

11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

CIUDAD DE MEXICO

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL  
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION  
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA  
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO  
CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN  
DERMATOLOGIA

DETERMINACION DE MALASSEZIA EN NIÑOS MENORES DE  
5 AÑOS CON DERMATITIS ATOPICA VS SANOS

TRABAJO DE INVESTIGACION  
ESTUDIO COMPARATIVO

PRESENTADO POR: DRA. VERÓNICA AGUILERA MARTINEZ  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA



DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRÍGUEZ R.

DIRECTORA DE TESIS: DRA. MA. DEL CAMEN PADILLA DESGARENNES



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Determinación de Malassezia sp en niños menores de 5 años  
con dermatitis atópica vs Sanos**

**Dra. Verónica Aguilera Martínez**

Vo. Bo.

**Dra. Obdulia Rodríguez R.  
Profesora Titular del Curso de Especialización  
en Dermatología**

Vo. Bo.

**Dr. Roberto Sánchez Ramírez  
Director de Enseñanza e Investigación**

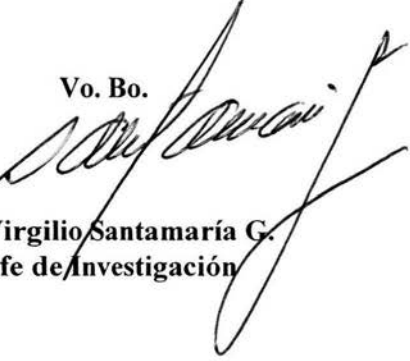


**DIRECCION DE FORMACION  
E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE  
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**

Vo. Bo. 

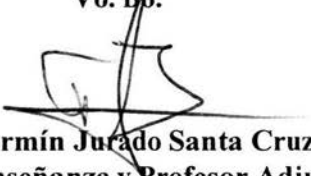
**Dra. Ma. del Camen Padilla Desgarenes**  
**Jefe del Servicio de Micología del C.D.P.**

Vo. Bo.



**Dr. Virgilio Santamaría G.**  
**Jefe de Investigación**

Vo. Bo.



**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz**  
**Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto**

## DEDICATORIAS

***Dedico esta tesis con mucho amor:***

### ***A Dios***

Por darme la fuerza necesaria para lograr lo que tanto soñaba, ser Dermatóloga

### ***A mi esposo Santiago***

Por su apoyo y comprensión infinitos.

### ***A mi hija Paloma***

Por ser la fuente de inspiración en mi vida.

### ***A mis padres y hermanos***

Por el apoyo que me brindan en todo momento.



## AGRADECIMIENTOS

***Con cariño:***

***A mis amigas de generación***

Por los tres años felices de convivencia.

***A todos mis maestros del Centro***

Por todas sus enseñanzas.

***A la Dra. Padilla***

Por su paciencia y dedicación en la elaboración de esta tesis

***A Jeovani y Arlen***

Por su apoyo en el laboratorio de  
Micología.

## INDICE

INTRODUCCIÓN.....	3
DERMATITIS ATÓPICA (DA)	
Definición.....	4
Historia .....	4
Epidemiología.....	5
Etiopatogenia .....	8
Teoría genética.....	9
Teoría inmunológica .....	11
Teoría alérgica.....	22
Teoría infecciosa .....	30
Teoría metabólica.....	35
Teoría neurovegetativa.....	37
Teoría psicológica .....	38
Fisiopatología de la piel seca .....	41
Prurito y dermatitis atópica .....	44
Reactividad anormal de la microcirculación cutánea.....	47
Manifestaciones clínicas.....	49
Variantes clínicas de la dermatitis atópica.....	52
Otros signos clínicos .....	54
Complicaciones .....	57
Dermatitis atópica y enfermedades asociadas .....	59
Diagnóstico diferencial .....	60
Diagnóstico .....	60
Evolución y pronóstico.....	63
Escalas de gravedad y de calidad de vida .....	65
Tratamiento .....	66

