una revolución terapéutica que solo acaba de empezar.

El libro revisa la terapia más clásica y también la más novedosa del eczema en sus distintas variantes. Los grandes clásicos, de momento, no pueden ser sustituidos por sistema. No podemos dejar de saber cómo se manejan los corticosteroides tópicos, empleados por primera vez en la década de los 50 del siglo pasado sobre una placa de psoriasis. También es esencial conocer cómo se manejan los inhibidores de calcineurina, la inmunomodulación con el empleo de alquitrán, de los medios físicos y de principios activos generales como los antisépticos o los queratolíticos según el tipo de eczema. Lamentablemente, con el tiempo se han perdido determinadas formulaciones terapéuticamente útiles. De hecho, el manejo del eczema, de cualquiera de los eczemas, no se ciñe exclusivamente a la remisión del brote agudo con un tratamiento de choque. Su abordaje es global e implica el correcto diagnóstico etiológico, los tratamientos de mantenimiento y la educación constante del paciente.

Además de incluir los tratamientos sistémicos clásicos para el eczema grave, lógicamente el libro incluye ampliamente aquellos aspectos más novedosos vinculados a las nuevas terapéuticas disponibles, como los nuevos anticuerpos monoclonales y las pequeñas moléculas. Aunque en muchos casos este nuevo *pipeline*, fundamentado, entre otros, en la vía IL-4/13, la vía de la JAK-STAT o las alarminas, tiene como origen y punto de partida la dermatitis atópica, se encuentran en el momento actual en desarrollo para otras variantes de eczema con nexos patogénicos comunes. Este es el caso del eczema de manos, no solo aquel vinculado a la dermatitis atópica, sino al eczema de manos crónico independientemente de su origen irritativo o alérgico.

Esta obra es una impronta, una fotografía de un momento de gran interés en el propio concepto del eczema, en el que se aúnan el conocimiento acumulado en toda la historia de la dermatología con una puerta abierta al futuro, que ya es, en muchos casos, el presente.

Con toda la intención nos dirigimos a dermatólogos en formación y a dermatólogos titulados, tanto a expertos en eczemas/dermatitis de contacto como a dermatólogos generalistas, así como a otros facultativos o profesionales sanitarios interesados (p. ej., médicos de cabecera, pediatras, médicos de trabajo, enfermeros/as y técnicos de salud).

Como gran valor añadido, los editores queremos destacar que todo su contenido ha sido pensado, redactado y revisado por dermatólogos apasionados del eczema que, a los conocimientos adquiridos de estudio y colaboración en el seno del GEIDAC, añaden el resultado de años de experiencia y dedicación en la práctica clínica.

El GEIDAC agradece a SANOFI el apoyo económico al desarrollo de este libro.

**A.M. Giménez Arnau y J.M. Carrascosa**

# Eczema vs. dermatitis.

## Definición, características clínicas, clasificación, anatomía patológica y bases fisiopatogénicas del eczema

A.M. Giménez Arnau y L. Curto Barredo

El término eczema no ha de ser considerado como una enfermedad, sino como un síndrome. El motivo es la multiplicidad de sus causas. Así lo consideró Sézary y su afirmación «*La multplicité des causes de l'eczéma nous oblige à le considérer non comme une maladie mais comme un syndrome*» es, tras medio siglo, de la más estricta actualidad<sup>1</sup>.

### DEFINICIÓN DEL TÉRMINO ECZEMA

Vinculado desde hace siglos al lenguaje popular, el término «eccema/eczema», que deriva de un verbo griego que quiere decir «empezar a hervir», no ha estado definido de una forma única por las distintas escuelas dermatológicas a lo largo de los últimos años. Esta falta de unanimidad ha hecho que algunos autores promovieran su abolición del léxico de la dermatología, para sustituirlo por el término «dermatitis».

Creemos que el término «eczema» ha de ser mantenido en su estado actual, puesto que se refiere y tiene una significación anatomoclínica precisa. Las lesiones eczematosas se traducen en una serie de lesiones objetivables y definidas que se suceden temporalmente. Clínicamente, la vesiculación se precede de eritema, a veces incluso de edema. Las vesículas una

vez formadas se rompen y exudan, dejando pequeñas erosiones que evolucionan a costras. Más tarde se sigue de descamación y a veces de liquenificación. La erupción se caracteriza por la producción ininterrumpida de vesículas que aparecen de una forma irregular, unas tras las otras, evolucionando cada una independientemente. Ello da lugar a la observación simultánea de distintas lesiones elementales en el mismo paciente. Las lesiones se pueden distribuir de una forma difusa o bien agrupadas formando placas de bordes irregulares y/o bien definidos, dependiendo del tipo de eczema y del agente etiológico responsable. La dermatosis es pruriginosa, especialmente en presencia de eritema, vesículas y escoriación, induciendo al rascado intenso. La evolución generalmente cursa a brotes y tiende a ser recidivante.

Histológicamente, según la visión inicial de Sézary<sup>1</sup>, el eczema es una «lesión inflamatoria de la piel, que inicia en la epidermis y que se caracteriza por edema y vesiculación y accesoriamente por acantosis y paraqueratosis, que se añaden a lesiones inflamatorias de la dermis». Esta definición es la resultante morfológica común a diferentes mecanismos fisiopatológicos y será descrita en profundidad a lo largo de este capítulo.

Esta definición de eczema permite comprender igualmente la evolución actual del léxico dermatológico. Se habla de eczema de contacto alérgico, pues esta afectación en estado puro manifiesta todas las características anatomoclínicas del eczema. Por otro lado, actualmente se prefiere el término dermatitis atópica al de eczema atópico para referirse al eczema constitucional, puesto que esta enfermedad se manifiesta junto con lesiones distintas a las del propio eczema que son importantes, tales como la xerosis o las reacciones vasomotoras aberrantes.

## DERMATITIS, DEFINICIÓN Y SIGNIFICADO

Los términos eczema y dermatitis tienden a usarse indistintamente, pero ¿se refieren a lo mismo? ¿Son sinónimos? ¿Pueden ser empleados de forma indistinta?

«Dermatitis» literalmente significa «inflamación de la piel», pero a menudo se usa en lugar del término «eczema» cuando hay una causa externa, como alergia de contacto o exposición a irritantes que provocan alteraciones epidérmicas, independientemente de si el patrón clínico-histológico es eczematoso o no. Los términos eczema y dermatitis se usan para el mismo patrón de inflamación en la piel, pero el patrón clínico, la investigación y las perspectivas de recuperación son diferentes. Así pues, creemos que no son términos que puedan ser empleados como sinónimos. Cada término tiene su lugar en el léxico dermatológico.

No existe consenso entre los expertos en la definición de dermatitis, eczema y sus subcategorías relacionadas. En este sentido se pronuncia el trabajo de Smith, et al.<sup>2</sup>. Estos autores sostienen que la «dermatitis» no cuenta con recursos sanitarios suficientes en comparación con otras enfermedades crónicas de la piel, precisamente por

**Tabla 1.** Afirmaciones formuladas para establecer la existencia o no de consenso en la definición y empleo del término «dermatitis» incluidas en el trabajo de Smith y Nedorost (2010) y distribuidas entre dermatólogos de los EE.UU.

– La dermatitis es cualquier inflamación de la piel
– Yo uso el término «dermatitis» como intercambiable con el término «eczema»
– Personalmente considero que el término «dermatitis» tiene un significado «amplio»/«específico»
– Creo que la mayoría de los dermatólogos consideran que el término «dermatitis» tiene un significado «amplio» o «específico»
– El término «eczema» abarca los siguientes términos: dermatitis atópica, dermatitis de contacto, hipersensibilidad a medicamentos y dermatitis ocupacional
– El término «dermatitis» abarca los siguientes términos: atópico, contacto, hipersensibilidad a medicamentos y profesional
– Considero la dermatitis de contacto como mi especialidad o como una de mis especialidades

*Adaptada de Smith, et al., 2010<sup>2</sup>.*

esta falta de definición. En su trabajo se marcaron como objetivo investigar cómo los dermatólogos definen el término «dermatitis» y determinar si existe un consenso sobre la definición de este término y otros términos relacionados. Para ello se realizó una encuesta de siete preguntas a dermatólogos en todo el país. Las preguntas formuladas se incluyen en la tabla 1. De los encuestados (n = 122), la mitad consideró que «dermatitis» es cualquier inflamación de la piel. Casi la mitad (47,5%) usaba el término indistintamente con «eczema». Prácticamente todos (> 96%) respaldaban la subcategoría «atópico» bajo los términos «dermatitis» y «eczema», pero las subcategorías de «contacto», «hipersensibilidad a medicamentos» y «profesional» estaban más ampliamente respaldadas bajo el término «dermatitis» que bajo el término «eczema». Más de la mitad (55,7%) personalmente consideraba que «dermatitis» tiene un

significado amplio, y aún más (62.3%) creían que los dermatólogos en su conjunto lo definen en términos generales. De acuerdo con lo descrito existiría una falta de consenso entre los expertos en la definición de «dermatitis» y «eczema».

El término «dermatitis» podría ser considerado en un sentido estricto y limitado, en cuyo caso sería equiparable al término «eczema». No obstante, si el término «dermatitis» se considera en un sentido amplio podría incluir cualquier «dermatitis de interfase», por ejemplo, el liquen plano.

En el mundo anglosajón se emplea habitualmente el término «dermatitis» para cualquier inflamación de la piel inducida por un agente ambiental o del entorno. Se refiere a una inflamación de la piel que comúnmente representa una respuesta alérgica frente a una variedad de agentes que incluyen agentes químicos (moléculas de bajo peso molecular), proteínas, bacterias y hongos.

Cuando consideramos la «dermatitis de contacto» nos referimos habitualmente a una reacción inflamatoria cutánea resultado de la exposición a irritantes (dermatitis de contacto irritativa) o a alérgenos (dermatitis de contacto alérgica). En la mayoría de los pacientes la dermatitis de contacto alérgica y la irritativa pueden ser clínicamente indistinguibles, especialmente si se manifiestan como un eczema. Incluso histopatológicamente no se aprecian marcadores diferenciales. Sin embargo, el mecanismo fisiopatogénico es distinto si se trata de una irritación o bien de un mecanismo alérgico más sofisticado de hipersensibilidad retardada<sup>3</sup>. Al margen de estas consideraciones, los alérgenos de contacto pueden inducir diferentes tipos de enfermedades cutáneas (Tabla 2) de carácter eczematoso y no eczematoso. En el concepto «dermatitis» se incluirían también aquellas otras entidades cutáneas no eczematosas provocadas por un agente ambiental. Estas entidades clínicas podrían clasificarse en

**Tabla 2.** Patrones clínicos que pueden ser inducidos por alérgenos de contacto

– Eczema
– Erosiones
– Ulceraciones
– Urticaria
– Eritema multiforme
– Púrpura
– Erupciones liquenoides
– Exantemas
– Eritrodermia
– Granuloma alérgico de contacto
– Linfocitoma
– Reacción sarcoidea
– Necrólisis tóxica epidérmica
– Dermatitis de contacto pigmentada
– Leucoderma de contacto
– Lesiones nodulares
– Reacciones de fotosensibilidad y fototoxia
– Síntomas generalizados
– Urticaria de contacto, que puede llegar a ser anafilaxia

ciertas circunstancias también como «dermatitis de contacto», dado el origen ambiental del agente causal.

La atopia, sin embargo, se considera inicialmente un estado de hipersensibilidad frente sustancias ambientales que pueden dar lugar a distintas enfermedades (eczema, asma o rinoconjuntivitis) y en la mayoría de los casos a una afectación sindrómica variada (respiratoria, gastrointestinal o cutánea)<sup>4</sup>. Existen múltiples términos para describir la inflamación crónica que sufre la piel con eczema atópico, entre otros, dermatitis atópica, dermatitis endógena, eczema endógeno o «neurodermatitis» (en tres países de habla alemana)<sup>5</sup>. Un grupo

europeo que reviso la nomenclatura en 2001 acuñó el término «eczema atópico/síndrome dermatitis»<sup>6</sup>. Si bien existe controversia en relación con el empleo del término de eczema atópico vs. dermatitis atópica, puede servir de referencia la decisión tomada en la redacción de las más actuales guías de manejo terapéutico. Estas guías se titulan «EDF - *Guidelines for treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis)*», dando opción a emplear ambos términos en la actualidad<sup>7</sup>.

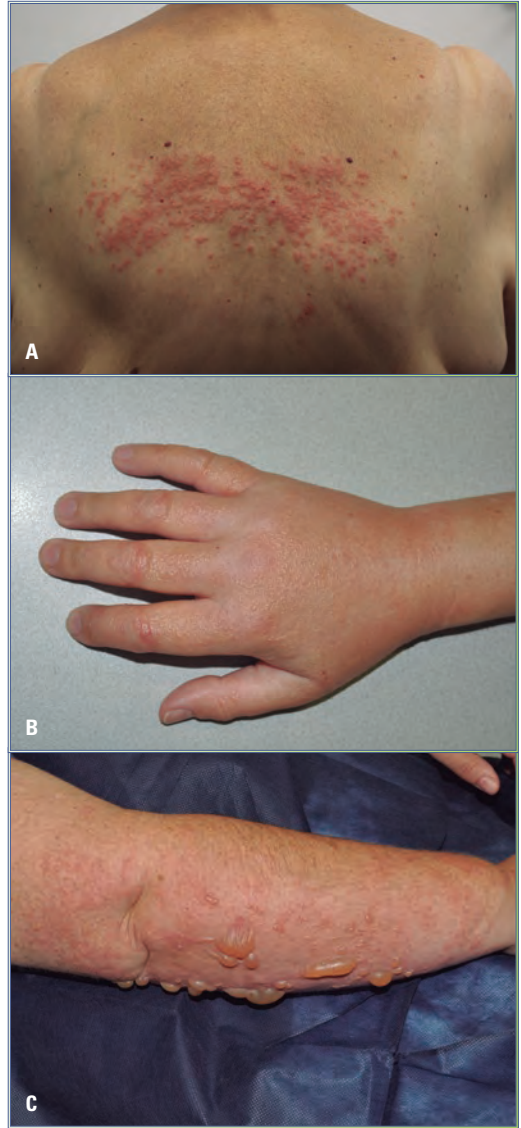
### ASPECTOS CLÍNICOS FRECUENTES DEL SÍNDROME CUTÁNEO DENOMINADO ECZEMA

De acuerdo con el curso clínico vamos a describir las características del eczema agudo, el eczema crónico, el eczema liquemificado y el eczema sobreinfectado<sup>8</sup>.

#### Eczema agudo

El eczema agudo es una dermatosis de aparición habitualmente súbita. Se caracteriza por placas eritematosas, infiltradas y edematosas con bordes bien delimitados y habitualmente pruriginosas.

Por encima de este eritema, más o menos indurado, se desarrollan un número variable de lesiones elementales características del eczema. Se trata de vesículas claras del tamaño de la cabeza de una cerilla, desde menos de un milímetro hasta unos 5 milímetros. Las vesículas suelen mantenerse aisladas unas de las otras o bien confluyen formando pequeñas ampollas (eczema vesículo-ampollar). Ocasionalmente, el eczema se caracteriza por la presencia de ampollas voluminosas y traslúcidas (eczema ampollar). Se acompaña frecuentemente de un edema muy importante, especialmente, por ejemplo, en los párpados o en el escroto (Fig. 1). Las características descritas no se observan en



**Figura 1.** Eczema agudo. **A:** placa constituida por pápulas infiltradas pruriginosas que confluyen formando pequeñas placas secundarias al contacto con una hiedra correspondiente a una fototoxicia. **B:** erupción aguda sobre base eritematosa, las vesículas pruriginosas tienen un contenido seroso transparente y se han desarrollado simultáneamente cuatro días después de haber pintado la casa y haber empleado sustancias irritantes. **C:** erupción aguda sobre base eritematosa de ampollas desarrollado en la zona de la piel expuesta al sol en la que previamente se había aplicado sobre la piel etofenamato, fotoalergia.



todas las ocasiones. Algunos eczemas agudos son más discretos, caracterizándose por prurito, eritema y una discreta infiltración papulosa. Las vesículas pueden ser muy limitadas y se precisa una búsqueda minuciosa de estas empleando la lupa, especialmente en el borde de la lesión.

A veces, el eczema vesiculoso o vesículo-ampollar puede evolucionar hacia la descamación progresiva sin exudación. En otras ocasiones, las vesículas se rompen y muestran una exudación serosa más o menos abundante, hablamos entonces de eczema exudativo. El líquido del exudado es transparente o discretamente amarillento. Observándolo atentamente se percibe que el eczema está cubierto de pequeñísimas ulceraciones puntiformes, que reciben el nombre de «*puis eczématiques de Devergie*». Es a través de estos pozuelos por donde se desprende de forma incesante la serosidad. Las erosiones confluyen a veces en amplias zonas desnudas de la piel.

El término de eczema subagudo es artificial y se refiere a la evolución que un eczema agudo hace hacia un secado progresivo. Las placas eritematosas se cubren de pequeñas costras y descamación.

### **Eczema crónico**

El eczema crónico es un eczema seco, formado por placas eritemato-descamativas, mal delimitadas y habitualmente pruriginosas. La descamación suele ser fina, furfurácea en unos casos y más intensa con descamación más espesa y de mayor tamaño en otras ocasiones. El eczema suele evidenciar estrías que son secundarias al rascado. La epidermis se rompe y descama de forma continua (Fig. 2).

### **Eczema liquenificado**

El eczema liquenificado es un eczema de muy larga duración. Puesto que se carac-

teriza por un picor constante y muy intenso el rascado suele ser continuo e incesante. El cuadro clínico resultante se caracteriza por placas bastante bien circunscritas, de coloración rosada o rojo intenso, incluso ligeramente violáceo. El tegumento está engrosado e infiltrado entrecruzado por una rejilla de estrías blancas. Frecuentemente se fisura, especialmente en los pulpejos de las manos, periunguealmente o en palmas y plantas de los pies. En esta circunstancia el dolor se añade al prurito. Sobre este fondo liquenificado, se pueden observar vesículas agrupadas que corresponden a las fases más evolucionadas y más agudas del eczema. Ocasionalmente y secundario al rascado constante se desarrollan nódulos sobre las placas liquenificadas lesiones características de prurigo (Fig. 3).

### **Eczema sobreinfectado**

Cualquier tipo de eczema es susceptible de infectarse. Se habla entonces de eczema impetiginizado. La exudación pierde su carácter seroso, deviene purulento. Las placas de eczema se recubren de costras gruesas y melicéricas, amarillentas. En algunos casos el eczema se acompaña de adenopatías dolorosas del territorio linfático aferente e incluso puede acompañarse de febrícula. La sobreinfección puede enmascarar el eczema subyacente.

## **HISTOPATOLOGÍA DEL ECZEMA**

Aunque literalmente, «*dermatitis*» significa inflamación de la piel, el término diagnóstico «*dermatitis*» se refiere a un grupo de entidades bien definidas que clínicamente muestran las características antes descritas y que histológicamente muestran cambios histopatológicos tanto en la epidermis como en la dermis. Los distintos tipos clínicos de eczema/dermatitis excepcional-

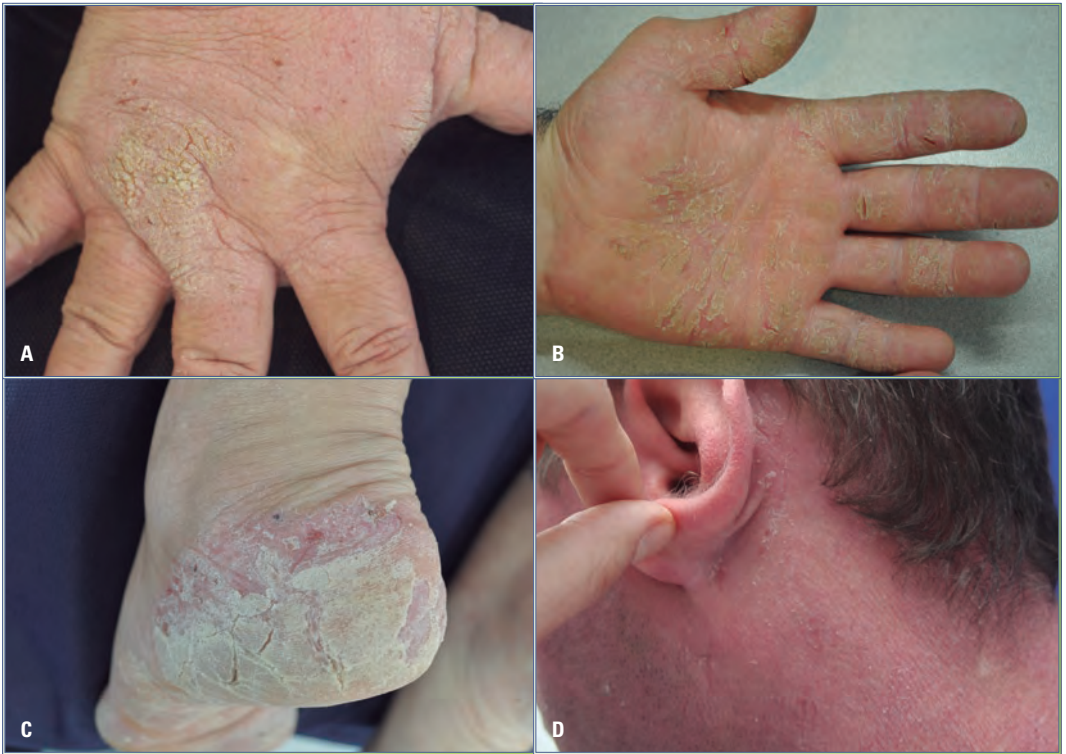


**Figura 2.** Eczema agudo escoriado. **A:** vesículas pruriginosas escoriadas de aparición brusca en la cara de un paciente de constitución atópica que entra en diagnóstico diferencial con una primoinfección herpética; se trata de un eczema. **B:** placa eritematosa y pruriginosa que muestra pápulas escoriadas secundarias al rascado en el dorso de la mano, precedidas de vesículas, la piel engrosada evoluciona descamando. **C:** placa eritematosa y pruriginosa que muestra vesículas y pápulas escoriadas secundarias al rascado en la fosa antecubital, la piel engrosada evoluciona descamando; su aparición es bilateral y propia de una dermatitis o eczema atópico. **D:** placas eritematosas y pruriginosas que muestran vesículas y la piel engrosada evoluciona descamando; su aparición es bilateral y secundaria, en las áreas no protegidas por guantes, al contacto con glutaraldehído empleado en el procesos de desinfección de material médico.

mente muestran una histopatología que permite la diferenciación diagnóstica entre los diferentes tipos. El eczema/dermatitis muestra microvesículas espongióticas o macrovesículas en las formas agudas y acantosis con paraqueratosis en las formas crónicas.

En las formas agudas de eczema/dermatitis predominan las vesículas y las ampollas intraepidérmicas. Se observa edema intercelular, espongiosis, así como edema intracelular presente en la epidermis

rodeando las vesículas. Si el número de vesículas es grande y el edema intracelular es pronunciado se objetiva una degeneración reticular de la epidermis. Las vesículas y las ampollas se encuentran separadas por septos muy finos constituidos por células epidérmicas edematosas formando ampollas multiloculares. Este componente epidérmico puede verse permeado por un infiltrado inflamatorio característico (exocitosis) de células mononucleares predominantemente

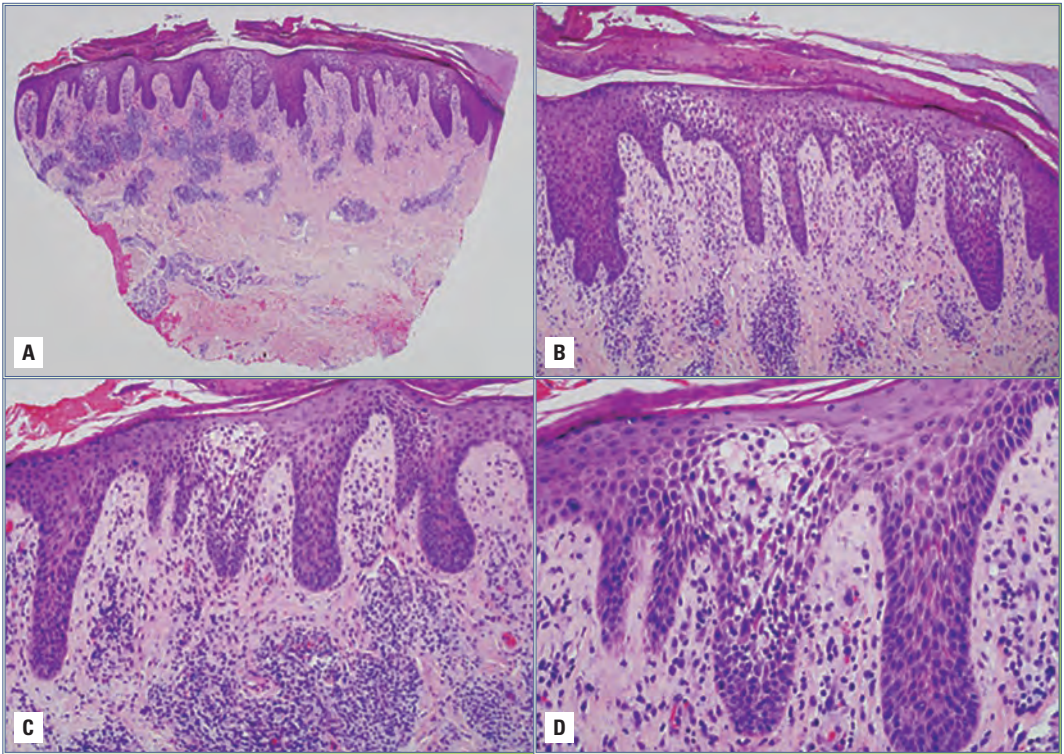


**Figura 3.** Eczema crónico. **A:** placa eritematosa muy pruriginosa que ha evolucionado por el rascado crónico a una placa hiperqueratósica engrosada y descamativa; la localización es propia del eczema atópico de los niños. **B:** desde hace meses, placas eritematosas que muestran una hiperqueratosis fisurada afectando las palmas y la cara anterior de los dedos, es un eczema liquenificado. El prurito se acompaña también con dolor. No hay lesiones similares en otras zonas del cuerpo. El paciente trabaja en la construcción. **C:** eczema crónico y fisurado sobre una base eritematosa donde previamente se han observado vesículas de contenido seroso, secundariamente aparecen fisuras. **D:** eczema fisurado retroauricular crónico sobre una piel eritematosa engrosada e infiltrada que se extiende por amplias áreas de la superficie corporal en un paciente con dermatitis atópica.

linfocitos. Las lesiones más evolucionadas pueden mostrar polimorfonucleares, especialmente en el estrato córneo. Linfocitos, polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos se acumulan en las vesículas espongiótica (exocitosis). Los pozuelos de Devergie, consecutivos a la ruptura de las vesículas espongióticas, se observan como perforaciones de la epidermis. Por debajo de las papilas dérmicas existen orificios intraepidérmicos con restos celulares por donde se cuela la serosidad de la dermis papilar.

El estrato córneo puede ser paraqueratósico y contener agregados coagulados de plasma, sustrato de las costras. La dermis superficial muestra dilatación vascular, edema y un infiltrado inflamatorio mononuclear alrededor de los capilares superficiales penetrando en la epidermis (exocitosis).

En las formas crónicas se observa menos espongiosis y vesiculación. El estrato córneo de la epidermis se engruesa, se observa una acantosis que puede ser moderada o bien marcada con elongación de



**Figura 4.** Histopatología del eczema. **A:** eccema agudo infiltrado inflamatorio linfocitario de dermis superficial y profunda de predominio perivascular y con permeación epidérmica. **B:** despegamiento queratinocitario intraepidérmico propio de la espongiosis, discreta acantosis epidérmica y paraqueratosis. **C:** se observa edema intercelular, espongiosis así como edema intracelular presente en la epidermis rodeando las vesículas. **D:** las vesículas y las ampollas se encuentran separadas por septos muy finos constituidos por células epidérmicas edematosas formando ampollas multiloculares. Este componente epidérmico puede verse permeado por un infiltrado inflamatorio característico (exocitosis) de células mononucleares predominantemente linfocitos.

las crestas interpapilares. Se observa también hiperqueratosis con áreas de paraqueratosis. Una leve espongiosis puede estar presente, pero no se observan vesículas. La vacuolación intracelular puede ser el resultado no de edema, sino del acúmulo de glucógeno. El infiltrado inflamatorio generalmente tiene una distribución perivascular de la dermis superficial, siendo el infiltrado y el edema más discreto. La exocitosis puede estar ausente. El número de capilares aumenta y sus paredes pueden observarse engrosadas. Incluso puede verse un incremento del

colágeno, manifestándose como fibrosis en la dermis superficial incluyendo las papilas. Las lesiones pueden incluso adoptar un aspecto psoriasiforme, con hiperplasia epidérmica, crestas epidérmicas elongadas y engrosadas, de tamaño variable, acantosis e hiperqueratosis focal (Fig. 4).

#### CLASIFICACIÓN DEL ECZEMA

Clásicamente los eczemas se clasifican en dos grandes categorías: aquellos eczemas desencadenados por factores ajenos

**Tabla 3.** Clasificación del eczema/dermatitis

<b>1. De contacto</b>
1.1. Alérgico – Sensibilización alérgica frente a moléculas de bajo peso molecular y proteínas, principalmente por contacto con la piel
1.2. Irritativo* – Inducido por irritantes
1.3. Fotocontacto – Fototoxía • Mecanismo tóxico combinado con radiación ultravioleta – Fotoalérgica • Mecanismo de sensibilización alérgica tras exposición a radiación ultravioleta A
<b>2. Atópico</b>
Vinculado a una constitución atópica multifactorial
<b>3. Otros</b>
3.1. Numular – Multifactorial
3.2. Dishidrosis y eczema dishidrótico – Multifactorial
3.3. Microbiano – Reacción inflamatoria (ide) frente a bacterias, hongos o parásitos
3.4. De estasis (varicoso) – Multifactorial
3.5. Nutricionales o metabólicos – Déficit nutricional
3.6. Asteatótico (craquelé) – Disminución de los lípidos de superficie
3.7. Diseminación secundaria de un eczema o autoeczematización – Multifactorial
3.8. Seborreico <sup>†</sup> – Reacción inflamatoria frente a <i>Pityrosporum</i>

\*El eczema irritativo, si bien se denomina comúnmente «eczema», no sigue la secuencia clínico-patológica típica descrita anteriormente.

<sup>†</sup>El eczema/dermatitis seborreica se tiende a clasificar actualmente como una entidad eritemato-descamativa vinculada a las «pityrosporiasis».

al propio individuo (exógenos) y aquellos cuyo origen, en parte debido al desconocimiento, sería inherente al individuo (endógeno). Dados los conocimientos fisiopatogénicos, la clasificación actual que enmarcaría el eczema de contacto como exógeno y al eczema atópico como endógeno está obsoleta y no se ajusta a la realidad.

Ante cualquier reacción eczematosa, el clínico debiera saber identificar aquellos factores ambientales o exógenos implicados. Para comprender la dificultad de la clasificación adecuada de los eczemas es importante conocer los dos tipos más importantes. Estos son el eczema de contacto alérgico y la dermatitis atópica. La tabla 3 incluye una propuesta de clasificación del eczema.

Este libro incluye capítulos que desarrollarán cada uno de los diferentes tipos de eczema desde el punto de vista epidemiológico, clínico, diagnóstico y terapéutico. En la clasificación se incluyen enfermedades que no muestran una entidad anatomoclínica propia del eczema tal cual lo hemos descrito anteriormente, como es el caso del eczema de contacto irritativo o el eczema/dermatitis seborreica que muestran peculiaridades clínica y patogénicas que serán discutidas individualmente.

## **BASES FISIOPATOGÉNICAS DEL ECZEMA**

Si bien el eczema puede ser considerado como un síndrome cutáneo que es expresión de diferentes entidades y que cursa con un patrón clínico-patológico que le es propio y peculiar, los distintos tipos de eczema responden a etiologías distintas y habitualmente tienen un carácter multifactorial. Aunque una placa de eczema de contacto alérgico pueda ser indistinguible de una placa de eczema atópico, es evidente que se trata de enfermedades distintas para cuyo diagnóstico entra en consideración la localización, el curso y el agente responsable. El agente etiológico condiciona la fisiopatogenia del eczema y traduce por consiguiente un comportamiento específico desde el punto de vista molecular de los agentes implicados en la respuesta inflamatoria. Aunque anatomopatológicamente el eczema de contacto alérgico puede ser idéntico a un eczema atópico, el patrón inflamatorio y mecanismo inmunitario implicado es distinto tanto desde el punto de vista celular como molecular.

### **Eczema de contacto irritativo**

Algunos autores excluirían de la clasificación clásica de eczema la dermatitis de

contacto irritativa alegando que clínicamente la dermatitis de contacto irritativa se expresa de forma extremadamente variable, mostrando desde quemaduras a cuadros cutáneos de eczema indistinguibles del eczema de contacto alérgico agudo y crónico. Tras la exposición a una sustancia irritante cualquier sujeto puede reaccionar mostrando un eczema irritativo, se trata de un fenómeno vinculado a la naturaleza intrínseca del compuesto químico y es dependiente de la dosis. Inicialmente, se produce un daño epidérmico que provoca una destrucción de la función barrera cutánea y posteriormente se produce una activación inespecífica de la respuesta inmunitaria innata y la liberación de citocinas proinflamatorias. Ello amplifica la reacción inflamatoria mediante la liberación de quimiocinas que provocan vasodilatación e infiltración celular (p. ej., linfocitos, eosinófilos, macrófagos, neutrófilos y linfocitos T) en la epidermis y la dermis. Como consecuencia de la irritación se daña la epidermis, objetivándose espongiosis, microvesiculación, eritema, induración y edema. La expresión clínica es muy variable y frecuentemente indistinguible del eczema de contacto alérgico.

### **Eczema de contacto alérgico**

El eczema de contacto alérgico puede mostrar todas las características del eczema de contacto irritativo, pero de forma acelerada y aumentada debido a la implicación de linfocitos T memoria reactivos frente a alérgenos. La liberación de citocinas proinflamatorias localmente, como el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), la interleucina (IL) 4 y la IL-17, amplifica la reactividad inflamatoria. Sin embargo, no todos los individuos somos capaces de desarrollar una sensibilización por contacto frente a moléculas de bajo peso molecular o bien proteínas por medio de mecanismos de

hipersensibilidad retardada o inmediata. La sensibilización por contacto es personal y no es dependiente de la dosis. La sensibilización por contacto propia del eczema de contacto alérgico es el modelo más clásico de hipersensibilidad retardada de tipo IV. No obstante, los alérgenos de contacto también pueden desarrollar eczema por mecanismos de hipersensibilidad inmediata, por ejemplo, síndrome de la urticaria de contacto. Los alérgenos de contacto cuando penetran en la piel (haptenos, prehaptenos y prohaptenos) son captados por los distintos componentes cutáneos, adquiriendo capacidad antigénica. La mayoría de los alérgenos de contacto pueden formar complejos covalentes hapteno-complejos transportadores espontáneamente, sin embargo, algunos precisan una activación. Los alérgenos de contacto que precisan ser activados fuera del cuerpo, por ejemplo, por radiación ultravioleta o por el oxígeno, se denominan prehaptenos. Los alérgenos que dependen de una activación dentro del cuerpo se denominan prohaptenos. El prohapteno más clásico es la *p*-fenilendiamina que precisa oxidarse por una *N*-acetiltransferasa. Los alérgenos de contacto son procesados por las células epidérmicas presentadoras de antígenos, principalmente las células de Langerhans. Estas células presentadoras de antígeno migran a los ganglios linfáticos aferentes regionales asentándose en las áreas paracorticales dando lugar al desarrollo clonal de linfocitos T memoria. En los individuos no sensibilizados la frecuencia de linfocitos T con cierta especificidad es inferior a uno por millón. En la zona paracortical existen las condiciones óptimas para que el alérgeno en las zonas interdigitadas localicen células T vírgenes (*naïve*) que reconozcan específicamente el alérgeno unido al sistema mayor de histocompatibilidad de la célula de Langerhans. La morfología dendrítica de

las células presentadoras de antígeno facilitan los múltiples contactos llevando a la activación de linfocitos T específicos de alérgeno. La proliferación específica de linfocitos T en los ganglios de drenaje se apoya en la IL-1, liberada por las células presentadoras de alérgeno. Los linfocitos T activados producen algunos factores de crecimiento, incluida la IL-2. Los linfocitos T memoria son posteriormente liberados por vía eferente linfática hacia la sangre e inician una recirculación constante. La cantidad de células T memoria específicas en la sangre pueden aumentar siendo una por cada mil. Estas células muestran receptores moleculares que facilitan su migración tisular, en concreto el antígeno cutáneo linfocitario, que facilita su epidermotropismo. En ausencia de contacto con el alérgeno, su frecuencia disminuye gradualmente en las siguientes semanas y meses, pero no desaparece por completo. Una vez sensibilizado el sujeto se inicia la fase efectora, que se manifiesta cuando el individuo se reexpone al alérgeno frente al que se ha sensibilizado. La respuesta efectora es capaz de reproducir el eczema en áreas de exposición al alérgeno de contacto que no son necesariamente la zona cutánea por medio de la cual se adquirió la sensibilización. La totalidad del tegumento cutáneo es capaz de desarrollar eczema que depende no solo del incremento de la frecuencia de células T específicas, y de su capacidad migratoria alterada, sino de su bajo umbral de activación. Así, en la piel las células presentadoras de antígeno y las células T específicas conjuntamente dan lugar a la activación local de citocinas y liberación de quimiocinas. La liberación de estos mediadores, muchos de los cuales tienen una acción proinflamatoria, favorece la llegada de más células inflamatorias amplificando la liberación local de mediadores. Ello lleva al desarrollo de una reacción

eczematosa que alcanza su máximo entre las 18 y 72 horas. La exposición repetida al alérgeno de contacto lleva a la perpetuación de la reacción eczematosa. El conocimiento de la fisiopatogenia del eczema de contacto alérgico sustenta la utilidad de la prueba de provocación cutánea diagnóstica, la prueba del parche o prueba epicutánea.

### **Eczema/dermatitis atópica**

En la etiopatogenia del eczema o dermatitis atópica participan fundamentalmente tres factores: la predisposición genética individual, la disfunción de la barrera cutánea y defectos en la inmunidad innata y adaptativa. La alteración de la barrera cutánea y las alteraciones en el sistema inmunitario son los trastornos principales en el desarrollo de la dermatitis atópica, pero no se conoce bien el orden de esta relación<sup>9-11</sup>.

El gen de la filagrina, mutado en un 10-30% de los pacientes con dermatitis atópica, se ha implicado en la diferenciación epidérmica y es uno de los factores causales mejor conocidos de la disfunción de la barrera cutánea en los pacientes atópicos. El déficit de filagrina produce una disminución de la hidratación del estrato córneo y una alcalinización del pH normal de la piel que facilitará la colonización por microorganismos, la penetración de alérgenos y liberación de citocinas proinflamatorias, contribuyendo a la inflamación de la piel. La piel de los pacientes atópicos también presenta anomalías en la composición de los lípidos (ceramidas) y de las proteínas de unión fuertes (claudinas y ocludinas), lo que lleva a un aumento de pérdida transepidérmica de agua y contribuye a la alteración de la barrera cutánea.

Por otro lado, en las lesiones agudas de eczema o dermatitis atópica se carac-

teriza por una inflamación constituida principalmente por linfocitos T con un predominio de respuestas de tipo adyuvante 2. Este hecho conlleva que citocinas inducidas por los linfocitos T adyuvantes (*helper*), Th2, como IL-4, IL-5, IL-13 e IL-31 son responsables de la reacción inflamatoria. Estas citocinas van a producir una alteración de la barrera cutánea por varios mecanismos: a) disminución de los péptidos antimicrobianos, b) disminución de la diferenciación epidérmica, c) alteración del metabolismo lipídico, d) disminución de la expresión de filagrina, loricrina e involucrina, y e) aumento de degradación de los corneodesmosomas.

La disminución de los péptidos antimicrobianos (catelicidina y beta-defensinas) lleva a una alteración en la inmunidad innata y una menor respuesta frente a los microorganismos. Esta pérdida de biodiversidad de microorganismos contribuye a un mayor porcentaje de infecciones cutáneas en estos pacientes (tanto bacterianas [*Staphylococcus aureus*], como fúngicas y víricas). Además, los péptidos antimicrobianos pueden inducir la producción de diferentes citocinas proinflamatorias por parte de los queratinocitos: IL-25, IL-33 y linfopoyetina estromal tímica. Estas van a actuar sobre linfocitos innatos de tipo 2 produciendo citocinas Th2 como IL-4, IL-5 e IL-13.

Simultáneamente, la disfunción de la barrera cutánea va a permitir la penetración de alérgenos y microorganismos, los cuales serán capturados y procesados por células presentadoras de antígeno profesionales (células de Langerhans) y a continuación migrarán hacia los ganglios linfáticos más cercanos donde van a presentar los antígenos a los linfocitos T vírgenes (*naïve*) CD4+. Estos linfocitos T vírgenes (*naïve*) se van a activar y diferenciar hacia células Th2 en procesos que dependen de la IL-4. A continuación, los



linfocitos Th2 recién generados viajan a través de la sangre y la linfa nuevamente hasta la piel, donde infiltran de manera masiva tanto la dermis como la epidermis, generando una gran inflamación.

En pacientes atópicos se ha observado un aumento de la densidad de fibras nerviosas de la epidermis y un incremento de mediadores del picor como la IL-31, así como una sensibilización central aumentada al picor. Estos cambios, junto con la inflamación persistente de la piel, producen un picor que puede llegar a ser muy intenso y conducen al rascado continuo de las lesiones y a la cronificación/liquenificación del eczema.

En esta fase tardía, el infiltrado inflamatorio se vuelve más complejo con aparición, además de las células Th2, de otras células Th1, Th17, Th22 y Th9, que van a producir nuevas citocinas (p. ej., IL-22, IL-17, IL-1, IL-6, IFN- $\gamma$  e IL-9).

En resumen, la piel del paciente con dermatitis atópica es una piel altamente inflamada de forma constante debido sobre todo a respuestas de Th2 mediada por citocinas como IL-4 e IL-13. Estos pacientes tienen una barrera cutánea permanentemente alterada y una inflamación cutánea crónica que se amplifica en el tiempo y produce picor, que es intenso, persistente y uno de los síntomas más difíciles de tratar. Debido a este picor, a veces incoercible, los pacientes atópicos entran en un círculo vicioso de picor-rascado que es difícil de romper y que conduce a la liquenificación de la piel y a la fase más crónica de la enfermedad. En esta última fase la inflamación ya no es de forma exclusiva por células Th2, sino que hay otras células implicadas como Th1, Th17 o Th22 que van a contribuir a perpetuar la inflamación y cronificar la enfermedad.

### **Dermatitis seborreica, eczema vs. pitirosporiasis**

El eczema/dermatitis seborreica se clasifica tradicionalmente como un tipo de eczema si bien se incluye también en el diagnóstico diferencial de las enfermedades eritemato-descamativas cutáneas. Existe controversia en el momento de considerar la dermatitis seborreica como un tipo de eczema. De hecho, la dermatitis seborreica muestra una clínica de eritema descamativo grasoso. Se afecta la cara, el cuero cabelludo y/o el área medioesternal y no es pruriginoso. Se considera que los primeros brotes de dermatitis seborreica de la primera infancia ocasionalmente pueden ser la primera manifestación de una dermatitis atópica. Actualmente se tiende a clasificar el eczema/dermatitis seborreica como una pitirosporiasis. Esta afectación banal pero recurrente estaría ocasionada por la flora micótica del género del *Pityrosporum*, saprofito de la piel humana. El *Pityrosporum ovale* se localiza preferentemente en la piel grasa y puede representar, en el cuero cabelludo, el 82% de la microflora. Esta teoría etiopatogénica se sustenta en distintos argumentos. Existe una concordancia topográfica de las lesiones y aquellas regiones del cuerpo en las que la densidad de levaduras del género *Pityrosporum* es mayor. Se observa un aumento de la proporción de estas levaduras respecto a la microflora total en la pitiriasis capitis y en la dermatitis seborreica. Los extractos de *Pityrosporum* tienen propiedades inmunogénicas y quimiotácticas. Se observan anticuerpos anti-*Pityrosporum* en los casos graves, habiéndose objetivado pruebas epicutáneas con *Pityrosporum* positivas. La dermatitis seborreica mejora con el tratamiento antifúngico tópico y sistémico.

Algunos aspectos que pueden ser contradictorios o apoyar una etiopa-

togenia mixta han de tenerse en cuenta, como el hecho de que también se obtiene una mejoría clínica con tratamientos que no están destinados a reducir la flora pitirospórica como agente causal, por ejemplo, la isotretinoína, y además se sabe que los imidazólicos tópicos tienen una actividad antiinflamatoria, por ejemplo, modulando los leucotrienos, entre otros mecanismos.

El cuadro histológico de la dermatitis seborreica no es diagnóstico. Podría decirse que se encontraría entre la psoriasis y eczema/dermatitis crónica. La capa córnea muestra áreas focales de paraqueratosis ocasionalmente con neutrófilos picnóticos parecidos a los microabscesos de Munro propios de la psoriasis. La epidermis muestra una acantosis moderada, con elongación de la *rete ridges* o crestas, y una espongiosis leve o moderada. Se puede observar exocitosis de células mononucleares en las áreas de espongiosis. La dermis muestra un infiltrado crónico moderado. La principal diferencia entre la psoriasis y la dermatitis seborreica es la presencia de espongiosis en el eczema seborreico.

## PRINCIPIOS BÁSICOS DEL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME ECZEMA

El tratamiento del eczema es el tratamiento de su causa siempre que sea posible. La causa del eczema a menudo no es investigada y el recurso más frecuente es adoptar un tratamiento sintomático. Esto es un error. Cuando se identifica la causa es posible diseñar un tratamiento específico que ha de ser simultáneo al tratamiento sintomático. Dado que el eczema es una reacción inflamatoria, es lógico que sea tratado con antiinflamatorios. Desde que en 1959 estuvieron a disposición de la dermatología los corticosteroides tópicos para

el tratamiento de la psoriasis, su empleo en otras enfermedades inflamatorias cutáneas como el eczema ha sido la norma y la primera elección terapéutica. Los corticosteroides tópicos se constituyeron en una revolución terapéutica. No obstante, su empleo precisa una estrategia compleja y evolutiva. No es válida la prescripción de cualquier tipo de corticosteroide. La estrategia terapéutica debe tener en cuenta la localización, el tipo y la causa del eczema. En su defecto, la curación con un tratamiento sintomático tiene el riesgo de rebrote al interrumpir el tratamiento antiinflamatorio. El tratamiento requiere ser adaptado regularmente en función del desarrollo cronológico de la fase de la reacción inflamatoria (aguda o crónica), del proceso de reparación, de la aceptabilidad del tratamiento y de las condiciones socioprofesionales del paciente.

El tratamiento del eczema agudo que se caracteriza por la exudación serosa tradicionalmente es abordado «secándolo». Ello implica no utilizar productos grasos oclusivos. La actitud clásica es prescribir, por ejemplo, lociones acuosas antisépticas con un efecto antiinflamatorio demostrado (hexamidina, clorhexidina, nitrato de plata 0,5% o permanganato potásico 1/20.000). Se aplican mediante compresas húmedas. También es útil el empleo de una «pasta al agua» que tiene efectos absorbentes y astringentes, contribuyendo a proteger la epidermis erosionada. Si se emplean corticosteroides tópicos en esta fase se recomiendan cremas hidrófilas una vez al día tras la loción antiséptica. Esta fase de tratamiento suele durar entre 5 y 10 días. Conviene respetar la reparación fisiológica cutánea que sigue a la fase inflamatoria aguda y que da lugar a la recuperación de la función barrera. Puede seguir a la aplicación de una loción antiséptica y corticosteroides tópicos el empleo una base neutra emoliente hasta la completa restauración de la piel.

El abordaje del eczema crónico tiene como objetivo la reducción de la reacción inflamatoria crónica y la reducción de la hiperplasia epidérmica. Ello implica un tratamiento inicial empleando corticosteroides potentes durante más tiempo. El tratamiento de ataque puede ser idéntico al del eczema agudo, pero con un excipiente de corticosteroide más graso. Ello no es un requerimiento absoluto si el corticosteroide tópico empleado es muy potente, pudiendo emplear una crema. Se recomienda disminuir la aplicación del corticosteroide paulatinamente.

Algunas consideraciones han de ser tenidas en cuenta en determinadas situaciones. Por ejemplo, en relación con la localización del eczema. La cara, los genitales y la piel de los pliegues (sobre todo en la infancia) requieren un uso prudente de los corticosteroides tópicos. En estas localizaciones de piel más fina o sensible, debemos elegir corticosteroides de baja potencia y tener en cuenta otros principios activos como los inhibidores de la calcineurina tópicos. Por el contrario, en las palmas y las plantas la penetración de muchos preparados tópicos es mediocre y por ello muchas veces se deben utilizar en oclusión para mejorar su absorción.

Cuando el eczema es muy extenso y la superficie que tratar es de más del 30% de la superficie corporal, se deben considerar los efectos sistémicos.

La mayoría de los eczemas son finalmente colonizados por las bacterias. En caso de que las lociones antisépticas sean insuficientes y para evitar la sobreinfección bacteriana muchos dermatólogos son partidarios de emplear simultáneamente antibióticos tópicos. No se trata de una práctica generalizada, salvo para la dermatitis atópica. Hemos de tener siempre en cuenta el riesgo de sensibilización de contacto frente preparados tópicos cuando el eczema es de tipo microbiano.

En otras ocasiones el eczema no responde a los tratamientos, lo que puede llevar a errores terapéuticos en cadena. En estas situaciones se tendrían que tener en cuenta algunos aspectos. Quizá el corticosteroide empleado no es lo suficientemente potente, o quizá el paciente haya desarrollado una hipersensibilidad a alguno de los tratamientos (antiséptico, biocida o al propio esteroide). Entonces se ha de modificar el conjunto del tratamiento interrumpiéndolo durante unos días y seguir empleando suero fisiológico u otra loción antiséptica. Quizá la ausencia de respuesta es debida a una sobreinfección, en cuyo caso se recomienda identificar el germen predominante y escoger un tratamiento adecuado a administrar por vía tópica o sistémica. Quizá la ausencia de respuesta es debida al carácter particularmente rebelde del eczema. Conviene comprobar que no exista una exposición permanente al agente causal del eczema, como puede ocurrir en los eczemas crónicos a metales por implantes de prótesis. Se requieren medidas de evitación del agente responsable y el empleo en su caso de tratamientos más complejos como la fototerapia o el tratamiento sistémico.

Los principales tratamientos sistémicos serán convenientemente repasados en un capítulo concreto, si bien lo más empleado son los corticosteroides, antibióticos, antihistamínicos, inmunosupresores/inmunomoduladores (metotrexato o ciclosporina A) o retinoides (acitretina, alitretinoína) (Fig. 5).

## CONCLUSIÓN

El eczema es un síndrome frecuente y forma parte del decálogo esencial de las enfermedades cutáneas inflamatorias. Esta entidad clínico-patológica se puede clasificar de acuerdo con su evolución,



**Figura 5.** Tratamiento del eczema. **A:** paciente afectada de eczema crónico de manos refractaria al tratamiento tópico con corticosteroides tópicos y sistémicos, emolientes e inhibidores de calcineurina. Eczema mantenido a pesar de las conductas de evitación de los alérgenos de contacto. **B:** aspecto de las manos tras seguir conductas de evitación de los desencadenantes ambientales irritantes y sensibilizantes, tras el empleo de ciclosporina. La paciente sufre recaídas periódicas y constituye un reto terapéutico.

localización y etiología, de forma peculiar orientando el diagnóstico hacia distintas enfermedades cutáneas que tienen un abordaje diagnóstico y terapéutico específico y en ocasiones muy sofisticado. El síndrome eczema/dermatitis, independientemente de su tipo y etiología, tiene

una carga de enfermedad importante, afecta a la calidad de vida de los pacientes y con implicaciones laborales reconocidas. La repercusión laboral puede ser directamente causal en caso que el agente responsable del eczema corresponda a una sustancia manipulada durante el trabajo (eczema de contacto irritativo o alérgico) o bien porque la extensión de la afectación cutánea impide desarrollar una vida normal (eczema/dermatitis atópica). En este capítulo se han revisado los aspectos más generales del síndrome eczema. En sucesivos capítulos de este libro se abordan los distintos aspectos del síndrome eczema en profundidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sezary A. En: Darier J, Sabourad R, Gougerot H, Milian G, editores. Nouvelle pratique dermatologique. Tome V. París: Masson; 1936.
2. Smith SM, Nedorost ST. "Dermatitis" defined. *Dermatitis*. 2010;21(5):248-50.
3. Rustenmeyer T, van Hoogstraten IMW, von Blomberg BME, Gibbs S, Scheper RJ. Mechanisms of irritant and allergic contact dermatitis. En: Duus Johansen J, Frosch PG, Lepoittevin JP, editores. *Contact Dermatitis*, Fifth edition. Berlín, Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. p. 43.
4. Ring J. Atopy: Condition, disease, or syndrome? En: Ring J, Przybilla B, Ruzicka T. *Handbook of atopic eczema*. 2nd. Ed. Berlín, Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. p. 7.
5. Schäfer T. Epidemiology of atopic eczema. En: Ring J, Przybilla B, Ruzicka T. *Handbook of atopic eczema*. 2nd. Ed. Berlín, Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. p. 21.
6. Schäfer T, Vieluf D, Behrendt H, Krämer U, Ring J. Atopic eczema and other manifestations of atopy: results of a study in East and West Germany. *Allergy*. 1996;51:532-9.
7. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, 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):657-68.
8. Saurat JH. Eczémas et dermatoses spongiformes. En: Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM, editores. *Dermatologie et Vénérologie*. 2 Edition. Masson; 1991. pp. 30-31.
9. Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, Kabashima K. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen*. 2017;37:14.
10. Otsuka A, Nomura T, Rerknimitr P, Seidel JA, Honda T, Kabashima K. The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Rev*. 2017;278(1):246-62.
11. Palomares O, Akdis M, Martín-Fontecha M, Akdis CA. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells. *Immunol Rev*. 2017;278(1):219-36.

# Dermatosis eczematosas, análisis de prevalencia, repercusión laboral y carga de enfermedad

J. Sánchez Pérez y M. Rodríguez Serna

## ECZEMA DE CONTACTO

- El eczema de contacto es un patrón clínico característico de respuesta inflamatoria que surge después del contacto de la piel y a veces de las mucosas con sustancias externas que pueden ser alergénicas e irritantes.
- El factor de riesgo más relevante para adquirir la alergia de contacto es la exposición al alérgeno en el ámbito recreativo, doméstico o laboral, que tras uno o reiterados y mantenidos contactos produce la sensibilización.
- El eczema de contacto irritativo es la forma más frecuente de eczema de contacto y supone hasta el 80% de los casos de eczema de contacto profesional.
- Al menos uno de cada cinco individuos de la población general tiene una alergia de contacto, pero la frecuencia de sensibilización depende de muchos factores, entre los que se encuentran la edad, el sexo y la localización geográfica.
- Los metales, los conservantes, las fragancias y la parafenilendiamina constituyen los grupos más frecuentes de alérgenos de contacto.
- Las fuentes de exposición más relevantes son la bisutería, los cosméticos, los medicamentos tópicos, los tintes

capilares y el calzado. Uno de los problemas emergentes de salud pública en la actualidad es la alergia de contacto a acrilatos.

- Los alérgenos implicados más frecuentemente en las dermatosis profesionales son la mezcla de tiuram, la metilisotiazolinona, la metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona (MCI/MI), el dicromato potásico y la resina epoxi.
- El eczema de contacto, especialmente el de origen profesional cuya localización predominante son las manos, tiene importantes consecuencias personales, repercusiones familiares y un enorme impacto socioeconómico.

## DERMATITIS ATÓPICA

- La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad compleja, de etiología multifactorial, provocada por una desregulación del sistema inmunitario y una disfunción de la barrera cutánea, influida por factores genéticos y ambientales.
- La prevalencia estimada de la DA varía según las fuentes consultadas entre un 15 y 20% en niños y el 1 y 3% en adultos. Con un aumento de su incidencia de dos a tres veces durante las últimas décadas en los países industrializados

- Su presentación clínica es heterogénea, con diferencias en la edad de inicio, localización y extensión de las lesiones, severidad, perfiles de sensibilización, persistencia de la enfermedad y presencia de comorbilidades.
- Un mejor conocimiento de la epidemiología de la enfermedad podría ayudar en un futuro a la realización de tratamientos más dirigidos y personalizados.
- La DA provoca un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y sus familiares. Además de los síntomas físicos, también aparecen problemas relacionados con la apariencia, con la consiguiente repercusión en la vida social (interrupción de su vida escolar y laboral, *bulliing*, impacto en la vida sexual y laboral, etc.).
- La DA provoca costes directos e indirectos derivados de la pérdida de días de trabajo y escuela.

Las dermatosis eczematosas se clasifican patogénicamente en dos entidades distintas igualmente importantes: el eczema de contacto y la DA. Son enfermedades que tienen una epidemiología distintiva, un perfil clínico característico y necesitan un manejo terapéutico individualizado. En este capítulo abordaremos los aspectos más importantes de la epidemiología de las dos entidades.

## EPIDEMIOLOGÍA DEL ECZEMA DE CONTACTO

### Introducción

Las principales aplicaciones de la epidemiología al campo del eczema de contacto alérgico son la evaluación del perfil de la alergia de contacto, la investigación de los cambios de tendencias en cuanto a alérgenos debidas a las diferencias de uso de productos y de hábitos poblacionales, la evaluación de factores implicados en la

fase de inducción y en el desarrollo del eczema, el análisis de la eficacia de las medidas de control de la alergia de contacto y de la enfermedad y, por último, la confirmación de la eficacia de las medidas preventivas como, por ejemplo, la limitación de los porcentajes máximos de determinados productos permitidos en algunos productos. A pesar de su importancia, los estudios epidemiológicos publicados en la población general son escasos y la mayoría de la información disponible proviene del conocimiento derivado de la epidemiología clínica, que recoge series de pacientes, casos clínicos y revisiones de los resultados de las pruebas epicutáneas de pacientes seleccionados, así como de determinadas profesiones.

El eczema de contacto muestra un patrón clínico característico de respuesta inflamatoria cutánea. Se desarrolla tras el contacto con agentes externos o ambientales, que pueden ser tanto alérgenos como sustancias irritantes, originando dos tipos de eczema de contacto, el alérgico y el irritativo. A menudo ambos eczemas coexisten en el mismo paciente, si bien tienen una patogenia diferente.

El eczema alérgico de contacto se diagnostica por un patrón clínico específico y por las pruebas epicutáneas relevantes. El alérgeno de contacto es relevante si los resultados de las pruebas explican la localización y la evolución temporal del eczema de contacto. A veces, unas pruebas epicutáneas positivas no las consideramos relevantes porque el resultado no explica la localización ni la evolución temporal de las lesiones. En otras ocasiones, los alérgenos probados son negativos, a pesar de estar ante un verdadero eczema de contacto alérgico. Esto sucede porque la sensibilidad y especificidad de las pruebas son aproximadamente del 70%, siendo solo la mitad de los resultados positivos relevantes<sup>1</sup>. En caso de tener relevancia hay que

considerar siempre la posibilidad de un eczema de contacto irritativo y/o una DA concomitante. El número de sustancias químicas que se pueden comportar como alérgenos de contacto superan actualmente el número de 5.000, pero en la práctica clínica únicamente se parchean sistemáticamente los incluidos en la serie basal, que en nuestro país<sup>2</sup> incluye a 32 alérgenos desde el año 2016. El término alergia de contacto se utiliza para describir las reacciones positivas a alérgenos de contacto en los pacientes o en la población parcheada sin tener en cuenta la relevancia en relación con el motivo de la consulta.

El eczema de contacto irritativo es más frecuente que el alérgico. Clínicamente puede ser similar o incluso superponerse al alérgico, sin embargo, las pruebas del parche o epicutáneas suelen ser negativas o bien positivas no relevantes. Cualquier sustancia que contacte con la piel puede comportarse como un irritante a dosis suficientes y cualquier persona puede sufrir irritación por la sustancia en cuestión.

Ambos patrones de eczema de contacto pueden estar originados o agravados por la actividad laboral, de ahí que sea también interesante conocer la epidemiología del eczema de contacto profesional. A pesar de que la exposición a alérgenos e irritantes son los factores de riesgo más importantes para la aparición del eczema de contacto, algunos individuos no desarrollan la enfermedad, y es probable que coexistan con otros factores endógenos, con una mayor susceptibilidad genética, por ejemplo, alteraciones en la capa córnea como el defecto de filagrina que favorezcan la aparición de lesiones de eczema de contacto.

La investigación epidemiológica del eczema de contacto en la población es un instrumento importante para conocer el perfil de la sensibilización de contacto de esta y poder tomar medidas en la prevención primaria y secundaria. Los datos

obtenidos de la experiencia clínica en unidades de alergia cutánea y de determinadas profesiones nos aproximan a la estimación de la sensibilización de contacto en la población, y nos permiten estimar sus consecuencias socioeconómicas negativas, tanto para el paciente como para la sociedad. La información de la epidemiología del eczema de contacto en este capítulo es limitada y los lectores interesados pueden ampliar la información en capítulos de libros de texto de eczema de contacto y en revisiones de la literatura<sup>1,3-5</sup>.

## **Eczema de contacto alérgico**

### *Prevalencia global*

La epidemiología de la alergia de contacto en la población general se ha estudiado con más interés en las últimas décadas. En una revisión de diferentes publicaciones de la epidemiología de la alergia de contacto se concluyó que la prevalencia global estimada en la población general correspondía a un 20,1% de los 20.107 parcheados<sup>2</sup>. En esta revisión, la prevalencia de la alergia de contacto en los adultos era del 21,4%, y en niños y adolescentes el porcentaje fue del 16,5%. En la población adolescente sueca la prevalencia también es elevada, con una reacción positiva en el 15,3% de los participantes a los 16 años<sup>4</sup>. La frecuencia de sensibilización en niños y adolescentes daneses es elevada, de un 25,1% entre 1 y los 17 años de edad<sup>5</sup>. En todas las etapas de la vida es frecuente la alergia de contacto, con un porcentaje similar de sensibilización de contacto.

Sin embargo, la frecuencia varía en función de la localización geográfica de la población, de la edad y el sexo, también por diferencias en el material y procedimientos de las pruebas, en el criterio de lectura de los parches y, sobre todo, por los distintos

patrones de exposición en función de las diferencias culturales. A pesar de estos factores, que traducen la gran heterogeneidad de la muestra, la prevalencia estimada de alergia de contacto en la población general para Europa, Norteamérica y Asia es similar. Los estudios europeos son los más numerosos, presentando uno de cada cinco individuos una alergia de contacto. La alergia de contacto está condicionada por la exposición aguda o reiterada y mantenida a fuentes de exposición en las que se encuentran los alérgenos de contacto. Los metales, los conservantes y las fragancias son los grupos de compuestos en el que se encuentran la mayor parte de los alérgenos de contacto<sup>2,6,7</sup>.

### **Sexo**

La prevalencia global de la alergia de contacto en la población general<sup>3</sup> es más frecuente en mujeres (27,9%) que en varones (13,2%). En las niñas las reacciones positivas son más frecuentes que en los niños, a expensas de la sensibilización al níquel<sup>5</sup>. Estas diferencias de sensibilización por sexo se pueden explicar por el diferente patrón de exposición en varones y mujeres. La moda del *piercing* y de la bisutería, el uso más frecuente de cosméticos y el calzado más ajustado son factores que favorecen la mayor sensibilización de contacto en mujeres. En varones adolescentes, el bálsamo del Perú es el alérgeno más frecuente, sin que se conozcan los motivos, pero es probable que sea una reacción cruzada a sustancias contenidas en cosméticos o productos químicos más utilizados en varones.

### **Edad**

Las diferencias en la frecuencia de la alergia de contacto entre adultos, adolescentes y niños en la población general no

fueron significativas, confirmando una elevada prevalencia en todos los grupos de edad<sup>3,5</sup>. El patrón de sensibilización es similar en adultos y adolescentes<sup>4</sup>. Las fuentes de exposición más frecuentes son la bisutería, los cosméticos (perfumes y conservantes) y el calzado en adultos y adolescentes. En niños, las fuentes de exposición que predominan son los metales, los pseudotatuajes de henna, la aplicación cada vez más precoz de los tintes capilares y los cosméticos<sup>5</sup>.

### **Localización**

Las localizaciones más frecuentes del eczema de contacto alérgico son las manos y la cara. Se ha tratado de correlacionar el tipo de alérgeno al que el paciente está sensibilizado con la localización del eczema con un éxito variable. El sulfato de níquel, el cloruro de cobalto, la mezcla de fragancias I y la metilisotiazolinona son los alérgenos más sensibilizantes<sup>6,7</sup>, pero no se ha podido correlacionar la alergia de contacto de estas sustancias con unas localizaciones determinadas. En relación con otros alérgenos menos frecuentes, se ha observado que la mezcla de tiuram es más frecuentemente positiva en pacientes con eczema de las manos. Los guantes de goma son una fuente de exposición frecuente al tiuram. Los tiuranes son un grupo de sustancias químicas utilizadas como aceleradores de la vulcanización durante el proceso de fabricación de los productos de goma, siendo su función acelerar la polimerización para conseguir unas propiedades físico-químicas adecuadas del producto final de goma. Desde hace unos años se están sustituyendo por otros aceleradores de la vulcanización, como la mezcla de carbas, que por un mecanismo redox puede convertirse en tiuranes. En el eczema localizado en los pies se encuentran reacciones positivas al mercaptobenzotiazol, a



la resina de butil-fenol-formaldehído, a la colofonia o al cromo. La fuente de exposición más probable es el uso del calzado de cuero que han sido curtidos con sales de cromo. Hay una correlación entre la para-fenilendiamina contenida en tintes capilares oxidativos y la localización del eczema en el cuero cabelludo. Los alérgenos de contacto asociado a los medicamentos tópicos (bálsamo del Perú, lanolina) muestran una buena correlación con el eczema de contacto en piernas.

La localización del eczema en las manos es un hecho habitual y tiene un gran impacto sobre la calidad de vida del paciente. En la etiopatogenia del eczema localizado en las manos coexisten en un mismo paciente factores desencadenantes o agravantes que son irritativos, alérgicos (a veces tras el contacto con proteínas), que, junto con la predisposición genética (en particular los antecedentes de atopía), explican la resistencia al tratamiento y su carácter crónico. Numerosos factores pueden contribuir a que el eczema aparezca en esta localización, siendo los factores irritativos los más importantes<sup>1</sup>. Se ha estudiado la epidemiología del eczema de manos en la población general<sup>8</sup>. En una revisión de los trabajos publicados se concluye que la prevalencia durante un año del eczema de manos en la población general es de alrededor del 10%, con predominio en mujeres (11,4%) en relación con varones (5,4%), siendo una enfermedad crónica que en muchos casos dura más de 10 años. Esta diferencia entre los sexos se explica por la más frecuente y reiterada exposición de sustancias potencialmente irritantes y sensibilizantes de la mujer en el ambiente doméstico y laboral. El eczema de manos es más frecuente entre los jóvenes, en pacientes con antecedentes de DA y en relación con el trabajo húmedo. La exposición profesional es claramente un factor de riesgo para desarrollar eczema de

manos. La gravedad del eczema de manos, así como los antecedentes de atopía, parece que se asocian a la persistencia del eczema de manos<sup>8</sup>.

### **Alérgenos de contacto**

Los alérgenos de contacto que sensibilizan frecuentemente en la población general adulta son el sulfato de níquel (11,4%), la mezcla de fragancias I (3,5%) el cloruro de cobalto (2,7%), el bálsamo del Perú (1,8%), el dicromato potásico (1,5%), la para-fenilendiamina (1,5%), la metilcloro/metilisotiazolinona (1,5%) y la colofonia (1,3%), según la revisión de diferentes trabajos publicados<sup>3</sup>. Los alérgenos de contacto que sensibilizan a la población general coinciden con los publicados en diferentes series de pacientes. La mayor parte de estos alérgenos se encuentran entre el Top-10 en el estudio multicéntrico realizado en el 2012 por los miembros del Grupo Español de Investigación en Dermatitis y Alergia de Contacto (GEIDAC), consecuencia del parcheo consecutivo de pacientes con eczema de contacto<sup>2</sup>, también en el grupo europeo *European Surveillance System on Contact Allergies* (ESSCA)<sup>6</sup> y en los resultados de la serie norteamericana<sup>7</sup>. En un estudio realizado en población de adolescentes, los alérgenos de contacto más frecuentes son el sulfato de níquel (7,5%), la mezcla de fragancias I, la resina de butil-fenol-formaldehído paraterciario, el cloruro de cobalto y la para-fenilendiamina<sup>4</sup>. En la tabla 1 se enumeran los 10 alérgenos más frecuentes en la población adulta, adolescente e infantil.

La elevada frecuencia de estos alérgenos de contacto en la población general y en las series de pacientes ocurre a pesar de la existencia de restricciones legales del contenido de algunos alérgenos en las fuentes de exposición, como el sulfato de níquel, el dicromato potásico, las

**Tabla 1.** Alérgenos de contacto más frecuentes en las diferentes etapas de la vida, en distintas edades

Niños (5)	Adolescentes (4)	Adultos (3*)
Sulfato de níquel	Sulfato de níquel	Sulfato de níquel
Mezcla de gomas negras	Mezcla de fragancias I	Mezcla de fragancias I
Cloruro de cobalto	Resina de butil-fenol-formaldehído	Cloruro de cobalto
Mezcla de caínas	Cloruro de cobalto	Bálsamo del Perú
p-fenilendiamina	p-fenilendiamina	Dicromato potásico
Mezcla de fragancias I	Colofonia	p-fenilendiamina
Colofonia	Lanolina	Metilcloroisotiazolinona/ metilisotiazolinona
Mezcla de fragancias II	Bálsamo del Perú	Colofonia
Dicromato potásico	Metilcloroisotiazolinona/ metilisotiazolinona	Resina de butil-fenol-formaldehído
Hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído	Dicromato potásico	Formaldehído

\*Incluye la mayoría de estudios en población adulta.

isotiazolinonas, los componentes de la mezcla de fragancias I y la parafenilendiamina. El factor de riesgo más relevante para adquirir la alergia de contacto es la presencia del alérgeno en el ámbito recreativo, doméstico o laboral, que tras uno o de reiterados y mantenidos contactos, produce la sensibilización.

El sulfato de níquel es el alérgeno más frecuente implicado en la alergia de contacto en diferentes poblaciones y en pacientes seleccionados parcheados para estudio del eczema de contacto. En España la sensibilización permanece estable en torno al 25%<sup>2,9</sup>. El níquel es un alérgeno muy ubicuo, que se encuentra en objetos muy utilizados que contactan con la piel, como la bisutería, botones, cremalleras y móviles entre otros<sup>9</sup>. En el año 1994 la Unión Europea (EU) aprobó la Directiva del Níquel, que desde el año 2000 es de cumplimiento obligado, y fue modificada en 2005 con la obligación formal que permite la liberación máxima en cualquier objeto

que perfora la piel hasta un máximo de 0,2 µg/cm<sup>2</sup>/semana. La elevada frecuencia de alergia de contacto al níquel puede explicarse por el escaso cumplimiento de la normativa por los fabricantes y distribuidores, y por factores socioculturales en el que el hábito de perforarse el lóbulo de la oreja está bien aceptado socialmente<sup>9</sup>.

La sensibilización de contacto al dicromato potásico es frecuente en la población general (1,5%) y en pacientes con eczema de contacto, siendo la clínica persistente en estos. En España la alergia de contacto al dicromato potásico fue del 4,96% en el año 2012<sup>2</sup>. El Grupo Norteamericano lo encuentra en el 1,7% de su serie en el periodo 2015-2016<sup>7</sup> y en el estudio ESSCA<sup>6</sup> la alergia de contacto fue del 3,3% durante el periodo 2013-2014. El dicromato potásico es un alérgeno que se encuentra en numerosas fuentes de exposición, destacando su presencia en el cemento y en el cuero, ya que mejora sus propiedades, aportando flexibilidad y durabilidad a los

objetos de piel. Un cambio de legislación en 1989 permitió reducir la concentración de cromo en el cemento al añadir sulfato ferroso, y como consecuencia disminuyó rápidamente el porcentaje de sensibilización en los trabajadores de la construcción en algunos países. Se ha publicado una normativa en la EU 301/2014 que establece desde el 2015 que los artículos de cuero en contacto con la piel no deben contener más de 3 ppm de cromo hexavalente.

El cloruro de cobalto tiene una frecuencia media de sensibilización en la población general del 2,7%. En España la alergia de contacto al cobalto ocupa el tercer lugar, con el 5,34% en el año 2012<sup>2</sup>, mientras que en EE.UU. supone el 6,2% durante el periodo 2015-2016<sup>7</sup>, y en la serie de la ESSCA<sup>6</sup> fue del 5,9% durante el periodo 2013-2014. Es un metal que se usa en aleaciones con otros metales y puede encontrarse en bisutería, pinturas, esmaltes, colorantes, cemento e incluso en tintes premetalizados para teñir los productos de cuero. Alrededor del 80% de pacientes con sensibilidad al cloruro de cobalto tiene reacción concomitante al sulfato de níquel o al dicromato potásico. No hay ninguna legislación que limite el uso de cloruro de cobalto en los objetos, y en la mayor parte de los casos se desconoce la relevancia, sobre todo cuando la sensibilización de contacto es aislada<sup>7</sup>. Es necesario mejorar el conocimiento de las fuentes de exposición y sensibilización al cloruro de cobalto.

Los marcadores de la alergia de contacto a los perfumes en la serie estándar son la mezcla de fragancias I, mezcla de fragancias II, el hidroxii-sohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído, el bálsamo del Perú y en ocasiones se considera también la colofonia. La prevalencia a fragancias en la población general es del 3,5% utilizando como marcador la mezcla de fragancias I. Alinaghi, et al. encontraron una prevalencia a la mezcla de fragancias II en la población general del

1,9%<sup>3</sup>. En los estudios realizados en pacientes con eczema de contacto en España, ESSCA y EE.UU. se ha observado que la cifra de sensibilización es más elevada<sup>2,6,7</sup>. Desde el 2005, la legislación europea obliga a especificar 26 de las fragancias en las etiquetas de los cosméticos y detergentes, si están presentes a una concentración superior al 0,001% (10 ppm) en los cosméticos que permanecen en la piel o al 0,01% (100 ppm) en los cosméticos que se aclaran con agua. En el periodo 2011-2015, en un estudio multicéntrico realizado en España, el 8,1% de 19.588 pacientes parcheados con la serie estándar española tuvieron una reacción positiva a los marcadores de fragancias<sup>10</sup>. Las pruebas epicutáneas realizadas con los 26 ingredientes de las fragancias que los fabricantes están obligados a etiquetar (de acuerdo con la legislación de la EU), muestran una reacción positiva a componentes no incluidos en la mezcla de fragancias I o en la mezcla de fragancias II, en el 22.7% de los 1.013 pacientes parcheados, y confirma que en nuestro medio el geraniol es el alérgeno de contacto más frecuente, seguido del hidroxii-sohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído. Los resultados son muy útiles para el manejo de los pacientes, que pueden utilizar perfumes o productos perfumados que no contengan el alérgeno específico al cual están sensibilizados. Es probable que la sensibilización de contacto al hidroxii-sohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído disminuya en los próximos años porque una directiva de la EU 2017/1410 prohíbe la presencia de esta sustancia en los cosméticos a partir del 2021. La colofonia es una compleja mezcla natural que procede del pino. Es una sustancia muy ubicua, y la sensibilización se puede adquirir en diferentes actividades realizadas tanto en casa como en el trabajo, aunque es difícil evaluar la relevancia. En los trabajos revisados la prevalencia a la colofonia en la población general es del 1,3%<sup>3</sup>. En las

publicaciones en series de pacientes en España, ESSCA y EE.UU. la sensibilización es más elevada, llegando al 2,9% en la serie de la ESSCA durante el periodo 2013/2014<sup>2,6,7</sup>.

La metilisotiazolinona y la MCI/MI son alérgenos de contacto que han causado una verdadera epidemia de sensibilización en los últimos años. En la población general la sensibilización a la MCI/MI es del 1,5%, pero el periodo de revisión<sup>3</sup> no incluye las investigaciones en las que se observa el incremento notable de alergia de contacto a la metilisotiazolinona, tras su introducción en el 2005 como conservante de los cosméticos. En España la alergia de contacto a la metilisotiazolinona y la MCI/MI alcanzó respectivamente el 8,37 y 5,22% en el año 2012<sup>2</sup>, mientras que en EE.UU. supuso el 7,3 y 13,4% durante el periodo 2015-2016<sup>7</sup>, y en la serie de la ESSCA<sup>6</sup> la frecuencia es del 7,4 y 10,7% durante el periodo 2013-2014. La diferencia significativa en la frecuencia entre población general y las obtenidas en la serie de pacientes se explica porque las isotiazolinonas son alérgenos potentes, que desencadenan en poco tiempo el eczema de contacto. En septiembre del 2014 la Comisión Europea prohibió la presencia de MCI/MI en cosméticos que permanecen en la piel, y restringió su concentración en los cosméticos que se aclaran con agua a un máximo del 0,0015%. Esta restricción fue seguida de la prohibición de la metilisotiazolinona en cosméticos que permanecen en la piel en 2016. Posteriormente a la entrada en vigor de estas normas se ha observado una disminución en la prevalencia de alergia de contacto a la metilisotiazolinona.

El formaldehído es un conservante que se utiliza para inhibir el crecimiento bacteriano en la fase acuosa en los cosméticos, en productos domésticos y en los industriales entre otros. Se utilizó frecuentemente a partir de 1950, y como consecuencia de ello se detectó una prevalencia

de la sensibilización de contacto elevada. Posteriormente se reguló la concentración de formaldehído en los productos y la alergia de contacto disminuyó. En la revisión de la alergia de contacto en la población general la sensibilización al formaldehído es del 1,2%, porcentaje muy similar al de series de pacientes parcheados. En la serie de la ESSCA<sup>6</sup> la frecuencia es del 1,5 y 1,8% durante el periodo 2013-2014 con el parche de formaldehído al 1 y al 2% en agua respectivamente. En España la alergia de contacto al formaldehído al 1% en agua es del 1,38% con relevancia clínica en más de la mitad de los casos<sup>2</sup>. Sorprenden los elevados porcentajes de sensibilización al formaldehído en EE.UU. que ha ido aumentando en la última década. En el periodo 2015-2016 la frecuencia es del 6,4% al utilizar el parche de formaldehído al 1% en agua y del 8,4% con el formaldehído al 2% en agua<sup>7</sup>. Con esta concentración pueden aumentar los parches irritativos, pero se ha demostrado la relevancia en las reacciones positivas. En los cosméticos que contengan más del 0,05% de formaldehído en su composición, debe ser declarado en sus ingredientes.

La parafenilendiamina es un alérgeno de contacto potente contenido en tintes capilares, pseudotatuajes de henna y en la tinción del cuero y textiles. La frecuencia de alergia de contacto en la población general es del 1,5%<sup>3</sup>, cifra inferior a la observada en las series de pacientes. En los países europeos la prevalencia fue del 3,3%<sup>6</sup> en el periodo 2013-2014, aunque en EE.UU. esta frecuencia fue mayor, con una prevalencia del 6,4%<sup>7</sup>. En España, en el estudio del 2012, la frecuencia fue del 4,5%, con relevancia clínica en más de la mitad de los casos<sup>2</sup>. Es posible que los hábitos sociales y la moda de la aplicación de los pseudotatuajes de henna contribuyan al elevado porcentaje en pacientes con eczema de contacto. En el 2009 se produjo una regulación oficial en la concentración máxima de

parafenilendiamina permitida en los tintes, pasando esta del 6 al 2%, sin que esta modificación haya tenido repercusión alguna en la prevalencia del eczema alérgico a la parafenilendiamina.

La resina de butil-fenol-formaldehído es un alérgeno de contacto que aparece entre los más frecuentes de la población general en adolescentes y adultos. Se usa principalmente como adhesivo uniendo las superficies de cuero y de goma, y se encuentra como un componente de los adhesivos de neopreno. La frecuencia de alergia de contacto en la población general es del 1,2%<sup>3</sup>, porcentaje similar a la observada en las series de pacientes. En los países europeos la prevalencia es del 0,7%<sup>6</sup>, aunque en EE.UU. esta frecuencia es mayor, con una cifra del 1,8% durante el periodo 2015-2016<sup>7</sup>. En España, en el estudio del 2012 la frecuencia fue del 1,47%, con relevancia clínica en algo más de la mitad de los casos<sup>2</sup>. No hay regulación oficial que controle la concentración de esta resina en diferentes objetos.

Las dermatosis profesionales pueden estar ocasionadas por algunos alérgenos de contacto que también afectan a la población general. De acuerdo con los resultados de la ESCCA durante el periodo 2002-2010<sup>11</sup>, los alérgenos de contacto incluidos en la serie basal que están implicados más frecuentemente en las dermatosis profesionales son los aceleradores de la vulcanización (mezcla de tiuram), los conservantes (metilisotiazolinona y MCI/MI, formaldehído, metildibromoglutaronitrilo), los metales (sulfato de níquel, cloruro de cobalto, dicromato potásico) y la resina epoxi. Estos alérgenos de contacto actualmente siguen teniendo un papel relevante en la etiología de las dermatosis profesionales<sup>12</sup>. Cuando hay sospecha de una dermatosis profesional, es importante complementar las pruebas epicutáneas basales, con series específicas y productos

utilizados en el trabajo. La alergia a la mezcla de tiuram es más frecuente en profesiones que usan habitualmente los guantes de goma. En la tabla 2 se expone los principales alérgenos de contacto y las profesiones con mayor número de dermatosis ocupacionales.

Uno de los problemas más relevantes de salud pública en la actualidad es la alergia de contacto a acrilatos<sup>13</sup>. Los primeros casos de alergia por acrilatos se describieron en un contexto ocupacional, afectando a odontólogos, técnicos dentales, traumatólogos, trabajadores de la industria de la imprenta, de la fibra de vidrio, o individuos expuestos a pinturas y pegamentos. Sin embargo, la aplicación de los acrilatos a la estética ungueal ha producido una epidemia de alergia de contacto en profesionales y usuarios que acuden a los salones de estética o los manipulan en su domicilio. Los esmaltes de duración prolongada, también denominados esmaltes semipermanentes o esmaltes permanentes contienen acrilatos. El éxito de la técnica es que consigue unos resultados estéticos excelentes, se realiza en 15-30 minutos y tiene un coste económico bajo. En una serie multicéntrica en España realizada entre 2013-2016 en pacientes con eczema de contacto se observó una frecuencia del 1,82% en 2.353 pacientes parcheados<sup>13</sup>. Los acrilatos más frecuentes fueron el 2-hidroxiopropil metacrilato, el 2-hidroxietilmetacrilato y el tetrahidrofurfuril metacrilato. La protección adecuada del profesional y usuario, y futuras normas que regulen el contenido de los acrilatos en cosméticos, son medidas necesarias para la prevención primaria.

### ***Eczema de contacto irritativo y alérgico en pacientes con dermatitis atópica***

La historia personal de DA es un factor de riesgo bien conocido en el eczema de contacto irritativo, pero no en el alérgico.

**Tabla 2.** Alérgenos e irritantes de contacto más relevantes implicados en profesiones con eczema de contacto profesional

Alérgenos	Profesiones	Irritantes	Profesiones
Mezcla de tiuram	Sanitarios Peluquería Cocineros Trabajadores de la construcción Manipuladores de alimentos	Trabajo húmedo	Sanitarios Limpieza Peluquería
Resina epoxi	Mecánicos Pintores Barnizadores Fontaneros Carpinteros	Guantes	Sanitarios Peluquería Limpieza
MCI/MI	Sanitarios Limpieza Pintores Metalurgia Químicos	Alimentos	Cocineros Panaderos Personal de cocina
2-HEMA	Esteticistas Asistente dental Trabajadores de imprenta Pintores Industria de la fibra del vidrio	Aceite	Mecánicos Metalúrgicos Artesanos
PPD	Peluquería Industria textil Industria del plástico	Fricción	Artesanos Trabajadores de correo Oficinistas

MCI/MI: metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona; 2-HEMA: 2-hidroxietilmetacrilato; PPD: parafenilendiamina.

Sin embargo, en los individuos atópicos es más frecuente la aparición de fenómenos de contacto mediados por hipersensibilidad inmediata, por ejemplo, la urticaria de contacto al látex, a la alfa-amilasa y la dermatitis de contacto proteínica. La atopia mucosa (rinitis, asma) sin manifestaciones cutáneas no se asocia a un mayor riesgo de eczema de contacto irritativo<sup>1</sup>.