**Malassezia**

Aspectos históricos.....	79
Clasificación taxonómica.....	88
Requerimientos lipídicos .....	88
Requerimientos no lipídicos .....	89
Actividad lipasa .....	89
Actividad antifúngica.....	89
Estudio micológico.....	89
Cultivo .....	90
Malassezia como parte de microbiota cutánea .....	91
Factores predisponentes .....	95
La interacción de Malassezia con el sistema inmune.....	96
Malassezia como patógeno.....	98
Dermatitis atópica y Malassezia .....	100
Protocolo de estudio.....	110
Resultados .....	117
Iconografía .....	128
Conclusiones.....	134
Comentarios .....	136
Anexos .....	137
Bibliografía .....	142



## INTRODUCCIÓN

La Dermatitis atópica es una enfermedad frecuente en la práctica diaria del Dermatólogo. Su incidencia en los últimos tiempos ha ido en aumento y los nuevos conocimientos respecto a la enfermedad nos obliga a estar informados para la elaboración de un buen plan terapéutico cuando tratamos a estos pacientes. Es una enfermedad compleja y es necesario tomar en cuenta todos los factores importantes del paciente que pueden influir en la evolución.

En los últimos tiempos se ha señalado la presencia de *Malassezia* en la dermatitis atópica del adulto con manifestaciones clínicas a cabeza y cuello, como en otras dermatosis en las que se le atribuye un papel, con estudios a favor de su ingerencia en su patogenia atópica y con otros que lo descartan.

Nos pareció interesante investigar en niños con dermatitis atópica, la presencia de *Malassezia*, porque muestran características peculiares tanto en la piel enferma como en la aparentemente sana, que podrían facilitar la colonización de *Malassezia* en ella.

Por otra parte los estudios realizados sobre este tema en niños son pocos y por ello nos pareció interesante hacer un estudio para comparar los resultados con niños sanos y conocer si en realidad *Malassezia* se asocia a dermatitis atópica y con qué frecuencia.

## DERMATITIS ATÓPICA (DA)

La DA ha sido definida :

Como una dermatosis inflamatoria, reaccional, de origen multifactorial, que se manifiesta por lesiones cutáneas de topografía y morfología características: piel seca, prurito intenso, historia personal o familiar de atopia e que se inicia habitualmente en la infancia. Es de evolución crónica y recidivante, con remisiones y frecuentes períodos de exacerbación. Aparece en sujetos portadores de un complejo genéticamente condicionado llamado "constitución atópica", que le predispone a padecer enfermedades por hipersensibilidad, como asma bronquial, rinitis alérgica o DA<sup>(1,2)</sup>.

### *Historia*

Las primeras descripciones de la enfermedad se encuentran en la Roma antigua por Suetonius, al documentar manifestaciones de atopia en el emperador Augusto César. En 1808, Robert William la describe como una entidad tipo prurigo. En 1844, Hebra señaló la distribución de las lesiones en las regiones flexurales, y que las precedía el prurito. En 1891 Brocq y Jacket propusieron el término neurodermatitis diseminada para destacar que el padecimiento tenía una base emocional. En 1892 Besnier descubrió el grupo prurigo de las enfermedades e hizo ver la asociación entre fiebre del heno y el asma con la DA; sugirió que estos padecimientos tienden a ser familiares y afectan a los individuos constitucionalmente predispuestos y creía que el prurigo desempeñaba un papel en su patogénesis y lo denominó diátesis de prurigo, término que pronto se cambió por el de prurigo de Besnier. En 1923 Coca y Cooke, describen una forma especial de hipersensibilidad, peculiar en los hombres, familiar, hereditaria y caracterizada por síntomas clínicos de asma y rinitis, a la que denominan atopia (enfermedad extraña). Años más tarde, en 1933, Wise y Sulzberger añadieron a estos cuadros el llamado hasta ese momento eccema del lactante de Woringer, prurigo diatéxico de Besnier, eccematoide exudativo de Rost y neurodermatitis diseminada de Brocq, reuniendo las formas tardías, que eran estudiadas

independientemente, y las formas precoces, bajo la denominación de “dermatitis atópica” que completaba la llamada “triada atópica”, ya que este termino demuestra una relación entre las manifestaciones cutáneas, el asma y la rinitis alérgica en pacientes con una diátesis atópica y es la denominación que más se utiliza en la actualidad. Después se asoció a urticaria atópica y urticaria crónica idiopática entre otras.