No está claro que la DA sea un factor de riesgo para la sensibilización de contacto, pero es indudable que algunos pacientes desarrollan eczema de contacto, a pesar de las alteraciones inmunitarias. El deterioro de la barrera cutánea en la DA, que aumenta la absorción de irritantes y alérgenos, junto a la utilización frecuente de cremas hidratantes y medicamentos tópicos, pueden condicionar un mayor

riesgo de sensibilización. En caso de sospechar un eczema de contacto alérgico, es necesario realizar pruebas epicutáneas. En el año 2017 se publicó una revisión sistemática y un metaanálisis de la asociación entre la DA y la sensibilización de contacto<sup>14</sup>. Se observó que la prevalencia de sensibilización de contacto es similar en individuos con o sin DA. Los estudios en la población general tienen menos sesgos que los estudios clínicos. En el subanálisis de los estudios clínicos se observó que el dicromato potásico y la mezcla de compuestas eran los alérgenos más frecuentes en pacientes parcheados con DA. Una posible explicación del incremento del dicromato potásico son las reacciones irritativas que este puede inducir en la prueba epicutánea. La causa del aumento de frecuencia

al parche de la mezcla de compuestas no está clara. Los pacientes con DA a menudo reciben diferentes tipos de cremas hidratantes, algunas de las cuales pueden contener extractos de plantas, y entre ellas la mezcla de compuestas. La inhalación de la mezcla de compuestas podría desencadenar una sensibilización concomitante a las lactonas sesquiterpénicas y mezcla de compuestas. La interpretación de los resultados debe ser cuidadosa, porque la mayoría de los estudios revisados tiene limitaciones. La definición de DA, el estado de la atopía en el momento de la realización del parche, las series parcheadas, la forma de realizar las pruebas y la interpretación de los resultados son algunos de los factores limitantes que pueden condicionar el resultado<sup>14</sup>.

### **Eczema de contacto irritativo**

El eczema de contacto irritativo es la forma más frecuente de eczema de contacto y supone hasta el 80% de los casos de eczema de contacto profesional. Sin embargo, la epidemiología, el diagnóstico y las causas del eczema de contacto profesional no están bien estudiadas, porque a menudo escasean los registros nacionales, no se utiliza de forma uniforme la clasificación estándar internacional de ocupaciones que facilitaría la comparación de la frecuencia de enfermedades cutáneas profesionales entre los diferentes países, no se incluyen todos los casos que tienen una dermatosis ocupacional, y en ocasiones es difícil valorar el papel del trabajo en la patogenia de las lesiones, porque hay alérgenos e irritantes muy ubicuos, y se desconoce con certeza su relevancia laboral.

Los factores irritantes más frecuentes que se enumeran en la etiología del eczema son el trabajo húmedo, el uso de detergentes, el trabajo sucio y el contacto

con los aceites de corte, pero cuantificar la importancia de cada factor es una tarea controvertida. El trabajo húmedo se define como exposición de la piel a líquidos durante más de 2 horas diarias, el uso de guantes oclusivos durante más de 2 horas diarias o el lavado de manos con una frecuencia mayor de 20 veces al día<sup>1</sup>. En la tabla 2 se correlacionan los factores irritantes con algunas profesiones.

En algunos países se han creado registros nacionales para recoger datos de la prevalencia de las dermatosis laborales desde hace décadas<sup>1</sup>, y se han adoptado criterios comunes en los países europeos para realizar el diagnóstico de dermatosis profesionales y reducir la incidencia de estas dermatosis y su carga socioeconómica<sup>15</sup>. Durante este periodo de tiempo, las dermatosis profesionales han disminuido en incidencia, sobre todo a partir del 2010. Algunas de los motivos para explicar la tendencia decreciente de las dermatosis laborales es la mejora de los procesos de automatización, el incremento de la movilidad laboral del trabajador, el enorme impacto del periodo de recesión económica que comenzó en el 2008 que pudo condicionar un conflicto personal de los trabajadores, y que, por el miedo al despido o al cambio del puesto de trabajo, silenciasen su dermatosis profesional o los cambios legales en la regularización de las enfermedades profesionales. En el registro solo se incluyen los casos de eczema de contacto profesional que han sido objeto de compensación como enfermedad profesional. Por tanto, los datos son una aproximación a la realidad. No se incluyen los casos de eczema de contacto leve en las que el paciente no acude a la clínica, ni aquellos casos que son diagnosticados incorrectamente por la dificultad para catalogar una enfermedad como profesional o aquellos que se consideran enfermedades comunes por el desconocimiento de los factores

de riesgo de origen laboral. Se ha estimado que la incidencia anual en el periodo 2005-2016 en Finlandia es de 18,8 casos por 100.000 trabajadores<sup>12</sup>. Las tasas crudas de declaración de enfermedades profesionales son mayores en varones que en mujeres, pero al ajustar las tasas por la actividad de la empresa o el tipo de ocupación del trabajador, los riesgos relativos son mayores en mujeres<sup>11</sup>. El diagnóstico realizado con más frecuencia es el de eczema de contacto irritativo, seguido de eczema de contacto alérgico y urticaria de contacto. Las profesiones con mayor número de afectados son las del sector terciario como la peluquería, la profesión sanitaria y los manipuladores de alimentos<sup>12</sup>.

### **Repercusión laboral y carga del eczema de contacto**

El eczema de contacto, especialmente el de origen profesional cuya localización predominante son las manos, tiene importantes consecuencias personales, repercusiones familiares y un enorme impacto socioeconómico. La prevención de la enfermedad y/o la administración de un tratamiento eficaz conllevarían numerosos beneficios para los pacientes y para la sociedad.

La calidad de vida relacionada con la salud es un término que abarca la percepción del paciente del impacto de la enfermedad sobre la salud, incluyendo los aspectos físicos, psicológicos y sociales. La herramienta que más se ha utilizado en dermatología para medir la calidad de vida relacionada con la salud es el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). Se ha observado que el eczema de manos tiene un impacto negativo sobre la calidad de vida, similar al que pueda ser observado en otras enfermedades crónicas como la psoriasis y la diabetes. El deterioro de la calidad de vida depende de numerosos factores, entre los

que destaca la edad, la historia personal de DA, el bajo *status* socioeconómico, la capacidad de recordar alérgenos relevantes positivos y la gravedad del eczema de contacto profesional<sup>16</sup>.

El eczema crónico de manos supone una carga psicosocial considerable para el paciente que influye en el trabajo, la vida privada, el sueño y el humor, ya que las manos tienen un papel clave en el proceso de socialización humana. Los pacientes con eczema de manos presentan mayor nivel de ansiedad, depresión e ideas de suicidio, especialmente en mujeres, en las que se ha observado la puntuación más elevada de ansiedad y depresión en relación con controles en la Escala de Depresión y Ansiedad<sup>17</sup>. En los registros predominan las dermatosis profesionales en los trabajadores de servicios. El contacto diario y reiterativo con el agua, los detergentes y los guantes son habituales en el sector de servicios, lo que favorecen la cronicidad del eczema. La ausencia en el trabajo durante periodos mayores de un año se produce en el 6% de los trabajadores<sup>1</sup>, siendo la peluquería una de las profesiones más afectadas. El cambio de profesión está motivado más por el nivel de educación que por la gravedad del eczema de manos. Cuando el eczema de contacto afecta a las manos tiene consecuencias más negativas para el trabajador<sup>1</sup>, algo que se ha confirmado en la revisión de investigaciones posteriores<sup>8</sup>.

El alcance del impacto socioeconómico del eczema de contacto laboral no se ha precisado con exactitud, pero se estima que es elevado. En la evaluación del impacto económico real del eczema de contacto ocupacional en la sociedad se incluyen los costes directos relacionados con la atención médica del proceso de diagnóstico y tratamiento, y los indirectos relacionados con el absentismo laboral. Hay que incluir también los costes debido al



efecto sobre la calidad de vida, y en algunos países el coste del reentrenamiento laboral. En 2016 en Europa se realizó una revisión sistemática de los trabajos<sup>18</sup> cuyo objetivo era valorar la carga socioeconómica del eczema de manos. La evaluación del impacto económico es compleja porque las leyes de compensación del trabajador, el registro de los datos y las políticas de reembolso económico varían en los diferentes países. Había un enorme coste económico, sobre todo en el eczema de manos grave y en el profesional. Se estimó que el coste anual medio por paciente oscilaba entre 1.712 y 9.792 euros. Los costes indirectos suponían el 70% de los costes totales, especialmente por el absentismo laboral. Hay factores que están relacionados con mayores costes económicos, destacando la gravedad del eczema de manos, el origen ocupacional del eczema de manos y los diferentes tipos de tratamiento administrados al eczema que varían entre países. Sin embargo, el presentismo es un factor difícil de valorar porque no hay instrumentos adecuados que podría tener un coste indirecto mayor incluso que el absentismo.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA DERMATITIS ATÓPICA

### Introducción

La DA es una enfermedad compleja, de etiología multifactorial, provocada por una desregulación del sistema inmunitario y una disfunción de la barrera cutánea, influida por factores genéticos y ambientales.

Esta compleja fisiopatología nos lleva a una forma clínica heterogénea de presentación con diferencias en la edad de inicio, localización y extensión de las lesiones, severidad, perfiles de sensibilización, persistencia de la enfermedad y presencia de

comorbilidades<sup>19</sup>. Todos estos matices son importantes en la investigación e interpretación de la epidemiología de la DA.

La mayoría de los estudios epidemiológicos se han realizado en la edad pediátrica, pero la reciente aparición estudios en adultos está modificando el conocimiento de esta patología.

La epidemiología de la DA muestra algunos desafíos. En primer lugar, no existen biomarcadores o pruebas diagnósticas objetivas y tampoco una nomenclatura internacional homologada, lo que dificulta el desarrollo de cuestionarios consistentes y validados para la investigación epidemiológica. También hay una gran heterogeneidad con respecto a la distribución de las lesiones, la morfología, la intensidad, el curso o la asociación de comorbilidades. Es por ello que, aunque se han usado numerosos enfoques para validar la epidemiología de la DA, no existe un enfoque universalmente válido<sup>20</sup>.

Un mejor conocimiento de la epidemiología de la enfermedad podría ayudar en un futuro a la realización de tratamientos más dirigidos y personalizados.

La prevalencia estimada de la DA varía según las fuentes consultadas entre un 15 y 20% en niños y un 1-3% en adultos, habiéndose observado un aumento de su incidencia de dos a tres veces durante las últimas décadas en los países industrializados<sup>21</sup>.

### Epidemiología de la dermatitis atópica en niños

Durante la última década se han obtenido una gran cantidad de datos de prevalencia y tendencia gracias al estudio ISAAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*)<sup>22</sup>. Este es un estudio global en el que se incluyeron cerca de 2 millones de niños en 100 países y en el que se ha utilizado una metodología

uniforme validada que ha permitido la comparación de los resultados entre población pediátrica de todo el mundo.

El estudio reveló que alrededor del 20% de los niños están afectados de DA, pero la prevalencia varía según países. Así, para el grupo de edad entre 6-7 años la prevalencia oscila de un 0-9% en India a un 22,5% en Ecuador. La prevalencia global para este rango edad fue de un 7,9%, siendo en España de un 6,2%.

Para el grupo entre 13-14 años los datos varían entre el 0-2% en China y el 24% en Colombia. Una prevalencia de alrededor del 15% se encontró en cuatro de nueve regiones estudiadas, que incluían África, América Latina, Europa (un centro en Finlandia) y Oceanía.

Los últimos datos disponibles mostraron que mientras la DA ha alcanzado una meseta en países desarrollados como Gran Bretaña y Nueva Zelanda, continúa aumentando (específicamente en niños entre 6-7 años comparados con los de 13-14) en zonas con bajos ingresos económicos como América del Sur y el Este de Asia.

Los datos de prevalencia en niños muestran una discreta preponderancia en mujeres (1,3:1).

### **Epidemiología de la dermatitis atópica en adultos**

La DA se ha considerado clásicamente como una enfermedad que afecta a los niños, pero estudios recientes sugieren que la prevalencia en adultos es mayor de lo que se pensaba, aunque hay muy pocos estudios internacionales de calidad que la evalúen.

Estudios internacionales anteriores al año 2000 encontraron prevalencias de la DA del adulto entre el 2 y el 6,9% dependiendo de las regiones y la metodología empleada. A partir de los estudios NHIS (*National Health Interview Survey*) 2010 y 2012, la

prevalencia encontrada en el año anterior fue del 3-10,2 y 7,2% respectivamente<sup>20,21</sup>. En el NHIS 2010 puede que se sobreestimara esta prevalencia (10,2%) al incluir otras posibles dermatosis que no fueran DA (dermatitis eczema y «erupciones cutáneas inflamadas y rojas»), y se infraestimara si en la definición de DA se incluía historia de asma y/o fiebre del heno (3,2%)<sup>23</sup>.

Algunos estudios internacionales realizados en cohortes de adultos han mostrado altas tasas de DA de inicio en la edad adulta. Así, un 60% de pacientes en Italia, un 25% en Nigeria, un 22% en Corea y un 54% en EE.UU. con manifestaciones clínicas de DA informaron del inicio de su enfermedad en edad adulta. Otro estudio de metaanálisis reciente y sistemático también encontró que uno de cada cuatro pacientes con DA la iniciaron en la vida adulta con proporciones similares entre los diferentes países<sup>23</sup>.

Un factor a tener en cuenta al valorar la DA del adulto es que muchos pacientes con DA de inicio en edad adulta habían tenido DA en la niñez que remitió y se olvidó, por lo que en estos casos debería considerarse más una recurrencia que una enfermedad de inicio en la edad adulta. Esto sugiere que los pacientes con DA tienen periodos de aclaramiento de la enfermedad<sup>23</sup>. También puede que la dermatitis leve o moderada del adulto esté infradiagnosticada, bien porque los síntomas sean más leves que en los niños o porque se establezcan por parte de los dermatólogos otros diagnósticos como dermatitis alérgica de contacto o dermatitis aerotransportada<sup>24</sup>. Es por ello que para llegar a un mejor conocimiento de la prevalencia a nivel global de la DA en adultos se requerirán en un futuro más estudios epidemiológicos de población con criterios estandarizados

En cuanto al sexo, la DA en adultos es más común en varones que en mujeres, con una proporción de 2:1<sup>24</sup>.

## Edad de inicio de la dermatitis atópica y progresión de la enfermedad

La DA suele presentarse en la gran mayoría de casos en la primera infancia. Clásicamente y basándose en estudios de cohortes en edad pediátrica, se consideraba que el 50% de casos de DA se inician en primer año de vida y en un 85% sobre los cinco años. En cuanto a los adultos, hay una considerable heterogeneidad con respecto a la edad de inicio. Así, algunos tienen su enfermedad desde la infancia o la edad escolar persistiendo en la vida adulta y otros la inician durante la adolescencia o edad adulta<sup>23</sup>.

Estudios epidemiológicos han sugerido un fenotipo denominado «la marcha atópica», que describe la progresión de las manifestaciones atópicas, desde la DA al asma y la rinitis alérgica. Esto ha creado la percepción de que la DA es el punto de entrada para el desarrollo de otras enfermedades alérgicas y que los pacientes pediátricos con DA bien seguirán la marcha atópica o dejarán atrás la enfermedad. Sin embargo, este concepto de «la marcha atópica» no puede ser aplicada a todos los pacientes<sup>25,26</sup>.

Así con el estudio PASTURE (*Protection against Allergy-Study in Rural Environments*)<sup>25</sup>, en el que se incluyeron 1.038 niños de cinco países europeos, se han podido definir cuatro fenotipos en la niñez, dependiendo de la edad de inicio y la progresión de la enfermedad. Dos fenotipos precoces con edad de inicio antes de los dos años, temprano transitorio (9,2%), temprano persistente (6,5%), un fenotipo tardío con edad de inicio a los dos años o más (4,8%) y un fenotipo infrecuente (79,5%) definido como niños sin DA. Los niños con un fenotipo temprano persistente en los que ambos progenitores tenían historia de alergia tuvieron un riesgo cinco veces mayor de desarrollar DA comparado con los

niños con padres sin historia de alergia. Ambos fenotipos tempranos estuvieron fuertemente asociados a alergia alimentaria. En cuanto al riesgo de padecer asma, estuvo asociada de forma significativa al fenotipo precoz persistente, y el fenotipo tardío solo se asoció a rinitis alérgica. Los estudios ALSPAC (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children*) Reino Unido y ALSPAC en los Países Bajos que incluyeron dos cohortes de 9.894 y 3.652 niños respectivamente describen seis subfenotipos<sup>27</sup>.

El conocimiento mayoritario acerca de la epidemiología de la DA procede de estudios transversales. Es por ello por lo que merece la pena tener en cuenta nuevos estudios longitudinales en los que se han aplicado «técnicas estadísticas más sofisticadas»<sup>19,28</sup>. El estudio de Irvine y Mina-Osorio<sup>19</sup> revisa recientes estudios de cohortes y trata de sintetizar y simplificar datos epidemiológicos para identificar características clínicas relevantes que puedan ayudar a los clínicos a estimar el riesgo de progresión de la enfermedad en pacientes pediátricos. Las conclusiones más significativas son<sup>19,28</sup>:

- Al menos existen tres trayectorias de la enfermedad en niños: inicio temprano que se resuelve, inicio tardío resolutorio e inicio temprano persistente. El subtipo más infrecuente es el de inicio temprano persistente (entre el 10-30% de los niños con DA). Este rango es consistente con un reciente estudio que encontró que el 80% de la DA infantil no persiste más de 8 años y menos del 5% persiste 20 años después del diagnóstico. La enfermedad de inicio tardío ocurre en algunos estudios tan o más frecuentemente que la de inicio temprano. Estos hallazgos refutan la idea de que la DA en niños siempre empieza en edad temprana.
- Los factores asociados a progresión de la enfermedad son su inicio precoz, la historia familiar de atopia, la gravedad

de la enfermedad, la existencia de mutaciones de la filagrina, el entorno urbano, la polisensibilización y/o la multimorbilidad alérgica.

Los autores proponen<sup>19,28</sup> que el futuro de los estudios epidemiológicos debe ir más allá de los estudios transversales, con estudios longitudinales que consideren las distintas trayectorias de enfermedad y los fenotipos, así como su impacto en las comorbilidades.

En cuanto a la evolución de la enfermedad en la edad adulta, cuanto más tarde es el inicio de la enfermedad, más larga es la persistencia. En general, la tasa de persistencia en la edad adulta se correlaciona con la mayor tardanza en el inicio y la mayor gravedad en la niñez<sup>24</sup>.

El asma, la rinitis, la conjuntivitis y las alergias alimentarias y comorbilidades psicológicas son frecuentes entre los pacientes adultos con DA.

La DA de inicio en la edad adulta tiene en ocasiones una forma de presentación distinta a la de inicio en la niñez, con lesiones de tipo eczema numular, lesiones de predilección en manos o de tipo prurigo. Es posible que la DA de inicio en edad adulta represente un fenotipo específico<sup>23</sup>.

## Factores genéticos

La herencia tiene un rol esencial en la predisposición y desarrollo de la DA. Estudios en gemelos monocigóticos han permitido demostrar que la DA tiene una tasa de concordancia de alrededor del 80% frente al 20% en gemelos dicigóticos<sup>23</sup>. La DA se desarrolla en un 20-30% de los niños cuando uno de sus padres es atópico y en un 40-50% cuando los dos padres lo son<sup>24</sup>. La herencia es poligénica, multifactorial y de penetrancia variable, y condiciona distintos aspectos de la enfermedad, por ejemplo, heredabilidad de la inmunoglobulina (IgE) o los trastornos de función barrera.

Los portadores de la mutación en el gen *FLG* tienen un riesgo significativamente superior a desarrollar DA, asma, rinitis alérgica y alergia<sup>24</sup>, presentan mayor gravedad clínica, inicio más temprano y mayor tendencia a persistencia en la edad adulta<sup>29</sup>. Solo un 15-20% de pacientes europeos con DA son portadores de mutación en *FLG*. Esta se ha identificado en población europea y asiática, siendo rara en pacientes con DA sudafricanos y etíopes. Parece importante que en futuros estudios epidemiológicos se estratifiquen a los pacientes en portadores y no portadores de mutación en *FLG*<sup>29</sup>.

## Raza y etnia

La prevalencia de la DA no es uniforme en lo que se refiere a raza y etnia<sup>23</sup>. Se han encontrado mayores tasas generales de DA en África y Oceanía frente a las de India, Norte y Este de Europa. En EE.UU. la prevalencia de DA en niños afroamericanos (19,3%) fue mayor si se comparaba con los europeos americanos (16,1%). Además de las variaciones raciales descritas en relación con la mutación del gen *FLG*, un reciente artículo de revisión pone de manifiesto que si bien el inmunofenotipo de todos los grupos étnicos con DA se caracteriza por una fuerte activación Th2, los pacientes asiáticos tienen una más fuerte activación Th17/Th22 que los afroamericanos y europeoamericanos, mientras que los afroamericanos tienen los mayores niveles séricos de IgE de todos los grupos, aunque carecen en gran parte de la activación Th1 y Th17<sup>30</sup>.

## Lugar de nacimiento

El lugar de nacimiento y donde se reside parece jugar un papel en el riesgo de padecer DA tanto en adultos como en niños. Un estudio poblacional realizado en

EE.UU. encontró que los niños nacidos en otro país y que emigraron tenían una menor prevalencia de DA y enfermedades alérgicas que los nacidos en EE.UU. Las posibilidades de padecer DA y enfermedades alérgicas aumentaron tras 10 años o más de residencia. Estudios previos en Italia, Israel y Australia también mostraron menores prevalencias en inmigrantes que en los nativos. Este aumento de posibilidad de padecer DA después de la inmigración y la residencia prolongada permite sugerir que los inmigrantes a estos países están en riesgo de padecer una DA de inicio tardío<sup>23</sup>.

### Clima y radiación ultravioleta

Algunas variaciones en la prevalencia de la DA en niños están en relación con las diferencias climáticas.

Las temperaturas bajas y el aumento del tiempo pasado en el interior en ambiente de calor y baja humedad aumentan la prevalencia de DA. El aumento de la radiación ultravioleta (UV) está inversamente relacionado con la prevalencia de DA. La radiación UV ejerce un efecto protector, por sus propiedades antiinflamatorias y por el aumento de la producción de vitamina D, que desempeña un importante rol inmunario en el desarrollo de la DA.

### Polución atmosférica y tabaco

Vivir en un ambiente urbano aumenta la exposición a irritantes<sup>31</sup>. La exposición al dióxido de nitrógeno, importante componente de la polución del aire, ha mostrado una significativa correlación positiva con la prevalencia de DA en niños de seis años en un estudio prospectivo de cohortes. También la proximidad a áreas con mucho tráfico y los humos por diésel se consideran factores ambientales de riesgo<sup>23</sup>. Sin embargo, hay pocos estudios que hablen

de la asociación entre DA en adultos y polución, aunque se ha hipotetizado que la polución afectaría posiblemente más a adultos que a niños, dado el gran porcentaje de DA extrínseca en adultos.

El tabaquismo temprano y actual y la exposición de los niños al humo del tabaco se ha asociado con una mayor prevalencia de DA de inicio en la edad adulta en un estudio de casos y controles. Una posible explicación es que el humo del tabaco actúa como irritante en individuos genéticamente predispuestos a tener DA, o como sensibilizante o como una combinación de ambas posibilidades<sup>23</sup>.

### Factores socioeconómicos

La prevalencia de la DA se ha visto incrementada con el aumento del *status* socioeconómico. Cuanto mayor es este en los padres, mayor sensibilización alérgica y atopia en los hijos, probablemente esto esté en relación con la menor reducción a la exposición a alérgenos al vivir en mejor ambiente sanitario.

En adultos un mayor nivel de educación e ingresos también se asocia con un aumento de la prevalencia de DA<sup>23</sup>.

### Estrés

El estrés agudo exacerba las manifestaciones de DA tanto en niños como adultos. Lo hace aumentando la liberación de neuromoduladores que actúan incrementando la inflamación local y sistémica. Durante el estrés se aumenta la liberación de la hormona liberadora de corticosteroides en el hipotálamo y el aumento de corticosteroides favorece la respuesta Th2 e inhibe la Th1<sup>23</sup>.

### Alcohol

El consumo de alcohol se considera un factor de exacerbación de las mani-

**Tabla 3.** Factores de riesgo ambiental en pacientes con dermatitis atópica

<b>Clima</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Baja temperatura en el exterior</li> <li>– Exposición a luz UV</li> <li>– Alta humedad</li> </ul>	Aumento del riesgo Protege Protege
<b>Vida urbana vs. rural</b>		Aumento del riesgo
<b>Dieta</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Comida rápida, no tomar frutas y verduras</li> <li>– Tomar fruta fresca</li> <li>– Tomar pescado</li> </ul>	Aumento del riesgo Protege Protege
<b>Polución/tabaco</b>		Aumento del riesgo
<b>Gases y humos relacionados con el tráfico</b>		Aumento del riesgo
<b>Exposición a gatos</b> <b>Exposición a perros</b>		Aumento del riesgo Protege
<b>Obesidad</b>		Aumento del riesgo

festaciones clínicas de la DA. Los adultos con DA tienen un aumento del consumo de alcohol, pero se requieren más estudios para saber si es un factor de riesgo o esta asociación representa una reacción psico-social de automedicación<sup>23</sup>.

### Otros factores

La exposición a animales de granja durante el embarazo y la niñez se asocia con un aumento de la DA en niños que viven en países poco desarrollados, pero no en los más desarrollados<sup>24</sup>. No hay conclusiones claras sobre si la vida en la granja en la edad adulta es un factor de protección o de riesgo para padecer DA en adultos<sup>23</sup>.

La exposición a gatos parece aumentar el riesgo de DA, pero la exposición a perros parece tener un efecto protector. Alimentos como las frutas, nueces y pescado se correlacionan con menos posibilidad de padecer DA.

No hay estudios concluyentes sobre la incidencia de DA en relación con el consumo de ácidos grasos omega 3, vacunas en niños, lactancia materna exclusiva o prolongada<sup>24</sup>. En la tabla 3 se recogen factores de riesgo ambiental en la DA.

### Comorbilidades

La DA es la manifestación atópica que predispone a la aparición de otros procesos considerados dentro del ámbito del estatus atópico, como alergias alimentarias, asma y rinoconjuntivitis alérgica<sup>32-34</sup>.

La DA en adultos se asocia fuertemente con comorbilidades alérgicas. Un reciente estudio de 380 pacientes adultos con DA mostro que el 40,3% tenían asma, un 51,3% rinitis alérgica, un 24,2% conjuntivitis alérgica y un 60,5% otras manifestaciones alérgicas<sup>24</sup>.

La esofagitis eosinofílica es una comorbilidad Th2 de diagnóstico cada vez más frecuente. Puede presentarse tanto en la infancia en forma de reflujo y vómitos, como en la edad adulta, donde es más frecuente el dolor abdominal y la disfagia<sup>32</sup>.

En la última década hay un aumento de estudios que asocian la DA con una amplia gama de comorbilidades no atópicas. En algunas de ellas no se sabe si se trata de verdaderas comorbilidades o efectos secundarios de la DA.

Así, se ha relacionado la DA con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDHA), trastornos del espectro autista,

depresión, ansiedad, trastornos de conducta<sup>34</sup>. Aunque en todos estos procesos puede influir la presencia de citoquinas inflamatorias, también pueden influir otros factores como la mala calidad de vida, el prurito o los trastornos del sueño<sup>32</sup>.

Más difícil es establecer un nexo de unión entre DA y enfermedades inflamatorias y cardiológicas. Un estudio alemán de pacientes con DA reveló un aumento del riesgo de padecer artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria crónica intestinal, sin poder establecer si estas comorbilidades se deben a un estado inflamatorio crónico o a una disfunción inmunitaria común<sup>24</sup>.

Aunque algunos estudios epidemiológicos avalan una conexión entre la DA del adulto y el aumento de la tasa de infarto de miocardio e ictus, otros estudios no lo apoyan alegándose como factor de confusión que el deterioro de la calidad de vida y la afectación psicológica asociadas a la DA podría favorecer hábitos poco saludables, siendo los pacientes con DA más propensos a fumar, consumir alcohol y llevar una vida sedentaria<sup>31</sup>.

También es controvertida la relación entre la diabetes *mellitus* y la DA<sup>31</sup>.

Aun con algún resultado contradictorio, la mayor parte de los estudios permite establecer una relación estadística entre obesidad y DA. Aunque el mecanismo es desconocido, se ha asociado la DA con alteraciones del tejido adiposo y las adipocinas<sup>24</sup>.

La asociación con vitiligo y alopecia *areata*, sobre todo alopecia *areata* universal, sugiere la posibilidad de un mecanismo común entre la AD y estas enfermedades autoinmunes<sup>24</sup>.

Una reciente revisión encontró una relación significativa entre la DA y un mayor riesgo de conjuntivitis, queratitis y queratocono con respecto a la población general, que además tenían relación con la gravedad de la dermatosis<sup>32</sup>.

**Tabla 4.** Influencia de la carga de la enfermedad

<b>Sueño</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Insomnio</li> <li>– Sueño poco eficiente</li> <li>– Sueño inquieto</li> <li>– Somnolencia diurna</li> <li>– Despertares frecuentes</li> </ul>
<b>Trastornos psicológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Depresión</li> <li>– Ansiedad</li> <li>– Ideas suicidas</li> <li>– Trastornos somatomorfos</li> <li>– Baja autoestima</li> </ul>
<b>Vida familiar y social</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aislamiento social</li> <li>– Evitación de actividades familiares o sociales</li> </ul>
<b>Vida sexual</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Impacto negativo en la sexualidad</li> <li>– Disminución de la libido</li> </ul>
<b>Escuela</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Bullying</i></li> </ul>
<b>Vida laboral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Influencia en la elección del tipo de trabajo</li> <li>– Aumento del absentismo laboral</li> <li>– Jubilación anticipada</li> <li>– Discriminación en el puesto de trabajo</li> </ul>

*Adaptada de Reed, et al., 2018<sup>35</sup>.*

## Carga de enfermedad

La DA provoca un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y sus familiares, que puede ser medida mediante escalas validadas.

Además de los síntomas físicos como el picor o el dolor, también aparecen problemas relacionados con la apariencia, con la consiguiente repercusión en la vida social. Es una enfermedad que provoca un gran consumo de tiempo, ya que el paciente y sus familiares emplean más de una hora al día en actividades relacionadas con su enfermedad<sup>35</sup>.

Dado que es una enfermedad que no solo afecta a niños, sino que en algunas ocasiones continúa o surge en la edad adulta, es importante conocer la carga de la enfermedad y cómo afecta a la calidad de vida (Tabla 4).

### **Carga de la dermatitis atópica en niños y adolescentes**

La DA provoca una gran carga en niños y adolescentes. Los pacientes con DA tienen trastornos del sueño: despertares frecuentes al poco de dormirse, sueño poco eficiente, somnolencia diurna y sueño inquieto. Cuando aumenta la severidad de las lesiones, se provoca también un aumento de las noches con alteraciones del sueño. *The Children's Sleep Habits Questionnaire*, usado para medir los trastornos del sueño en niños, ha encontrado una correlación significativa con el SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*) y con el CDLQI (*Children's Dermatology Life, Quality Index*), ya que la mejoría de las lesiones y del picor también provocan una mejoría del sueño<sup>35</sup>.

Los trastornos del sueño en niños con DA se han asociado con un incremento de las tasas de los trastornos de TDHA, la cefalea y la estatura corta.

Un 68% de los niños entre 2-13 años y un 83% de los adolescentes entre 14 y 17 años evitaron las actividades cotidianas. Un 30% de los niños y un 46% de adolescentes experimentaron una interrupción de su vida escolar y laboral (entre 2 y 3,5 días respectivamente)<sup>35</sup>.

También hay impacto en su vida social, siendo más propensos a considerar el suicidio y a tener problemas de salud mental. Se ha descrito la baja autoestima y el *bullying* en el colegio (en una encuesta realizada por la *National Eczema Association* en 2016 el 20% de los padres y cuidadores encuestados indicaron que sus niños lo habían sufrido)<sup>24</sup>.

### **Carga en padres y cuidadores**

La DA también provoca una carga entre los padres y cuidadores. El estudio ISOLATE puso de manifiesto que el 37% de los

cuidadores de niños con DA de entre 2 y 13 años pensaba que la enfermedad afectaba a otros miembros de la familia, encontrándose una asociación entre la severidad de la DA de los niños y la calidad de vida de los padres.

Ellos también padecían trastornos del sueño (el 61% de los padres en una serie de 270 pacientes pediátricos) y pasaban más tiempo cuidándolos por la noche que los padres de niños con otras enfermedades crónicas como el asma.

Se calcula que las familias emplean unos 63 minutos al día cuidando al niño (esto incluye la limpieza de la piel, la aplicación de tratamientos tópicos y la visita al médico)<sup>35</sup>.

### **Carga en adultos con dermatitis atópica**

Los adultos con DA suelen referir dolor además de picor, sobre todo los que tienen excoriaciones. Los trastornos del sueño son también más frecuentes en adultos con DA que en los que no la padecen, con sueños cortos y despertares tempranos, somnolencia diurna e insomnio. El estudio ISOLATE mostró que durante los brotes padecen trastornos del sueño en unas 8,4 noches.

Los pacientes con DA se diagnostican con más frecuencia de depresión y ansiedad. Se describe vergüenza y la autoconciencia de cómo la enfermedad influye en su vida personal. Hay un impacto en su vida sexual y en la libido (en un cuestionario realizado a más de 1000 sujetos con DA más de un 82% experimentaron un impacto en su sexualidad)<sup>34</sup>. Hay también un mayor absentismo laboral, jubilación anticipada y discriminación en el puesto de trabajo. No es infrecuente el aislamiento, evitando actividades familiares y sociales por su enfermedad<sup>24</sup>.

Dado que la prevalencia de DA en adultos es mayor de la que previamente se



creía, esto implica que la carga de la enfermedad es también mayor de lo que se pensaba.

### Costes de la enfermedad

La DA provoca costes directos e indirectos. Costes directos al paciente y su familia, e indirectos derivados de la pérdida de días de trabajo y escuela.

Un estudio de 2017 estudió las comorbilidades de los pacientes adultos con DA y analizó la utilización de recursos y los costes de la enfermedad en EE.UU., llegando a la conclusión de que los pacientes con DA suponen una carga económica similar a los pacientes con psoriasis, pero con un mayor uso de las urgencias<sup>36,37</sup>.

La DA tiene un elevado impacto socioeconómico en pacientes y familiares, pero la mayoría de los estudios evalúan solamente el coste del tratamiento farmacológico, siendo necesario estudiar también el uso de recursos y los costes asociados. En nuestro país un estudio poblacional observacional retrospectivo llevado a cabo en el área geográfica de Badalona estima un coste de 1.504 euros por paciente y año. En el caso de las DA severas, este ascendía a 3.686 euros, cuatro veces más que para las formas leves (811 euros)<sup>38</sup>.

La DA grave se asoció a la edad, el sexo femenino y a la presencia de comorbilidad general (asma, depresión, eventos cardiovasculares, obesidad y tabaco). El gasto estuvo más relacionado con los costes sanitarios (75,5%) que con la pérdida de productividad (24,5%). Debe tenerse en cuenta que no se incluyeron los gastos de bolsillo de los pacientes y sus familias, tanto directos como indirectos (complementos terapéuticos fuera de prescripción o costes asociados a las visitas no identificables como pérdidas laborales).

Aun con la dificultad de establecer comparaciones con trabajos similares por la

diferencia en los ámbitos sanitarios y por el propio diseño de los estudios, los autores comentan que en un estudio realizado en Corea encontraron un coste directo anual de alrededor de 2.102 euros con una imputación a costes sanitarios y pérdidas de productividad similar a su estudio. En otro estudio retrospectivo (n = 41.247) se describe un promedio de 991 dólares estadounidenses paciente/año, destacando que un 38% eran en días de incapacidad laboral. Otro estudio destacó que un 30% de los costes en pérdidas de productividad anual, y finalmente en una reciente revisión menciona el elevado impacto económico, social, ocupacional y en la calidad de vida de los pacientes con DA, estimando el coste anual de la DA desde una perspectiva conservadora en unos 5.297 millones de dólares (en una población aproximada de 322 millones de individuos) en el año 2016<sup>37</sup>.

Es claro que el tratamiento de la DA supone un elevado coste en consumo y en recursos sociales<sup>38</sup>. El uso de nuevos tratamientos biológicos podría asociarse a un incremento de los costes directos relacionados con el coste farmacológico, pero quizá esto se acompañe de una mejora en los costes sociales y sanitarios globales, si se reducen el número de visitas, los ingresos y las exploraciones complementarias. Probablemente todo esto cambiará de alguna forma el impacto de esta enfermedad.

### CONCLUSIONES

Hemos revisado en este capítulo la epidemiología y la carga de enfermedad de dos dermatosis eczematosas, el eczema de contacto y la DA.

La epidemiología en el campo del eczema de contacto alérgico nos permite evaluar el perfil de la alergia de contacto, investigar los cambios de tendencias en cuanto a alérgenos, evaluar los factores implicados en la fase de inducción y en el

desarrollo del eczema y profundizar en el análisis de la eficacia de las medidas de control y prevención.

La epidemiología de la DA muestra algunos desafíos, en ausencia de biomarcadores objetivos y una nomenclatura internacional homologada, así como una gran heterogeneidad con respecto a la distribución de las lesiones, la morfología, la intensidad el curso o la asociación de comorbilidades. Por ello es necesario un mejor conocimiento epidemiológico de la enfermedad que favoreciese la puesta en marcha de tratamientos más dirigidos y personalizados.

## BIBLIOGRAFÍA

- Diepgen TL, Coenraads PJ. The epidemiology of occupational contact dermatitis. En: Kanerva L, Elsnér P, Wahlberg JE, Maibach HI, editores. Handbook of occupational dermatology. Berlín: Springer-Verlag; 2000. pp. 3-16.
- Hervella-Garcés M, García-Gavín J, Silvestre-Salvador JF; en representación del Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC). The Spanish standard patch test series: 2016 update by the Spanish Contact Dermatitis and Skin Allergy Research Group (GEIDAC). *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:559-66.
- Alinaghi F, Bennike NH, Egeberg A, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence of contact allergy in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2019; 80:77-85.
- Lagrelus M, Wahlgren CF, Matura M, Kull I, Lidén C. High prevalence of contact allergy in adolescence: results from the population-based BAMSE birth cohort. *Contact Dermatitis*. 2016;74:44-51.
- Simonsen AB, Deleuran M, Mortz CG, Johansen JD, Sommerlund M. Allergic contact dermatitis in Danish children referred for patch testing—a nationwide multicentre study. *Contact Dermatitis*. 2014;70(2):104-11.
- Uter W, Amario-Hita JC, Balato A, Ballmer-Weber B, Bauer A, Belloni Fortina A, et al. European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA): results with the European baseline series, 2013/14. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(9):1516-25.
- DeKoven JG, Warshaw EM, Zug KA, Maibach HI, Belsito DV, Sasseville D, et al. North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results: 2015-2016. *Dermatitis*. 2018;29(6):297-309.
- Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menné T. The epidemiology of hand eczema in the general population—prevalence and main findings. *Contact Dermatitis*. 2010;62(2):75-87.
- García-Gavín J, Armario-Hita JC, Fernández-Redondo V, Fernández-Vozmediano JM, Sánchez-Pérez J, Silvestre JF, et al. Nickel allergy in Spain needs active intervention. *Contact Dermatitis*. 2011;64(5):289-91.
- Silvestre JF, Mercader P, González-Pérez R, Hervella-Garcés M, Sanz-Sánchez T, Córdoba S, et al. Sensitization to fragrances in Spain: A 5-year multicentre study (2011-2015). *Contact Dermatitis*. 2019;80(2):94-100.
- Pesonen M, Jolanki R, Laresle Filon F, Wilkinson M, Kręcis B, Kieć-Świerczyńska M, et al. Patch test results of the European baseline series among patients with occupational contact dermatitis across Europe—analyses of the European Surveillance System on Contact Allergy network, 2002-2010. *Contact Dermatitis*. 2015;72(3):154-63.
- Aalto-Korte K, Koskela K, Pesonen M. 12-year data on dermatologic cases in the Finnish Register of Occupational Diseases I: Distribution of different diagnoses and main causes of allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2020;82(6):337-42.
- Gatica-Ortega ME, Pastor-Nieto MA, Mercader-García P, Silvestre-Salvador JF. Allergic contact dermatitis caused by (meth)acrylates in long-lasting nail polish—are we facing a new epidemic in the beauty industry? *Contact Dermatitis*. 2017;77(6):360-6.
- Hamann CR, Hamann D, Egeberg A, Johansen JD, Silverberg J, Thyssen JP. Association between atopic dermatitis and contact sensitization: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:70-8.
- Alfonso JH, Bauer A, Bensafa-Colas L, Boman A, Bubas M, Constand L, et al. Minimum standards on prevention, diagnosis and treatment of occupational and work-related skin diseases in Europe - position paper of the COST Action StanDerm (TD 1206). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(Suppl 4):31-43.
- Lau MY, Matheson MC, Burgess JA, Dharmage SC, Nixon R. Disease severity and quality of life in a follow up study of patients with occupational contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2011;65:138-45.
- Marron SE, Tomas-Aragones L, Navarro-Lopez J, Gieler U, Kupfer J, Dalgard FJ, et al. The psychosocial burden of hand eczema: Data from a European dermatological multicentre study. *Contact Dermatitis*. 2018;78(6):406-12.
- Politić K, Oosterhaven JA, Vermeulen KM, Schuttelaar ML. Systematic review of cost-of-illness studies in hand eczema. *Contact Dermatitis*. 2016;75(2):67-76. Erratum in: *Contact Dermatitis*. 2017;77(6):432.
- Irvine AD, Mina Orsorio P. Disease trajectories in childhood atopic dermatitis: an update and practitioner's guide. *Br J Dermatol*. 2019;181:895-906.
- Silverberg JI. Public health burden and epidemiology of atopic dermatitis. *Dermatol Clin*. 2017;35:283-9.
- Nutten S. Atopic dermatitis: Global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(Suppl 1):8-16.
- Mallol J, Crane J, von Mutis E, Odhiambo J, Keil U, Steward A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three: A global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41:73-85.
- Sacotte R, Silverberg JI. Epidemiology of adult atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2018;36(5):595-605.
- Serra-Baldrich E, de Frutos JO, Jáuregui I, Armario-Hita JC, Silvestre JF, Herraiz L, et al. Changing perspectives in atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018;46(4):397-412.
- Roduit C, Frei R, Depner M, Karvonen AM, Renz H, Braun-Fahrlander, et al. Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset ad progression in Childhood. *JAMA Pediatr*. 2017;171(7):655-62.
- Paternoster L, Savenije OEM, Heron J, Evans D, Vonk JM, Brunekreef B, et al. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):964-71.

27. Armengot-Carbo M, Hernandez-Martín A, Torrelo A. Filagrina: papel en la barrera cutánea y en el desarrollo de patología. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(2):86-95.
28. Silverberg JL. Atopic dermatitis epidemiology: moving beyond cross-sectional studies. *Br J Dermatol.* 2019; 181(5):883-88.
29. Wan J, Mitra N, Hoffstad OJ, Yan AC, Margolis DJ. Longitudinal atopic dermatitis control and persistence vary with timing of disease onset in children: A cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(6):1292-9.
30. Brunner PM, Guttman-Yassky E. Racial differences in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 122:449-55.
31. Ahn K, Kim BE, Kim J, Leung D. Recent advances in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol.* 2020; 66:14-21.
32. Carrascosa JM, Morillas-Lahuerta V. Comorbilidades en dermatitis atópica: actualización y controversias. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111(6):481-6.
33. Yang EJ, Sekhom S, Sanchez IM, Beck KM, Bhutani T. Recent developments in atopic dermatitis. *Pediatrics.* 2018;142(4):e20281102.
34. Drucker AM. Atopic dermatitis: Burden of illness, quality of life, and associated complications. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(1):3-8.
35. Reed B, Blaiss MS. The burden of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(6):406-10.
36. Gilaberte Y. La dermatitis atópica del adulto: una enfermedad impactante. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(1):1-3.
37. Eckert L, Gupta S, Amand C, Gadkari A, Mahajan P, Gelfrand JM. The burden of atopic dermatitis in US adults: Health care resource utilization data from the 2013 National Health and Wellness Survey. *J Am Acad Dermatol.* 2017;78(1):54-61.
38. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Carrascosa Carrillo JM. Impacto económico de la dermatitis atópica en adultos: estudio de base poblacional (estudio IDEA). *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(1):35-46.

# Eczema de contacto irritativo

P. Mercader García

## INTRODUCCIÓN

La piel es la principal barrera de nuestro cuerpo frente a los agentes físicos, químicos y biológicos. Afortunadamente, la mayoría de estas exposiciones no produce alteraciones clínicamente visibles, sin embargo, en algunas circunstancias, esta exposición produce una serie de acontecimientos patogénicos que van a desencadenar una cascada inflamatoria que puede provocar lesiones clínicas en forma de eczema. Los eczemas son patrones de reacción cutánea definidos por sus características clínicas (eritema, pápulas, vesículas, liquenificación), cuyo sustrato histológico fundamental es la espongiosis epidérmica y que pueden tener un origen muy variado. En ocasiones pueden estar provocados por factores endógenos, como en el eczema atópico, mientras que en otras se producen por factores externos, denominándose en estos casos eczema de contacto. El eczema de contacto supone la mayoría de los casos de enfermedades profesionales cutáneas<sup>1</sup>, tiende a ser crónico y conlleva una carga económica importante, llevando en muchos casos a perder el trabajo, además de producir una disminución de la calidad de vida. Este tipo de eczema se puede dividir en eczema alérgico de contacto (EAC),

fundamentado por una reacción de hipersensibilidad tipo IV ante antígenos que entran en contacto con la piel, y eczema de contacto irritativo (ECI), que se produce por una reacción inflamatoria no específica en respuesta a una exposición única o repetida a una sustancia irritante.

Los objetivos principales de este capítulo son los siguientes:

- Definir los fenómenos fisiopatológicos que se producen y los principales factores condicionantes del ECI.
- Repasar las diferentes formas clínicas del ECI, su prevención y tratamiento.

## EPIDEMIOLOGÍA

Clásicamente se ha considerado que los ECI representan un 80% de las enfermedades profesionales cutáneas (EPC)<sup>2</sup> y que el resto eran fundamentalmente EAC. Sin embargo, en una revisión publicada en 1994<sup>3</sup> ya se constató que había importantes diferencias en los estudios publicados sobre EPC, entre los porcentajes de EAC y ECI. En los estudios más recientes los porcentajes varían dependiendo de las zonas geográficas y de las ocupaciones. Por ejemplo en Australia desde 1993 a 2014 el porcentaje de ECI en sanitarios con EPC era del 79,1%<sup>4</sup>. En EE.UU. en un estudio

del *North American Contact Dermatitis Research Group* (NACDRG) sobre EPC en los pacientes que acudían a realizar pruebas epicutáneas desde 1998 a 2000<sup>5</sup> se comunicaron muchos más casos de ECA (60%) que de ECI (32%). Otro estudio del *European Surveillance System on Contact Allergies* (ESSCA) realizado desde 2002 a 2010 entre pacientes que acudieron a realizar pruebas epicutáneas por sospecha de EPC, el porcentaje de ECI fue del 28,7%<sup>6</sup> y el de EAC fue del 35,3%, aunque en su estudio había un 10,7% de pacientes que tenían un EAC y un ECI de forma concomitante, algo que no se ha reflejado en otros estudios y que en la práctica clínica se ve de forma frecuente<sup>7</sup>.

Esas diferencias en la prevalencia del ECI pueden ser debidas a múltiples factores<sup>8</sup>: al tipo de industria presente en una determinada zona geográfica, a diferencias en el sexo y edad de los pacientes estudiados, a la metodología seguida por los médicos que recogen los datos y a diferencias en los sistemas de notificación o en las regulaciones nacionales, sin embargo, es probable que la mayoría de estos registros tengan sesgos de selección, ya que los eczemas de contacto irritativo son más leves y muchos de esos pacientes no son referidos a centros terciarios para estudio. Por último también es posible que muchos estudios tengan sesgos de información, ya que para diferenciar de forma adecuada entre un EAC y un ECI es imprescindible realizar pruebas epicutáneas, cuya ejecución e interpretación está sometida a una notable variabilidad interoperator<sup>9</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA

La dermatitis irritativa se considera como una interacción compleja de eventos que incluye la degradación de la barrera cutánea, cambios celulares y la liberación de nume-

rosos mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. Los irritantes inducen una respuesta inmunitaria fundamentalmente innata<sup>10</sup>. Esta respuesta es mediada inicialmente a través de los receptores de tipo toll (TLR), presentes en la membrana celular, y los receptores tipo NOD (NLR), que detectan esas señales de peligro y activan las vías de señalización inflamatoria<sup>11</sup>.

Las sustancias irritantes pueden producir ligandos para los TLR, activar el inflamósoma y la vía NFκB. Esta activación de la inmunidad innata desencadena una activación de múltiples vías de señalización intracelular como las proteínas adaptadoras de transducción de señal, proteincinasas (p. ej., la proteincinasa activada por mitógeno o MAPK) y factores de transcripción, que van a producir mediadores proinflamatorios e inducen la activación de células dendríticas, que a su vez van a facilitar la activación del sistema inmunitario<sup>11</sup>. En cualquier caso, inmunidad innata y adaptativa se activan de forma conjunta<sup>12</sup>, esta circunstancia podría condicionar una mayor facilidad de los pacientes con ECI o dermatitis atópica para sensibilizarse ante antígenos débiles, como las fragancias<sup>13</sup>.

El evento inicial que va a provocar la reacción inflamatoria va a ser el daño a la barrera cutánea y el daño celular<sup>14</sup>. Los queratinocitos desempeñan un papel clave en la respuesta inflamatoria al liberar citocinas, sobreexpresar los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) tipo II y expresando moléculas de adhesión celular. La interacción entre la barrera cutánea y la respuesta inmunitaria es bidireccional, de forma que diversas citocinas pueden provocar un deterioro de la barrera cutánea al alterar la producción de proteínas importantes en la formación del estrato córneo como la loricrina y la profilagrina.

La principal citocina responsable de iniciar la cascada inflamatoria es la IL-1α<sup>11</sup>.

Existe un depósito preformado de esta citocina en la capa córnea y en los queratinocitos, que se libera al degradarse la capa córnea tras el contacto con los irritantes. El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) sería otra de las citocinas que desempeña un papel fundamental en perpetuar la respuesta inflamatoria, al aumentar la expresión del CMH tipo II y las moléculas de adhesión celular (ICAM) I. Se ha visto que polimorfismos en los genes que se encargan de la expresión del TNF- $\alpha$  pueden suponer un factor de riesgo para el ECI<sup>15</sup>. Por otro lado, se ha visto que hay citocinas que pueden tener un papel protector frente al ECI, como la interleucina (IL) 6 y el receptor  $\alpha$  de la IL-6 (IL-6R $\alpha$ )<sup>16,17</sup>, implicados de forma clave en la regeneración de la piel. Se ha comprobado *in vitro* que la pérdida de expresión de estas moléculas aumenta la respuesta inflamatoria ante irritantes.

En la dermis, la liberación de citocinas va a inducir el reclutamiento de células inflamatorias como linfocitos, mastocitos, neutrófilos o histiocitos al tiempo que se produce una cronificación de la inflamación<sup>11</sup>. Existe evidencia de que hay células que tendrían un papel protector, como las células mieloides inmaduras Gr1<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup><sup>18</sup>. Estas células representan un grupo heterogéneo de células (macrófagos, granulocitos y células dendríticas) en estadios tempranos de maduración, que tienen potencialmente capacidad para disminuir la producción de citocinas y de células T. La expresión de estas células está condicionada por la vía del fosfatidilinositol 4,5 bifosfato. Se ha comprobado que cuando una de las enzimas que la regula, la fosfolipasa C $\delta$ 1, no se expresa, la respuesta inflamatoria ante irritantes está disminuida y la expresión de las células mieloides inmaduras Gr1<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> se encuentra aumentada.

## FACTORES PREDISPONENTES AL ECZEMA DE CONTACTO IRRITATIVO

El ECI va a estar condicionado por una serie de factores que dependen del paciente, del ambiente donde va a tener lugar la agresión y de las características del irritante.

### El paciente

#### Edad

La edad de los pacientes no se ha podido correlacionar de forma adecuada con una mayor predisposición al ECI. La mayoría de los pacientes tienen una edad media<sup>6</sup> que coincide con la etapa más activa laboralmente, ya que la causa más frecuente es la exposición profesional. Los pacientes ancianos tienen una piel seca debido al menor contenido de lípidos de su piel, su piel no cura de forma rápida, por lo que la barrera cutánea está alterada<sup>1</sup> y van a desarrollar más fácilmente eczema asteatósico y ECI perineal. Por otro lado, en los niños es frecuente encontrar dermatitis del pañal, dermatitis plantar juvenil o dermatitis perioral, que también tienen un componente irritativo.

#### Sexo

El ECI es más frecuente en las mujeres, sin embargo cuando se han hecho pruebas de exposición con lauril sulfato sódico, cloruro de benzalconio, cantaridina o aceite de crotón no se han encontrado diferencias por sexo<sup>8</sup>, por lo que parece que la mayor frecuencia de ECI estaría asociada posiblemente al hecho de que además de contactar con irritantes en el trabajo, tienen una mayor exposición a los irritantes en el hogar.

#### Localización

El ECI tiene más facilidad para producirse en localizaciones con la piel más fina,

como la cara, los espacios interdigitales y el dorso de las manos, por el menor espesor de la capa córnea; también se afectan más las zonas con pliegues, como los párpados o la zona interdigital por la mayor retención de los irritantes.

### **Atopia**

Los pacientes atópicos tienen un mayor riesgo de desarrollar un eczema de manos cuando se exponen a irritantes<sup>7</sup>. Las mutaciones del gen de la filagrina que se encuentra en los pacientes atópicos producen una alteración de la barrera cutánea que produce una menor tolerancia a los irritantes y una mayor permeabilidad a los alérgenos<sup>19</sup>.

### **Otros factores**

La susceptibilidad individual a padecer ECI es muy variable y posiblemente influyan otros factores genéticos independientes de la atopia, como los polimorfismos del TNF- $\alpha$ <sup>15</sup>, mutaciones de filagrina no asociadas a dermatitis atópica<sup>20</sup> o en el gen de la IL-1 $\alpha$ <sup>21</sup>.

### **Ambiente**

Factores ambientales como la humedad, la temperatura, el flujo de aire o la oclusión afectan la respuesta de la piel ante los irritantes. La temperatura fría y la baja humedad aumentan la pérdida transepidérmica de agua<sup>22</sup>, facilitando la aparición de grietas y descamación. Por otro lado una humedad excesiva también puede alterar la barrera cutánea<sup>23</sup>, degradando el estrato córneo y aumentando la permeabilidad ante antígenos e irritantes. La fricción crónica y los microtraumas repetidos también va a provocar una alteración del estrato córneo, haciendo que la piel sea más susceptible a los irritantes y alérgenos.

Existen varias profesiones que reúnen una o varias de estas condiciones, y que además tienen una mayor frecuencia de contacto con irritantes como jabones, detergentes, agua, cáusticos y otras sustancias químicas u orgánicas. Algunas de las profesiones con una mayor frecuencia de ECI son: personal sanitario, peluqueras, meta-lúrgicos, manipuladores de alimentos y trabajadores de la construcción.

### **Irritantes**

Los irritantes son sustancias físicas o químicas con capacidad para producir daño celular cuando entran en contacto con la piel durante el tiempo suficiente o a concentraciones elevadas. Los irritantes más frecuentes son el agua/trabajo húmedo, diferentes tipos de productos químicos y los irritantes físicos.

### **Agua y trabajo húmedo**

El contacto continuado con el agua es posiblemente el factor irritante más frecuente. Este contacto es más frecuente en el medio laboral, y por eso se habla de «trabajo húmedo», donde se engloba no solo el contacto directo con el agua, sino también otros factores como, por ejemplo, la humedad producida por la sudoración de las manos y el uso de guantes. Los criterios para definir el trabajo húmedo incluyen<sup>7</sup>:

- Tener las manos más de dos horas al día en un ambiente húmedo.
- Lavado frecuente de manos (> 20 veces al día).
- Usar más de 20 veces desinfectantes de manos en una jornada laboral.
- Usar guantes de protección más de dos horas al día o cambiar de guantes más de 20 veces al día.

Aunque se cumplan estas condiciones, hay una gran variabilidad individual en el desarrollo de ECI, y no todos los



**Figura 1.** Quemadura producida por cemento fresco. El cemento fresco es una base con un pH muy elevado y es frecuente que los albañiles novatos tengan eczemas de contacto irritativo agudos que simulan quemaduras cuando entran en contacto con él.



**Figura 2.** Eczema de contacto irritativo localizado en el dedo. Es muy típica la aparición de eczemas debajo de los anillos por la acumulación de las sustancias irritantes en la zona.

pacientes sometidos a trabajo húmedo van a acabar desarrollando un eczema de manos. Ni el hacer trabajo húmedo excluye estudiar al paciente para descartar otros tipos de eczema.

### **Irritantes químicos**

Dependiendo del tipo de producto químico, la respuesta inflamatoria va a seguir diferentes vías<sup>22</sup>. Según la reacción que producen, estos se clasifican en:

- Irritantes agudos, como los ácidos y las bases fuertes, que van a producir un daño agudo y rápido en la piel, produciendo quemaduras y úlceras (Fig. 1).
- Irritantes agudos retardados, como el cloruro de benzalconio, presente en antisépticos, productos cosméticos y productos oftalmológicos, que producen una respuesta rápida, pero no inmediata.
- Irritantes acumulativos, como el agua o los surfactantes de los jabones, que precisan una exposición repetida para producir lesiones.

### **Irritantes físicos**

El polvo es una causa frecuente de dermatitis irritativa aerotransportada; se entiende por polvo una sustancia sólida lo suficientemente ligera como para mantenerse en el aire, como por ejemplo el serrín o el cemento en polvo. Van a producir una dermatitis seca y liquenificada, frecuentemente con un patrón folicular<sup>1</sup>. Otro irritante físico muy frecuente es la lana, que es una causa relativamente frecuente de dermatitis en niños.

### **CLÍNICA**

De forma genérica, las dermatitis irritativas se caracterizan por ser lesiones bien delimitadas, limitadas a la zona de aplicación del agente responsable (Fig. 2) y con poco prurito. Muchos pacientes hablan de dolor o de sensación de quemazón. La morfología clínica del ECI es muy variada y puede ir desde un discreto eritema y descamación a unas lesiones más extensas



**Tabla 1.** Formas clínicas de eczema de contacto irritativo (ECI)

Forma clínica	Agente	Evolución	Clínica
ECI agudo	Irritante potente (ácido o base)	Comienzo agudo después de la exposición al irritante, la recuperación suele ser rápida	Eritema, edema, ampollas, exudado. Lesiones bien delimitadas. Se acompañan de dolor, quemazón y prurito
ECI agudo retardado	Ditranol, cloruro de benzalconio, propilenglicol, acrilatos	Comienzo 8-24 h después de la exposición al irritante	Clínica similar al ECI agudo, por el inicio retardado puede ser confundido con un EAC
Reacción irritante	Irritantes débiles (agua, jabones)	Comienzo agudo con recuperación si se evita el irritante	Lesiones monomorfas (eritema, descamación, pústulas o erosiones). Si la irritación se repite evoluciona a ECI crónico
Irritación subjetiva	Hidroxiácidos y propilenglicol	Aparición rápida tras la exposición	Escozor, quemazón, prurito. Sin lesiones cutáneas
Irritación no eritematosa	Irritantes débiles (agua, jabones)	Estadio inicial de la irritación cutánea	Alteración de la barrera cutánea sin signos clínicos
ECI crónico (acumulativo)	Irritantes débiles químicos (agua, jabones) o físicos (fricción), actuando de forma conjunta	Comienzo lento (semanas o meses)	Eritema leve, xerosis, hiperqueratosis, grietas. Picor, aunque es más frecuente el dolor
ECI traumático	Trauma inicial (p. ej., una quemadura química)	Comienza de forma lenta tras el trauma inicial	Similar al ECI crónico. La herida inicial tarda en curar y aparece el eccema
Dermatitis friccional	Fricción repetida de baja intensidad	Comienzo lento	Eritema con fisuras y descamación en zonas de fricción
Eczema asteatótico	Baja temperatura y humedad	Comienzo lento	Xerosis, descamación ictiosiforme, fisuración superficial, sobre todo en las piernas
ECI acneiforme	Aceites de corte, grasas, alquitranes	Desarrollo lento	Comedones abiertos y cerrados, pústulas, nódulos, quistes

EAC: eczema alérgico de contacto. Adaptada de Chew, et al., 2006<sup>23</sup>.

con vesiculación, indistinguible del ECA. En un intento de armonizar las definiciones, en 1997 se publicó un documento de consenso<sup>24</sup> que incluía nueve tipos de ECI. Posteriormente, Chew y Maibach<sup>25</sup> los aumentaron a 10. Esta clasificación aparece resumida en la tabla 1 y, aunque parece adecuada desde un punto de vista académico, resulta algo confusa porque algunas entidades se solapan (p. ej., el ECI crónico con la reacción irritante). Otras clasificaciones se han basado en la morfología clínica, la localización anatómica, los grupos de

personas afectadas, la vía de contacto o la naturaleza del agente irritante. Para una mejor comprensión de la clínica he considerado preferible explicar las entidades clínicas específicas más frecuentes.

### Eczema de contacto irritativo crónico

También conocido como ECI acumulativo, porque necesita que la irritación se produzca de forma repetida, con poco intervalo entre las aplicaciones del irritante, que impiden que se recupere la barrera



**Figura 3.** Eczema de contacto irritativo crónico en una camarera, se aprecia la hiperlinealidad palmar y la pérdida de dermatoglifos con un eritema leve.



**Figura 4.** Lesiones ulceradas en la zona del pañal. Es frecuente que estas lesiones aparezcan cuando los niños presentan diarrea y las heces son más líquidas y abundantes.

cutánea de forma completa. El daño se va acumulando hasta que supera un determinado umbral. A partir de que ese umbral se supera, agresiones leves, aunque estén más separadas en el tiempo, pueden producir lesiones clínicas apreciables. El ECI crónico es más frecuente con irritantes leves que actúan de forma conjunta, tanto químicos como físicos, incluyendo microtraumas, fricción, la baja humedad, la temperatura o el efecto desecante del polvo<sup>11</sup>. Los pacientes atópicos tienen una tolerancia disminuida a los irritantes y un tiempo de recuperación de la barrera cutánea aumentado, por lo que son más susceptibles de desarrollar un ECI crónico.

La localización más frecuente del ECI crónico son las manos y antebrazos, con aparición de eritema, descamación y fisuras, sin vesículas. Suelen comenzar en los pliegues interdigitales y se van extendiendo por el dorso y la cara palmar de los dedos. Es típica la acentuación de los pliegues palmares (hiperlinealidad palmar) (Fig. 3), mientras que en los pulpejos se produce una pérdida de los dermatoglifos<sup>26</sup>.

Clásicamente, este tipo de dermatitis se veía más en mujeres en relación con las

tareas propias del hogar, por lo que recibió el nombre de «dermatitis del ama de casa». Sin embargo, es una denominación que puede inducir a error, ya que no es específico de las mujeres, y también se puede dar en otros trabajos que conlleven la exposición a detergentes, limpiadores y al trabajo húmedo, como los camareros o el personal de limpieza, por lo que es preferible evitar ese término.

### **Eczema de contacto irritativo del área del pañal, dermatitis del pañal**

El término de dermatitis del pañal es un término usado por los clínicos para referirse a cualquier erupción en la zona del pañal, aunque puede tener una etiología muy variada; lo más frecuente es que se trate una dermatitis irritativa provocada por el contacto mantenido con la orina y las heces. Clínicamente es típica la afectación de las nalgas, periné y los genitales, respetando los pliegues inguinales con un patrón que se conoce como patrón en W. En casos extremos se pueden ver lesiones ulceradas (Fig. 4) (sífilides papuloerosivas de Jaquet Silvestri) o nodulares (granuloma



**Figura 5.** Eczema hiperqueratósico palmar en un fontanero.

glúteo infantil). La prevalencia de dermatitis del pañal en niños ha disminuido desde que se usan pañales desechables, sin embargo, el aumento de la esperanza de vida ha aumentado el uso de pañales en la población anciana, por los problemas de incontinencia asociados a la senectud, por lo que es un problema relativamente frecuente en esta población<sup>27</sup>.

### **Eczema de contacto irritativo hiperqueratósico palmar**

Esta forma de eczema irritativo es típica de varones adultos en cuyo trabajo hay contacto con aceites minerales, grasas o disolventes, y que además realizan fuerza o presión con las manos. Es muy típico en mecánicos, agricultores o metalúrgicos. Clínicamente se caracteriza por lesiones hiperqueratósicas y fisuradas con afectación de la cara palmar de las manos. Además, suele haber una hiperpigmentación, más acentuada en las grietas, de origen exógeno por el contacto con las sustancias químicas que lo provocan (Fig. 5). El eczema hiperqueratósico palmar irritativo debe diferenciarse del eczema hiperqueratósico palmar endógeno<sup>7</sup>, donde no hay un contacto conocido con irritantes. Está entidad se solapa

y es difícil de diferenciar de otras enfermedades con afectación palmar como la neurodermitis y, sobre todo, la psoriasis palmar.

### **Eczema de contacto irritativo de los pulpejos de los dedos o pulpitis irritativa**

Se trata de una forma de ECI que se limita a los pulpejos de los dedos. Se produce en trabajos con fricción constante, como por ejemplo los cortadores de mármol. Clínicamente se presenta con descamación y fisuración de los pulpejos y es muy difícil de diferenciar de la pulpitis alérgica de contacto producida por el ajo o la alstromeria.

### **Eczema de contacto irritativo de localización perioral**

Es típica de niños que tienen el hábito de succionarse los labios, por la maceración provocada por el contacto con la saliva. Clínicamente se observa un eritema con descamación localizado en la zona donde el niño se toca con la lengua, de manera que las lesiones están muy bien delimitadas. Está forma de dermatitis debe diferenciarse de una forma de rosácea que también se ve en niños y que presenta unas pápulas monomorfas sobre una base eritematosa, que recibe el mismo nombre. Es importante distinguir ambos cuadros clínicos, porque la dermatitis irritativa se puede tratar con corticosteroides. Por el contrario, la rosácea puede empeorar con ese tratamiento.

### **Eczema de contacto irritativo en áreas de xerosis cutánea o eczema asteatósico (eczématide por desecación/eczema craquelé)**

El eczema asteatósico predomina en las piernas de personas mayores en los meses de invierno. Esta enfermedad se

produce sobre todo por la baja humedad y el frío de los meses de invierno, aunque otros factores (trabajo húmedo, fricción, contacto con químicos) pueden contribuir al desarrollo de las lesiones. Clínicamente se aprecia xerosis, una descamación ictiosiforme y grietas superficiales, sobre una base eritematosa. Probablemente, la dermatitis invernal del dorso de las manos<sup>26</sup> represente una forma de eczema asteatótico, ya que la morfología de las lesiones es muy similar y además se producen también en los meses de invierno.

### **Eczema de contacto irritativo de las plantas de los pies o dermatitis plantar juvenil**

Las lesiones se producen sobre todo en pacientes atópicos. Se aprecia eritema y descamación en el tercio anterior de ambos pies, siendo característica la afectación de los pulpejos de los primeros dedos. La hiperhidrosis y el llevar calzado oclusivo, sobre todo de plástico, se relaciona con la aparición de las lesiones y los brotes de empeoramiento, siendo una de las razones por las que estas lesiones parece que se dan más en verano<sup>28</sup>.

### **Dermatitis pustular y acneiforme de origen irritativo**

El contacto con grasas, alquitranes, fluidos de corte y productos clorados puede producir una dermatitis pustular y acneiforme, sobre todo en pacientes atópicos<sup>11</sup>. No todos los individuos expuestos a estos productos van a desarrollar lesiones, por lo que la susceptibilidad individual es un factor determinante. El acné profesional que se produce tras el contacto con productos derivados del petróleo se conoce también como botón de aceite, y es típico de mecánicos y operadores de fábricas. Las lesiones son comedones abiertos, cerrados, nódulos

y pústulas, que predominan en las manos y los antebrazos. Los aceites pueden impregnar las ropas de trabajo y producir lesiones también en las zonas cubiertas. Otro factor etiológico en estos casos es la irritación mecánica producida por la fricción y el roce. El cloracné se produce por la exposición ambiental o laboral a compuestos clorados orgánicos, como las dioxinas. En estos casos, los pacientes suelen tener una coloración amarillenta de la piel además de las lesiones acneiformes.

### **Eczema de contacto irritativo aerotransportado**

El ECI aerotransportado está causado por sustancias presentes en el aire que se depositan en la piel. La mayoría de los irritantes aerotransportados se encuentran en el ambiente laboral y pueden ser partículas de polvo, gases, espráis, vapores o fibras. Las lesiones tienden a localizarse en zonas expuestas como la cara, el cuello, el escote o el dorso de las manos. En la cara, los párpados superiores son especialmente susceptibles al ser una piel muy fina. Algunas veces las lesiones pueden afectar zonas cubiertas, especialmente los pliegues, porque las sustancias quedan atrapadas en la ropa y tienden a localizarse en esa zona. Las lesiones clínicas y la severidad van a depender del tipo de irritante y del grado de exposición. Podemos encontrar pequeñas pápulas, lesiones lineales escoriadas por el rascado o una erupción maculopapular. Si hay exposición a vapores o gases irritantes podemos encontrar lesiones agudas.

### **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico del ECI se basa en la historia clínica, la exploración física y en la realización de pruebas epicutáneas que descarten la existencia de algún alérgeno

relevante. Es un proceso intuitivo que depende en gran medida de la experiencia del médico que está examinando al paciente para detectar la existencia de una exposición al irritante y asociarlo de una manera fiable a la clínica del paciente.

## Historia clínica

La historia clínica debe permitir evaluar todos los posibles desencadenantes. En el ámbito laboral se debe hacer una descripción del tipo de trabajo que hace el paciente, incluyendo las sustancias que manipula, el ambiente en el que se desarrolla el trabajo, las condiciones de humedad, temperatura o exposición a la radiación UV, qué medidas de protección se siguen y las medidas de limpieza que se toman. Si se sospecha que el origen es laboral, muchas veces es preciso realizar una visita al lugar de trabajo para evaluar todas esas variables. También se deben comprobar las exposiciones no laborales, conocer qué aficiones tiene el paciente, qué productos manipula en el hogar y los tratamientos que ha realizado previamente. La valoración de la exposición debe incluir datos cuantitativos, como la frecuencia y duración de la exposición, y la extensión de piel expuesta. También se deben valorar otros factores concomitantes como la presencia de fricción, oclusión o traumatismos. Algunas veces no se puede identificar de una manera apropiada las fuentes de exposición porque los pacientes no son capaces de detectarlas cuando la exposición es esporádica o infrecuente. En otras ocasiones, la fuente del contacto es desconocida porque los fabricantes no identifican de forma adecuada los productos químicos en las fichas de datos de seguridad o en las etiquetas de los productos.

Una vez que se han valorado los posibles desencadenantes, es esencial co-

nocer la relación temporal entre la exposición y la aparición de las lesiones. La aparición de lesiones de forma rápida tras la primera exposición iría a favor de que se trata de un ECI. No obstante, el ECI crónico requiere exposiciones repetidas y es más difícil de diferenciar de un ECA.

En cuanto a los síntomas subjetivos, el ECI se acompaña de sensación de quemazón y dolor, mientras que en el ECA el síntoma que predomina es el picor.

## Exploración física

Las características de las lesiones clínicas y su distribución pueden dar pistas sobre el causante del eczema y para distinguir un ECA de un ECI. No obstante, ninguna de esas características es patognomónica. De este modo, la presencia de vesículas en las caras laterales de los dedos y en la palma de la mano son típicos del eczema dishidrótico. Pero algunas sustancias pueden inducir un EAC o un ECI de características similares. Un problema adicional en la valoración del eczema de manos es que, de forma frecuente, son multifactoriales, de manera que coexisten factores alérgicos, irritantes y endógenos.

Los datos que nos ayudan a identificar un ECI son:

- De forma general las lesiones están localizadas en la zona de contacto con el irritante, mientras que en el EAC las lesiones se suelen extender más allá de la zona de contacto.
- El ECI agudo puede cursar con úlceras y zonas de necrosis, que en el EAC no suelen aparecer.
- La localización del dorso de las manos, de los dedos y, sobre todo, de los espacios interdigitales es muy característica del ECI crónico secundario a trabajo húmedo.

## Anatomía patológica

Las biopsias tienen un papel limitado para diferenciar entre un ECI o un EAC<sup>29</sup>. Si la biopsia se obtiene en los momentos iniciales de la irritación se pueden observar algunos signos que podrían ser útiles para hacer el diagnóstico diferencial. Sobre todo, porque los mecanismos de producción de las lesiones son diferentes: en el ECI predomina el daño a la epidermis, mientras que en el EAC se produce una respuesta inflamatoria por los linfocitos de la dermis. En el caso de biopsias de ECI se observa necrosis de queratinocitos e infiltrados de neutrófilos en la dermis, con pocos linfocitos y eosinófilos. Estos signos suelen desaparecer cuando las lesiones se cronifican. En las lesiones crónicas, la presencia de eosinófilos iría a favor de EAC, mientras que la ausencia de exocitosis de linfocitos iría a favor de ECI. Sin embargo, son datos muy sutiles, y en la práctica clínica son difícilmente valorables.

## Pruebas epicutáneas y *prick test*

Aunque clínicamente las lesiones sugieran un ECI, en todos los casos de eczemas persistentes que no responden al tratamiento es indispensable realizar pruebas epicutáneas para descartar un EAC. Si los pacientes usan guantes de látex y se sospecha una urticaria de contacto, también sería recomendable realizar un *prick test*. Está prueba también sería recomendable en el caso de sospechar una dermatitis de contacto por proteínas.

## MANEJO DE LOS PACIENTES

Los principios del manejo del ECI incluyen la evitación, protección y sustitución del irritante. Las medidas preventivas son fundamentales y deben hacerse en todos los casos, tanto como medida de prevención

primaria como en el tratamiento de los casos que ya han desarrollado el ECI. Los agentes causales deben ser evitados y la exposición a otros posibles irritantes como jabones o detergentes debe ser limitada. Es importante recordar que cualquier material puede acabar actuando como un irritante de la piel si la piel se expone a concentraciones elevadas durante el tiempo suficiente.

## Prevención

Las principales medidas de prevención primaria deben llevarse a cabo en la organización de las empresas, impulsando la automatización del trabajo y sustituyendo las sustancias irritantes por otras menos agresivas. Una vez que estas medidas se han llevado a cabo, debe instruirse al trabajador en medidas de protección individuales como el uso de guantes, cremas barrera o medidas de limpieza<sup>30</sup>. La evidencia para el uso de algunas de estas intervenciones se ha publicado en una reciente revisión sistemática<sup>31</sup> y serían útiles tanto para la prevención primaria como para la secundaria.

### *Programas de educación para cuidar la piel*

Los programas de educación para cuidado de la piel que se han hecho entre los trabajadores para prevenir el desarrollo de ECI parecen tener una utilidad limitada. En una revisión sistemática<sup>31</sup>, un 21% de los pacientes que habían implementado los programas educativos tenían lesiones, frente a un 28% en el grupo control.

### *Cremas barrera y cremas emolientes*

Algunos autores<sup>31</sup> diferencian entre crema barrera y cremas emolientes, por las características de las cremas y el momento de aplicación. Es controvertido si existe

esa distinción, porque muchas cremas barrera y cremas emolientes comparten componentes parecidos. Las cremas barrera son preparados que intentan crear una capa fina en la piel que la proteja de la irritación. Esa capa está pensada para facilitar la eliminación de los contaminantes y limitar el daño producido por el lavado frecuente de manos. Además, las cremas barrera pueden tener ingredientes activos que transformen o atrapen los irritantes. Se recomienda su uso antes del trabajo y después 2-3 veces durante la jornada laboral, según sea necesario. Las cremas emolientes son cremas que se usan para regenerar la piel. Tienen una amplia variedad de componentes diseñados para incrementar la hidratación de las capas externas de la piel, al reducir la pérdida de agua de la piel. Han demostrado que previenen la irritación cutánea producida por detergentes y que aceleran la reparación de la piel irritada<sup>31</sup>. Deben usarse de forma regular durante el trabajo, después de cada lavado de manos y también en casa, cuando se realizan trabajos propios del hogar.

### Guantes

Los guantes de protección son indispensables para la prevención del ECI. Deben ser adecuados al tipo de trabajo que se realice. Sin embargo, el uso no adecuado de los guantes puede ser un factor que contribuya al empeoramiento del eczema<sup>11</sup> por la maceración provocada por el sudor y la fricción provocada por el guantes. Además, de manera accidental pueden quedar sustancias dentro del guante que, por efecto de la oclusión, pueden multiplicar el daño que provocan. Es importante asegurarse de que los guantes no tienen punciones o grietas que permitan el paso de los irritantes y cambiar los guantes de manera regular para reducir la transpiración y el sudor. Por este mismo motivo, también es recomendable

el uso de un guante de algodón debajo del guante de goma. El uso de guantes junto con cremas barrera y emolientes son las medidas recomendables<sup>31</sup> para evitar la aparición de un ECI en aquellas profesiones con riesgo para la piel.

### Tratamiento

El uso de corticosteroides tópicos tiene un papel limitado en el tratamiento del ECI. Evitar la exposición al irritante es la medida más eficaz, y los corticosteroides pueden ser útiles en la disminución de la inflamación, aunque para algunos autores pueden alterar la barrera cutánea. El uso de tacrolimús tópico en la inflamación y en la síntesis de ceramidas de la piel irritada tiene un efecto similar al de corticosteroides como la betametasona<sup>32</sup>. También se ha confirmado el efecto antiinflamatorio del pimecrolimús en la cara y el cuello<sup>33</sup>. Otro tratamiento que se ha usado es el psoraleno y radiación ultravioleta A (PUVA) en pacientes refractarios a otros tratamientos.

### CONCLUSIONES

- El ECI es probablemente la enfermedad profesional más frecuente.
- El ECI va a estar condicionado por una serie de factores que dependen del paciente, del ambiente donde ocurre la agresión y de las características del irritante.
- Existen diferentes formas clínicas de ECI, que en muchos casos coexiste con el eczema atópico o el EAC.
- El diagnóstico del ECI se basa en la historia clínica, la exploración física y en la realización de pruebas epicutáneas que descarten la existencia de algún alérgeno relevante.
- Los principios del manejo del ECI incluyen la evitación, la protección y la sustitución del irritante causante de las

lesiones, medidas que pueden ser más eficaces que el tratamiento farmacológico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bains SN, Nash P, Fonacier L. Irritant contact dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(1):99-109.
- Mathias CG. Contact dermatitis and workers' compensation: Criteria for establishing occupational causation and aggravation. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20(5):842-8.
- Holness DL. Characteristic features of occupational dermatitis: epidemiologic studies of occupational skin disease reported by contact dermatitis clinics. *Occup Med*. 1994;9(1):45-52.
- Higgins CL, Palmer AM, Cahill JL, Nixon RL. Occupational skin disease among Australian healthcare workers: a retrospective analysis from an occupational dermatology clinic, 1993-2014. *Contact Dermatitis*. 2016;75(4):213-22.
- Rietschel RL, Mathias CGT, Fowler JF, Pratt M, Taylor JS, Sherertz EF, et al. Relationship of occupation to contact dermatitis: Evaluation in patients tested from 1998 to 2000. *Am J Contact Dermat*. 2002;13(4):170-6.
- Pesonen M, Jolanki R, Laresse Filon F, Wilkinson M, Kręcis B, Kieć-Świerczyńska M, et al. Patch test results of the European baseline series among patients with occupational contact dermatitis across Europe-analyses of the European Surveillance System on Contact Allergy network, 2002-2010. *Contact Dermatitis*. 2015;72(3):154-63.
- Agner T, Aalto-Korte K, Andersen KE, Foti C, Giménez-Arnau A, Goncalo M, et al. Classification of hand eczema. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29(12):2417-22.
- Belsito DV. Occupational contact dermatitis: Etiology, prevalence, and resultant impairment/disability. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(2):303-13.
- Diepgen TL, Coenraads PJ. The epidemiology of occupational contact dermatitis. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999;72(8):496-506.
- Matzinger P. The danger model: A renewed sense of self. *Science*. 2002;296:301-5.
- Ale IS, Maibach HI. Irritant contact dermatitis. *Rev Environ Health*. 2014;29(3):195-206.
- Martin SF. The role of the innate immune system in allergic contact dermatitis. *Allergol Sel*. 2017;1(1):39-43.
- Kohli N, Nedorost S. Inflamed skin predisposes to sensitization to less potent allergens. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(2):312-7.e1.
- Jakasa I, Thyssen JP, Kezic S. The role of skin barrier in occupational contact dermatitis. *Exp Dermatol*. 2018;27(8):909-14.
- De Jongh CM, John SM, Bruynzeel DP, Calkoen F, van Dijk FJH, Khrenova L, et al. Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to chronic irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2008;58(5):269-77.
- Frempah B, Luckett-Chastain LR, Calhoun KN, Gallucci RM. Keratinocyte-specific deletion of the IL-6RA exacerbates the inflammatory response during irritant contact dermatitis. *Toxicology*. 2019;423(May 2019):123-31.
- Frempah B, Luckett-Chastain LR, Gallucci RM. IL6Rα function in myeloid cells modulates the inflammatory response during irritant contact dermatitis. *Exp Dermatol*. 2019;28(8):948-55.
- Shiratori K, Kanemaru K, Ogura T, Nakajima A, Sugizaki Y, Fukuyama T, et al. Epidermal loss of phospholipase Cδ1 attenuates irritant contact dermatitis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;511(2):330-5.
- Scharschmidt TC, Man MQ, Hatano Y, Crumrine D, Gu-nathilake R, Sundberg JP, et al. Filaggrin deficiency confers a paracellular barrier abnormality that reduces inflammatory thresholds to irritants and haptens. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3).
- Timmerman JG, Heederik D, Spee T, van Rooy FG, Krop EJM, Koppelman GH, et al. Contact dermatitis in the construction industry: The role of filaggrin loss-of-function mutations. *Br J Dermatol*. 2016;174(2):348-55.
- Landeck L, Visser M, Kezic S, John SM. IL1A-889 C/T gene polymorphism in irritant contact dermatitis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013;27(8):1040-3.
- Uter W, Gefeller O, Schwanitz HJ. An epidemiological study of the influence of season (cold and dry air) on the occurrence of irritant skin changes of the hands. *Br J Dermatol*. 1998;138(2):266-72.
- Ogawa-Fuse C, Morisaki N, Shima K, Hotta M, Sugata K, Ichihashi T, et al. Impact of water exposure on skin barrier permeability and ultrastructure. *Contact Dermatitis*. 2019;80(4):228-33.
- Moshell AN. Workshop on irritant contact dermatitis. *Am J Contact Dermat*. 1997;8(2):79-105.
- Chew AL, Maibach HI. Ten genotypes of irritant contact dermatitis. En: Chew AL, Maibach HI, editores. *Irritant Dermatitis*. Berlin: Springer-Verlag; 2006. pp. 5-9.
- de la Cuadra-Oyanguren J. Dermatitis de contacto irritativa. *Piel*. 1988;3(9):413-23.
- Fourer N, Vanzo B, Meaume S, Senet P. Prospective aetiological study of diaper dermatitis in the elderly. *Br J Dermatol*. 2006;155(5):941-6.
- Silverberg NB. Typical and atypical clinical appearance of atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2017;35(4):354-9.
- Frings VG, Böer-Auer A, Breuer K. Histomorphology and immunophenotype of eczematous skin lesions revisited-skin biopsies are not reliable in differentiating allergic contact dermatitis, irritant contact dermatitis, and atopic dermatitis. *Am J Dermatopathol*. 2018;40(1):7-16.
- Alfonso JH, Bauer A, Bensefa-Colas L, Boman A, Bubas M, Constandt L, et al. Minimum standards on prevention, diagnosis and treatment of occupational and work-related skin diseases in Europe - position paper of the COST Action StanDerm (TD 1206). *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31:31-43.
- Bauer A, Rönsch H, Elsner P, Dittmar D, Bennett C, Schuttelaar MLA, et al. Interventions for preventing occupational irritant hand dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):CD004414.
- Jungersted JM, Høgh JK, Helligren LI, Jemec GBE, Agner T. Effects of topical corticosteroid and tacrolimus on ceramides and irritancy to sodium lauryl sulphate in healthy skin. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(3):290-4.
- Mensing CO, Mensing CH, Mensing H. Treatment with pimecrolimus cream 1% clears irritant dermatitis of the periorcular region, face and neck. *Int J Dermatol*. 2008;47(9):960-4.



# Eczema alérgico de contacto

L. Borrego Hernando y R. González Pérez

## SINOPSIS

El eczema alérgico de contacto (EAC) se produce por una reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV en la piel (clasificación de Gell y Coombs), desencadenada por el contacto con un alérgeno frente al cual el paciente se ha sensibilizado previamente. Para llegar a su diagnóstico se debe realizar una historia clínica meticulosa valorando de forma exhaustiva los factores de exposición del paciente. Tras este proceso, la realización de las pruebas epicutáneas es necesaria y permitirá confirmar o no la sospecha clínica.

## INTRODUCCIÓN

### Definiciones

El EAC es una enfermedad inflamatoria de la piel, relativamente frecuente en la práctica clínica que, aunque no exclusivamente, suele manifestarse con lesiones eczematosas pruriginosas. El EAC constituye la expresión clínica de una reacción de hipersensibilidad retardada o tardía mediada por linfocitos T, desencadenada por el contacto de la piel con un alérgeno en individuos previamente sensibilizados a dicha sustancia química<sup>1</sup>.

A lo largo de este capítulo nos referiremos frecuentemente a los conceptos de «antígenos», «alérgenos» y «haptenos», cuyas definiciones simplificadas que usaremos son las siguientes<sup>2,3</sup>.

- Antígeno: sustancia endógena o exógena capaz de desencadenar una respuesta por el sistema inmunitario adaptativo. Algunos autores también se refieren a estas sustancias como «inmunógenos».
- Alérgeno: antígeno que causa alergia. Se corresponde en general con proteínas y menos frecuentemente, carbohidratos e incluso lípidos.
- Hapteno: sustancia de bajo peso molecular, menor de 500 Daltons (Da), excepcionalmente entre 1.000 y 500, no inmunogénica por sí misma y que requiere la unión a proteínas para generar una respuesta inmunitaria específica de hipersensibilidad inmediata o retardada comportándose entonces como un alérgeno. En este capítulo cuando nos refiramos a alérgenos, esto incluye los haptenos.

Para diagnosticar el EAC resulta fundamental la realización de las pruebas epicutáneas o pruebas del parche, mediante las cuales se determinará si un individuo presenta alergias de contacto, es decir, sensibilización a uno o varios alérgenos. Posteriormente será tarea del médico establecer

la relevancia clínica de dichas alergias y su participación en la aparición del EAC en estudio.

### **Historia del eczema alérgico de contacto**

La historia del EAC está estrechamente ligada a la de las pruebas epicutáneas, procedimiento diagnóstico esencial para su estudio. Aunque los primeros intentos clínico-experimentales para relacionar las dermatitis de contacto con determinados agentes causales se realizaron durante el siglo XIX por Städeler y Neisser, fue Josef Jadassohn (1863-1936) la figura esencial con la que se inicia la historia de las dermatitis de contacto y la «prueba del parche». Este dermatólogo alemán desarrolló su trabajo en la Universidad de Breslau, presentando sus investigaciones sobre las dermatitis de contacto el 23 de septiembre de 1895 en un congreso alemán de dermatología. Un año después publicó estos hallazgos, considerándose la primera referencia científica sobre las pruebas epicutáneas.

Esta nueva disciplina sufrió un impulso notable gracias a las aportaciones de Bruno Bloch (1878-1933), dermatólogo suizo que desarrolló su trabajo en la Universidad de Zúrich. Entre sus contribuciones se encuentran la descripción detallada de la prueba del parche, la introducción del concepto de reacción cruzada, la publicación de los primeros casos de dermatitis de contacto sistémica o la idea de elaborar series basales de parcheo. En los años posteriores otros dermatólogos brillantes como Sulzberger, Wise o Bonnevie introdujeron modificaciones en la técnica, contribuyeron en la creación de las series basales de parcheo rutinario y difundieron este conocimiento por Europa y EE.UU.

A partir de la década de 1960 la creación de los «grupos de trabajo» marcó el crecimiento y consolidación de este campo

de la dermatología. Así, en 1967 se fundó el *International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG) y en 1985 el *European Environmental and Contact Dermatitis Research Group* (EECDRG), a la vez que fueron surgiendo diversos grupos de trabajo en múltiples países<sup>4</sup>.

En España, ya en 1976, tras una primera reunión celebrada en Barcelona y promovida por José M<sup>a</sup> Giménez Camarasa, se creó el grupo para la investigación de la dermatitis de contacto, a la sazón primer grupo de trabajo monográfico de la Academia Española de Dermatología. El esfuerzo, tenacidad y excelencia profesional de sus miembros fundadores y de los que progresivamente fueron uniéndose en esos primeros años contribuyó de manera esencial al avance y el auge de esta disciplina en nuestro país. El actual Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC), heredero de aquel primer grupo de contacto denominado GEIDC (Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto), ha continuado desarrollando una notable actividad investigadora y de difusión del conocimiento en este apasionante campo.

### **Epidemiología**

La alergia de contacto y su consecuencia clínica, el EAC, son enfermedades frecuentes en la población general. Sin embargo, la prevalencia real del EAC no se ha determinado con exactitud y los datos disponibles usualmente son el resultado de la extrapolación de estudios de vigilancia desarrollados en el ámbito de la dermatología profesional. Los estudios transversales de la población general sobre la prevalencia e incidencia del EAC son escasos y los datos epidemiológicos obtenidos se basan en estudios de epidemiología clínica. Por esta razón, presentan un sesgo de selección al referirse a individuos que han sido

remitidos a una unidad de dermatitis de contacto para su estudio con pruebas epicutáneas, no siendo estos resultados representativos de la población general.

Se estima que el EAC afecta aproximadamente al 7% de la población general, aunque se han publicado prevalencias variables del 13,3-24,5% en pacientes de edad pediátrica y hasta del 33-64% en la población de edad avanzada. En EE.UU. se asocia a más de 10,6 millones de visitas a consultas médicas, con un coste anual directo de 1,6 miles de millones de dólares y unos costes indirectos de 566 millones de dólares debidos al tiempo de absentismo laboral y escolar y reducción de la productividad<sup>4,5</sup>.

En un metaanálisis recientemente publicado se concluye que al menos el 20% de la población general presenta alergias de contacto a sustancias habituales de nuestro entorno, insistiéndose en la necesidad de implementar estrategias preventivas para alérgenos comunes en nuestro entorno. Después de revisar los resultados de las pruebas epicutáneas efectuadas a 20.000 individuos encuentran que el níquel es el alérgeno más frecuente, seguido de las fragancias, el cobalto y el bálsamo del Perú<sup>6</sup>.

El GEIDAC participó en 2012 en un estudio epidemiológico que incluyó los datos de 3.466 pacientes de 17 centros de toda España testados con la serie estándar. Se incluyeron en este trabajo todos los pacientes estudiados consecutivamente con pruebas epicutáneas a lo largo de ese año natural en cada centro, obteniéndose que los 15 alérgenos más prevalentes sumaban el 85,3% de todas las pruebas positivas, justificando el 82,7% de las positivas con relevancia presente, y el 92,5% de las positivas con relevancia pasada. Destacaron entre los alérgenos frecuentes el níquel (25,30%), que sigue siendo el más común, la mezcla de isotiazolinonas (8,37%) y las mezclas de fragancias (7,26%)<sup>7</sup>.

Se han identificado una serie de factores de riesgo que pueden influir en la aparición del EAC:

- Edad: la prevalencia del EAC parece incrementarse con la edad. Así, se ha observado que la alergia de contacto es más prevalente en adultos (21,4%) que en niños (16,5%) y el análisis de haptenos individuales ha demostrado perfiles variables relacionados con la edad: la alergia al níquel presenta un pico de prevalencia al inicio de la edad adulta y se reduce suavemente con los años. En contraste, la alergia de contacto a fragancias se incrementa hasta edades extremas de la vida, mientras que el aumento de la alergia a conservantes (p. ej., metilisotiazolinona) alcanza una fase de meseta en torno a los 70 años. Aunque estos perfiles dependientes y variables con la edad pueden ser atribuidos a patrones de exposición diferenciales a lo largo de la vida, también el envejecimiento fisiológico de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa sería un factor condicionante. La defectuosa respuesta de células T efectoras a ciertos haptenos con el envejecimiento (p. ej., níquel) contribuye a una reducción en la sensibilización y respuesta en individuos de más edad. Por el contrario, la disminución de la respuesta de las células T reguladoras (Treg) favorece otras alergias de contacto con la edad<sup>8</sup>. Este aumento de la prevalencia de EAC con la edad también podría estar relacionado con la exposición prolongada y/o acumulativa a diversos alérgenos y con comorbilidades propias de la edad avanzada como las úlceras venosas y la dermatitis de estasis. Por este mismo razonamiento, los niños podrían presentar tasas de sensibilizaciones inferiores a las de la edad adulta debido tanto a la baja exposición a potenciales alérgenos como a la inmadurez del sistema inmunitario<sup>9</sup>.

En un estudio epidemiológico sobre dermatitis de contacto en población española se observó que la prevalencia de positividad, tras realizar la prueba del parche, aumentaba con la edad y alcanzó el máximo a los 60-69 años, aunque sin diferencias significativas. El origen del eczema de contacto se relacionó significativamente con la edad. La sensibilización a metales predominaba entre los 10-59 años, la irritación provocada por las labores domésticas entre los 50-69 años y la sensibilización por cosméticos entre los 20-49 años<sup>10</sup>.

Alinhgi, et al. también establecen que la prevalencia de alergias de contacto es ligeramente mayor en adultos que en niños y adolescentes, pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas<sup>6</sup>.

- Sexo: numerosos estudios han demostrado una mayor prevalencia de alergias por contacto en mujeres comparada con la de los hombres. Un estudio reciente danés reveló una prevalencia estadísticamente significativa mayor en mujeres (27,9%) que en hombres (13,2%)<sup>6</sup>. Adicionalmente el trabajo epidemiológico de Bordel-Gómez, et al. sobre dermatitis de contacto en población española también reveló una mayor prevalencia en las mujeres, considerándose que el factor determinante probablemente sea el diferente patrón de exposición a los alérgenos entre ambos sexos<sup>10</sup>.
- Dermatitis atópica (DA): existe un debate no resuelto respecto a la mayor o menor prevalencia del EAC en niños con DA comparada con la de no atópicos. Varias publicaciones han establecido una mayor frecuencia de EAC en pacientes con DA, debido probablemente a una mayor exposición a los productos y las sustancias químicas usados para tratar la DA, el defecto de barrera

cutánea y los cambios inmunitarios de la DA, lo que predispondría al paciente al eczema de contacto irritativo y al EAC<sup>5,9</sup>. Sin embargo, en trabajos más recientes parece demostrarse que la prevalencia de EAC en niños con DA es similar a la observada en niños sin esta enfermedad<sup>11</sup>.

- Profesión: las profesiones de mayor riesgo para desarrollar EAC variarán en función del área geográfica estudiada y sus realidades socioeconómicas. Entre los profesionales de mayor riesgo se encuentran las/os amas/os de casa, profesionales sanitarios, trabajadores/as de la industria química, esteticistas y peluqueros/as, cocineros/as, maquinistas y trabajadores/as de la construcción. La incidencia anual reportada para dermatitis de contacto ocupacional es de 0,5 a 1,9 por 1000 trabajadores. Sin embargo, es probable que la incidencia real esté subestimada, ya que en pocos países se requiere el registro o la notificación de enfermedades cutáneas ocupacionales. Un estudio reveló que el 23% de las personas con dermatitis de contacto ocupacional requirieron baja por enfermedad, mientras que el 34% cambió de ocupación debido a la enfermedad<sup>9,10</sup>.

## MECANISMOS BÁSICOS Y FISIOPATOLOGÍA

La mayor parte del conocimiento actual sobre los mecanismos fisiopatológicos del EAC deriva de modelos experimentales animales y, aunque se ha avanzado sustancialmente en los últimos años, todavía quedan por aclarar aspectos moleculares y celulares relevantes.

En la aparición del EAC participan tanto el sistema inmunitario adaptativo como la inmunidad innata y se produce básicamente por una reacción de hipersensibilidad

retardada tipo IV en la piel (clasificación de Gell y Coombs), desencadenada por el contacto con un alérgeno frente al cual el paciente se ha sensibilizado previamente.

De manera esquemática, en el desarrollo de esta hipersensibilidad retardada tradicionalmente se diferencian dos fases (Fig. 1):

- Primera fase o «fase aferente» o «de sensibilización» o «de inducción»: incluye los eventos que suceden desde el primer contacto con la sustancia sensibilizante hasta que el sujeto adquiere memoria inmunitaria, es decir, se sensibiliza.
- Segunda fase o «fase eferente» o «de respuesta» o «efectora»: comprende desde la reexposición al hapteno hasta que aparece la reacción inflamatoria. Se corresponde por tanto con la respuesta inmunitaria que reproduce la prueba epicutánea y será la responsable propiamente de la clínica del EAC<sup>2</sup>.

### Alérgeno: características

La mayoría de los alérgenos por contacto son haptenos, es decir, sustancias químicas simples que se unen a proteínas transportadoras presentes en la piel para formar un antígeno completo o alérgeno. Para ser inmunogénico, el hapteno debe poder atravesar el estrato córneo de la piel y alcanzar las células de la epidermis, siendo críticas para este propósito dos características de este:

- Tamaño: solo las moléculas con una masa molecular < 500 Da pueden atravesar el estrato córneo.
- Liposolubilidad: deben ser sustancias químicas liposolubles para poder atravesar el estrato córneo.

Por lo tanto, los alérgenos por contacto son moléculas lipofílicas pequeñas.

Una vez en la epidermis el hapteno se unirá a una proteína cutánea, resultando determinante la naturaleza de esta proteína

transportadora, ya que si el sensibilizante por contacto se une a transportadores no inmunógenos, puede inducirse tolerancia en lugar de sensibilización<sup>1,3,5,9</sup>.

### Fase aferente

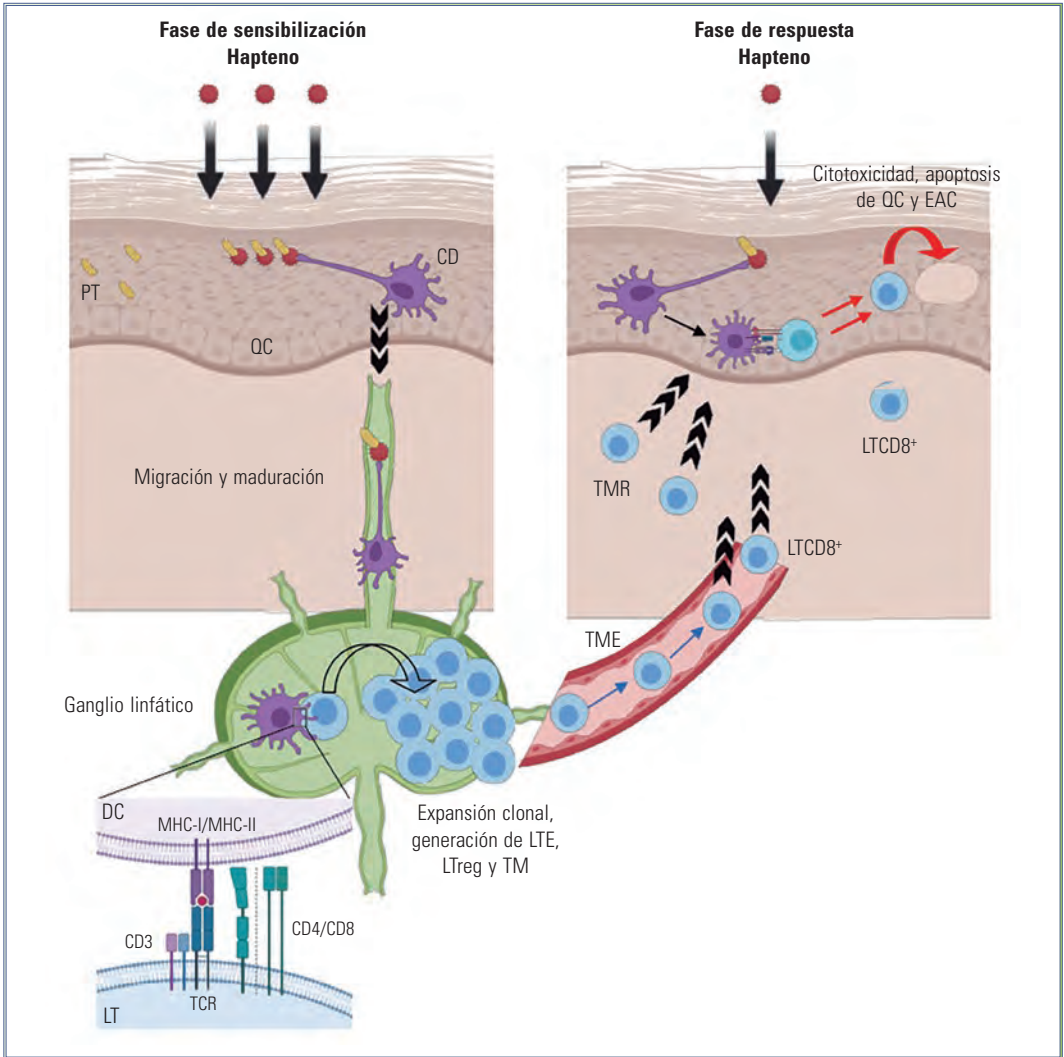
La fase aferente, «de inducción» o «de sensibilización» se inicia tras un primer contacto con el alérgeno y se completa cuando el individuo se ha sensibilizado y está capacitado para desarrollar un EAC ante un nuevo contacto con el mismo alérgeno (Fig. 1). Para ello se precisa un tiempo variable entre tres días y varias semanas, con un promedio de dos semanas. Esta primera fase generalmente no tiene expresión clínica, pero excepcionalmente puede manifestarse como un EAC agudo primario.

Desde un punto de vista teórico podrían diferenciarse una serie de etapas en este proceso:

- Unión del hapteno a proteínas transportadoras cutáneas.
- Captación y procesamiento del alérgeno por las células presentadoras de antígeno (CPA)
- Migración hacia los ganglios regionales y maduración de las CPA.
- Presentación del antígeno por las CPA a linfocitos T vírgenes específicos localizados en las zonas paracorticales ganglionares, activación y proliferación de células T específicas y propagación sistémica del clon de células T específicas.

### Células presentadoras de antígenos

Las CPA desempeñan un papel crucial en el comienzo de la respuesta inmunitaria adaptativa. Entre las «CPA profesionales» se incluyen las células dendríticas (CD), macrófagos, células B y algunas células linfoides innatas. De todas ellas, las CD son las protagonistas en el inicio de la



**Figura 1.** Principales eventos inmunológicos en el EAC. Fase de sensibilización: el primer contacto de un alérgeno con la piel activa a la inmunidad innata, que mediante la liberación de diversas citocinas, principalmente por los queratinocitos, recluta leucocitos y activa a las CD residentes en la piel. Estas CD captan el antígeno, lo procesan y migran al ganglio regional correspondiente. Allí presentan el péptido antigénico asociado a moléculas del CMH a linfocitos T vírgenes que se activarán y proliferarán originando LTE específicos, TM y LTreg. Estos linfocitos específicos activados abandonarán el ganglio linfático y recircularán por el torrente sanguíneo, tejidos y órganos linfoides secundarios. Fase de respuesta: Tras un segundo contacto con el mismo hapteno, la penetración de este en la piel inducirá una irritación cutánea con liberación de citocinas que permitirá el reclutamiento de LTE. Las CD y células presentadoras de antígeno no profesionales como los QC presentarán el alérgeno asociado a CMH a LTE con la consiguiente activación de estos. Finalmente, las LTE CD8<sup>+</sup> serán responsables de la apoptosis de QC por un mecanismo de citotoxicidad directa. Las células CD4<sup>+</sup> parecen desempeñar en el EAC funciones reguladoras más que efectoras: controlan la expansión de CD8<sup>+</sup> en los ganglios linfáticos y su activación en la piel. CD: célula dendrítica; CMH: complejo mayor de histocompatibilidad; EAC: eczema alérgico de contacto; LTCD8<sup>+</sup>: linfocitos T CD8<sup>+</sup> efector; LTE: linfocitos T efector; LTreg: linfocitos T reguladores; PT: proteínas transportadoras; QC: queratinocitos; TM: linfocitos T memoria; TMR: linfocitos T CD8<sup>+</sup> memoria residentes.

respuesta inmunitaria; las otras participan generalmente mejorando una respuesta que ya está en marcha<sup>3</sup>. Las CPA profesionales, que habitualmente se denominan simplemente CPA, se especializan en presentar antígenos a las células T. Son eficientes para internalizar antígenos, procesarlos en fragmentos de péptidos y presentar estos péptidos a las células T, unidos a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase I o clase II. Estas células pueden iniciar una respuesta inmunitaria al expresar moléculas coestimuladoras de los linfocitos T junto con el CMH. La expresión del CMH clase II y moléculas coestimuladoras son características definitorias de las CPA profesionales.

En la piel las principales CPA profesionales son las células de Langerhans (CL) epidérmicas, que en esta localización se consideran CD inmaduras, y las CD dérmicas. Además, bajo ciertas circunstancias, se puede inducir la expresión de moléculas del CMH de clase II en una variedad de tipos celulares, que sin embargo no poseerán actividad coestimuladora de los linfocitos T. Las CD cutáneas (CL y CD dérmicas) son altamente activas en el procesamiento y presentación de antígenos a las células T. En concreto, en el caso de los alérgenos de contacto, el antígeno generalmente se capta por fagocitosis, se degrada por la vía endocítica y los péptidos se cargan principalmente en moléculas del CMH de clase II, que se unirán específicamente a linfocitos CD4<sup>+</sup>. Sin embargo, también pueden presentar el antígeno internalizado en moléculas del CMH de clase I, uniéndose en este caso a linfocitos CD8<sup>+</sup>. Este fenómeno se conoce como «presentación cruzada» de las CPA<sup>1,3,5,9,12</sup>.

Durante muchos años se consideró que las CL eran las principales CPA en la piel. Sin embargo, en ratones transgénicos en los que se han eliminado totalmente las CL se observó una disminución variable, pero

no una anulación de las respuestas de sensibilización. En un modelo diferente de ratón defectivo, caracterizado por una ausencia constitutiva y duradera de CL epidérmicas, se pudo observar en realidad una respuesta de sensibilización más intensa, lo que parece indicar que las CL pueden desempeñar funciones reguladoras. Este «paradigma de las CL» propone que estas pueden ser tolerógenas cuando presentan antígenos en condiciones estables sin inflamación, pero se «sensibilizan» al ser estimuladas por mediadores inflamatorios. Todavía está por determinar cuál de esas actividades representa la función principal de las CL, y cada vez existe más evidencia que indica que las CD dérmicas son tan importantes o incluso más que las CL en la presentación antigénica<sup>13</sup>.

### ***Unión del hapteno a proteínas transportadoras cutáneas***

Como previamente se ha comentado, esta fase se inicia con la penetración del hapteno en la piel a través de la capa córnea y su unión, básicamente, a proteínas epidérmicas para conformar un antígeno completo o alérgeno («haptización»). Esta unión de los haptenos a las proteínas cutáneas implica la formación de un enlace covalente entre los componentes electrofílicos del hapteno y las cadenas laterales nucleófilas de aminoácidos de las proteínas diana dentro de la piel. Algunos ejemplos de sustancias químicas que contienen componentes electrofílicos son aldehídos, cetonas, amidas o compuestos halogenados. Los cationes metálicos como el níquel ([Ni]2+) y el cromo ([Cr] 3+) también son reactivos químicos electrófilos bien conocidos. Por otro lado, las cadenas laterales nucleofílicas más reactivas de los aminoácidos que constituyen las proteínas transportadoras se encuentran en la lisina, la cisteína y la histidina. Esta nucleofilicidad

de la proteína está influenciada por el pH del microambiente y la ubicación de la proteína dentro del epitelio.

Algunos haptenos que normalmente no son electrofílicos («prohaptenos»), pueden convertirse en especies reactivas a proteínas por medio de la oxidación o la transformación metabólica producida por los queratinocitos epidérmicos y/o CD<sup>1,3-5,9</sup>.

### ***Captación y procesamiento del alérgeno por las células presentadoras de antígenos***

Los complejos «hapteno-proteína», al penetrar en la piel, inducirán una respuesta inflamatoria inicialmente mediada por la inmunidad innata con la liberación por los queratinocitos de citocinas inflamatorias y quimiocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF)  $\alpha$ , el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos, interleucinas (IL) 1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10, IL-18 y la proteína inflamatoria del macrófago. Estas moléculas estimularán a las CL y a las restantes CD, que prolongarán sus dendritas, pudiendo atravesar las uniones estrechas de los queratinocitos en busca de antígenos justo en la zona situada por debajo del estrato córneo, captando el antígeno con alta eficiencia y con ello activándose ellas mismas. La liberación de IL-1 $\beta$  por las propias CL promueve su salida de la epidermis. A continuación, se producirá el procesamiento del antígeno captado, lo cual conlleva la degradación a péptidos del antígeno proteico internalizado, su combinación con moléculas del CMH, su transporte a la membrana celular y su expresión en la superficie de la CPA.

La diferente expresión del CMH en la superficie de las CPA se ve afectada, entre otros factores, por la naturaleza del antígeno. Los haptenos lipofílicos pueden penetrar en la CPA y unirse a componentes

citoplasmáticos para ser expresados mediante el CMH clase I, mientras que los haptenos hidrofílicos, como por ejemplo los iones de níquel, son expresados fundamentalmente mediante moléculas del CMH clase II. Además, clásicamente se ha aceptado que las moléculas del CMH de clase I presentan a los linfocitos T CD8<sup>+</sup> antígenos propios o procedentes de patógenos (p. ej., proteínas víricas o tumorales) que son sintetizados en el interior de la célula. Por el contrario, los antígenos exógenos como los alérgenos de contacto, procedentes de la captación endocítica, serían cargados en moléculas del CMH de clase II para ser presentados a los linfocitos T CD4<sup>+</sup>. Sin embargo, una propiedad importante ya mencionada de las CL y las CD dérmicas es su capacidad para presentar antígenos exógenos en las moléculas CMH de clase I y clase II, determinando tanto la activación de las células T específicas de hapteno CD4<sup>+</sup> como CD8<sup>+</sup> («presentación cruzada») <sup>2,3,5,9,13,14</sup>.

### ***Migración hacia los ganglios regionales y maduración de las CPA***

Algunas de las citocinas inflamatorias liberadas por los queratinocitos y por otras células, en particular IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-18, desempeñan un papel fundamental en la regulación de la migración y la maduración funcional de las CD. En concreto se ha demostrado que la IL-1 $\beta$ , también producida por las propias CL, y el TNF- $\alpha$  reducen la expresión de E-cadherina, favoreciéndose la separación de las CL de los queratinocitos adyacentes. También la producción aumentada por las CL activadas de metaloproteínasa-9 contribuye a la degradación de la membrana basal y a la migración de estas CPA a través de los vasos linfáticos aferentes hacia los ganglios linfáticos regionales. Durante este tránsito hacia los ganglios, las CL sufren un proceso de



maduración y adquieren un fenotipo en su superficie de CD funcionalmente madura. Esta maduración, entre otros eventos, supone cambios morfológicos, incremento en la actividad del procesamiento antigénico, disminución de la capacidad de capturar antígenos adicionales; y la expresión aumentada de CD83 (un marcador de maduración de CL), de moléculas de adhesión como la molécula de adhesión intercelular-1, de receptores de quimiocinas CCR7 (que serán fundamentales para localizar tejidos linfoides) y de moléculas coestimuladoras (CD40, CD80 y CD86). La expresión de estos marcadores es específica de las CL expuestas a haptenos, ya que los irritantes cutáneos, que también provocan la migración de las CL, no inducen la aparición de estos marcadores de superficie de las CL. El aumento de la expresión de estas moléculas de señalización en la superficie celular de las CL favorecerá posteriormente la activación/proliferación eficiente de las células T en los ganglios linfáticos locales<sup>2,3,4,5,9,14</sup>.

La migración de las CPA para alcanzar las áreas paracorticales ganglionares depende en gran medida de la expresión en las propias CD del mencionado receptor de quimiocinas CCR7 (ligandos CCL19 y CCL21) y CXCR4 (ligando CXCL12). El ligando CCL21 se expresa en los vasos linfáticos aferentes y CCL19, CCL21 y CXCL12 se expresan en los ganglios linfáticos. En concreto, CCR7 controla la migración de las CD en maduración hacia los ganglios linfáticos siguiendo un gradiente de concentración de sus ligandos, las quimiocinas CCL19 y CCL21, logrando finalmente alcanzar el área paracortical ganglionar. Es importante señalar que las mismas interacciones receptor-ligando hacen que las células T vírgenes, que también expresan CCR7, se acumulen dentro de las áreas paracorticales promoviendo su contacto con las CPA<sup>15</sup>.

***Presentación del antígeno por las CPA a linfocitos T vírgenes específicos localizados en las zonas paracorticales ganglionares, activación y proliferación de células T específicas y propagación sistémica del clon de células T específicas***

Una vez las CPA alcanzan el área paracortical del ganglio regional, presentarán los complejos hapteno/péptido-CMH a los linfocitos T vírgenes que posean el receptor (TCR) apropiado, lo cual supone la primera señal necesaria para la activación de los linfocitos T y la formación de células T específicas efectoras (primera señal: «señal específica de antígeno»). La segunda señal necesaria para la activación de las células T vírgenes se producirá por la interacción entre las moléculas coestimuladoras presentes en la superficie de las CPA y de los linfocitos T (segunda señal: «señal coestimuladora mediada por el receptor»). Únicamente se inducirá una respuesta específica frente a un antígeno cuando coincidan ambas señales. La vía coestimuladora mejor caracterizada en la activación de células T involucra el receptor de superficie de la célula T CD28, que se une a las moléculas coestimuladoras B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) expresadas en la superficie de las CPA activadas<sup>3-5,14-17</sup>.

En apartados previos de este capítulo se ha señalado la capacidad de las CD para presentar antígenos exógenos asociados tanto a moléculas de las clases I como de la clase II del CMH; de hecho, en el EAC la mayoría de los haptenos inducen una respuesta de linfocitos T específicos en la que predominan los linfocitos T CD8<sup>+</sup> efectores. Así, a diferencia de las reacciones de hipersensibilidad clásicas de tipo tardío que se consideran mediadas fundamentalmente por linfocitos T CD4<sup>+</sup>, el EAC está mediado sobre todo por linfocitos T CD8<sup>+</sup> efectores con un perfil de citocinas del tipo

Th1 («hipersensibilidad tardía IV c»)³. A esta presencia incrementada de linfocitos CD8⁺ en el EAC también contribuye el hecho de que después de contactar con las células T CD4⁺ específicas, las CD presentadoras del hapteno pueden alcanzar un estado superactivado estable, permitiendo la activación eficiente de células T CD8⁺ específicas⁴,⁵,¹⁵.

Una vez activados, los linfocitos expresan el receptor de la IL-2, por lo que son susceptibles a la acción de esta citocina que es producida por las propias células T y que por un mecanismo autocrino estimulará su proliferación y expansión clonal. Las CD maduras y las células estromales residentes del ganglio linfático también liberan citocinas que desempeñan un papel importante en este proceso. Esta presencia de mediadores inmunológicos solubles en el microambiente conlleva la diferenciación de las células T vírgenes hacia distintos subtipos efectoros CD4⁺ (Th1, Th2, Th17) y CD8⁺, linfocitos T de memoria (TM) y linfocitos T CD4⁺ inmunorreguladores (Treg). Precisamente el tipo de citocinas secretadas por las CD será crucial para la diferenciación de las células T vírgenes en cada una de estas subpoblaciones linfocitarias¹⁶.

Las células T efectoras específicas del antígeno generadas tras esta activación, proliferación y diferenciación de las células T vírgenes serán células de vida corta. Por el contrario, las TM son células de larga duración con una capacidad mejorada para reaccionar contra el antígeno respondiendo con mayor rapidez y originando nuevas células efectoras para eliminar dicho antígeno. Dentro de ellas se distinguen:

- TM centrales: expresan CCR7⁺, por lo que se mantienen en el compartimento subcapsular ganglionar gracias a su unión con el ligando CCL19. Constituyen la memoria inmunitaria a largo plazo y se encontrarían recirculando entre la sangre y los ganglios linfáticos sin penetrar en la piel.

- TM efectoras periféricas: no expresan CCR7⁻, por lo que abandonan el ganglio linfático para convertirse en células T efectoras periféricas.

- TM efectoras residentes: más recientemente se ha identificado esta subpoblación de TM denominada «TM residentes», que se asentarían de manera temprana y permanente en el tejido donde ha tenido lugar el primer contacto con el alérgeno, en este caso la piel, estando preparadas para responder rápidamente ante un nuevo contacto con el hapteno.

Por otro lado, en esta expansión clonal y diferenciación de los linfocitos específicos también surgen células Treg, que son esenciales para controlar la magnitud de la respuesta inflamatoria y la duración de la reacción de hipersensibilidad de contacto cuando se produzca. Esta subpoblación de linfocitos CD4⁺ puede suprimir activamente las reacciones proinflamatorias inducidas por las células efectoras o bien causar tolerancia específica al antígeno, gracias a la liberación de citocinas inmunosupresoras/reguladoras como la IL-10 y el factor de crecimiento transformante β. La mezcla de distintos subtipos de linfocitos T específicos frente al antígeno influye en el resultado de este proceso. Cuanto mayor es el predominio de células con un subtipo efector, mayor es la probabilidad de que se produzca un EAC, mientras que un mayor número de células del subtipo regulador podría limitar o evitar el desarrollo del eczema. En este balance entre linfocitos T efectoros y Treg influye la dosis de antígeno que contacta con la piel, ya que cuando se aplican dosis muy bajas de hapteno no se observa sensibilización, sino más bien tolerancia¹³-¹⁶.

Como resultado de todo el proceso descrito, la progenie expandida de células T específicas del alérgeno en cuestión alcanza el torrente circulatorio, después de atravesar los vasos linfáticos eferentes, y

comienza a recircular. Esto conlleva un incremento exponencial de las TM efectoras específicas en la sangre, que expresarán en su superficie el antígeno linfocitario cutáneo (ALC), lo cual posibilitará su reclutamiento en la piel inflamada tras un nuevo contacto con el alérgeno. En ausencia de más contactos con ese alérgeno, su número disminuye gradualmente en posteriores semanas o meses, pero no volverá a los niveles tan bajos que se encontraría en individuos que no se hayan sensibilizado a este hapteno<sup>4</sup>.

### Fase eferente

Comprende los fenómenos que acontecen entre un nuevo contacto con un alérgeno frente al que el individuo ya está sensibilizado y el desencadenamiento de la reacción inflamatoria, generalmente eczematosa. Es una fase notablemente más rápida que la fase aferente, ya que precisa 12-48 horas para inducirse y tiene una clara expresión clínica (Fig. 1).

Tras este nuevo contacto con el alérgeno, se producirá inicialmente una inflamación mediada principalmente por los queratinocitos (inmunidad innata) inducida por la penetración de dicho antígeno en la piel. Esto condicionará la liberación de citocinas (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-18) y quimiocinas (CXCL9/10, CCL17, CCL20 y CCL27) que provocarán la activación de las CD y el reclutamiento de células T efectoras específicas, así como de otras células inflamatorias en la piel. Las CD presentarán de nuevo el alérgeno asociado a CMH I y II a células T efectoras específicas localizadas en la piel, jugando un papel esencial en estos primeros momentos las TM residentes CD8<sup>+</sup>, que se activarán liberando citocinas inflamatorias como IL-17A e interferón gamma (IFN- $\gamma$ ). En esta fase, otras células presentadoras de antígeno «no profesionales» como queratinocitos y células endoteliales pueden

presentar alérgenos y estimular a las células T específicas, que no dependerán exclusivamente de las CPA profesionales para su activación.

Por consiguiente, esta liberación de citocinas y quimiocinas tanto por los queratinocitos como las CD y linfocitos condicionará que progresivamente se produzca un mayor reclutamiento de TM efectoras y de otras células inflamatorias. Estos tipos celulares abandonarán los vasos para penetrar en la piel, gracias a la expresión aumentada de moléculas de adhesión tanto en las células inflamatorias como en el endotelio. Así, la activación de las células endoteliales en este microentorno inflamatorio conllevará la expresión endotelial de E-selectina (CD62E), promoviendo que las células T efectoras o memoria específicas del alérgeno de contacto que expresan ALC, ligando de la E-selectina, alcancen e infiltren la piel. Estas células T que acceden a la piel contribuirán a su vez a esta inflamación liberando IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-17 y TNF- $\alpha$  y como consecuencia, los queratinocitos activados por IFN- $\gamma$  incrementarán su expresión de moléculas de adhesión y la secreción de más citocinas/quimiocinas. Con ello, de nuevo se estimulará el reclutamiento de un mayor número de células T, células *natural killer*, macrófagos, mastocitos y/o eosinófilos al sitio de exposición al agente sensibilizante, promoviendo la muerte de los queratinocitos que portan en su superficie péptidos del hapteno procesado. Con el transcurso del tiempo y ante exposiciones repetidas al alérgeno de contacto, la respuesta TH1 inicial dejará paso a una respuesta predominantemente Th2<sup>1,16,18</sup>.

### Inmunidad innata en el eczema alérgico de contacto

El sistema inmunitario innato consta de barreras frente al entorno (p. ej., piel y mucosas), péptidos y proteínas anti-

microbianas, células (como neutrófilos, macrófagos y monocitos) y factores solubles (como citocinas, quimiocinas y complemento). Su activación conduce a la activación consiguiente del sistema inmunitario adaptativo. Esta inmunidad innata contribuye de manera esencial al desarrollo del EAC.

Ya ha sido revisada la participación crítica del queratinocito en este proceso mediante diversas acciones. En otras, la secreción de quimiocinas y citocinas tanto proinflamatorias (p. ej., IL-1) como antiinflamatorias (p. ej., IL-10 y LL-37 [catelicidina]), la expresión de moléculas del CMH clase I (permitiendo ser atacados por los linfocitos T CD8<sup>+</sup> citotóxicos) y la capacidad para expresar moléculas del CMH de clase II en su superficie en un entorno inflamatorio<sup>5</sup>.

Otras células inmunitarias innatas recientemente identificadas son las «células linfoides innatas», que pueden desempeñar un papel regulador en las enfermedades alérgicas.

Mejor conocidas son las CPA. Además de su participación en la presentación antigénica a linfocitos T específicos, expresan receptores inmunitarios innatos en su membrana denominados receptores de reconocimiento de patrones, entre los que se incluye la familia de receptores tipo toll (TLR). En humanos, el TLR4 (hTLR4) ha sido identificado como el receptor del níquel, que es la causa más común de EAC. La unión de níquel al hTLR4 de las CD desencadena una cascada de transducción de señales que culmina con la activación del factor de transcripción NF-KB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), lo que resulta en la producción de citocinas proinflamatorias y la activación temprana de CD en la fase aferente del EAC. Una de las citocinas que puede ser liberadas tras la activación de hTLR4 sería la IL-23, que

participa en la activación de las propias CPA y estimula la producción de IL-17 por las células CD8<sup>+</sup>. Este mismo mecanismo se ha demostrado para otras sales metálicas, como el cobalto y el paladio. Estos datos sugieren un mecanismo novedoso en la inflamación desencadenada por estos alérgenos comunes<sup>1</sup>.

También las células B, el sistema del complemento, los mastocitos, las plaquetas, las células endoteliales y otros tipos celulares participan en el EAC. Las células B1, entre otras funciones, colaboran con los linfocitos T en la iniciación de la fase efectora mediante la producción de inmunoglobulina (Ig) M específica del hapteno. Por otro lado, los mastocitos y las plaquetas expresan el receptor funcional C5a (C5aR), que al unirse a C5a provoca la liberación de sustancias vasoactivas como serotonina y TNF- $\alpha$ . Además, la C5a es quimioatrayente para las células T y los macrófagos, ya que estos tipos celulares expresan C5aR. A su vez, las células endoteliales también pueden activarse por un mecanismo antígeno-inespecífico propiciado por la liberación de las citocinas activadoras endoteliales IL-1 y TNF- $\alpha$  por parte de los queratinocitos, favoreciéndose el reclutamiento de células T<sup>16</sup>.

### **Mecanismos de daño tisular en la dermatitis alérgica de contacto**

Numerosos estudios han confirmado que las células CD8<sup>+</sup>, específicas del hapteno, son las principales células efectoras en el EAC. En la fase temprana del EAC, el daño tisular se produce principalmente por la apoptosis de los queratinocitos que portan en su superficie el complejo hapteno-proteína asociado las moléculas de CMH de clase I, inducida por células T CD8<sup>+</sup> por la vía perforina/granzima o Fas/FasL. Esta apoptosis de los queratinocitos se acompaña de una rápida escisión de

las moléculas de adhesión intercelular CH1 (E-cadherinas). Esta pérdida de adhesión intercelular y la infiltración de linfocitos en la epidermis son responsables del edema intercelular y la vesiculación, así como de la espongiosis característica del EAC<sup>1,4,16,18</sup>.

### Genética

El EAC es un trastorno multifactorial en el que el trasfondo génico desempeña un papel importante, como demuestran los estudios realizados en gemelos y familias. Actualmente los estudios genéticos en este campo se han centrado en individuos con una mayor susceptibilidad para desarrollar EAC como serían los pacientes con polisensibilizaciones. Mediante estos estudios, como los desarrollados en la Universidad de Gottingen, se han identificado polimorfismos genéticos que favorecen la aparición del EAC, siendo algunos de los genes más relevantes los relacionados con el TNF, IL-16, *N*-acetiltransferasas 1 y 2 (NAT), glutatión-S-transferasas M1 and T1 (GST), manganeso superóxido dismutasa, enzima conversor de angiotensina y filagrina. Estos estudios de polimorfismos en EAC adolecen esencialmente de un tamaño de muestra pequeño y valores del grado de significación (*p*) bastante pobres. Cabe destacar tres polimorfismos identificados por primera vez por el grupo de Gottingen que se asocian con un mayor riesgo de EAC: TNF, NAT y GST<sup>4</sup>. También se ha demostrado una asociación entre las mutaciones con pérdida de función R501x y 2282del4 en el gen de la filagrina (FLG) y la sensibilización de contacto frente al sulfato de níquel, pero no a otros alérgenos de contacto. Se ha evidenciado además que las mutaciones de *FLG* reducen la edad de comienzo de la sensibilización al níquel<sup>5</sup>.



**Figura 2.** Eczema alérgico de contacto tras exposición a parafenilendiamina contenida en un pseudotatuaje de henna negra. Obsérvense los límites netos que perfilan la exposición. Patrón de dibujo.

### CLÍNICA

La dermatitis alérgica de contacto se presenta con lesiones muy pruriginosas, idénticas a las de cualquier otro cuadro eczematoso, en una zona que ha estado en contacto con la sustancia implicada (Fig. 2). Según la intensidad y tiempo de evolución podemos apreciar lesiones agudas con eritema, vesículas y exudación; lesiones subagudas con pápulas descamativas o lesiones cronicadas donde predomina la liquenificación<sup>2</sup>. Aunque inmunológicamente sea precisa una exposición previa, con una fase de inmunización asintomática, el paciente puede referir la presencia de lesiones ya en el primer contacto con la sustancia implicada. Dependiendo del grado de sensibilización, la aparición de las lesiones puede ser en horas («despertarse con las lesiones») o en dos o tres días tras la exposición, pero no inmediatas. Muchas veces el cuadro clínico se solapa, o es idéntico, al de otros cuadros eczematosos, siendo solo los datos de la historia clínica y los resultados de las pruebas

epicutáneas lo que nos conduce al diagnóstico de certeza<sup>19</sup>.

### **Historia clínica en dermatitis alérgica de contacto**

Aunque la exposición causante puede ser clara, la aproximación diagnóstica en eczema de contacto se caracteriza a menudo por una complicada búsqueda detectiva mediante la historia clínica<sup>17,20</sup>. El objetivo de esta es determinar el patrón, o combinación de patrones, que presenta el enfermo para indicar de una forma fundamentada la realización de los estudios complementarios pertinentes (Tabla 1). Las pruebas epicutáneas de contacto son, en la actualidad, el único método estandarizado y validado en clínica para demostrar una sensibilización a un determinado alérgeno y, en caso de ser positivas, discriminante entre un eczema de contacto alérgico o irritativo (véase el capítulo 7)<sup>2,20</sup>. La meticulosidad de la historia clínica exige que esta sea realizada de una forma estructurada como se plantea seguidamente (Tabla 1). En el proceso diagnóstico, el clínico debe ir avanzando en cada uno de los apartados para ajustar el patrón de lesiones que presenta el enfermo<sup>21,22</sup>.

### **Anamnesis**

Bien sea en la anamnesis libre o en la anamnesis dirigida, la información específica del paciente afectado de dermatitis de contacto se estructura en tres niveles informativos que debemos tener identificados al final de este apartado.

#### *CARACTERÍSTICAS DEL ECZEMA*

El hilo conductor de la anamnesis es la línea temporal. Si el cuadro presenta varios brotes, debemos incidir en cada brote. Si

estos han sido numerosos se valorará especialmente el último y el más intenso. Debemos indagar el tiempo de evolución con sus exacerbaciones y remisiones, la localización inicial con presencia o ausencia de lesiones previas, el patrón de diseminación, los factores desencadenantes o agravantes, los síntomas (prurito, dolor, escozor), así como los tratamientos realizados y la respuesta a ellos.

#### *FACTORES DE EXPOSICIÓN*

##### **Exposición profesional**

Se deben tener en cuenta el trabajo actual, pasado, no remunerado y de economía sumergida, valorando el uso de medidas de protección (guantes, gafas, máscaras y uniformes), la exposición a sustancias irritantes y el estudio de las «hojas de seguridad laboral» de los productos. En ocasiones es necesario realizar una visita al lugar de trabajo.

##### **Exposición a contactantes**

Se deben valorar los productos en contacto en la piel como los empleados para la higiene corporal, perfumes, cosméticos, metales (herramientas, joyas y bisutería), ropa, medicamentos y remedios caseros «naturales» de uso tópico o sistémico, así como los productos del hogar, en relación con la limpieza, pintura o jardinería. En algunas ocasiones es necesario tener en cuenta los productos cosméticos de la pareja (eczema connubial). Se deben valorar los remedios empleados para evitar la aparición de las lesiones como, por ejemplo, la aplicación de resinas o acrilatos para «proteger» la bisutería o el empleo de cremas y champús de corticosteroides después del contacto con metales o tras teñirse el pelo.

**Tabla 1.** Aproximación clínica específica en dermatitis de contacto

<b>1. Características del eczema</b>
1.1 Correlato temporal <ul style="list-style-type: none"> <li>1.1.1. Tiempo de evolución</li> <li>1.1.2. Curso</li> <li>1.1.3. Lesión inicial y diseminación</li> <li>1.1.4. Factores desencadenantes y agravantes</li> <li>1.1.5. Pauta temporal: días laborables, festivos, primeros días de la semana, estacional, vacaciones</li> </ul>
1.2 Síntomas
1.3 Tratamientos y pautas de evitación realizadas
1.4 Si muchos brotes: valorar el primero, el más intenso y el último
<b>2. Factores de exposición</b>
2.1 Exposición profesional <ul style="list-style-type: none"> <li>2.1.1 Trabajo actual, pasado y economía sumergida</li> <li>2.1.2 Sustancias de exposición. Hojas de seguridad</li> <li>2.1.3 Medidas de protección</li> <li>2.1.4 Exposición <i>in itinere</i></li> <li>2.1.5 Visita ámbito laboral</li> </ul>
2.2 Exposición a contactantes uso personal <ul style="list-style-type: none"> <li>2.2.1 Higiene corporal: limpieza, cosméticos y perfume</li> <li>2.2.2 Metales, pegamento y pintura</li> <li>2.2.3 Ropa</li> <li>2.2.4 Medicación</li> <li>2.2.5 Remedios «naturales» y caseros</li> <li>2.2.6 Remedios para evitar la dermatitis</li> <li>2.2.7 Cosméticos de la pareja</li> </ul>
2.3 Exposición ambiental <ul style="list-style-type: none"> <li>2.3.1 Hogar           <ul style="list-style-type: none"> <li>2.3.1.1 Productos de limpieza y mantenimiento</li> <li>2.3.1.1 Exposición a plantas jardín o interior</li> </ul> </li> <li>2.3.2 Ámbito urbano, rural y de fines de semana</li> <li>2.3.3 Exposición solar</li> </ul>
2.4 Exposición recreativa <ul style="list-style-type: none"> <li>2.4.1 Actividades de ocio y deportivas</li> <li>2.4.2 Aficiones</li> <li>2.4.3 «Equivalente a exposición laboral»: reparaciones en general, jardinería, aplicación de cosméticos y tintes</li> </ul>
<b>3. Factores predisponentes o modificadores</b>
3.1 Sexo. Edad
3.2 Antecedente de alergia e intolerancias
3.3 Dermatitis atópica personal/familiar
3.4 Otros eczemas y dermatosis previas: eczema dishidrótico, asteatótico, dermatitis seborreica, rosácea, psoriasis
3.5 Medicación general (inmunosupresores)

(Continúa)

**Tabla 1.** Aproximación clínica específica en dermatitis de contacto (continuación)

<b>4. Exploración</b>
4.1 Lesiones actuales: descripción/análisis morfológico
4.1.1. Cada lesión individual: forma, límite, localización y estado evolutivo
4.1.2. Distribución: patrones
4.2 Iconografía aportada por el paciente. Análisis morfológico
4.3 Repetición en consulta de la actividad realizada por el paciente
4.4 Exploración del resto de la piel
4.5 Valoración de signos clínicos de dermatofitosis, escabiosis, psoriasis y atopia
<b>5. Reevaluación</b>
5.1 Diario
5.2 Iconografía con el teléfono móvil
5.3 Reexposición controlada

Adaptada de Imbernón-Moya, et al., 2016<sup>17</sup>.

## Exposición ambiental

El clínico tendrá en cuenta las circunstancias que rodean al paciente, si vive en ambiente urbano o rural, viajes y cambios de residencia, la variación estacional (sugestivo de un origen por plantas), fines de semana, vacaciones, periodos de baja laboral y con la exposición solar.

Finalmente se deben valorar las aficiones y actividades de ocio, incluyendo las deportivas, y todas aquellas equivalentes a una exposición laboral con riesgo de sensibilización (peluquería, manicura, reparaciones del hogar, del coche y en general uso kits de «hágalo usted mismo»).

### FACTORES PREDISPONENTES O MODIFICADORES

La frecuencia de sensibilización es distinta según el sexo y el rango de edad. Se debe indagar en los antecedentes de alergia e «intolerancias». Así como la historia personal y familiar de DA y otros eczemas endógenos, asma o rinoconjuntivitis alérgica y la respuesta al tratamiento de estos cuadros. Finalmente se

considerará la medicación general del enfermo (especialmente inmunosupresores), así como los antecedentes personales y familiares de otras dermatosis.

## Exploración

Debemos describir las lesiones eczematosas en el momento de la exploración, valorando especialmente el límite, forma, localización, distribución y estado evolutivo de las lesiones, (exudativas-descamativas-liquenificadas) (Figs. 2-5). Tiene especial importancia el estadio clínico de las lesiones, ya que la presencia de unas lesiones agudas es un dato objetivo que indica que el paciente ha estado expuesto en los últimos cuatro días, mientras que unas lesiones descamativas orientan a un contacto más tardío<sup>22,23</sup>.

La exploración se debe completar con el examen dermatológico del resto de la piel incluyendo cuero cabelludo, áreas intertriginosas, palmas, plantas y uñas especialmente para excluir el diagnóstico de dermatofitosis, psoriasis, escabiosis y atopia<sup>22</sup>.





**Figura 3.** Eczema alérgico de contacto por fragancias. Lesiones en párpados (A), fondo de axilas (B) y porción lateral de cuello (C). Lesiones predominantemente subagudas.



**Figura 4.** Eczema de contacto alérgico por contacto con níquel. Obsérvese la presencia de un borde exudativo agudo por exposición reciente al alérgeno contenido en la hebilla.



**Figura 5.** Eczema fotoinducido. Lesiones agudas con edema y eritema por exposición reciente. Obsérvese cómo respeta el fondo de los pliegues en el cuello.

## DERMATITIS DE CONTACTO POR LOCALIZACIONES (Tabla 2)<sup>21-26</sup>

### Mano

La dermatitis de manos es un problema complejo, muchas veces de causa multifactorial, que excede el ámbito de este apartado. En la mayoría de los pacientes se mezclan factores endógenos y exógenos, bien por un mecanismo irritativo o alérgico, que varían durante el seguimiento del enfermo<sup>25</sup>. Algunos pacientes sensibilizados presentan una clínica indistinguible a la de una dermatitis de origen endógeno, como por ejemplo el patrón dishidrotiforme por sensibilización a níquel, parafenilendiamina y benzilisotiazolinona<sup>20</sup>. Por otra parte, algunos pacientes con dermatitis de manos irritativa o de origen endógeno asocian a su problema de base sensibilizaciones en relación con las medidas de protección recomendadas.

Dentro de la dificultad para catalogar los patrones clínicos de dermatitis de manos, se han descrito cuatro fundamentales que nos indicarían un origen exógeno del eczema: patrón de agarre fino («pinza»), patrón de agarre palmar, patrón en delantal y patrón en anillo. De estos cuatro patrones, el más indicativo de EAC sería el patrón de agarre fino en pinza. La presencia de un patrón de manos atípico, o distinto en cada mano, también sugiere la existencia de un factor causal externo que requerirá un estudio complementario. El hecho que más nos sugiere la existencia de una sensibilización desde los primeros momentos de una dermatitis de manos es la presencia inicial de lesiones vesiculosas en pulpejos, dorso de manos, dedos o muñeca. El cambio de patrón del eczema, la aparición *de novo* de lesiones vesiculosas y, especialmente, la progresión a la muñeca y porción distal del brazo nos sugiere una sensibilización añadida a una dermatitis previa.

**Tabla 2.** Distribución anatómica de las causas más frecuentes de eczema alérgico de contacto

<b>Cuero cabelludo</b>	Tinte, cosméticos capilares, medicación tópica, elementos de sujeción
<b>Orejas</b>	Bisutería. Productos capilares. Colonia
<b>Cara</b>	Simétrico: cosméticos (faciales, capilares, ungueales). Colonia, alérgenos ambientales (aeroalérgenos y fotoalérgenos) Asimétrico: contacto con objetos
<b>Labios</b>	Pintalabios, pasta dentífrica
<b>Cuello</b>	Joyería, cosméticos, colonia, cosméticos capilares, eczema ectópico (fragancias y resinas), textil
<b>Axilas</b>	Colonia, desodorante, textil
<b>Tórax</b>	Cosméticos y aseo personal, colonia, textil, filtro solar. Contacto con objetos
<b>Abdomen</b>	Textil, objetos metálicos
<b>Brazos</b>	Cosméticos, exposición laboral. Adornos (metales, cuero)
<b>Manos</b>	Exposición laboral, componentes de guantes, fragancias y conservantes de emolientes
<b>Abdomen</b>	Objetos metálicos, textil
<b>Zona genital</b>	Preservativos, medicación tópica. Eczema ectópico (fragancias y resinas)
<b>Zona perianal</b>	Medicación tópica. Productos de aseo
<b>Piernas</b>	Medicación tópica en relación con estasis venoso. Textil
<b>Pies</b>	Calzado (cuero, gomas, pegamentos). Medicación tópica. Textil

*Adaptada de García Pérez, et al., 1999<sup>19</sup>, White, et al., 2012<sup>27</sup> y Bernstein, 2015<sup>28</sup>.*

Finalmente, si el paciente presenta lesiones eczematosas en otras localizaciones corporales, especialmente en cara y cuello, debemos sospechar una sensibilización con clínica en otras localizaciones.

Para descartar un componente de sensibilización en la dermatitis crónica de manos es imprescindible realizar las pruebas epicutáneas de contacto. Se calcula que un 12% de los pacientes con dermatitis de manos no complicada presentan positividades al utilizar la batería estándar, y un 5% más cuando se estudiaron con baterías complementarias, mostrando mejoría clínica tras aplicar las normas adecuadas de evitación<sup>29</sup>. En la actualidad, aunque cualquier paciente con dermatitis de manos expuesto a un ambiente de «alto riesgo» debiera ser valorado para realizar las pruebas

epicutáneas sin esperar<sup>30</sup>, se considera realizarlas a los pacientes que tras un periodo de tratamiento adecuado de tres a seis meses no mejora de forma suficiente<sup>31</sup>.

En las manos, los posibles contactantes son muy variados. Destacan los de exposición laboral, especialmente los componentes de los guantes, de las cremas emolientes y de los productos de limpieza. Si el paciente sufre lesiones localizadas exclusivamente en las muñecas, se debe descartar el contacto con objetos metálicos, componentes de cadenas del reloj o pulseras. Finalmente, no se puede olvidar la presencia de lesiones con patrón de eczema dishidrótico producidas por la sensibilización sistémica por alérgenos metálicos, parafenilendiamina o antiinflamatorios no esteroideos.

## Cara

El eczema facial es muy frecuente y se presenta solo o con lesiones en otra parte de la superficie corporal. En la historia clínica se deben valorar cuatro fuentes principales de exposición<sup>24</sup>.

### *Lesiones por aplicación directa*

Dentro de los eczemas de cara, los cosméticos y productos de aseo personal son los más frecuentes. Producen una dermatitis en la mitad anterior de la cara (frente, mejillas y mentón) que, dependiendo de la presentación del producto, puede ocasionar lesiones de límites más o menos precisos. En nuestro medio, la alergia a cosméticos más frecuente es la ocasionada por conservantes y fragancias. Dependiendo de la forma de aplicación, algunos limpiadores faciales pueden ocasionar lesiones de predominio preauricular y periférico, semejante al presentado por los cosméticos capilares.

Las lesiones faciales asimétricas nos sugieren contacto con mascarillas, anteojos, gafas, teléfonos móviles, cintas, gomas o cualquier otro objeto que la historia clínica minuciosa nos pueda desvelar. Un patrón de dermatitis de contacto facial por cosméticos en un solo lado de la cara debe descartar una dermatitis de origen conyugal. Las fragancias de algunos cosméticos pueden ocasionar una dermatitis pigmentada que se conoce como melanosis de Riehl.

### *Lesiones por sustancias aplicadas en cuero cabelludo*

Las lesiones faciales se presentan en área temporal y preauricular (mitad posterior de la cara) asociadas normalmente a lesiones en párpados y porción anterior de cuello.

### *Sustancias aplicadas en aerosol o contacto por vía aérea*

La dermatitis de contacto aerotransportada es el resultado de la exposición a alérgenos o irritantes en suspensión como polvo, gotas o gas. Los agentes son diversos. El patrón clínico de presentación es el de una dermatitis que afecta a los párpados superiores, la zona retroauricular, mastoidea, submentoniana y el cuello con delimitación nítida en la porción inferior del escote. Se ha descrito que la dermatitis respeta típicamente el dorso y punta nasal («signo del pico»). Dependiendo del tipo de exposición, pueden estar también afectadas otras zonas expuestas, especialmente dorso de manos o antebrazos. La causa más frecuente son las fragancias contenidas en la colonia, pero no son raras las producidas por pulverizadores de productos de limpieza (limpiacristales y limpiadores de superficies), polen de plantas, pesticidas y serrín de madera. Como regla nemotécnica se utiliza las 5 «P»: perfumes, plantas (y alérgenos de la madera), pinturas (al agua con isotiazolinonas), plásticos (resinas de poliuretano, epoxi o acrílicas) y fármacos (del griego «*phármakon*»)<sup>32</sup>.

### *Fotoalérgenos*

La cara es la principal área de afectación en la sensibilización mediada por luz. La falta de lesiones en de la zona retroauricular, la porción inferior del mentón, la porción orbitaria superior y especialmente del fondo de los pliegue cutáneos sugiere un mecanismo fotoinducido (Fig. 5), del que solamente el estudio pertinente nos aclarará si es fototóxico o fotoalérgico.

### *Párpados*

Los párpados, con una capa córnea extremadamente fina y numerosos pliegues

que favorecen la persistencia del contactante, son la localización idónea para sufrir dermatitis de contacto tanto irritativa como alérgica. La coincidencia de dermatitis de párpados con una dermatitis en otra localización sugiere el origen alérgico del cuadro. El alérgeno puede ser aplicado directamente, provenir del cuero cabelludo, ser aerotransportado o ser transportado por la mano (alérgenos ectópicos). En los cuadros fotoinducidos se respeta la porción orbitaria superior.

Tanto la aplicación directa de cosméticos (perfilador, máscara de pestañas...) como los dispositivos para párpados (rizadores) pueden ocasionar lesiones. Algunos de estos productos pueden estar contaminados con níquel. Todos los alérgenos causantes de eczema de contacto en cara pueden ocasionar lesiones exclusivas en párpados cuando la exposición es limitada. Los alérgenos que ocasionan sensibilización más frecuentemente son los conservantes, las fragancias y el níquel. Además de los productos cosméticos y de aseo personal aplicados en la cara, debemos excluir el contacto con las sustancias dispersas en el ambiente en forma de gotas como las colonias o los aerosoles de productos de limpieza y las sustancias volátiles como acrilatos o resinas (Fig. 3). Finalmente, los medicamentos aplicados directamente en la zona pueden causar una afectación preferente del párpado inferior con caída lateral de la lágrima. Con respecto a los corticosteroides aplicados en forma de colirio, hay que tener en cuenta que mejoran inicialmente la clínica por efecto antiinflamatorio inicial y la empeoran dos o tres días después de la aplicación.

La cara, y especialmente los párpados, son zonas de frotamiento constante. Por ello no es rara la presencia de dermatitis de párpados vehiculizada por las manos, sin que haya lesiones en estas debido al grosor de su capa córnea. Cínicamente, el

eczema en esta localización se manifiesta como una dermatitis aislada y asimétrica en el párpado superior, pudiendo estar implicado cualquier alérgeno en contacto con las manos especialmente en el ámbito laboral, en las cremas de manos, níquel, resinas (laca de uñas) y acrilatos. Se puede asociar a lesiones homolaterales en la cara y el cuello.

#### Cuero cabelludo

El cuero cabelludo está bastante respetado en la dermatitis alérgica de contacto, de tal forma que los alérgenos responsables producen lesiones fuera de la zona de aplicación. La afectación típica es en un «patrón periférico» con lesiones en la raíz frontal y occipital de cuero cabelludo, el dorso de orejas, la cara (párpados y preauricular) y un patrón de goteo en cuello. A veces se asocia con prurito en área occipital o biparietal. La causa más frecuente en nuestro medio es la parafenilendiamina contenida en los tintes capilares. También puede aparecer debido a los conservantes, fragancias y cocamidopropilbetaína contenidos en las mascarillas capilares, champús, brillantina, perfume o laca, y aparecerá en los futuros productos capilares que la moda vaya incorporando. Hay que tener presente que algunos de los alérgenos a los que se encuentra sensibilizado un paciente puede ocasionar lesiones en otras localizaciones y ser tolerados en productos lavables del cuero cabelludo. Las lesiones que adquieren una disposición circular o focal sugieren el contacto con prendedores, diademas, cintas y bandas para sujetar el pelo, especialmente si hay afectación externa o interna de los pabellones auriculares.

El diagnóstico diferencial más frecuente en esta localización es con la dermatitis seborreica agravada por productos o tratamientos capilares extemporáneos. También es importante diferenciarlo de la

liberación inespecífica de mastocitos ocasionada por persulfato amónico y otros antimoniales con pruebas epicutáneas negativas.

### Cuello

Además de los objetos en contacto directo como collares, medallas, cuello de la ropa, fonendoscopios y cintas de maletas o de seguridad del coche que ocasionan una dermatitis contacto focal; en el cuello pueden encontrarse contactantes comunes a la cara, el cuero cabelludo y el tórax. Cuando el paciente presenta exclusivamente lesiones en la porción posterior debemos pensar en un líquen simple, teniendo que descartar la sensibilización por etiquetas (colorantes textiles), broches y cierres metálicos. Si tiene afectada la zona anterior y presenta un borde inferior bien delimitado con el «pico del escote» debemos pensar a un origen aerotransportado o fotoinducido. El signo del atomizador consiste en una dermatitis más intensa por debajo de la nuez de Adán. Si las lesiones en escote son más difusas deberemos pensar en el contacto con collares o alérgenos transportados por las manos. Cuando se afecta exclusivamente la porción lateral del cuello deberá valorarse el contacto con productos capilares. Si además de la zona lateral se afecta la anterior, se pensará en colonias y si se afecta la posterior, en collares (Fig. 3).

### Labios y área perioral

Las lesiones eczematosas más frecuentes en el área perioral son dermatitis irritativas por chupeteado periorifical, muchas veces relacionadas con DA. Las dermatitis alérgicas de contacto por pintalabios se limitan al bermellón del labio y pueden ser producidas por los componentes (propóleos), colorantes, saborizantes,

fotoprotectores y conservantes utilizados en su fabricación. Si abarca más allá del bermellón, especialmente en las comisuras, suele deberse a las fragancias de la pasta de dientes. Se han descrito lesiones en relación con conservantes (metabisulfito sódico), colorantes y antioxidantes de alimentos, que son destruidos o metabolizados por los enzimas digestivos sin producir clínica sistémica. Finalmente, también debemos valorar el contacto con otros objetos aplicados en los labios como clips, boquillas de pipas de fumar e instrumentos musicales metálicos o de maderas exóticas.

### Mucosa

La dermatitis de contacto en las mucosas se manifiesta de forma diferente al resto de la piel. En ella no hay estrato córneo, no hay secreción lipídica y existe un flujo constante de saliva. Existen dudas que haya una verdadera fase de inducción por vía mucosa, ya que el primer contacto en mucosa con dinitroclorobenceno o metales produce tolerancia más que alergia. La sensibilización se produciría previamente en otra localización, y en la fase de reacción se producirían las lesiones. Clínicamente, la dermatitis alérgica de mucosa muy rara vez presenta vesículas, más bien muestra eritema, edema, gingivitis o sensación urente. Puede presentar vesículas acompañantes en el bermellón del labio. Los alérgenos implicados más frecuentemente son las fragancias y los saborizantes que se encuentran en la pasta de dientes y como aditivos alimentarios. El síndrome de la boca urente es una afectación compleja en el que muchas veces predominan factores psicológicos en la que ocasionalmente se ha descrito sensibilización a metales, gomas y aditivos alimentarios, con mejoría tras seguir normas de evitación.

Las prótesis y amalgamas metálicas raramente producen lesiones. Estas se producen al colocarlas, cuando se deterioran o cuando se reparan. Las amalgamas de mercurio, y más raramente otros metales como el oro, el níquel, la plata y el paladio pueden ocasionar lesiones liquenoides locales, habiéndose asociado a manifestaciones sistémicas que mejoran tras la retirada de la amalgama.

### Orejas

Las lesiones más frecuentes en las orejas son debidas a dermatitis seborreica, asociada frecuentemente a neurodermitis. Puede haber una sensibilización secundaria a medicación aplicada, o a alérgenos contenidos en los objetos empleados para rascarse como, clips, agujas de punto, barniz de uñas o cerillas. Si presentan lesiones focales en la porción externa se debe pensar en auriculares protectores, cintas, gomas, gorros de baño o en patillas especiales de gafas. Las lesiones detrás de las orejas obligan a descartar contactantes aplicados en el cuero cabelludo, especialmente tintes y patillas de gafas. Las lesiones en los lobulillos se relacionan con los metales de la bisutería que, más raramente, ocasionan también lesiones granulomatosas.

Los problemas con los audífonos se asocian principalmente a la oclusión del medio y particularmente en portadores de *Staphylococcus aureus*. Cuando se produce sensibilización, suele ser por los monómeros de la resina o de los acrilatos empleados, con lo que pueden ser tolerados a lo largo del tiempo y después de realizar alguna maniobra que elimine los monómeros o favorezca la polimerización.

### Tronco

En las lesiones de esta localización debemos fijarnos especialmente en su

morfología para determinar el posible origen del contacto. Dependiendo de lo ajustado de la ropa, el tejido puede ocasionar lesiones generalizadas o localizadas en zonas de roce como flexuras y cuello. En ocasiones la dermatitis respeta la zona cubierta por la ropa interior.

Las lesiones en las axilas suelen ser irritativas, favorecidas por la oclusión. Si estas se cronifican o se acompañan de lesiones en otra parte de la superficie corporal debemos pensar en una sensibilización (Fig. 3). Si se afecta el fondo de las axilas, la sensibilización más frecuente es por las fragancias o conservantes de los desodorantes. Sin embargo, si predominan en la porción externa, se suele asociar a sensibilización por componentes textiles.

En el tronco siempre se debe tener en cuenta las localizaciones de sensibilización a níquel por el empleo de cremalleras, hebillas y botones metálicos (Fig. 4). Si las lesiones se disponen en la cintura deberemos descartar contactantes empleados en los cinturones o en la cinturilla de la ropa. En las lesiones persistentes en una misma localización debemos tener presente el patrón de bolsillo, descrito posteriormente, y las lesiones iniciales de micosis fungoide o parapsoriasis, que deben ser descartadas mediante la biopsia cutánea<sup>26</sup>.

### Anogenital

Dadas las peculiaridades anatómicas de esta zona, las dermatitis de esta localización se presentan como una dermatitis subaguda o crónica con liquenificación en la que es imposible distinguir si el origen es alérgico o irritativo. De forma aislada hay numerosos productos y condiciones que favorecen la sensibilización y provocan o alargan la liquenificación originalmente producida por una dermatitis endógena. Se han descrito dermatitis de contacto alérgicas por componentes de pomadas

antihemorroidales, toallitas higiénicas, perfumes, anestésicos tópicos, bálsamo del Perú, por ropa interior, cremalleras de níquel y preservativos (acelerantes de la vulcanización), que raramente puede ocasionar *pruritus vulvae* sin otras manifestaciones. Se debe diferenciar de la urticaria de contacto por látex que origina lesiones inmediatas. No son raros los casos de eczema ectópico por contactantes transportados con la mano, especialmente por resinas que se quedan impregnando la ropa, como el barniz de uñas o en algunos ámbitos laborales. Al igual que el eczema de párpados y de manos, las lesiones genitales asociadas con lesiones de eczema en otra localización son muy sugestivas del origen alérgico del cuadro<sup>26</sup>.

#### Extremidades inferiores

La afectación externa de los muslos nos debe sugerir un patrón de bolsillo, especialmente por objetos metálicos, mientras que si las lesiones predominan en flexura de rodillas o interior de muslo patrón textil.

En las dermatitis de las piernas destacan las lesiones de eczema crónico de origen varicoso por insuficiencia venosa. En estos casos, la piel dañada favorece la sensibilización y aparición de lesiones por contactantes que no aparecerían sobre una piel sana como son los parabenos, la lanolina y el alcohol cetosteárico. En todos los pacientes que presenten un curso tórpido de su dermatitis de estasis y los que sufran una agudización de su dermatitis hay que descartar una sensibilización con las pruebas epicutáneas de contacto pertinentes. En estas pruebas se deben valorar los antisépticos, los antibióticos, los conservantes y los componentes de los productos tópicos aplicados en las curas. También se deben valorar los pegamentos (con colofonia) y los aceleradores de la

vulcanización presentes en las medias elásticas y que originan la dermatitis en las zonas no cubiertas por el apósito. En los pacientes sensibilizados secundariamente a una dermatitis por insuficiencia venosa siempre tendremos que valorar el riesgo de una generalización de las lesiones por la diseminación con las manos, o por una afectación sistémica debido a absorción transcutánea del alérgeno.

#### Pies

El contacto mantenido con el calzado, los calcetines, la fricción y el sudor favorecen la aparición de dermatitis de contacto alérgica e irritativa. Los alérgenos relacionados más frecuentemente en esta localización son por calzado y en segundo lugar por productos de aplicación tópica. La dermatitis alérgica por calzado se presenta con lesiones más intensas en dorso de pies, respetando la cara lateral de los dedos y están implicados los aceleradores de la vulcanización, los productos empleados en el curtido del cuero y los pegamentos. La dermatitis por productos de aplicación tópica es más abigarrada pudiendo estar ocasionada tanto por el principio activo o por conservantes del vehículo.

#### *DISTRIBUCIÓN DE LAS LESIONES DE DERMATITIS DE CONTACTO POR PATRONES<sup>24-26</sup>*

Bien sea por la afectación regional o por la combinación de lesiones en varias localizaciones, la historia clínica nos debiera conducir al patrón clínico de distribución de lesiones que ha presentado el paciente. Una vez categorizado el enfermo, se valorará la pertinencia de realización de pruebas de contacto y los alérgenos agrupados en baterías, que será preciso estudiar. Los patrones se describen más ampliamente a continuación.

### Patrón de dibujo

Las lesiones clínicas que mejor definen la dermatitis de contacto son aquellas que delimitan con un límite preciso la imagen del objeto o sustancia causante de la dermatitis (Fig. 2). La dermatitis de contacto debe entrar en el diagnóstico diferencial de cualquier lesión cutánea figurada con un borde neto. Un patrón peculiar es el ocasionado tras la aplicación de líquidos. En estos casos, las lesiones son abigarradas, con imágenes que pueden tener un nivel y que chorrean en las zonas más declives originando un patrón «de goteo» en la porción más inferior de la lesión. También las lesiones lineales nos deben sugerir el contacto con un líquido o una sustancia semi-sólida, muchas veces en relación con el contacto con la savia de parte de plantas rotas en las fotodermatitis.

En ocasiones los límites son imprecisos, pero la distribución de las lesiones corporales permite sugerir su origen, como cuando se disponen en la cintura por componentes del vestido o en cuello y axilas por colonias.

### Patrón de bolsillo

Originado por objetos guardados en los bolsillos. La localización más frecuente es en la porción superior de los muslos y en el área glútea derecha. Otras localizaciones menos frecuentes son el área glútea o pectoral izquierda. En la clínica habitual la causa más frecuente son los objetos que contienen níquel. La humedad del sudor facilita la liberación del metal ocasionando lesiones solamente cuando el enfermo suda. Es frecuente en el contexto de determinados ambientes laborales, cuando los trabajadores guardan herramientas en los bolsillos de los uniformes o en los monos de trabajo. Una situación especial es la del acné producido por las grasas de los mecánicos.

### Patrón de níquel

Verdaderamente no es un patrón, sino la combinación de posibles localizaciones de exposición a este alérgeno tan ubicuo. Las lesiones localizadas en el lobulillo de la oreja (pendientes), muñecas (pulseras y correa del reloj), la zona periumbilical (hebilla del cinturón), cuello y escote (collares metálicos) y en mujeres en la porción media de la espalda y área submamaria (piezas metálicas del sujetador) deben ser valoradas dentro del contexto como causa o circunstancia añadida al motivo de consulta (Fig. 4).

### Patrón de flexuras

Es un patrón que siempre tiene que tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de DA. Las lesiones se localizan en las flexuras de los codos y axilas, pudiendo asociarse a lesiones en las rodillas y el cuello. Cuando afecta a las axilas, especialmente en su porción profunda, habrá que pensar en sensibilización a fragancias y conservantes de productos cosméticos, especialmente el desodorante. Otro motivo que da lugar a este patrón es la sensibilización de origen textil por los tintes de la ropa y aprestos, teniendo en cuenta que la sudoración y la fricción facilitan la liberación del alérgeno del tejido. Cuando el tejido de la prenda se utiliza solo en la mitad superior del cuerpo, las lesiones más intensas serán en los codos, la porción externa de las axilas y el cuello. Si se utiliza en la mitad inferior, las lesiones se localizarán en porción posterior de las rodillas e interna de muslos.

Una afectación generalizada, más acentuada en cuello y flexuras de codos puede apreciarse en la exposición generalizada a clorometilisotiazolinona/metilisotiazolinona por geles de ducha, en la sensibilización sistémica por níquel o en algunas formas eczematosas de toxicodermia.



## Áreas expuestas

Las lesiones se localizan en la cara, el escote, el dorso de las manos y los antebrazos. Dependiendo de la ropa, se puede afectar la porción anterior de los muslos y las piernas. En estos casos, las lesiones presentan un límite neto superior horizontal. Si existe una zona cubierta, la dermatitis presenta una imagen en negativo de esa zona protegida. La clínica puede originarse por dos tipos de exposición: por contactantes aerotransportados y por reacciones inducidas por la luz. En ocasiones, como los alérgenos provenientes de las plantas, coexisten los dos mecanismos y pueden presentarse con un ciclo estacional. Normalmente las lesiones son simétricas, pero puede haber condiciones de exposición lumínica (conducción de vehículos) o de viento y aire acondicionado, que ocasionan lesiones más intensas en un lado. La localización predominante es en la cara y en la porción anterior de cuello, exponiéndose en el apartado de localización en cara y párpados los hallazgos necesarios para el diagnóstico diferencial (Fig. 5).

La historia clínica de las reacciones fotoinducidas debe incluir la administración de fármacos fotosensibilizantes por vía general. En ocasiones la anamnesis puede ser compleja por la negación del enfermo en reconocer la exposición solar como factor concomitante. Entre los fotoalérgenos más frecuentes en nuestro medio están los antiinflamatorios no esteroideos, y en segundo lugar los componentes de los fotoprotectores como el octocrileno y la benzofenona. Si el paciente emplea fotoprotector solar siempre debemos descartar una sensibilización a algunos de los componentes de este producto. Si el proceso se cronifica, puede llegar a desencadenarse una reacción persistente lumínica.

## Dermatitis de contacto generalizada

Puede ser la expresión de una dermatitis de contacto muy extensa, de la diseminación de una dermatitis de contacto localizada o de un eczema de contacto sistémico. Si el cuadro no se controla, puede ocasionar una eritrodermia.

La diseminación de una dermatitis localizada se considera que se produce por la absorción transcutánea del contactante. Puede manifestarse con varios patrones clínicos que habitualmente se asocian a un mismo grupo de alérgenos. Los patrones descritos son:

- Patrón generalizado simétrico: típicamente se produce por níquel («sarna del níquel»), pero también se puede producir por cromo o cobalto<sup>18</sup>. Afecta de forma simétrica a las flexuras de codos, las caras laterales del cuello la cara interna y el tercio superior de los muslos, con predominio de lesiones eritematosas, con componente de rascado. Se puede diferenciar de la atopia en que no presenta lesiones en rodillas y de la escabiosis en la ausencia de nódulos. Ocasionalmente se presentan lesiones dishidrosiformes en los dedos, con intensificación en las zonas en las que el paciente en algún momento ha estado en contacto con el níquel. Puede producirse un cuadro semejante sistémico por ingesta de níquel en pacientes muy sensibilizados. La diseminación de un eczema de estasis venoso también puede ocasionar un patrón simétrico, de predominio en los muslos, los brazos, la porción superior de la espalda y la cara.
- Patrón de eczema dishidrótico: típicamente producido por níquel, parafenilendiamina, antiinflamatorios no esteroideos y bálsamo del Perú. Se puede asociar o no a lesiones clínicas en la zona de contacto. La ingesta de níquel,

antiinflamatorios o infusiones en el caso del bálsamo del Perú, pueden favorecer su aparición.

- Patrón de predominio en las nalgas y los muslos: se presenta con lesiones eczematosas muy edematosas, típicamente en sensibilización por mercurio, habiéndose denominado descriptivamente como el síndrome del babuino<sup>33</sup>.

El verdadero eczema de contacto sistémico es el que se produce por alérgenos administrados por vía oral o parenteral. Habitualmente están producidos por medicamentos que ocasionan toxicodermias, manifestadas en forma de erupciones generalizadas eczematosas. En algunas ocasiones se han descrito por implantes metálicos. Normalmente, si la sensibilización original fue por vía tópica, se agudizan las lesiones en los lugares de la primera sensibilización.

Otra forma de dermatitis de contacto generalizada, no sistémica, se produce cuando se expone gran parte de la superficie corporal, como en algunos cuadros de eczemas fotoinducidos, aerotransportados, de origen vestimentario o tras la aplicación extensa de productos de aseo personal. Un cuadro peculiar de esta situación es la aparición de lesiones eczematosas generalizadas en la realización de las pruebas epicutáneas, más intensas en la cara, las axilas y la zona genital por el uso de toallitas limpiadoras en pacientes sensibilizados a conservantes o fragancias contenidas en esas toallitas.

### **Reevaluación**

Hay circunstancias en las que en la primera consulta o tras presentar pruebas epicutáneas negativas, es imposible establecer las circunstancias que provocan las lesiones. En estas ocasiones podemos recomendar al paciente registrar con el teléfono móvil la aparición y evolución de las lesiones o los ámbitos de exposición

(plantas, etiquetas de cosméticos, hojas de seguridad laboral...). También se puede valorar la reexposición controlada o realización de pruebas de uso o ROAT prueba de aplicación abierta repetida en los días antes de la consulta de revisión. En ocasiones es recomendable hacer un «diario escrito» de todas las circunstancias acontecidas en los dos o tres días antes de cada brote. Cuando sospechamos varios contactantes posibles en un mismo tipo de exposición, está indicado realizar un periodo de exclusión y posteriormente reintroducción progresiva de los alérgenos. Esta estrategia es especialmente útil en la dermatitis por cosméticos, en la que podemos recomendar una exclusión de 15 días y reintroducción semanal de bloques de contactantes empezando por los de menor frecuencia de sensibilización. En los cosméticos, la reintroducción comenzaría por los cosméticos de aplicación en párpados, siguiendo los de labios, maquillajes, cremas hidratantes de cara y corporales, laca de uñas, desodorantes pulverizados y finalmente las colonias.

### **Pruebas complementarias**

Se estudian ampliamente en el capítulo 7.

### **Diagnóstico diferencial**

El EAC debe incluirse en el diagnóstico diferencial de cualquier proceso eczematoso. Además, también debe ser planteado en cualquier dermatosis que no mejora con el tratamiento adecuado. Hay que realizar este mismo diagnóstico diferencial con todos los cuadros pruriginosos generalizados incluyendo la escabiosis, la dermatitis herpetiforme y en menor medida las toxicodermias. Otros cuadros que hay que considerar son la dermatitis seborreica facial y la psoriasis palmoplantar, que pueden adquirir un patrón más eczematoso en estas localizaciones.

En las fases iniciales del eczema hay descartar un impétigo o una impetiginización. Ante lesiones agudas se debe realizar diagnóstico diferencial con erisipela, herpes simple perilabial, herpes zóster en brazos y tronco o porfiria cutánea tarda en dorso de manos. En los párpados es necesario tener en cuenta la dermatomiositis y el edema angioneurótico. Las lesiones de la cara pueden ser semejantes al lupus eritematoso o la rosácea eritematosa. En las manos y los pies siempre se considerarán las tiñas. Si las lesiones son crónicas y poco pruriginosas deberemos realizar una biopsia cutánea para descartar una micosis fungoide. Dentro de los cuadros liquenoides, siempre será tenido en cuenta en el liquen plano de localización exclusiva mucosa<sup>27,28</sup>.

El EAC, especialmente por cosméticos, debe ser incluido en cualquier proceso pruriginoso de localización facial. Aunque en muchas ocasiones el proceso de base sea una DA, una dermatitis seborreica o una rosácea, siempre debemos excluir la presencia de una sensibilización asociada. El *statuts cosmeticus* se define como una condición en la que los pacientes tienen quemazón y picor con cualquier cosmético aplicado en la cara con pruebas epicutáneas y ROAT negativo. Se considera básicamente una dermatitis irritativa, muchas veces sobre una patología previa, agravada por tratamientos excesivos o inadecuados<sup>24</sup>.

### Tratamiento

El tratamiento del eczema de contacto pasa por evitar la sustancia que ocasiona la dermatitis. Normalmente tras la realización de las pruebas epicutáneas se aporta información verbal, escrita y en la web para lograr este objetivo. Sin embargo, evitar los contactantes puede no ser fácil por motivos laborales o por existir vacíos legales en el etiquetado y composición de muchas sustancias. En sustancias de uso muy

generalizado puede ser necesario el tratamiento esporádico sintomático con inhibidores de la calcineurina, corticoesteroides tópicos o, en los casos más graves, corticoesteroides orales. En casos excepcionales en los que la dermatitis se hace incapacitante o eritrodérmica debe recurrirse al empleo de inmunosupresores, siendo el de elección por parte del autor la ciclosporina. En casos graves de sensibilización sistémica a níquel puedes ser necesario el empleo de dieta<sup>19,34</sup>.