Esta enfermedad tiene varios sinónimos, los más utilizados son: eccema atópico, eccema infantil, prúrigo de Besnier, enfermedad de los niños bonitos, dermatitis flexural, prúrigo diatésico, eccema-asma, neurodermatitis diseminada, neurodermatitis difusa y eccema constitucional. El término dermatitis atópica fué aceptado primero en la mayoría de los países de habla inglesa y posteriormente en la mayoría de los países porque evita epónimos y evita el aspecto de una base psiquiátrica, sin embargo algunos la rechazan porque el término sugiere una etiología alérgica.

Durante muchos años la Escuela Mexicana de Dermatología ha utilizado el de neurodermatitis diseminada y la ubica dentro de las dermatosis reaccionales<sup>(1,2,3)</sup>. Actualmente la Academia de Alergología e inmunología clínica (EAACI) y con representación de la sección de Dermatología de la EAACI, decidieron recomendar el de eczema atópico/síndrome dermatitis(AEDS) para “dermatitis atópica”, denominación que nos parece inadecuada porque no siempre es exudativa.

### *Epidemiología*

En los estudios epidemiológicos hasta ahora publicados en la literatura, existen discrepancias atribuibles a los criterios de diagnóstico utilizados y a la época en que realizaron el estudio.

En nuestro país no hay datos epidemiológicos, sin embargo el consenso nacional sobre diagnóstico y tratamiento de la DA señala una prevalencia del 16% en niños que viven en el sur de la ciudad de México y Cuernavaca.<sup>(4)</sup> La DA se

observa en el 10% de la población general<sup>(1)</sup>, contribuye el 20% de las consultas del Dermatólogo y el 1% del Pediatra general.

En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) ha comunicado una prevalencia de 12.9% de 10,000 pacientes de primera vez, de 1971 a 1982. Ellos comunicaron una prevalencia de 16.9% entre 1982 y 1998 de los 32,460 pacientes de primera vez, notando un incremento de DA desde mediados de la década de los 80's.<sup>(5)</sup>

Para la asociación Internacional de Asma y Alergia en niños (ISAAC), la prevalencia es mayor en Australia y en el Norte de Europa y menor en Europa del Este y Asia, con una prevalencia del 2 al 20% en niños de 6 a 14 años.<sup>(4)</sup>

Rajka estima la prevalencia de atopia en un amplio abanico entre el 10-20% de la población en los países occidentales, a diferencia de los años sesentas, cuando Rajka consideraba de un 3 a 4%. Hanifin estima que, dependiendo de la edad, la prevalencia varía entre 0.7% y 2,4%. En el Reino Unido, representa entre 15 al 20%. En un estudio internacional Schultz-Larsen encontraron una prevalencia de 15.6% en Alemania, Suecia y Dinamarca. Australia es uno de los países con alta prevalencia en DA hasta del 31% a diferencia con Alemania entre los años de 1991 y 1997 en donde fué del 10.4%. . Estudios realizados en niños suizos de edad escolar mostró una prevalencia del 7% en 1979 y del 18% en 1991. <sup>(2)</sup>

El mayor número de casos se ven en zonas urbanizadas, con nivel socioeconómico medio-alto, contaminadas y un menor número de casos en zonas rurales. Un estudio de niños en edad escolar del norte de Noruega, en 1995, informó que la prevalencia de DA era del 23%. Esto se le atribuyó a la fuerte contaminación exterior y las características de la vivienda (insalubre, mal ventilada y húmeda)<sup>(3,6)</sup>. Otros estudios como el de Kim y cols. realizado en Korea encontraron que la prevalencia era del 3.3% en el área industrial, 6.6% en el área rural y 7.8% en el área urbana.<sup>(7)</sup>