### Dermatitis de contacto no eczematosa<sup>19,23</sup>

#### Urticaria de contacto

La reacción haborosa inmediata y evanescente, típica de la urticaria tras el contacto de determinadas sustancias, está mediada por IgE y no por inmunidad celular. Se produce por el látex, cosméticos y medicaciones tópicas. Debe realizarse una lectura inmediata de las pruebas epicutáneas para su diagnóstico.

#### Dermatitis de contacto proteínica

Es un tipo especial de dermatitis de contacto mediada por mecanismo de inmunidad inmediata. Clínicamente se caracteriza por lesiones eczematosas en las que típicamente los pacientes refieren prurito inmediato tras el contacto con las sustancias incriminadas. Los alérgenos desencadenantes se asocian con proteínas alimentarias: proteínas animales (especialmente de pescado), proteínas vegetales, granos, harinas vegetales y enzimas. Las pruebas epicutáneas de contacto son negativas y se deben diagnosticar mediante pruebas de sensibilización inmediata, especialmente el *prick-by-prick test* y en menor medida por test de frotamiento en piel afecta o determinación de IgE específica<sup>35</sup>.

### ***Erupción tipo eritema polimorfo***

Es una dermatitis por contacto en la que clínicamente predomina el componente eritemato-edematoso urticariforme sobre la afectación epidérmica. Los bordes son bien delimitados, con lesiones satélites. En la histología predomina la espongirosis como en cualquier eczema, pero pueden verse también queratinocitos necróticos. Los alérgenos más relacionados con esta clínica son de origen vegetal, plantas, maderas tropicales y extractos de plantas utilizados en medicamentos tópicos. También lo pueden ocasionar algunos metales: las pruebas epicutáneas pueden ser vesiculosas o eritemato-edematosas con histología semejante a la de las lesiones iniciales<sup>8</sup>.

### ***Púrpura***

Es poco frecuente, se presenta como una erupción purpúrica puntiforme sin prurito que evoluciona con pigmentación. Su origen más frecuente es con la isopropilparafenilendiamina y con colorantes textiles. La histología es de una vasculitis linfocítica<sup>36</sup>.

### ***Erupción liquenoide***

La clínica e histología puede ser indistinguible del liquen plano, excepto por el hecho de que se relaciona con una exposición a un alérgeno. Las primeras se relacionaron con el contacto con reveladores de fotografías. Una localización peculiar es la que aparece en la mucosa oral por el metal de las amalgamas de restauraciones dentales, especialmente el mercurio.

### ***Erupciones ampollosas***

La mayor parte son cuadros muy intensos, por oclusión o aplicaciones repetidas

del alérgeno como la nitrofurazona usada en las curas por quemaduras. También son relativamente frecuentes en las fotodermatitis por plantas y antiinflamatorios no esteroideos. Si presentan morfología hemicorporal, debe hacerse diagnóstico diferencial con el herpes zóster.

### ***Erupciones linfomatoideas***

La clínica consiste en placas infiltradas persistentes, muy crónicas a pesar de evitar el alérgeno. La histología de las lesiones y de las pruebas epicutáneas es compatible con micosis fungoide. Se han descrito en relación con la sensibilización a oro, tintes textiles y derivados de la isopropilparafenilendiamina.

### ***Erupciones granulomatosas***

Son poco frecuentes. Se asocian a sales metálicas, zirconio, berilio, manganeso, sílice, hidróxido y cloruro de aluminio. Las pruebas epicutáneas pueden ser positivas. En la actualidad son relativamente frecuentes en los tatuajes de color rojo, que originalmente se debían al mercurio y hoy en día por los tintes empleados.

### ***Erupciones pustulosas***

Se describen fundamentalmente como resultado de las pruebas epicutáneas a metales, níquel, cobalto, cobre y parafenilendiamina. Se han descrito clínicamente con el cloretileno, fragancias y colorantes<sup>37</sup>.

### ***Erupciones pigmentadas***

Se produce una pigmentación reticulada en la piel expuesta. Descrita por blanqueadores ópticos de detergentes de la ropa, también se han relacionado con tintes azoicos en cosméticos. La clínica es compatible con melanosis de Riehl y

muchas veces es indistinguible de las hiperpigmentaciones postinflamatorias producidas por fototoxicidad por plantas y fragancias<sup>29</sup>.

## CONCLUSIONES

El EAC se ha considerado tradicionalmente la expresión clínica de una reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV en la piel (clasificación de Gell y Coombs). Más recientemente se ha demostrado que, además del sistema inmunitario adaptativo, en su desencadenamiento participa de manera determinante la inmunidad innata. Según avanza su conocimiento, se evidencia una mayor complejidad en los mecanismos celulares y moleculares de esta respuesta inmunitaria, quedando aún por determinar otras posibles vías de activación y de reconocer el papel de otras células inflamatorias y especialmente de los queratinocitos. Esta complejidad se ve incrementada porque cada «familia» de haptenos puede estimular de forma preferente unas vías distintas a las activadas por otro grupo.

El EAC es un proceso cutáneo frecuente que debe ser considerado como diagnóstico principal o concomitante en muchos pacientes dermatológicos. El hecho de tener un tratamiento sintomático fácil con corticoesteroides nunca justifica evitar la investigación del posible contactante con una historia clínica rigurosa y, en su caso, la realización de las pruebas epicutáneas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gaspari A. Basic mechanisms and pathophysiology of allergic contact dermatitis [Internet]. UpToDate [acceso: 15/06/2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/basic-mechanisms-and-pathophysiology-of-allergic-contact-dermatitis>
2. Cortés C, Giménez-Arnau AM. Aspectos básicos y prácticos de la prueba epicutánea. En: Hervella M, García-Bravo B, Giménez-Arnau AM, Silvestre JF, editores. Consejos para el manejo de los pacientes alérgicos a los componentes de la batería estándar del GEIDAC. 1.ª ed. Toledo: Aula Médica; 2018. pp. 3-28.

3. Male D, Peebles S, Male V. Immunology. 9th Ed. Amsterdam: Elsevier; 2020.
4. Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin JP. Contact dermatitis. 5th ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011.
5. Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM. Inmunología clínica: Principios y práctica. 5th ed. Amsterdam: Elsevier; 2020.
6. Alinaghi F, Bennike NH, Egeberg A, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2019;80(2):77-85.
7. Hervella-Garcés M, García-Gavín J, Silvestre-Salvador JF. Actualización de la serie estándar española de pruebas alérgicas de contacto por el Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC) para 2016. *Actas Dermo-Sifiliogr*. 2016;107(7):559-66.
8. McSweeney SM, White IR, Kimber I, McFadden JP, Tziotziou C. Contact allergy across the human lifespan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:1352-4.
9. Burks AW, Holgate ST, O'Hehir RE, Broide DH, Bacharier LB, Hershey GKK, et al. Middleton's Allergy: Principles and Practice. 9th ed. Amsterdam: Elsevier; 2020.
10. Bordel-Gómez MT, Miranda-Romero A, Castrodeza-Sanz J. Epidemiología de la dermatitis de contacto: prevalencia de sensibilización a diferentes alérgenos y factores asociados. *Actas Dermo-Sifiliogr*. 2010;101:59-75.
11. Schena D, Papagrigoraki A, Tessari G, Peroni A, Sabbadini C, Girolomoni G. Allergic contact dermatitis in children with and without atopic dermatitis. *Dermatitis*. 2012;23(6):275-80.
12. Call ME. Antigen-presenting cells [Internet]. UpToDate [acceso: 15/06/2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/antigen-presenting-cells>
13. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al. Dermatología. 4.ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2019.
14. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 9th ed. Amsterdam: Elsevier; 2018.
15. Johansen JD, Lepoittevin JP, Thyssen JP. Quick guide to contact dermatitis. 1st ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016.
16. Tončić RJ, Lipozenčić J, Martinac I, Gregurić S. Immunology of allergic contact dermatitis. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2011;19(1):51-68.
17. Imbernón-Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Delgado-Márquez AM, Vanaclocha-Sebastián F. Initial assessment of patients with contact eczema. Valoración inicial del paciente con eczema de contacto. *Actas Dermo-Sifiliogr*. 2016;107(9):791-3.
18. Koppes SA, Engebretsen KA, Agner T, Angelova-Fischer I, Berents T, Brandner J, et al. Current knowledge on biomarkers for contact sensitization and allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2017;77(1):1-16.
19. García Pérez A, Alomar Muntañola A. Manifestaciones clínicas del eccema. En: Giménez Camarasa J, editor. *Dermatis de contacto*. Madrid-Barcelona: Aula Médica ediciones; 1999. pp 53-66.
20. Ingram JR. Eczematous disorders. En: Griffiths C, Barker J, Chalmers R, Creamer D editores. *Rook's Textbook of Dermatology*. 9th Ed. Oxford, Reino Unido: John Wiley & Sons; 2016.
21. Lewalen R, Clark A, Feldman SR. Clinical handbook of contact dermatitis diagnosis and management by body region. Boca Raton (FL): Taylor & Francis Group; 2015.
22. Lewalen R, Feldman SR. Regional Atlas of Contact Dermatitis [Internet]. *The Dermatologist* [acceso: 20/07/2020]. Disponible en: [https://www.the-dermatologist.com/sites/default/files/Regional%20Atlas%20of%20Contact%20Dermatitis%20Book\\_lr.pdf](https://www.the-dermatologist.com/sites/default/files/Regional%20Atlas%20of%20Contact%20Dermatitis%20Book_lr.pdf)

23. Rietschel RL, Fowler JF. Regional contact dermatitis. En: Rietschel RL, Fowler JF, editores. Fisher's contact dermatitis. 6th Edi. Hamilton (Ontario), Canadá: BC Decker; 2008. pp.66-87.
24. Rodríguez-Serna M, Calle-Andrino A. Eccema de contacto por patrones: la cara. *Piel*. 2017;32(1):21-8.
25. González Pérez R. Eccema de manos: patrones clínicos y diagnóstico diferencial. *Piel*. 2016;31(8):560-5.
26. Borrego L, Gómez de la Fuente E. Eccema de contacto corporal y anogenital: patrones clínicos y diagnóstico diferencial. *Piel*. 2016;31(9):631-9.
27. White JM. Patch testing: what allergists should know. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(2):180-5.
28. Bernstein DI. Contact dermatitis for the practicing allergist. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(5):652-88.
29. Jordan WP. Allergic contact dermatitis in hand eczema. *Arch Dermatol*. 1974;110(4):567-9.
30. Ponce S, Borrego L, Saavedra P. Modelo predictivo de dermatitis alérgica de contacto en pacientes con eccema de manos. *Actas Dermo-Sifiliogr*. 2020;111(4):300-5.
31. Silvestre-Salvador JF, Heras-Mendoza F, Hervella-Garcés M, Palacios-Martínez D, Sánchez-Camacho R, Senan-Sanz R, et al. Guía para el diagnóstico, el tratamiento y la prevención del eccema de manos. *Actas Dermo-Sifiliogr*. 2020;111(1):26-40.
32. Pastor-Nieto MA. Dermatitis aerotransportadas. *Piel*. 2015;30(10):630-64.
33. Moya González N, Vera Giglio V, Valenzuela Ahumada F. Revisión bibliográfica: dermatitis de contacto sistémica. *Piel*. 2019;34(9):537-43.
34. Sung CT, McGowan MA, Machler BC, Jacob SE. Systemic treatments for allergic contact dermatitis. *Dermatitis*. 2019;30(1):46-53.
35. Hernández-Bel P, de la Cuadra J, García R, Alegre V. Dermatitis de contacto por proteínas. Revisión de 27 casos. *Actas Dermo-Sifiliogr*. 2011;102(5):336-43.
36. Roed Petersen J, Clemensen OJ, Menne T, Larsen E. Purpuric contact dermatitis from black rubber chemicals. *Contact Dermatitis*. 1988;1883:166-8.
37. Hotta E, Tamagawa-Mineoka R, Masuda K, Katoh N. Pustular allergic contact dermatitis caused by disperse yellow 3 in a dark blue dress. *Allergol Int*. 2017;66(4):629-31.

# Dermatitis atópica

J.C. Armario Hita y J.M. Carrascosa

## PRESENTACIÓN Y OBJETIVOS

La dermatitis atópica es el ejemplo más representativo de eczema endógeno y representa la dermatosis inflamatoria más prevalente.

En el siguiente capítulo se desarrollará su concepto, epidemiología, comorbilidades asociadas y fundamentos patogénicos. En este último apartado se repasarán los puntos clave en el conocimiento de la dermatitis atópica, que han sido el fundamento de la revolución terapéutica experimentada en esta enfermedad durante los últimos años.

Finalmente, se incluirán algunas recomendaciones generales y referidas al tratamiento tópico.

## CONCEPTO

La dermatitis atópica (DA) es una dermatosis inflamatoria crónica o crónico recurrente, de base genética, asociada a múltiples desencadenantes y con un mecanismo fisiopatológico complejo, con una expresión clínica muy heterogénea, tanto en la edad de presentación como en los signos y síntomas. El rasgo que define la enfermedad es la presencia de eczema, acompañado de prurito intenso y piel seca, que traduce una

alteración de la función barrera y una disfunción de la respuesta inmunitaria hacia una respuesta Th2<sup>1</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la DA es fundamentalmente clínico, dada la ausencia de biomarcadores específicos, fundamentado en la morfología y la distribución de las lesiones y los signos clínicos asociados, así como en la historia familiar o propia de atopía.

Los criterios diagnósticos más aceptados hoy en día son los establecidos por Hanifin y Rajka o sus revisiones que, sin embargo, raramente se utilizan en el diagnóstico habitual en la práctica clínica, en particular los conocidos como criterios menores. Existen otras propuestas diagnósticas, formuladas por parte de distintas sociedades, que coinciden con lo anterior en considerar la DA como una enfermedad caracterizada por la presencia de lesiones eczematosas crónicas o recurrentes, en el contexto personal y/o familiar de una predisposición a padecer procesos caracterizados por una respuesta inflamatoria de tipo Th2<sup>2</sup>.

No existe un biomarcador fiable que permita distinguir la DA de otras dermatosis eczematosas. Se ha propuesto la distinción entre formas «extrínsecas» o «intrínsecas»

de DA, cuyo marcador principal sería la elevación o no de la inmunoglobulina (Ig) E<sup>3</sup>. La variante «extrínseca» vendría definida por una marcada eosinofilia, una historia personal y familiar de atopía y una alta tasa de mutación en el gen de la filagrina. Por su parte, en la DA «intrínseca» predominarían los pacientes de sexo femenino, con inicio más tardío, menor pérdida transepidérmica de agua y ausencia frecuente de antecedentes de atopía.

## EPIDEMIOLOGÍA

La DA es una enfermedad de inicio pediátrico en la mayoría de los casos, que llega a afectar al 10-25% de los niños y al 2-8% de los adultos en los países desarrollados. Sin embargo, se estima que aproximadamente un 25% de los adultos con DA puede presentar un inicio de la enfermedad en la edad adulta<sup>4</sup>. La incidencia es mayor en mujeres, aunque en la infancia predomina en los varones<sup>5</sup>.

### Factores de riesgo

El factor de riesgo más conocido para el desarrollo de la DA es la historia familiar de atopía, en particular de DA, sobre todo en el caso de familiares de primer grado. Se ha considerado que la presencia de cualquier enfermedad atópica en uno de los padres aumenta el riesgo del niño de desarrollar DA en 1,5 veces; y este riesgo aumenta de 3 a 5 veces si ambos padres presentan DA.

En los últimos años se ha destacado la importancia como factor de riesgo de los factores ambientales prevalentes en los países industrializados, en particular en ámbitos urbanos en asociación con un mayor estrés o una mayor proximidad a contaminantes aéreos en ausencia de hábitos protectores tales como como la exposición a entornos rurales (en contacto con animales de granja),

una alimentación rica en fibras y variada en tipos de alimento o un contacto temprano con niños del entorno familiar o social. Esta propuesta se ha relacionado con la «teoría de la higiene», que asocia la falta de exposición a agentes ambientales durante la infancia secundaria a una excesiva protección con el aumento de la susceptibilidad a desarrollar DA en individuos predispuestos<sup>6</sup>.

La exposición materna durante el embarazo a ciertos agentes ambientales como el estrés, el tabaco, la ingesta de antibióticos y el consumo de alcohol o determinadas infecciones, o incluso el diagnóstico de ansiedad y depresión podrían también incrementar el riesgo de desarrollar DA<sup>7</sup>.

## PATOGÉNESIS DE LA DERMATITIS ATÓPICA

La DA es una enfermedad heterogénea en la que participan agentes ambientales capaces de desencadenar la enfermedad en individuos con susceptibilidad genética. Desde hace décadas se ha planteado la disyuntiva de si la DA es una enfermedad patogénicamente condicionada por una alteración en la función barrera que favorece una respuesta inmunitaria inadecuada o, por el contrario, es la disfunción inmunitaria la que también acaba condicionando la alteración de la función barrera, propuesta más aceptada en el momento actual. Sin embargo, la heterogeneidad clínica observada no permite descartar que exista un peso distinto y sinérgico de ambos desencadenantes en distintas subpoblaciones y fenotipos de pacientes.

### Susceptibilidad genética

El principal factor de riesgo para un paciente atópico de padecer una DA son los antecedentes de DA, lo que permite sugerir un fuerte peso genético en el desarrollo de la enfermedad.



En estudios genéticos se han identificado 34 regiones genómicas específicas relacionadas con la DA. Sin embargo, se considera que estos locus de susceptibilidad representan menos del 20% del peso genético total asociado a esta enfermedad. La dificultad de identificar genes asociados a la DA tiene que ver probablemente con la heterogeneidad clínica y el peso de la epigenética, incluso hereditaria, entre otros<sup>8</sup>.

### Mutaciones de la filagrina

El factor de riesgo genético más determinante para la DA es la presencia de mutaciones nulas en el gen *FLG*, que codifica para la filagrina y que condiciona una reducción en su expresión. Sin embargo, aunque la presencia de mutaciones para la filagrina justifica una DA más precoz y grave, solo el 20% de los pacientes con DA de leve a moderada tienen mutaciones de *FLG*. Y, por otro lado, más del 50% de las personas portadoras de mutaciones en *FLG* no desarrollan clínica de DA. Estas observaciones permiten afirmar que las mutaciones del gen *FLG* no son necesarias ni suficientes como causa de la DA, aunque puedan funcionar como agravantes. La mutación para filagrina podría facilitar una mayor permeabilidad de la piel a sustancias exógenas.

### Otros genes implicados

Otro locus genético relacionado con DA y otras enfermedades atópicas es el grupo de citocinas Th2 codificadas en el cromosoma 5q31.1. Aquí se encuentran genes que codifican para las citocinas de inmunidad tipo 2 como la interleucina (IL) 4 y la IL-13, que aparecen agrupadas con el gen de reparación del ADN *RAD50*.

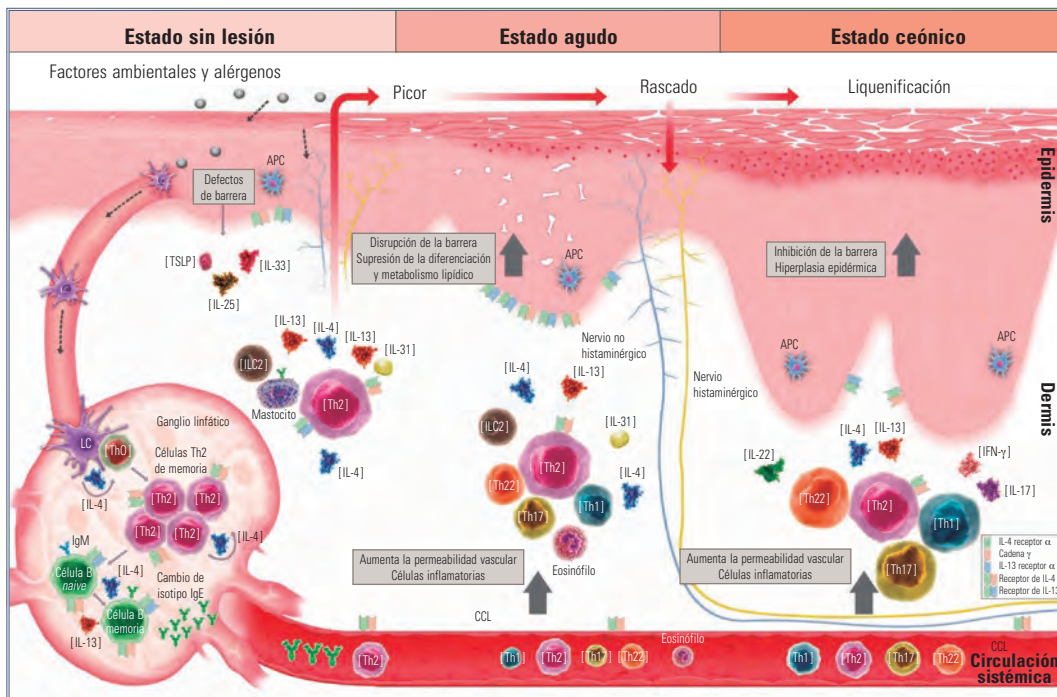
### Disfunción de la barrera epidérmica

La disfunción de la barrera epidérmica es una de las características propias de la

DA. La barrera epidérmica desarrolla una misión fundamental en la regulación de la pérdida de agua transepidérmica y en la defensa frente a agresiones fisicoquímicas exógenas y microorganismos. Los elementos fundamentales en la función barrera son la filagrina y las proteínas de las *tight junctions* (TJ, unión estrecha). La filagrina contribuye en la síntesis de componentes relevantes para el mantenimiento del pH, la humedad y en la protección de la piel contra los agentes microbianos. Las proteínas TJ favorecen la regulación de la permeabilidad selectiva de la epidermis.

Se han descrito en la DA alteraciones en la expresión de filagrina, que pueden estar condicionadas por alteraciones primarias justificadas por las mutaciones de esta proteína, en general agravadas por el ciclo de prurito-rascamiento, o a alteraciones secundarias en proteínas estructurales o de lípidos en respuesta a las citocinas Th2 como IL-4, IL-13, IL-31 e IL-33. Estas pueden comprobarse tanto en la piel aparentemente normal como en la lesional. Las mutaciones de filagrina representan un importante factor de riesgo para el desarrollo de formas graves de DA, de aparición temprana de la DA, del desarrollo de comorbilidades atópicas respiratorias y de niveles séricos de IgE elevados, y favorecen la persistencia de la DA en la edad adulta. Sin embargo, por sí mismas no son un factor suficiente para explicar el desarrollo de la enfermedad.

Las proteínas TJ integran un complejo de proteínas transmembranas e intracelulares presentes en la capa granular. La piel lesional de los pacientes atópicos contiene una disminución significativa de la expresión de claudina 1, proteína integrante de las TJ, en comparación con la piel de individuos no atópicos. Esta reducción de la claudina 1 parece estar relacionada con un mayor riesgo de infección por herpes virus tipo 1 en



**Figura 1.** Descripción esquemática de la patogénesis de la dermatitis atópica. IL: interleucina; Ig: inmunoglobulina; CCL: ligando de quimiocina CC; APC: célula presentadora de antígeno; IFN: interferón; TSLP: thymic stromal lymphopoietin; ILC2: célula linfocitoide innata de tipo 2 (adaptada de Elchenfield, et al., 2017<sup>10</sup>; Rerknimitr, et al., 2017<sup>11</sup>; Brunner, et al., 2017<sup>12</sup>; Veilleux, et al., 2017<sup>13</sup>; Czarnowichli, et al., 2017<sup>14</sup>; Werfel, et al., 2016<sup>15</sup>; Paller, et al., 2017<sup>16</sup>; Honda, et al., 2017<sup>17</sup>; Muraro, et al., 2016<sup>18</sup>). Elaborado por el Dr. Óscar Palomares.

individuos con DA y con una mayor expresión de la respuesta inmunitaria Th2.

Las alteraciones estructurales y funcionales de la función barrera justificarán, entre otros, un incremento del pH, la reducción en la retención de agua, mayor irritabilidad y permeabilidad a sustancias químicas y una mayor susceptibilidad a las infecciones.

La alteración de la barrera epidérmica se encuentra implicada tanto en el inicio como en el mantenimiento del proceso inflamatorio, y es el origen de la liberación de alarminas como IL-1β, IL-25, IL-33 y la *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP), elementos fundamentales en el inicio y el mantenimiento patogénico de la DA.

### Inflamación cutánea

La DA se considera en la actualidad un modelo de desequilibrio entre las respuestas inflamatorias de tipo Th1 y Th2, con un predominio de la respuesta Th2/Th22 tanto en formas agudas como crónicas, y con participación de la vía Th17 y una contribución del eje Th1, en particular en sus formas más crónicas. Esta propuesta es, sin ninguna duda, muy simplificada y variará de forma significativa, con contribución de otras vías inflamatorias, en función del fenotipo clínico<sup>9</sup> (Fig. 1).

La llegada de patógenos, irritantes o alérgenos a una función barrera alterada (de forma primaria, debido a mutaciones

de proteínas estructurales o secundaria, condicionada por la misma respuesta Th2) estimula a los queratinocitos a expresar quimiocinas como la TARC (*thymus and activation-regulated*) o MDC (o CCL22, *macrophage-derived chemokine*), así como citocinas de la inmunidad innata tales como IL-1 $\beta$ , IL-33 y TSLP. Estos mediadores favorecen la expansión y la activación de grupos celulares como las células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2) y las células Th2. La TSLP induce la expresión de OX40 *ligand* (OX40L, también conocido como *tumor necrosis factor ligand superfamily member 4* [TNFSF4]), que se unirá al receptor OX40L presente en las células T *naive* y que estimulará la producción de IL-4, IL-5 y IL-13<sup>19</sup>. Las células dendríticas epidérmicas, así como las células dendríticas dérmicas, también actúan por medio del procesamiento de antígenos endógenos y exógenos promoviendo la respuesta inflamatoria de tipo 2.

La respuesta Th2 recluta, por medio de la IL-5, a eosinófilos, y favorece la liberación de IgE específicas de antígeno a través de la vía STAT (*signal transducer and activator of transcription*).

La especificidad antigénica de las células T en la DA no es del todo conocida. La mayoría de los pacientes presenta un incremento de IgE frente a aeroalérgenos, proteínas alimentarias, antígenos microbianos o autoantígenos derivados de los propios queratinocitos. Aunque la exposición a alérgenos puede contribuir a los brotes de DA en individuos sensibilizados vía IgE, y se han identificado clones de células T específicas que reconocen diversos antígenos, la proporción de estas células en las lesiones es muy limitada. De hecho, la evaluación mediante secuenciación de receptores de tipo T permiten demostrar que los infiltrados en DA son mayoritariamente policlonales. Esta circunstancia relativiza el papel de mecanismos alérgicos en la DA

que, en cualquier caso, no han demostrado un papel predominante en la enfermedad.

En el momento actual se considera que la respuesta Th2, mediada por IL-4/13, representa el elemento clave de la respuesta inflamatoria en DA. Las IL-4/13 significan el punto de activación y partida de múltiples citocinas relevantes y vías inflamatorias complementarias y sinérgicas<sup>20</sup>.

La IL-4 y la IL-13 comparten el IL-13R $\alpha$ 1. El receptor para IL-4 (conocido como receptor de tipo I) consiste en esta subunidad IL-13R $\alpha$ 1 y la subunidad  $\gamma$ c. Estas subunidades están ligadas a JAK1 y JAK3, respectivamente, y activan las señales de transducción y activación de la transcripción a través de la STAT6.

Tanto la IL-13 como la IL-4 se unen al llamado receptor tipo II, que comprende la cadena IL-13R $\alpha$ 1 y la cadena IL-4R $\alpha$ , que también pondrán en marcha los mecanismos de transcripción a través de la STAT6, pero mediados en este caso por JAK1 y la tirosina cinasa 2 (TYK2).

En células de tejido estructural no hematopoyético tales como queratinocitos, predomina la expresión del receptor alfa de IL-13R $\alpha$ 1 (requerido para la formación de receptores de tipo II) por el que IL -4 y 13 compiten, en función de la presencia de una u otra IL en el microambiente inflamatorio.

Aunque de entrada se puede pensar en una acción redundante de ambas IL, en la actualidad se considera que la IL-4 desempeñaría una función más relevante en aspectos centrales de la respuesta Th2, por ejemplo, en los ganglios linfáticos (donde predominan los receptores de tipo I) y participan en la generación y regulación de la inmunidad humoral, incluyendo la IgE. Por el contrario, la IL-13 parece presentar una mayor expresión y acción Th2 sobre la IL-4 en el ámbito tisular.

Los efectos Th2 inducidos por IL-4/13 son amplios y explican bien algunas de las

alteraciones propias de la DA. Se ha demostrado que tanto la IL-4 como la IL-13, a través de STAT6, disminuyen significativamente la expresión de proteínas estructurales clave como filagrina, loricrina, involucrina, queratina 1, queratina 10, hornerina, desmogleína y desmocolina, así como en elementos lipídicos fundamentales para la función normal de barrera cutánea. Estas alteraciones favorecen la pérdida de agua transepidérmica. También favorecen la disminución de péptidos antimicrobianos (PAM) desde los queratinocitos y, por lo tanto, están implicadas en la disbiosis cutánea que favorecerá la colonización con *Staphylococcus aureus* que precede a los brotes de DA.

La IL-13/4 presentan acciones quimiotácticas sobre diversos grupos celulares inflamatorios como células T CD4+/CCR4+, y de forma directa o a través de TSLP, inducen la generación de colágeno y remodelación del tejido fibroso que da lugar a la liquerificación propia de las formas crónicas de DA. También conducen a la síntesis de IL-31, fundamental en el prurito asociado a DA.

Una de las vías más interesantes en la patogénesis de la clínica y sintomatología de la DA tiene que ver con la relación entre la inflamación Th2 y el prurito. Las neuronas sensitivas presentan receptores de tipo 1 y 4 para histamina. Sin embargo, existe una vía de estimulación neuronal independiente de la histamina. Las citocinas propias de la vía Th2, en particular la IL-31 y la TSLP, presentan una acción estimuladora a través de las fibras C de las neuronas sensoriales cutáneas, que transmiten la señal por la espina dorsal. Representan, por tanto, una conexión directa entre inflamación y sistema nervioso periférico.

La IL-31 es una citocina derivada de la respuesta Th2, fundamentalmente IL-4/13, aunque también participan en su síntesis otras como la IL-33. Algunos desen-

cadena como el estrés físico, bacterias, radiación ultravioleta, o antigénicos como la enterotoxina estafilocócica B o los PAM, aumentan el receptor de expresión de IL-31. Como se comentaba previamente, la IL-31 estimula las fibras C que median el prurito cutáneo, además de promover el alargamiento y la ramificación de las fibras nerviosas sensoriales, al tiempo que favorece la liberación de IL-5 que media el reclutamiento de Th2 y eosinófilos. El prurito conduce al rascado, que facilita la disfunción de la barrera cutánea y la colonización por *S. aureus*, capaz de perpetuar la respuesta Th2 y la sobreexpresión de IL-4, IL-13 e IL-22. Esta mayor colonización está facilitada por la menor expresión de PAM en la piel lesional y aparentemente sana de los pacientes con DA, también relacionada con la vía IL-4/13. La propia vía de la IL-4/13 se encuentra implicada en el deterioro de la función barrera por su impacto, entre otros, en la expresión de filagrina, cuya expresión todavía se verá más afectada en aquellos individuos con mutaciones heredadas de esta proteína.

La inflamación Th2 abre el paso a otras subpoblaciones linfocitarias, entre las que destacan Th22, Th17 y Th1.

Los Th22 son una subpoblación de linfocitos T que, por medio de la secreción de IL-22, induce la proliferación de queratinocitos y la hiperplasia epidérmica, inhibe la diferenciación terminal de queratinocitos y promueve la producción de proteínas antimicrobianas.

En fases más crónicas de las lesiones cutáneas resultan ya evidentes los efectos de la IL-22. También en fase crónica resulta más evidente la participación de otros grupos celulares, como los Th17, con efectos proinflamatorios por medio, entre otros, de IL-17 o Th1, que a través de IFN- $\gamma$ , favorece la cronificación y quimiotaxis inflamatoria.

Algunos subtipos de DA también presentan una implicación especialmente relevante de las células Th17 e IL-17, como es el caso de la DA infantil, la DA extrínseca del adulto o las variantes fenotípicas liquenoides o psoriasiformes habituales en fenotipos asiáticos<sup>21</sup>.

Un aspecto especialmente interesante y no del todo conocido es el papel de la IL-17. La IL-17C es una citocina producida por queratinocitos que está sobreexpresada en dermatitis y psoriasis. A diferencia de otros miembros de la familia IL-17, como IL-17A y IL-17F, procedentes de linfocitos T Th17, la IL-17C es una citocina epidérmica principalmente producidos por queratinocitos, inducida en el epitelio, entre otros, por estímulos bacterianos, a través de TLR2 y TLR5.

La IL-17C participa tanto en la señalización autocrina de los queratinocitos como paracrina de células inmunitarias, y estimula a las células T Th17 a aumentar la síntesis de IL-17A/F e IL-22. Se ha propuesto que la IL-17C tendría especial relevancia en algunos subtipos de DA (intrínsecos/extrínsecos, fenotipos asiáticos, y el inicio pediátrico), con marcada expresión de IL-22 y de IFN- $\gamma$ <sup>22</sup>.

Debe tenerse en cuenta la participación de importantes elementos en el proceso patogénico, como los queratinocitos. Estas células, situadas en primera línea de la respuesta innata, producen citocinas como la TSLP y la IL-33, que estimulan la respuesta Th2 y amplifican de forma rápida y potente la respuesta inflamatoria.

Otro de los elementos considerado clave en la patogénesis de la enfermedad (en particular como transmisor y amplificador de la respuesta inflamatoria) es la participación de la vía JAK-STAT, activada por las IL propias de la vía Th2. La familia de las JAK está formada por cuatro miembros (JAK 1, JAK 2, JAK 3 y TYK2) y, a diferencia de lo que ocurre en la alopecia areata o la psoriasis, los cuatro intervienen en la DA.

Los elementos de esta familia articulan receptores citoplásmicos de numerosas IL, de forma que su inhibición tendría, por lo tanto, un impacto en numerosas IL implicadas en la respuesta Th2 y la activación de los eosinófilos, entre otros por medio de citocinas tales como IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-13, IL-31, IL-33, IL-23, IL-22 e IL-17.

## CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de la DA se caracterizan por la tríada clásica de xerosis, eczema y prurito. El prurito intenso es el síntoma principal de la enfermedad, hasta el punto de que su ausencia debe hacernos dudar del diagnóstico. Este picor es típico que empeore por la noche, con los cambios de temperatura y con la ropa de lana. La evidencia clínica del rascado secundario al prurito es la observación de excoriaciones superficiales con o sin costra hemorrágica, que por lo general son lineales. Por su parte, el rascado y el frotamiento constante pueden conducir a la formación de placas liquenificadas y de prurigo nodular<sup>23</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la DA se agrupan según tres fases evolutivas definidas en función de la edad del paciente y la distribución de las lesiones cutáneas. Sin embargo, este esquema evolutivo que ahora pasamos a describir no es imprescindible, y todos los pacientes no tienen por qué transcurrir por todas las fases.

### Dermatitis atópica del lactante

Es la más frecuente y se inicia entre los 2-6 meses de vida, pudiendo durar hasta los 2-3 años. Las lesiones se caracterizan por un eczema agudo o subagudo que se localiza con más frecuencia en la cara, respetando el triángulo nasolabial y las zonas periorbitarias. Si la afectación progresa, también se observarán lesiones en las



**Figura 2.** Dermatitis atópica del lactante.



**Figura 3.** Dermatitis atópica infantil.

zonas de extensión de extremidades y las nalgas. El prurito es intenso y hace que los niños estén intranquilos y se rasquen incesantemente. Las lesiones suelen tener un curso fluctuante determinados por diferentes factores como la irritación mecánica, las infecciones, los cambios climáticos estacionales, etc. (Fig. 2).

### **Dermatitis atópica de la infancia**

Se puede seguir sin interrupción de la fase anterior o ser la primera manifestación de la enfermedad, desarrollándose entre los 2 y los 14 años. La afectación es menos intensa en la cara, y en su lugar observamos las características lesiones eczematosas en la cara flexora de las extremidades, especialmente antecubitales y poplíteas, aunque pueden afectar a cualquier pliegue. En estas edades no es infrecuente la afectación palpebral (Fig. 3).

Las lesiones típicas son las de un eczema subagudo o seco, muchas veces liquenificado y asociado a prurigo. Es en esta etapa cuando se comienzan a detectar las manifestaciones secundarias de la DA, tales como la queilitis descamativa, la pitiriasis alba o el dactilomieloma, la dermatosis palmoplantar juvenil, el

doble pliegue palpebral (signo de Dennis-Morgan), la lengua geográfica o la palidez facial<sup>24</sup>.

### **Dermatitis atópica del adulto**

En esta fase, que comienza a los 14 años, siguen predominando las lesiones secas frente a las exudativas, con frecuente presencia de liquenificación, identificada por engrosamiento cutáneo con acentuación de pliegues, y que es la consecuencia del rascado reiterado de la zona, como consecuencia del prurito crónico. En su forma típica, las lesiones siguen una distribución flexural, pero es habitual la afectación de otras áreas, especialmente cara (48%) y manos (46%).

Se han descrito distintos patrones de DA del adulto que en ocasiones pueden dificultar el diagnóstico diferencial (Fig. 4)<sup>25</sup>. Entre ellos, cabe destacar los siguientes.

#### ***Eczema de cabeza y cuello***

Es posiblemente la forma de presentación más frecuente de DA de adulto, y en ocasiones sin afectación de los pliegues antecubitales y poplíteos. En la cara, es frecuente la afectación de los párpados y labios en forma de queilitis crónica. Las



**Figura 4.** Dermatitis atópica del adulto.

formas más crónicas pueden desarrollar, incluso, áreas liquenificadas e hiperpigmentadas en el cuello, dando lugar al llamado «cuello sucio».

#### ***Eczema dermatitis seborreica-like***

Típico de pacientes adolescentes siguiendo la distribución de las áreas seborreicas.

#### ***Eczema de manos***

Las manos se afectan en el 60-70% de los pacientes adultos con DA, por lo que la presencia de un eczema crónico de manos en un adulto debe hacernos pensar en esta posibilidad. Este eczema de manos puede aparecer en forma de un eczema dishidrotico recurrente, una forma crónica de dermatitis de contacto irritativa o una dermatitis crónica y seca de los dedos.

#### ***Eczema generalizado***

La DA severa es característicamente difusa, afectando fundamentalmente a la cara, cuello, manos y pliegues de flexión. Se pueden distinguir dos patrones, uno más inflamatorio y otro más liquenoide, en

función del tiempo de evolución, la existencia o no de sobreinfección bacteriana, la intensidad del prurito y la frecuencia del rascado.

#### ***Eczema numular***

El eczema numular es muy frecuente en pacientes adultos con DA. Se caracteriza por la aparición de lesiones eritematosas descamativas o eczematosas redondeadas, localizadas sobre todo en los miembros inferiores.

#### ***Eritrodermia***

Consiste en la afectación de más del 90% de la superficie corporal por lesiones de DA, en forma de una erupción eritematosa, seca y liquenificada, acompañada de prurito intenso y síntomas sistémicos como mal estado general, astenia, escalofríos y signos de deshidratación.

#### ***Prurigo nodular***

Típico de pacientes de entre 40 y 50 años, consiste en pápulas muy pruriginosas, localizadas sobre todo en los hombros y los brazos.

#### ***Liquen simple***

La liquenificación es una manifestación frecuente de la DA del adulto. De hecho, la presencia de dos o más lesiones secuenciales de liquen simple crónico en un mismo paciente debe hacernos plantearnos el diagnóstico de DA del adulto.

#### ***Dermatitis psoriasiforme***

Algunos pacientes con DA del adulto pueden desarrollar una erupción generalizada psoriasiforme, localizada sobre todo en el tronco y las extremidades con

afectación de las flexuras. En muchos de estos pacientes es difícil establecer un límite preciso entre el eczema psoriasiforme o la psoriasis eczematosa.

### **Miscelánea**

Otras manifestaciones típicas de la DA del adulto incluyen el eczema de pezones y de los labios mayores en las mujeres. Estas localizaciones son especialmente molestas y se asocian con un impacto considerable en la calidad de vida y en la salud sexual de los pacientes.

### **Otras manifestaciones clínicas**

#### ***Xerosis o sequedad cutánea***

Se trata de un signo casi constante en los pacientes con DA, que confiere a la piel atópica un aspecto de sequedad, cuarteamiento y ocasional descamación fina cutánea. En los niños mayores y adolescentes se puede asociar con hiperqueratosis foliular más intensa en la cara de extensión de los brazos y los muslos, así como en las mejillas, que confieren un aspecto de piel «rasposa» al tacto.

#### ***Pitiriasis alba o dertos***

Se corresponde con áreas blanquecinas con fina descamación furfurácea, de forma redondeada u oval. Suele presentarse como placas múltiples de localización preferente en la cara, la parte superior del tronco y la superficie externa de extremidades.

#### ***Prurigo atópico***

Erupción cutánea caracterizada por la aparición de pápulas pruriginosas, coronadas por una vesícula, que se rompen rápidamente por el rascado, sustituyéndose

por costras y cicatrices. Las lesiones predominan en las extremidades, sobre todo en las piernas.

#### ***Dermatitis plantar juvenil***

Se aprecia fundamentalmente en los niños y los adolescentes, como consecuencia del frotamiento continuo de la piel sobre superficies rugosas, dando lugar a una piel intensamente eritematosa, seca, con descamación y fisuración, sobre todo en verano. Es típico que las lesiones se limiten al tercio distal de las plantas y la cara plantar de los dedos.

#### ***Pliegue de Dennis-Morgan***

Se llama así a la presencia de un doble o incluso triple pliegue palpebral inferior, bastante característico de la DA, aunque no específico. Es consecuencia de la sequedad cutánea y de episodios reiterados de inflamación en la zona, que dejan cierto edema persistente.

## **COMPLICACIONES**

### **Infecciones cutáneas**

Las infecciones cutáneas secundarias a la DA pueden ser bacterianas, fúngicas o víricas. El agente bacteriano más frecuente es *S. aureus*. De hecho, el 90% de los pacientes atópicos presenta *S. aureus* en cultivos en fases de brote agudo. Además, algunos estudios asocian la colonización bacteriana con la severidad y la complejidad de la DA<sup>26</sup>.

El *eczema herpeticum* o erupción variceliforme de Kaposi es una de las complicaciones más graves de los pacientes atópicos. Se trata de una infección cutánea diseminada por virus herpes simple, que se manifiesta en forma de una erupción



vesiculopustulosa acompañada de fiebre, malestar general y poliadenopatías, junto a erosiones y costras con tendencia a agruparse.

También pueden existir sobreinfecciones fúngicas, sobre todo por hongos dermatofitos.

### **Eritrodermia exfoliativa atópica o de Hill**

La eritrodermia en la DA es poco frecuente. Se presenta como una erupción eritematosa descamativa confluyente, generalizada y acompañada de fiebre, linfadenopatías, eosinofilia periférica y afectación del pelo y de las uñas. Su aparición puede estar relacionada con una sobreinfección, con reacciones irritativas generalizadas o con la supresión brusca del tratamiento con esteroides sistémicos. Supone una complicación importante, con especial gravedad relacionada con las pérdidas hídroelectrolíticas.

### **Dermatitis alérgica de contacto**

Es habitual que los pacientes atópicos presenten hipersensibilidad de tipo IV o retardada a metales y específicamente a conservantes y perfumes, sobre todo en relación con el uso habitual y constante de hidratantes y cosméticos<sup>27</sup>.

### **EVALUACIÓN DE LA DERMATITIS ATÓPICA**

Existe cierta disociación entre la proliferación de índices de evaluación de DA, habituales en los ensayos clínicos y la práctica clínica habitual. Sin embargo, la introducción de fármacos como el dupilumab, asociados a estrategias de riesgo compartido, está convirtiendo en habituales estos parámetros también en el día a día del dermatólogo.

Las escalas más utilizadas son los índices SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*) y EASI (*Eczema Area and Severity Index*), la evaluación global del investigador (IGA, *Investigator Global Assessment*) y la escala SASSAD (*Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis*)<sup>28</sup>. El EASI evalúa solo las lesiones activas agudas o crónicas de DA, mientras que la SCORAD incluye también la xerosis, el prurito y el insomnio. La IGA permite una evaluación global sobre el curso de la enfermedad. El impacto en la calidad de vida tiene, en DA, consecuencias probablemente mayores que en otras dermatosis crónicas.

El prurito, el síntoma predominante, puede evaluarse mediante el uso de escalas visuales analógicas.

El índice de calidad de vida dermatológica (IDQoL, *Dermatitis Quality of Life Index*), del que existe también una versión pediátrica, ha sido propuesto como adecuado para su uso en práctica clínica habitual.

Existe un número aún mucho mayor de índices, tanto objetivos como de impacto en calidad de vida que, sin embargo, tienen su ámbito de empleo habitualmente restringido a los ensayos clínicos.

No existen biomarcadores subrogados útiles para la monitorización de la gravedad en la DA. Aunque los niveles séricos de IgE pueden complementar el diagnóstico y la evaluación de la gravedad, aproximadamente el 20% de los pacientes carecen de niveles elevados de IgE.

### **DERMATITIS ATÓPICA COMO ENFERMEDAD SISTÉMICA**

En la actualidad se conoce que la alteración inmunitaria en la DA va más allá de la piel estrictamente afectada<sup>29</sup>. Como prueba de ello se describe la presencia de un infiltrado inflamatorio incrementado con respecto a la piel no lesional, la activación de las células T circulantes y de

niveles séricos de IL-4/13 que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad o la asociación de diversos biomarcadores (IL-33, IL-25 o TSLP) con la actividad de la enfermedad. Estas evidencias permiten establecer una base teórica que podría justificar el impacto de la inflamación sistémica mantenida o de la distorsión de la inmunidad subyacente en otros órganos y sistemas, en forma de comorbilidades.

### Comorbilidades atópicas

Los pacientes con DA presentan con frecuencia enfermedades de tipo Th2, como el asma (52,9%), la rinitis (57,1%), la conjuntivitis (48,6%) y la alergia alimentaria (32,9%). La DA precede habitualmente estos procesos, dentro de la llamada «marcha atópica». En los últimos años se ha hecho hincapié en la esofagitis eosinofílica, que puede aparecer a cualquier edad, con una clínica que variará desde el reflujo gastroesofágico o los vómitos, la disfagia o el dolor abdominal, siendo más habitual en la edad adulta al reflujo gastroesofágico y los vómitos en los niños.

La DA aparecida de forma precoz representa en general un riesgo para la enfermedad atópica, en particular en el contexto de manifestaciones cutáneas persistentes. Desde una perspectiva patogénica, se considera que la llegada de alérgenos favorecería la activación del sistema inmunitario y el desarrollo de la enfermedad atópica. El mayor riesgo de marcha atópica en pacientes con mutaciones de la filagrina refuerza el peso del deterioro de la función barrera cutánea en su patogénesis. Sin embargo, también es probable la existencia de locus genéticos o exposiciones ambientales comunes para las distintas comorbilidades que pudieran justificar su coincidencia.

### Comorbilidades no atópicas

La mayor parte de los estudios epidemiológicos describen una relación estadística entre la obesidad y la DA, incluso en la edad infantil, probabilidad que parece mayor en aquellos individuos con formas moderadas y graves. Sin embargo, algunos datos contradictorios, como el hecho de que esta relación sea demostrable en Asia y Norteamérica, pero no en Europa, permite sugerir la implicación de diferencias fenotípicas y relacionadas con los hábitos alimentarios.

Existen resultados contradictorios acerca de la relación entre la DA y la morbilidad cardiovascular, aunque en su mayoría de los casos las conclusiones proceden de estudios epidemiológicos, más sujetos a potenciales sesgos y solo algún estudio funcional en el que se describe una mayor presencia de calcio en las coronarias de los pacientes con DA incluso cuando se compara a pacientes con psoriasis y controles. En su conjunto, se considera que la asociación entre DA y comorbilidad cardiovascular podría tener que ver más con variaciones en estatus socioeconómicos, hábitos poco saludables o incluso el uso de la medicación con impacto negativo cardiovascular, como por ejemplo ciclosporina A.

La inflamación crónica con diferenciación hacia un patrón Th2 podría favorecer el desarrollo de algunas neoplasias hematológicas, en particular linfomas. Por el contrario, esta relación no existe (o incluso existe una relación inversa) para tumores sólidos como el cáncer pancreático o cerebral.

La DA está relacionada con un incremento de enfermedades psicológicas tales como la depresión, la ansiedad, la ideación suicida o los trastornos de la atención en forma de déficit de atención o hiperactividad. Sin embargo, en buena parte, estos signos y síntomas se deben al impacto de las lesiones cutáneas (y, eventualmente,

otras enfermedades atópicas) en el curso vital del paciente. Sin embargo, se ha propuesto también la implicación de citocinas proinflamatorias capaces de atravesar la barrera hematoencefálica.

Los pacientes con DA tienen, de forma basal, un mayor riesgo de conjuntivitis, queratitis y queratocono con respecto a la población general, en general en relación con la gravedad de la dermatosis.

Se ha descrito la relación de la DA con diversas enfermedades autoinmunes como la alopecia areata, el vitíligo, el lupus eritematoso, la urticaria crónica o la enfermedad inflamatoria intestinal, mientras que la relación, derivada de la dicotomía Th1/Th2, podría ser inversa en procesos tales como la esclerosis múltiple o la diabetes de tipo 1.

## MANEJO TERAPÉUTICO DE LA DERMATITIS ATÓPICA. MEDIDAS GENERALES Y TRATAMIENTO TÓPICO

El objetivo del tratamiento en la DA pasa por reducir la inflamación, mantener la función de barrera de la piel, aliviar el prurito y evitar las sobreinfecciones ocasionadas por la degradación del estrato córneo<sup>30</sup>.

El tratamiento a largo plazo de la DA consiste en alcanzar la remisión clínica o grados mínimos de actividad mediante una terapia de mantenimiento, con flexibilidad suficiente para añadirse tratamientos específicos para las exacerbaciones de la enfermedad durante los brotes.

### Medidas generales

Las intervenciones no farmacológicas recomendadas durante todo el curso y espectro de la enfermedad incluyen el uso de emolientes/humectantes, medidas higiénicas y educativas. Estas medidas generales pueden ser suficientes para pacientes con formas leves o en el control o reducción de los brotes.

Existe un amplio consenso sobre la utilidad de los humectantes/emolientes como coadyuvantes a otras medidas en la DA, e incluso en la prevención primaria de la DA, aunque no se ha establecido su impacto en la modificación del curso de la «marcha atópica». Entre los principios activos empleados con mayor frecuencia se encuentran agentes humectantes (urea, ácido láctico, glicerina), oclusivos (vaselina, siliconas, aceites) o emolientes.

### Baño

El baño con agua templada contribuye a la hidratación de la piel y elimina posibles sustancias irritantes presentes en ella.

### Medidas educativas

Las medidas educativas destinadas a minimizar el impacto de los factores desencadenantes de los brotes (como, por ejemplo, evitar el calor/frío excesivo, utilizar ropa con tejidos suaves y holgadas, evitar la fricción de la piel con los tejidos, evitar el tabaco o el contacto con alérgenos alimentarios o ambientales conocidos) pueden ser útiles en el control de la enfermedad. Las recomendaciones sobre higiene del sueño pueden contribuir a minimizar las consecuencias del prurito.

### Hidratación y emolientes

La hidratación en la DA es muy importante. Denominamos sustancias hidratantes a aquellas que aumentan el contenido de agua de la capa córnea y emolientes a aquellas que la hacen menos áspera y más flexible. Es frecuente que muchos emolientes basen su acción en aumentar el contenido de agua en la epidermis, por lo que en la práctica habitual ambos términos se emplean indistintamente. La aplicación regular de emolientes ayuda a mejorar el

aspecto de la piel con DA y proporciona sensación de bienestar al reducir el prurito y facilitar la regeneración de la barrera cutánea. Además, mejora el eritema, las fisuras y la liquenificación, por lo que su uso continuado mejora la inflamación y la severidad del eczema, reduciendo la necesidad de uso de corticosteroides tópicos<sup>31</sup>.

## Tratamiento tópico

### *Corticosteroides tópicos*

Los corticosteroides tópicos son el tratamiento más utilizado para los eczemas, tanto en adultos como en niños por más de 60 años. Su capacidad antiinflamatoria se basa en sus acciones en diferentes células inmunitarias, incluyendo los linfocitos, monocitos, macrófagos y células dendríticas, suprimiendo la liberación de las citocinas proinflamatorias. Existen múltiples ensayos clínicos que han demostrado la eficacia de este grupo de fármacos en diferentes vehículos, potencias y formulaciones, tanto para el tratamiento de la enfermedad como para la prevención de los brotes.

La elección de un principio activo concreto y su vehículo dependerá de la actividad del eczema, su localización, la edad y características clínicas del paciente, el vehículo del producto y su tiempo de uso. En general, los corticosteroides de alta y muy alta potencia deben emplearse solo un limitado número de días. Después puede seguirse con otro de actividad mediana o menor. En la cara y áreas de piel fina como pliegues, debido al riesgo de desarrollo de estrías, siempre deben utilizarse los de baja potencia y por poco tiempo.

Un buen método para calcular la cantidad de crema necesaria es la unidad de la punta del dedo del adulto (la cantidad desde la articulación interfalángica distal hasta la punta del dedo, o aproximadamente

0,5 g) que debe ser suficiente para tratar un área igual a dos palmas adultas. Otra opción es la regla del 9, que mide el porcentaje de área afectada y calcula una cantidad de crema en función de área, edad del paciente y localización. Deben aplicarse una sola vez al día durante 10-15 días y luego cambiar a una o dos aplicaciones semanales de mantenimiento en las zonas habitualmente afectadas.

La incidencia de efectos adversos comunicados por el uso de corticosteroides tópicos es baja. Los efectos adversos cutáneos incluyen púrpura, telangiectasias, estrías, hipertrichosis focal y erupciones acneiformes o rosaceiformes. El efecto adverso más importante a nivel cutáneo es la atrofia, que puede ser ocasionada por cualquier corticosteroide tópico, aunque es más frecuente con preparados de alta potencia en oclusión, usos en piel más fina y pacientes con mayor edad. Otros efectos adversos descritos son retraso de la cicatrización, sensibilización por contacto o taquifilaxia. El uso de corticosteroides tópicos, sobre todo en niños, puede dar lugar a absorción y, si la cantidad es suficiente, producir efectos adversos sistémicos.

### *Inhibidores de la calcineurina*

Los inhibidores de la calcineurina tópicos (ICT) son un grupo de antiinflamatorios producidos de forma natural por la bacteria *Streptomyces*. Su acción se basa en la inhibición de la activación de los linfocitos T dependiente de calcineurina, bloqueando la producción de citocinas y mediadores proinflamatorios. También afectan la activación de los mastocitos y disminuyen tanto el número como la capacidad coestimuladora de las células dendríticas.

En la actualidad existen disponibles dos ICT, tacrolimús pomada a concentración

del 0,03% y del 0,1%, y pimecrolimús crema al 0,1%. Ambos han demostrado ser eficaces en el tratamiento del eczema atópico leve a moderado tanto en adultos como en niños en diferentes ensayos clínicos. La pauta de administración más efectiva de los ITC en el tratamiento de la DA es dos veces al día, manteniendo el tratamiento hasta la completa mejoría de las lesiones. Por otro lado, la aplicación intermitente de ITC como tratamiento de mantenimiento, a razón de dos o tres veces por semana, reduce los brotes y alarga el intervalo entre brotes. Estos fármacos son especialmente útiles en el tratamiento de localizaciones con alto riesgo de desarrollo de estrías o efectos adversos relacionados con corticosteroides, como la cara o los pliegues.

Los ITC pueden combinarse con los corticosteroides tópicos de diferentes maneras. Es habitual recomendar el uso de corticosteroides tópicos en primer lugar hasta controlar el brote, y posteriormente asociarlo con los primeros días de tratamiento con ITC, lo que reduce la aparición de los síntomas locales habituales con el inicio del tratamiento con tacrolimús o pimecrolimús, en forma de prurito, quemazón o ardor en la zona de aplicación y que pueden ser realmente molestos para el paciente. En otras ocasiones, los ITC y los corticosteroides tópicos pueden utilizarse a la vez y de forma intermitente en la prevención de los brotes.

El efecto adverso más frecuente de los ITC son las reacciones locales en forma de prurito o quemazón, que son transitorios y desaparecen tras 2-3 días de tratamiento continuado. También puede disminuirse su frecuencia asociando el uso previo de corticosteroides tópicos durante un periodo corto de tiempo. Este efecto adverso debe ser advertido al paciente para evitar suspensiones del tratamiento. Se han descrito casos aislados de sensibilización por

contacto y reacciones granulomatosas tipo rosácea relacionadas con la aplicación de ITC. Los estudios realizados en pacientes tratados con ITC y seguidos durante más de 10 años no han encontrado evidencias de aumento del riesgo de neoplasias malignas asociadas al tratamiento. Tampoco son necesarios controles habituales, ni cuantificación sanguínea de niveles de tacrolimús o pimecrolimús en pacientes con DA, salvo en casos con una afectación muy severa de la barrera cutánea que conlleve riesgo de absorción sistémica, como ocurre en el síndrome de Netherton.

### **Nuevos tratamientos tópicos**

Los inhibidores tópicos de la vía JAK/STAT como el tofacitinib tópico al 2% y el ruxolitinib al 1,5% o el delgocitinib, un inhibidor pan-JAK, han demostrado mejorías del EASI superiores al vehículo.

El crisaborol tópico al 2% es el primer inhibidor de la fosfodiesterasa 4 aprobado en adultos y niños mayores de dos años con DA leve a moderada. Los ensayos clínicos de fase III probaron eficacia en términos de IGA-0 (51,7%) e IGA-1 (48,5%) frente a vehículo (40,6 y 29,7%, respectivamente) a las cuatro semanas con efectos secundarios leves, como dolor o quemazón en el lugar de aplicación. El *omiganan pentahydrochloride* es un péptido antimicrobiano en gel cuyo déficit en la DA facilita la sobreinfección bacteriana.

El tapinarof es un antiinflamatorio no esteroideo que actúa como agonista del receptor de hidrocarburo arilo pudiendo mejorar la función de barrera y limitar la respuesta Th2, que ha demostrado diferencias en diversos parámetros objetivos frente al vehículo.

Existe información ampliada con respecto a los nuevos tratamientos tópicos en un capítulo específico de la obra.

## Tratamiento sistémico de la dermatitis atópica

Los pacientes con formas moderadas y graves de la enfermedad (aproximadamente un 10-20% de todos ellos) van a necesitar tratamiento sistémico y/o fototerapia. Se considera indicado iniciar un tratamiento sistémico cuando la enfermedad es extensa y grave (SCORAD > 50), existe falta de respuesta a los tratamientos tópicos, hay un mal control del prurito, se ve afectada de forma importante la calidad de vida o los brotes de eczema son frecuentes o persistentes. El tratamiento sistémico de la DA, tanto la fototerapia como los fármacos convencionales y los nuevos tratamientos biológicos o moléculas pequeñas, han sido desarrollados de forma específica en un capítulo de esta obra.

## CONCLUSIONES

La DA es una dermatosis endógena crónica, caracterizada por la presencia de eczema, acompañado de prurito intenso y piel seca, que traduce una alteración de la función barrera y una disfunción de la respuesta inmunitaria hacia una respuesta Th2.

La DA se considera en la actualidad un modelo de desequilibrio entre las respuestas inflamatorias de tipo Th1 y Th2, con un predominio de la respuesta Th2/Th22 tanto en formas agudas como crónicas, y con participación de la vía Th17 y una contribución del eje Th1, en particular en sus formas más crónicas. El conocimiento de esta vía patogénica ha permitido, en los últimos años, el desarrollo de fármacos dirigidos hacia dianas concretas de este mecanismo de acción.

La DA es una enfermedad de inicio pediátrico en la mayoría de los casos, que llega a afectar al 10-25% de los niños y al 2-8% de los adultos en los países desarrollados. Aunque en todos los pacientes la

clínica fundamental consiste en lesiones eczematosas, existe una marcada heterogeneidad clínica, que resulta más evidente en los pacientes adultos.

Los pacientes con DA presentan con frecuencia enfermedades de tipo Th2, como son el asma (52,9%), la rinitis (57,1%), la conjuntivitis (48,6%) y la alergia alimentaria (32,9%). La asociación con comorbilidades del ámbito cardiometabólico es controvertida.

El objetivo del tratamiento en la DA pasa por reducir la inflamación, mantener la función de barrera de la piel, aliviar el prurito y evitar las sobreinfecciones ocasionadas por la degradación del estrato córneo. En muchos pacientes, el uso de medidas generales, emolientes y antiinflamatorios tópicos (corticosteroides e inhibidores de la calcineurina) permite el control de la enfermedad. En las formas moderadas y grave es frecuente tener que recurrir a la fototerapia o al tratamiento sistémico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis Work Group. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:338-51.
2. Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, Block J, Eichenfield LF, Fonacier 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.
3. Ott H, Stanzel S, Ockienburg C, Merk HF, Baron JM, Lehmann S. Total serum IgE as a parameter to differentiate between intrinsic and extrinsic atopic dermatitis in children. *Acta Derm Venereol*. 2009;89:257-6.
4. Lee HH, Patel KR, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1526-32.e7.
5. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Armario-Hita JC. Severe atopic dermatitis in Spain: a real-life observational study. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:1393-401.
6. Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69:3-16.
7. Lloyd-Lavery A, Solman L, Grindlay DJC, Rogers NK, Thomas KS, Harman KE. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2016. Part 2: Epidemiology, aetiology and risk factors. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44:370-5.

8. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:1.
9. Munera-Campos M, Carrascosa JM. Innovación en dermatitis atópica: de la patogenia a la terapéutica. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111:205-21.
10. Eichenfield LF, Ahluwalia J, Waldman A, Borok J, Udkoff J, Boguniewicz M. 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.
11. Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, Kabashima K. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen*. 2017;37:14.
12. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DYM. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:S65-S76.
13. Veilleux MS, Shear NH. Biologics in patients with skin diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1423-30.
14. Czarnowichli 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;139:1723-34.
15. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:336-49.
16. Paller AS, Kabashima K, Bieber T. Therapeutic pipeline for atopic dermatitis: End of the drought? *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:633-43.
17. Honda T, Nomura T, Kabashima K. Advances in atopic dermatitis and urticarial in 2016. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:369-76.
18. Muraro A, Lemanske Jr RF, Hellings PW, Akdis CA, Bieber T, Casale T, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1347-58.
19. Ito T, Wang YH, Duramad O, Hori T, Delespesse GJ, Watanabe N, et al. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J Exp Med*. 2005;202:1213-23.
20. Bao K, Reinhardt RL. The differential expression of IL-4 and IL-13 and its impact on type-2 immunity. *Cytokine*. 2015;75:25-37.
21. Guttman-Yassky E, Krueger JG. Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? *Curr Opin Immunol*. 2017;48:68-73.
22. Guttman-Yassky E, Krueger JG. IL-17C: A unique epithelial cytokine with potential for targeting across the spectrum of atopic dermatitis and psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2018;138:1467-9.
23. Calzavara-Pinton P, Cristaudo A, Foti C, Canonica GW, Balato N, Costanzo A, et al. Diagnosis and management of moderate to severe adult atopic dermatitis: A consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDEMaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI), the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC), and the Italian Society of Allergological, Environmental and Occupational Dermatology (SIDAPA). *G Ital Dermatol Venereol*. 2018;153:133-45.
24. Galán M, Moreno-Giménez JC. Dermatitis atópica. En: Conejo-Mir J, Moreno JC, Camacho FM, editores. *Manual de Dermatología*. Madrid: Grupo Aula Médica; 2009. pp. 129-158.
25. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:1045-60.
26. Simpson EL, Villareal M, Jepsen B, Rafaels N, David G, Hanifin J, et al. Patients with atopic dermatitis colonized with *Staphylococcus aureus* have a distinct phenotype and endotype. *J Invest Dermatol*. 2018;138:2224-33.
27. Rastogi S, Patel KR, Singam V, Silverberg JI. Allergic contact dermatitis to personal care products and topical medications in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:1028-33.
28. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofté SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *EASI Evaluator Group*. *Exp Dermatol*. 2001;10(1):11-8.
29. Carrascosa JM, Morillas-Lahuerta V. Comorbilidades en dermatitis atópica: actualización y controversias. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111:481-6.
30. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, 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; 32:657-82.
31. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, 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.

# Eczema dishidrótico (vesicular agudo y recurrente de las manos), eczema numular, eczema por xerosis, eczema microbiano y postraumático

E. Gómez de la Fuente y E. Serra Baldrich

## OBJETIVOS

Este capítulo pretende ofrecer una orientación sobre diferentes tipos de eccema que pueden representar un diagnóstico diferencial a la hora de estudiar a nuestros pacientes. Tiene como finalidad ayudar a determinar rasgos propios de cada uno de ellos. Para ello comentaremos cuatro tipos de eccema: dishidrótico, numular, microbiano y asteatótico.

## ECZEMA DISHIDRÓTICO. ECZEMA VESICULAR AGUDO Y RECURRENTE DE LAS MANOS

### Introducción

Los eczemas de las manos representan un problema común en la práctica dermatológica diaria. Pueden clasificarse en función de su morfología clínica, etiología o curso evolutivo. El consenso en la clasificación y en la terminología utilizada es importante y necesario para poder comparar los resultados de estudios de procedencia diversa.

Ello sucede especialmente en la definición del clásicamente denominado eczema dishidrótico y/o *pompholyx*. Con tal denominación se engloba un proceso eczematoso caracterizado por el desarrollo de vesículas

en la cara lateral de los dedos y en las palmas, en ocasiones con afectación de los pies y que evoluciona en forma de brotes más o menos recurrentes.

La terminología utilizada puede resultar confusa, pues el término «dishidrosis», utilizado por primera vez por Tilbury Fox en 1873, hace referencia a «dificultar para sudar»<sup>1</sup>. Inicialmente, y dado la mayor incidencia durante los meses estivales, se pensó que podría ser una manifestación de una sudoración anormal. En 1876 Hutchinson describió las mismas manifestaciones clínicas con el término de *cheiropompholyx*, que simplemente quiere decir «erupción vesiculosa de las manos», sin implicar la sudoración anormal como un mecanismo patogénico<sup>2</sup>.

En estudios histopatológicos posteriores se ha demostrado la presencia de una dermatitis espongiótica sin relación con el acrosiringio, considerándolo como una variante de eczema de manos<sup>3</sup>. El mecanismo patogénico no está claro, pero se ha asumido que las vesículas son parte de esa dermatitis espongiótica y que permanecen intactas debido al grosor del estrato córneo en las palmas y plantas, lo que les confiere el aspecto característico «en granos de tapioca». En otras zonas del cuerpo estas vesículas se romperían ante roces o traumatismos.



A pesar de los años transcurridos, se han utilizado los términos «dishidrosis», *pompholyx* o «eczema dishidrótico» de manera indistinta, y de hecho continúa utilizándose, dado que son términos arraigados en el lenguaje dermatológico. Son numerosos los dermatólogos que abogan por abandonar dichos términos, y sustituirlos por eczema vesicular agudo y recurrente de las manos (y/o pies). Esta entidad constituiría una manifestación especial de un eczema de manos (y en ocasiones pies) con diversas posibles causas, en ocasiones, solapadas y una evolución variable.

## Epidemiología

Agrup realizó un estudio en la población general, encontrando una prevalencia del 0,05%, que correspondían al 3% de los pacientes con eczema de manos en esta población<sup>4</sup>. No obstante, debido a la dificultad en determinar lo que realmente se clasifica como eczema dishidrótico o *pompholyx*, no está clara su verdadera incidencia. Las cifras oscilan desde un 5% de los eczemas de manos cuando se excluyen factores etiológicos concretos (tales como eczema alérgico de contacto [EAC], eczema irritativo, dermatitis atópica) hasta un 50% si solo se tiene en cuenta la morfología, independientemente de la causa.

## Severidad y calidad de vida

Se han desarrollado diversos instrumentos para valorar la severidad de los eczemas de las manos. Uno de ellos distingue, basados en guía fotográfica, la siguiente clasificación: limpio, casi limpio, moderado, severo o muy severo.

El DASI (*Dishidrotic Eczema Area Severity Index*) es una escala específica para eczema dishidrótico en la que se puntúa el número de vesículas, el eritema, la descamación y el prurito<sup>5</sup>.



**Figura 1.** Eczema dishidrótico clásico. Lesiones vesiculosas sin apenas eritema.

El eczema dishidrótico puede afectar de forma importante la calidad de vida. La fisuración secundaria puede provocar dolor y disminución de la destreza para las tareas manuales, lo que da lugar a bajas laborales. Como otros eczemas de manos, debido a su visibilidad, puede provocar problemas psicosociales, como depresión y ansiedad.

## Características clínicas

La clínica característica consiste en lesiones vesiculosas más o menos confluentes en las palmas y en las caras palmares y laterales de los dedos, en ocasiones con afectación de los pies (Fig. 1). Suele manifestarse en forma de brotes, con tendencia a la recurrencia, aunque en ocasiones se imbrican unos brotes con otros, y pasa a ser una enfermedad crónica o crónicamente recidivante.

Algunos autores separan como entidad independiente el desarrollo abrupto de ampollas de mayor tamaño, denominándolo *pompholyx* (Fig. 2). En estos casos las lesiones suelen estar claramente confinadas a las manos (o pies) sin lesiones en otras localizaciones y sin afectarse la región dorsal de las manos



**Figura 2.** Pompholyx. Grandes vesículas o ampollas en manos.



**Figura 3.** Eczema vesicular recurrente de las manos evolucionado.

Por otra parte, hay médicos que se ciñen a la descripción original de ausencia de eritema subyacente, mientras que otros sí que lo incluyen, e incluso lo utilizan en la gradación de la severidad del eczema<sup>5</sup>. En las formas clásicas se inicia como una erupción vesiculosa con escasa inflamación (eritema), surgiendo esta posteriormente en la evolución. Si excluyésemos las formas con eritema subyacente posiblemente excluiríamos muchas dermatitis vesiculosas secundarias a un EAC. Otro motivo de debate es si este tipo de eczema puede acompañarse o no de lesiones fuera de las manos (o pies). Aunque ya en las descripciones originales se apuntaba dicha posibilidad, sobre todo en los antebrazos, tiende a considerarse un eczema con afectación casi exclusiva (o al menos predominante) en manos y/o pies.

La manifestación más característica son brotes agudos de pequeñas vesículas, puntiformes, clásicamente descritas como aspecto en granos de tapioca, en las caras laterales de los dedos, con poca inflamación. Tras 2-3 semanas, las vesículas se resuelven con descamación residual y en las formas más severas con fisuración secundaria (Fig. 3). Dicha erupción de

acompaña de prurito, en ocasiones intenso, y tiene tendencia a la recurrencia.

### Causas

Como se ha comentado anteriormente, esta entidad se considera una manifestación especial de un eczema de manos (y/o pies), clásicamente considerado endógeno, pero en el que pueden confluir diversas causas que van a determinar su comportamiento clínico y evolución. Entre esas causas se encuentran: EAC, dermatitis irritativas, dermatitis atópica, dermatofitides u otras «ides» o dermatitis sistémica de contacto.

### *Alergia de contacto*

Numerosos trabajos han evaluado el papel de la alergia de contacto en el eczema dishidrótico con resultados dispares, posiblemente por las diferencias de poblaciones estudiadas y los criterios de inclusión, no siempre claros<sup>6,7</sup>. Las cifras de sensibilización mediante pruebas epicutáneas oscilan entre el 30-73%. Los alérgenos más frecuentemente implicados han sido los metales, sobre todo níquel

(aunque también cobalto y cromo). Se ha especulado que el alto contenido en glándulas ecrinas de las palmas puede favorecer una mayor concentración de níquel y exacerbaciones en estos individuos sensibilizados. En un estudio de 120 pacientes, Guillet, et al. encontraron sensibilización en un 67% de los individuos, denominándolo «*pompholyx* alérgico de contacto», siendo los geles de limpieza y champús los productos más frecuentemente implicados<sup>8</sup>. En este artículo no quedan claros los criterios de inclusión y hay que tener en cuenta la dificultad de interpretar las pruebas epicutáneas con productos de higiene.

### **Alérgenos sistémicos**

La administración sistémica de algunas sustancias se ha asociado al desarrollo de eczema vesiculoso palmar. Entre dichos alérgenos se han descrito numerosos fármacos en individuos sensibilizados, algunos alimentos, especias o tabaco, entre otros. No obstante, los alérgenos implicados más frecuentemente han sido los metales, sobre todo el níquel. Numerosos estudios han permitido comprobar la aparición o exacerbación de reacciones dishidrosiformes tras administración oral de níquel en individuos sensibilizados<sup>7</sup>. Los brotes de eczema vesiculoso en las manos es una manifestación característica en estos pacientes. Veien demostró esta erupción en 26 de 202 individuos con pruebas epicutáneas negativas al níquel a los que este metal se le administró de forma oral; algunos, sobre todo mujeres, referían historia de sensibilidad a metales, por lo que podrían haber sido falsos negativos de las pruebas alérgicas de contacto<sup>9</sup>. Esto lo corroboraría el hecho de que ninguno de los diversos pacientes que han sufrido intoxicación por níquel en sistemas de diálisis o tras ingesta accidental han desarrollado eczema vesicular de manos. El porcentaje

de desarrollo de la erupción vesiculosa tras la ingesta de níquel, en los individuos sensibilizados, depende de la dosis administrada. El 50% reaccionan con 2,5 mg de níquel, mientras que la mayoría reacciona con dosis superiores o iguales a 5 mg. En este sentido se ha demostrado la aparición de lesiones tras la ingesta deliberada de alimentos ricos en níquel en pacientes alérgicos a este metal. Otra fuente de liberación sistémica de níquel pueden ser las prótesis metálicas; su implicación hoy en día es controvertida, sobre todo con las nuevas prótesis.

El cobalto también ha sido implicado en la aparición o exacerbación de lesiones dishidrosiformes en pacientes sensibilizados a cobalto y/o níquel. Es curioso que incluso algunos pacientes sensibilizados sólo a níquel y no a cobalto reaccionan al recibir cierta cantidad de cobalto.

La sensibilización a cromo ha sido menos estudiada, aunque también hay algunos trabajos en los que muestra empeoramiento tras provocación oral con cromatos.

### **Irritantes**

La exposición a irritantes, como jabones, limpiadores o lavado excesivo de manos puede exacerbar los síntomas. Se ha visto que trabajadores expuestos a trabajo manual irritante empeoran en las épocas de trabajo. En este sentido no es distinto de lo que sucede en otros tipos de eczemas de manos.

### **Hiperhidrosis**

El exceso de sudoración, junto con los cambios estacionales, son agravantes descritos con frecuencia por los pacientes. La existencia de hiperhidrosis en estos pacientes varía del 40 al 7%, siendo por tanto difícil sacar conclusiones. No obstante, algunos pacientes han mejorado cuando se

trata la hiperhidrosis (iontoforesis, simpatectomía, toxina botulínica) y otros empeoran en climas húmedos y calurosos, por lo tanto, puede considerarse un cofactor, al menos en un subgrupo de pacientes.

### **Infecciones**

La tiña plantar o interdigital clásicamente se ha considerado un factor responsable en pacientes con dishidrosis, siendo el eczema dishidrótrico de las manos en este caso una «ide» o proceso de hipersensibilidad frente a la micosis. No hay demasiados trabajos en la literatura y de nuevo con cifras variables, aunque en algunos trabajos se obtenían porcentajes superiores al 10% de crecimientos de hongos cuando se tomaban cultivos interdigitales. Algunos mejoraban tras tratamiento antifúngico, lo que iría a favor de un mecanismo patogénico en este subgrupo de pacientes, aunque puede ser difícil distinguir una tiña dishidrosiforme de una verdadera reacción «ide».

### **Otras causas**

Se han implicado otros factores en algunos pacientes, como otras infecciones, factores psicológicos, administración de inmunoglobulinas (Ig) intravenosas o de otros fármacos (anti factor de necrosis tumoral, oxibutinina, etc.), tabaco, implicación de la luz ultravioleta, etc.

### **Relación con la atopia**

Esta relación es controvertida, mientras que algunos autores no encuentran relación, para otros existiría hasta en un 50%. Dado que los eczemas vesiculares de las manos pueden exacerbarse por diferentes causas, pudiera ser que la atopia sea un cofactor como lo es en otros tipos de eczema de manos. Sin embargo, para algunos autores este tipo de eczemas en un individuo con

antecedentes de dermatitis atópica o con constitución atópica sería una manifestación de su dermatitis atópica.

### **Diagnóstico diferencial**

Hay que realizarlo con otras dermatosis que cursen con vesículas o ampollas palmoplantares con o sin eritema subyacente.

El penfigoide ampollosos suele tener ampollas de forma más generalizada, pero en ocasiones la forma de inicio es una afectación palmoplantar. Lo mismo sucede con otras enfermedades ampollosas como la dermatosis lineal IgA. Las ampollas pueden tener contenido hemorrágico. Hay que sospecharlo en pacientes de inicio en edad avanzada, sobre todo si hay factores de riesgo, o la toma de fármacos como gliptinas. En caso de duda debe realizarse una biopsia, donde se mostraría una ampolla subepidérmica en vez de espongiótica.

La pustulosis palmoplantar o psoriasis pustulosa palmoplantar puede ser muy difícil de distinguir. En las fases iniciales puede haber incluso vesículas, pero en poco tiempo se desarrollan las pústulas. Puede ayudar a distinguirlo el prurito, que es más intenso en el eczema vesiculoso, y siempre habrá que buscar estigmas psoriásicos en otras localizaciones. En ocasiones puede ser precisa una biopsia que mostrará microabscesos en el borde de la vesícula en las pustulosis palmoplantares.

La keratólisis exfoliativa o dishidrosis lamelosa seca durante años se consideró una variante de eczema dishidrótrico. Hoy en día se considera una entidad distinta a los eczemas, encuadrable dentro de las dermatosis exfoliativas y provocada por una corneodesmólisis prematura. Se caracteriza por eritema, con vesículas superficiales sin contenido líquido, con un posterior pelado o descamación superficial.

Sin embargo, el diagnóstico diferencial más importante es considerar este tipo de

eczemas como un EAC *per se*, en el caso de que se demostrase una sensibilización. En las formas recurrentes es difícil, o casi imposible, discernir un EAC puro de un cofactor más de un eczema vesicular de las manos recurrentes.

## Manejo

### *Medidas generales*

Aunque tradicionalmente se ha considerado un eczema de manos endógeno, como se ha comentado previamente, pueden concurrir numerosas causas o al menos factores exacerbantes. Por ello, como en cualquier eczema de manos, es necesaria una cuidadosa anamnesis y, en el caso que se evidencien estos factores, deben ser corregidos.

Como en todos los eczemas de manos, deben evitarse en la medida de lo posible los irritantes, evitar el lavado de manos excesivo y proteger las manos con guantes en caso de no poder evitar en contacto con esas sustancias. Deben utilizarse jabones suaves y aplicar emolientes.

Dentro de estos irritantes estaría la hiperhidrosis, la cual debe corregirse en caso de estar presente (antiperspirantes tópicos, iontoforesis, toxina botulínica, simpactomía, etc.).

Del mismo modo, como en todo eczema de manos, debe descartarse la implicación de sensibilizantes de contacto y realizar pruebas epicutáneas de contacto si la historia clínica así lo requiere (mala respuesta al tratamiento, brotes repetidos, empeoramiento con corticosteroides o emolientes, brotes muy severos). En caso de obtenerse una sensibilización, habría que determinar su relevancia y evitar su contacto siempre que sea posible.

El papel de la evitación de alimentos ricos en níquel o cobalto en los pacientes sensibilizados es controvertido. Lo primero

que hay que hacer en estos pacientes sensibilizados es descartar que simplemente sea un eczema de contacto y evitar el contacto con los elementos que usados con cierta asiduidad contengan níquel. No obstante, algunos pacientes empeoran tras la administración oral de níquel y puede ser prudente intentar una dieta baja en níquel en aquellos individuos sensibilizados, sobre todo si no responden a los tratamientos de primera línea. Esta dieta debe indicarse en individuos que estén motivados y concienciados, pues es difícil de realizar, puesto que el níquel se encuentra en numerosos alimentos. Otras medidas encaminadas a la disminución del níquel a nivel sistémico son los tratamientos con quelantes orales (disulfiram) y la hiposensibilización, ambos controvertidos y apenas utilizados hoy en día.

Debido a la variabilidad en la implicación de las tiñas interdigitales/plantares es recomendable realizar una exploración de los pies, incluso aunque el paciente no refiera lesiones a ese nivel y tomar un cultivo si hay sospecha de infección. En caso de que se confirme se debe instaurar tratamiento antifúngico.

### *Tratamiento específico*

Con respecto al tratamiento específico de este tipo de eczemas es similar al de cualquier eczema de manos.

Los corticosteroides tópicos serían los tratamientos de primera línea. En estos eczemas suelen ser preciso el uso de corticosteroides de alta potencia, en ocasiones en oclusión. Pueden utilizarse inhibidores de la calcineurina tópicos, aunque suelen ser menos eficaces que los corticosteroides. En casos recidivantes que respondan a estos tratamientos puede plantearse un tratamiento proactivo, con aplicación de corticosteroides tópicos o inhibidores de la calcineurina dos veces a la semana.

En caso de un brote intenso puede utilizarse un ciclo de corticosteroides orales. Esto es especialmente útil en los casos de *pompholyx*, es decir, en brotes severos, pero de corta duración y con poca tendencia a la cronicidad.

Si no responden a los anteriores tratamientos, junto con las medidas habituales de cuidados de manos hay otras alternativas terapéuticas.

La fototerapia en sus diversas variantes (psolarenos con radiaciones UVA, UVA-1, UVB banda estrecha) se ha mostrado eficaz en diversos estudios.

En casos graves y recidivantes pueden utilizarse inmunosupresores. Con el que hay mayor nivel de evidencia, derivado de su uso en dermatitis atópica, la cual frecuentemente afecta las manos es con ciclosporina A, con buenos resultados, aunque hay que prestar atención a sus posibles efectos secundarios. No obstante, pueden usarse otros inmunosupresores (metotrexato, micofenolato de mofetilo, azatioprina) en función de la experiencia y preferencia del dermatólogo.

Otra opción es la alitretinoína, retinoide con propiedades antiinflamatorias autorizado como tratamiento para el eczema crónico de manos moderado-severo. Aunque los eczemas vesiculares palmares responden peor que otros tipos de eczemas de manos (37/111 pacientes en los ensayos clínicos), puede ser una opción que tener en cuenta, pues son fáciles de manejar y tienen un perfil de seguridad favorable.

Aunque no está clara la implicación de la atopía en estos eczemas, puede ser un cofactor y en ocasiones una manifestación de esta. En este sentido hay casos de eczemas dishidrosiformes, en los cuales se ha descartado dermatitis atópica tratados con dupilumab con una buena respuesta, incluso tras haber fracasado a otros tratamientos inmunosupresores previos<sup>10</sup>.

## ECZEMA NUMULAR

### Introducción

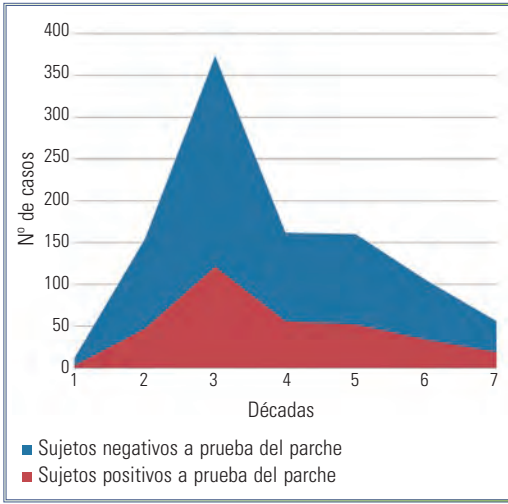
El eczema numular, llamado también eczema discoide, corresponde a una entidad morfológica clínica, no una enfermedad como tal, que se caracteriza por la presencia de lesiones de aspecto ovalado, en forma de moneda con bordes bien definidos.

No tiene una etiología determinada, con lo que se le han atribuido distintos orígenes: nutricionales, infecciosos, emocionales, exceso de ingesta alcohólica, sequedad cutánea en ancianos, etc.<sup>11</sup>, y en algunos casos la causa se ha considerado inducida por la toma de sales de oro, metildopa, interferón alfa-2b pegilado y ribavirina.

Se ha barajado asimismo la posibilidad de que una dermatitis por contacto irritativo o alérgica pudiera ser su origen, responsabilizando en este caso a diversos alérgenos como el aloe vera, el hidrocloreuro de etilendiamina, el mercurio, aceites solubles, cremas depilatorias y tratamientos antiescabióticos.

La histología de las lesiones corresponde a una espongiosis, que suele mostrarse menos pronunciada en pacientes ancianos y atópicos.

Bonamonte, et al.<sup>12</sup> realizaron un estudio retrospectivo con 1.022 pacientes catalogados de eczema numular, recogiendo datos de edad, sexo, ocupación, duración e inicio de sintomatología, localización y diseminación de las lesiones e historia con evidencia de atopía. De sus resultados podemos extraer que el pico de incidencia de la enfermedad se encontró en la tercera década de la vida (Fig. 4) y la localización predominante fue en la parte superior e inferior de las piernas, seguida por el tronco, el dorso de las manos, la cara y el cuello. Mostraron que es más prevalente en varones, aunque los datos de la literatura son discordantes,



**Figura 4.** Pico de incidencia máximo de eczema numular con pruebas epicutáneas positivas en la tercera década de la vida.

dando igual valor a mujeres que a varones. Un 32,5% de los 1.022 pacientes presentaron reacciones epicutáneas positivas a uno o más alérgenos. De ellos el porcentaje mayor recayó en el sulfato de níquel, con un 10,2%, el dicromato potásico con un 7,3% y el cloruro de cobalto con un 6,1%.

Estos autores consideran que la dermatitis de contacto alérgica es frecuente en pacientes con eczema numular, con lo cual creen oportuno el hecho de realizar pruebas epicutáneas Horn<sup>13</sup>. Se considera que la incidencia del eczema numular está alrededor del 7% de todos los tipos de eczema

La relación existente entre eczema numular y atopía es controvertida. La mayor parte de los estudios realizados no encuentran asociación entre ambas entidades, en parte debido al bajo nivel de IgE sérica encontrado en los pacientes valorados<sup>14-16</sup>.

Sin embargo, la dermatitis atópica se puede manifestar con lesiones numulares, no muy exudativas. Se ha descrito recientemente como un fenotipo clínico relativamente frecuente de DA en adultos, caracterizado por su heterogeneidad. Junto con

el eczema numular se han mostrado otros fenotipos atípicos en estos pacientes como el prurigo nodular, la dermatitis seborreica-like o la dermatitis psoriasiforme<sup>17</sup>.

Kim, et al.<sup>18</sup> realizaron un estudio para averiguar la posible colonización por *Staphylococcus aureus* en estos pacientes. En pacientes con eczema numular y función barrera alterada, los receptores bacterianos para fibronectina y fibrinógeno facilitaron un incremento en la adherencia de agentes patógenos. Este hecho permitió la colonización rápida y persistente de *S. aureus*.

Los niveles de colonización y de genes tóxicos mostraron una tendencia a incrementarse en correlación con la severidad del eczema.

Se ha intentado diferenciar el eczema numular del líquen *aureus* (LA) (variante de la dermatosis pigmentaria purpúrica) mediante la utilización de la dermatoscopia<sup>19</sup>. En pacientes con LA, la coloración difusa de fondo naranja cobrizo se correlacionaría con el infiltrado dérmico de linfocitos e histiocitos, extravasación de eritrocitos y hemosiderina en los histiocitos.

En pacientes con eczema numular, la presencia de glóbulos rojo parduzco distribuidos de forma irregular podrían explicarse por una corteza hemorrágica, y los exudados séricos se podrían ver dermatoscópicamente como terrones amarillos brillantes con un diámetro de 1-2 mm (Tabla 1)<sup>16</sup>.

Existen pocos estudios sobre la alergia de contacto en el eczema numular, específicamente sobre el papel principal de los agentes sensibilizantes en su patogenia<sup>12</sup>. En una serie de 4.825 pacientes, a los que se realizaron epicutáneas por parte de 10 dermatólogos en siete países europeos, 100 sujetos (2,1%) tenían dermatitis numular y el 17% de estos tenían reacciones positivas relevantes.

Otros autores han reportado una incidencia variable de dermatitis de contacto alérgica del 30,1, 40,6, 50 y 77,9%<sup>20-23</sup>.

**Tabla 1.** Hallazgos dermatoscópicos del liquen *aureus* y eccema numular

Datos dermatoscópicos	Liquen <i>aureus</i> (%)	Eccema numular (%)	P
<b>Liquen <i>aureus</i></b>			
Coloración difusa del fondo anaranjado-cobrizo	14 (100%)	0 (0%)	0,0007
Globulos rojos redondeados/ovalados	13 (92,9%)	0 (0%)	0,0008
Puntos grises	6 (42,9%)	0 (0%)	0,016
Líneas interconectadas amarronadas	9 (64,3%)	0 (0%)	0,001
<b>Eccema numular</b>			
Descamaciones	3 (21,4%)	14 (100%)	0,0009
Terrones amarillo brillantes	0 (0%)	12 (85,7%)	0,0008
Globulos amarronados de distribución irregular	0 (0%)	8 (57,1%)	0,002

Adaptada de Suh, et al., 2016<sup>16</sup>.

En los sujetos con eczema numular atópico, al igual que en los ancianos con eczema superpuesto con eczema de estasis, la alergia de contacto puede interpretarse como una «complicación» de la dermatitis preexistente. Esto es típicamente una consecuencia de la aplicación tópica reiterada de medicamentos y cosméticos. En ambos casos, la incidencia de sensibilización por contacto que encontramos no difirió considerablemente de las tasas conocidas extraídas de la literatura internacional.

Las tasas de sensibilización más altas se encontraron con sulfato de níquel (10,2%), dicromato de potasio (7,3%) y cloruro de cobalto (6.1%), seguido de parafe-nilendiamina (5,8%) y etilendiamina (3,6%). No se registraron diferencias relevantes en la incidencia de alergia de contacto entre sujetos atópicos y no atópicos. Además, la incidencia fue en general más alta en mujeres (54,8%) que en hombres (45,2%). Con respecto a los alérgenos específicos, las mujeres tuvieron una tasa más alta de reacciones positivas al sulfato de níquel (7,8 vs. 2,4% en hombres), cloruro de cobalto (4,7 vs. 1,4% en hombres) y parafe-nilendiamina (5,3 vs. 0,5% en hombres);

por el contrario, los hombres mostraron tasas positivas más altas de dicromato de potasio (6,5 vs. 0,8% en mujeres). Finalmente, los datos de seguimiento limitados, de 1 a 2 años después de la prueba del parche, mostraron que evitar los alérgenos nocivos, cuando sea posible, podría conducir a una mejora significativa o a la resolución de la dermatitis.

Independientemente de dicha variabilidad de una serie de casos a otra, probablemente un sesgo de diferentes números de cohortes, los datos anteriores sugieren que la alergia de contacto es común en el eczema discoide persistente.

### Tratamiento

Los corticosteroides tópicos de potencia media a alta, solos o en combinación con antibióticos tópicos, son el tratamiento de primera línea para el eczema numular. Los inhibidores de la calcineurina también son de beneficio limitado. Los emolientes son ineficaces, aunque mejoran el prurito.

El uso de inmunosupresores sistémicos, incluida la ciclosporina, la azatioprina y el metotrexato para tratar el eczema



numular grave han sido abordados en muchos estudios, pero solo en un estudio retrospectivo se utilizaron inmunosupresores sistémicos para tratar niños<sup>24</sup>.

Según Patruno, et al.<sup>24</sup>, el dupilumab puede ser una opción eficaz, ya que redujo significativamente los síntomas cutáneos mejorando la calidad de vida en una serie de 30 pacientes adultos con fenotipo de eczema numular grave en el contexto atópico con un excelente perfil de seguridad. Por lo tanto, el dupilumab debe considerarse como un tratamiento efectivo y seguro en estos fenotipos resistentes a los tratamientos tradicionales, aunque no tiene aprobación específica para esta indicación.

## ECZEMA XERÓTICO

El eczema asteatótico, eczema craquelé o eczema xerótico es un problema extremadamente común que puede ser inducido por interacciones complejas entre factores ambientales e individuales que incluyen, entre otros: baja temperatura ambiental, baja humedad, exposición a productos químicos, microorganismos, envejecimiento, estrés psicológico y dermatitis atópica. Otros factores que contribuyen al eczema asteatótico incluyen la disminución de las glándulas sebáceas y sudoríparas en los ancianos, la fricción, el baño prolongado frecuente en agua caliente y el uso de agentes desengrasantes.

Las causas menos comunes incluyen radiación, deficiencias nutricionales (zinc, ácidos grasos esenciales), hipotiroidismo, medicamentos como diuréticos y terapia antiandrogénica y tumores malignos (Tabla 2)<sup>25</sup>.

La fisiopatología de la piel seca comienza con la alteración de la estructura del estrato córneo y evoluciona hacia anomalías en la proliferación, queratinización, alteración de los lípidos superficiales, del

**Tabla 2.** Causas de xerosis

– Ambiental
– Sistémica (urémica...)
– Psoriasis
– Fármacos
– Atópica
– Ictiosis
– Senil
– Anorexia
– Contactantes
– HIV

*Adaptada de Spada, et al., 2018<sup>25</sup>.*

metabolismo del agua, del pH y de los niveles de citocinas<sup>26</sup>.

El eczema asteatótico se caracteriza por una piel seca, áspera, agrietada y escamosa que generalmente está inflamada. Por lo general, comienza como piel seca y, a medida que la enfermedad se vuelve más grave, la piel puede engrosarse, agrietarse y ocasionar fisuras. Estas fisuras son el resultado de la pérdida de agua epidérmica. Las lesiones cutáneas se asocian habitualmente a prurito.

El eczema asteatótico ocurre especialmente en los meses de invierno, cuando la piel tiene más riesgo de secarse, y es más común en los ancianos. Todas las áreas del cuerpo pueden verse afectadas, pero a menudo áreas de la piel con menos glándulas sebáceas tales como las piernas, los antebrazos, las manos y los pies se ven afectados con mayor frecuencia<sup>27</sup>.

### **Clínica, factores fisiopatogénicos y diagnóstico del eczema asteatótico**

La xerosis tiene tendencia a aparecer en localizaciones concretas de la superficie

corporal. Por ejemplo, la piel en la punta de los dedos y los nudillos a menudo están expuestos a altos niveles de estrés mecánico y carecen de flexibilidad en la piel. Ambos factores contribuyen al mayor nivel de sequedad de la piel en estas localizaciones. Del mismo modo, la cara y las extremidades son propensas a la piel seca debido a un radio de curvatura más alto en comparación con el tronco que mejora la evaporación del agua. Además, la cara generalmente no está protegida por la ropa y está expuesta al medio ambiente generalmente sin protección.

El diagnóstico de eczema asteatótico es clínico, pero un examen microscópico revelará dermatitis espongiforme con edema intracelular, que es común entre otras formas de eczema y dermatitis. Puede haber diversos grados de infiltrado inflamatorio, pero con mayor frecuencia corresponde a una dermatitis espongiforme subaguda leve. Asimismo, están presentes acantosis, hiperqueratosis e infiltrado linfocítico. El estrato córneo es irregular y compacto.

Desde la perspectiva genética, es probable que la piel seca sea el resultado de una serie de mutaciones en diferentes vías. Algunas de estas vías están relacionadas con ciertas afecciones dermatológicas. Por ejemplo, la dermatitis atópica y la ictiosis vulgar se asocian con mutaciones en el gen que codifica la proteína estructural filagrina. Una deficiencia en filagrina y sus productos de degradación que forman parte del FNH (factor natural de hidratación) se asocia con piel seca. El FNH es una mezcla de compuestos higroscópicos importantes para mantener una hidratación adecuada de la piel. Otras mutaciones asociadas con afecciones de la piel seca implican el gen involucrina o ciertos genes de acuaporina.

La barrera natural de la piel consiste en 15-20 capas de corneocitos incrustados en una sustancia intercelular lipofílica en una disposición columnar en su mayoría regular

en el estrato córneo de la piel. Los corneocitos se derivan de los queratinocitos que migran desde la membrana basal a la superficie de la piel y se diferencian en células sin núcleo y sin órganos con una capa rígida de proteína de cuerno. En el estrato córneo inferior, la profilagrina de los queratinocitos se transforma en filagrina. Las filagrinas apoyan la reticulación de los filamentos de queratina por medio de puentes disulfuro y tienen una importante función de formación de estructura para la barrera cutánea. Tal disfunción de barrera puede ser distorsionada por factores externos como la irritación continua<sup>28</sup>.

Factores ambientales, como lavarse/ ducharse con frecuencia o exponerse a baja humedad del aire, también son factores desencadenantes de la piel seca. Como ejemplo, la xerosis es más frecuente en la temporada de invierno cuando el aire tiene poca humedad. Este último crea un gradiente de agua entre la piel y el entorno externo que aumenta la fuerza impulsora para extraer agua de la piel y la piel se vuelve más seca. Cuando se combina con inflamación de bajo grado, la piel seca puede pasar al eczema.

Así mismo, aunque existen algunas diferencias fisiológicas en la piel entre los distintos grupos étnicos, como por ejemplo el número de capas del estrato córneo, la pérdida de agua transepidermica (TEWL) o el pH, prevalecen las similitudes. La probabilidad de desarrollar piel seca en individuos de diferentes grupos raciales se debe principalmente a factores ambientales (p. ej., condiciones climáticas) más que a la etnia.

## La piel sana requiere un equilibrio

### *Retención de agua en la piel*

El estrato córneo es clave para regular el flujo y la retención de agua. Hay varios procesos involucrados en la formación y la

función efectiva del estrato córneo que incluyen la formación de FNH, el procesamiento de lípidos, la diferenciación de queratinocitos y la descamación (es decir, la pérdida de corneocitos; el desprendimiento ocurre dentro de las dos semanas en el estrato córneo normal). Es necesario un equilibrio adecuado entre estos cuatro procesos altamente interdependientes para mantener la piel sana. Los factores ambientales también son importantes para influir en este equilibrio. Se supone que estos desencadenantes ambientales actúan en dos pasos: primero el efecto a corto plazo, luego en una perspectiva a más largo plazo mediante la perturbación de la diferenciación epidérmica normal (es decir, la transformación gradual de los queratinocitos en corneocitos). El efecto a corto plazo puede ilustrarse por las consecuencias cuando la piel se expone repentinamente al aire frío y seco: el estrato córneo pierde rápidamente agua (debido al gradiente de agua alterado). Como consecuencia a corto plazo, no hay suficiente agua para un funcionamiento adecuado de las enzimas involucradas en la producción de FNH y la descamación epidérmica.

El efecto a largo plazo de la exposición a condiciones ambientales adversas (como aire frío con poca humedad) resulta en una perturbación importante de la diferenciación epidérmica normal que finalmente termina en un ciclo de piel seca. Dentro del ciclo de la piel seca, la barrera cutánea intenta repararse a sí misma, lo que induce un estado hiperproliferativo, caracterizado por una diferenciación de queratinocitos disfuncional. A su vez, esto da como resultado un mayor deterioro de la maduración y descamación de la capa córnea o estrato córneo, volviéndose más espesa con propiedades reductoras de retención de agua. La inducción del estado hiperproliferativo inflamatorio es clave en el ciclo de la piel seca, ya que conduce a la producción de corneocitos

pequeños/inmaduros y a la sobreproducción de una variedad de materiales y estructuras celulares de baja calidad vitales para el buen funcionamiento de la piel.

### ***El componente fisiológicos lipídico y la función barrera***

La investigación sobre la piel atópica, en particular la piel no lesional, se puede utilizar como sustituto de la piel seca en individuos sanos. Un factor crucial para la función de barrera cutánea es la matriz lipídica en el estrato córneo. La composición de la matriz de lípidos SC está dominada por tres clases de lípidos: ceramidas, colesterol y ácidos grasos libres. Fisiológicamente, están presentes en una proporción aproximadamente equimolar y muestran una estructura tridimensional altamente ordenada de capas lipídicas densamente apiladas (láminas lipídicas). La composición lipídica determina cómo se ordenan estos lípidos. Los lípidos pueden ensamblarse en una organización lateral ortorrómbica, hexagonal o líquida. El empaque ortorrómbico es el más frecuente en la piel humana sana y se considera importante para la función de barrera. Cuando se ve desde la perspectiva de la organización laminar tal como se analiza por difracción de rayos X, se pueden identificar dos fases distintas en base a distancias repetidas de aproximadamente 6 y 13 nm, formando las fases de periodicidad corta y larga, respectivamente. Se cree que la larga fase de periodicidad desempeña un papel para la función de barrera adecuada en una piel sana.

Los cambios en los lípidos del estrato córneo pueden contribuir a la comprensión de los factores de riesgo para la piel seca. Por ejemplo, en sujetos sanos se demostró que las cantidades de ceramidas, ácidos grasos libres y colesterol se reducen durante el invierno en comparación con la temporada de verano. Además, se ob-

servan niveles significativamente reducidos de todas las principales clases de lípidos, en particular las ceramidas, con el aumento de la edad.

El entorno juega un papel más importante en la aparición de piel seca que los factores genéticos o el origen étnico. Además, dependiendo del sitio del cuerpo, el contenido de lípidos de la piel varía; las áreas de la cara y el abdomen muestran mayores cantidades de lípidos que la piel en las piernas y las áreas palmoplantares. Por lo tanto, los emolientes necesarios para controlar la piel seca deben estar disponibles en diferentes formulaciones que se puedan seleccionar de acuerdo con la condición ambiental de la persona (estación, clima) y el sitio de la piel afectado. Este enfoque también se puede aplicar a las estrategias para controlar la piel seca en pieles jóvenes vs. envejecidas (con cremas preferidas para las primeras y ungüentos para las últimas)<sup>29</sup>.

### **Morfología de la piel según la edad**

Desde el nacimiento, hasta las 4 semanas de edad, las propiedades funcionales de la barrera maduran gradualmente, el grosor SC aumenta, el TEWL disminuye, el estrato córneo se hidrata y la superficie de la piel se acidifica. Hay una función de barrera alterada en la edad muy temprana, con actividad elevada de proteasa y FNH reducido, lo que puede, en parte, explicar por qué los bebés están predispuestos a desarrollar eczema alérgico. El desarrollo de la barrera se lleva a cabo mediante transiciones estructurales y funcionales significativas durante el primer año de vida. La piel del bebé es un 30% más delgada, está menos organizada, con un aumento de la renovación celular, grupos de corneocitos más pequeños y mal definidos y presencia de artefactos corneodesmosis en comparación con los adultos. El envejecimiento de la piel incorpora

dos mecanismos distintos, el envejecimiento intrínseco (biológico verdadero) principalmente genéticamente determinado y el envejecimiento extrínseco, causado por la exposición ambiental, especialmente la radiación ultravioleta relacionada con la luz solar. El último tipo de envejecimiento de la piel también se conoce como «fotoenvejecimiento». Las hormonas sexuales y la edad tienen un claro impacto en el envejecimiento de la piel. Con el envejecimiento, el reemplazo celular en la piel disminuye continuamente, la función de barrera y la protección mecánica disminuyen, la curación y las respuestas inmunitarias se retrasan, la termorregulación se ve comprometida y la producción de sudor y sebo disminuye. La proliferación y descamación de queranocitos disminuyen, aunque más recientemente se ha informado que la adherencia de KC se debilita por la edad, lo que lleva a una descamación más fácil. La recuperación de la barrera se retrasa, tanto en murinos como en humanos; aunque el TEWL basal es menor en la piel humana envejecida. Además, la epidermis envejecida muestra una permeabilidad al fármaco alterada, una mayor susceptibilidad a la dermatitis de contacto irritante y, a menudo, xerosis grave, lo que sugiere alteraciones de la barrera. La xerosis cutis, asociada con aspereza, sequedad y piel escamosa, es más común en personas de edad avanzada. Si bien la mayoría de los estudios muestran una disminución de la producción de sebo en la piel envejecida, los resultados con respecto a la hidratación del estrato córneo son menos consistentes.

### **Importancia del mantenimiento del pH cutáneo**

El valor del pH en la superficie de la piel tiene una gran importancia para la defensa antimicrobiana y la regulación de la expresión y la actividad de diversas proteasas

El pH de la piel sigue un gradiente agudo a través del estrato córneo, que se cree que es importante para controlar las actividades enzimáticas y la renovación de la piel. El pH de la piel se ve afectado por una gran cantidad de factores endógenos, como la humedad de la piel, la cantidad y composición del sudor y el sebo, el sitio anatómico, la predisposición genética y la edad. Además, factores exógenos como la exposición dérmica a detergentes, la aplicación de productos cosméticos, apósitos oclusivos y antibióticos tópicos pueden influir en el pH de la piel. Se informa que los cambios en el pH juegan un papel en la patogénesis de enfermedades de la piel como dermatitis de contacto irritante, eczema alérgico, ictiosis, acné vulgar e infecciones por *Candida albicans*.

Independientemente de la localización o la edad, la mayoría de los autores están de acuerdo en que los hombres muestran valores de pH más bajos. Existe una influencia de los ácidos grasos libres (FFA), generado por las lipasas de las glándulas sebáceas y los productos derivados de las glándulas ecquinas, como el ácido láctico en la acidificación del pH de la superficie de la piel. Dado que los hombres muestran tasas de sebo y sudor significativamente más altas, esto puede ser una explicación de los niveles de pH más bajos. Por lo tanto, la piel masculina tiene una capacidad de amortiguación significativamente mayor, pero se deshidrata progresivamente con la edad. El pH adulto en la frente, la sien y el antebrazo volar aumenta ligeramente con la edad<sup>30</sup>.

### **Influencias hormonales**

Las hormonas regulan la estructura y composición de la piel de diferentes maneras. Las propiedades fisiológicas, que incluyen la hidratación transepidermica, el contenido de sebo y el valor del pH, parecen ser iguales en ambos sexos en los niños, pero

con el comienzo de la pubertad, las diferencias en la piel se vuelven evidentes. El envejecimiento de la piel es el resultado de los efectos sinérgicos del envejecimiento intrínseco y la foto. Envejecimiento, pero en las mujeres, también hay un efecto de envejecimiento climatérico, asociado con una reducción en la secreción de progesterona y estrógenos. Durante la menopausia, la temperatura de la piel y el contenido de sebo disminuyen significativamente en la frente y también disminuye la hidratación del estrato córneo. Se supone que la disminución en la producción de sebo es el resultado de cambios en el equilibrio de estrógenos debido a la menopausia. Se sabe que los estrógenos afectan la fisiología de la piel, incluido el grosor de la piel, el flujo sanguíneo capilar, el contenido de colágeno, los glucosaminoglicanos hidrófilos y el contenido de agua. El envejecimiento hormonal de la piel es probablemente responsable de los cambios dérmicos, incluida la reducción del grosor y el contenido de colágeno, la disminución de la secreción sebácea, la pérdida de elasticidad y los cambios epidérmicos. El contenido de sebo está influenciado principalmente por andrógenos, testosterona y deshidroepiandrosterona, mientras que los estrógenos ejercen el efecto contrario por medio de la regulación descendente de las glándulas sebáceas. Por lo tanto, el contenido de sebo es mayor en los hombres, en todas las ubicaciones y en todos los grupos de edad, mientras que el contenido de sebo disminuye progresivamente en la piel femenina a partir de los 40 años. Los cambios en el nivel de hormona esteroidea ocurren en ambos sexos, pero la piel femenina sufre más por el impacto negativo de la disminución del estrógeno en la menopausia como resultado de una piel más seca. Los lípidos del sebo tienen efecto oclusivo y un mayor contenido de sebo en los hombres puede ser la explicación de los niveles más bajos de TEWL en los hombres, en comparación con las mujeres.

### **Influencia de la radiación ultravioleta**

El daño de la barrera cutánea relacionado con los rayos UVA facilitará la entrada de grandes cantidades de medicamentos, toxinas, alérgenos y carcinógenos. La irradiación UV aguda induce la disminución en el nivel de lípidos intercelulares del estrato córneo y la síntesis epidérmica de las principales especies de lípidos de barrera, el agotamiento de la vitamina E e histológicamente causa una interrupción retardada y dependiente de la dosis de la barrera de permeabilidad de la barrera al inducir la llegada de una banda de células incompetentes en el estrato córneo<sup>31</sup>.

### **La xerosis senil**

Se trata de una entidad clínica común que se asocia a prurito. Un estudio realizado por Long y Marks<sup>32</sup> en pacientes de edad avanzada (n = 13) con prurito generalizado mostró una piel clínicamente más seca que en la edad, el sexo y los sujetos de control (n = 13). Examinaron la conductancia de la superficie de la piel, que se sugiere como un marcador del contenido de agua del estrato córneo y encontraron que la conductancia de la piel disminuía en pacientes con prurito generalizado. Además, en estos pacientes había aumentado la cohesión intracorneal en comparación con los controles. Estos resultados fueron consistentes con una anomalía adquirida de queratinización. Guillet, et al.<sup>33</sup> sugirieron una posible explicación de por qué la xerosis causa picazón en el prurito senil, encontrando un aumento en la liberación de histamina y la hipersensibilidad de la piel en 60 pacientes con prurito senil. Sin embargo, estos resultados no explican por qué los pacientes con prurito senil no responden a los antihistamínicos orales.

El diagnóstico diferencial incluye el síndrome de edema agudo/distensión cutánea,

mixedema, celulitis, dermatitis por estasis, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritante y dermatitis numular.

### **Tratamiento**

La hidratación de la piel es el tratamiento primario para el eczema asteatótico. Los pacientes deben usar lociones con alto contenido de aceite. Las lociones con alto contenido de agua pueden empeorar el secado de la piel. Los emolientes deben aplicarse dos veces al día e inmediatamente después del baño para mantener la hidratación. Pueden contener diversos agentes<sup>34</sup>.

El uso tópico de esteroides debe estar junto con emolientes. Los esteroides de baja potencia son útiles para la enfermedad leve. Los esteroides de baja potencia incluyen desonida e hidrocortisona. Los pacientes con enfermedad moderada deben recibir corticosteroides de potencia media o alta. Estos incluyen fluocinolona, triamcinolona y betametasona. Los emolientes deben continuar usándose con corticosteroides si se requieren corticosteroides. No afecta la respuesta si los corticosteroides o emolientes se aplican primero.

También se ha demostrado que otros agentes son efectivos. La crema de pimecrolímús al 1% es efectiva en pacientes con eczema asteatótico y ayuda a controlar el prurito. Los agentes tópicos, como los humectantes de ácido alfa-hidroxiílico, también son beneficiosos cuando se aplican después de un baño de agua tibia o un tratamiento con ungüento con esteroides.

Los pacientes también pueden tomar otras medidas para evitar el secado de la piel, como disminuir las frecuencias o bañarse, minimizar el uso de jabón y usar un humidificador en ambientes secos.

La *N*-palmitoiletanolamina (PEA) y la *N*-acetiletanolamina (AEA) son fosfolípidos

que pertenecen al sistema endocannabinoide. Un estudio mostró que los emolientes que contienen PEA y AEA mejoraron la función de barrera cutánea y redujeron el picor. Esta es una posible opción de tratamiento futuro; sin embargo, se necesitan más estudios.

Los emolientes son emulsiones que consisten en agua y lípidos (agua en aceite o aceite en agua) que actúan para rehidratar los corneocitos al reponer el contenido del medio extracelular con compuestos y lípidos que se unen al agua. Esto reduce el TEWL y la penetración de sustancias en la piel para reparar la barrera cutánea disfuncional. Los emolientes o las cremas que mejoran la epidermis son la terapia de primera línea para el tratamiento de todas las alteraciones relacionadas con la barrera cutánea<sup>34</sup>.

Los emolientes pueden contener ingredientes suplementarios con propiedades contra la picazón para apuntar a múltiples componentes de la vía del picor. En la piel, el sistema endocannabinoide juega un papel regulador en la proliferación, diferenciación y liberación de citocinas. La incorporación de un componente dirigido a endocannabinoides dentro de una crema, como la PEA, puede disminuir la sensación de picazón al aumentar el contenido de lípidos en la barrera (algunos emolientes pueden tener propiedades anestésicas). El polidocanol es el éter de polietilenglicol del alcohol laurílico y ha sido ampliamente utilizado en formulaciones galénicas por más de 50 años.

Las cremas hidratantes son productos tópicos diseñados para mejorar y mantener la función de barrera de la piel y para ayudar a prevenir la piel seca. Es común pensar que una crema hidratante agrega agua a la piel. Por el contrario, un humectante funciona al prevenir o reducir la evaporación del agua de la piel. Existen tres clases de ingredientes químicos que

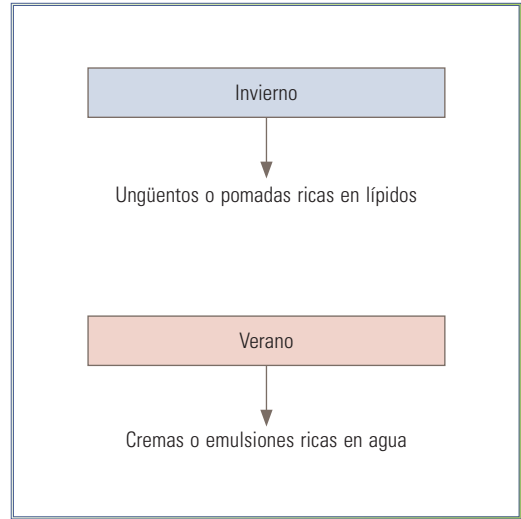


Figura 5. Formulaciones según épocas del año.

sirven regularmente como humectantes: oclusivos, humectantes y emolientes. A menudo, estos productos químicos son iguales o similares a los componentes naturales en el estrato córneo. A menudo se usan en combinación con algunos ingredientes que proporcionan una superposición de características. Los agentes oclusivos sirven para reducir la pérdida de TEWL al formar una película de barrera hidrofóbica sobre la superficie de la piel para evitar la evaporación del agua del estrato córneo, atrapando agua en las capas superiores de la piel. Los humectantes son sustancias higroscópicas que atraen agua y humedad.

Las formulaciones galénicas deberían adecuarse a la época del año (Fig. 5).

## ECZEMA MICROBIANO. ECZEMA POSTRAUMÁTICO

Son dos formas clínicas de eczemas en los que la etiopatogenia no está bien definida y cuya nomenclatura tampoco está muy clara, por lo que en ocasiones pueden incluirse dentro de otros tipos de eczemas.

El eczema es un patrón de reacción a diferentes estímulos, internos o externos. Entre ellos podrían encuadrarse las infecciones y «traumas» o daños en la piel.

### Eczema microbiano

Es un término utilizado en la literatura antigua, pero que apenas se utiliza hoy en día, ya que probablemente no refleja una verdadera entidad. También denominado eczema infeccioso o discoide (pues con frecuencia se hacía referencia a lesiones numulares exudativas), se pensaba que era un tipo de reacción eczematosa en respuesta a los antígenos o productos de una infección, y no ocasionados por la infección misma. Se usaba para distinguirlo de otros tipos de eczema en los cuales no intervenía una infección. En ocasiones se obtenían positividad a los extractos de *S. aureus* o cultivos bacterianos del paciente mediante pruebas epicutáneas. No obstante, estas pruebas no están estandarizadas y son difíciles de interpretar. Además, estas bacterias pueden aislarse en piel normal y se sabe que la colonización por estafilococo es frecuente en individuos con predisposición atópica, pudiendo ser el eczema numular una manifestación más de la dermatitis atópica, sobre todo en individuos adultos. Clínicamente son lesiones eczematosas, con frecuencia exudativas, en áreas donde hay una infección crónica con supuración/exudación, como osteomielitis crónica, otitis, úlceras etc. Otra manifestación, como se ha comentado, son lesiones discoides exudativas, aunque hoy estas formas se consideran dentro del espectro del eczema numular.

También se han visto lesiones eczematosas, en la piel adyacente a moluscos, infecciones por hongos o por parásitos como la escabiosis. Posiblemente secundarios a una respuesta inmunitaria a los antígenos de estos patógenos.



**Figura 6.** Eczema periúlceras, con pruebas epicutáneas negativas, que se resolvió tras curación de la úlcera.

### Eczema postraumático

Este término hace referencia a una reacción eczematosa tras un daño cutáneo<sup>35</sup>. Este trauma causaría un daño tisular acompañado de inflamación y una respuesta inmunitaria (inespecífica) que conduciría a un eczema días o semanas después del «trauma». Podría ocurrir como una respuesta isomórfica en individuos con eczemas endógenos (p. ej., dermatitis atópica) o como un fenómeno aislado e idiopático. Esos eczemas pueden evolucionar favorablemente con el tratamiento o persistir y recurrir durante largos periodos de tiempo, sobre todo en individuos atópicos, en los cuales probablemente el daño de la barrera cutánea sea simplemente el iniciador de la inflamación y de la dermatitis atópica. Se han descrito como respuesta a una gran variedad de eventos traumáticos: úlceras, venupuntura, picaduras de insectos, traumatismos físicos o tras daños cutáneos ocupacionales (Fig. 6).



## CONCLUSIONES

- El eczema «dishidrotico» o vesicular agudo y recurrente de las manos (y/o pies) se considera una manifestación especial de un eczema de manos (y/o pies) con diversas posibles causas, en ocasiones, solapadas y con un pronóstico variable.
- El manejo es similar a otros eczemas de manos, y aunque clásicamente se ha considerado un eczema endógeno, hay que descartar posibles mecanismos etiológicos como atopia, irritantes, infecciones o sensibilización.
- El eczema asteatótico se caracteriza por una piel seca, áspera, agrietada y escamosa que generalmente está inflamada. Por lo general, comienza como piel seca y a medida que la enfermedad se vuelve más grave, la piel puede engrosarse, agrietarse y ocasionar fisuras.
- El eczema asteatótico aparece por interacciones complejas entre factores ambientales e individuales y su diagnóstico es clínico.
- La hidratación de la piel con emolientes adecuados es el tratamiento primario para el eczema asteatótico.
- El eczema numular corresponde a una entidad morfológica clínica. No tiene una etiología determinada.
- En pacientes con eczema numular es oportuno realizar pruebas epicutáneas.
- Los denominados eczema microbiano y eczema postraumático pueden considerarse manifestaciones inespecíficas de eczemas ante diversos estímulos como traumas o infecciones o simplemente como respuesta a ciertos antígenos bacterianos en piel colonizada por estafilococo.
- Son términos hoy en día en desuso, pero creemos conveniente su inclusión en este capítulo por motivos históricos, y porque todavía hay dermatólogos

que lo utilizan, pero debemos tener claro a qué hacen referencia para evitar confusión.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fox T. Clinical lecture on dysidrosis: an undescribed eruption. *Br Med J*. 1873;2(665):365-6.
2. Hutchinson J. Cheiro-pompholyx. Notes of a clinical lecture on "a recurrent bullous eruption on the hands". *Lancet*. 1876;1:630-1.
3. Kutzner H, Wurzel RM, Wolff HH. Are acrosyringia involved in the pathogenesis of "dyshidrosis"? *AmJ Dermatopathol*. 1986;8:109-16.
4. Agrup G. Hand eczema and other hand dermatoses in south Sweden. *Acta Derm Venereol (Stockch)*. 1969; 61:5-9.
5. Vocks E, Plötz SG, Ring J. The dyshidrotic eczema area and severity index - a score developed for the assessment of dyshidrotic eczema. *Dermatology*. 1999;198: 265-9.
6. Lofgren SM, Warshaw EM. Dyshidrosis: epidemiology, clinical characteristics, and therapy. *Dermatitis*. 2006; 17:165-81.
7. Veien NK. Acute and recurrent vesicular hand dermatitis. *Dermatol Clin*. 2009;27:337-53.
8. Guillet MH, Wierzbicka E, Guillet S, Dagregorio G, Guillet G. A 3-year causative study of pompholyx in 120 patients. *Arch Dermatol*. 2007;143:1504-8.
9. Veien NK, Hattel T, Justesen O, Nørholm A. Oral challenge with metal salts. (I). Vesicular patch-test-negative hand eczema. *Contact Dermatitis*. 1983;9:402-6.
10. Waldman RA, DeWane ME, Sloan B, Grant-Kels JM, Lu J. Dupilumab for the treatment of dyshidrotic eczema in 15 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:1251-2.
11. Fowle LP, Rice JW. Etiology of nummular eczema. *AMA Arch Derm Syphilol*. 1953;68(1):69-79.
12. Bonamonte D, Foti C, Vestita M, Ranieri LD, Angelini G. Nummular eczema and contact allergy: a retrospective study. *Dermatitis*. 2012;23(4):153-7.
13. Horn R. The pattern of skin disease in general practice. *Dermatol Pract*. 1986;2:14-9.
14. Sirot G. Nummular eczema. *Semin Dermatol*. 1983;2: 68-74.
15. Krueger GG, Kahn G, Weston WL, Mandel MJ. IgE levels in nummular eczema and ichthyosis. *Arch Dermatol*. 1973;107:56-8.
16. Kim WJ, Ko HC, Kim MB, Kim DW, Kim JM, Kim BS. Features of *Staphylococcus aureus* colonization in patients with nummular eczema. *Br J Dermatol*. 2013; 168(3):658-60.
17. Patruno C, Stingeni L, Hansel K, Ferrucci SM, Tavecchio S, Fabbrocini G, et al. Effectiveness of dupilumab for the treatment of nummular eczema phenotype of atopic dermatitis in adults. *Dermatol Ther*. 2020;33(3):e13290.
18. Kim BS, Kim JY, Lim HJ, Lee WJ, Lee SJ, Kim JM, et al. Colonizing features of *Staphylococcus aureus* in early childhood atopic dermatitis and in mothers: a cross-sectional comparative study done at four kindergartens in Daegu South Korea. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106:323-9.
19. Suh KS, Park JB, Yang MH, Choi SY, Hwangbo H, Jang MS. Diagnostic usefulness of dermoscopy in differentiating lichen aureus from nummular eczema. *J Dermatol*. 2017;44(5):533-7.

20. Fregert S, Hjorth N, Magnusson B, Bandmann HJ, Calnan CD, Cronin E, et al. Epidemiology of contact dermatitis. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc.* 1969;55:17-35.
21. Fleming C, Parry E, Forsyth A, Kemmett D. Patch testing in discoid eczema. *Contact Dermatitis.* 1997;36:261-4.
22. Khurana S, Jain VK, Aggarwal K, Gupta S. Patch testing in discoid eczema. *J Dermatol.* 2002;29:763-7.
23. Krupa Shankar DS, Shrestha S. Relevance of patch testing in patients with nummular dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005;71:406-8.
24. Knöpfel N, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Torrello A. Methotrexate for severe nummular eczema in children: Efficacy and tolerability in a retrospective study of 28 patients. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(5):611-5.
25. Spada F, Barnes TM, Greive KA. Skin hydration is significantly increased by a cream formulated to mimic the skin's own natural moisturizing systems. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018;11:491-7.
26. Yosipovitch G. Dry skin and impairment of barrier function associated with itch - new insights. *Int J Cosmet Sci.* 2004;26:1-7.
27. Man MQ, Elias PM. Stratum corneum hydration regulates key epidermal function and serves as an indicator and contributor to other conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(1):15-6.
28. M. Augustin M, Kirsten N et al. Prevalence, predictors and comorbidity of dry skin in the general population. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(1):147-50.
29. Danby SG. Biological variation in skin barrier function: from A (atopic dermatitis) to X (xerosis). *Curr Probl Dermatol.* 2016;49:47-60.
30. Proksch E, Berardesca E, Misery L, Engblom J, Bouwsstra J. Dry skin management: Practical approach in light of latest research on skin structure and function. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(7):716-22.
31. Tončić RJ, Kezić S, Hadžavdić SL, Marinović B. Skin barrier and dry skin in the mature patient. *Clin Dermatol.* 2018;36(2):109-15.
32. Long CC, Marks R. Stratum corneum changes in patients with senile pruritus. *Dermatology.* 1992;27:560-4.
33. Guillet A, Zampetti W, Czarlewski W, Guillet MH. Increased histamine release and skin hypersensitivity to histamine in senile pruritus: study of 60 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14(1):65.
34. Yosipovitch G, Misery L, Proksch E, Metz M, Ständer S, Schmelz M. Skin barrier damage and itch: Review of mechanisms, topical management and future directions. *Acta Derm Venereol.* 2019;99:1201-9.
35. Mathias CG. Post-traumatic eczema. *Dermatol Clin.* 1988;6:35-42.

# Métodos y algoritmo diagnósticos: la prueba del parche y los estudios de hipersensibilidad inmediata

M.A. Pastor Nieto y M.E. Gatica Ortega

El objetivo de este capítulo es establecer pautas sobre los diferentes aspectos relacionados con la metodología de las pruebas epicutáneas (indicaciones, contraindicaciones, alérgenos, soportes, concentración y vehículo, tiempo de oclusión y lectura, métodos para la aplicación de productos propios, lectura e interpretación de las pruebas, relevancia y herramientas para establecerla, efectos adversos). También de otras pruebas dirigidas al diagnóstico de reacciones de hipersensibilidad retardada (prueba de aplicación abierta repetitiva o ROAT, prueba semiabierta, prueba abierta, prueba de provocación, prueba de fotoparche) e inmediata (prueba abierta, test de frotamiento, *prick test*, test de aplicación cutánea de alimentos o SAFT). Se facilitan herramientas para educar al paciente en la evitación de los alérgenos positivos para lograr el objetivo clínico de este procedimiento, que es la cura del paciente. Por último, se destaca el valor del registro de los resultados de estas técnicas diagnósticas con los objetivos de optimizar el manejo de los pacientes, realizar comunicaciones científicas y efectuar vigilancia epidemiológica. El esfuerzo de este trabajo no se limita a tratar al paciente, sino que trasciende determinando cambios legislativos que regulen la exposición a diferentes

noxas perjudiciales para la salud presentes en el medioambiente. Para lograr estos objetivos, nos hemos basado en opiniones de consenso, en una amplia revisión de la bibliografía y en nuestra propia experiencia.

## INTRODUCCIÓN

La dermatitis de contacto es una reacción inflamatoria de la piel causada por el contacto directo con agentes nocivos presentes en el medio ambiente. El mecanismo fisiopatológico en su desarrollo puede ser inmunológico por hipersensibilidad (dermatitis alérgica de contacto, DAC) o no inmunológico (dermatitis irritativa de contacto, DIC), explicado en detalle en otro capítulo de este libro<sup>1</sup>.

La reacción de DAC puede tener o no características clínicas eczematosas, aunque la primera es la situación más común. Las sustancias químicas que producen alergia por contacto son moléculas de bajo peso molecular (PM < 500 Da) o, excepcionalmente, moléculas más voluminosas (PM = 500-1.000 Da). Estas sustancias se denominan haptenos y no son antígenos o alérgenos por sí mismas. Requieren de su unión a una proteína para formar el complejo «hapteno-proteína» responsable de desencadenar la respuesta.

Para el estudio de una reacción cutánea en la que se sospeche una reacción de hipersensibilidad tipo IV, la prueba *gold standard* es la prueba del parche, prueba epicutánea, *patch test* o prueba alérgica de contacto. Esta consiste en una prueba de provocación en miniatura y se basa en reproducir, de manera controlada y limitada, la reacción de hipersensibilidad retardada mediante la estimulación de la piel con una sustancia a la cual el paciente se encuentra sensibilizado.

Josef Jadassohn es universalmente considerado como el padre de la prueba del parche por haberla dado a conocer en el V congreso de la Sociedad de Dermatología Alemana, en Graz, de 1895. Posteriormente, Bruno Bloch fue un destacado pionero en su desarrollo. Pese a sus inconvenientes y posibles fallos, la prueba del parche es el mejor método disponible y único validado para reconocer la relación causal entre un alérgeno determinado y una reacción de DAC.

Para un dermatólogo experimentado es posible predecir, por la historia clínica y la distribución topográfica de las lesiones, la posible implicación de algunos alérgenos en los cuadros eczematosos por los que consulta el paciente. Esto sucede, por ejemplo, en el caso de los alérgenos más comunes como el níquel (50-80%) y es más difícil en lo que respecta a los menos frecuentes (10%)<sup>2,3</sup>. Por ello, se recurre a aplicar baterías amplias de alérgenos a modo de cribado, estandarizadas y consensuadas por los grupos de expertos para cada área geográfica. Estas baterías son dinámicas y están sujetas a continua evaluación y modificación por los grupos de investigación existentes en cada región, como el GEIDAC (Grupo Español de Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea)<sup>4</sup>. Esto se debe a que permanentemente emergen nuevos alérgenos y otros quedan obsoletos. Cada uno de estos grupos de

investigación actúa como una red de vigilancia epidemiológica, de tal modo que, cuando se percibe un aumento en la prevalencia de un determinado alérgeno, se realizan pruebas del parche sistemáticas a pacientes consecutivos en estudio por eczema, por los diferentes miembros del grupo, durante un periodo de tiempo. Si la frecuencia de sensibilización a dicho alérgeno es mayor o igual al 0,5-1%, se decide su introducción en la batería estándar. Otros criterios importantes con influencia en esta decisión son la ubicuidad y la relevancia clínica<sup>5</sup>. Del mismo modo, se retiran otros que, con el paso del tiempo, van quedando obsoletos. En el caso del GEIDAC, estas decisiones son sometidas a votación entre los miembros<sup>4,6</sup>. Desafortunadamente, se ha observado cómo, en la mayoría de los casos, la batería estándar es insuficiente para el diagnóstico y es necesario agregar series de sustancias específicas y productos personales del paciente, siempre en función de la historia clínica y la exposición.

### **RENTABILIDAD DE LA PRUEBA DEL PARCHE Y TRASCENDENCIA DE LAS UNIDADES ESPECIALIZADAS**

Las unidades de contacto son imprescindibles en casi cualquier hospital que tenga un área de 200.000/300.000 habitantes. Permiten una óptima calidad asistencial y reducción de la carga de las consultas de atención primaria, servicios de urgencias y consultas generales de dermatología<sup>7</sup>.

La emergencia de nuevos alérgenos puede condicionar saturación en las unidades de dermatitis de contacto. Este fue el caso, por ejemplo, de la epidemia de alergia de contacto a metilisotiazolinona que, en la última década, llegó a causar, en algunos momentos, alrededor de un 20% o más de las investigaciones que se reali-

zaban en nuestra área. Estas epidemias ocasionan un importante impacto en el sistema de salud con aumento de las consultas preferentes o urgentes, aumento del gasto farmacéutico, exposición del paciente a los efectos adversos de tratamientos inmunosupresores, impacto en su capacidad para trabajar, con pérdida de productividad, presentismo, bajas laborales, o incluso, cambio de puesto de trabajo.

La ocurrencia periódica de estos episodios justifica la necesidad de contar con unidades especializadas que hagan frente al aumento de la prevalencia del eczema de contacto en esos momentos puntuales, de la forma más efectiva y eficiente posibles. En particular, se deben reforzar y dotar de personal competente especializado (incluido personal de enfermería).

Las pruebas del parche permiten identificar causas evitables de eczema y, en el caso de poder suspender el contacto con el alérgeno, resolver el cuadro clínico de forma completa y definitiva simplemente llevando a cabo maniobras de evitación. En nuestra experiencia, a menudo investigamos pacientes con eczemas graves que habían precisado tratamiento prolongado con fármacos inmunosupresores costosos y con potenciales efectos secundarios graves, en quienes las pruebas de contacto suponen un hito en su vida, al conducirlos a la completa resolución de su cuadro clínico. Pocas intervenciones, a excepción de la cirugía oncológica, pueden presumir de semejante poder de alta resolución.

## PRUEBA DEL PARCHE

### Indicación

La prueba del parche se debe indicar en casos de dermatitis eczematosas, agudas o crónicas, en las que la clínica sugiera una relación temporal y una distribución topográfica que planteen una posible relación

con el contacto con algún agente exógeno; o bien, en cualquier otro tipo de dermatitis no eczematosa (liquen plano, eritema multiforme, micosis fungoide, lupus eritematoso, etc.) con afectación de piel y/o mucosas, cuando por la clínica atípica, localización topográfica o refractariedad al tratamiento convencional se sospeche un mecanismo de tipo hipersensibilidad retardada.

### Contraindicaciones

Las situaciones en que las pruebas deben ser aplazadas son las siguientes:

- Dermatitis activa generalizada o severa.
- Tratamiento con inmunosupresores sistémicos, salvo imposibilidad de hacer una pausa previa a la aplicación de las pruebas.
- Dermatitis activa en la zona donde se aplicarán los parches (generalmente región dorsal superior).
- Tratamiento con corticosteroides tópicos en la zona donde se aplicarán los parches durante los siete días previos.
- Exposición ultravioleta (UV) reciente en los sitios de aplicación de las pruebas.
- Embarazo y lactancia. Si bien se desconoce el riesgo de las pruebas durante el embarazo y la lactancia, por tratarse de un método diagnóstico que se puede posponer, se considera prudente no realizarlas durante este periodo.

### Materiales

#### *Alérgenos*

La prueba del parche se realiza aplicando un alérgeno en condiciones estandarizadas, bajo oclusión en la piel. Por razones de espacio, en la batería estándar se aplican mezclas, como la de fragancias, pero su positividad debe inducir a aplicar separadamente cada uno de sus componentes.

Los alérgenos comercializados se presentan en jeringas (diluidos en vaselina) o goteros (diluidos en vehículo líquido). Se pueden adquirir individualmente o agrupados según campos de exposición en baterías. Cada país tiene una batería estándar, a la que se pueden agregar baterías específicas según las fuentes de exposición, profesión (peluquería, panadería, etc.). La tabla 1 recoge los alérgenos incluidos en la batería estándar española.

En España, los principales proveedores son MartiTor Alergia (Barcelona), representante del fabricante SmartPractice (Canadá, AllergEAZE y TRUE-TEST®), y Sugelabor S.A. (Madrid), proveedor de la marca Chemotechnique (Vellinge, Suecia).

El True-Test® (*Thin-layer Rapid Use Epicutaneous Patch Test*, Smartpractice, EE.UU.) es un sistema con los alérgenos integrados en el soporte. La gran ventaja de este último es que ahorra tiempo de aplicación y evita errores en la preparación. Como desventaja, no incluye algunos alérgenos de la serie estándar española, por lo que hay que aplicar alérgenos complementarios para completarla.

Además, algunos alérgenos en True-Test® están incorporados a menores concentraciones con respecto a otras baterías, habiéndose descrito menor sensibilidad (como con la mezcla de fragancias o la metilisotiazolinona-metilcloroisotiazolinona). Además, contiene otros alérgenos ausentes de la batería estándar española, como el tiosulfato sódico de oro, causando de intensas reacciones persistentes de dudosa relevancia, o la partenolida, no relevante en nuestra zona geográfica. No existen criterios claros para priorizar la elección de una batería u otra, deberán priorizarse criterios de conveniencia, efectividad, experiencia personal o consenso por parte de los especialistas o grupos de trabajo.

### **Soportes o cámaras**

Consisten en piezas de metal o plástico planas, de forma redonda o cuadrada, con una cavidad poco profunda que ocupa una cara. Están usualmente montadas en una tira rectangular de esparadrapo con dos hileras de cinco cámaras. Según el fabricante, tienen diferentes especificaciones (Tabla 2). Existe incompatibilidad de las soluciones acuosas de mercurio con el aluminio, por esto deben utilizarse los Finn Chambers® con una capa de polipropileno cuando se parchen derivados de mercurio. El aluminio puede aumentar la polimerización de los monómeros de acrilato y se han observado falsos negativos con las soluciones de etilcianoacrilato en acetona. No existen evidencias en relación con que algún tipo de cámara sea superior a otro. También se encuentra disponible un soporte sin cámara denominado Curatest®, de Lohmann-Rauscher, que consta de papel de filtro sobre una cinta adhesiva a base de tira de polipropileno tipo no tejido.

### **Esparadrapo**

Existen varios comercializados por las mismas marcas de alérgenos y soportes.

### **Nevera**

Imprescindible para el correcto almacenamiento de los alérgenos.

### **Vehículos y concentraciones**

Los alérgenos se pueden diluir en función de sus propiedades de miscibilidad, en diferentes vehículos inertes, tales como vaselina (*petrolatum*), agua o etanol. La gran mayoría se encuentran diluidos en vaselina, ya que es muy económica, otorga una buena oclusión y permite realizar mezclas homogéneas con la gran mayoría de

**Tabla 1.** Batería estándar del Grupo Español de Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC) desde 2016 (32 alérgenos)

Alérgeno		Concentración	Vehículo	mg/cm <sup>2</sup>
1	Sulfato de níquel	5%	Pet.	2,0
2	Alcoholes de la lana	30%	Pet.	12,0
3	Sulfato de neomicina	20%	Pet.	8,0
4	Dicromato potásico	0,5%	Pet.	0,2
5	Mezcla de caínas	7%	Pet.	4,0
6	Mezcla de fragancias I	8%	Pet.	3,2
7	Colofonia	20%	Pet.	8,0
8	Resina epoxi, bisfenol-A	1%	Pet.	0,4
9	Metilisotiazolinona	0,2% aq.	Aq.	0,06
10	Bálsamo del Perú	25%	Pet.	10,0
11	Diclorhidrato de etilendiamina	1%	Pet.	0,4
12	Cloruro de cobalto	1%	Pet.	0,4
13	Resina de p-ter-butilfenol formaldehído	1%	Pet.	0,4
14	Mezcla de parabenos	16%	Pet.	6,4
15	Mezcla de carbas	3%	Pet.	1,2
16	N-isopropil-N-fenil-parafenilendiamina (IPPD)	0,1%	Pet.	0,04
17	Metilcloroisotiazolinona/ metilisotiazolinona	0,02%	Aq.	0,006
18	Quaternium-15	1%	Pet.	0,4
19	Mercaptobenzotiazol	2%	Pet.	0,8
20	P-fenilendiamina	1%	Pet.	0,4
21	Formaldehído	2%	Pet.	0,6
22	Mezcla mercapto	2%	Pet.	0,8
23	Imidazolidinil urea	2%	Pet.	0,8
24	Mezcla tiuram	1%	Pet.	0,4
25	Diazolidinil urea	2%	Pet.	0,8
26	Mezcla de lactonas sesquiterpénicas	0,1%	Pet.	0,04
27	Tixocortol-21-pivalato	0,1%	Pet.	0,04
28	Budesonida	0,01%	Pet.	0,004
29	Metildibromoglutaronitrilo	0,5%	Pet.	0,2
30	Mezcla de fragancias II	14%	Pet.	5,6
31	Hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído (Lyrál®)	5%	Pet.	2,0
32	2-Fenoxietanol	1%	Pet.	0,4

Aq: agua; Pet.: *petrolatum* (vaselina).

**Tabla 2.** Soportes y cámaras de alérgenos. Fabricantes

Cámara y fabricante	Permite carga sin despegar papel del adhesivo	Impermeable (permite el baño)	Papel de filtro incorporado	Dosis de alérgeno indicada: líquido $\mu\text{l}$ / vaselina mg	Forma	Diámetro	Materiales
Finn Chambers® on scanpor/ (SmartPractice)	No	No	No	20 $\mu\text{l}$ /20 mg (8 mm)	Redonda	8, 12 y 18 mm de diámetro interior	De aluminio, y otras con capa de polipropileno. Tira adhesiva, esparadrado quirúrgico hipoalérgico
Finn Chambers® on scanpor Open (SmartPractice)	Sí	No	No	20 $\mu\text{l}$ /20 mg (8 mm)	Redonda	8, 12 y 18 mm de diámetro interior	
Finn Chambers® Aqua (SmartPractice)	Sí	Sí	Sí	20 $\mu\text{l}$ /20 mg (8 mm)	Redonda	8 mm	De aluminio montadas sobre poliuretano flexible
AllergEAZE® (SmartPractice)	No	No	Sí	20 $\mu\text{l}$ /20 mg	Cuadrada	8 x 8 mm	Tereftalato de polietileno
AllergEAZE Clear® (SmartPractice)	Sí	Sí	Sí	20 $\mu\text{l}$ /20 mg	Cuadrada	8 x 8 mm	
IQ ultra® (Chemotechnique Diagnostics)	No	No	Si	20 $\mu\text{l}$ /25 mg	Cuadrada	8 x 8 mm	Espuma de polietileno montada sobre cinta adhesiva hipoalérgica
IQ ultimate® (Chemotechnique Diagnostics)	No	Sí	Sí	20 $\mu\text{l}$ /25 mg	Cuadrada	8 x 8 mm	
Van der Bend® (Van der Bend BV)	No	No	Sí	20 $\mu\text{l}$ /25 mg	Cuadrada	8 x 8 mm	Polipropileno

las sustancias. Además, es muy práctica, al ser más sencilla de aplicar. Los alérgenos con vehículo líquido son más difíciles de aplicar, pueden chorrear y frecuentemente dan lugar a reacciones muy intensas y extensas como ocurre con la metil-sotiazolinona. Las concentraciones son estándar para cada alérgeno y se determinan en función de trabajos que evalúan la concentración capaz de desencadenar una

respuesta alérgica en pacientes sensibilizados y no provocar respuesta en los individuos no sensibilizados<sup>1</sup>.

La sensibilización activa con alérgenos a estas concentraciones estandarizadas se considera extremadamente rara<sup>8</sup>.

Existen cientos de alérgenos comerciales disponibles, aunque siempre hay que parchear además los productos sospechosos que utiliza el paciente.



## Almacenamiento y estabilidad

Los alérgenos deben ser almacenados a 4 °C, en las jeringas bien cerradas y protegidos de la luz. Existen alérgenos con alta presión de vapor, como fragancias, acrilatos e isocianatos, que deben ser renovados con mayor frecuencia y bajo estrictas condiciones de almacenaje. Las baterías de estos alérgenos deben ser cargadas inmediatamente antes de ser aplicadas, ya que si se cargan con mucha antelación en el soporte y se dejan a temperatura ambiente, la concentración del alérgeno puede disminuir<sup>9,10</sup>. En el caso de algunos diisocianatos, se recomienda el almacenamiento a -18°.

Es importante respetar la fecha de caducidad.

## Dosis por unidad de área

Un factor crítico para provocar sensibilización y desencadenar alergia de contacto es la «dosis por unidad de área». Es importante aplicar la cantidad correspondiente para cada cámara del soporte de manera que quede cubierta, pero que, al aplicarla en la espalda, no exceda el tamaño de la cámara. Por ejemplo, para Finn Chambers® 8 mm se debe aplicar 20 mg de alérgeno (aproximadamente 40 mg/cm<sup>2</sup>). Los líquidos se pueden cargar con micropipeta, que es el modo más preciso (aproximadamente 15 µl de líquido), o por goteo, en la cámara o en el papel de filtro, retirando el exceso con un papel de filtro.

## Preparación

La preparación de los alérgenos en el soporte se puede realizar pocas horas antes excepto la batería de fragancias, acrilatos, isocianatos y los alérgenos en vehículos líquidos, que hay que cargar inmediatamente antes<sup>10</sup>.

## Sitio anatómico de aplicación

La parte superior de la espalda se describe como idónea por ser una superficie plana adecuada para ocluir y lo suficientemente grande como para aplicar un gran número de sustancias. No está expuesta al sol de manera habitual, se afecta menos por enfermedades cutáneas y es poco accesible al rascado.

Se pueden utilizar otras superficies si la espalda no es suficiente o está afectada por enfermedades, cicatrices o tatuajes extensos.

Se han descrito diferencias anatómicas en la reactividad a las pruebas. Por ejemplo, el antebrazo es menos reactivo que la espalda para algunos alérgenos como el níquel<sup>11</sup>.

Se debe evitar la línea media dorsal (corredora vertebral), pliegues cutáneos u otras zonas cóncavas por mayor riesgo de despegamiento de los parches.

Se recomienda realizar un «mapa de la espalda» donde se representen con rectángulos las baterías aplicadas. Esto es fundamental para poder realizar correctamente la lectura, especialmente cuando se aplican múltiples alérgenos. También permite trabajar de manera coordinada con el resto del equipo sanitario; y para identificar posibles reacciones tardías. Resulta útil en la sistemática de trabajo destinar en todos los pacientes, si es posible, la misma ubicación para cada panel e ir colocándolos siempre con un criterio, por ejemplo, de izquierda a derecha o de arriba hacia abajo. Esto implica menor probabilidad de error cuando se lleva a cabo la lectura.

Para cada batería se preparan «hojas de lectura» donde en una columna figuren los alérgenos en el orden que se encuentran en la batería, y en otras dos o tres columnas, cada una de las lecturas donde se apuntarán los resultados de cada alérgeno.

## Tiempo de oclusión

El tiempo de oclusión establecido es de dos días. Se ha observado que con un día de oclusión hay menor cantidad de positivos para algunos alérgenos como el níquel. Reduciendo el tiempo de oclusión e incrementando la concentración se podrían conseguir respuestas similares, pero esta estrategia no está estandarizada. No se recomienda mayor tiempo de oclusión.

En los casos de eczemas graves, con sospecha de sensibilización a alérgenos fuertes, como la parafenilendiamina, se ha propuesto realizar oclusiones breves (30 min a 2 horas) con el fin de reducir la intensa reacción inflamatoria de la prueba. Por ejemplo, para algunos fotoalérgenos como el ketoprofeno se ha descrito que la oclusión de 1 hora puede ser efectiva. La oclusión con alérgenos no estandarizados con riesgo de sensibilización activa como las plantas debe reducirse a 1-2 horas.

## Tiempos de lectura

El día en que se aplican las pruebas es considerado el día cero (D0) y el día en el que se retiran es el día 2 (D2).


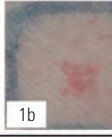

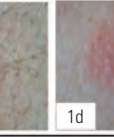
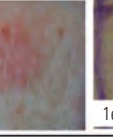


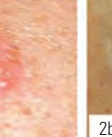










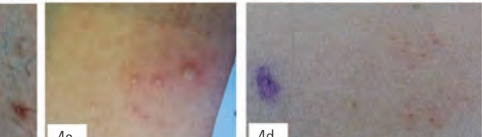
Es muy recomendable esperar 1 hora tras retirar los esparadrapos y soportes antes realizar la lectura, ya que el eritema inmediato producido por efecto de la presión y/o la tracción del esparadrappo sobre la piel puede ocasionar dificultades de interpretación. Se deben realizar marcas de referencia, con un rotulador dermográfico, delimitando el borde exterior de los distintos paneles para poder ubicar las distintas positividades en nuestro «mapa». Algunos expertos utilizan tiritas tipo SteriStrip® para marcar las esquinas de las zonas donde estaban ubicados cada uno de los distintos paneles. Marcar con azul de metileno usando bastoncillos es especialmente práctico (más económico y duradero y con

menos posibilidad de emborronar). No es recomendable indicar al paciente que se repase las marcas porque es posible que lo haga de forma incorrecta. Se le ha de recomendar que las cuide, pero no las modifique.

Se recomienda realizar una fotografía panorámica de la espalda el D2, que permitirá realizar las lecturas sucesivas si las marcas se borrarán por alguna circunstancia y para realizar lectura de reacciones tardías

Las lecturas pueden realizarse en varios momentos con distintos grados de eficacia. Se requieren al menos dos lecturas.

- Óptima: D2, D3 o D4 y D7. Realizar tres lecturas en este intervalo permite observar la evolución de las reacciones y discriminar entre irritativas y alérgicas. Es la combinación que detecta el mayor número de reacciones. La lectura en D7 puede detectar entre el 7 y 30% de positividades adicionales y es recomendable hacerla de forma presencial. La valoración de reacciones en las pruebas epicutáneas por medio de fotografías en D7 se debe reservar exclusivamente a situaciones en las que por diversos motivos la consulta presencial no sea factible<sup>13</sup>.
- Alternativa válida: D3 o D4 y D7. Realizar dos lecturas iniciándolas a las 72 o 96 horas no permite corroborar si los parches se encuentran bien adheridos ni ver la evolución para diferenciar una reacción irritativa o alérgica. Sin embargo, es útil para estudiar alérgenos con reacciones tardías.
- Aceptable: D2 y D3 o D4 (preferiblemente D4). Es útil porque se pueden retirar los parches y realizar la primera lectura el mismo día (D2), pero se pueden perder reacciones tardías.
- D4 solo. No recomendado como rutina. Si bien D4 es el día en el que se encuentra el mayor número de positividades, realizar esa lectura sola no es apropiado. Se debe reservar para

Valoración/Símbolo	Morfología					
R. negativa: –	Ausencia de reacción					
R. dudosa: ?– (eritema)						
RP. débil: + (eritema, infiltración, posible pápula)						
RP. fuerte: ++ (eritema, infiltración, pápula, vesículas)						
RP. extrema: +++ (intenso eritema, infiltración, vesículas coalescentes)						
R. irritativa: RI (varias morfologías, p. ej. efecto champú, ampolla, necrosis)						

**Figura 1.** Criterios de lectura de la prueba del parche del ICDRG con imágenes de diferentes tipos de reacción positiva (RP). **1a-1f:** RP débil; **2a-2d:** RP fuerte con eritema e infiltración; **2b:** RP fuerte pustulosa; **2c y 2d:** RP fuerte con múltiples vesículas; **3a-3e:** RP extrema con eritema, infiltración, y/o vesículas coalescentes; **3c:** RP extrema ampollosa sobre base infiltrada; **4a-4d:** reacción irritativa (**4a:** efecto «champú»; **4b:** efecto «borde» o edge; **4c:** reacción pustulosa; y **4d:** efecto champú leve con pigmentación discreta, pequeñas costras y superficie áspera al tacto).

circunstancias excepcionales en las que solo sea factible una visita. En esta modalidad, el paciente o sus familiares retiran los parches.

### Morfología de las pruebas

La lectura de las pruebas del parche se basa en la inspección y palpación de la reacción (eritema, infiltrado, pápulas y vesículas). Los criterios de lectura según el *International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG) están representados en la

figura 1. Según estos, la reacción se puede clasificar en: negativa, dudosa y positiva según tres intensidades, e irritativa.

- Reacción negativa: ningún hallazgo.
- Reacción dudosa: en ocasiones una reacción dudosa puede ser clínicamente relevante en el paciente y se requieren más investigaciones. Las alternativas son repetir la prueba con la misma sustancia a diferentes concentraciones o bien realizar un ROAT. Una reacción dudosa presente en varias ocasiones, o en dos puntos en la espalda (p. ej., cuando

una misma sustancia está en varias baterías), o reacciones dudosas para dos alérgenos relacionados debería inducir a interpretarla como positivo débil. Por ejemplo, una reacción dudosa a lanolina en la batería estándar y a la vez con amerchol-L101 en la batería de cosméticos o una reacción débil a la vez a decilglucósido y al lauril poliglucósido apoyarían la idea de que verdaderamente se trate de reacciones positivas débiles (*double check*).

- Reacción positiva: la reacción positiva puede ser débil, fuerte y extrema según la intensidad.
- Reacción irritativa: una reacción irritativa puede, en ocasiones, ser clínicamente indistinguible de una reacción alérgica y, en ocasiones, pueden coexistir. El diagnóstico se apoya en la suma de varias características y en la experiencia del clínico. La reacción irritativa se suele limitar al sitio de aplicación del alérgeno; aparece y se resuelve con rapidez; se va atenuando progresivamente desde un eritema leve en las lecturas iniciales (*decrescendo*); es áspera a la palpación. Hay que tener en cuenta que existen alérgenos con más tendencia a provocar reacciones irritativas como el peróxido de benzoilo, el propilenglicol o la cocamidopropilbetaína.
- Puede tener diferentes morfologías:
- Efecto «champú» o «en papel de fumar». Se observan márgenes abruptos y apergaminamiento de la piel.
- Efecto «borde». Reacción irritativa generalmente por un alérgeno líquido que se deposita en el borde de la cámara. En ocasiones, algunos alérgenos pueden ocasionar reacciones verdaderamente alérgicas con esta morfología como los corticosteroides: por su efecto antiinflamatorio o vasoconstrictor.
- Reacción «ampollar». Puede tratarse tanto de una reacción alérgica intensa

como de una reacción irritativa fuerte.

- Reacción purpúrica. Ocurre con algunas sales metálicas como el cloruro de cobalto.

- Reacción folicular.
- Reacción pustulosa. Ocurre con metales como cromo, cobalto y níquel.

Se muestran en la figura 2 diferentes morfologías de pruebas con la evolución en diferentes tiempos de lecturas.

## OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

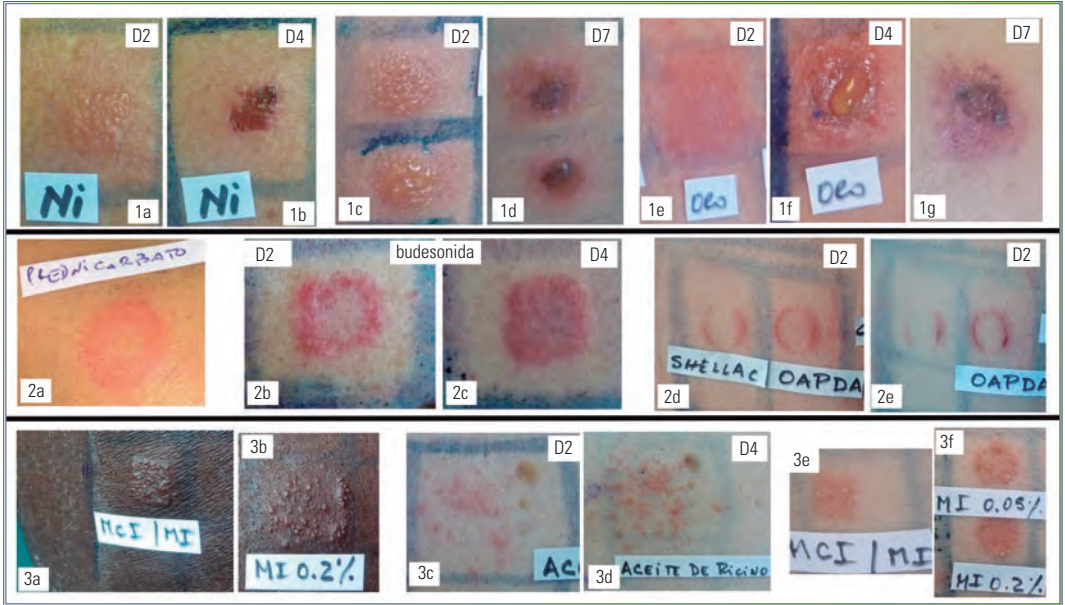
### Test de aplicación abierta repetida

Exposición estandarizada imitando una situación de uso sin ocluir con la finalidad de desencadenar la DAC en el área del test. Es útil para aclarar la relevancia de las pruebas del parche dudosas con productos no estandarizados, por ejemplo, cosméticos. A veces, la sensibilización a un producto solo puede ser confirmada mediante este método (en casos de pruebas del parche negativas con un producto muy sospechoso). Es muy útil en la práctica clínica y se puede realizar también en estudios experimentales<sup>14</sup>.

El método consiste en aplicar dos veces al día durante 21 días en una zona de 5 x 5 cm en la cara volar del antebrazo una cantidad de sustancia suficiente para cubrir el área de la prueba.

La lectura y evaluación: la prueba se considera positiva cuando en la zona aparece una reacción en cualquier día a lo largo de ese intervalo. Un test negativo no excluye una DAC relevante para esa sustancia. En caso de una alta sospecha, se debe extender la aplicación a cuatro semanas. En ocasiones, una reacción positiva se inicia con pápulas foliculares. Existe una escala para evaluar más objetivamente las reacciones a esta prueba<sup>15,16</sup> (Tabla 3).

La desventaja de este procedimiento es que requiere de la colaboración disciplinada



**Figura 2.** Diferentes tipos de reacciones en las pruebas de parche. En la fila 1 se pueden observar diferentes lecturas de 3 alérgenos distintos en diferentes momentos. **1a y 1b:** reacción fuerte a sulfato de níquel en D2 y D4 respectivamente. Se puede observar una costra hemática en D4 y una rápida evolución que denotan cierto componente irritativo. **1c y 1d:** reacciones fuertes en las lecturas en D2 y D7. A los 7 días, a pesar de existir costra, aún persiste importante componente inflamatorio. **1e, 1f y 1g:** evolución progresiva de una reacción alérgica extrema. En la fila 2 se observan diferentes pruebas con efecto «halo», «borde» o edge. **2a, 2b y 2c:** reacciones alérgicas a corticoides como prednicarbato (**2a**) y budesonide (**2b y 2c**) del TrueTest®. **2d y 2e:** efecto halo irritativo por el efecto de la presión de la cámara. **3a y 3b:** reacciones positivas fuertes a metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona y débil a metilisotiazolinona en piel negra que ofrece problemas de interpretación por mayor dificultad para objetivar el eritema. **3c y 3d:** reacción alérgica folicular vesicular/pustulosa en D2 y D4. **3e y 3f:** reacciones alérgicas con componente pustuloso en 3 pruebas positivas a isotiazolinonas en el mismo paciente.

**Tabla 3.** Escala para lectura del ROAT (test de aplicación abierta repetida)\*

Puntos para criterios del score	0	1	2	3	4
Porcentaje de área de aplicación afectada	0	1-24%	<b>25-49%</b>	50-89%	90-100%
Eritema afectación	No	<b>Parcheado</b>	Homogéneo	-	-
Intensidad de eritema	No	<b>Débil</b>	Moderado	Intenso	-
Pápulas	No	<b>&lt; 5</b>	5-10	> 10	Infiltración homogénea
Vesículas	No	<b>&lt; 5</b>	5-10	> 10	Confluyente

\*El requisito mínimo para interpretar la prueba como positiva son los 5 puntos marcados en negrita.

del paciente, que es quien tiene que ir aplicando en casa pacientemente el producto y, en nuestra experiencia, tienden a abandonar antes de tiempo o no lo aplican durante el tiempo o con la frecuencia necesarios. No debe realizarse con productos industriales en los que no haya referencia clara de la ausencia de efectos irritativos cutáneos. Con cosméticos que precisen aclarado (*rinse off*) se puede realizar un ROAT modificado, indicándose al paciente que aplique el producto y lo aclare a continuación.

### Prueba semiabierta

Se utiliza principalmente con productos aportados por el paciente con propiedades irritantes, por ejemplo, champús, detergentes, barnices, aceites de corte y algunos cosméticos. Se aplica una pequeña cantidad con un hisopo de algodón en un área de 1 cm<sup>2</sup> de la piel y se deja secar completamente, corroborando que no haya signos de urticaria de contacto, para cubrirlo a continuación con un esparadrapo poroso. Las lecturas se realizan igual que en la prueba del parche. Se pueden aplicar estos productos en la línea media dorsal (corredera vertebral) para aprovechar ese espacio donde no es recomendable aplicar los alérgenos comerciales en soporte. Una reacción a los 20 o 30 minutos es signo de urticaria de contacto<sup>17</sup>.

### Prueba abierta

Consiste en la aplicación de un producto «tal cual» o diluido sobre la piel, generalmente la cara volar del antebrazo, dejándose secar sin ocluir. Este es el test de elección para las sustancias aportados por el paciente de efecto alérgico o irritante poco conocido. La lectura se hace a intervalos de 20 min durante 1 hora. Se puede hacer una lectura en D3-D4. Un resultado negativo puede deberse a insuficiente

penetración de la sustancia aplicada, pero indica que se puede ocluir. Este tipo de prueba, menos estandarizada, debe realizarse solo por clínicos experimentados en prueba del parche y en los riesgos de aplicar determinadas sustancias/productos.

### Prueba de provocación

Se pueden realizar pruebas de provocación con los productos que utiliza el paciente para confirmar el diagnóstico en situaciones concretas, si quedan dudas tras realizarse las pruebas convencionales, por diferentes causas: nuevos alérgenos, positividades dudosas, resultados negativos con productos muy sospechosos, cuadros clínicos no eczematosos, o múltiples productos sospechosos con dificultad para determinar la relevancia específica para cada uno de ellos. Es recomendable, como en cualquier prueba de provocación, retirar el agente sospechoso para obtener la resolución clínica y, después de un tiempo prudencial, introducir nuevamente los productos en las condiciones de uso originales. Por ejemplo, en un caso de una dermatitis de contacto no eczematosa de tipo linfomatoide en una paciente con una sensibilización a hidroperóxido de limoneno presente en múltiples productos de higiene personal, con positividades débiles en las pruebas del parche, se pudo confirmar la relevancia con la prueba de provocación realizada tras varios meses asintomática con la evitación. En el ejemplo propuesto, la paciente desarrolló nuevamente una reacción de dermatitis de contacto linfomatoide con la provocación con los mismos productos, con hallazgos clínico-patológicos idénticos a los observados en la reacción inicial<sup>18</sup>.

### Prueba de fotoparche

Esta prueba está indicada principalmente en el estudio de la dermatitis fotoalérgica

de contacto donde la exposición a la radiación UV es necesaria para inducir la reacción de hipersensibilidad. También puede ayudar en el estudio de dermatitis en áreas fotoexpuestas por fotosensibilidad por medicamentos.

El método para realizar el fotoparche consiste en aplicar los alérgenos (baterías de fotoalérgenos y los productos propios que se desee investigar) por duplicado. Estos dos juegos idénticos deben estar separados entre sí y ocluidos durante uno o dos días. A continuación se retiran y uno de los dos se irradia con una lámpara de luz UVA (5 J/cm<sup>2</sup>) o con la cabina de fototerapia cubriendo muy bien la zona que no debe recibir radiación con una tela especial (tela foscurit plateada) durante el tiempo que el paciente se encuentre en la cabina. En nuestra experiencia, el uso de la lámpara pequeña de UVA usada para la fototerapia de manos y pies, puesta en vertical, es muy cómoda a este efecto. El otro juego debe quedar completamente aislado de la irradiación durante toda la semana que dura la prueba. Para que esto resulte efectivo, se debe aplicar sobre el juego no irradiado una tela opaca, protegiéndolo continuamente, ya que una mínima irradiación a través de la ropa puede alterar el resultado. Lo ideal es indicar al paciente que cada vez que tenga que desvestirse, lo haga en una zona sin ventana (la luz artificial no influye), así como cerrar las ventanas de la consulta para realizar las lecturas o realizarlas en espacios sin ventanas.

Se debe realizar la lectura inmediatamente antes y después de la irradiación (D2) y 48 horas tras la irradiación. Es recomendable realizar lecturas adicionales posteriormente<sup>19</sup>.

La lectura se realiza en función de los mismos criterios que la prueba del parche. La dermatitis fotoalérgica de contacto se define por la positividad del alérgeno en la zona irradiada y negativo en la zona no

irradiada, a diferencia de la DAC, que se caracteriza por igual positividad en ambos lados. Se recomienda aplicar ambos juegos con una técnica muy cuidadosa procurando utilizar una cantidad de producto equivalente en los dos lados. Se han comercializado jeringas que permiten aplicar una cantidad concreta y constante de producto que podrían ser muy útiles para este fin. En el momento actual, la batería estándar europea de fotoalérgenos contiene 20 alérgenos, e incluye principalmente fotoprotectores y antiinflamatorios no esteroideos junto a otras sustancias fotosensibilizantes conocidas desde hace tiempo. La batería ampliada contiene 15 alérgenos adicionales, es decir, un total de 35. Por otro lado, en el consenso europeo se enumeran otras 26 sustancias que actualmente no se comercializan en Europa, por lo que no se consideran suficientemente relevantes para ser estudiados de forma sistemática. Se recomienda realizar pruebas de contacto con alcohol cinámico y decilglucósido, para aclarar la sensibilización simultánea a estas sustancias en pacientes con fotoparches positivos para ketoprofeno y metileno bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol (Tinosorb® M), respectivamente<sup>19,20</sup>.

Se pueden utilizar baterías ampliadas de fotoalérgenos, por ejemplo, incluyendo fragancias y otros fármacos. En casos de alta sospecha, también se podría realizar irradiación con UVB. En los pacientes en los que se sospeche fotosensibilidad, se recomienda el estudio de fototest para determinar la reactividad a la luz UV el día en el que se aplican los parches y realizar la irradiación con el 75% de la dosis eritematogénica mínima que tenga el paciente en ese momento.

### **Prueba del parche con productos propios**

La prueba del parche con productos propios es especialmente importante en

dermatología ocupacional, ya que no disponemos de sustancias estandarizadas comercialmente para todos los alérgenos de contacto existentes. Por el mismo motivo, también es muy importante en el estudio de sensibilización a productos cosméticos, dado que la industria cosmética introduce permanentemente ingredientes novedosos y reformula sus productos de forma incesante, estando representados en las baterías comerciales de alérgenos solo una minoría de estos componentes. Además, pueden ser útiles en el estudio de tejidos, fragmentos de calzado o complementos, dispositivos médicos u otros objetos.

No todos los casos pueden resolverse con las baterías comerciales. Con esta técnica se pueden revelar nuevas fuentes de sensibilización y alérgenos previamente desconocidos que quedarían sin diagnosticar si solo realizáramos estudios con las baterías convencionales. Es una herramienta fundamental para la función de vigilancia epidemiológica que cumplimos todos los clínicos dedicados a la investigación de los casos de dermatitis de contacto.

Asimismo, las pruebas de contacto con los productos propios tienen una enorme utilidad para determinar la relevancia clínica de un alérgeno en una reacción alérgica.

Realizar pruebas con productos propios requiere experiencia y un buen entrenamiento del equipo sanitario. Siempre hay que tener en cuenta que la negatividad de un producto propio no excluye la alergia de contacto de alguno de sus componentes. Esto se debe a que la concentración del alérgeno puede estar muy baja en el producto final y causar un falso negativo. También puede ocurrir lo contrario, en el caso de sustancias irritantes, como champús o dentífricos, siendo causa de falsos positivos por reacciones irritativas.

Además, algunos ingredientes de productos propios, si están presentes a con-

centraciones muy altas, pueden dar lugar a sensibilización activa.

En caso de un resultado positivo a uno de estos productos se deben realizar pruebas de contacto en controles y con los ingredientes individuales por separado a la concentración y vehículo adecuados. Para ello es recomendable contactar con el fabricante con la finalidad de hacer pruebas con los componentes desglosados. Muchos fabricantes colaboran suministrando los componentes por separado a la concentración adecuada. Sin embargo, otros envían los ingredientes a la concentración a la que está en el producto final que podría ser demasiado baja para detectar la sensibilización y dan lugar a una prueba falsa negativa. No se debería parchear sin que el fabricante aclarase de qué material se trata y a qué concentración envía el preparado que vamos a aplicar, porque también podrían enviar la materia prima no diluida.

El dermatólogo clínico experimentado prefiere decidir las concentraciones a las que se estudian los componentes, por lo que idealmente el fabricante debería suministrar muestras de las materias primas. Con estas se realizarán diluciones *in house* a las concentraciones recomendadas en la literatura de referencia. El libro *Patch testing*, de Groot, es referente<sup>21</sup>.

Nunca se deben aplicar sustancias desconocidas por el riesgo de necrosis, escaras, alteraciones de la pigmentación, sensibilización activa y posibles efectos sistémicos por absorción percutánea.

Los ácidos fuertes, álcalis, químicos muy tóxicos y productos sin información suficiente no deben ser testados.

En los casos en los que las pruebas resulten negativas con un producto muy sospechoso y sus ingredientes individuales, existen diversas estrategias que podrían llevarse a cabo para profundizar en el estudio como: ROAT, prueba de provocación, o



bien repetir la prueba del parche al poco tiempo para provocar un efecto *booster*.

La industria introduce nuevos compuestos químicos permanentemente para mejorar las propiedades de los productos, por modas o por razones económicas, por lo que es necesario disponer de las fichas técnicas/hojas de seguridad industrial de los productos que utiliza el paciente. Actualmente en el etiquetado de muchos de estos productos se incluye información completa de la composición (incluso el número CAS, *Chemical Abstracts Service*), lo que permite identificar mejor las sustancias. Se recomienda incluir los nombres de los alérgenos en inglés y números CAS en el informe que se le entrega al paciente para facilitarle el cumplimiento de las instrucciones de evitación. En los casos sospechosos en los que las pruebas del parche con las baterías específicas sean negativas, es recomendable realizar pruebas con los productos diluidos a la concentración y vehículos recomendados, ya que podría tratarse de sensibilizaciones a nuevas sustancias. Nunca se deben aplicar estos productos tal cual, por el riesgo que conllevan de toxicidad y sensibilización activa. En algunos casos, sí podrían aplicarse tal cual de forma semiabierta.