La incidencia en el norte de Europa (desde el nacimiento hasta los 7 años) ha aumentado considerablemente; representaba del 2 al 3% entre los que nacieron en 1960, del 9 al 12% en 1970 y del 15 al 20% en 1980. En Dinamarca, Schultz-Larsen demostró una tasa de incidencia del 35% para gemelos nacidos

entre 1960 y 1964 y una incidencia acumulativa del 12% para gemelos nacidos entre 1975 y 1979, hasta los 7 años. García y cols. encontraron que en el año de 1980 a 1984 se veía un promedio de 32.4 casos por año y para 1990 a 1994 el promedio fue de 42.2 casos por año, lo que supone un aumento del 30% a lo largo de 10 años, calculando que, de mantenerse este ritmo de aumento, la cifra se duplicaría en 25 años. Algunos autores hablan no sólo del aumento progresivo de la incidencia de la DA, sino también de la atopia respiratoria y de la atopia en general.<sup>(8)</sup>

Este aumento de la frecuencia de la DA todavía no tiene explicación, puede ser secundario a la influencia de contaminantes, los aeroalergenos (ácaros del polvo y de las casas), los aditivos alimentarios, el tabaquismo pasivo cuando la madre embarazada fuma y durante la lactancia, y una disminución en la alimentación con leche materna. Respecto a la alimentación con leche materna se han realizado estudios y se ha observado que es poco probable que la alergia alimentaria sea un factor significativo en la prevalencia de la DA.<sup>(3,6)</sup>

Una hipótesis reciente respecto a la etiología de la DA es que esta puede resultar por inmadurez en los linfocitos T por una alteración de su selección en el timo. Se sugiere que estas células inmaduras son responsables de la diferencia que existe entre el porcentaje de linfocitos Th1/Th2 y como consecuencia el desarrollo de respuesta inmune tipo I. Se reporta que la asociación de células T inmaduras con la incapacidad de la madre de edad avanzada para madurar el tejido del feto in utero, se proponen como mecanismos que incrementan el riesgo de desarrollar DA. Algunos datos epidemiológicos comunicados en la literatura apoyan esta hipótesis, con base en el incremento de la incidencia de la DA en primogénitos de madres de edad avanzada, conforme se incrementa la paridad aumenta la probabilidad de presentar DA. En el INP Palacios-López y cols. realizaron un estudio con 400 niños, (200 atópicos y 200 sanos), de nivel socioeconómico bajo, con residencia en áreas urbanas y suburbanas de la ciudad de México. Se tomaron en cuenta los siguientes parámetros: edad de los padres, edad gestacional, peso al nacer, prematuridad y la severidad de la DA. En este estudio se confirmó que a mayor edad de la madre aumenta la posibilidad de

atopia en el producto y no se encontró aumento en la frecuencia en los productos de la gesta dos. No hubo relación en pacientes prematuros o posmaduros.<sup>(5)</sup>

La DA predomina en la infancia y adultos jóvenes. Son poco los casos con manifestaciones clínicas después de los 30 años.<sup>(8)</sup> En menores de 7 años la DA representa el 3-4%.<sup>(1)</sup> En la población mundial pediátrica, el estudio Internacional de Asma y Alergia en niños (ISAAC), reporta una prevalencia de 2 al 20% en niños de 6 a 14 años. En el 50 a 60% de los casos la DA inicia antes del año de edad, principalmente en los 2 o 3 primeros meses de vida, y es así que en el 90% se presenta antes de los 5 años de edad<sup>(4)</sup>. Otros autores consideran que el 60 a 70% de los casos comienza antes de los seis meses y en el 40%, antes de los tres meses, disminuye su presentación después de los 5 años, en sólo un 3%. Se comunica una edad promedio de comienzo de 7.9 meses. Diepgen y cols. refieren un comienzo antes de los cinco años en tan sólo 50% de los casos, y después de los 20 años en el 20% de los pacientes.<sup>(6)</sup>

En cuanto al sexo no hay diferencia aunque algunos refieren un porcentaje discretamente mayor en el sexo femenino en la edad adulta.<sup>(1,8)</sup>

La DA tiende a afectar a todas las razas, aunque existen estudios que demuestran que es más frecuente en la raza negra.<sup>(6)</sup>