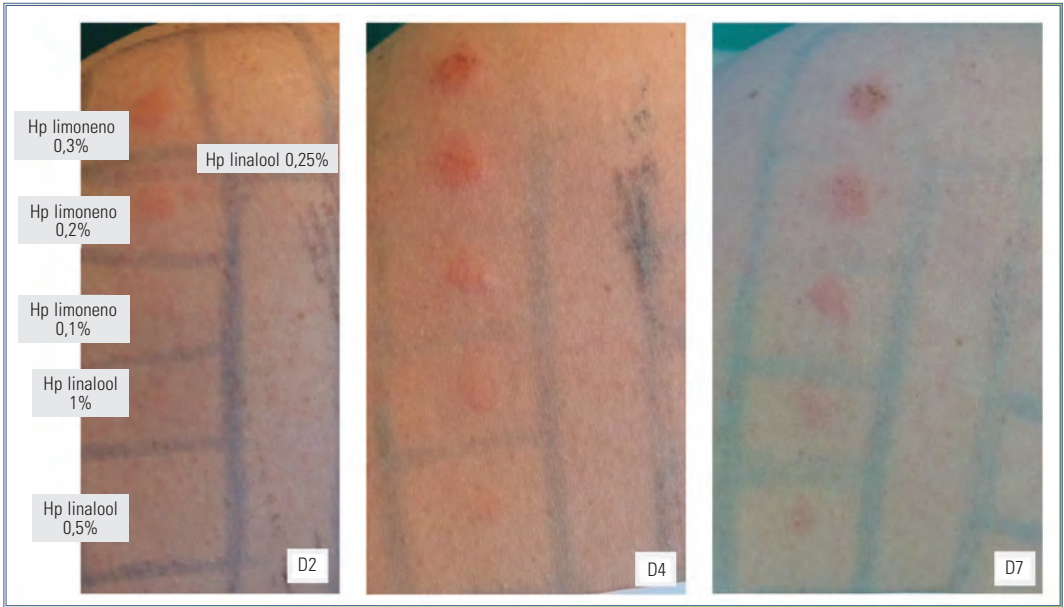
### Concentración

La elección de la concentración está basada en las características del producto (propiedades irritativas, poder sensibilizante, pH). Se deben realizar pruebas iniciales con los ingredientes que se encuentren disponibles comercialmente. Si la concentración de los ingredientes es conocida, la dilución del producto debe ser tal que ninguno de los ingredientes se encuentre por encima de la concentración recomendada para este alérgeno, si bien esto podría dar lugar a concentraciones muy bajas de

algunos ingredientes en el test y dar lugar a falsos negativos.

En el caso de alta sospecha, se recomienda realizar series de diluciones descendentes. Esta estrategia es de gran importancia si se investigan nuevos alérgenos. Las positividads a concentraciones muy bajas apoyan la naturaleza alérgica de la reacción. La fuerza de la reacción alérgica se atenúa gradualmente con concentraciones decrecientes, mientras que una reacción irritativa desaparece abruptamente cuando se baja la concentración (Fig. 3).

- Cosméticos que se aplican sobre la piel y no precisan aclarado (*leave-on*): se pueden parchear tal cual. Un resultado negativo no excluye alergia al producto por varias razones: la sustancia puede estar a muy baja concentración o tener efecto antiinflamatorio (como los corticosteroides).
- Cosméticos que precisan aclarado (*rinse-off*): p. ej., champú, gel de baño, etc. Se deben testar semiabiertos o en prueba del parche diluidos al 1-10%.
- Fluidos de corte: se deben diluir en el lugar del trabajo antes de ser utilizados. Pueden estar sucios y la concentración puede no ser exacta de acuerdo con las recomendaciones de uso. Los principales alérgenos son los conservantes, emulsionantes, antioxidantes y derivados de aceite de corte puro. Aunque es más seguro utilizar productos puros no usados y preparar las diluciones en el departamento se podrían perder algunos alérgenos, como impurezas; productos de transformaciones químicas; sustancias como conservantes o fragancias que se agregan posteriormente al circuito de la maquinaria, por ejemplo, para enmascarar olores. Por ello, es recomendable realizar pruebas con el fluido usado tomado directamente de la máquina, así como diluciones del producto fresco.



**Figura 3.** Pruebas de parche con hidroperóxidos de limonene a 3 concentraciones diferentes (0,3%, 0,2% y 0,1%) y de hidroperóxidos de linalool a 3 concentraciones (1%, 0,5% y 0,25%) con lecturas en 3 momentos (D2, D4 y D7) en un mismo paciente. Se puede observar un incremento progresivo en el número de positividades y en la intensidad de las reacciones. La progresión «in crescendo» y la intensidad dosis-dependiente denotan claramente una reacción de etiología alérgica.

- Aceites de corte (frescos y usados): se deben diluir al 50% en aceite de oliva.
- Materiales sólidos (papel, textiles, plásticos, gomas, elementos metálicos de bordes romos, polvo de madera, etc.): se pueden aplicar tal cual.
- Materiales en polvo (polvo del suelo, raspaduras/virutas y pequeñas piezas): se pueden aplicar en las cámaras del soporte humedecidas previamente en agua o solventes orgánicos.
- Piezas grandes (guantes, textiles, etc.): se pueden aplicar en prueba semiabierta cubiertas con esparadrapo sin soporte. Las pruebas pueden ser negativas si hay cantidad insuficiente de alérgeno liberado en la piel. Se deben diferenciar los efectos de la presión, o pequeños traumatismos mecánicos de las verdaderas reacciones alérgicas.
- Plantas: existen varios alérgenos de plantas disponibles comercialmente como las lactonas sesquiterpénicas, la primina o el dialil disulfuro. Las plantas se pueden aplicar frescas o secas tal cual, siempre que la identidad botánica sea conocida. Algunas plantas son irritantes. Se recomienda aplicar las diferentes partes: flor, hoja y tallo por duplicado uno con una gota de solución salina y otro con etanol (algunos componentes alérgicos pueden ser solubles en agua y otros en alcohol). Las maderas tropicales también pueden ser fuertemente irritantes o sensibilizantes. En nuestra experiencia, la oclusión convencional durante 48 horas conlleva un alto riesgo de sensibilización activa, entre otros efectos secundarios (reacción irritativa, reacciones ampollas, cambios pigmentarios),

por lo que es recomendable reducir el tiempo de oclusión a 1-2 horas, y solo si fuera negativo y la sospecha muy elevada prolongar la exposición.

### **Vehículo**

La elección del vehículo depende de las características del producto, solubilidad y pH. Cuando el químico es soluble en agua es importante comprobar el pH antes de aplicar. Los productos con pH neutro (pH 4-7) se pueden diluir en agua destilada. Para testar sustancias ácidas o alcalinas se recomienda tamponar con *buffers* para reducir la irritación, lo que permitirá utilizar concentraciones más altas. Se utilizan *buffers* ácidos para las sustancias alcalinas (pH > 9) y *buffers* alcalinos para sustancias ácidas (pH < 4) con monitorización del pH. Las sustancias insolubles en agua se diluyen habitualmente en vaselina. Otras alternativas son la acetona, el etanol, el aceite de oliva y la metiletilcetona.

### **Extractos y cromatografía**

La aplicación de extractos de baños ultrasónicos es una excelente alternativa en el caso de materiales sólidos. Se colocan pequeñas piezas del material en agua o solventes orgánicos (etanol, acetona o éter), se realizan los extractos en un dispositivo de limpieza ultrasónico y, finalmente, son filtrados.

Se pueden realizar pruebas del parche con el cromatograma de capa fina de extractos de productos tales como textiles, plásticos, alimentos, plantas, perfumes, medicamentos y grasas.

### **Preparación de los materiales del test**

Es recomendable utilizar recipientes, jeringas, mezcladores y espátulas descartables para preparar las sustancias del test.

Los materiales sólidos en forma de cristales o polvo pueden ser molidos con un mortero.

Los líquidos se pueden diluir con jeringas o pipetas y el porcentaje viene dado en unidades de volumen (vol/vol). Para los sólidos dispersos en un vehículo, el porcentaje es dado en términos de peso. Es preciso realizar una mezcla cuidadosa para conseguir una distribución homogénea del alérgeno en el vehículo. Se pueden preparar diluciones seriadas de estas mezclas. Las sustancias del test deben almacenarse en el congelador en contenedores o jeringas cerradas correctamente.

## **EVALUACIÓN FINAL: DIAGNÓSTICO Y RELEVANCIA CLÍNICA**

El diagnóstico de DAC es un proceso con dos escalones principales:

- Demostrar la sensibilización.
- Valorar la relevancia clínica.

La relevancia clínica se define como la existencia de exposición a la sustancia y la presencia de una dermatitis que se explique por: la exposición, por un lado, y el sitio anatómico y la evolución, por otro.

Las positividades en la prueba de contacto, descartada la posibilidad de irritación, solo implican que existe sensibilización. El siguiente paso es determinar su relevancia, esto es, si se ha producido exposición a la sustancia y si esta ha causado la aparición de las lesiones de dermatitis de contacto. Para ello es preciso valorar en qué momento llegó el paciente a sensibilizarse y de qué modo, las posibles fuentes de exposición pasada y presente al alérgeno, la correspondencia entre los mecanismos de exposición, la distribución topográfica y temporalidad de reacción (si la distribución y morfología de las lesiones se circunscribe al área de contacto y si existe una relación temporal entre la exposición a la sustancia y su aparición).

La relevancia de una prueba puede ser: presente, pasada o desconocida.

Si existen reacciones cruzadas con otras sustancias, no es necesario demostrar la exposición previa a dicha sustancia.

El número de alérgenos capaces de desencadenar reacciones es extenso y creciente, superando al número limitado de alérgenos comerciales que se aplican en las pruebas. La dermatitis de contacto nunca puede ser completamente descartada, puesto que es posible que los alérgenos responsables de la reacción no se hayan testado por no estar disponibles o no ser conocidos. Debe tenerse presente esa posibilidad, en casos en los que la prueba sea dudosa o negativa, cuando la sospecha de DAC sea alta. En un informe se deben evitar términos taxativos del tipo «se descarta etiología alérgica», en favor de otros más flexibles («no existe evidencia de etiología alérgica con las pruebas realizadas» o «no existe evidencia de sensibilización a los alérgenos testados»).

### Herramientas en la valoración de la relevancia clínica actual

Una vez más la historia clínica es crucial y hay que valorar de manera sistemática el uso de diferentes fuentes en relación con el alérgeno en investigación. Por ejemplo, si son positivos los anestésicos tópicos, se debería preguntar sobre el uso de tratamientos tópicos antiinflamatorios o fórmulas magistrales para aftas/estomatitis.

Se debe buscar el alérgeno positivo entre los ingredientes de los productos que aporta el paciente mediante la lectura del etiquetado, teniendo en cuenta que no siempre el nombre del alérgeno coincide con el que consta en el etiquetado en los productos cosméticos. Cada sustancia suele tener múltiples sinónimos. En los productos cosméticos, los ingredientes

figuran en la base de datos de la normativa europea de Cosméticos, bajo el nombre INCI (*International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*). Los alérgenos de productos medicamentosos generalmente tienen el nombre químico o el *International Nonproprietary Name* (INN).

En algunos casos son varios nombres los que debemos localizar y enseñar a buscar a nuestros pacientes. Por ejemplo, un mismo alérgeno en cosméticos, en medicamentos tópicos y en alimentos puede tener una diferente denominación. Así ocurre con los parabenos (en cosméticos figura con el nombre INCI metilparabeno; en medicamentos consta como metil 4-hidroxibenzoato; y en alimentos procesados, como E-218) o los galatos (p. ej., el octil galato en cosmética se designa con el nombre INCI caprilil galato y en alimentos como E-311).

Así, los alérgenos denominados por las casas comerciales *oakmoss absolute*, bronopol o Lyrall<sup>®</sup> son designados en los cosméticos por sus nombres INCI (*Evernia prunastri lichen extract/extracto de Evernia prunastri*, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol; e hidroxiiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído, respectivamente).

Afortunadamente, desde el año 2004, la regulación de los detergentes de uso doméstico introduce la obligatoriedad de declaración de conservantes y fragancias en el etiquetado, de forma análoga a los productos cosméticos. Desde 2013, también en la directiva de seguridad de los juguetes se introduce para las fragancias la misma normativa que en cosméticos en cuanto a la denominación. Esto facilita la labor de diagnóstico del médico y de prevención secundaria para el paciente alérgico.

Existen *spot tests* para valorar la exposición, de manera sencilla y rápida a algunos alérgenos como el níquel (test de la dimetilglioxima), el cromo (test de difenilcarbazida), el cobalto y el formaldehído.

El test de la dimetilglioxima es el mejor validado, presentando una alta especificidad (97,5%) y una moderada sensibilidad (59,3%)<sup>22</sup>. En casos de sospecha de exposición ocupacional, puede ser realizado directamente en la piel de las manos<sup>23</sup>.

Existen pruebas químicas más sofisticadas (p. ej., métodos cromatográficos), que pueden determinar la presencia de una determinada sustancia en un objeto, por medio tanto de métodos cualitativos como cuantitativos. Desafortunadamente, no están disponibles en la práctica clínica habitual.

Para valorar la relevancia clínica son muy útiles la prueba del parche y/o el test de uso con los productos o sus extractos. Si bien, si son negativas, aquella no se excluye de forma completa. Si no se puede establecer la relevancia se valora como una prueba con relevancia desconocida.

## Clasificación de la relevancia clínica

### *Pasada*

Refleja un episodio pasado de dermatitis de contacto por exposición a ese alérgeno, sin relación con el motivo de consulta actual que motiva las pruebas. El ejemplo clásico es un test positivo para níquel en un paciente con historia pasada de eczema en relación con pendientes de bisutería al que se le está investigando por otro eczema. Por tanto, la relevancia pasada se basa principalmente en la historia previa del paciente.

### *Desconocida*

No se puede establecer la relevancia. Es decir, no se determina que el resultado no es relevante, sino que con las pruebas realizadas no ha sido posible asegurar que lo sea. Las razones para no encontrar relevancia son múltiples:

- No haberse detectado fuentes de exposición a la sustancia en cuestión.
- Sustancia muy ubicua, por lo que el contacto con ella no se pueda aclarar bien en la historia.
- Desconocimiento porque el paciente no facilita información suficiente deliberadamente o por ignorancia, o por falta de habilidad del dermatólogo en realizar las preguntas apropiadas.
- El paciente no se ha expuesto a una cantidad suficiente de la sustancia (podría ser que el contacto lo hubiera tenido solo con una sustancia con reactividad cruzada y con diferentes usos).
- El paciente nunca ha desarrollado dermatitis conocida causada por la sustancia.
- El paciente está sensibilizado a múltiples alérgenos y ha entrado en contacto con varios de ellos, siendo muy difícil determinar la responsabilidad relativa de cada uno de ellos.

Valorar la relevancia es un proceso complicado que consume gran esfuerzo y tiempo. El término relevancia «desconocida» debe ser tomado con mucha cautela y solo efectuarse cuando se haya completado una investigación detallada de las posibles fuentes de exposición.

Esta investigación debe incluir una historia clínica de exposición somera, test de uso, *spot tests*, y ocasionalmente, análisis químicos y visitas al centro de trabajo.

### *Presente posible*

Se establece cuando el paciente tiene una prueba positiva, está expuesto a productos que sabemos que pueden contener dicha sustancia, pero no podemos confirmarlo.

### *Presente probable*

Se establece cuando el paciente tiene una prueba positiva, el paciente está expuesto a productos que contienen dicha sustancia y lo podemos verificar.

### **Presente definitiva**

Se establece cuando el paciente tiene una prueba positiva para un alérgeno dado, estuvo expuesto a un producto en el cual podemos corroborar la presencia de dicha sustancia y tras evitar la exposición se produce la curación (especialmente si la reexposición provoca una recurrencia de la reacción tras un periodo libre de síntomas: estrategia *stop* y *re-start*).

### **INTERPRETACIÓN DE PRUEBAS DUDOSAS**

Cuando valoramos una reacción como dudosa significa que su morfología no está clara entre «irritativa» y «alérgica». Esto implica que se deben realizar nuevas investigaciones. La concentración de la prueba podría ser muy baja y, si se aumentara, se podrían obtener positividades más claras con relevancia actual. Por ejemplo, si el formaldehído se aplica en la prueba del parche al 1% en lugar de al 2% se pueden perder una alta proporción de reacciones positivas clínicamente relevantes. Esto sucede ocasionalmente cuando se realizan pruebas del parche con cremas que contienen formaldehído.

Un resultado débil en la prueba del parche se puede atribuir también a una reacción cruzada con otra sustancia, que es el sensibilizante primario. En los casos de reacciones dudosas secundarias a bajas concentraciones de la sustancia se pueden obtener respuestas claramente positivas a concentraciones mayores al realizar pruebas del parche con una serie de diluciones.

### **INTERPRETACIÓN DE PRUEBAS NEGATIVAS**

En aquellos casos en los que existe una alta sospecha de sensibilización a una sustancia determinada (particularmente en

pruebas con sustancias no estandarizadas), se debe considerar la posibilidad de un falso negativo. Esto se podría deber a una baja concentración, a un vehículo o técnica inadecuados, por lo que el test debería ser repetido y complementado con otras técnicas (ROAT, test de uso, pruebas del parche con ingredientes individuales a concentraciones apropiadas, repetir la prueba del parche para estimular un efecto *booster*, foto-parche, etc.).

Se ha sugerido que el *stripping* con el esparadrapo previo a aplicar los alérgenos puede incrementar la sensibilidad de la prueba, si bien también puede desencadenar falsos positivos por irritación. También existe la posibilidad de que la sustancia no se haya incluido en las pruebas, por ejemplo, por no haber sido suministrada por el fabricante. O bien, como sucede en los cosméticos, que el paciente esté sensibilizado a un compuesto secundario a reacciones metabólicas que suceden durante la fabricación, almacenamiento o manipulación (oxidación, hidrólisis, etc.), y no se esté estudiando porque no sea conocido o no esté disponible. Esto ha sucedido durante años con alérgenos tan prevalentes como los hidroperóxidos de limoneno y linalool, que no se identificaban al realizarse pruebas solo con las moléculas no oxidadas de bajo poder sensibilizante. Ya hay evidencia de que lo mismo está ocurriendo con otros terpenos como el geraniol, el linalil acetato y potencialmente con otras muchas fragancias de uso frecuente.

### **DIAGNÓSTICO FINAL**

Si se detecta relevancia clínica actual se establece el diagnóstico de DAC.

La sensibilización de relevancia desconocida también debe reflejarse en el informe acompañada de instrucciones de evitación. Es posible que el paciente tolere la sustancia en una determinada fuente de

exposición, pero una exposición a concentraciones mayores, o repetitiva o agregada (en distintas fuentes de forma simultánea) o en condiciones de piel enferma o a través de mucosas, podría potencialmente desencadenar una reacción grave y el paciente debe ser conocedor del riesgo.

## **INFLUENCIA DE FACTORES INDIVIDUALES**

Muchos factores pueden debilitar la respuesta de la prueba, como algunos fármacos, inmunosupresión, exposición a luz UV y bronceado, dando lugar a falsos negativos. A su vez, otras circunstancias pueden incrementar la respuesta, como por ejemplo una dermatitis activa en ese momento localizada en la zona de aplicación de las pruebas (que podría ser subclínica) o a distancia.

### **Inmunosupresión**

El contexto de inmunosupresión en pacientes con diversas enfermedades de base puede condicionar la capacidad de sensibilización por contacto.

### **Medicación inmunosupresora**

Existe poca información en relación con los efectos de los agentes inmunosupresores (como corticosteroides, azatioprina, ciclosporina, metotrexato, etc.) en las respuestas a la prueba del parche. Por ejemplo, el número e intensidad de las reacciones a las pruebas desciende significativamente en pacientes tratados con dosis de prednisolona superiores a 20 mg.

En la práctica clínica, para muchos pacientes puede ser muy difícil o casi imposible suspender un tratamiento inmunosupresor para realizar las pruebas por presentar brotes graves de eczema de curso continuo. En tales circunstancias se puede valorar realizar las pruebas durante

el tratamiento, intentando reducir en lo posible la dosis y teniendo en cuenta que pueden producirse falsos negativos (por la inmunosupresión) y falsos positivos y reacciones de tipo *angry back* (por dermatitis activa). En ocasiones, a pesar del tratamiento inmunosupresor, las pruebas pueden dar lugar a resultados positivos.

Cuando es posible suspender el inmunosupresor, se recomienda hacerlo durante un periodo de tiempo previo a las pruebas de 5,5 veces la vida media del fármaco<sup>1</sup>.

Los antihistamínicos y el cromoglicato de sodio no parecen influir en las pruebas del parche. Los corticosteroides tópicos, en general, no afectan el resultado a menos que se apliquen en la zona de las pruebas. No obstante, la absorción percutánea es posible en caso de aplicación previa de cantidades abusivas de corticosteroides tópicos potentes durante periodos prolongados de tiempo, sobre todo en poblaciones más vulnerables como los ancianos.

### **Fotoexposición**

La exposición a luz solar, cabinas de bronceado o fototerapia pueden reducir la frecuencia e intensidad de las reacciones en pacientes sensibilizados.

### **Dermatitis atópica y eczema activos**

La interpretación de las pruebas en pacientes atópicos puede ser extremadamente difícil, especialmente durante los brotes, por la hiperreactividad cutánea con el consiguiente riesgo de desarrollar falsos positivos y reacciones tipo *angry back*. No obstante, la DAC y la dermatitis atópica son procesos que a menudo coexisten. La presencia de una sensibilización en estos pacientes puede conducir a un control inadecuado de su enfermedad de base, con agravamiento del prurito, una disminución notable de la calidad de vida y a

la necesidad de emplear fármacos sistémicos. Por este motivo, se debe realizar estudio de pruebas del parche a los pacientes con dermatitis atópica en las situaciones de: gravedad, refractariedad a los tratamientos convencionales, distribución atípica, inicio en la etapa adulta, previamente al inicio de tratamientos sistémicos, afectación en las manos o connotaciones ocupacionales.

## GRUPOS ESPECIALES

### Niños

La DAC en niños se considera infradiagnosticada. Muchos médicos, incluidos dermatólogos experimentados y dermatopediatras, cuando se enfrentan a niños con eczema consideran la dermatitis atópica como la única opción diagnóstica. Sin embargo, la DAC puede afectar también a este grupo de edad, tanto a pacientes atópicos como no atópicos. Las pruebas de contacto en niños se consideran seguras y deben siempre realizarse ante una sospecha de DAC.

La técnica es idéntica a la descrita en los adultos. El principal problema que se plantea es la escasez de espacio en la espalda para aplicar los alérgenos, la gran movilidad y posible falta de colaboración, principalmente en los niños más pequeños. Se recomienda en los niños menores de 6 años realizar un vendaje en ocho para limitar los movimientos y que no se despeguen los soportes. Las limitaciones de espacio obligan a realizar una selección de los alérgenos y, en ocasiones, ampliar el estudio con parches adicionales en otro momento posterior. Se puede considerar evitar algunos alérgenos fuertes con fuentes principalmente laborales y con riesgo de sensibilización activa, como la resina epoxi o la parafenilendiamina PPD siempre si, en función de la historia clínica, se

descarta razonablemente exposición a otras fuentes u otros miembros de la familia. En los casos de DAC por tatuajes de henna negra, la realización de pruebas del parche con PPD es imprescindible para confirmar el diagnóstico y determinar si existen reacciones cruzadas. En niños, en estos casos, se pueden realizar de manera segura evitando positividad intensa innecesarias, simplemente limitando el tiempo de oclusión del alérgeno PPD a 2 horas en lugar de 48 horas, teniendo en cuenta que la positividad puede ser más tardía y no estar presente en D2 como es habitual con tiempos de oclusión más prolongados<sup>24</sup>. Hay autores que proponen reducir la concentración del alérgeno del 1% en vaselina al 0,3%. En nuestra experiencia, es más práctico reducir el tiempo de exposición.

### Dermatitis de contacto profesional

Los pacientes con dermatitis de contacto ocupacionales requieren consideraciones especiales por sus implicaciones médico-legales y porque van a tener un impacto en el futuro laboral del paciente.

La historia clínica debe ser muy detallada en la descripción de la actividad que desarrolla el paciente en su puesto de trabajo, los productos que manipula aportando fichas técnicas y hojas de seguridad, medidas de prevención y equipos de protección empleados. En ocasiones es necesario realizar visitas al puesto de trabajo, o alternativamente, evaluar fotografías.

Actualmente, en el etiquetado de muchos productos de uso industrial se incluye información completa de la composición, incluido el número CAS, lo que permite identificar las sustancias. Es recomendable reflejar en el informe que se le entrega al paciente tanto los nombres de los alérgenos en inglés como su número CAS, para facilitar el cumplimiento de las instrucciones de



**Tabla 4.** Criterios de Mathias\*

-Clínica compatible con dermatitis de contacto
- Exposición laboral a potenciales irritantes o alérgenos cutáneos
- Distribución anatómica de la dermatitis compatible con la exposición cutánea en el trabajo
- Tiempo entre la exposición e inicio compatible con la dermatitis de contacto
- Se han excluido exposiciones no laborales como posibles causas
- Mejoría de la dermatitis al retirar la exposición
- Pruebas epicutáneas o <i>prick test</i> que impliquen una exposición laboral específica

\*Para considerar que existe relación entre un eczema de contacto y una actividad laboral concreta se requieren **al menos 4 de los 7 criterios**.

evitación. En la práctica, es útil buscar el número CAS en la base de datos de cosméticos (*CosIng*), ya que se pueden utilizar las mismas sustancias en cosméticos rotuladas con otra denominación.

En los casos sospechosos en los que las pruebas del parche con baterías específicas sean negativas, es recomendable realizar pruebas de contacto adicionales con los productos diluidos a la concentración y vehículos recomendados, ya que podría tratarse de sensibilizaciones a nuevas sustancias. Nunca se deben aplicar estos productos «tal cual» por el riesgo que conllevan de toxicidad y sensibilización activa. En los casos en los que la información disponible sobre la composición de los productos sea insuficiente, se deberá contactar con el fabricante para obtener más datos y solicitar muestras si fuera necesario.

En ocasiones, un alérgeno puede estar presente y ser relevante tanto en el ámbito ocupacional como en el no ocupacional. En estos casos, los criterios de Mathias pueden contribuir a determinar si una dermatitis tiene relación laboral<sup>25</sup> (Tabla 4).

## Reacciones medicamentosas

La prueba del parche puede ser útil en el primer paso del estudio de reacciones adversas a fármacos, que debe seguir una estructura escalonada. No obstante, en este campo no es la prueba *gold standard*. Se utiliza para reacciones a fármacos desencadenadas por reacción de hipersensibilidad retardada como las erupciones maculopapulares, el eritema exudativo multiforme, la erupción fija medicamentosa, la pustulosis exantemática aguda generalizada, el síndrome de Steven Johnson, la necrosis epidérmica tóxica y el síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Si la prueba es positiva, se evitaría realizar pruebas más complejas como la provocación, aunque si es negativa no se descarta la relación causal. Si las pruebas son positivas con diluciones *in house*, se deben validar con pruebas en controles. No es necesario realizar controles con los preparados comerciales estandarizados.

Lo ideal es realizar las pruebas entre 4 a 6 semanas después de la reacción cutánea, o incluso más tardíamente en pacientes con DRESS. La técnica es la misma que en las pruebas del parche, excepto en la erupción fija medicamentosa en la que se recomienda aplicar un parche en una zona de piel previamente afectada por la erupción además de aplicarlo como habitualmente en la espalda.

Existen pocos alérgenos medicamentosos comercialmente disponibles para la prueba del parche, incluidos algunos antibióticos, antiinflamatorios, y anticonvulsivantes, usualmente al 10% en vaselina. Por este motivo, generalmente se realizan pruebas con diluciones preparadas en la farmacia hospitalaria o en la consulta. Son de elección los polvos de administración endovenosa o procedentes de cápsulas (mejor que los comprimidos) para preparar la dilución. Cuando la concentración del

principio activo es muy baja en el fármaco del paciente, se pueden contemplar diluciones de hasta el 30%.

Es necesario sopesar adecuadamente el beneficio/riesgo de realizar este tipo de pruebas en pacientes que han presentado reacciones medicamentosas graves, por la posibilidad de desencadenar una reacción sistémica potencialmente muy grave, y siempre deben ser realizadas por profesionales expertos en un contexto hospitalario con capacidad de respuesta urgente ante las potenciales complicaciones que puedan presentarse. Algunos autores consideran que las pruebas están contraindicadas en algunas variantes de toxicodermia grave, por ejemplo, en pacientes con necrólisis epidérmica tóxica.

La sensibilidad de las pruebas del parche en pacientes con reacciones medicamentosas es variable, dependiendo del agente causante y del patrón de la erupción, oscilando entre el 20-60%. En casos negativos, posteriormente se pueden realizar *prick test*, e intradermorreacciones con lecturas inmediata y tardía y, por último, si fuera necesario, la prueba *gold standard* en reacciones a medicamentos, que es la prueba de provocación.

## **POTENCIALES EFECTOS ADVERSOS DE LA PRUEBA DEL PARCHÉ**

### **Sensibilización activa**

Según Cronin, «la sensibilización activa no es un riesgo, sino una complicación de la prueba del parche y no debería ser excusa para evitar esta investigación. El verdadero perjuicio para el paciente es no hacer la prueba».

La sensibilización activa es el efecto adverso más temible, pero muy poco frecuente. Se define como la aparición de

una prueba positiva al cabo de al menos dos semanas de haber sido aplicadas con resultado negativo en las lecturas realizadas convencionalmente. En la práctica, puede ser difícil de diferenciar de una reacción tardía. Con el fin de distinguirlas, se debe repetir la prueba, de tal modo que una reacción positiva en una segunda prueba que aparezca con una latencia más breve (entre uno y pocos días) apoyaría la posibilidad de una sensibilización activa. No obstante, en una reacción tardía, al repetir, también se puede producir un efecto *booster* (con aparición de la positividad más precozmente en la segunda prueba) o bien pueden existir diferencias temporales en la reactividad del paciente o en la técnica o factores que aumentan la penetrabilidad o influyen en la reproducibilidad de las reacciones. Existen varios alérgenos conocidos por presentar un mayor riesgo de sensibilización, como la PPD, el p-terc-butilcatecol, los acrilatos, la prímula, las plantas compuestas, las isotiazolinonas y la resina de para-terc-butilfenolformaldehído. El riesgo de sensibilización activa de los acrilatos actualmente, a las concentraciones que se utilizan, es muy inferior al descrito para las concentraciones a las que se parcheaban antiguamente, mucho más elevadas.

Las fragancias también poseen riesgo de sensibilización activa. En algunos estudios, basados en evaluar nuevas positividades en poblaciones de pacientes estudiados dos veces con prueba del parche, se ha observado que la ganancia de positividad más frecuente se observa con la mezcla de fragancias.

### **Reacciones irritativas inesperadas**

Se pueden observar reacciones irritativas en test con productos no estandarizados a pesar de la correcta dilución o la adecuada elección de la prueba a realizar.

## Cambios de pigmentación

Se puede desarrollar hiperpigmentación localizada en el sitio de aplicación de la prueba del parche como consecuencia de la inflamación (en nuestra experiencia, pigmentación postinflamatoria con signos dermatoscópicos e histopatológicos de melanofagia).

También puede observarse hipopigmentación postinflamatoria, o bien una auténtica leucoderma química por efecto citotóxico directo sobre los melanocitos, o por un fenómeno de koebnerización, en un paciente con historia personal de vitíligo.

Algunos alérgenos tienen más tendencia a provocar este tipo de reacción como la resina de para-terc-butilfenolformaldehído, p-terc-butilcatecol, las plantas o los propios acrilatos.

## Flare up de la dermatitis clínica

El término *flare up* alude a la exacerbación de la reacción de dermatitis de contacto en el periodo en que se realizan las pruebas o la reactivación de una dermatitis previa. Es reflejo de un mecanismo de dermatitis de contacto sistémica, y se ve con relativa frecuencia cuando se producen positividads intensas. Refuerza el diagnóstico y la atribución de relevancia clínica al alérgeno positivo.

## Reacciones persistentes

Las reacciones cutáneas en las zonas de aplicación de los alérgenos pueden persistir en ocasiones positivas durante varias semanas. Hay casos publicados que refieren persistencia durante más de un mes o más. Los metales, como el cloruro de oro y el tetracloruro de paladio, tienden a provocar reacciones muy persistentes con mayor frecuencia. Desde la introducción del tiosulfato sódico de oro

en el True-Test®, son múltiples las publicaciones en relación con reacciones persistentes de hasta ocho meses<sup>26</sup> en algunos casos, con características granulomatosas en la histopatología, así como reacciones tardías sin poder descartarse sensibilización activa.

## Cicatrices y escaras

Excepcionalmente pueden ocurrir secundariamente a reacciones graves (alérgicas o principalmente irritativas) o tras rascado intenso o sobreinfección. Es preciso tener especial precaución con sustancias no estandarizadas y evitar productos industriales o de composición desconocida, porque podrían contener sustancias cáusticas o productos vegetales por sus propiedades irritantes.

## Molestias subjetivas

Comúnmente se observa prurito en el sitio de aplicación de los parches. En ocasiones, el prurito puede ser consecuencia de las pruebas positivas o de la irritación causada por el esparadrapo. El prurito en la mayoría de los pacientes es más intenso inmediatamente después de retirar el esparadrapo.

## Efectos sistémicos

Cuando se llevan a cabo pruebas del parche con medicamentos hay que tener en cuenta la concentración y la posible penetración percutánea. A veces, la absorción a concentraciones suficientes puede desencadenar los efectos sistémicos propios del fármaco. Por ejemplo, Heras, et al. comunicaron el caso de una mujer estudiada con prueba del parche con zopiclona al 10% en vaselina que desarrolló somnolencia y amnesia transitorias desencadenada por la absorción del

fármaco<sup>27</sup>. Otra paciente, estudiada por DAC por buprenorfina en parche transdérmico, a quien se le indicó suspender los morfínicos por vía oral antes de las pruebas y no lo hizo, desarrolló malestar y náuseas importantes, durante las primeras 48 horas, tras aplicar los parches (observación personal).

### Urticaria por tracción

Puede ocurrir al retirar el esparadrapo y se manifiesta en forma de habones transitorios en la zona.

### Adenopatías

También se han observado adenopatías axilares transitorias en relación con pruebas intensamente positivas<sup>28</sup>.

### Fiebre

En nuestra experiencia, algunos pacientes excepcionalmente aquejan sensación distérmica. No hemos observado en la literatura precedentes, pudiendo ser manifestación de sintomatología subjetiva por parte del paciente.

### Reacciones de hipersensibilidad tipo 1

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad inmediata en forma de reacciones urticariformes e incluso anafilaxia con algunos alérgenos que tienen la capacidad dual de ocasionar tanto cuadros de hipersensibilidad inmediata como tardía. En algunas ocasiones, se trata de reacciones urticariformes de mecanismo no inmunológico, transitorias y sin trascendencia clínica (ácido sórbico, aldehído cinámico, especias), pero en otras puede ser manifestación de una verdadera reacción inmunitaria.

Por ejemplo, se ha descrito una reacción local inmediata a *Myroxylon pereirae*

y mezcla de fragancias con urticaria generalizada en una mujer atópica con episodios recurrentes de urticaria.

Otro paciente sensibilizado a aldehído cinámico (cinamal), desarrolló una reacción anafiláctica tras haberle realizado un estudio con pruebas del parche, bajo oclusión durante dos horas. En el mismo caso se había producido previamente una reacción urticarial de inicio tardío, desencadenada por la prueba del parche con la batería estándar.

El geraniol, el mentol, la vainillina y el benzaldehído también pueden ocasionar reacciones de hipersensibilidad inmediata<sup>29</sup>.

Se han descrito reacciones anafilactoides con medicamentos, sobre todo, antibióticos (penicilina, neomicina, gentamicina y bacitracina).

Con una prueba del parche con látex, una peluquera desarrolló una hora después de su aplicación prurito generalizado, náuseas, dolor abdominal y dificultad para respirar. En las pruebas solo presentaba una importante reacción habonosa en la prueba de látex. Respondió rápidamente (15 minutos) al tratamiento con adrenalina subcutánea, antihistamínicos e hidrocortisona intravenosa<sup>30</sup>.

### Reacciones alérgicas a materiales utilizados para las pruebas

Se han comunicado múltiples casos de dermatitis de contacto al aluminio de los soportes Finn Chambers<sup>®31-33</sup> y a la colofonia modificada en el Finn Chambers<sup>®</sup> Aqua y DuoDerm extrafino<sup>34</sup>.

### Fenómeno de Koebner

En paciente predispuestos pueden comprobarse, de forma infrecuente, reacciones a las pruebas con características de psoriasis, liquen plano o vitiligo.

## EDUCACIÓN DEL PACIENTE EN LAS ESTRATEGIAS DE EVITACIÓN

En el tratamiento de la DAC es clave la evitación estricta del alérgeno o alérgenos responsables. Para ello, el paciente sensibilizado debe comprender que, si bien la sensibilización permanecerá de por vida, la evitación estricta le permitirá evitar el desencadenamiento de las lesiones de dermatitis de contacto. Esta última etapa del estudio es esencial para obtener buenos resultados, por lo que se debe dedicar el tiempo suficiente para guiar al paciente en la evitación de las sustancias positivas, informándole sobre las posibles fuentes de exposición. Se le debe asesorar verbalmente y por escrito. Hay alguna evidencia de que la información por escrito puede ser superior a la información oral en vistas a la percepción del paciente<sup>1</sup>. Sin embargo, en nuestra experiencia, dado que el estudio consta de varias visitas, consideramos que es necesario involucrar al paciente permanentemente en su aprendizaje, solicitar que colabore activamente en la búsqueda de fuentes de exposición y corroborar en visitas sucesivas (al menos una posterior a las pruebas) que el paciente ha comprendido bien las instrucciones, las cumple y esto le supone una mejoría significativa de su cuadro clínico.

Así, por ejemplo, es muy importante instruir al paciente en la lectura de los listados de ingredientes en el etiquetado. Se ha observado que la mitad de los pacientes alérgicos a ingredientes cosméticos tienen grandes dificultades para la interpretación de las etiquetas por la complejidad de los nombres químicos y el pequeño tamaño de las letras, y que esta dificultad está relacionada directamente con un bajo nivel educativo<sup>35</sup>. Es importante, trasladar al paciente que, si bien es una tarea ardua, a medio plazo va a suponer una auténtica mejora en su estado y

calidad de vida, por lo que verdaderamente merece la pena. Es una responsabilidad quizá desproporcionada la que recae en los hombros del paciente (en comparación con la que asumen los fabricantes o las autoridades). Los pacientes deben invertir un tiempo, recursos y esfuerzo notables, por lo que nuestra labor será apoyarles en todo momento y generar una buena dosis de motivación.

También es muy importante formar al personal de enfermería en la educación del paciente y contar con su apoyo para informar sobre las situaciones más frecuentes como, por ejemplo, el correcto cuidado de manos, las medidas de evitación de los alérgenos más prevalentes en cada momento (níquel, fragancias, isotiazolinonas o acrilatos).

El campo de la dermatitis de contacto es un dominio muy especializado y consideramos importante que estos pacientes se resuelvan en una unidad de contacto específica con una enfermera experta que domine la técnica de la prueba del parche y contribuya a la educación del paciente. Por ejemplo, en un paciente con alergia al níquel, instruirle en evitar objetos de metal en prendas de vestir y en accesorios en contacto directo con la piel, y reemplazarlo por plástico y enseñarle a usar el test de dimetilglioxima para escoger objetos de metal que no liberen níquel. En pacientes con alergia a fragancias deberá insistirse en la educación del paciente en el nombre INCI de los alérgenos de los cosméticos que, en muchas ocasiones, no es el mismo nombre con el que están comercializados. Deberá educarse al paciente en eliminar la idea de que todo «lo natural», «orgánico», «hipoalergénico», «libre de fragancias», «productos para pieles atópicas, para bebés, de venta en herbolario o farmacia» es necesariamente inocuo. En advertirles de oler el producto antes de

aplicarlo y recomendarles productos fiables escasos. Y asegurarse, cada vez que lo comprenden, de que no se hayan producido cambios en la formulación.

El tiempo invertido en la educación del paciente posteriormente se va a ver recompensado en la mejoría clínica que permitirá el alta. Si el paciente no aprende a evitar la exposición, continuará desarrollando dermatitis de contacto de forma permanente.

Es conveniente revisar a todos los pacientes con alguna positividad en una cita posterior y que traigan sus productos para corroborar la correcta evitación. Es muy útil que aporten los productos que usan de rutina en sucesivas visitas. Alternativamente, pueden enviar fotos de las etiquetas por correo electrónico, siendo esta una estrategia muy eficaz y cómoda tanto para el paciente como para el médico.

## **ALGORITMO: ESQUEMA DE TRABAJO Y PASOS EN LA INVESTIGACIÓN**

El estudio de un paciente con una patología cutánea o mucosa en la que se sospeche una dermatitis de contacto consta de varios pasos, todos ellos fundamentales (Fig. 4).

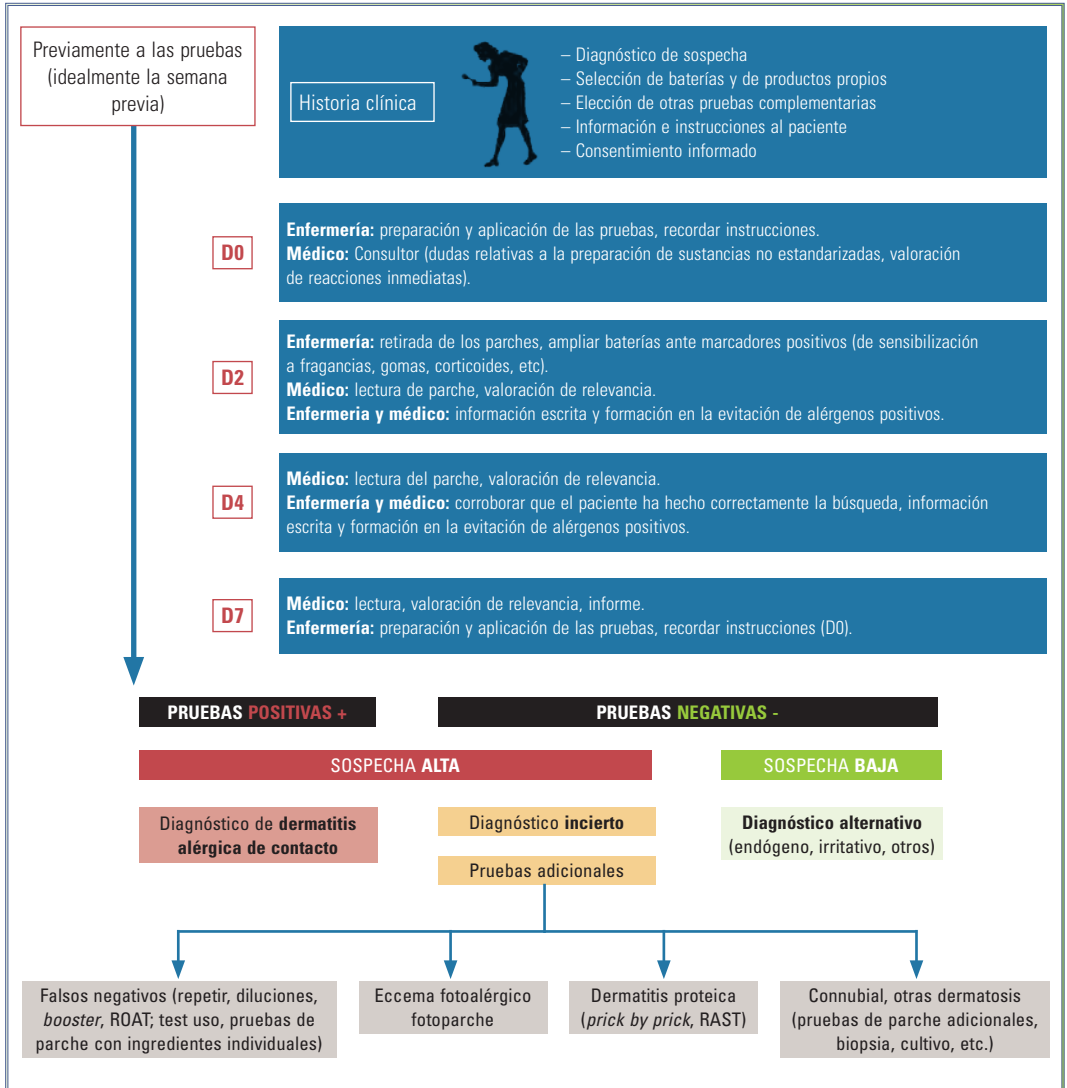
### **Día previo a las pruebas**

Cualquier momento anterior a las pruebas, preferiblemente una semana antes para que la información sea reciente o actualizada. No se recomienda realizar el mismo día de aplicación de los parches. Se requiere planificación.

- Historia clínica. Se inicia realizando una historia clínica muy exhaustiva para determinar qué haptenos y de qué manera se van a aplicar en las pruebas del parche. Debe incluir: antecedentes personales y familiares de atopia, otras enfermedades dermatológicas, tratamientos, profesión actual y previas, contactantes

en el entorno laboral, equipos de protección individual, mejoría en periodos vacacionales o bajas laborales, aficiones, reacciones con alimentos (reacciones inmediatas al contacto o con la ingesta), reacciones con plantas o mascotas (al contacto o síntomas respiratorios o sistémicos en entornos con plantas o animales), descripción del cuadro por el paciente, tiempo de evolución, curso intermitente o continuo, localizaciones afectadas, si el paciente lo atribuye a alguna actividad, circunstancia o contactante concretos, relación temporal entre la exposición y la clínica, tratamientos utilizados y respuesta a estos.

- Emitir un diagnóstico de sospecha (es nuestra hipótesis de trabajo: el objetivo de la investigación será confirmar o refutar dicha hipótesis). De acuerdo con este diagnóstico de presunción, se diseñarán las pruebas encaminadas a completar la investigación.
- Elección de las baterías que se usarán en el estudio y selección de los productos propios. Indicaciones a enfermería de su preparación y aplicación (en función de la naturaleza del producto si se ha de aplicar tal cual o diluido; en parche o semiabierto, etc.). Si se trata de objetos o sustancias que sea preciso diluir o preparar, se rogará al paciente que los aporte con la suficiente antelación (p. ej., preparación de extractos de tejidos en distintos solventes).
- Decisión de realizar pruebas complementarias adicionales (fotoparche, pruebas de hipersensibilidad inmediata, biopsia cutánea, cultivo micológico, análisis de sangre, estudio de autoinmunidad, etc.).
- Información detallada oral y por escrito al paciente (Tabla 5). En los primeros contactos con el paciente, antes de realizar las pruebas, es muy importante explicar en qué consisten, el esquema de cómo se va a desarrollar la semana



**Figura 4.** Algoritmo propuesto para la investigación de la dermatitis de contacto. ROAT: prueba de aplicación abierta repetida.

de las pruebas, cuántas veces es preciso que acuda a la consulta y en qué condiciones.

Es importante explicar los objetivos y beneficios de la prueba, así como sus potenciales efectos adversos, y entregar una serie de documentos por escrito (definición de la prueba, instrucciones,

esquema de cómo se va a desarrollar la semana y un documento de consentimiento informado para que lo traiga firmado). Para ahorrar tiempo y esfuerzo, y no olvidar ningún detalle, se puede preparar un vídeo con estas instrucciones que el paciente puede visionar en un ordenador o tableta. Posteriormente,

**Tabla 5.** Información para el paciente. Instrucciones

<p><b>¿Qué es la prueba del parche?</b></p>	<p>Usted está siendo estudiado por una sospecha de DAC, también llamada eczema alérgico de contacto, que es un tipo de reacción alérgica causada por el contacto de su piel o mucosas con una sustancia concreta y que se manifiesta en forma de enrojecimiento, descamación, sequedad, picor y en ocasiones vesículas o ampollas. La prueba del parche, epicutánea, o prueba alérgica de contacto es un método diagnóstico que se utiliza para el estudio de la DAC. Esta prueba consiste en la aplicación de diferentes sustancias sobre la piel de la espalda en unos soportes denominados parches, semejantes a pegatinas, que se fijan a la piel con un esparadrapo. No es dolorosa, ya que no hay que pinchar las sustancias, aunque sí es algo incómoda porque durante la prueba no se podrá duchar (no se puede mojar la espalda) ni podrá hacer ejercicio físico intenso (no se puede sudar en exceso). Las sustancias que se aplican en la espalda son los diferentes alérgenos que se pretende estudiar agrupados en baterías que el dermatólogo seleccionará según su caso. Estas sustancias y los esparadrapos se dejan pegados habitualmente durante dos días. A las 48 horas se retiran y una hora después se realiza la primera lectura que consiste en mirar la espalda e identificar si hay alguna reacción positiva. La segunda lectura se realiza a las 96 horas. En ocasiones se realiza una lectura tardía a los siete días. Durante las dos semanas que siguen a las pruebas es recomendable vigilar la espalda porque pueden aparecer reacciones más tardías. Esta circunstancia es poco probable, pero no imposible. Si esto ocurriera, es recomendable tomar una foto de la espalda (de toda la espalda y de cerca) y comunicarlo al dermatólogo que realizó las pruebas.</p> <p>Si una sustancia fuera positiva, en el punto de la espalda en que la aplicáramos aparecería un eczema en miniatura, es decir, se enrojecería y picaría. Esta reacción positiva podría ser causa de la dermatitis que se está estudiando o podría estar relacionada con alguna alergia previa. El tratamiento para curar la dermatitis es evitarla y, para ello, es muy importante que lleve a cabo todos los consejos del dermatólogo, quien le orientará correctamente sobre posibles formas de exponerse y donde se puede localizar la sustancia, cómo hacer para evitarla y los nombres con los que la puede encontrar. No existen vacunas para este tipo de alergias. El tratamiento es la evitación</p>
<p><b>Instrucciones sobre los «productos propios»</b></p>	<p>La DAC puede estar causada por una amplia variedad de compuestos, entre los que destacan los ingredientes de los productos que se utilizan diariamente para el cuidado de la piel y la higiene, como por ejemplo algunas fragancias y conservantes</p> <p>Para estudiarle en profundidad es imprescindible descartar alergia a los ingredientes presentes en los productos que utiliza para su cuidado personal. Es importante estudiar todos los productos que aplica en su piel o mucosas, incluso aquellos que lleva usando durante muchos años, aunque usted no note reacción tras su aplicación o incluso aunque crea que le mejoran, independientemente de si los ha comprado en la farmacia, el herbolario, el supermercado o la perfumería. Es necesario estudiar incluso los productos especiales para pieles atópicas, productos para bebés o «naturales» e incluso los medicamentos tópicos que le hayan prescrito su médico o especialista</p> <p>Para ello debe aportar una muestra del producto en su envase original (basta un pequeño resto del producto). No debe cambiar los productos de envase. Es necesario aportar el propio producto: no es suficiente con aportar la etiqueta ni el listado de ingredientes. No olvide aportar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Si su eczema está en la cara: cremas hidratantes, desmaquillantes, limpiadores, tónicos, agua micelar, cremas nutritivas, maquillajes fluidos o compactos, filtros solares, toallitas limpiadoras o desmaquillantes, cremas y pomadas utilizadas para el tratamiento, colonias, perfumes, desodorantes en spray, esmaltes o endurecedores de uñas, productos capilares (champú, mascarilla, suavizante, laca, tintes, etc.); cintas para el pelo o deporte; mascarillas, esponjas, instrumentos para aplicar el maquillaje</li> <li>– Si su eczema está en los párpados: cremas hidratantes, desmaquillantes, limpiadores, tónicos, agua micelar, cremas nutritivas, maquillajes fluidos o compactos, filtros solares, toallitas limpiadoras o desmaquillantes; productos capilares (champú, mascarilla, suavizante, laca, tintes, etc.); cremas y pomadas utilizadas para el tratamiento; colonias, perfumes; desodorantes en spray; esmaltes o endurecedores de uñas; instrumentos para aplicar el maquillaje; colirios, gotas para los ojos, toallitas para la limpieza de los párpados</li> <li>– Si su eczema está en los labios: barras labiales, pintalabios, cacao, bálsamo labial; dentífricos, colutorios; cremas y pomadas utilizadas para el tratamiento; medicamentos en spray para la garganta o la boca o para aplicar en las fosas nasales; jarabes, comprimidos bucodispersables; caramelos, chicles, pastillas para el dolor de garganta; medicamentos en spray para las fosas nasales; cremas hidratantes, desmaquillantes, limpiadores, tónicos, agua micelar, cremas nutritivas, maquillajes fluidos o compactos, filtros solares, toallitas limpiadoras o desmaquillantes; colonias, perfumes; desodorantes en spray; esmaltes o endurecedores de uñas; productos capilares (champú, mascarilla, suavizante, laca, tintes, etc.); instrumentos musicales; alimentos que al contacto provoquen una sensación de prurito o escozor inmediatos</li> </ul>

(continúa)



**Tabla 5.** Información para el paciente. Instrucciones (continuación)

<p><b>Instrucciones sobre los «productos propios»</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Si su eczema está en las manos: cremas hidratantes; jabones de manos; cremas y pomadas utilizadas para el tratamiento; esmaltes o endurecedores de uñas; productos capilares (champú, mascarilla, suavizante, laca, tintes, etc.); guantes; productos de limpieza doméstica; alimentos o plantas que provoquen una especial sensación de picor o escozor o bien un empeoramiento durante su manipulación</li> </ul>
<p><b>Esquema de la semana de las pruebas</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Antes de la prueba: deberá ducharse antes y evitar aplicar cremas. Si es necesario, rasure la zona (espalda) tres días antes. No debe aplicar cremas de corticosteroides la semana anterior en la zona ni exponerse al sol el mes previo y debe evitar corticosteroides orales el mes previo. Deberá aportar los productos que se le han indicado (de aseo, tratamientos u otros)</li> <li>– D0 (día 0): deberá avisar a la enfermera si toma alguna medicación, si hay posibilidad de embarazo o lactancia. No debe practicar deporte o realizar ejercicio físico intenso para evitar sudar, permanecer en un ambiente fresco y con ropa holgada y ligera a lo largo de toda la semana; mantener seca la espalda al asearse (evitar aplicar la ducha de teléfono sobre esa zona y lavar el cabello aparte en el lavabo); y si es posible, intentar dormir de lado. Su médico podría valorar si precisa baja durante el tiempo que duran las pruebas. También se recomienda traer ropa poco valiosa y de color oscuro porque podría estropearse con la tinta de los rotuladores que se usan para marcar o con el adhesivo del esparadrapo. Si advirtiera que algún parche comenzara a desprenderse, puede reforzarlo en casa con esparadrapo</li> <li>– D2 (día 2): tras la retirada de los parches se realiza la primera lectura. Se le van a realizar unas marcas de referencia con un rotulador oscuro que podría manchar su ropa. Se recomienda traer una prenda poco valiosa de color oscuro. Siga manteniendo la zona seca y evitando la sudoración para que las marcas de referencia no se borren. No las repase salvo que su médico le indique lo contrario</li> <li>– D4 (día 4): se realizará la segunda lectura. Aporte los productos personales que se han aplicado en la espalda en su envase original en todas las visitas. Es posible que su médico necesite evaluar el listado de ingredientes en caso de ser alguno positivo</li> </ul>

se pueden resolver las dudas y corroborar la comprensión.

- Evaluación de los productos de cuidado personal o productos sospechosos dentro del entorno laboral o recreativo.
- Lo ideal es que el paciente aporte en esta visita toda la información (productos tal cual o fotografías, fichas técnicas o de seguridad). Si no los aportara, se podría realizar una comunicación intermedia (presencial, telefónica u *online*) entre esta primera visita y la aplicación de las pruebas para completar la información que falte.
- Descartar contraindicaciones para las pruebas (inmunosupresión medicamentosa, embarazo, dermatitis activa en la zona de aplicación de las pruebas, etc.). Es útil la exploración de la zona a parchear. Si tiene vello abundante lo ideal es el rasurado dos o tres días antes de iniciar las pruebas.

### Día 0 (D0)

El personal de enfermería preparará las baterías seleccionadas y productos propios de acuerdo con las instrucciones previas, y recordará al paciente las instrucciones. En particular, la necesidad de mantener seca la zona evitando duchas y ejercicio físico intenso. Lo ideal es que el médico esté accesible para resolver todas las dudas que el procedimiento pueda generar en ese momento, en particular en las relativas a la preparación y aplicación de sustancias no estandarizadas, interpretación de las fichas técnicas, potenciales contraindicaciones o complicaciones, evaluación de reacciones de hipersensibilidad inmediata y selección de productos propios (en ocasiones, el paciente aporta materiales en exceso sin relevancia para el proceso y al médico corresponde la labor de filtrado razonado).

## Día 2 (D2)

Las pruebas son retiradas por enfermería, tras lo cual el paciente debe esperar un periodo de 30-60 minutos antes de la lectura. Es conveniente que el médico realice la lectura y que sea siempre la misma persona quien realice todas las lecturas.

En el caso de resultados positivos para algún alérgeno, se instruye al paciente para que evalúe su presencia en su entorno doméstico y laboral, rogándole aporte esta información en D4 (información esencial para la atribución de relevancia). Además, el paciente al realizar esta búsqueda se va entrenando en el reconocimiento de aquello que le perjudica. Esto será muy útil para la aplicación posterior de las medidas de evitación.

En los pasos sucesivos del estudio, a lo largo de la semana, es crucial que se vaya produciendo una educación del paciente en los alérgenos que van resultando positivos. Para que el tiempo invertido y el intenso esfuerzo que suponen estas pruebas tengan sus frutos, es fundamental que el paciente reciba instrucciones progresivas y reiteradas en las estrategias de evitación. Por ejemplo, si se trata de un ingrediente en un cosmético, se le puede pedir que lo busque en la misma consulta en las etiquetas de sus productos personales con nuestra orientación. Luego le pediremos que haga lo mismo en su casa y en su trabajo, y aporte un listado de los productos que lo contienen en la visita siguiente. Si la positividad es ya clara en la lectura que realizamos en el D2, las instrucciones se inician ya en ese momento para en el día 4 poder evaluar la capacidad del paciente en reconocerlo y reforzar el aprendizaje de la forma más precoz posible. El paciente debe involucrarse y asumir que él es el principal protagonista y responsable de evitar su dermatitis. Estas consultas serán la mejor o incluso única oportunidad de ese paciente

para comprender e iniciarse en las medidas de evitación de las que va a depender su curación. Merece mucho la pena, pues, invertir un tiempo y un esfuerzo en orientarle y guiarle para que la prevención secundaria sea exitosa. Lo ideal es que, antes de abandonar nuestra consulta, el paciente sea relativamente autónomo en conocer cómo evitar los alérgenos positivos relevantes.

Entregar al paciente instrucciones por escrito sin darle explicaciones o entregarle listados de productos supuestamente seguros puede ser inútil para muchos pacientes, y viceversa (explicar oralmente sin entregar un informe por escrito). En primer lugar, muchos pacientes no leen o no entienden las instrucciones escritas que les entregamos, dado que aluden a compuestos químicos de nombres complejos. Lo mismo ocurre cuando tienen que descifrar jeroglíficos listados de ingredientes en el envasado de los cosméticos, con nombres complicados en letras de tamaño muy pequeño, a veces con tinta de color blanco sobre fondo transparente, o incluso, ocasionalmente, oculta bajo las etiquetas. En segundo lugar, la formulación de los productos es dinámica y cambia permanentemente, por lo que el paciente está obligado a leer e interpretar el etiquetado cada vez que compra un nuevo producto. Con respecto a algunos alérgenos o productos, la legislación no obliga a la declaración de los componentes por parte de los fabricantes (p. ej., fragancias en cosméticos, productos sanitarios, etc.).

## Día 4 (y día 7)

Lecturas definitivas donde se objetivan reacciones no observadas en D2 (lecturas tardías). Se comprueba que el paciente ha entendido las instrucciones previas, se atribuye la relevancia si se demuestran fuentes de exposición y la relación temporal y la distribución topográfica es compatible,

se entregan instrucciones relativas a los alérgenos valorados en lecturas tardías. Se genera un informe por escrito y se traslada el resultado al registro del GEIDAC.

En este momento se decide si se ratifica nuestro diagnóstico de sospecha o se plantea un diagnóstico alternativo. En caso de pruebas negativas podemos enfrentarnos a un diagnóstico alternativo de eczema endógeno y/o eczema irritativo, o bien, si la sospecha de dermatitis de contacto sigue vigente, se decidirá si se prosigue la investigación con pruebas adicionales: pruebas de contacto con otras baterías específicas u otros productos propios; estudio de hipersensibilidad inmediata (dermatitis proteica), ROAT o test de uso con productos propios muy sospechosos (o incluso pruebas con sus ingredientes individuales), fotoparche (eczema fotoalérgico) o pruebas de contacto con productos del cónyuge (dermatitis connubial).

## ACTUALIZACIÓN CONSTANTE DEL EXPERTO

La ESCD (*European Society of Contact Dermatitis*) considera que para mantenerse «competente» en este campo se precisa el estudio de al menos 200 casos al año.

### Fuentes de información

Actualmente los avances tecnológicos nos permiten encontrar información al respecto de cualquier alérgeno de forma inmediata por internet. Por ejemplo, CosIng es una base de datos de ingredientes en cosméticos con un buscador donde se puede introducir el nombre o el número CAS y se pueden leer aspectos relacionados con la sustancia, en particular la función. Esta es una herramienta que se recomienda utilizar en la práctica diaria de la consulta.

En el centro de información de medicamentos (Cima) de la página de la Agencia

Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>) existe un buscador con acceso a la ficha técnica de los medicamentos financiados y no financiados donde consultar la serie de principios activos y excipientes. También en la página de la AEMPS, en Cosmetovigilancia (<https://www.aemps.gob.es/vigilancia/cphp/home.htm>) se pueden (y se deben) notificar los efectos adversos, tanto de productos cosméticos (tanto el propio afectado como el médico o la enfermera) como de dispositivos médicos/productos sanitarios (<https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/notificaciones/>).

Un dispositivo médico o producto sanitario es cualquier instrumento, equipo, material o producto intencionalmente utilizado en humanos con propósitos médicos. El principal efecto no se consigue por unas propiedades farmacológicas o inmunológicas. Engloba un amplísimo espectro de elementos que van de una simple tira hasta una lente de contacto o un marcapasos. Se clasifican en cuatro categorías (I, IIa, IIb y III) de acuerdo con el nivel de riesgo, basado en varios criterios, incluidos: indicaciones, invasividad, tiempo de uso (< de 1 hora, ≤ 30 días), implantabilidad y el riesgo relacionado con el paciente. Existen, en este momento, normas que mejoran la seguridad de estos dispositivos, pero no está previsto por el momento la obligación de declarar el listado de componentes por el fabricante<sup>36</sup>, lo cual dificulta enormemente la labor diagnóstica del médico (dificultad para planificar pruebas de contacto específicas, completas y rentables, y disponer para el parcheo de los alérgenos que puedan ser relevantes; y para comprobar la relevancia clínica de los resultados positivos) y la labor de prevención secundaria por parte del propio paciente ensombreciendo el pronóstico.

En el ámbito de la dermatitis de contacto, la formación y la investigación son necesarias y permanentes. Es tan dinámico como los cambios en las modas y hábitos a los que se encuentra muy ligado. Se requiere acudir a cursos, congresos, mantener una actualización permanente con los libros específicos de la materia, tener acceso a revistas especializadas como la *Contact Dermatitis* (revista de la ESCD) y *Dermatitis* (antes *American Journal of Contact Dermatitis*, revista de la *American Contact Dermatitis Society*, ACDS).

Los principales congresos y cursos son: la reunión anual del GEIDAC; la reunión extraordinaria del GEIDAC en el seno de la Reunión Anual de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV); el congreso bienal de la ESCD; la reunión anual de la ASCD (en el contexto de la reunión anual de la *American Academy of Dermatology*, AAD), el curso de Dermatitis de Contacto Ocupacional organizado por la Dra. Ana Giménez-Arnau y el curso de eczemas organizado periódicamente por la Dra. Tatiana Sanz (Hospital Infanta Sofía, Madrid).

## ESTUDIOS DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

En una consulta o unidad de dermatitis de contacto se plantea el estudio de hipersensibilidad inmediata en dos situaciones fundamentalmente: la dermatitis de contacto proteica (DCP) y la urticaria por contacto (UC). La UC puede ser inmunológica (UCI), es decir alérgica mediada por inmunoglobulina (Ig) E, o no inmunológica (UCNI). Las características clínicas de estas entidades se tratan en detalle en otros apartados de esta obra. El *prick test* es la herramienta diagnóstica clave para reconocer al causante de estas patologías. Esta prueba no está exenta de riesgos. Por ello, es recomendable, por un lado, seleccionar

a los pacientes de mayor riesgo (los que presentaron síntomas sistémicos) en los que se realizará un estudio escalonado y, por otro lado, contar con material y medicación adecuadas para tratar posibles reacciones agudas graves. El estudio escalonado de una urticaria de contacto consistiría en realizar primero una prueba abierta en piel sana. Si esta prueba es negativa, se recomienda realizarla en piel previamente afectada. Si esta también fuera negativa se realizaría el *prick test* en piel sana. Por el contrario, si las pruebas abiertas fueran positivas, se evitaría realizar el *prick test*<sup>37</sup>. Cuando las pruebas inmediatas (tanto la prueba abierta como el *prick*) son positivas, se deberían realizar controles para diferenciar entre UCI y UCNI<sup>34</sup>.

En la consulta se debe disponer de material para reanimación cardiopulmonar (tubos de Guedel, ambú, etc.), fuente de oxígeno, fluidoterapia y medicamentos (adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides, otros). Se debe explicar en detalle el procedimiento y el paciente debe firmar un documento de consentimiento informado previo.

### Técnicas

#### *Prueba abierta*

Técnica indicada para el estudio de alergias mediadas por IgE, como primer escalón y cuando el *prick test* no está disponible, especialmente en los estadios 2, 3 y 4 de la UC. Puede haber diferencias en la respuesta entre una UCI y una UCNI. La UCI aparece rápidamente tanto en el antebrazo como en la espalda, mientras que la UCNI aparece más lentamente, en la cara ventral del antebrazo<sup>38</sup>. La UCI aparece más rápidamente en piel previamente afectada que en piel no afecta. Las cremas cosméticas pueden dar reacciones en la cara y no provocar reacción en la espalda.

La técnica se realiza aplicando 0,1 ml de la sustancia directamente en la piel en una zona de 3 x 3 cm (si son varias sustancias en un área de 1 x 1 cm). Los materiales secos o sólidos, como papel o guantes, se humedecen previamente con tres gotas de agua. Los polvos deben ser mezclados adecuadamente en un vehículo (agua o vaselina). Se pueden utilizar soportes grandes como los Finn Chambers® de 12 mm.

Cuando se utilizan concentraciones muy altas del alérgeno, en la prueba abierta existe mayor riesgo de anafilaxia, por lo que, en algunos casos, se debe comenzar con diluciones seriadas. Un simple método consiste en diluirla 10 veces en una solución salina (si es soluble) y posteriormente diluir 1:10 hasta aproximadamente 10<sup>6</sup>. Esto puede ser realizado en la consulta con un gotero<sup>37</sup>.

La lectura del test se realiza cada 20 minutos durante 1 hora. Si se trata de sustancias desconocidas, es preciso vigilar durante 7-8 horas a intervalos de 1 hora. Las reacciones no inmunitarias tienden a aparecer más lentamente que las inmunitarias.

El resultado se puede valorar con una escala visual, evaluando individualmente el eritema y el edema que se clasificarán en función de la intensidad en: leve (+), moderado (++) o fuerte (+++). También se pueden hacer medidas más objetivas del eritema con medidor de flujo láser Doppler.

Los resultados deben ser interpretados con cautela, ya que puede haber reacciones falsas positivas. Se deben realizar controles en caso de dudas.

### **Test de alimentos aplicados en la piel (skin application food test o SAFT)**

Se trata de una prueba abierta modificada desarrollada especialmente para alimentos. Se aplican en la espalda 0,8 ml de líquido del alimento o una pieza sólida de

4 cm<sup>2</sup> en una gasa fijada con un esparadrapo acrílico. Se observa cada 10 min durante 30 min.

### **Test de frotamiento (Rub test)**

Es una prueba abierta modificada en donde la sustancia sospechosa es suavemente frotada en piel previamente afectada y/o en piel sana.

### **Prick test**

Prueba indicada para el estudio de las reacciones de hipersensibilidad mediada por IgE. Se basa en intentar reproducir la reacción alérgica inmediata al introducir en la epidermis con una lanceta adecuada un alérgeno sospechoso, lo que provocará liberación de histamina de los mastocitos y aparición de una reacción papuloeritematosa.

Suele realizarse en la cara volar del antebrazo o la espalda superior. Se desinfecta la zona con alcohol 70°, se marcan con un rotulador dermográfico los puntos en donde aplicar los test y se enumeran. La distancia entre los diferentes *prick test* que se van a realizar debe ser de entre 3 a 5 cm, para evitar la superposición de las reacciones al realizar la lectura. Se aplica una gota de la solución de hapteno que investigar y se pincha levemente con una lanceta con presión suave, sin provocar sangrado. Se debe utilizar una lanceta para cada sustancia.

El *prick test* requiere la aplicación de un control positivo y de un control negativo. El control positivo es la solución de clorhidrato de histamina (50-100 µM en solución salina). En algunos centros también se utiliza un control con solución de fosfato de codeína 9% en solución salina para valorar la capacidad de liberar histamina de los mastocitos. La codeína puede provocar liberación directa de histamina del mastocito. El control negativo es una solución salina o el vehículo utilizado para los alérgenos<sup>37</sup>.

Se seca con papel tisú a los 15 min y se realiza la lectura entre los 15-20 min.

En una hoja de resultados se enumeran los alérgenos estudiados y, como método gráfico visual, se dibuja el contorno del habón en la piel del paciente con un rotulador y se aplica una cinta adhesiva transparente. La tinta se transfiere el adhesivo y se pega en la hoja de resultados. Para objetivar el resultado del alérgeno que estudiar se mide el tamaño del habón: el diámetro mayor más el perpendicular a este, dividido por 2. No se tiene en cuenta el eritema.

El control negativo siempre debe ser negativo. Si es positivo, pone en duda la positividad del alérgeno en estudio que podría ser un falso positivo.

El control positivo generalmente aparece en minutos y se mide en términos de diámetro y superficie de área.

Se consideran positivas las reacciones mayores de 3 mm de diámetro y al menos la mitad de tamaño del habón producido por la histamina. Reacciones menores a las producidas por la histamina pueden no ser clínicamente significativas.

Las reacciones falsas negativas pueden ser debidas a diversos motivos: la toma de fármacos como anti-H1 o corticosteroides orales, un tiempo de lectura inadecuado o reacciones en los controles positivos débiles o negativas.

Las reacciones falsas positivas pueden ser debidas a dermatografismo y se manifiestan en forma de reacciones positivas similares en todos los *prick test*, incluidos los controles negativos.

### **Prick-by-prick**

Es una modificación del *prick test* utilizada sobre todo para el estudio de alimentos frescos, como frutas y verduras. Se realiza con los alimentos tal cual, pinchando primero el alimento e inmediatamente

después con la misma lanceta al paciente. Es muy práctico y superior en cuanto a sensibilidad al que el que se realiza con alérgenos comerciales de alimentos.

### **Test de escarificación (scratch test)**

Utilizado para el estudio de reacciones inmediatas, especialmente cuando no hay alérgenos comerciales disponibles estandarizados. La técnica consiste en raspar suavemente la epidermis con una lanceta o con una aguja de venopuntura (aproximadamente 5 mm) evitando el sangrado. Se aplica una pequeña cantidad de alérgeno sobre la zona raspada y se realiza la lectura 15-20 min después. En los alérgenos en polvo se agrega solución fisiológica salina o 0,1N NaOH en la raspadura. También se realiza un control positivo con histamina y uno negativo con solución salina. Las reacciones iguales o mayores a la histamina son clínicamente significativas. Se suele realizar cuando el *prick test* es negativo, y en ocasiones puede ser la única prueba positiva. Como complicaciones pueden desarrollarse infecciones y otros procesos inflamatorios.

### **Test de escarificación con cámara (scratch-chamber test)**

Esta variante se utiliza para los alimentos que se secan rápidamente. Se aplica una cámara de Finn Chambers® de 12 mm de diámetro para evitar que se seque el material del test. El control positivo y negativo se leen de la misma forma que en el *scratch*.

### **Intradermorreacción**

Esta prueba está principalmente limitada al estudio de medicamentos.

## Alérgenos disponibles

### Látex

Se han comercializado test estandarizados y no estandarizados de diferentes marcas. Los alérgenos del látex pueden tener reacción cruzada con plantas y alérgenos alimentarios, especialmente frutas tropicales, aguacate, plátano, castaña, kiwi, papaya, patata y melocotón («síndrome látex-fruta»).

### Alérgenos alimentarios

La sensibilidad y especificidad de los alérgenos alimentarios comerciales es variable. Suele resultar más práctico y fiable realizar test con alimentos frescos incluidos *prick-by-prick*, *scratch tests* y *scratch-chamber tests*.

Algunos alimentos pueden liberar histamina u otras moléculas vasoactivas, lo que produce dificultad en la lectura del *prick test*. Al interpretar los resultados se tienen en cuenta las reacciones cruzadas entre alimentos, cuya relevancia puede ser dudosa.

Cuando un *prick test* es positivo, al igual que en las pruebas del parche, debe ser valorada la relevancia en el contexto de la anamnesis, test de provocación oral, estrategias de evitación-reintroducción. Este paso es fundamental antes de indicar medidas de evitación.

El *prick test* con alérgenos alimentarios es fundamental ante la sospecha de una DCP en manipuladores de alimentos, de primordial importancia en dermatología ocupacional (panaderos, cocineros, carniceros, etc.). En algunos casos, una reacción positiva puede conducir al cambio de trabajo o del puesto.

### Urticariógenos misceláneos (inmunológicos y no inmunológicos)

Son innumerables en el medio ambiente (orugas, corales, medusas, ortigas, saliva, fluido seminal, etc.).

## Cosméticos y productos de higiene personal

En las unidades de alergia cutánea nos enfrentamos con frecuencia a sospecha de reacciones cutáneas a cosméticos y de higiene personal (capilares, conservantes, fotoprotectores, dentífricos, etc.) que contienen haptenos, en su gran mayoría no estandarizados ni comercializados (componentes de fragancias, ingredientes derivados de plantas y animales, etc.)<sup>39</sup>.

## Consideraciones para realizar estudios de hipersensibilidad inmediata

Si el paciente tiene dermatografismo en el sitio de la punción, pueden aparecer habones puntiformes de 1-2 mm que dificultan la interpretación de los resultados.

Con los antihistamínicos de segunda generación (cetirizina, loratadina, fexofenadina, ebastina, mizolastina, desloratadina y levocetirizina) hay que suspender el tratamiento 3 días antes. Se requieren 15 días si se trata de ketotifeno. En relación con los corticosteroides orales, la metilprednisolona a dosis > 8 mg/día o equivalentes en otros corticosteroides puede reducir la respuesta inmediata. Los antiinflamatorios no esteroideos y los corticosteroides tópicos no parecen afectar al *prick test*, aunque es un tema controvertido. La radiación ultravioleta (UVA y UVB) puede inhibir las reacciones no inmunitarias, pero no afecta a las inmunitarias.

Las contraindicaciones relativas son el embarazo y el tratamiento con betabloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (fármacos que condicionan una menor respuesta a la epinefrina en caso de utilizarse).

El *prick test* en niños y bebés se puede realizar, siendo la reactividad similar a la de los adultos según múltiples revisiones.

## Determinación en sangre de IgE

En los casos de reacción inmediata por mecanismo de hipersensibilidad mediado por IgE, es decir reacción alérgica, el diagnóstico se puede apoyar en la determinación en sangre de IgE.

### IgE total

La elevación de IgE total puede orientar a un mecanismo alérgico (en adultos, < 81 kU/l es normal). Este valor puede elevarse también en parasitosis<sup>37</sup>.

### IgE específica

Existen comercializados alrededor de 450 alérgenos individuales y mezclas. Se solicitan con base en la historia clínica. La interpretación posterior es compleja y requiere de una formación previa exhaustiva en alergia molecular.

Está indicada en los casos de cuadros/dermatitis severa en los que se sospeche un alérgeno disponible, en pacientes que reciben tratamiento con antihistamínicos, cuando el alérgeno en prueba cutánea no puede ser utilizado por ser tóxico o peligroso, y ocasionalmente, en alérgenos alimentarios.

### Test de liberación de histamina del basófilo

Se puede realizar cuando no hay disponibilidad de IgE específica. Solo se requiere sangre del paciente y un alérgeno sospechoso tal cual.

## CONCLUSIONES: IMPACTO EN EL PRONÓSTICO Y VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

Como conclusión, consideramos que el rigor en la realización de las pruebas del parche redundará en un impacto positivo en el

pronóstico de los pacientes sensibilizados, que con una adecuada evitación lograrán prevenir el desencadenamiento de la dermatitis de contacto en lo sucesivo. Esto supondrá una clara mejoría en las variables de calidad de vida, morbilidad asociada a fármacos inmunosupresores, gasto farmacéutico, productividad, absentismo, baja e incapacidad laborales. Es crucial informar al paciente de su sensibilización de forma clara y completa y facilitarle las herramientas para que pueda cumplir con el compromiso de la evitación.

Otro beneficio clave de la realización rigurosa de las pruebas de contacto es la contribución a redes de vigilancia epidemiológica. En España, el resultado de las pruebas realizadas por los miembros del GEIDAC se vuelca en un registro nacional donde múltiples unidades especializadas van aportando los datos de forma anonimizada y con consentimiento informado por parte de los pacientes. Esta tiene varias finalidades: optimizar el manejo de los pacientes, comunicaciones científicas y vigilancia epidemiológica. De esta manera se puede detectar automáticamente un aumento en la prevalencia de un alérgeno en un momento determinado (epidemias) y reconocer alérgenos emergentes. Esta información es remitida, en el caso de los cosméticos, al sistema español de Cosmetovigilancia dependiente de la AEMPS. Desde Cosmetovigilancia se informa a las autoridades europeas que, dependiendo de la situación, convocan a los comités de expertos (p. ej., el *Scientific Committee Of Cosmetic Products*, SCCP) para que emitan su opinión sobre la evaluación del riesgo con criterios toxicológicos, datos sobre la capacidad sensibilizante y calidad microbiológica, entre otros parámetros. Estas opiniones se pueden trasladar a la legislación y motivar limitaciones en las concentraciones permitidas, restricciones en función de la localización anatómica o el tipo de producto y, en algunos casos, la prohibición.



## BIBLIOGRAFÍA

- Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen K, Birchler A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Derm.* 2015;(73):195-221.
- Cronin E. Clinical prediction of patch test results. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc.* 1972;58(2):153-62.
- Podmore P, Burrows D, Bingham E A. Prediction of patch test results. *Contact Dermatitis.* 1984;(11):283-4.
- Hervella-Garcés M, García-Gavín J, Silvestre-Salvador J.F. en representación del Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC). Actualización de la serie estándar española de pruebas alérgicas de contacto por el GEIDAC para 2016. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(7):559-66.
- García-Gavín J, Mercader P, Descalzo MA, García-Doval I, Silvestre JF, Sánchez-Pérez J, et al. Efficiency in patch testing: the number needed to test to get one relevant result as a new approach in the evaluation of baseline series. *Br J Dermatol.* 2020;183(2):391-3.
- Hervella M, García-Gavín J, Silvestre JF. La serie estándar en las pruebas alérgicas de contacto. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(7):547-50.
- Silvestre JF. Sobre la necesidad y el futuro de las Unidades de Eczema. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(6):465-7.
- Jensen CD, Paulsen E, Andersen KE. Retrospective evaluation of the consequence of alleged patch test sensitization. *Contact Dermatitis.* 2006;(55):30-5.
- Goon ATJ, Bruze M, Zimerson E, Sörensen Ö, Goh CL, Koh DSO, Isaksson M. Variation in allergen content over time of acrylates/methacrylates in patch test preparations. *Br J Dermatol.* 2011;(164):116-24.
- Mose KF, Andersen KE, Christensen LP. Stability of selected volatile contact allergens in different patch test chambers under different storage conditions. *Contact Dermatitis.* 2012;(66):172-9.
- Mowitz M, Svedman C, Zimerson E, Bruze M. Fragrance patch tests prepared in advance may give false-negative reactions. *Contact Dermatitis.* 2014;(71):289-94.
- Memon AA, Friedmann PS. Studies on the reproducibility of allergic contact dermatitis. *Br J Dermatol.* 1996;(134):208-14.
- Yüksel YT, Sedel FB, Brans R, Svedman C, Paulsen E, Giménez-Arnau A, et al. Value of photo assessment in late patch-test readings—A multicenter study from six European patch-test clinics. *Contact Dermatitis.* 2021;84(5):283-9.
- Hannuksela M, Salo H. The repeated open application test (ROAT). *Contact Dermatitis.* 1986;(14):221-7.
- Johansen JD, Bruze M, Andersen KE, Frosch PJ, Dreier B, White IR, et al. The repeated open application test: suggestions for a scale of evaluation. *Contact Dermatitis.* 1998;(39):95-6.
- Johansen JD, Frosch PJ, Svedman C, Andersen KE, Bruze M, Pirker C, Menné T. Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde - known as Lyrál: quantitative aspects and risk assessment of an important fragrance allergen. *Contact Dermatitis.* 2003;(48):310-6.
- Goossens A. Alternatives aux patch-tests. *Ann Dermatol Venereol.* 2009;(136):623-5.
- Gatica-Ortega ME, Pastor-Nieto MA, Schoendorff-Ortega C, Mollejo-Villanueva M, Giménez-Arnau A. Lymphomatoid contact dermatitis caused by limoneno hidroperóxidos confirmed by an exposure provocation test with the involved personal hygiene products. *Contact Dermatitis.* 2018;(78):230-3.
- Bruynzeel D, Ferguson J, Andersen K, Gonçalo M, English J, Goossens A, et al. Photopatch testing: a consensus methodology for Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;(18):679-82.
- Gonçalo M, Ferguson J, Bonevalle A, Bruynzeel DP, Giménez-Arnau A, Goossens A, et al. Photopatch testing: recommendations for a European photopatch test baseline series. *Contact Dermatitis.* 2013;(68):239-43.
- de Groot A. Patch testing. Test concentrations and vehicles for 4900 chemicals. 4th ed. Wapserveen: Acdegroot Publishing; 2018.
- Thyssen JP, Skare L, Lundgren L, Menné T, Johansen JD, Maibach HI, Lidén C. Sensitivity and specificity of the nickel spot (dimethylglyoxime) test. *Contact Dermatitis.* 2010;(62):279-88.
- Julander A, Skare L, Vahter M, Lidén C. Nickel deposited on the skin - visualization by DMG test. *Contact Dermatitis.* 2011;(64):151-7.
- Hextall JM, Alagaratnam NJ, Glendinning AK, Holloway DB, Blaikie L, Basketter DA, McFadden JP. Dose-time relationships for elicitation of contact allergy to paraphenylenediamine. *Contact Dermatitis.* 2002;(47):96-9.
- Gómez de Carvallo M, Calvo B, Benach J, Pujol R, Giménez-Arnau AM. Evaluación de los criterios de imputabilidad de dermatosis profesional definidos por Mathias *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103(5):411-21.
- Shibata Y, Ohko K, Sano S. Can patch test sensitization with gold sodium thiosulfate be ruled out? - a case report. *Contact Dermatitis.* 2017;(78):83-99.
- Heras F, Conde-Salazar L. Amnesia and somnolence due to zopiclone patch testing. *Contact Dermatitis.* 2014;70(Suppl. 1):74-120.
- Molina-Figuera E, Gatica-Ortega ME, Pastor-Nieto MA, Torres-Aranda R, García-Olmedo OA, Pérez Hortet C. Ultrasound assessment of reactive lymphadenopathies due to extreme reactions from patch tests. *Contact Dermatitis.* 2021;84(2):136-8.
- Uter W, Johansen JD, Börje A, Karlberg AT, Lidén C, Rastogi S, et al. Categorization of fragrance contact allergens for prioritization of preventive measures: clinical and experimental data and consideration of structure-activity relationships. *Contact Dermatitis.* 2013;(69):196-230.
- Parry EJ, Bech MH. Acute anaphylaxis resulting from routine patch testing with latex. *Contact Dermatitis.* 1999;(41):236.
- King N, Moffitt D. Allergic contact dermatitis secondary to the use of aluminium Finn Chambers®. *Contact Dermatitis.* 2018;(78):355-71.
- Tosti A, Vincenzi C, Peluso AM. Accidental diagnosis of aluminium sensitivity with Finn chambers. *Contact Dermatitis.* 1990;(23):48-9.
- Matura M, Anveden Berglind I, Ohlén A. An unexpected case of contact allergy to aluminium. *Contact Dermatitis.* 2012;66(Suppl 2):S40.
- Hammerius N, Movitz M. Two cases of contact allergic reactions to Finn Chamber AQUA test chambers. *Contact Dermatitis.* 2019;(81):320-2.
- Noiesen E, Munk MD, Larsen K, Johansen JD, Agner T. Difficulties in avoiding exposure to allergens in cosmetics. *Contact Dermatitis.* 2007;(57):105-9.
- Herman A, Goossens A. The need to disclose the composition of medical devices at the European level. *Contact Dermatitis.* 2019;(81):159-60.
- Lachapelle JM, Maibach H. Methodology of open (non-prick) testing, Prick testing, and its variants. En: Lachapelle JM, Maibach H. *Patch testing and Prick testing.* 4th. Ed. Suiza: Springer Nature; 2020. pp. 177-191.
- Bindslev-Jensen C. Skin tests for immediate hypersensitivity. En: Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin J-P, editores. *Contact dermatitis*, 5th ed. Berlin: Springer; 2011. pp. 511-517.
- Verhulst L, Goossens A. Cosmetic components causing contact urticaria: a review and update. *Contact Dermatitis.* 2016;(75):333-44.

# Presente y futuro del tratamiento tópico. Principios activos, modo de empleo y recomendaciones básicas

G. Juan Carpena, I. Ruíz González y J.F. Silvestre Salvador

## OBJETIVOS

- Conocer las medidas fundamentales de prevención del eczema: los guantes y el empleo de cremas barrera.
- Conocer las medidas de soporte e higiene: uso de cremas hidratantes y nociones sobre la higiene de manos y los baños.
- Adquirir conocimientos detallados sobre las medidas de tratamiento activo:
  - Mecanismo de acción, indicaciones, modo de empleo y efectos adversos de los corticosteroides tópicos (CT) y los inhibidores de la calcineurina tópicos (ICT) (tacrolimús y pimecrolimús).
  - Otras medidas terapéuticas: fomentos, alquitrán de hulla, antibióticos tópicos, baños con lejía.
  - Nuevos tratamientos: inhibidores tópicos de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) e inhibidores tópicos de la señalización *Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription* (JAK/STAT).

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad se tiene una visión general del eczema. Lo entendemos como un patrón de reacción cutánea común frente a agresiones externas y, por tanto,

la aproximación terapéutica será en esencia la misma. No obstante, realizaremos adaptaciones en función de ciertas particularidades relacionadas con la fisiopatología de cada uno y otros factores como son: aspectos morfológicos, fase evolutiva (aguda o crónica), localización o preferencias del paciente.

Cualquier aproximación terapéutica que pretenda ser exitosa en un paciente con eczema debe ser individualizada e incluir una correcta educación del paciente y el uso de tratamientos adecuados para la dermatitis que padece. Una buena educación engloba la instrucción en la evitación de las sustancias irritantes y alérgenos conocidos y la utilización de productos de higienes y medidas de protección para minimizar el daño cutáneo. El tratamiento adecuado dependerá de la gravedad, cronicidad y refractariedad del eczema que pretendamos tratar. Pero, en cualquier caso, el tratamiento tópico constituirá el pilar fundamental en el manejo de cualquier tipo de eczema y siempre formará parte del tratamiento ya sea como terapia principal en el eczema leve-moderado, o de soporte junto al tratamiento sistémico en los casos graves<sup>1,2</sup>.

En este capítulo discutiremos los productos de higiene adecuados, las medidas de protección pertinentes y los distintos

tratamientos tópicos disponibles y futuros para el alivio sintomático del eczema en general, destacando las peculiaridades terapéuticas en cada tipo de eczema y en las distintas localizaciones.

## MEDIDAS DE PREVENCIÓN

A pesar de que el objeto principal de este capítulo es el tratamiento tópico del eczema, consideramos pertinente explicar aquí las medidas de prevención fundamentales.

En este apartado hablaremos de los guantes y las cremas barreras.

### Guantes

La principal medida de protección primaria es el uso de guantes. Se deben emplear en trabajos con humedad o en los que se manejen sustancias potencialmente dañinas. Han de utilizarse tantas veces como sea necesario, pero durante el menor tiempo posible, evitándolos durante periodos largos. Si es necesario llevarlos durante más de 10-15 minutos se deben emplear guantes de algodón por debajo de los de otros materiales. Los guantes tienen que estar intactos, limpios y secos, y aquellos que sean de un solo uso no deben reciclarse y se han de retirar si están defectuosos<sup>3,4</sup>.

Existen distintos tipos de guantes, la elección de uno u otro vendrá determinada por el tipo de material que se manipule en cada situación concreta<sup>3,5</sup> (Tabla 1):

- Guantes de látex, vinilo o nitrilo: se utilizan en el manejo de líquidos. Los guantes de látex protegen bien de microorganismos o materiales acuosos, pero ofrecen poca protección frente a aceites, solventes y productos químicos. Los guantes de nitrilo sí ofrecen buena protección contra aceites y solventes, y los guantes de vinilo protegen además de la mayoría de los productos químicos. En general se prefieren los

**Tabla 1.** Guantes en situaciones especiales

Situación	Material
Trabajo seco	Algodón, tela, cuero
Hidrocarburos alifáticos	Nitrilo, Viton®, alcohol polivinílico
Hidrocarburos aromáticos	Nitrilo, Viton®, alcohol polivinílico
Hidrocarburos halogenados	Alcohol polivinílico, Viton®
Aldehídos, aminas, amidas	Gomas de butilo
Ésteres	Gomas de butilo, alcohol polivinílico
Bases	Neopreno, nitrilo, alcohol polivinílico
Ácidos inorgánicos	Neopreno, nitrilo, alcohol polivinílico
Ácidos orgánicos	Neopreno, goma de butilo, nitrilo
Resinas epoxi, acrílicas	Sándwich de copolímeros de alcohol vinílico entre polietileno

guantes libres de látex y sin aceleradores del caucho. En el ámbito laboral existen guantes especiales para manipular sustancias que pueden atravesar los guantes de vinilo (p. ej., metacrilatos, disolventes aromáticos y clorados, ésteres...) como son los guantes de alcohol de polivinilo o butilo<sup>3,5,6</sup>.

- Guantes de algodón: se utilizan en el manejo de cartón o papel y en el trabajo doméstico en general si es un trabajo en seco (como la limpieza del polvo). Como se ha comentado anteriormente, se recomienda utilizarlos por debajo de los de otros materiales si estos se mantienen durante más de 15 minutos. Además, en el caso de utilizar guantes durante toda la jornada laboral es aconsejable tener tres pares de guantes de algodón para ir cambiándolos con el fin de mantenerlos secos<sup>3-5</sup>.

- Guantes de serraje o cuero: se utilizan en el manejo de sólidos<sup>3</sup>.
- Guantes de plástico desechables: se utilizan en el manejo de alimentos<sup>3</sup>.

### **Cremas barrera**

Una crema barrera (CB) es un producto tópico que, aplicado sobre la piel, proporciona una barrera o capa protectora que ayuda a reducir el efecto de los contaminantes al contactar con ella, protegiendo temporalmente la piel expuesta de los estímulos dañinos o irritantes<sup>5,7,8</sup>. No hay mucha información sobre el mecanismo por el que las CB actúan, pero se sabe que además de crear una película que físicamente bloquea la penetración de los potenciales irritantes o alérgenos, contienen diversos principios activos (astringentes, absorbentes de ultravioleta y agentes complejos) que pueden atrapar los irritantes o evitar la transformación de un prohapteno en un alérgeno<sup>5,8</sup>. Las CB no proporcionan una barrera completa y sostenida si lo comparamos con el estrato córneo intacto<sup>8</sup>. Por este motivo, y por el hecho de que pueden tener cierta eficacia terapéutica dado que contienen ingredientes activos sería más correcto llamarlas cremas de protección<sup>5,7-9</sup>. Las CB o cremas de protección protegen de irritantes leves como el agua, detergentes, disolventes orgánicos, aceites de corte, pero también de resinas epoxi, metales y pinturas<sup>5,8,9</sup>.

Están indicadas principalmente en la prevención del eczema de contacto irritativo ocupacional (ECIO)<sup>7</sup>, pero también se han desarrollado algunos productos para la prevención del eczema alérgico de contacto (EAC)<sup>8,10</sup>, como, por ejemplo, la loción de quaternium-18-bentonita y el ácido dietilenti-aminopentaacético, que protegen de la dermatitis de contacto por urushiol y por ciertos metales (níquel, cobalto o cobre) respectivamente<sup>8,10</sup>. Se pueden utilizar co-

mo medida de prevención primaria y como medida de prevención secundaria en el caso de que no sea posible evitar por completo los irritantes o alérgenos<sup>3,5,7</sup>.

Actualmente el beneficio de las CB todavía resulta controvertido<sup>7-9</sup>. Bauer, et al. concluyen en la revisión sistemática Cochrane que el empleo de CB en combinación con cremas hidratantes consigue un efecto protector significativo y clínicamente importante en la prevención primaria del ECIO, tanto a largo como a corto plazo. Cuando se utilizan solas, si bien pueden tener cierto efecto protector, este no es estadísticamente significativo ni parece clínicamente importante<sup>7</sup>. Los autores afirman que la evidencia al respecto es insuficiente, lo cual no implica necesariamente que sean inefectivas, requiriéndose estudios de mejor calidad para determinar con seguridad su efectividad<sup>7</sup>.

Se recomienda aplicar las CB antes del trabajo (previamente a la exposición al irritante o alérgeno) y dos o tres veces durante el trabajo si es necesario<sup>7,8</sup>. Solo deberían utilizarse en pieles sanas, puesto que en ocasiones pueden agravar el eczema cuando se aplican sobre piel inflamada<sup>3,5</sup>. Se ha de tener en cuenta que pueden dar una falsa impresión de protección, haciendo que el paciente se exponga indebidamente a alérgenos e irritantes, y que estas cremas no sustituyen en ningún caso a las medidas físicas, como el uso de guantes<sup>3</sup>.

## **MEDIDAS DE SOPORTE E HIGIENE**

### **Cremas hidratantes o emolientes**

#### *Constituyentes y mecanismo de acción de las cremas hidratantes*

Los emolientes se definen tradicionalmente como un tipo de tratamiento tópico que está formado por sustancias vehículo y que carece de ingredientes activos<sup>11</sup>. En

**Tabla 2.** Agentes constituyentes de las cremas hidratantes

<b>Sustancias humectantes</b>	Sustancias higroscópicas: glicerina, sorbitol, polietilenglicol (oclusivo)*, propilenglicol
	Sustancias de interacción química: urea (queratolítica, antimicrobiana y antiinflamatoria)*, ácido láctico y otros AHA
<b>Sustancias oclusivas</b>	Vaselina o petrolato, lanolina (emoliente)*, parafina, escualeno, cera de abejas, alcohol cetílico, lecitina (emoliente)*
<b>Sustancias emolientes</b>	Lanolina (oclusiva)*, gliceril estearato, esteroides de la soja (oclusivo)*
<b>Otras sustancias†</b>	Ácido hialurónico (humectante), avena (humectante y emoliente), cloruro sódico (humectante), ceramidas (humectantes, oclusivas, emolientes)

\*Además poseen el efecto indicado entre paréntesis.

†No se consideran sustancias constituyentes de las cremas hidratantes, pero pueden serlo, ya que pueden tener efectos humectantes, oclusivos o emolientes.

AHA: alfa-hidroxiácidos.

Adaptada de *Torras Enriquez, 2002*<sup>13</sup>.

muchas ocasiones los términos crema hidratante (en inglés *moisturizer*) y emoliente (en inglés *emollient*) se utilizan de forma intercambiable y con cierta inconsistencia en la literatura. Algunos autores prefieren el término emoliente, considerándolo como un producto que contiene agentes humectantes y oclusivos<sup>8,11</sup>. Para otros es más apropiado emplear el término crema hidratante (*moisturizer*), considerando que estas incluyen sustancias humectantes, oclusivas y emolientes<sup>1,12</sup>.

Existen distintos tipos de sustancias con propiedades humectantes, oclusivas y emolientes, y algunos de ellos pueden poseer varias de estas propiedades (Tabla 2).

### AGENTES HUMECTANTES

Los agentes humectantes tienen en general bajo peso molecular y actúan aumentando la capacidad para retener agua, promoviendo la hidratación del estrato córneo<sup>1,8,11-13</sup>. Dentro de los humectantes distinguimos:

- Sustancias de acción higroscópicas. Retienen el agua, pero su acción hidratante es relativa, ya que no modifican la capacidad retentiva del agua del estrato córneo, aunque colaboran a una menor dispersión ambiental. Son sustancias

higroscópicas la glicerina, el sorbitol, el polietilenglicol y el propilenglicol. La más utilizada es la glicerina o glicerol. El mecanismo de acción de la glicerina depende de la humedad relativa exterior. Si esta es alta, absorbe humedad y actúa como hidratante, pero si es baja, absorbe agua de las capas superficiales de la piel y contribuye a un efecto deshidratante. El polietilenglicol, de mayor peso molecular que la glicerina, tiene menos capacidad de hidratación pero mayor efecto de oclusión<sup>13</sup>.

- Sustancias de interacción química. Estas sustancias favorecen la unión de agua a las proteínas de membrana mediante interacciones químicas y son capaces de retener agua intracelularmente a nivel del estrato córneo. Las más conocidas son la urea y los alfa-hidroxiácidos, principalmente el ácido láctico y también el lactato de sodio y las ceramidas<sup>13</sup>.
  - Urea. Es un producto natural procedente de la degradación de varias proteínas en el hombre. Actúa sobre las estructuras secundarias de la queratina, rompiendo las uniones hidrofóbicas intermoleculares e intramoleculares, exponiendo así las proteínas a la interacción con el agua, favoreciendo

el aumento de agua ligada al estrato córneo. Así, la función más importante de la urea es la humectante o hidratante (superior a la glicerina). Otras acciones importantes son su propiedad para provocar descamación y su efecto queratolítico (sobre todo a concentraciones del 40%)<sup>13,14</sup>. Además, también tiene acción antimicrobiana y antiinflamatoria, aumenta la función barrera, disminuye los efectos hipersensibilizantes de los irritantes tópicos y aumenta la penetración de otros medicamentos tópicos. Es posible formularlo en crema, loción, solución, gel o espuma al 10-50%. En el eczema crónico de manos hiperqueratósico es útil en pomada al 5-20%<sup>2,6</sup>. No tiene toxicidad sistémica y su tolerancia depende del estado de la piel, la concentración y el vehículo que se utilice. Puede producir irritación y ardor, en especial cuando se aplica en la piel inflamada, erosionada o fisurada. Sobre una piel sana podría utilizarse a una concentración superior al 20%, pero la mayoría de los productos contienen un 5-10% para evitar estos efectos irritantes que tendría sobre la piel dañada<sup>13,14</sup>.

- Ácido láctico. Rompe los enlaces de hidrógeno de las queratinas provocando la exfoliación y actúa en niveles inferiores participando en la formación de queratina normal de la capa córnea (acción queratoplástica). Por tanto, el estrato córneo pierde espesor, pero se hace más compacto y flexible<sup>13,14</sup>. Se puede utilizar a distintas concentraciones y valores de pH. Pueden producir irritación y ardor, en especial cuando se aplica en la piel inflamada o fisurada<sup>14</sup>. Cuando la urea y el ácido láctico se utilizan con fines hidratantes, el agua aportada es la que está presente en

la emulsión en la que se encuentran vehiculizadas. Su acción hidratante es más duradera que la ejercida por las sustancias higroscópicas<sup>13</sup>.

- Ceramidas. Las ceramidas son el mayor constituyente de los lípidos en el estrato córneo y desempeñan un papel fundamental en el control y mantenimiento de la hidratación y de la cohesión celular. Tienen las propiedades de aumentar la retención de agua (acción humectante o hidratante), proporcionar cohesión y turgencia y lubricar la epidermis (acción emoliente)<sup>13</sup>.

#### AGENTES OCLUSIVOS

Los agentes oclusivos forman una capa que evitan la pérdida de agua transepidérmica (TEWL)<sup>12,13</sup>. Su acción hidratante la ejercen de un modo pasivo. Existen al menos 20 clases distintas de sustancias oclusivas, algunas de las cuales pueden tener también acciones higroscópicas y/o emolientes. Se pueden citar los aceites y ceras hidrocarbурadas (vaselina o petrolato, aceites minerales, parafina y escualeno), las grasas vegetales y animales, los ácidos grasos (linoleico, esteárico), el propilenglicol, los ésteres de la cera (lanolina, cera de abeja, estearil estearato) o los fosfolípidos (lecitina). El propilenglicol y la lanolina tienen también acción higroscópica y la última además efectos emolientes<sup>8,11-13</sup>.

#### AGENTES EMOLIENTES

Los emolientes, entendiéndolos como sustancias incluidas en la composición de las cremas hidratantes, tienen la propiedad de lubricar y suavizar la piel. Algunas sustancias con propiedades emolientes son la lanolina, el gliceril estearato o los esteroides de soja<sup>1,12</sup>.

Sea cual sea el término que se utilice (emoliente o crema hidratante), la idea es

que se trata de productos que aumentan el nivel de hidratación cutáneo mediante agentes que atraen o evitan la evaporación del agua y que además pueden actuar suavizando y lubricando la piel.

Por otra parte, los agentes queratolíticos, aunque no se traten de una sustancia constituyente de las cremas hidratantes, pueden estar vehiculizadas por ellas y como se ha explicado más arriba algunos de las sustancias constituyentes de las cremas hidratantes pueden producir este efecto. Los agentes queratolíticos reducen el espesor de la capa córnea al eliminar las escamas<sup>14</sup>. Así, pueden ser beneficiosos en eczemas con importante descamación o hiperqueratosis como, por ejemplo, en el eczema de manos (EM) hiperqueratósico. Existen diversos agentes queratolíticos, entre los que cabe destacar la urea y el ácido salicílico. El ácido salicílico actúa alterando la adhesión de los corneocitos y puede tener efectos antiinflamatorios leves. En el eczema crónico de manos hiperqueratósico es útil en pomada hasta el 20%<sup>2,6</sup>. Se puede formular en distintos vehículos (pomada, loción, gel, espuma, solución, champú) a diversas concentraciones (0,5-40%). Puede producir efectos secundarios leves como irritación, sensación de ardor o erosiones, dermatitis alérgica de contacto y en los neonatos salicismo debido a la absorción sistémica si la aplicación es extensa (siendo las dos últimas infrecuentes)<sup>14</sup>.

Hace unos años se introdujo el término «dispositivos emolientes recetados» (*prescription emollient devices*, PED). Los PED son una nueva clase de agentes tópicos que están enfocados en defectos específicos de la función de la barrera cutánea observados en la dermatitis atópica (DA). Estos productos contienen unas mezclas o ratios determinados de hidrolípidos, ceramidas, ácidos grasos y agentes naturales antiinflamatorios como el ácido glicirretínico que podrían aliviar el prurito y la inflamación<sup>1</sup>.

## Indicaciones

Las cremas hidratantes están indicadas en el manejo de todos los tipos de eczema<sup>2,8,10,11</sup>. Sin embargo, la evidencia de la que disponemos sobre el empleo de estos productos en la prevención y en el tratamiento del eczema es, en general, de baja calidad<sup>7,12,15</sup>.

En relación a la prevención, un ensayo clínico aleatorizado (ECA) recientemente publicado concluye que la aplicación de emolientes diaria desde el nacimiento a lo largo del primer año de vida en niños con alto riesgo de desarrollar DA no previene de su aparición y sugiere que podría aumentar el riesgo de infecciones cutáneas<sup>16</sup>. En otros tipos de eczema, como en el ECIO, se piensa que la aplicación de cremas hidratantes solas o en combinación con cremas barreras podría tener un efecto protector a largo y a corto plazo en la prevención primaria de este tipo de eczema, pero la evidencia es insuficiente, de baja calidad y con resultados imprecisos para poder evaluar con claridad la efectividad de esta intervención. Lo cual no quiere decir que estas medidas sean inefectivas<sup>7</sup>.

Respecto al tratamiento, aunque se ha observado que las cremas hidratantes pueden disminuir los síntomas y signos del eczema como la xerosis, el prurito, la fisuración y la liquenificación<sup>1,2</sup>, en nuestra opinión no deberían aplicarse sobre las lesiones de eczema en fase aguda o con inflamación evidente. Es preferible utilizarlas sobre la piel sana o en zonas de eczema previo donde se haya reducido el grado de inflamación con el tratamiento antiinflamatorio para evitar recidivas.

En este sentido, en DA, existe evidencia de que el uso regular de emolientes a corto y largo plazo tiene efectos beneficiosos pues reduce el número de brotes casi a la cuarta parte y prolonga el tiempo entre ellos<sup>1,11,12</sup>. Además, el tratamiento tópico

antiinflamatorio es más efectivo cuando se usa de forma combinada con las cremas hidratantes, pues disminuye la cantidad total de CT necesarios para alcanzar una reducción similar en el *SCORing Atopic Dermatitis Index* (SCORAD)<sup>1,12</sup>. Sin embargo, no hay suficiente evidencia para concluir que por sí solo el tratamiento hidratante sea efectivo para reducir la gravedad del eczema de forma clínicamente relevante, ni que sea suficiente para tratar el eczema leve o muy leve<sup>12</sup>. De tal forma que se requiere primero la inducción a la remisión del brote mediante tratamiento tópico activo con CT o ICT<sup>11</sup>. Tampoco existe evidencia para afirmar que una crema hidratante sea mejor que otra<sup>1,11,12</sup>.

Igualmente, en el eczema de contacto (EC) y el EM, el uso de cremas hidratantes puede prevenir nuevos brotes, prolongando el intervalo libre de enfermedad en pacientes con EM controlado, además de producir un efecto ahorrador de corticosteroides<sup>2,3,5,10,17</sup>. No obstante, la evidencia sobre su eficacia clínica en general y sobre cualquier formulación específica es de baja calidad, no pudiéndose realizar recomendaciones definitivas<sup>3,4</sup>.

### Modo de empleo

Las formulaciones existentes de estos productos son múltiples, incluyendo cremas *oil-in-water* (O/W) o *water-in-oil* (W/O), emulsiones, pomadas o ungüentos, lociones, aceites, geles y espráis<sup>1,2,12</sup>. La elección de un tipo u otro dependerá del estado de la piel y de las preferencias del paciente<sup>1,2,4,12</sup>. Durante el día son más adecuadas las lociones y cremas, y por la noche mejor las pomadas<sup>3,4</sup>.

La frecuencia de uso y la cantidad necesaria no están bien establecidas. En la DA en general se recomienda realizar un uso libre y frecuente<sup>1,11</sup>. Algunos autores aconsejan aplicarlas dos veces al día, pero

lo que está especialmente recomendado es su aplicación inmediatamente después del baño para evitar la pérdida de TEWL<sup>1,11,18</sup>. Una unidad de punta dedo (*finger tip unit*) es adecuada para extender sobre un área de extensión que abarque dos palmas de un adulto (2% de la superficie corporal), empleando una cantidad mínima semanal de 250 g en adultos<sup>11</sup>. En el EM, la aplicación se hará tantas veces como sea necesaria, pero al menos tras cada lavado y antes de acostarse<sup>4,5</sup>. Es recomendable no aplicarlas durante las horas de trabajo, sino después de la jornada laboral para evitar sensibilizaciones a alérgenos y facilitar la regeneración de la barrera cutánea<sup>3,4</sup>.

### Efectos adversos

Las cremas hidratantes pueden producir irritación y alergia de contacto a alguno de sus ingredientes<sup>4,11,12,17</sup>. La irritación es más frecuente en aquellas que contienen urea o avena<sup>12</sup> y el propilenglicol es irritante en niños menores de 2 años<sup>11</sup>. Otro problema es que el uso en cantidades adecuadas puede resultar económicamente costoso, ya que en la mayoría de los países estos productos son de venta libre y no están financiados. Por todo ello, el agente ideal debería ser seguro, agradable de usar, efectivo, económicamente asequible y libre de aditivos, de fragancias, perfumes y de otros agentes potencialmente sensibilizantes (como la lanolina o la metilisotiazolinona)<sup>1,4,11,12,17</sup>.

### Limpieza, baños e higiene de manos

Los baños pueden ser beneficiosos, ya que permiten hidratar la piel y retirar escamas, costras, irritantes y alérgenos<sup>1</sup>. Además, el sebo y la colonización por patógenos como *Staphylococcus aureus* pueden actuar como factores desencadenantes de



los brotes y agravar los síntomas cutáneos, por lo que mantener la piel limpia es importante para preservar las funciones fisiológicas de la piel<sup>18</sup>.

En general, cuando hablamos de los baños como medida de tratamiento o de cuidado cutáneo en el eczema nos referimos a la DA, pues esta medida se ha abordado principalmente en relación con este tipo de eczema (como queda recogido en sus guías)<sup>1,11,18</sup>, pero su uso y recomendaciones sobre la forma de realizarlo se podrían aplicar a otros tipos de eczemas cuando la piel afectada alcanza cierta extensión o cuando las lesiones afectan a distintas localizaciones.

Existen pocos datos objetivos a partir de los cuales determinar la mejor forma de realizar el baño, por lo que la mayoría de las recomendaciones proceden del consenso de expertos y la experiencia personal<sup>1</sup>.

No existen estudios comparativos que aclaren si la ducha es mejor que el baño ni tampoco la frecuencia y duración óptimas<sup>1</sup>. La limpieza y el baño puede variar en función de la temporada, de cada paciente en concreto y de la variación de sus síntomas<sup>18</sup>.

En general se recomiendan baños cortos (no más de 5-10 min) y con agua templada, considerándose adecuadas temperaturas de entre 36-40° C, puesto que a partir de 42° C se desencadena respuesta de picor<sup>1,11,18</sup>.

Es preferible emplear limpiadores sin jabón, neutros o de bajo pH, y libres de fragancias. Los surfactantes de los jabones interactúan con los lípidos y proteínas del estrato córneo, alterándolo y produciendo sequedad e irritación. Además, la mayoría son alcalinos, mientras que el pH de la piel normal varía en torno a 4-5,5. Por ello se suelen recomendar limpiadores sin surfactantes jabonosos y detergentes sintéticos (*synthetic detergents o syndets*)<sup>1,11</sup>. Los limpiadores pueden contener o no antisépticos, pero la duración de la acción de estos

últimos es limitada, de forma que la limpieza mecánica y la eliminación cuidadosa de las costras es probablemente más importante<sup>11</sup>.

Como se ha comentado más arriba, las guías recomiendan aplicar las cremas hidratantes justo después del baño, tras un breve secado, cuando la piel todavía está húmeda<sup>1,11,18</sup>.

Respecto a la higiene de manos, las recomendaciones sobre la temperatura del agua y el tipo de limpiadores son similares a las explicadas sobre los baños. El lavado con agua y jabón debe sustituirse por desinfectantes alcohólicos cuando las manos no están visiblemente sucias<sup>4</sup>. La frecuencia dependerá del tipo de trabajo realizado por el paciente.

## MEDIDAS DE TRATAMIENTO ACTIVO

Desde las últimas décadas del siglo pasado tenemos una visión general del eczema, entendiéndolo como un patrón de reacción de intolerancia de la piel a una agresión producida principalmente sobre la epidermis caracterizado por una morfología clínica e histopatológica típicas. Como sabemos, la «reacción eczematosa» se caracteriza clínicamente por eritema, edema, vesiculación, formación de costras, descamación y liquenificación, e histológicamente por formación de vesículas espongióticas, infiltrados superficiales perivasculares, acantosis y papilomatosis<sup>19</sup>. Así, si comprendemos que el eczema es un patrón de reacción de la piel, capaz de asumir varias expresiones morfológicas dependiendo de unas condiciones determinadas, podremos entender que el tratamiento tópico de los distintos tipos morfológicos de eczema sea en esencia el mismo, realizando adaptaciones en función de ciertas particularidades relacionadas con la fisiopatología de cada uno y otros factores como la fase (aguda o crónica), la localización o las preferencias del paciente.

En la actualidad, aunque de forma mejorada y con mayor precisión, continuamos utilizando prácticamente las mismas herramientas terapéuticas que hace 50 años<sup>19</sup>. Los CT siguen siendo el tratamiento de primera línea. Los ICT constituyen uno de los pocos avances de la terapia tópica, y desde que se aprobaron en el 2000 para su uso en el eczema atópico (EA), se utilizan como tratamiento antiinflamatorio de segunda línea en el manejo a largo plazo para ahorrar corticosteroides y de forma proactiva para evitar los brotes. Junto a los agentes antiinflamatorios, emplear de forma adecuada las cremas hidratantes y otras medidas adyuvantes es fundamental. En general, los agentes antimicrobianos tópicos han de utilizarse solo de forma juiciosa y puntual. Por último, también hablaremos de los nuevos tratamientos, principalmente los inhibidores de la PDE4 y los inhibidores de JAK/STAT, que se implantarán en los próximos años.

## Corticosteroides tópicos

### *Mecanismo de acción*

Los glucocorticosteroides se unen a un receptor citoplasmático formando un complejo receptor-glucocorticoide que se transloca al núcleo donde ejerce sus efectos regulando directamente la expresión del ADN. Los glucocorticosteroides disminuyen la expresión de citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y otras enzimas proinflamatorias y aumentan la expresión de proteínas antiinflamatorias. Como consecuencia, los leucocitos no son atraídos a las zonas de inflamación, disminuyen la activación y proliferación de linfocitos, la liberación y reclutamiento de eosinófilos y la producción, diferenciación y actividad de macrófagos y mastocitos<sup>19,20</sup>. A nivel cutáneo tienen efectos antiinflamatorio, vasoconstrictor, inmunosupresor y antiproliferativo<sup>21,22</sup>.

Los CT son compuestos formulados para su aplicación sobre la piel y las mucosas<sup>22</sup>. Desde su introducción como tratamiento en dermatología en 1952, la molécula básica de hidrocortisona (formada por los cuatro anillos del colesterol y un grupo hidroxilo en la posición 11) o sus análogos sintéticos han sido modificados mediante halogenación, metilación, acetilación, esterificación o introducción de dobles enlaces en posiciones clave para incrementar los efectos terapéuticos<sup>22,23</sup>. Se pueden obtener diversos resultados con dichos cambios, tales como el aumento de sus efectos en las células diana, la disminución de su descomposición en metabolitos inactivos y el incremento de su lipofilicidad para conseguir una mayor penetración a través del estrato córneo<sup>23</sup>. Aunque este incremento en la eficacia puede conllevar un aumento de los efectos adversos, los esfuerzos se enfocan en conseguir compuestos localmente potentes, pero que sean metabolizados rápidamente y así disminuir la posibilidad de causar efectos adversos<sup>22</sup>.

### *Indicaciones*

Los CT son efectivos en patologías caracterizadas por la presencia de inflamación, hiperproliferación e implicación del sistema inmunitario<sup>24</sup> y están indicados en todos los tipos de eczema<sup>2,9-11,19,24,25</sup>. Se ha de tener en cuenta que los CT no son curativos y que su acción es solo sintomática, por lo que al suspender el tratamiento pueden aparecer nuevos brotes.

Los CT son la primera línea del tratamiento de la DA y constituyen el pilar fundamental de la terapia antiinflamatoria<sup>1,11,18,25</sup>. Existe evidencia suficiente y de buena calidad sobre la efectividad de los CT en DA, por lo que todas las guías están de acuerdo en recomendar su uso<sup>1,11,18</sup>. Están indicados en la fase aguda del brote, pero también se pueden utilizar de forma

proactiva a medio-largo plazo (hasta 20 semanas) una vez que se haya controlado la fase aguda, aplicándolo 2 o 3 veces por semana en zonas de inflamación subclínica (previamente inflamadas) para evitar nuevos brotes y reducir el número de recaídas<sup>1,11,18</sup>. Los CT no solo mejoran los signos de DA aguda y crónica, sino que también alivian de forma rápida y significativa el picor, alcanzando este efecto mediante su actividad antiinflamatoria, ya que no son agentes con efecto antipruriginoso directo<sup>1,11,18</sup>.

En el EM, las guías recomiendan los CT como tratamiento de primera línea<sup>2,4,6,17</sup>. A pesar de ello, la evidencia existente respecto al uso de los CT en el EM es de calidad moderada-baja. Son necesarios estudios mejor diseñados, con muestras más grandes, que comparen distintos tipos de tratamientos (y no solo con placebo) y que utilicen escalas de gravedad estandarizadas<sup>15</sup>. Pueden ser muy efectivos a corto plazo, pero el empleo a medio-largo plazo después de la fase aguda no ha demostrado beneficios de forma significativa<sup>2,4,15</sup>. En el EAC, los CT se consideran la primera de línea del tratamiento<sup>8,10</sup>, sin embargo, la evidencia sobre su empleo en el eczema de contacto irritativo (ECI) es muy escasa<sup>4</sup>, está sujeta a debate y algunos autores no lo recomiendan<sup>2</sup>.

### **Modo de empleo**

A la hora de seleccionar la potencia y el vehículo del CT se han de tener en cuenta la naturaleza de la lesión (el tipo de eczema y la fase en la que se encuentra), su localización, la edad del paciente y la duración del tratamiento.

#### **POTENCIA**

El test de vasoconstricción fue el primer método empleado para clasificar la potencia

de los CT y categorizarlos en grupos de acuerdo a ella<sup>22</sup>. Este método sigue estando vigente a día de hoy, y se basa en la capacidad del compuesto para inducir vasoconstricción cutánea (efecto de blanqueamiento) en sujetos con piel normal. Tras aplicar una cantidad determinada de CT en un área de piel, la vasoconstricción se evalúa visualmente o por medio de fotometría de luz roja, conductividad térmica o velocimetría Doppler. Se considera, por tanto, un test *in vivo* aproximativo y simple<sup>23,26</sup>. Sin embargo, en muchas ocasiones el fenómeno de vasoconstricción no está unido a la actividad ejercida por los corticosteroides mediada por receptores<sup>23,26</sup>, de forma que un CT con un efecto vasoconstrictor potente (determinado por el test de vasoconstricción) no tiene por qué tener necesariamente un efecto antiinflamatorio potente, por lo que haría falta una clasificación actualizada y adaptada al objetivo terapéutico<sup>26</sup>.

A pesar de que existen distintas clasificaciones de los CT según su potencia, todas se basan en el test de vasoconstricción y se diferencian fundamentalmente en el número de grupos en que se dividen. La clasificación más sencilla, que es la que se suele utilizar en Europa, los agrupa en cuatro grupos: baja (grupo I), media (grupo II), alta o potente (grupo III) y muy alta o superpotente (grupo IV). La clasificación que se utiliza en EE.UU. es diferente y los divide en siete grupos, del grupo VII (de menor potencia) al grupo I (de mayor potencia)<sup>11,20,23</sup>. En otros países se emplean otras clasificaciones<sup>11,18</sup>. Aunque todas ellas incluyen prácticamente los mismos CT, hay algunas distinciones, ya que los CT comercializados varían en cada país. Por ejemplo, el aceponato de metilprednisolona, el aceponato de hidrocortisona y el dipropionato de beclometasona están comercializados en España pero no en EE.UU. (Tabla 3).

**Tabla 3.** Clasificación de la potencia de los corticosteroides tópicos

Grupo de potencia de la OMS	Clase	Fármaco glucocorticoide tópico y formulación	Presentaciones
Ultraelevada o superpotente (grupo IV)	1	Desoximetasona, aerosol al 0,25% Diacetato de diflorasona, pomada al 0,05% Dipropionato de betametasona, pomada* y gel* al 0,05% Fluocinonida, crema al 0,1% Flurandrenolida, cinta 4 µg/cm <sup>2</sup> Propionato de clobetasol, gel, pomada, crema, loción, espuma, solución (aplicación al cuero cabelludo), aerosol y champú al 0,05% Propionato de halobetasol, pomada y crema al 0,05%	Daivobet <sup>®†</sup> (gel, pomada), Diproderm <sup>®</sup> (pomada), Diprosalic <sup>®†</sup> (pomada), Prenamid <sup>®†</sup> (pomada), Xamiol <sup>®†</sup> (gel) Decloban <sup>®</sup> (pomada), Clovate <sup>®</sup> (crema), Clobex <sup>®</sup> (champú), Clobisdin <sup>®</sup> (solución)
Elevada (grupo III)	2	Acetónido de triamcinolona, pomada al 0,5% Amcinonida, pomada al 0,1% Desoximetasona, crema y pomada 0,25% o gel al 0,05% Diacetato de diflorasona, crema y pomada al 0,05% Dipropionato de betametasona, pomada, crema* y loción* al 0,05% Fluocinonida, crema, pomada, gel y solución al 0,05% Furoato de mometasona, pomada al 0,1% Halcinonida, crema y pomada al 0,1%	Flubason <sup>®</sup> (crema al 0,25%) Beta micoter <sup>®‡</sup> (crema), Daivobet <sup>®†</sup> (pomada), Diproderm <sup>®</sup> (crema, pomada y solución), Diprogenta <sup>®‡</sup> (crema), Diprosalic <sup>®†</sup> (pomada, solución), Prenamid <sup>®†</sup> (pomada) Novoter <sup>®</sup> (crema), Novoter <sup>®</sup> gentamicina <sup>®‡</sup> (crema) Elocom <sup>®</sup> (pomada)
	3	Aceponato de metilprednisolona <sup>‡‡</sup> pomada, crema, emulsión, loción 0,1% Acetónido de triamcinolona, pomada al 0,1% o crema al 0,5% Amcinonida, crema y loción al 0,1% Diacetato de diflorasona, crema y gel al 0,05% Dipropionato de beclometasona <sup>‡‡</sup> pomada, crema, solución, emulsión al 0,025% Dipropionato de betametasona, crema y loción al 0,05% Propionato de fluticasona, pomada al 0,005% Valerato de betametasona, pomada al 0,1% y espuma al 0,12%	Adventan <sup>®</sup> (pomada, crema, emulsión, solución), Lexxema <sup>®</sup> (pomada, crema, emulsión, solución) Aloerma <sup>®‡</sup> (pomada), Positon <sup>®‡</sup> (pomada) Murode <sup>®</sup> (gel) Menaderm clio <sup>®‡</sup> (pomada), Menaderm necocina <sup>®‡</sup> (crema), Menaderm simple <sup>®</sup> (crema, solución, pomada, emulsión) Beta micoter <sup>®‡</sup> (crema), Diproderm <sup>®</sup> (crema y solución), Diprogenta <sup>®‡</sup> (crema), Diprosalic <sup>®†</sup> (solución) Drolasona <sup>®</sup> (pomada)
Moderada o media (grupo II)	4	Acetónido de fluocinolona, pomada al 0,025% Acetónido de triamcinolona, crema y pomada al 0,1% o aerosol al 0,2% Desoximetasona, crema al 0,05% Flurandrenolida, pomada al 0,05% Furoato de mometasona, crema y loción al 0,1% Valerato de betametasona, espuma al 0,12% Valerato de hidrocortisona, pomada al 0,2%	Aloerma <sup>®‡</sup> (pomada), Positon <sup>®‡</sup> (pomada, crema), Cemalyt <sup>®§</sup> (crema), Interderm <sup>®‡</sup> (crema) Elocom <sup>®</sup> (crema, solución), Monovo <sup>®</sup> (emulsión) Fluocid forte <sup>®</sup> (crema, al 0,2%), Synalar <sup>®</sup> (crema), Arthrodesmol <sup>®</sup> (crema, al 0,02%), Midacina <sup>®‡</sup> (crema, al 0,2%), Gelidina <sup>®</sup> (gel) Emovate <sup>®</sup> (crema) Diproderm <sup>®</sup> (loción) Batmen <sup>®</sup> (crema, pomada, solución), Peitel <sup>®</sup> (crema, pomada, solución). Ambos contienen prednicartrato al 0,25% Nutrazona <sup>®</sup> (crema) Flunutrac <sup>®</sup> (crema), Fluticrem <sup>®</sup> (crema), Cutivate <sup>®</sup> (crema), Drolasona <sup>®</sup> (crema) Betnovate <sup>®</sup> (crema, solución), Celecrem <sup>®</sup> (crema), Celestoderm <sup>®‡</sup> (crema), Cortitape <sup>®</sup> (apósito al 0,225%), Fucibet <sup>®‡</sup> (crema)

(continúa)

**Tabla 3.** Clasificación de la potencia de los corticosteroides tópicos (continuación)

Grupo de potencia de la OMS	Clase	Fármaco glucocorticoide tópico y formulación	Presentaciones
Moderada o media (grupo II)	5	Acetonido de fluocinolona, crema al 0,025% o aceite y champú al 0,01% Acetonido de triamcinolona, pomada al 0,025% o loción al 0,1% Butirato de clobetasona <sup>††</sup> crema al 0,05% Butirato de hidrocortisona, crema, pomada, loción y solución al 0,1% Dipropionato de betametasona, loción al 0,05% Flurandrenolida, crema y loción al 0,05% Pivalato de fluocortolona, crema al 0,1% Prednicartrato, crema y pomada al 0,1% Probutato de hidrocortisona, crema al 0,1% Propionato de fluticasona, crema y loción al 0,05% Valerato de betametasona, crema y loción al 0,1% Valerato de hidrocortisona, crema al 0,2%	Aloderma <sup>®†</sup> (pomada), Positon <sup>®†</sup> (pomada, crema), Cemalyt <sup>®§</sup> (crema), Interderm <sup>®†</sup> (crema) Elocorm <sup>®</sup> (crema, solución), Monovo <sup>®</sup> (emulsión) Fluocid forte <sup>®</sup> (crema, al 0,2%), Synalar <sup>®</sup> (crema), Arthrodesmol <sup>®</sup> (crema, al 0,02%), Midacina <sup>®†</sup> (crema, al 0,2%), Gelidina <sup>®†</sup> (gel) Emovate <sup>®</sup> (crema) Diproderm <sup>®</sup> (loción) Batmen <sup>®</sup> (crema, pomada, solución), Peitel <sup>®</sup> (crema, pomada, solución). Ambos contienen prednicartrato al 0,25% Nutrazona <sup>®</sup> (crema) Flunutrac <sup>®</sup> (crema), Fluticrem <sup>®</sup> (crema), Cutivate <sup>®</sup> (crema), Drolasona <sup>®</sup> (crema) Betnovate <sup>®</sup> (crema, solución), Celecrem <sup>®</sup> (crema), Celestoderm <sup>®†</sup> (crema), Cortitape <sup>®</sup> (apósito al 0,225%), Fucibet <sup>®†</sup> (crema)
Baja (grupo I)	6	Aceponato de hidrocortisona crema, pomada al 0,127% Acetonido de fluocinolona, crema y solución al 0,01% Acetonido de triamcinolona, crema y loción al 0,025% Desonida, crema, gel, pomada, loción y espuma al 0,05% Dipropionato de beclometasona, crema y pomada al 0,05% Valerato de betametasona, loción al 0,05%	Suniderma <sup>®</sup> (crema, pomada) Alergical <sup>®***</sup> (crema) Alergical <sup>®***</sup> (crema), Celecrem (crema), Cuatrocrem <sup>®†</sup> (crema) Brentán <sup>®†</sup> (crema, al 1%), Calmiox <sup>®</sup> (crema, al 0,5%), Cortison chemicetina <sup>®†</sup> (pomada, al 0,05% y al 2,5%), Dermo Hubber <sup>®†</sup> (pomada, al 1%), Dermosa hidrocortisona <sup>®</sup> (pomada al 1%), Detramax <sup>®††</sup> (pomada, al 0,25%), Fucidine H <sup>®†</sup> (crema al 1%), Hidrocisdin <sup>®</sup> (crema, al 0,5%), Lactisona <sup>®</sup> (emulsión al 1%), Tisuderma <sup>®</sup> (pomada al 2,5%)
	7	Acetato de metilprednisolona, crema al 0,25% Fosfato sódico de dexametasona, crema al 0,1% Hidrocortisona (acetato), crema, pomada, gel, loción y solución al 0,5-2,5%	

\*Vehículo optimizado.

†Con calcipotriol o ácido salicílico.

‡En combinación con antibióticos o antifúngicos.

§En combinación con cicatrizante.

¶En combinación con analgésicos tópicos.

\*\*Combinación de acetónido de fluocinolona con valerato de betametasona.

††En combinación con anestésico tópico.

†††No comercializado en EE.UU.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

Adaptada de Schadt, et al., 2018<sup>20</sup>.

Asimismo, debemos considerar que ciertos factores como el calor, el mayor nivel de hidratación, la erosión o inflamación, la

oclusión o que el vehículo sea una pomada, aumentan la potencia o eficacia del CT al aumentar su capacidad de penetración<sup>22,23</sup>.

## VEHÍCULO

Los tipos de vehículos pueden afectar a la penetración y biodisponibilidad del producto. Además, hemos de tener presente que, debido a modificaciones en el vehículo, las presentaciones genéricas pueden no ser clínicamente bioequivalentes a los productos de las marcas comerciales<sup>22</sup>.

- Pomadas: es el vehículo más efectivo para tratar lesiones gruesas, hiperqueratósicas, fisuradas o liquenificadas, pues aumentan la penetración del fármaco, ya que tienen efecto oclusivo e incrementan la hidratación del estrato córneo. Así, los CT en pomada son generalmente más potentes que la misma concentración del fármaco en crema o loción. Sin embargo, en algunos casos las pomadas pueden ser cosméticamente inadecuadas y poco prácticas para el paciente<sup>22,23</sup>.
- Cremas: son el vehículo de elección en el eczema agudo y subagudo y pueden emplearse en piel húmeda y áreas intertriginosas<sup>22,23</sup>. Suelen ser cosméticamente aceptables y menos incómodas para el paciente pero contienen excipientes que pueden ser sensibilizantes<sup>22</sup>, tales como la lanolina o el alcohol cetoestearílico.
- Soluciones, geles y espráis: son los vehículos más elegantes desde el punto de vista cosmético, siendo adecuados para aplicarlos en el cuero cabelludo y cuando por razones médicas o estéticas se requiera un vehículo sin aceite. Normalmente contienen alcohol o propilenglicol que pueden producir irritación o quemazón al aplicarlos en lesiones de eczema agudo, erosiones o fisuras<sup>22</sup>.

## NATURALEZA DE LA LESIÓN

Hemos de tener en cuenta que la absorción de los CT se mide en voluntarios

sanos con piel normal, mientras que en el contexto clínico generalmente se aplican sobre piel lesionada. Cuando la barrera cutánea está alterada o la piel está erosionada o inflamada, la absorción se incrementa. Así, en las lesiones de eczema, donde concurren estos factores, la penetración del CT es de 2 a 10 veces mayor que en piel sana<sup>22,23</sup>.

Las lesiones de eczema agudo, inflamadas y sobre piel delgada suelen responder a CT de potencia media o baja. En las lesiones de eczema crónico, hiperqueratósicas, liquenificadas o induradas normalmente son necesarios CT de alta o muy alta potencia<sup>22</sup>.

En DA en general no se recomienda el empleo de CT de muy alta potencia<sup>11</sup>. Sin embargo, pueden ser necesarios en lesiones crónicas, liquenificadas, recalcitrantes, muy excoriadas o con lesiones de prurigo<sup>18</sup>. Algunos autores emplean CT de alta potencia durante periodos cortos para controlar rápidamente las lesiones activas en la fase aguda y posteriormente reducen a CT de potencia media o baja para el manejo a medio-largo plazo. Otros prefieren comenzar con agentes de potencia más baja y si solo si fallan ajustar a agentes de potencia más alta<sup>1</sup>.

Una opción útil en DA es la realización de curas húmedas, que se utilizan con frecuencia en los brotes graves o en lesiones recalcitrantes, pues permiten reducir con rapidez la gravedad de las lesiones. Consisten en la aplicación de un agente tópico en las lesiones de eczema, cubriéndolas con una primera capa de vendas o ropa de algodón ajustada humedecida y con otra segunda capa seca más holgada por encima. La oclusión del agente tópico aumenta su penetración y disminuye la pérdida de agua además de proporcionar una barrera física contra el rascado. Así, se recomienda realizar curas húmedas con o sin CT en pacientes con DA moderada o grave. Sin

embargo, se debería tener cuidado, pues aplicar CT de potencia alta en oclusión aumenta su absorción a nivel sistémico y la posibilidad de producir efectos adversos a nivel local, por lo que puede ser beneficioso diluirlos con crema hidratante. Se han de mantener durante unas horas al día (p. ej., durante la noche) hasta un máximo de 14 días (normalmente 3 días)<sup>1,11</sup>.

En el EM se recomienda utilizar corticosteroides de potencia alta o muy alta, como el propionato de clobetasol al 0,05% o el dipropionato de betametasona al 0,05%<sup>2,4-6,15,17</sup>. El vehículo dependerá de la morfología y la fase del eczema: en fases agudas o de morfología dishidrosiforme es preferible emplear cremas y en fases crónicas, con liquenificación o hiperqueratosis, pomadas<sup>5</sup>.

#### LOCALIZACIÓN (TABLA 4)

La absorción de los CT varía no solo entre individuos, sino también entre diferentes localizaciones anatómicas. Las razones para estas diferencias en la absorción se deben a las variaciones en el grosor del estrato córneo y su composición de lípidos. La penetración es aproximadamente 300 veces mayor en la piel de los párpados que en la de las plantas<sup>23</sup>.

- Cara y áreas intertriginosas (axilas, ingles, periné y región inframamaria). La absorción de los CT en el antebrazo es baja (1%), mientras que el cuero cabelludo absorbe el 3,5%. Sin embargo, el escroto y los párpados pueden absorber hasta un 42% del CT aplicado (zonas de mayor absorción). Le siguen en capacidad de absorción las ingles y axilas, el cuello y la cara (en especial la región maxilar)<sup>23</sup>.

En la cara, la absorción es alta debido a la delgadez del estrato córneo y a la presencia de estructuras pilosebáceas. En las áreas intertriginosas, el calor, la

humedad, la delgadez del estrato córneo y la autooclusión incrementan la penetración y en el área inguinal; el efecto oclusivo del pañal puede aumentarla todavía más. Como consecuencia, en estas zonas son más frecuentes los efectos adversos locales e incluso es posible que aparezcan efectos adversos sistémicos<sup>22</sup>. Por tanto, en estas zonas es preferible emplear CT de baja potencia. Si ocasionalmente se requieren agentes de mayor potencia, se han de utilizar durante periodos cortos (no más de dos semanas). Estos últimos se deberían evitar en el área del pañal en los niños<sup>22</sup>.

- Palmas y plantas. Las palmas y plantas, y en general las zonas con estrato córneo grueso, requieren con frecuencia CT de alta o muy alta potencia para alcanzar una mejoría significativa<sup>22</sup>.
- Extensión de superficie corporal. Cuando se tienen que tratar con CT grandes áreas de superficie corporal se prefieren agentes de potencia media-baja, pues la probabilidad de absorción sistémica es mayor<sup>22</sup>.

#### EDAD

La edad es un aspecto importante que considerar, pues en los niños el área de superficie corporal en relación al peso es mayor que en los adultos y en los ancianos la piel es más delgada y frágil. A consecuencia de ello, la absorción es mayor en niños y ancianos, por lo que se deberían evitar los CT de potencia muy alta en ellos<sup>1,11,22</sup>.

#### FRECUENCIA DE APLICACIÓN, CANTIDAD Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Las recomendaciones sobre la frecuencia de aplicación varían dependiendo de los CT que se va a aplicar y el lugar a tratar. En

**Tabla 4.** Recomendaciones sobre potencia y vehículo de los corticosteroides tópicos en función de la localización

Localización	Porcentaje de absorción (%)*	Potencia	Vehículo
Plantas Tobillo Palmas	0,14 0,42 0,83	Muy alta-alta Periodos cortos (1 mes) P. ej.: propionato de clobetasol 0,05%, dipropionato de betametasona 0,05%	Pomadas: lesiones crónicas, hiperqueratóticas, liquenificadas Cremas: lesiones agudas, exudativas o dishidrosiformes
Antebrazo Espalda	1 1,7	Media-alta. Muy alta periodos cortos (1-2 semanas) P. ej.: furoato de mometasona 0,1%, aceponato de metilprednisolona 0,1%, valerato de betametasona 0,1% En áreas extensas utilizar de menor potencia	En general cremas Pomadas en lesiones crónicas, liquenificadas o con lesiones de prurigo
Cuero cabelludo Axila	3,5 3,6	Cuero cabelludo: baja-alta. P. ej.: propionato de clobetasol 0,05%, dipropionato de betametasona 0,05%, diacetato de diflorasona 0,05% Pliegues: media-baja. P. ej.: aceponato de metilprednisolona 0,1%, propionato fluticasona 0,05%, prednicarato 0,025%, aceponato hidrocortisona 0,127%	Cuero cabelludo: soluciones, geles, espráis Pliegues: cremas (evitar pomadas)
Frente Región mandibular	6 13	Media-baja: aceponato de metilprednisolona 0,1% (periodos cortos), aceponato hidrocortisona 0,127%, valerato de hidrocortisona 0,25-2,5%	Cremas (evitar pomadas), solución (zona de implantación del pelo)
Párpados y escroto	42	Baja (periodos cortos, 1-2 semanas) P. ej.: aceponato hidrocortisona 0,127%, valerato de hidrocortisona 0,25-2,5%	Cremas (evitar pomadas)

\*Fuente: Hengge, et al., 2006<sup>23</sup>.

general, se recomiendan una o dos aplicaciones al día para la mayoría de los agentes, aunque en localizaciones donde el estrato córneo es grueso y el fármaco es fácil de eliminar con la actividad normal, puede requerirse una aplicación más frecuente<sup>22</sup>.

La mayoría de los estudios sobre la eficacia de los CT en DA recomiendan dos aplicaciones al día. Esta es la práctica más común y también lo que se suele aconsejar. Algunos estudios no han encontrado diferencias de eficacia entre realizar una o dos aplicaciones al día<sup>1,18</sup>. Sin embargo, se necesita mayor evidencia para poder afirmarlo

con seguridad<sup>18</sup>. En general, los CT se deberían aplicar dos veces al día durante unos días en las lesiones de eczema agudo para controlar el brote y, cuando estas mejoren, se puede reducir la frecuencia a una vez al día hasta alcanzar la remisión, disminuyendo así la probabilidad de efectos adversos y mejorando la adherencia<sup>11,18</sup>.

En el EM, aunque también se necesita mayor evidencia, muchos autores consideran suficiente aplicar CT de muy alta potencia una vez al día<sup>4,5,17</sup>.

Respecto a la cantidad de tratamiento, al igual que con las cremas hidratantes, se



suele seguir la regla de la unidad de la punta del dedo (*finger tip unit*). La distancia entre la punta del dedo y la primera falange del dedo índice (5 mm) puede recoger un volumen de 0,5 g del fármaco, y dicha cantidad es apropiada para extenderla sobre un área que abarque dos palmas de un adulto (aproximadamente un 2% de la superficie corporal)<sup>18</sup>.

En cuanto a la duración del tratamiento, esta dependerá de la potencia del corticosteroide, del tipo de eczema y de su localización. Siempre que sea posible, el uso diario de CT de muy alta potencia no debe exceder en general las tres semanas<sup>22</sup>, aunque algunos autores hablan de una duración de entre dos a cuatro semanas<sup>5</sup>. Las lesiones recalcitrantes sobre áreas pequeñas pueden tratarse durante periodos más largos<sup>17,22</sup>. En oclusión no deberían utilizarse durante más de dos semanas<sup>17</sup>.

Los CT de potencia media y alta raramente causan efectos adversos cuando se utilizan durante tres meses o menos, a excepción de la cara y de las áreas intertriginosas, donde pueden producir efectos adversos mucho antes. Los efectos adversos son raros con el uso de CT de baja potencia. Sin embargo, es preferible utilizarlos de forma intermitente en el caso de que sea necesario aplicarlos durante periodos largos<sup>22</sup>.

En áreas de especial inflamación se puede emplear la técnica de «empapar y embadurnar» (*soak and smear*), consistente en tener en remojo la zona en cuestión durante 20 minutos y a continuación aplicar el CT sin secar con la toalla. Esta técnica puede mejorar la respuesta en lugares donde los CT son insuficientes<sup>1</sup>.

Los CT deberían suspenderse cuando las lesiones de eczema se hayan resuelto. En el caso de que sea necesario un tratamiento a largo plazo, se debería realizar seguimiento para detectar el desarrollo de efectos adversos y taquifilaxis<sup>22</sup>.

## CONSIDERACIONES ESPECIALES

En general es recomendable emplear el corticosteroide de menor potencia que sea efectivo, especialmente en niños y bebés<sup>22</sup>, aunque algunos prefieren emplear corticosteroides de mayor potencia para el control rápido de las lesiones agudas y posteriormente reducir la potencia<sup>1</sup>. El uso prolongado debería evitarse en el área periorbitaria, la cara y las zonas intertriginosas. En las gestantes no se ha demostrado el desarrollo de anomalías fetales por el empleo de CT. Tampoco han sido documentados efectos adversos por el uso de CT en la lactancia, aunque no se deberían aplicar en los pezones antes de dar de mamar<sup>22</sup>.

### Efectos adversos (Tabla 5)

Es posible que la frecuencia de los efectos adversos de los CT esté infraestimada<sup>23</sup>. Pueden producir efectos adversos locales y más raramente sistémicos. Los niños son más propensos al desarrollo de estos últimos porque la relación entre la superficie corporal total y el peso es unas tres veces mayor que en los adultos. En condiciones normales, hasta el 99% del CT aplicado es eliminado de la piel por el frote, el lavado o la exfoliación, y solo el 1% se absorbe percutáneamente. Este pequeño porcentaje es el que puede producir efectos adversos sistémicos, mientras que los cutáneos pueden resultar también de la presencia transitoria del 99% restante, y por ello estos últimos son mucho más frecuentes que las reacciones sistémicas<sup>23</sup>.

### EFFECTOS ADVERSOS CUTÁNEOS

La atrofia cutánea se considera el efecto adverso más frecuente de los CT. Todos los CT pueden ocasionarla en grados variables. Se considera causada por una

**Tabla 5.** Efectos adversos de los corticosteroides tópicos

Efectos adversos cutáneos		Efectos adversos sistémicos (raros)	
Cambios atróficos	Atrofia esteroidea (el más frecuente), telangiectasias, estrías, púrpura, pseudocicatrices estrelladas, ulceración, tendencia a la equimosis	Endocrinos	Síndrome de Cushing
Infecciones	Tiña de incógnito, empeoramiento de candidiasis cutánea, herpes o <i>Demodex</i>	Metabólicos	Intolerancia a la glucosa, osteopatía, supresión adrenocortical, descenso de la tasa del crecimiento
Cambios oculares	Hipertensión ocular, glaucoma, cataratas	Ocular	Cataratas, glaucoma
Efectos farmacológicos	Taquifilaxis, sensibilización a corticosteroides, adicción o síndrome de retirada	Equilibrio hidroelectrolítico	Edema, hipocalcemia, hipertensión
Varios	Acné esteroideo, dermatitis perioral, rosácea esteroidea, hirsutismo, hiper/hipopigmentación, fotosensibilización, rebote de psoriasis		

Adaptada de Hengge, et al., 2006<sup>23</sup>.

disminución en la proliferación de los fibroblastos y por la reducción de la síntesis de colágeno y mucopolisacáridos. Se manifiesta por un incremento en la transparencia y el brillo de la piel, y por la aparición de estrías. Los factores que influyen en el grado de atrofia son la edad, la localización, la potencia y la presencia de oclusión. Las áreas intertriginosas son particularmente susceptibles<sup>23</sup>.

Otros cambios atróficos son la aparición de<sup>23</sup>:

- Telangiectasias: los CT estimulan las células endoteliales de los vasos de la dermis.
- Estrías: son cicatrices lineales visibles que se forman en áreas de daño dérmico. Se desarrollan inicialmente con inflamación y edema de la dermis, seguidos del depósito de colágeno a lo largo de las líneas de estrés mecánico. Histológicamente están representadas por tejido cicatricial y, por tanto, son permanentes.
- Púrpura, pseudocicatrices estrelladas, ulceraciones y tendencia a la equimosis: estos signos aparecen cuando se ha producido atrofia grave y la sustancia intercelular se pierde provocando que los vasos pierdan la matriz dérmica que los rodea.

Además de los cambios atróficos también pueden producir<sup>23</sup>:

- Agravamiento de las infecciones cutáneas, como la tiña de incógnito, el granuloma glúteo *infantum* (consecuencia de la dermatitis del pañal tratada con CT) o la reactivación del sarcoma de Kaposi.
- Retraso de la curación de las heridas.
- Reacciones acneiformes.
- Rosácea esteroidea.
- Dermatitis perioral: erupción facial en la que aparecen pápulas y pústulas foliculares sobre un fondo eritematoso con una distribución inicial perioral y se extienden hacia el borde del bermellón. Es más frecuente en las mujeres, pero

también puede aparecer en hombre y niños. En la mayoría de las ocasiones está causada por el uso de CT potentes durante periodos de tiempo largos.

- Hipertricosis.
- Hipopigmentación o hiperpigmentación. La hiperpigmentación es más frecuente tras la inyección intralesional de corticosteroides. Sin embargo, con los CT la hipopigmentación es bastante común, aunque frecuentemente pasa desapercibida. Normalmente estos cambios son reversibles<sup>23</sup>.

Los CT se han asociado también a algunos efectos adversos farmacológicos cutáneos<sup>23</sup>:

- Taquifilaxis: descenso de la eficacia de los CT durante el tratamiento continuado, que se manifiesta en la necesidad de emplear agentes de mayor potencia.
- Alergia de contacto a CT. Deberíamos sospechar el desarrollo de un EAC a CT (hipersensibilidad retardada tipo IV) cuando las lesiones persisten (no se observa la respuesta esperada) o el eczema empeora con su aplicación<sup>1,4,5,23,27</sup>. La sensibilización de contacto a los CT es rara, pero el riesgo aumenta con el empleo prolongado y con el uso de algunos tipos de CT. Parece que los corticosteroides no fluorados (hidrocortisona, hidrocortisona 17-butilato y budesonida) producen alergia de contacto con más frecuencia que los fluorados. La prevalencia en las pruebas epicutáneas de reacciones positivas a corticosteroides varía entre el 0,2 y el 6%<sup>23,27</sup>. Por otra parte, la sensibilización a los corticosteroides ha de distinguirse de la producida por los excipientes del producto<sup>5,23</sup>. Ante la sospecha de una reacción de contacto alérgica a los CT o a sus excipientes se deberían realizar pruebas epicutáneas<sup>23,27</sup>. Debemos tener presente que, aunque las reacciones sistémicas son más

infrecuentes, los pacientes previamente sensibilizados a los CT pueden reaccionar también a la administración sistémica<sup>27</sup>.

- Adicción a los corticosteroides o síndrome de retirada. Aparece generalmente en la cara y el área genital (99,3%), en mujeres (81%) y en el contexto del uso prolongado (generalmente más de 12 meses) de CT potentes. Los síntomas más frecuentes son la sensación de prurito y quemazón, y el signo más común es el eritema. Se puede manifestar de dos formas: el subtipo papulopustular y el subtipo eritematoedematoso, presentándose este último con mayor edema y sensación de quemazón. En la mayoría de los pacientes con el subtipo eritematoedematoso, la patología que originó el tratamiento era eczematosa, con frecuencia DA y dermatitis seborreica, mientras que la mayoría de los pacientes con el subtipo papulopustular mantienen el uso de los CT por miedo a que se produzca una reacción acneiforme tras su retirada. Se deben suspender los corticosteroides (para conseguirlo se puede realizar una reducción progresiva o emplear agentes de menor potencia), pudiendo añadirse antibióticos orales (tetraciclinas o eritromicina), antihistamínicos orales, compresas frías o inhibidores de la calcineurina<sup>23,28</sup>.

#### *EFFECTOS ADVERSOS SISTÉMICOS*

Es raro que se produzcan por el empleo de CT, aunque se han descrito, siendo más frecuentes en los niños y en los pacientes con enfermedad renal o hepática<sup>23</sup>.

El desarrollo de glaucoma se produce por el uso de CT alrededor del ojo. Aunque infrecuente, se trata de un problema de potencial mal pronóstico. No debería

sorprendernos si recordamos que la penetración de los CT en los párpados es mucho mayor que en otras localizaciones. Las cataratas se asocian sobre todo al uso de corticosteroides sistémicos<sup>23</sup>.

Los CT de muy alta potencia, como el propionato de clobetasol o el dipropionato de betametasona, tienen mayor capacidad para suprimir el eje hipotálamo-suprarrenal. La mayoría de los pacientes con supresión del eje tienen solamente anomalías analíticas, aunque se ha informado de varios casos en los que la respuesta al estrés se vio afectada de forma grave, principalmente en niños en tratamiento con CT de alta potencia. Se han documentado también algunos casos de síndrome de Cushing, hiperglucemia y diabetes *mellitus*<sup>23</sup>.

### **Inhibidores de la calcineurina: tacrolimús y pimecrolimús**

Actualmente, hay disponibles en la práctica clínica dos ICT: tacrolimús en pomada a dos concentraciones distintas (0,03 y 0,1%) y pimecrolimús en crema a concentración del 1,0%.

#### **Mecanismo de acción**

Los inhibidores de la calcineurina son producidos por la bacteria *Streptomyces*. Son agentes inmunomoduladores que tienen efectos antiinflamatorios actuando por otras vías distintas a los CT. En el núcleo de sus células diana se unen a la macrofilina 12 (también conocida como FKBP), bloqueando la activación de la calcineurina, lo cual conlleva la inhibición de la cascada enzimática que activa la interleucina (IL) 2, inhibiendo así la producción de esta. Las principales células diana de estas moléculas son los linfocitos T, bloqueando en ellos la producción de citocinas proinflamatorias (principalmente IL-2) y de otros mediadores

de las reacciones inflamatorias e inhibiendo su activación. También son capaces de inhibir la activación de los mastocitos y los neutrófilos. Además, el tacrolimús, dado que tiene una afinidad por el FKBP tres veces mayor que el pimecrolimús, es capaz de reducir la función de los basófilos y eosinófilos e inducir la apoptosis de las células de Langerhans<sup>1,29</sup>.

El gran tamaño molecular de los ICT minimiza su penetración a través de la piel y su paso a la sangre. Debido a que están asociados a una mínima absorción, no hay evidencia en los estudios farmacocinéticos de que se acumulen a nivel sistémico ni en adultos ni en niños. Por otra parte, el pimecrolimús es muy lipofílico, y por ello tiene menor capacidad para penetrar desde la capa córnea rica en lípidos hacia las capas epidérmicas inferiores que tienen mayor cantidad de agua<sup>29</sup>.

#### **Indicaciones**

Estos agentes fueron aprobados en el año 2000 para el tratamiento de la DA. Desde entonces se ha extendido su uso a una amplia variedad de condiciones dermatológicas en los que se emplea fuera de ficha técnica, utilizándose habitualmente en el resto de patología eczematosa y no solo en DA<sup>30,31</sup>.

Tanto el tacrolimús como el pimecrolimús son eficaces a corto y largo plazo en el tratamiento de la DA. Son efectivos en la reducción de los signos de inflamación, así como del prurito asociado<sup>1,11</sup>. Mientras que el tacrolimús en pomada al 0,03% y el pimecrolimús en crema están aprobados para su uso en pacientes de 2 años o más, el tacrolimús al 0,1% solo está indicado a partir de los 16 años. A pesar de ello, existe cierta evidencia que apoya la seguridad y eficacia del tacrolimús al 0,03% y del pimecrolimús en niños menores de 2 años y del tacrolimús al 0,1% en niños<sup>1,11</sup>. Se ha

demostrado que el tacrolimús al 0,1% es más efectivo que el tacrolimús al 0,03% y el pimecrolimús, tanto en niños como en adultos con DA<sup>32</sup>, pudiendo ser el tacrolimús al 0,1% a veces necesario en los niños, especialmente en casos particulares como en lesiones liquenificadas en las extremidades<sup>29</sup>. No obstante, y a pesar de que existe experiencia clínica con el uso de tacrolimús al 0,1% en niños y de tacrolimús al 0,03% y pimecrolimús en menores de 2 años fuera de ficha técnica, se necesitan más estudios comparativos formales que apoyen su uso a estas edades<sup>1</sup>.

Diversos ECA han comparado los resultados clínicos de los ICT con los de los CT en DA, concluyendo resultados similares en efectividad. Sin embargo, a diferencia de los CT, estos agentes no producen atrofia cutánea. Basándose en ello, inicialmente se pensó que podrían sustituir a los CT en el tratamiento de la DA. No obstante, dada la mayor frecuencia de eventos adversos locales, principalmente la sensación de quemazón y prurito que aparecen sobre todo al aplicarlos en lesiones agudas, y su mayor coste, hasta ahora no se ha podido demostrar su superioridad frente a los CT para justificar su uso de forma sistemática<sup>25</sup>. Se ha de tener en cuenta, además, que en muchos estudios en los que los ICT (principalmente tacrolimús al 0,1 y al 0,03%) demostraron ser superiores a los CT, la comparación se estableció con CT de baja potencia, generándose así un sesgo a favor de los primeros<sup>25,32</sup>. Por el contrario, no existen datos fehacientes en la comparación con CT de media y alta potencia<sup>32</sup>. Por tanto, a día de hoy los CT continúan siendo el tratamiento de primera línea de la DA, considerándose los ICT tratamiento de segunda línea<sup>1,11</sup>.

Actualmente, el papel principal de los ICT es el de agentes ahorradores de CT. De tal forma que las situaciones clínicas en

las que se prefiere utilizar los ICT son en lesiones recalcitrantes a pesar de la aplicación de CT, en zonas donde se ha producido atrofia debido a los CT, en áreas sensibles (como la cara, los pliegues y la zona anogenital) y cuando se necesite mantener el tratamiento a largo plazo o realizar tratamiento proactivo<sup>1,11</sup>.

En general, la evidencia sobre la eficacia de los ICT en el EM es limitada<sup>2,4,6</sup>. Según una reciente revisión Cochrane, el tacrolimús al 0,1% aplicado durante dos semanas mejoró los síntomas del EM en comparación con vehículo<sup>15</sup>. Además, se han observado resultados positivos de eficacia cuando se emplean en la fase aguda y se continúan aplicando durante meses, consiguiendo disminuir la gravedad del EM e incluso alcanzando la remisión<sup>2</sup>. El pimecrolimús, aunque puede producir beneficios, no parece ser más efectivo que el vehículo de forma significativa en el EM, aunque sí que puede aliviar el prurito de forma efectiva<sup>31</sup>. A pesar de que la evidencia sobre estos fármacos en el EM es limitada, las guías recomiendan considerar el empleo de los ICT en los pacientes con EM que necesiten tratamiento a largo plazo, pues son seguros cuando se utilizan de forma prolongada<sup>2,4,5</sup>.

También se ha observado que pueden ser eficaces en la dermatitis alérgica de contacto inducida por diversos alérgenos, entre ellos el níquel<sup>8,30</sup>.

### **Modo de empleo**

Tanto tacrolimús (a sus dos concentraciones) como pimecrolimús se han de aplicar dos veces al día<sup>1,25</sup>. En el caso del tacrolimús, una cantidad de 0,1 g de fármaco (correspondiente al volumen que abarca 1 cm de producto) es apropiada para aplicar sobre 10 cm<sup>2</sup><sup>18</sup>. No se recomienda aplicar más de 5 g de tacrolimús (tanto al 0,1 como al 0,03%) en cada aplicación para

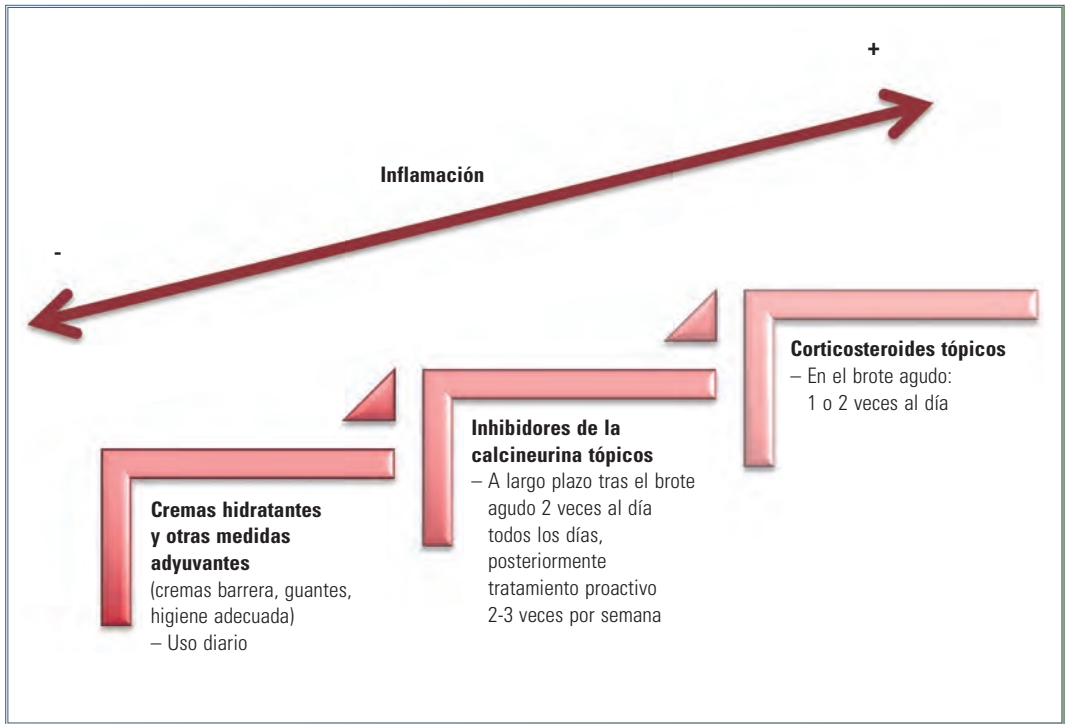


Figura 1. Escalones terapéuticos.

evitar su paso a la sangre. En niños se deben aplicar menores cantidades<sup>18</sup>.

Los ICT son muy útiles en áreas sensibles como la cara, el cuello, las zonas intertriginosas y la región anogenital, donde es más probable que aparezca atrofia cutánea con el empleo de CT<sup>1,11,18</sup>. El pimecrolimús, al ser más cosmético, es especialmente apropiado para estas localizaciones. El tacrolimús al 0,1%, dado que se formula en pomada y es más potente (que el pimecrolimús y que los CT de baja potencia), resulta más apropiado para su aplicación en las extremidades, el tronco y las manos o en lesiones liquenificadas<sup>29</sup>.

#### TERAPIA PROACTIVA (FIG. 1)

La terapia proactiva consiste en la aplicación de CT o de ICT de forma inter-

mitente (2 o 3 veces por semana) y a largo plazo en lesiones de eczema con tendencia a recidivar tras el control de la fase aguda. Además, junto al tratamiento antiinflamatorio se recomienda el cuidado de la piel diario empleando cremas hidratantes<sup>1,11,18</sup>. La duración de la terapia proactiva generalmente se adapta a la gravedad y la persistencia de las lesiones en cada paciente<sup>1</sup>.

En DA es conocido que a pesar de que las lesiones se hayan resuelto tras el brote agudo persiste inflamación a nivel histológico, por lo que la inflamación clínica puede desencadenarse fácilmente de nuevo por factores internos o externos<sup>18</sup>.

A pesar de que tanto los CT como los ICT han demostrado ser eficaces en el tratamiento proactivo, la mayoría de los CT están aprobados para ser aplicados

durante periodos cortos de tiempo, puesto que a largo plazo aumenta la posibilidad de aparición de efectos adversos, principalmente atrofia cutánea. Los estudios que investigan el empleo de los CT como terapia proactiva generalmente tienen una duración de 16 semanas, mientras que los ICT están aprobados para su uso a largo plazo y han demostrado buenos resultados en periodos de hasta 52 semanas tanto en niños como en adultos<sup>11</sup>. Se ha observado que ambos agentes antiinflamatorios empleados de forma proactiva durante 12 semanas disminuyen el SCORAD e incrementan el nivel de ceramidas. Sin embargo los ICT son superiores en la recuperación de la barrera cutánea, al ser significativamente mejores normalizando los valores de lípidos intercelulares<sup>33</sup>.

Por estas razones, las guías y los expertos recomiendan utilizar los ICT en el manejo proactivo<sup>1,11,29</sup>.

### **Efectos adversos**

Los efectos adversos más frecuentes que producen estos fármacos son reacciones locales, principalmente la aparición de sensación de quemazón, ardor o picor. Tienen a ser leves o moderados, y generalmente se resuelven tras una semana después de iniciar el tratamiento, aunque en ocasiones pueden llevar a su abandono<sup>1,11,29</sup>. Son más comunes con tacrolimús que con pimecrolimús, y aparecen sobre todo cuando se aplican sobre lesiones inflamadas en fase aguda, lo cual limita su uso en el control de la fase inicial del brote<sup>25</sup>.

Otro efecto adverso frecuente del que se informa en la ficha técnica de los ICT es la intolerancia al alcohol observada en algunos pacientes, en los que aparece rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de una bebida alcohólica cuando se están utilizando ICT.

En 2005, la *Food and Drug Administration* (FDA), basándose en observaciones teóricas al emplear altas dosis de estos fármacos en estudios animales en los que hubo un incremento en la incidencia de tumores (sobre todo linfomas), incluyó como advertencia de seguridad en la ficha técnica del fármaco el riesgo de aparición de melanomas, cáncer cutáneo no melanoma, y linfoma de Hodgkin y no Hodgkin. Sin embargo, se ha demostrado, a partir de los datos clínicos y epidemiológicos, que a la concentración y dosis a las que se utilizan estos fármacos, la incidencia de estos tumores en los pacientes tratados con ICT no es mayor que en la población general. Así, la Academia Americana de Dermatología cree que «estas advertencias confunden e innecesariamente preocupan a los pacientes, dado que los estudios demuestran que realizando un uso apropiado, el tacrolimús y el pimecrolimús tópicos no son peligrosos»<sup>1,11,18,25,29</sup>.

En cualquier caso, puede ser conveniente explicar a los pacientes esta información para evitar el abandono del tratamiento.

### **Fomentos con sustancias astringentes**

Los fomentos consisten en aplicar un paño o gasa absorbente empapados en una sustancia astringente diluida sobre la lesión a tratar. El mecanismo de acción exacto de los fomentos no es bien conocido, pero por su efecto secante pueden mejorar la inflamación de lesiones de eczema de cualquier tipo en fase aguda, que estén localizadas o presenten exudación o irritación<sup>8,9</sup>.

Existen diferentes sustancias astringentes, tales como el sulfato de aluminio, el sulfato de cobre, el sulfato de zinc, el acetato de calcio, la solución de Burrow (acetato de aluminio), el suero salino y el

nitrate de plata, aunque también podrían servir el agua corriente y el agua destilada<sup>4,8,9</sup>. Podemos encontrar algunas preparaciones comerciales que combinan varios de ellos y se presentan en sobres. En cuanto a la frecuencia de uso, se deberían aplicar 20-30 min 2-3 veces al día durante 5 o 6 días para obtener beneficios<sup>4,8,9</sup>.

Aunque algunas revisiones y guías hacen referencia a ellos<sup>4,8,9</sup>, la evidencia en relación con los fomentos es escasa y su uso está basado sobre todo en la experiencia clínica.

### Alquitrán de hulla

Su mecanismo de acción no se conoce bien. Se piensa que suprime la síntesis de ADN, lo cual puede normalizar la diferenciación de la epidermis; además tiene efectos antiinflamatorios, antimicrobianos, antipruriginosos y puede regular la secreción de sebo<sup>14</sup>.

Existen distintos tipos de alquitrán, pero el alquitrán de hulla es el más empleado en dermatología. Se ha empleado en diversas patologías cutáneas inflamatorias, sobre todo en psoriasis, aunque también en algunas formas de eczema como en el EA y el eczema numular<sup>14</sup>, y pueden mostrar algún beneficio en el EM crónico<sup>6</sup>.

Aunque se piensa que pueden tener efectos similares a los de los CT de baja potencia, existen pocos estudios de calidad sobre su eficacia en el tratamiento del eczema, por lo que no es posible realizar recomendaciones en relación con su uso<sup>1</sup>.

Puede elaborarse en diversos vehículos como pomadas, lociones, geles, espumas, soluciones, aceites, champús y jabones a concentraciones del 0,5 al 10%. El olor y la posibilidad de tinción limitan su uso. Además, pueden producir lesiones acneiformes, foliculitis, dermatitis de contacto irritativa en los lugares de aplicación, picor y quemazón<sup>1,14</sup>.

### Antibióticos tópicos

Los antibióticos tópicos destruyen los microorganismos, y en concreto las bacterias, a nivel local.

El microbioma cutáneo está alterado en los pacientes con eczema. Esto es especialmente importante en la DA, donde se ha observado que incluso la piel de apariencia normal está colonizada por *S. aureus* en hasta el 90% de los pacientes. Se piensa que este desequilibrio del microbioma puede jugar un importante papel en su fisiopatología<sup>11</sup>.

Sin embargo, a excepción del empleo de mupirocina intranasal con los baños de lejía, no existe evidencia de calidad que haya demostrado efectos beneficiosos con el uso de antibióticos tópicos en el EA, tanto en el contexto de signos clínicos de infección como sin ellos<sup>1</sup>. En el caso de que exista infección evidente, se prefiere el uso de antisépticos tópicos o antibióticos orales (estos últimos solo si la infección es extensa), ya que los antibióticos tópicos se asocian al desarrollo de resistencias bacterianas y tienen el riesgo de provocar EAC<sup>1,11</sup>. Se ha observado que la adición de un antibiótico tópico a un CT reduce la cantidad de *S. Aureus* aislado en la piel, pero la combinación no ha demostrado mejorar ni los resultados globales ni la gravedad de la enfermedad en comparación con los CT en monoterapia<sup>1</sup>. Por todo ello, las guías clínicas no recomiendan utilizar antibióticos tópicos de forma sistemática o a largo plazo<sup>1,11</sup>.

En otros tipos de eczema, como el de contacto y el de manos, el tratamiento con antibióticos tópicos puede ser útil, pero la evidencia existente es escasa para poder apoyar su uso<sup>6</sup>, y de igual forma existe riesgo de sensibilización y de desarrollo de resistencias bacterianas<sup>5</sup>.



### **Otras medidas: baños con lejía**

Los datos respecto a los beneficios de añadir aceites, emolientes y otros aditivos al agua del baño son limitados<sup>1</sup>. Los baños con lejía (hipoclorito de sodio al 0,005%) sí que han demostrado resultados beneficiosos en algunos estudios. Aunque no está clara su superioridad para disminuir la gravedad de la DA respecto a los baños solo con agua, sí que permiten reducir la cantidad de corticosteroides y antibióticos empleados<sup>1,11</sup>.

### **Nuevos tratamientos tópicos**

En los últimos años ha habido importantes avances en el conocimiento de la patogenia de la DA, centrada en la vía Th2, pero con una marcada participación de la vía Th22 y de los ejes Th1 y Th17, de la disfunción de la barrera epidérmica, el prurito y la señalización JAK/STAT. Este progreso ha condicionado el desarrollo de nuevas terapias sistémicas y tópicos<sup>34,35</sup>. Aunque los esfuerzos investigadores se focalizan en mayor medida en la DA, los avances terapéuticos se extienden a otros tipos de eczema, como el EM, en el que se estudian las mismas moléculas y también otras más dirigidas a este tipo de eczema<sup>2,36</sup>.

### **Inhibidores de la fosfodiesterasa-4 tópicos**

Entre las diversas moléculas proinflamatorias que se han identificado como dianas terapéuticas en la DA se encuentra la PDE4, que es la fosfodiesterasa más prevalente en los queratinocitos y las células del sistema inmunitario y nervioso. La PDE4 degrada el AMPc, que normalmente

inhibe la producción de diversas citocinas proinflamatorias, como la IL-4, la IL-31 y la prostaglandina E2. En la DA la actividad de la PDE4 en distintos tipos de células está aumentada en comparación con la piel sana. Así, la inhibición de la PDE4 actúa de forma amplia y no específica al elevar el AMPc intracelular reduciendo la liberación de citocinas y quimiocinas<sup>34,35,37</sup>.

El crisaborol tópico en pomada al 2% es el primer inhibidor de la PDE4 aprobado (en EE.UU.) para la DA leve a moderada en adultos y niños mayores de 2 años. En los EC fase III demostró una eficacia estadísticamente significativa en términos de *Investigator Global Assessment* (IGA) frente al vehículo, demostrando beneficios no solo en la reducción de la gravedad de la enfermedad, sino también mejorando los signos de eritema, exudación, excoriación, edema, liquenificación y alivio del prurito<sup>34,35,37,38</sup>. Sin embargo, teniendo en cuenta que los datos publicados se focalizan en el tratamiento de lesiones individuales utilizando IGA y valorando la gravedad de los distintos signos por separado, sin incluir datos de SCORAD o *Eczema Area and Severity Index* (EASI), las guías consideran que la eficacia del crisaborol probablemente sea baja. Además, su eficacia no se ha comparado con la de los CT y los ICT, siendo difícil de precisar en este aspecto<sup>11</sup>.

En cuanto al modo de empleo, se ha de aplicar una fina capa del fármaco dos veces al día en las áreas afectadas. Se puede utilizar a corto plazo (28 días) y a largo plazo (hasta 52 semanas) con un buen perfil de seguridad. Los efectos adversos más frecuentes directamente relacionados con el fármaco son la sensación de dolor, ardor o picor de intensidad leve en la zona de aplicación<sup>37,38</sup>.

Actualmente están en marcha diversos ECA (la mayoría en fase II) que investigan

otras inhibidores de la PDE4 tópicos, como las moléculas E6005, OPA-15406, AN2898 o el roflumilast<sup>34,35</sup>.