En cuanto a la asociación de la DA con la atopia respiratoria, García y cols. encontraron una asociación con asma en el 21%, en el 35.5% con rinitis alérgica y con ambas el 13.4%. Champion y Parish refieren asociación de DA con atopia respiratoria en 30 a 50%; Uehara; Hanifin y Rajka en 50%; Diepgen 46%; Roth menciona 55%, Svesson y cols. hasta un 60%, cifras que varían con la edad.<sup>(8)</sup>

### *Etiopatogenia*

La etiopatogenia de la DA es multifactorial y no se conoce en su totalidad, por lo que existen muchas teorías que la tratan de explicar. Entre las más importantes se encuentran la genética, la inmunológica, alérgica, infecciosa, neurovegetativa, constitucional y metabólica entre otras. A continuación hablaremos de cada una de ellas.

### Teoría genética

Desde el punto de vista genético es claro que la DA es una enfermedad multifactorial, en la que muchos genes interactúan con el medio ambiente. El modo preciso por el cual la DA se transmite de manera familiar permanece desconocido, podría tratarse de una afección de transmisión autosómica recesiva, dado que en algunos casos no existen antecedentes familiares, pero algunos estudios sugieren un patrón de herencia autosómica dominante, con heterogeneidad genética y expresión variable, manifestada por factores ambientales.

En algunos estudios se ha visto que cuando los padres son sanos, el riesgo de atopía-dermatitis atópica varía entre el 16 y el 18%. Uehara y cols., informaron que el 60% de los adultos con DA tienen hijos que la padecen. En el 59% cuando alguno de los padres la padece y cuando ambos la presentan, aumenta hasta un 81%.<sup>(3,6)</sup> Se ha descrito que los pacientes con DA pueden desarrollar asma o rinitis alérgica en un porcentaje mayor que la población general o presentar hiperrreactividad bronquial a agentes colinérgicos aún en ausencia de asma. Cerca del 31% de los pacientes con DA tienen una historia personal de rinitis alérgica o asma bronquial; el 62% muestra historia familiar de estas enfermedades y en el 21% están ausentes ambos antecedentes.<sup>(2)</sup>

En los estudios realizados en gemelos se observó una frecuencia de DA del 70% al 96% en homocigotos en tanto en los heterocigotos fue del 15 al 23%.<sup>(1,2,6)</sup>

En el desarrollo de la atopía podrían intervenir más de 20 genes. Dos cromosomas han sido identificados: el primero es a nivel del cromosoma 5 (5q31-33), donde se ha encontrado un gen que regula la expresión de citocinas de células tipo Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) que regulan la respuesta IgE y además también codifica para el factor de crecimiento estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GMC-SF). Se han detectado mutaciones a nivel de la cadena alfa (Q576R) del receptor de la IL-4, esto depende de los grupos étnicos estudiados y es motivo de controversia.<sup>(3,6,9)</sup> El segundo es el cromosoma 11q13 de pacientes atópicos con asma o con rinitis alérgica que presentan una respuesta IgE excesiva. Este cromosoma se ha ubicado en el gen de la subunidad Fc $\epsilon$  de las

células de Langerhans, de modo que puede existir una conexión genética que predispone a la atopia respiratoria. Shirakawa identificó una variante de la subunidad beta del FcεRI, con una sustitución Ile181Leu a nivel del cuarto dominio transmembrana de la molécula. La estimulación de este receptor alterado podría facilitar la liberación por los matocitos de mediadores inflamatorios o aumentar la expresión de IL-4 y del ligando CD40, facilitando de este modo la producción local de IgE por parte de los linfocitos.<sup>(6,9)</sup>

Uno o varios genes localizados en el cromosoma 14, en la región que codifica para la cadena alfa del TCR (receptor de células T) podrían estar involucrados en la respuesta IgE específica. Por otra parte los vínculos entre la DA y la psoriasis podrían explicarse por la existencia de loci comunes, como las asociaciones 1q21, 17q25 y 20p, identificadas en la DA y presentes en la psoriasis<sup>(6)</sup>