### **Inhibidores tópicos de la señalización janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT)**

La JAK-STAT es una vía de transducción de señales desde la membrana celular al núcleo. Existen varios receptores JAK (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2), que regulan múltiples vías del sistema inmunitario, como la Th2, la Th22, la Th1, la Th17 o el factor de necrosis tumoral, dando lugar a la liberación de diversas citocinas proinflamatorias. La unión del ligando al receptor de membrana conlleva la activación de JAK-STAT y su translocación al núcleo para iniciar la transcripción de genes. Por lo tanto, bloquear el receptor de JAK puede reducir la liberación de citocinas proinflamatorias<sup>35</sup>.

Se están investigando actualmente diversos inhibidores tópicos y sistémicos de JAK-STAT para el tratamiento de distintas patologías dermatológicas como psoriasis, alopecia areata, vitiligo, dermatomiositis, enfermedad injerto contra huésped, DA y EM, siendo los resultados iniciales alentadores<sup>2</sup>.

En concreto, en DA los inhibidores tópicos de JAK-STAT que se están estudiando son<sup>34,35</sup>:

- Tofacitinib. Inhibidor pan-JAK, aunque más selectivo de JAK1 y JAK2. Se ha completado un ECA fase II que compara tofacitinib al 2% tópico con placebo en DA leve a moderada con mejoría significativa del EASI, del *Physician's Global Assessment* (PGA), la *Body Surface Area* (BSA) y del prurito. La tolerancia es buena, produciendo como efecto adverso más frecuente dolor o quemazón en el lugar de aplicación. Es el único anti-JAK que solo se ha estudiado en adultos.

- Ruxolitinib. Inhibidor de JAK1 y JAK2. Se han completado varios ECA fase II, comparando el ruxolitinib a distintas concentraciones principalmente con placebo, aunque también con triamcinolona al 0,1% en DA leve a moderada. Se observó mejoría significativa en el EASI respecto al placebo y a concentración de 1,5% fue al menos tan eficaz como la triamcinolona a las cuatro semanas. La tolerancia fue buena.
- Delgocitinib. Inhibidor pan-JAK (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2). Se han completado varios ECA fase II y fase III. Estos estudios compararon la aplicación de delgocitinib a distintas concentraciones (0,25, 0,5, 1, 3%) con vehículo y también con tacrolimús al 0,1% en DA leve a grave a corto (4 semanas) y largo plazo (24 semanas), observándose mejoría significativa del EASI con todas las dosis respecto al vehículo, sin informar sobre la significación estadística de los datos respecto a tacrolimús. También es capaz de mejorar el prurito. La tolerancia fue buena. Se están llevando a cabo más ECA fase II y III con esta molécula<sup>34,35,39</sup>. Dados los buenos resultados de eficacia y seguridad, ha sido recientemente aprobado en Japón para el tratamiento de la DA<sup>40</sup>. Además, este fármaco también ha demostrado ser eficaz frente al vehículo de forma significativa en el EM en un estudio fase II<sup>2,36</sup>.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Eichenfield L, Tom W, Chamlin S, Feldman S, Hanifin J, Simpson E, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Part 2: management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;71(1):116-32.
2. Elsner P, Agner T. Hand eczema: treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(S1):13-21.

3. Silvestre Salvador JF, Heras Mendaza F, Hervella Garcés M, Palacios-Martínez D, Sánchez Camacho R, Senan Sanz R, et al. Guía para el diagnóstico, el tratamiento y la prevención del eczema de manos. *Actas Dermos-Sifiliogr.* 2020;111:26-40.
4. Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ, Elsner P, English J, et al. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema - short version. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(1):77-85.
5. de León FJ, Berbegal L, Silvestre JF. Abordaje terapéutico en el eczema crónico de manos. *Actas Dermos-Sifiliogr.* 2015;106(7):533-44.
6. Lynde C, Guenther L, Diepgen TL, Sasseville D, Poulin Y, Gulliver W, et al. Canadian hand dermatitis management guidelines. *J Cutan Med Surg.* 2010;14(6):267-84.
7. Bauer A, Rönsh H, Elsner P, Dittmar D, Bennett C, Schutterlaar M, et al. Interventions for preventing occupational irritant hand dermatitis (Review). *Cochrane Database Sys Rev.* 2018;4(4):CD004414.
8. Jacob SE, Castanedo-Tardan MP. Pharmacotherapy for allergic contact dermatitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8(16):2757-74.
9. Poveda-Montoyo I, Álvarez-Chinchilla PJ, Silvestre JF. Allergic contact dermatitis: therapeutic management. *Curr Treat Options Allergy.* 2018;5(1):140-53.
10. Saary J, Qureshi R, Palda V, DeKoven J, Pratt M, Skotnicki-Grant S, et al. A systematic review of contact dermatitis treatment and prevention. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(5):845-55.
11. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, 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):657-82.
12. van Zuuren E, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents B. Emollients and moisturisers for eczema (Review). *Cochrane Database Sys Rev.* 2017;2(2):CD012119.
13. Torras Enríquez E. Cosméticos hidratantes. En: Serrano Ortega S, Soto de Delás J, Moreno Giménez JC, editores. *Dermatología cosmética.* Madrid: Grupo Aula Médica; 2002. pp. 131-139.
14. Fox M, Helfrich Y, Kang S. Otros medicamentos tópicos. En: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editores. *Dermatología.* 4.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018. pp. 2263-77.
15. Christoffers WA, Coenraads PJ, Svensson Å, Diepgen TL, Dickinson-Blok JL, Xia J, et al. Interventions for hand eczema (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4(4):CD004055.
16. Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, Montgomery AA, Thomas KS, Brown SJ, et al. Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;395(10228):962-72.
17. Menné T, Johansen JD, Sommerlund M, Veien NK. Hand eczema guidelines based on the Danish guidelines for the diagnosis and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis.* 2011;65(1):3-12.
18. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergol Int.* 2020;69(3):356-69.
19. Fritsch PO, Schuler G. Present status of eczema and its treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1994;3:S6-S12.
20. Schadt CR, Jackson SM. Glucocorticosteroides. En: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editores. *Dermatología.* 4.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018. pp. 2186-2199.
21. Alejandro Lázaro G, Moreno García F. Corticosteroides tópicos. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2010;34:83-8.
22. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, et al. Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(4):615-9.
23. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(1):1-15.
24. Ference JD, Last AR. Choosing topical corticosteroids. *Am Fam Physician.* 2009;79(2):135-40.
25. Broeders JA, Ali UA, Fischer G. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: A 15-year experience. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(2):410-9.
26. Humbert P, Guichard A. The topical corticosteroid classification called into question: Towards a new approach. *Exp Dermatol.* 2015;24(5):381-400.
27. Baeck M, Goossens A. Immediate and delayed allergic hypersensitivity to corticosteroids: practical guidelines. *Contact Dermatitis.* 2012;66(1):38-45.
28. Hajar T, Leshem YA, Hanifin JM, Nedorost ST, Lio PA, Paller AS, et al. A systematic review of topical corticosteroid withdrawal ("steroid addiction") in patients with atopic dermatitis and other dermatoses. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(3):541-9.
29. Remitz A, De Pità O, Mota A, Serra-Baldrich E, Vakirlis E, Kapp A. Position statement: topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(12):2074-82.
30. Guenther L, Lynde C, Poulin Y. Off-Label use of topical calcineurin inhibitors in dermatologic disorders. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(suppl4):27S-34S.
31. Ladda M, Sandhu V, Ighani A, Yeung J. Off-label uses of topical pimecrolimus. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(4):442-8.
32. Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AFT, Ishii HA, da Silva EMK. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;7(7):CD009864.
33. Dähnhardt D, Bastian M, Dähnhardt-Pfeiffer S, Buchner M, Fölster-Holst R. Comparing the effects of proactive treatment with tacrolimus ointment and mometasone furoate on the epidermal barrier structure and ceramide levels of patients with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2019;3:1-9.
34. Munera-Campos M, Carrascosa JM. Innovación en dermatitis atópica: de la patogenia a la terapéutica. *Actas Dermos-Sifiliogr.* 2020;111(3):205-21.
35. Nguyen HL, Anderson KR, Tollefson MM. New and emerging therapies for pediatric atopic dermatitis. *Pediatr Drugs.* 2019;21(4):239-60.
36. Worm M, Bauer A, Elsner P, Mahler V, Molin S, Nielsen TSS. Efficacy and safety of topical delgocitinib in patients with chronic hand eczema: data from a randomized, double-blind, vehicle-controlled phase IIa study. *Br J Dermatol.* 2020;182(5):1103-10.

37. Hoy SM. Crisaborole ointment 2%: a review in mild to moderate atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(6):837-43.
38. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, Blumenthal RL, Boguniewicz M, Call RS, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(3):494-503.e6.
39. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kaino H, Nagata T. Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(4): 823-31.
40. Dhillon S. Delgocitinib: First approval. *Drugs*. 2020; 80(6):609-15.

# Presente y futuro del tratamiento sistémico del eczema. Principios activos, modo de empleo y recomendaciones básicas

S. Córdoba Guijarro e I. Figueras Nart

## INTRODUCCIÓN

El objetivo de este capítulo es conocer de una forma práctica cómo manejar los fármacos sistémicos más utilizados en el tratamiento del eczema, tomando como base la dermatitis atópica (DA). En los siguientes apartados se realiza un repaso de los fármacos sistémicos clásicos y una introducción a los medicamentos recientemente aprobados o pendientes de aprobación. Así mismo, se adelantan algunos tratamientos actualmente en estudio que previsiblemente darán lugar a nuevas aprobaciones en un futuro próximo.

Los distintos cuadros eczematosos conforman un grupo variado de enfermedades caracterizadas clínicamente por prurito, eritema y descamación, que muestran una cierta superposición etiopatogénica. Así, muchos de los fármacos utilizados en el tratamiento de la DA son también aplicables a otros tipos de eczema (numular, de manos, etc.) cuando su intensidad así lo requiere. Además del tratamiento farmacológico, en la dermatitis de contacto resulta fundamental realizar un tratamiento etiológico basado en la evitación de irritantes y alérgenos.

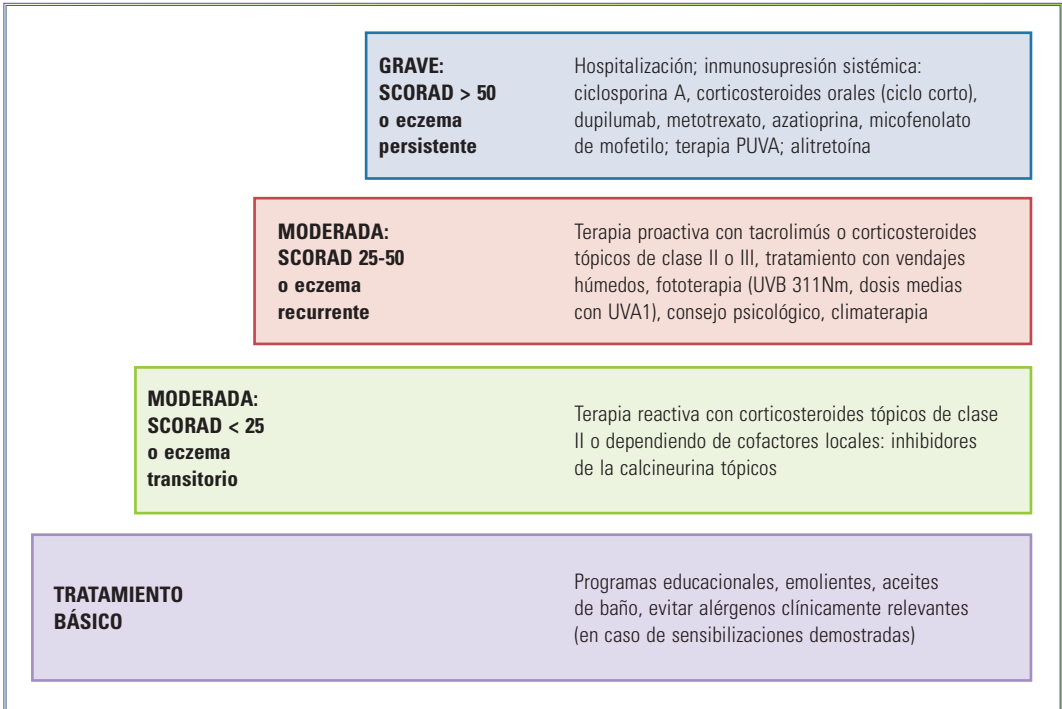
La DA es una enfermedad inflamatoria crónica que cursa en brotes, caracterizada

por la aparición de lesiones eczematosas pruriginosas en localizaciones electivas. La etiología es compleja y en ella intervienen múltiples factores genéticos y ambientales, la alteración de la barrera cutánea y la desregulación del sistema inmunitario. Actualmente es una enfermedad que no tiene cura definitiva y las medidas terapéuticas están enfocadas en conseguir un adecuado control de los síntomas y mantener una aceptable calidad de vida de los pacientes.

El tratamiento debe ir encaminado a identificar y controlar aquellos factores que desencadenan los brotes. Si aparecen las lesiones, el manejo debe ser individualizado en cada caso y se elegirá de forma escalonada en función de la severidad y extensión de la enfermedad (Fig. 1)<sup>1</sup>.

Los pacientes con formas especialmente graves de la enfermedad van a necesitar tratamiento sistémico. Se considera indicado iniciar un tratamiento sistémico cuando la enfermedad es extensa y grave (SCORAD > 50), existe falta de respuesta a los tratamientos tópicos, hay un mal control del prurito, se ve afectada de forma importante la calidad de vida o los brotes de eczema son frecuentes o persistentes.

Los fármacos que se han venido utilizando en el tratamiento sistémico de la DA



**Figura 1.** Recomendaciones de tratamiento en la dermatitis atópica (adaptada de Wollenberg, et al., 2018<sup>1</sup>). SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis Index; UV: ultravioleta; PUVA: fotoquimioterapia de UVA con la administración previa de psoraleno.

son los corticosteroides orales, la fototerapia y los inmunosupresores. Recientemente se ha autorizado el uso de dupilumab, el primer tratamiento biológico indicado en las formas graves de DA. En los últimos años estamos asistiendo al desarrollo de nuevas moléculas que en breve ampliarán considerablemente el arsenal terapéutico disponible para esta enfermedad.

La fototerapia se recomienda como segunda línea después de los tratamientos tópicos (nivel de evidencia IIB) con la limitación evidente de la disponibilidad de tiempo y equipos. Históricamente, en el tratamiento de la DA moderada-grave se han utilizado inmunosupresores de «amplio espectro» como la ciclosporina (CsA) (nivel de evidencia I a IIB), el metotrexato

(MTX) (nivel de evidencia IIB), la azatioprina (AZA) (nivel de evidencia IIB) o el micofenolato de mofetilo (MMF) (nivel de evidencia IIIC). Los efectos secundarios debidos a la inmunosupresión mantenida limitan su uso de forma crónica<sup>2</sup>.

Aunque la CsA es el único aprobado para su uso en DA, otros inmunosupresores sistémicos como el MTX o la AZA se utilizan en la práctica clínica con buenos resultados, fuera de indicación, en casos graves que no responden a CsA o esta está contraindicada (Tabla 1). No existen estudios comparativos de eficacia entre los distintos inmunosupresores y las dosis y duración de los tratamientos no están bien establecidos. Además, en caso de ineficacia de los tratamientos tampoco existen

**Tabla 1.** Inmunosupresores sistémicos en el tratamiento de la dermatitis atópica

Fármaco	Dosis	Inicio de acción	Comentarios
Ciclosporina A	150-300 mg/kg/d Niños: 3-6 mg/kg/d	1-4 semanas	Monitorizar TA, hemograma, Bq renal y hepática, Mg, ácido úrico, test tuberculosis Test de embarazo Serología VIH
Metotrexato	7,5-25 mg/semana Niños: 0,2-0,7 mg/kg/d	4-8 semanas	Hemograma, Bq hepática y renal, test tuberculosis Test de embarazo Serología VIH
Micofenolato de mofetilo	1,0-1,5 g/12 h Niños: 30-50 mg/kg/d	4-8 semanas	Hemograma, Bq hepática, test de tuberculosis Test de embarazo Serología VIH
Azatioprina	1-3 mg/kg/d Niños: 1-4 mg/kg/d	4-8 semanas	Hemograma, Bq hepática y renal, test tuberculosis Test de embarazo Serología VIH

TA: tensión arterial; Bq: bioquímica.  
Adaptada de Sidbury, et al., 2018<sup>4</sup>.

indicaciones en las guías para cambiar de un fármaco a otro o cómo hacerlo<sup>3</sup>. La mejor recomendación es individualizar el tratamiento según las opciones disponibles, el análisis riesgo/beneficio y las preferencias del paciente<sup>4</sup>.

## CORTICOSTEROIDES

En las guías más recientes, se desaconseja el uso de corticosteroides sistémicos en el tratamiento de la DA, tanto de forma continuada como intermitente<sup>5</sup>. En la práctica clínica, no obstante, los corticosteroides orales se utilizan mucho más de lo recomendado, tanto en niños como en adultos. Su eficacia en reducir los síntomas clínicos de la DA está ampliamente aceptada, aunque existen pocos trabajos en la literatura que avalen su uso. Un estudio controlado demuestra una eficacia similar a la de la CsA, aunque con un peor perfil riesgo/beneficio a largo plazo<sup>6</sup>.

Expertos del *International Eczema Council* (IEC) consideran útil el uso de corticosteroides sistémicos en algunas circunstancias concretas, que incluyen: la ausencia de otras alternativas terapéuticas, como puente

para cambiar a otro tratamiento sistémico o fototerapia, durante brotes agudos que precisen mejoría rápida o en los casos más graves<sup>7</sup>. Aunque no hay un consenso claro respecto a la dosis y duración del tratamiento esteroideo, sí parece claro que debe ser utilizado durante periodos limitados.

Los corticosteroides sistémicos muestran una gran rapidez de acción, por lo que serían especialmente útiles en casos de brotes intensos de lesiones y durante periodos de tiempo cortos (menos de un mes). Se suele pautar prednisona oral a dosis de 0,5 mg/kg/d durante 1-2 semanas con descenso durante un mes. Es frecuente la aparición de efecto rebote tras la suspensión del tratamiento, por lo que es muy importante intensificar la aplicación de emolientes y del tratamiento tópico para evitarlo. La posibilidad de mantener el tratamiento más de un mes en caso de falta de respuesta adecuada a otros tratamientos, a pesar del riesgo de efectos adversos, se puede considerar ante las escasas alternativas terapéuticas existentes hasta ahora<sup>3</sup>.

Los corticosteroides orales se usan también en el tratamiento del eczema

crónico de manos grave, limitados a los episodios de reagudizaciones intensas y durante menos de tres semanas. No se recomienda el uso a largo plazo por el riesgo de efectos adversos.

## FOTOTERAPIA

Como muchos pacientes con DA mejoran en el verano, la aplicación de fuentes artificiales de luz ultravioleta (UV) puede ser útil en el tratamiento. En el 74% de los pacientes con dermatitis leve-moderada se resuelven las lesiones y en el 16% mejoran durante las vacaciones de verano y de forma significativamente mejor en zona de playa que en montaña. Aunque estos datos no solo se pueden explicar por la exposición UV, sí que apoyan la hipótesis del efecto positivo de la radiación. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en un pequeño porcentaje de pacientes las lesiones se exacerban con la luz UV<sup>1</sup>.

La luz UV actúa sobre la piel como inmunosupresor, inmunomodulador y antipruriginoso por medio de la apoptosis de las células inflamatorias, la inhibición de las células de Langerhans y la alteración de la producción de citocinas con supresión del patrón Th2 (interleucina [IL] 5, IL-13 e IL-31). Además, tiene efecto antimicrobiano, reduciendo la colonización de la piel por *Staphylococcus aureus*, y mejora la barrera cutánea<sup>1</sup>.

La helioterapia usa como fuente de luz la exposición natural al sol en condiciones controladas de baja altitud (predominio de UVA) o a nivel de mar o alta altitud (predominio de UVB). Aumentando lentamente el tiempo de exposición al sol se aumenta la dosis de radiación recibida. Otras alternativas de fototerapia son la UVB de banda estrecha (UVB-be), con una longitud de onda de 311-313 nm, la UVA, especialmente UVA1 de 340-400 nm, combinaciones UVA y UVB y la fotoquimioterapia de UVA con la administración previa de un

fotosensibilizante oral o tópico como el psoraleno (PUVA)<sup>1</sup>.

Una revisión sistemática de 19 ensayos aleatorizados y controlados concluyó que la UVB-be y dosis medias de UVA1 son los regímenes de fototerapia más efectivos, sin diferencias significativas en eficacia y tolerancia<sup>8</sup>. La fototerapia con UVB-be se considera de primera elección, especialmente en formas crónicas de intensidad moderada. La fototerapia con UVA1 se reserva para casos agudos que no respondan a UVB-be<sup>3</sup>. La terapia PUVA no se usa en la actualidad en el tratamiento de la DA, por los potenciales efectos adversos. No se ha observado un aumento de cáncer cutáneo no melanoma con UVB-be o UVA1<sup>1</sup>.

La fototerapia es una opción terapéutica de segunda línea, tras los tratamientos tópicos, en el eczema crónico de manos. En este caso se prefiere la terapia PUVA con aplicación tópica del fotosensibilizante, ya que evita los efectos adversos sistémicos.

En la práctica, la mayor limitación al uso de la fototerapia es la disponibilidad de tiempo de los pacientes, que deben acudir a recibir el tratamiento de 3-5 veces por semana durante un tiempo variable de 6-8 semanas. La luz UV no alcanza eficazmente las zonas pilosas, como el cuero cabelludo y los pliegues. El tratamiento debe complementarse, sobre todo al inicio, con la aplicación de emolientes y corticosteroides tópicos para evitar rebrotes.

Lógicamente, la fototerapia no debe ser prescrita en los pacientes que experimentan empeoramiento de la dermatitis con la exposición solar.

## INMUNOSUPRESORES SISTÉMICOS

### Ciclosporina

La CsA es un potente fármaco inmunosupresor que actúa suprimiendo la transcripción de citocinas en los linfocitos T. Su



mecanismo de acción se basa en el bloqueo de los linfocitos en reposo en las fases G0 o G1 del ciclo celular, inhibiendo la liberación de linfocinas por células T activadas, desencadenada por antígenos. Actúa sobre los linfocitos de modo específico y reversible, no deprime la hematopoyesis y no ejerce efecto alguno sobre la función de los macrófagos. Se metaboliza mediante el sistema citocromo P450, por lo que debe tenerse en cuenta el riesgo de interacciones con otros medicamentos que se metabolizan por esta vía. Además, debe evitarse la administración conjunta de CsA con otros inmunosupresores (excepto corticosteroides), otros fármacos nefrotóxicos, diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio.

La CsA ha demostrado en múltiples estudios su beneficio tanto en adultos como en niños con DA severa refractaria a tratamientos tópicos. En una revisión sistemática de 34 ensayos aleatorizados el tratamiento demostró una mejoría media de entre el 50-95% a corto plazo (10 días a 8 semanas), siendo más eficaz que la prednisona y la fototerapia con UVA/UVB<sup>9</sup>. La CsA disminuye rápidamente la intensidad del picor, mejorando la calidad de vida de los pacientes<sup>10</sup>.

La CsA se ha utilizado también en el tratamiento del eczema crónico de manos, especialmente en las formas vesiculosas, en pacientes que no responden a otros tratamientos.

Se recomienda comenzar con una dosis de inicio de entre 2,5-3,5 mg/kg/d, hasta un máximo de 5 mg/kg/d, dividida en dos tomas. La dosis inicial entre 2,5-5 mg/kg/d se debe mantener en el tiempo hasta obtener un adecuado control clínico de la enfermedad. Una vez obtenida la respuesta, se debe reducir la dosis gradualmente, 0,5-1 mg/kg/d cada dos semanas hasta la suspensión o hasta alcanzar la dosis de mantenimiento individualizada. Si la respuesta

es completa se recomienda suspender el tratamiento a los 4-6 meses. En casos especialmente graves puede ser necesario mantener el fármaco durante periodos de tiempo más prolongados (si existe buena tolerancia clínico-analítica), aunque se recomienda no superar los dos años de tratamiento continuo<sup>11</sup>.

Las pautas intermitentes o de fines de semana pueden ser útiles para mantener el tratamiento a largo plazo con dosis bajas, mejorando la tolerancia y disminuyendo los efectos adversos, lo que permitiría prolongarlo más allá del límite de dos años que habitualmente se aconseja<sup>12</sup>.

Tras la suspensión puede aparecer un rebrote rápido de la sintomatología, aunque en algunos casos la mejoría se mantiene. En caso de recurrencia antes de un mes tras la suspensión de la CsA, con importante empeoramiento de los índices clínicos de severidad, los expertos recomiendan considerar otra opción terapéutica diferente. Sin embargo, cuando la recaída aparece a los tres meses de la suspensión, reintroducir el tratamiento o cambiar a otro fármaco son ambas opciones válidas, que quedan a criterio del clínico<sup>3</sup>.

Por el riesgo de carcinogénesis se deben evitar las combinaciones de CsA con regímenes de fototerapia y recomendar fotoprotección.

Los efectos adversos son dependientes de la dosis. La CsA puede producir nefrotoxicidad, con daños renales estructurales que aparecen con más frecuencia en pacientes mayores, cuando la dosis diaria supera los 5 mg/kg/d o cuando los niveles de creatinina sérica aumentan. Más raramente se pueden observar mialgias, cefaleas, hipertrichosis o hiperplasia gingival entre otras alteraciones, que pueden limitar el uso del fármaco. Durante el tratamiento, se recomienda realizar un control periódico de las cifras de tensión arterial y analíticas para valorar el filtrado glomerular

y el perfil lipídico. No es necesario monitorizar los niveles en sangre del fármaco.

Además, se recomienda evitar la administración de vacunas vivas durante el tratamiento. En caso de ser necesaria la vacunación, habría que tener la precaución de suspender la CsA dos semanas antes y no reintroducir hasta 4-6 semanas después<sup>12</sup>.

La experiencia del uso de CsA durante el embarazo es limitada, está considerado un fármaco de categoría de riesgo C de la *Food and Drug Administration* (FDA), por lo que no se recomienda su uso.

### Azatioprina

La AZA es un profármaco inmunosupresor, derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina, que antagoniza el metabolismo de las purinas y, en consecuencia, la síntesis de ácidos nucleicos, bloqueando la proliferación de las células implicadas en la respuesta inmunitaria. Se metaboliza en el hígado a 6-metilmercaptopurina mediante la enzima tiopurina metil transferasa (TPMT). Se recomienda la determinación de la actividad de la enzima TPMT en sangre, antes del inicio del tratamiento para ajustar la dosis y reducir el riesgo de mielosupresión.

La AZT se puede utilizar fuera de indicación en pacientes con DA grave que no respondan a CsA o cuando esta esté contraindicada. Existen escasos ensayos clínicos aleatorizados y controlados que valoren la eficacia de la AZA en el tratamiento de la DA, sin embargo, en la práctica clínica se utiliza en casos graves y refractarios al tratamiento convencional con buenos resultados<sup>9</sup>.

Aunque la evidencia de la eficacia del tratamiento con AZA en el eczema crónico de manos es limitada, se ha utilizado en casos en los que otros tratamientos son insuficientes.

El tratamiento con AZT en periodos cortos de hasta 24 semanas es eficaz, consiguiendo una mejoría del 40-50% en la

intensidad de la dermatitis, de forma similar al MTX, pero inferior a la CsA<sup>13,14</sup>. Un inconveniente del tratamiento con AZA es una mayor latencia en el inicio de acción (2-3 meses) respecto a la CsA.

Se utiliza a dosis de 1-3 mg/kg/d dependiendo de la actividad de la TPMT, en dosis única o repartida. Como alternativa se puede iniciar el tratamiento con una dosis de 50 mg/d e ir aumentando lentamente, con una estrecha monitorización del hemograma y la bioquímica hepática, hasta alcanzar el máximo de 3 mg/kg/d<sup>12</sup>.

No se recomienda combinar AZA con fototerapia y se deben llevar a cabo medidas de fotoprotección adecuadas<sup>11</sup>.

La AZA puede presentar efectos adversos dependientes de la dosis, como alteraciones hematológicas (leucopenia y trombocitopenia), intolerancia gastrointestinal (diarrea, náuseas y anorexia), riesgo de infecciones y hepatotoxicidad. Se debe evitar la administración concomitante de fármacos citostáticos o mielosupresores por el potencial incremento de la mielotoxicidad. En pacientes que realicen tratamiento con inhibidores de la xantina oxidasa (como alopurinol, oxipurinol y tiopurinol) se recomienda reducir la dosis de AZA al 25%. Además, la AZA presenta interacción con la warfarina y el acenocumarol, por lo que se deben monitorizar estrechamente las pruebas de coagulación cuando se administran conjuntamente<sup>12</sup>.

La AZA es un fármaco de categoría D de la FDA de riesgo en el embarazo por su carácter mutagénico y teratogénico. Se recomienda mantener anticoncepción eficaz durante el tratamiento y hasta tres meses después de finalizarlo.

### Metotrexato

El MTX es un fármaco antagonista del ácido fólico con actividad antiinflamatoria e inmunosupresora. Inhibe la dihidrofolato

reductasa impidiendo la reducción del ácido dihidrofólico a su forma activa, el tetrahidrofólico. Este es esencial para la biosíntesis de purinas y pirimidinas, por lo que el MTX inhibe la síntesis celular de ADN, ARN y proteínas. Se recomienda la toma de ácido fólico a las 24 horas de la administración del fármaco para disminuir su toxicidad y mejorar la tolerancia. El MTX tiene indicación como fármaco antineoplásico e inmunosupresor.

El MTX puede ser útil, fuera de indicación, en el tratamiento de la DA tanto en adultos como en niños y parece ser más eficaz en los casos de dermatitis de inicio en la edad adulta. En el tratamiento del eczema crónico de manos se ha utilizado con éxito inicial, aunque a veces seguido de pérdida de eficacia. También se ha demostrado útil en el tratamiento del eczema numular, especialmente en ancianos.

La dosificación recomendada es similar o ligeramente menor a la utilizada en la psoriasis. Se utiliza generalmente a dosis de 10-25 mg/semanal por vía oral, repartida en 2 o 3 dosis cada 12 horas, o subcutánea. Presenta una latencia de inicio de la mejoría de entre 2 y 12 semanas, por lo que el tratamiento con MTX estaría más indicado en el tratamiento de mantenimiento tras el control del brote agudo<sup>15</sup>.

Los datos de seguridad del MTX derivan de la experiencia clínica en otras indicaciones. No hay datos específicos en el tratamiento de la DA. Hasta el 60% de los pacientes puede presentar alteraciones gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos) con el tratamiento oral, que puede reducirse con la administración subcutánea. Las reacciones adversas más destacadas son la toxicidad medular y hepática, la fibrosis pulmonar y la neurotoxicidad. Más raramente puede aparecer diabetes, convulsiones o alopecia. El MTX puede presentar toxicidad acumulativa incluso en ausencia de alteraciones analíticas<sup>12</sup>.

Es un fármaco considerado de categoría de riesgo X de la FDA, y tanto hombres como mujeres deben mantener anticoncepción adecuada durante el tratamiento.

### Micofenolato de mofetilo

El MMF es un profármaco, éster 2-morfolinoetilico del ácido micofenólico, inhibidor potente, selectivo, no competitivo, reversible de la inosina monofosfato-deshidrogenasa que inhibe la síntesis *de novo* del nucleótido guanosina y evita la síntesis de purinas. A diferencia del MTX y la AZA, que tienen un efecto no selectivo sobre la síntesis del ADN en todos los tipos celulares, el MMF actúa solo sobre la proliferación de los linfocitos.

En estudios no controlados se ha observado su eficacia en el tratamiento de la DA, tanto en niños como en adultos. En un estudio controlado ha demostrado una eficacia similar a largo plazo a la CsA<sup>12</sup>.

Se puede considerar el tratamiento fuera de indicación con MMF a dosis de 2 g/d en pacientes con DA grave que no respondan a CsA o en los que esta esté contraindicada<sup>11</sup>.

Los efectos adversos más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales como náuseas y diarrea, especialmente al inicio del tratamiento, que tienden a resolverse a largo plazo. También pueden aparecer leucopenia, trombopenia, infecciones asociadas a la inmunosupresión, edemas, taquicardias, mialgias o cefaleas entre otros.

Como norma general para minimizar el riesgo de cáncer cutáneo se debe recomendar protección solar.

El MMF es teratógeno, está considerado un fármaco de categoría de riesgo D de la FDA y tanto los hombres como las mujeres en edad fértil deben emplear anticoncepción eficaz durante el tratamiento y hasta al menos seis semanas después de la finalización de este<sup>16</sup>.

## OTROS TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

### Antihistamínicos

El prurito es un síntoma constante en la DA y el que más afecta a la calidad de vida de los pacientes. El rascado empeora la dermatitis, favorece la sobreinfección bacteriana de las lesiones y determina la aparición de complicaciones oculares, por lo que es fundamental controlar el prurito.

Los antihistamínicos antagonistas del receptor H1 (anti-H1) orales son fármacos seguros en su uso a largo plazo, que se usan desde hace décadas en un intento de aliviar el prurito asociado a la DA, cuando la aplicación de emolientes y corticosteroides tópicos no consigue controlar la sintomatología. Sin embargo, no hay evidencia suficiente que apoye esta actitud<sup>17</sup>.

Existen pocos datos sobre el efecto antipruriginoso de los anti-H1, tanto de primera como de segunda generación, en el tratamiento de la DA. Los escasos ensayos clínicos aleatorizados y controlados existentes muestran un escaso o nulo efecto. Los anti-H1 de primera generación, como la hidroxicina, por su efecto sedante pueden mejorar el sueño en determinadas situaciones de exacerbación del eczema<sup>12</sup>.

En algunos estudios se ha observado una discreta mejoría del picor durante el tratamiento con anti-H1 de segunda generación a dosis medias-altas (cetirizina 20-40 mg/día), aunque probablemente esté relacionado con el efecto sedante que producen a esas dosis. En pacientes con DA que asocien urticaria el tratamiento con anti-H1 orales sí estaría indicado y sí aportaría ventajas.

Aunque no hay evidencias suficientes para recomendar el uso general de anti-H1 en pacientes atópicos, sí se pueden utilizar para intentar mejorar el prurito cuando el tratamiento estándar no es suficiente. No se recomienda el uso prolongado de

anti-H1 sedantes en niños porque pueden alterar la calidad del sueño a largo plazo<sup>12</sup>.

Los antihistamínicos antagonistas del receptor H2 (anti-H2) no se recomiendan en el tratamiento de la DA<sup>11</sup>.

### Antibióticos

Los antibióticos orales no aportan ningún beneficio en el tratamiento de la DA si no existen datos de infección. En caso de sobreinfección clínicamente evidente de las lesiones se recomienda realizar un ciclo corto (7-14 días) de antibiótico oral<sup>12</sup>. La sobreinfección bacteriana está producida habitualmente por *S. aureus*, por lo que el tratamiento con cefalosporinas (amoxicilina, cloxacilina y cefalexina) es el más utilizado. La eritromicina y la clindamicina también pueden ser usadas, aunque algunas cepas de *S. aureus* pueden ser resistentes. En cualquier caso, el tratamiento con emolientes y corticosteroides tópicos se debe mantener.

### Antivirales

Las infecciones virales por *Herpes simplex*, *Varicela-zóster*, *Coxsackie*, *Poxvirus*... son más frecuentes en pacientes con DA que en individuos sanos. El eczema herpético (diseminación de la infección por *Herpes simplex*) es una complicación potencialmente grave de la DA que precisa atención médica inmediata. La base del tratamiento es la administración sistémica de aciclovir o valaciclovir, en casos graves incluso por vía intravenosa, que debe iniciarse rápidamente tras sospechar el diagnóstico<sup>12</sup>.

### Antifúngicos

Aunque el papel patogénico de *Malassezia* spp. en la DA no está todavía claro, se especula que el tratamiento antifúngico

podría ser útil en algunos subgrupos de pacientes. Se han realizado varios ensayos clínicos aleatorizados y controlados estudiando el beneficio de este tratamiento, con resultados ambiguos, si bien esto se ha atribuido a un sesgo en la selección de los pacientes.

Los antifúngicos más utilizados son los azoles por sus características antiinflamatorias añadidas. El uso tópico de ketoconazol o ciclopirox olamina tópicos o itraconazol o fluconazol oral durante 1-2 meses, puede considerarse en aquellos pacientes con DA de predominio en cabeza y cuello o con sensibilización demostrada a *Malassezia* spp.<sup>12</sup>.

### Alitretinoína

La alitretinoína (ácido 9-cis retinoico) es un derivado retinoide con acción agonista de los receptores RAR y RXR, con efectos sobre la proliferación y diferenciación celular, apoptosis, angiogénesis, queratinización y secreción de sebo. Es un fármaco con efecto inmunomodulador y antiinflamatorio, aprobado para el tratamiento del eczema de manos crónico y grave que no responde a tratamiento tópico.

Distintos estudios han demostrado la efectividad de la alitretinoína en el eczema crónico de manos, con tasas de respuesta del 40-50% de los pacientes a las 24 semanas de tratamiento, en un solo ciclo, especialmente en las formas hiperqueratóticas. En pacientes con brotes recurrentes, el tratamiento intermitente con alitretinoína es eficaz hasta en el 80% de los casos, siendo útil para el manejo a largo plazo de estos pacientes<sup>18</sup>.

La dosis estándar es de 30 mg/día durante 24 semanas, aunque alrededor del 40% de los pacientes obtienen una mejoría importante en solo 12 semanas. Si se precisa continuar, el fármaco mantiene una buena tolerancia en tiempos

más prolongados de hasta 48 semanas de tratamiento. La absorción del medicamento mejora con la ingesta grasa, por lo que se recomienda administrarlo después de una comida principal.

Los efectos adversos más habituales son cefalea (20%), alteraciones mucocutáneas, hiperlipidemia y alteraciones tiroideas. Como otros retinoides, la alitretinoína es teratogénica (categoría de riesgo X de la FDA). Las mujeres en edad fértil deben mantener una anticoncepción adecuada durante el tratamiento y hasta un mes después de retirado.

### Acitretina

La acitretina es el principal metabolito activo del etretinato. Presenta una menor acumulación en el tejido adiposo y su eliminación es más rápida que este. Se ha utilizado fuera de indicación en el tratamiento del eczema crónico de manos grave, con cierta eficacia (alrededor del 40%) en las formas hiperqueratóticas, pero con mayor tasa de efectos adversos que la alitretinoína<sup>18</sup>. En un fármaco retinoide potencialmente teratogénico, por lo que no se recomienda en mujeres en edad fértil con deseos genésicos en los siguientes tres años tras suspender el tratamiento.

## TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

En los últimos años estamos siendo testigos de un crecimiento exponencial de los tratamientos para la DA. En la tabla 2 se resumen todos los tratamientos en desarrollo, así como la fase de desarrollo en la que se encuentran.

### Dupilumab

El dupilumab es el primer fármaco biológico aprobado para el tratamiento de la DA de moderada a grave en pacientes

**Tabla 2.** Estado actual de desarrollo de los fármacos biológicos y moléculas pequeñas en dermatitis atópica

Fármaco	Diana terapéutica	Fase de desarrollo				Desarrollo parado prematuramente
		Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV	
Dupilumab	IL-4R $\alpha$					
Tralokinumab	IL-13					
Lebrikizumab	IL-13					
Nemolizumab	IL-31R $\alpha$					
Fezakinumab	IL-22					
Tezepelumab	TSLP					
GBR830	OX40					
KHK4084	OX40					
Etokimab	IL-33					
REGN3500	IL-33					
Secukinumab	IL-17A					
MOR106	IL-17C					
Apremilast	PDE-4					
Baricitinib	JAK 1/2					
Upadacitinib	JAK 1					
Abrocitinib	JAK 1					
ASN002	PAN JAK					
Adrifomat	H4R					

adultos y adolescentes que son candidatos a tratamiento sistémico y en niños con DA grave a partir de seis años<sup>19</sup>. Se presenta en forma de jeringa precargada y pluma precargada de 300 mg.

Se trata de un anticuerpo monoclonal completamente humano tipo inmunoglobulina (Ig) G4-kappa que se une a la subunidad alfa del receptor de la IL-4 (IL-4R $\alpha$ ), impidiendo así la unión al receptor de la IL-4 y la IL-13 y modulando su señalización.

LIBERTY SOLO 1 y 2, LIBERTY AD CAFE y LIBERTY AD CHRONOS son los cuatro ensayos clínicos fase 3, aleatorizados, a doble

cego y controlados con placebo que se realizaron en pacientes adultos ( $\geq 18$  años). Los dos primeros se diseñaron a 16 semanas y no permitían el uso concomitante de corticosteroides tópicos. Demostraron que el dupilumab administrado a dosis de 300 mg cada dos semanas por vía subcutánea mejoraba los signos y síntomas de la DA, comparado con placebo. Mostraron diferencias estadísticamente significativas en el objetivo principal (*Investigator Global Assesment* [IGA] 0 o 1 y una reducción de 2 o más puntos en la misma escala respecto el valor basal), así como en objetivos

secundarios como el porcentaje de pacientes que mostraron como mínimo una mejoría del 75% en el valor basal del *Eczema Area and Severity Index* (EASI), EASI 75, reducción del prurito y mejoría en las puntuaciones de escalas de gravedad (SCORAD y *Global Individual Sign Score* [GISS]), ansiedad y depresión (HADS, *Hospital Anxiety and Depression*) y calidad de vida (DLQI, *Dermatology Life Quality Index*), entre otros<sup>20</sup>.

Los otros dos (LIBERTY AD CAFE) y 52 (LIBERTY AD CHRONOS) eran estudios a 16 semanas en el que se incluían los corticosteroides tópicos como terapia concomitante. Estos mostraron resultados muy parecidos a los dos anteriores, y además se evidenció el mantenimiento de la respuesta al año de tratamiento (CHRONOS)<sup>21,22</sup>.

Un estudio reciente mostró que para conseguir una respuesta mantenida a largo plazo, las pautas de administración más adecuadas eran las de 300 mg cada semana o cada dos semanas, mientras que intervalos de administración más largos (cada 4-8 semanas) mostraban una disminución de la respuesta. En este mismo estudio, la dosis cada una o dos semanas fueron significativamente mejores que placebo y numéricamente superiores a la dosis cada cuatro y ocho semanas. Todas las pautas de administración tuvieron resultados superiores al grupo placebo. La incidencia de anticuerpos antifármaco era inferior en la pauta semanal o cada dos semanas. Un estudio de extensión abierta donde los pacientes recibieron una dosis de 300 mg hasta los tres años de tratamiento demostró un buen perfil de seguridad que sustenta el uso de dupilumab a largo plazo.

En vida real los resultados de eficacia del dupilumab son superiores y consistentes con los reportados en los ensayos clínicos y los resultados de seguridad consistentes con los ensayos clínicos. En una publicación con 543 pacientes, el 81,5%

de los pacientes alcanzaron un EASI 75 a la semana 16, y el 74% de los pacientes mostraron un EASI  $\leq 7$  (leve)<sup>23</sup>. Se han publicado resultados a las 156 semanas donde se demuestra una mejora significativa de los signos, síntomas y la calidad de vida a largo plazo (88% de reducción del SCORAD, 77% reducción del prurito evaluado con la escala visual analógica [EVA] y 88% de mejora del DLQI)<sup>24</sup>. En un metaanálisis de 3.303 pacientes el 85,1, 59,8 y 26,8% de pacientes alcanzaron un EASI 50, 75 y 90, respectivamente, siendo la reducción media del EASI del 69,6%. Estos datos en vida real demuestran como el dupilumab es eficaz y bien tolerado<sup>25</sup>.

El ensayo fase 3 LIBERTY AD ADOL es un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo a 16 semanas. Demostró la eficacia y seguridad del fármaco administrado a dosis de 200 mg (en pacientes con peso < 60 kg) y 300 mg (en pacientes con peso  $\geq 60$  kg) cada dos semanas por vía subcutánea en pacientes de entre 12 y 17 años, con DA de moderada a grave que no se controlaban con tratamientos tópicos o en los que estos estaban contraindicados<sup>26</sup>.

Posteriormente se ha publicado un estudio *post hoc* en el que se demostraba una mejoría clínicamente significativa en los signos, síntomas y calidad de vida de esos adolescentes tratados con dupilumab<sup>27</sup>.

Recientemente, la *European Medicines Agency* (EMA) ha aprobado el fármaco en pacientes de entre 6 y 11 años de edad a dosis de 300 mg cada cuatro semanas después de la dosis del día 15 en pacientes de entre 15 y menos de 60 kg de peso y de 300 mg cada dos semanas en pacientes de más de 60 kg<sup>28,29</sup>.

Existen datos del ensayo en fase 2 (LIBERTY AD PRE-SCHOOL) que apuntan a la eficacia y seguridad del dupilumab en los pacientes de entre seis meses y cinco años<sup>30</sup>.

**Tabla 3.** Dosis de administración de dupilumab según la edad y el peso del paciente

Edad	Peso	Dosis inicial	Dosis mantenimiento
6-11 años	15-60 kg	300 mg en el día 1, seguido de 300 mg en el día 15	300 mg/c 4 semanas, comenzando 4 semanas después de la dosis del día 15
	≤ 60 kg	600 mg	300 mg/c 2 semanas
12-17 años	> 60 kg	400 mg	200 mg/c 2 semanas
	≤ 60 kg	600 mg	300 mg/c 2 semanas
Adultos		600 mg	300 mg/c2 semanas

En la tabla 3 se resumen las dosis de administración del fármaco según la edad y peso del paciente.

En cuanto a la seguridad del fármaco, los estudios fase 3 han demostrado que es un fármaco seguro y bien tolerado a corto y largo plazo y con escasos efectos secundarios. Los más frecuentemente descritos son los eventos oculares y las reacciones locales en el punto de inyección. Algunos estudios en práctica clínica habitual han demostrado un perfil de seguridad muy similar, pero con una incidencia de eventos oculares superior (33-45%)<sup>31-33</sup>, mientras que otros han descrito incidencias muy bajas (5-11%) de este efecto secundario<sup>35-37</sup>. Cabe destacar que este efecto secundario se observa solo en los pacientes con DA, mientras que en el resto de las indicaciones (asma y rinosinusitis crónica con poliposis nasal) no se ha descrito ningún caso<sup>19</sup>.

El manejo del fármaco es sencillo. No es necesario realizar pruebas complementarias antes de empezar el fármaco ni durante el tratamiento. No obstante, se recomienda evitar el dupilumab en caso de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes y actualizar las vacunas vivas y vivas atenuadas de acuerdo con las guías de vacunación antes de empezar el tratamiento. Si fuera necesario administrar alguna de estas vacunas

durante el tratamiento, se recomienda parar el fármaco durante 12 semanas, administrar la vacuna y reiniciarlo dos semanas después.

En cuanto a las vacunas muertas o inactivadas, no se ha observado ninguna alteración en la respuesta de estos pacientes, por lo que se pueden administrar durante el tratamiento.

En el caso de que el paciente presentara una infección helmíntica antes de empezar el tratamiento, se debería tratar, aunque no se recomienda hacer un cribaje de estas infecciones. Si el paciente se infecta durante el tratamiento, solo en el caso que no respondiera al tratamiento antihelmíntico adecuado, se debería parar el dupilumab hasta la resolución de la infección<sup>19</sup>.

Dado que existen datos muy limitados acerca de la seguridad del fármaco en pacientes embarazadas y lactantes, se recomienda solo usar dupilumab en esos casos en los que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto o el niño<sup>19</sup>.

Actualmente hay en marcha un ensayo clínico en fase 2 para evaluar la eficacia del dupilumab en el eczema de manos crónico grave<sup>38</sup>.

En la literatura existen múltiples casos publicados en los que se ha utilizado el fármaco para tratar pacientes con eczema crónico de manos refractario y eczema deshidrótico<sup>39-43</sup>.



## Tralokinumab

El tralokinumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la IL-13, que bloquea de manera competitiva su unión al receptor en la superficie de las células B y monocitos. El anticuerpo se une a la IL-13 e inhibe su interacción con el receptor  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  de la IL-13 (IL-13R $\alpha 1$  e IL-13R $\alpha 2$ ).

El ensayo fase 2b mostró una mejoría rápida y mantenida de los síntomas de la DA con un perfil de seguridad y tolerabilidad aceptable<sup>44</sup>.

Además, en un análisis exploratorio con biomarcadores se puso de manifiesto cómo los pacientes con niveles elevados de periostina y dipeptidil peptidasa 4 presentaban una mejoría más importante en las puntuaciones EASI e IGA en comparación con la población en estudio no segregada por niveles de esos marcadores. Así pues, parece que los dos biomarcadores podrían ser predictores de mejor respuesta al fármaco.

Recientemente se han presentado los resultados de los tres primeros ensayos fase 3 (ECZTRA 1, 2 y 3), que han demostrado que el tralokinumab administrado por vía subcutánea a dosis de 300 mg cada dos semanas es eficaz en el tratamiento de la DA de moderada a grave y con un perfil de seguridad favorable. Los dos primeros son estudios a 52 semanas en monoterapia, mientras que el tercero se diseñó a 32 semanas e incluía corticosteroides tópicos como medicación concomitante<sup>45-47</sup>.

Los efectos secundarios más frecuentemente descritos en el fase 2b fueron las infecciones de las vías respiratorias superiores y conjuntivitis.

## Lebrikizumab

El lebrikizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une con gran afinidad a la IL-13 impidiendo la formación

del heterodímero IL-13R $\alpha 1$ /IL-4R $\alpha$ . El fármaco no impide la unión de IL-13 a IL-13R $\alpha 2$ , el cual se cree que se implica en la regulación endógena de la IL-13.

Recientemente se han presentado los resultados del estudio fase 2b, un estudio aleatorizado a 16 semanas, doble ciego, en monoterapia y controlado con placebo. Se observó una respuesta rápida y dependiente de la dosis con un perfil de seguridad favorable. La dosis de 250 mg cada dos semanas después de una dosis de carga de 500 mg en la semana 0 y 2 es la que mostró una mayor y más rápida eficacia<sup>48</sup>.

Los efectos secundarios más frecuentemente reportados fueron infecciones las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, cefalea, cansancio y dolor en el punto de inyección. Otros eventos tales como infecciones herpéticas y conjuntivitis fueron poco frecuentes, con una prevalencia del 3,5 y 2,6% respectivamente.

Actualmente están en marcha dos ensayos idénticos fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo para evaluar la seguridad y eficacia del fármaco en pacientes adolescentes a partir de 12 años y adultos con DA de moderada a grave<sup>49</sup>. Son dos estudios a 52 semanas en los que se evaluarán la dosis de 250 mg cada 2 y 4 semanas, después de una dosis de carga de 500 mg administrados en la semana 0 y 2.

## Nemolizumab

El nemolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que antagoniza el IL-31R $\alpha$ , bloqueando la señalización de IL-31 en sus células efectoras, incluyendo neuronas periféricas.

Los resultados del ensayo fase 2b demostraron una respuesta rápida y mantenida con una mejoría en los signos de inflamación cutánea y prurito. Se diseñó como un estudio a 24 semanas, aleatorizado, doble ciego en el que se estudiaban las

dosis de 10, 30 y 90 mg administradas por vía subcutánea cada cuatro semanas asociado a corticosteroides tópicos en paciente adultos con DA de moderada a grave, prurito grave y un control inadecuado con tratamiento tópico.

La dosis más eficaz fue la de 30 mg, con un perfil de seguridad favorable. Los efectos secundarios más frecuentes fueron nasofaringitis e infecciones de las vías respiratorias superiores<sup>50</sup>.

Actualmente están en marcha tres estudios fase 3 en el que se evalúa la eficacia y seguridad del fármaco en monoterapia en pacientes a partir de 12 años con DA de moderada a grave<sup>51-53</sup>

### Fezakinumab

El fezakinumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano tipo IgG1-lambda antagonista de la IL-22. Se une a la IL-22 e impide la unión de esta al receptor 1 de la IL-22 (IL-22R1), inhibiendo así la formación del heterodímero con el receptor 2 de la IL-10 (IL-10R2)<sup>54</sup>.

Se publicaron los resultados del estudio fase 2a en 2018. Se trata de un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se incluyeron 60 pacientes adultos ( $\geq 18$  años). Se administró el fármaco por vía intravenosa en monoterapia a una dosis inicial de carga de 600 mg el día 0, seguido de 300 mg cada dos semanas durante 10 semanas, y con un seguimiento hasta las 20 semanas.

No se observó una diferencia estadísticamente significativa en el objetivo principal (reducción de puntuación en la escala SCORAD), aunque cuando se analizaban los pacientes según el SCORAD inicial, esos pacientes con una DA grave (SCORAD  $\geq 50$ ) sí alcanzaban diferencias significativas en ese objetivo. Además, se vio que la respuesta se mantenía e incluso seguía mejorando después de la última dosis.

El perfil de seguridad fue favorable, siendo las infecciones respiratorias de las vías superiores el efecto adverso más frecuente<sup>55</sup>.

### Tezepelumab

El tezepelumab es un anticuerpo monoclonal humano tipo IgG2-lambda que bloquea la linfopoyetina estromal tímica, lo que impide su interacción con el receptor.

Aunque el estudio fase 2 en el cual se administró en combinación con corticosteroides tópicos no mostró diferencias estadísticamente significativas, sí se observó mejoría numérica respecto a placebo en todos los objetivos a la semana 12<sup>56</sup>. Por este motivo se decidió realizar un ensayo fase 3 en monoterapia, que aún está reclutando pacientes y del que aún no se han publicado resultados<sup>57</sup>.

El perfil de seguridad fue favorable en el estudio de fase 2. Los efectos secundarios más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias superiores y nasofaringitis<sup>56</sup>.

### Antagonistas del OX40

– GBR830. Es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que antagoniza el OX40, un receptor coestimulador en las células T activadas.

El ensayo exploratorio fase 2a demostró que dos dosis administradas por vía intravenosa los días 1 y 29 inducían una mejoría significativa clínica y tisular (observada por biopsia) hasta el día 71 (42 días después de la última dosis), con una buena tolerancia. Los efectos secundarios más frecuentes fueron cefalea, infecciones de las vías respiratorias superiores y nasofaringitis.

Aunque el estudio se diseñó para explorar seguridad y biomarcadores, se observó eficacia clínica, puesto que más

pacientes en el grupo tratamiento alcanzaron un EASI 50 en comparación con el grupo placebo.

El análisis tisular mostró una reducción significativa de marcadores Th1, Th2 y Th17/Th22, así como una importante reducción de la hiperplasia epidérmica<sup>58</sup>.

- KHK4084. Es otro anticuerpo monoclonal antagonista del OX40 que mostró una reducción mantenida de las puntuaciones EASI y niveles de CCL17 circulante a las 22 semanas. En el estudio fase 1 se administraron tres dosis intravenosas del fármaco a una dosis de 10 mg/kg los días 1, 15 y 29<sup>59</sup>. El perfil de seguridad fue favorable, siendo los efectos secundarios más frecuentes la pirexia y escalofríos.

### Antagonistas IL-33

- Etokimab. Es un anticuerpo monoclonal anti IL-33. El ensayo fase 2a obtuvo resultados positivos acerca de la posible eficacia y seguridad del fármaco, administrado en una sola dosis intravenosa de 300 mg<sup>60</sup>. No obstante, el posterior estudio fase 2b (NCT03533751) no alcanzó el objetivo primario y se detuvo su desarrollo.
- REGN3500. Es otro anticuerpo monoclonal anti IL-33 que en el estudio fase 2 en monoterapia y en combinación con dupilumab (NCT03736967) alcanzó el objetivo primario, en comparación con placebo (reducción en la puntuación EASI).

### Antagonistas IL-17

- SECUKINUMAB. Es un anticuerpo monoclonal completamente humano que inhibe selectivamente la IL-17A. Se acaban de publicar los resultados del ensayo clínico fase 2. Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que no alcanzó ni el

objetivo principal (reducción del grosor epidérmico a la semana 16) ni los secundarios, que incluían criterios de gravedad clínica y genéticos. Estos resultados ponen de manifiesto que probablemente la IL-17A no sea un elemento central en la patogenia de la enfermedad<sup>61</sup>.

- MOR106. Es un anticuerpo monoclonal inhibidor de la IL-17C que en el estudio fase 1 mostró unos resultados prometedores, con un 80% de los pacientes en la rama tratamiento alcanzando el EASI 50, comparado con un 20% en el grupo placebo<sup>62</sup>. Sin embargo, en un análisis intermedio del estudio de fase 2 (ensayo IGUANA - NCT03568071) mostró una baja probabilidad de alcanzar los objetivos principales, por lo que se decidió parar su desarrollo en DA.

### Otros agentes biológicos

Existen múltiples agentes biológicos, como, por ejemplo, mepolizumab, rituximab, ustekinumab, infliximab, etanercept y adalimumab, sin indicación para DA, que han mostrado resultados inconsistentes en el tratamiento de la enfermedad<sup>63-68</sup>.

### MOLÉCULAS PEQUEÑAS

Es conocido que en la DA hay implicadas múltiples vías inmunitarias (Th1, Th2, Th17 y Th22), con una activación variable según el subtipo de enfermedad. Por este motivo los tratamientos dirigidos a bloquear varias vías pueden ser de utilidad en un espectro más amplio de pacientes, en comparación con fármacos biológicos, que son mucho más selectivos.

Las moléculas pequeñas son fármacos administrados por vía oral que bloquean una o varias vías inmunitarias, dependiendo de cada fármaco.

## **Apremilast**

El apremilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 oral que se mostró eficaz en algunos casos de pacientes con DA grave.

En el estudio fase 2, la dosis de 30 mg no mostró una diferencia significativa respecto a placebo y la dosis de 40 mg se discontinuó durante el estudio por aparición de efectos secundarios<sup>69</sup>.

## **Inhibidores de la Janus cinasa**

Las cinasas Janus (JAK) son una familia de tirosina cinasas, que incluyen JAK1, 2, 3 y TYK2.

La vía JAK/STAT es una de las principales reguladoras de la función inmunitaria, dado que regula la expresión de citocinas inflamatorias, como, por ejemplo, IL, interferones y factores de crecimiento<sup>70</sup>.

## **Baricitinib**

Se trata de un antagonista JAK1/2 actualmente aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide.

En el ensayo fase 2 en el que se empleó el fármaco a dosis de 2 y 4 mg al día junto con corticosteroides tópicos, se observó una mayor eficacia del fármaco respecto a placebo en el objetivo principal (EASI 50), con un perfil de seguridad favorable. Los efectos secundarios más frecuentes fueron cefalea, nasofaringitis y elevación de la creatina cinasa sérica y se describieron más en el grupo de 4 mg que en el de 2 mg y placebo<sup>71</sup>.

Recientemente se han publicado los resultados de los dos primeros estudios fase 3 (BREEZE-AD1 y BREEZE-AD2). Son dos ensayos independientes, multicéntricos, aleatorizados y doble ciego en los que se administró el fármaco en monoterapia a dosis de 1, 2 y 4 mg al día durante 16 semanas. En los dos se observaron

diferencias significativas en el objetivo principal (IGA 0-1) respecto a placebo en las dosis de 2 mg (11,4% B-AD1 y 10,6% B-AD2) y 4 mg (16,8% B-AD1 y 13,8% B-AD2), objetivándose una mayor y más rápida respuesta en la dosis de 4 mg. Además, se observó una rápida mejoría del prurito (en la primera semana), así como en el dolor cutáneo, falta de sueño y calidad de vida en esos dos grupos de tratamiento<sup>72</sup>.

El perfil de seguridad fue favorable, con una baja incidencia de efectos secundarios. Los más frecuentes fueron cefalea y nasofaringitis. No se reportó ningún caso de eventos cardiovasculares, ni trombosis venosa, ni perforación intestinal ni cambios hematológicos significativos<sup>72</sup>.

También se presentaron los resultados del estudio BREEZE-AD7, otro estudio fase 3 de diseño muy similar a los anteriores (en este solo se incluyeron las dosis de 2 y 4 mg además de placebo), pero en combinación con corticosteroides tópicos de baja o media potencia. Se observó que la dosis de 4 mg alcanzaba el objetivo principal (IGA 0-1) con una diferencia significativa respecto placebo (30,6 vs. 14,7%). Los otros signos y síntomas de la enfermedad también mejoraron de manera significativa. La dosis de 2 mg, por el contrario, no lo alcanzó (23,9%).

La mejoría en el prurito, dolor cutáneo, falta de sueño y calidad de vida fue rápida y clínicamente relevante.

El perfil de seguridad fue muy similar al de los estudios anteriores, a excepción de un caso de tromboembolia pulmonar en el grupo de 4 mg<sup>73</sup>.

El resto de estudios fase 3, BREEZE-AD 4 (a 16 semanas y en combinación con corticosteroides tópicos en pacientes no controlados con CsA) y 5 (a 16 semanas y en monoterapia realizado en pacientes de EE.UU. y Canadá) han mostrado resultados muy similares<sup>74,75</sup>.

El BREEZE-AD3 es otro ensayo fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo a largo plazo (52 semanas) en monoterapia, que aún no ha terminado<sup>76</sup>. También está en marcha un estudio fase 3 en población infantil en el que se evalúa la eficacia y seguridad de baricitinib junto con corticosteroides tópicos a 16 semanas<sup>77</sup>.

### **Upadacitinib**

El upadacitinib es un inhibidor de la JAK con una mayor selectividad para JAK1, aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide.

Los resultados del estudio fase 2 mostraron unos resultados muy alentadores, dado que aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con el fármaco alcanzaban un EASI 90 y un IGA 0-1 a las 16 semanas. Además, el perfil de seguridad resultó favorable, siendo los efectos secundarios más frecuentes acné, nasofaringitis y elevación de la creatina cinasa<sup>78</sup>.

Recientemente se han comunicado los resultados del estudio fase 3 (MESURE-UP1) en el que se valoraba la eficacia y seguridad del upadacitinib a dosis de 15 y 30 mg diarios a 16 semanas, en monoterapia.

Se trata de un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes adolescentes (12-18 años) y adultos.

Se alcanzaron los dos objetivos principales (EASI 75 e IGA 0-1) en los dos grupos de tratamiento, y además se observó una reducción del prurito rápida (desde el primer o segundo día de tratamiento) y clínicamente relevante con las dos dosis.

Del mismo modo que en el fase 2, el perfil de seguridad fue favorable, con una incidencia de efectos secundarios igual a la del placebo. Los más frecuentes fueron acné, infecciones las vías respiratorias superiores y nasofaringitis<sup>79</sup>.

Actualmente está en marcha un estudio fase IIIb, multicéntrico y aleatorizado en el que se evalúa upadacitinib vs. dupilumab en pacientes adultos con DA de moderada a grave (NCT03738397)<sup>80</sup>.

### **Abrocitinib**

El abrocitinib es un inhibidor selectivo de la JAK1.

En el estudio fase 2 mostró resultados prometedores. Se ensayaron las dosis de 10, 30, 100 y 200 mg administradas una vez al día durante 12 semanas. El 45% de los pacientes en la rama de 200 mg y un 30% de los de la rama de 100 mg alcanzaron el objetivo principal (IGA 0-1 con una mejoría de al menos 2 puntos respecto al basal).

La tolerancia al fármaco fue buena y el perfil de seguridad favorable, siendo los efectos secundarios más frecuentes las infecciones de las vías respiratorias superiores, cefalea, náuseas y diarreas. Se observó, además, un descenso en el recuento plaquetario, que era dependiente de la dosis, pero que tendía a normalizarse a partir de la cuarta semana<sup>81</sup>.

Se han publicado los resultados del estudio fase 3, un estudio en monoterapia, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo a 12 semanas, que incluyó pacientes a partir de 12 años con DA de moderada a grave con una respuesta inadecuada a los tratamientos tópicos.

En este caso solo se evaluaron las dosis de 100 y 200 mg al día.

Los hallazgos fueron parecidos al fase 2, alcanzando los dos objetivos principales en ambos brazos de tratamiento (brazo 200 mg, IGA 0-1 38% y EASI 75 61%, y brazo 100 mg, IGA 0-1 28% y EASI 75 44%). También se observó una disminución rápida y significativa en el prurito. Más de un 35% de pacientes en la rama 200 mg alcanzaron un EASI 90.

Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, infecciones las vías respiratorias superiores, nasofaringitis y cefalea. De la misma manera que en el fase 2, la trombocitopenia solo se describió en el grupo de 200 mg, observándose el nadir a las cuatro semanas<sup>82</sup>.

### Otros inhibidores de la JAK

- ASN002. Se trata de un inhibidor dual de JAK y la *spleen tyrosine kinase* (SYK), la cual está involucrada en múltiples vías inmunitarias, regulando Th17, células B, la activación de células dendríticas y la diferenciación terminal de los queratinocitos.

La inhibición dual de estas dos moléculas (JAK y SYK) ha demostrado un efecto sinérgico antiinflamatorio<sup>83</sup>.

El estudio fase Ib demostró que las dosis de 40 y 80 mg administradas por vía oral una vez al día ofrecían una rápida e importante mejoría con una disminución de biomarcadores séricos de las vías Th1, Th2 y Th17/Th22, así como de la E-selectina, y un perfil de seguridad favorable<sup>84</sup>.

Actualmente están en marcha los ensayos fase 2.

### Antagonistas del receptor 4 de la histamina

- El adriforant, también conocido como ZPL-389, es un antagonista del receptor 4 de la histamina, el cual parece desempeñar un papel relevante en la inflamación y prurito inducidos por las vías Th2 y Th17.

El primer ensayo fase 2 realizado en pacientes con DA de moderada a grave durante ocho semanas no alcanzó el objetivo principal (mejoría del prurito a las ocho semanas), aunque sí mostró eficacia clínica en las lesiones cutáneas

inflamatorias, observándose un mayor porcentaje de pacientes alcanzando el EASI 75 en comparación con el placebo. El fármaco fue bien tolerado y el perfil de seguridad favorable<sup>85</sup>.

Se estaba realizando un nuevo ensayo en fase 2 que se ha parado prematuramente (NCT03517566)<sup>86</sup>.

### Antagonistas de NK1

- Aprepitant. Es un fármaco aprobado para la prevención de los vómitos asociados a la quimioterapia que ha demostrado eficacia en el tratamiento del prurito, aunque no en los otros signos y síntomas de la DA<sup>87,88</sup>.
- Tradipitant. Se emplea para tratar el prurito mediante el bloqueo de la sustancia P. En el estudio fase 2 en pacientes con DA y prurito crónico se observó mejoría en las puntuaciones de los cuestionarios de prurito (EVA), pero no fue significativa<sup>89</sup>.
- Serlopiptant. Del mismo modo que el aprepitant, ha demostrado eficacia en la reducción del prurito, asociado o no a la DA<sup>90</sup>.

### Agonista de kOR

- Asimadolina. Es un agonista oral del receptor opioide-k. Ha demostrado ser útil, en un modelo animal, para inhibir el hábito de rascado tras la exposición a sustancia P o histamina. Se completó un estudio en fase 2 del que aún no se han publicado los resultados<sup>91</sup>.

### CONCLUSIONES

Durante muchos años el tratamiento del eczema, principalmente el atópico, pero también otras formas, ha sido una tarea complicada y en muchas ocasiones frustrante por la falta de tratamientos

específicos eficaces. Esto ha hecho que en muchas ocasiones tuviéramos que recurrir a fármacos inmunosupresores aprobados o no para esta indicación, los cuales tiene potenciales efectos secundarios para el paciente.

En los últimos años estamos asistiendo a una explosión en la investigación y desarrollo de nuevas moléculas para estas patologías que abren un horizonte muy esperanzador para estos pacientes.

Es importante tener en cuenta que, aunque aparezcan todos estos nuevos fármacos altamente eficaces y con un mejor perfil de seguridad, no podemos descartar los fármacos sistémicos «clásicos», dado que tendrán su aplicación específica e incluso nos podrán ser de ayuda en esos pacientes que o bien no sean candidatos a las nueva moléculas o bien no obtengan la respuesta esperada o adecuada.

## BIBLIOGRAFÍA

- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, 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):657-82.
- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, 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(2):327-49.
- Calzavara-Pinton P, Cristaudo A, Foti C, Canonica GW, Balato N, Costanzo A, et al. Diagnosis and management of moderate to severe adult atopic dermatitis: a consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI), the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC), and the Italian Society of Allergological, Environmental and Occupational Dermatology (SIDAPA). *G Ital Dermatol Venereol*. 2018;153(2):133-45.
- Sidbury R, Kodama S. Atopic dermatitis guidelines: Diagnosis, systemic therapy and adjunctive care. *Clin Dermatol*. 2018;36(5):648-52.
- Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (Atopic dermatitis) Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(8):1045-60.
- Hello M, Aubert H, Bernier C, Néel A, Barbarot S. Atopic dermatitis of the adult. *Rev Med Interne*. 2016;37(2):91-9.
- Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, Thyssen JP, Spilius PI, Irvine AD, et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):768-75.
- Garritsen FM, Brouwer MWD, Limpens J, Spuls PH. Photo(chemo)therapy in the Management of atopic dermatitis: An updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol*. 2014;170(3):501-13.
- Roekevisch E, Spuls PH, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):429-38.
- Saeki H, Nakahara T, Tanaka A, Kabashima K, Sugaya M, Murota H, et al. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2016. *J Dermatol*. 2016;43(10):1117-45.
- Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, et al. S2K guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis-short version. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(1):92-106.
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):850-78.
- Schram ME, Roekevisch E, Leeftang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:353-59.
- El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim M, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr*. 2013;172:351-6.
- Garnacho-Saucedo G, Salido-Vallejo R, Moreno-Giménez JC. Atopic dermatitis: Update and proposed management algorithm. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(1):4-16.
- King RW, Baca MJ, Armenti VT, Kaplan B. Pregnancy outcomes related to mycophenolate exposure in female kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2017;17(1):151-60.
- Silverberg NB. Atopic dermatitis prevention and treatment. *Cutis*. 2017;100(3):173-8.
- Silvestre JF, Heras F, Hervella M, Palacios-Martínez D, Sánchez C, Senan R, Apellaniz A, Giménez-Arnau AM. Guía para el diagnóstico, el tratamiento y la prevención del eczema de manos. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111(1):26-40.
- Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS - CIMA. Ficha técnica Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada [Internet]. Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado: 20/07/2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT\\_1171229006.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html)
- Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335-48.
- de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, 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, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1083-101.
- Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Parisier D, 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(10086):2287-303.

23. Nettis E, Ferrucci SM, Ortoncelli M, Pellacani G, Foti C, Di Leo E, et al. Use of dupilumab for 543 adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A multicenter, retrospective study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020 Aug 26:0. doi: 10.18176/jiaci.0641. Online ahead of print.
24. S. Alcántara Luna, J. Domínguez Cruz, J.C. Armario Hita, L. Martínez Pilar, J. Pereyra Rodríguez, R. Ruiz Villaverde. Efectividad y seguridad a largo plazo en práctica clínica real de dupilumab para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a grave. Resultados a 156 semanas. Presentado en la Reunión Anual de la sección Andaluza de la AEDV. Marzo 2020.
25. Halling AS, Loft ND, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thyssen JP. Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(1):139-47.
26. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(1):44-56.
27. Paller AS, Bansal A, Simpson EL, Boguniewicz M, Blauvelt A, Siegfried EC, et al. Clinically meaningful responses to dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: Post-hoc analyses from a randomized clinical trial. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(1):119-31.
28. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial [published online ahead of print, 2020 Jun 20]. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(5):1282-93.
29. Sanofi: Press releases. FDA approves Dupixent® (dupilumab) as first biologic medicine for children aged 6 to 11 years with moderate-to-severe atopic dermatitis [Internet]. Sanofi: Press releases; 26/05/2020 [consultado: 20/07/2020]. Disponible en: <https://www.sanofi.com/media-room/press-releases/2020/2020-05-26-17-40-00-2038798>
30. Simpson EL, Kamal MA, Davis JD, Sun X, Gadkari A, Eckert L, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of dupilumab in children aged  $\geq 2$  to  $< 6$  years with severe, uncontrolled atopic dermatitis (LIBERTY AD PRE-SCHOOL) [Internet]. American Academy of Dermatology; 01/12/2020. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(20\)31262-7/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(20)31262-7/fulltext)
31. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, Jachiet M, Bouaziz JD, Reguiat Z, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):143-51.
32. Uchida H, Kamata M, Mizukawa I, Watanabe A, Agematsu A, Nagata M, et al. Real-world effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in Japanese patients: a single-centre retrospective study. *Br J Dermatol.* 2019;181(5):1083-5.
33. Tauber M, Apoil P, Richet C, Laurent J, De Bonnecaze G, Mouchon E, et al. Effect of dupilumab on atopic manifestations in patients treated for atopic dermatitis in real-life practice. *Br J Dermatol.* 2019;180:1551-2.
34. Armario-Hita J, Pereyra-Rodríguez J, Silvestre J, Ruiz-Villaverde R, Valero A, Izu-Belloso R, et al. Treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab in real clinical practice: a multicentre, retrospective case series. *Br J Dermatol.* 2019;181:1072-4.
35. Fargnoli MC, Esposito M, Ferrucci S, Girolomoni G, Offidani A, Patrizi A, et al. Real-life experience on effectiveness and safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2019 Oct 28:1-7. doi: 10.1080/09546634.2019.1682503. Online ahead of print.
36. Jang DH, Heo SJ, Jung HJ, Park MY, Seo SJ, Ahn J. Retrospective study of dupilumab treatment for moderate to severe atopic dermatitis in Korea: Efficacy and safety of dupilumab in real-world practice. *J Clin Med.* 2020;9(6):1982.
37. Ribero S, Giura MT, Viola R, Ramondetta A, Siliquini N, Cardone P, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in adult cohort: a real-life Italian tertiary centre experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(8):e380-e383.
38. Schuttelaar MLA. Dupilumab in severe chronic hand eczema with inadequate response or intolerance to alitretinoin. NCT04512339 [Internet]. U.S. National Library of Medicine, clinicaltrials.gov; 13/08/2020 [consultado: 13 de enero de 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04512339>
39. Waldman RA, DeWane ME, Sloan B, Grant-Kels JM, Lu J. Dupilumab for the treatment of dyshidrotic eczema in 15 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):1251-2.
40. Nanda S, Nagrani N, MacQuhae F, Nichols A. A case of complete resolution of severe plantar dyshidrotic eczema with dupilumab. *J Drugs Dermatol.* 2019;18(2):211-2.
41. Weston GK, Hooper J, Strober BE. Dupilumab in the treatment of dyshidrosis: A report of two cases. *J Drugs Dermatol.* 2018;17(3):355-6.
42. Zirwas MJ. Dupilumab for hand eczema. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(1):167-9.
43. Oosterhaven JAF, Romeijn GLE, Schuttelaar MLA. Dupilumab treatment of very severe refractory atopic hand eczema. *JAMA Dermatol.* 2018;154(8):969-70.
44. Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Kell C, Ranade K, et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):135-41.
45. Tralokinumab monotherapy for moderate to severe atopic dermatitis - ECZTRA 1 (ECZema TRalokinumab Trial no. 1) (ECZTRA 1). NCT03131648 [Internet]. U.S. National Library of Medicine, clinicaltrials.gov [última actualización: 20/11/2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03131648>
46. Tralokinumab monotherapy for moderate to severe atopic dermatitis - ECZTRA 2 (ECZema TRalokinumab Trial no. 2) (ECZTRA 2). NCT03160885 [Internet]. U.S. National Library of Medicine, clinicaltrials.gov [última actualización: 24/08/2020]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03160885>
47. Tralokinumab in combination with topical corticosteroids for moderate to severe atopic dermatitis - ECZTRA 3 (ECZema TRAlokinumab Trial no. 3). NCT03363854 [Internet]. U.S. National Library of Medicine, clinicaltrials.gov [última actualización: 10/02/2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03363854>
48. Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, Paller AS, Armstrong AW, Drew J, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab, a high-affinity interleukin 13 inhibitor, in adults with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 2b randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(4):411-20.
49. Evaluation of efficacy and safety of Lebrikizumab in moderate to severe atopic dermatitis - Advocate1. NCT0414363 [Internet]. U.S. National Library of Medicine, clinicaltrials.gov [última actualización: 05/05/2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0414363>



50. Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, Poulin Y, Bouaziz JD, Wollenberg A, et al. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):173-82.
51. Efficacy and safety of Nemolizumab in subjects with moderate-to-severe atopic dermatitis. NCT03985943 [Internet]. U.S. National Library of Medicine, clinicaltrials.gov [última actualización: 19/04/2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03985943>
52. Efficacy and safety of Nemolizumab in subjects with moderate-to-severe atopic dermatitis. NCT03989349 [Internet]. U.S. National Library of Medicine, clinicaltrials.gov [última actualización: 19/04/2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03989349>
53. Efficacy and safety of Nemolizumab in subjects with moderate-to-severe atopic dermatitis. NCT03989206 [Internet]. U.S. National Library of Medicine, clinicaltrials.gov [última actualización: 10/02/2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03989206>
54. Anti-IL22 therapeutic antibody (Fezakinumab) [Internet]. Creative Biolabs [consultado: 22/07/2020]. Disponible en: <https://www.creativebiolabs.net/Anti-IL22-Therapeutic-Antibody-fezakinumab-13624.htm>
55. Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, Khattri S, Pavel AB, Malik K, et al. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: A randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(5):872-81.e6.
56. Simpson EL, Parnes JR, She D, Crouch S, Rees W, Mo M, et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized phase 2a clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1013-21.
57. A dose ranging placebo-controlled double-blind study to evaluate the safety and efficacy of Tezepelumab in atopic dermatitis. NCT03809663 [Internet]. U.S. National Library of Medicine, clinicaltrials.gov [última actualización: 21/02/2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03809663>
58. Guttman-Yassky E, Pavel AB, Zhou L, Estrada YD, Zhang N, Xu H, et al. GBR 830, an anti-OX40, improves skin gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(2):482-93.e7.
59. Nakagawa H, Iizuka H, Nemoto O, Shimabe M, Furukawa Y, Kikuta N, et al. Safety, tolerability and efficacy of repeated intravenous infusions of KHK4083, a fully human anti-OX40 monoclonal antibody, in Japanese patients with moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2020;99(2):82-9.
60. Chen YL, Gutowska-Owsiak D, Hardman CS, Westmoreland M, MacKenzie T, Cifuentes L, et al. Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. *Sci Transl Med*. 2019;11(515):eaax2945.
61. Ungar B, Pavel AB, Li R, Kimmel G, Nia J, Hashim P, et al. Phase 2 randomized, double-blind study of IL-17 targeting with secukinumab in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):394-7.
62. Thaçi D, Constantin MM, Rojkovich B, Timmis H, Klöpfer P, Härtle S, et al. MOR106, an anti-IL17C mAb, a potential new approach for treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: phase 1 study [Internet]. AAD Annual Meeting, San Diego, CA; 2018. Disponible en: <https://www.gilpg.com/docs/view/5a800a453276f-en>
63. Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, Katzer K, Wulf A, Laifaoui J, et al. Anti-IL5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy*. 2005;60:693-6.
64. Khattri S, Brunner PM, Garcet S, Finney R, Cohen SR, Oliva M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2017;26(1):28-35.
65. Buka RL, Resh B, Roberts B, Cunningham BB, Friedlander S. Etanercept is minimally effective in 2 children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:358-9.
66. Jacobi A, Antoni C, Manger B, Schuler G, Hertl M. Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:522-6.
67. Boguniewicz M. Biologic therapy for atopic dermatitis: Moving beyond the practice parameter and guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1477-87.
68. McDonald BS, Jones J, Rustin M. Rituximab as a treatment for severe atopic eczema: Failure to improve in three consecutive patients. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41:45-7.
69. Simpson EL, Imafuku S, Poulin Y, Ungar B, Zhou L, Malik K, et al. A phase 2 randomized trial of apremilast in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2019;139(5):1063-72.
70. Howell MD, Fitzsimons C, Smith P. JAK/STAT inhibitors and other small molecule cytokine antagonists for the treatment of allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(4):367-75.
71. Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, Forman SB, Wilke A, Prescilla R, et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):913-21.e9.
72. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol*. 2020;183(2):242-55.
73. Reich K. Eficacia y seguridad de baricitinib en combinación con corticosteroides tópicos en dermatitis atópica moderada a grave: resultados de un ensayo de 16 semanas aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (BREEZE-AD7) [Internet]. European Academy of Dermatology and Venereology annual meeting, Madrid, 2019. Disponible en: <https://eadvhighlights2019.com/articles/breeze-ad7/read>
74. A Long-term Study of Baricitinib (LY3009104) With Topical Corticosteroids in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis That Are Not Controlled With Cyclosporine or for Those Who Cannot Take Oral Cyclosporine Because it is Not Medically Advisable (BREEZE-AD4). NCT03428100 [Internet]. U.S. National Library of Medicine, clinicaltrials.gov [última actualización: 11/05/2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03428100>
75. A Study of Baricitinib (LY3009104) in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (BREEZE-AD5). NCT03435081 [Internet]. U.S. National Library of Medicine, clinicaltrials.gov [última actualización: 25/01/2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03435081>
76. A Study of Long-term Baricitinib (LY3009104) Therapy in Atopic Dermatitis (BREEZE-AD3). NCT03334435 [Internet]. U.S. National Library of Medicine, clinicaltrials.gov [última actualización: 05/04/2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03334435>

77. A Study of Baricitinib (LY3009104) in Children and Adolescents With Atopic Dermatitis (BREEZE-AD-PEDS). NCT03952559 [Internet]. U.S. National Library of Medicine, clinicaltrials.gov [última actualización: 05/05/2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03952559>
78. Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan AL, Hong HC, Papp KA, Reich K, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Mar;145(3):877-884.
79. Evaluation of Upadacitinib in Adolescent and Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Eczema) (Measure Up 1). NCT03569293 [Internet]. U.S. National Library of Medicine, clinicaltrials.gov [última actualización: 17/05/2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03569293>
80. A Study to Compare Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Heads Up). NCT03738397 [Internet]. U.S. National Library of Medicine, clinicaltrials.gov [última actualización: 13/01/2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03738397>
81. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, Beebe JS, Zhang W, Banfield C, et al. Efficacy and safety of oral Janus kinase 1 inhibitor abrocitinib for patients with atopic dermatitis: A phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2019;155(12):1371-9.
82. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(8):863-73.
83. Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. New treatments for atopic dermatitis targeting beyond IL4/IL-13 cytokines. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(1):28-35.
84. Bissonnette R, Maari C, Forman S, Bathia N, Lee M, Fowler J, et al. The oral Janus kinase/spleen tyrosine kinase inhibitor ASN002 demonstrates efficacy and improves associated systemic inflammation in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a randomized double-blind placebo-controlled study. *Br J Dermatol.* 2019;181(4):733-42.
85. Werfel T, Layton G, Yeadon M, Whitlock L, Osterloh I, Jimenez P, et al. Efficacy and safety of the histamine H<sub>4</sub> receptor antagonist ZPL3893787 in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(5):1830-7.e4.
86. Study to Assess the Safety and Efficacy of ZPL389 in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. NCT03517566 [Internet]. U.S. National Library of Medicine, clinicaltrials.gov [última actualización: 04/03/2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03517566>
87. Ständer S, Siepmann D, Herrgott I, Sunderkötter C, Luger TA. Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: a novel antipruritic strategy. *PLoS One.* 2010; 5(6):e10968.
88. Lönn Dahl L, Holst M, Bradley M, Killasli H, Heilborn J, Hall MA, et al. Substance P antagonist aprepitant shows no additive effect compared with standardized topical treatment alone in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(3):324-8.
89. Vanda Pharmaceuticals announces tradipitant phase II proof of concept study results for chronic pruritus in atopic dermatitis [Internet]. Cision PR Newswire; 04/03/2015 [consultado: 21/12/2017]. Disponible en: <https://www.prnewswire.com/news-releases/vanda-pharmaceuticals-announces-tradipitant-phase-ii-proof-of-concept-study-results-for-chronic-pruritus-in-atopic-dermatitis-300045700.html>
90. Lee DE, Clark AK, Tran KA, Shi VY. New and emerging targeted systemic therapies: a new era for atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(4):364-74.
91. Safety, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of Asimadoline in Pruritus Associated With Atopic Dermatitis. NCT02475447 [Internet]. U.S. National Library of Medicine, clinicaltrials.gov [última actualización: 13/12/2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02475447>



**PERMANYER**

[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

© 2021 P. Permanyer

Mallorca, 310  
08037 Barcelona, España  
Tel.: +34 93 207 59 20  
[permanyer@permanyer.com](mailto:permanyer@permanyer.com)



[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO  
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

**ISBN:** 978-84-18673-13-9

**Dep. Legal:** B-11.849-2021

**Ref.:** 5672AE191

#### **Reservados todos los derechos**

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores lleven a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.