Al parecer existe cierta interrelación entre los HLA y la DA. Se sospecha que la DA está vinculada a la herencia de un determinado haplotipo HLA en el seno de una familia, pero no se conocen aún las asociaciones con los HLA específicos. La hipersensibilidad tipo I se ha relacionado con los HLA-A9,A3, B12 Y RW40. El HLA-B8 está más vinculado a pacientes con títulos de IgE elevada y con aquellos que presentan alguna forma de "hiperreactividad" inmunitaria. Sasaki y cols. comunicaron en una población japonesa niveles elevados de IgE total (mayor de 8 000U/ml), con HLA-DRβ1 Glu y/o Dqβ1 Hist/val y su asociación con el desarrollo de la DA.<sup>(1,6)</sup>

Diepgen estudió 428 pacientes con DA y encontró como antecedentes de ella que el 42% y el 28% tenían familiares de atopia cutánea y atopia respiratoria respectivamente. Este mismo autor investigó en 628 de los familiares en su grupo de estudio, antecedentes de rinitis alérgica y asma bronquial. El riesgo estimado del grupo familiar para la DA fue de 2.16 a 3.86 en hermanos, y de 1.90 en padres y hermanos, último probablemente por la exposición a factores ambientales durante la infancia. Para Braae y cols se estima que el riesgo de desarrollar DA en hermanos cuando uno es afectado es del 2.0. Algunos autores sostienen que en la DA la influencia materna es discretamente mayor que la del padre, no así en el asma o en la rinitis alérgica.



Estos estudios han permitido clasificar a la DA en una extrínseca (alérgica) e intrínseca (no alérgica). La extrínseca corresponde al grupo de enfermos con incremento de IgE y en los que se infiere un transfondo alérgico del proceso, hay antecedentes familiares y pruebas intradérmicas positivas. En la intrínseca, las pruebas cutáneas intradérmicas son negativas, la IgE está dentro de parámetros normales y su causa es desconocida.<sup>(9)</sup>

Otros elementos que sugieren la participación de los factores genéticos en la etiopatogenia de la enfermedad, son la asociación con enfermedades genéticamente determinadas como la ictiosis vulgar, síndrome de Netherton, fenilcetonuria y displasia ectodérmica anhidrótica, así como la hipótesis planteada por Bos y cols. en relación a una posible regulación genéticamente determinada de la respuesta de células Th2 ante determinados alérgenos específicos.<sup>(2)</sup>

### Teoría inmunológica

Los componentes inmunológicos son múltiples y complejos y entre ellos se encuentran los que se mencionan a continuación.

La DA se desarrolla por la presencia de linfocitos T alérgico específicos en la piel afectada, los cuales pueden tener un crecimiento policlonal *in vitro* después de la adición de IL-2 e IL-4, expresando un fenotipo inmaduro, además pueden ser encontrados en sangre periférica. Por inmunohistoquímica de las lesiones agudas y crónicas en la DA muestran que los linfocitos que predominan son de fenotipo CD4 helper con una relación CD4/CD8 de 7:1, comparado con el de 2:1 de sangre periférica de los mismos. También se encuentran linfocitos CD3+ y CD45+Ro. Los linfocitos CD4+ que infiltran las lesiones cutáneas de DA expresan altos niveles de receptores CLA (antígeno linfocitario cutáneo), que son los receptores de enlace con la E-selectina en células endoteliales de la piel inflamada y sirven de unión para la molécula de adhesión leucocitaria endotelial (ELAM-1). Los linfocitos T CLA+ se encuentran en 5 a 20% en células T de sangre periférica y en un 50% en piel con pruebas al parche ("atopy patch"). Cuando se aislan *in vitro* en pacientes con DA expresan un perfil de citocinas Th2, aumentan la supervivencia de eosinófilos, inducen la síntesis de IgE y secretan

espontáneamente IL-4, IL-5 e IL-13, pero no IFN- $\gamma$ .<sup>(1,2,3,10)</sup> .En presencia de superantígenos bacterianos, el CLA se regula de manera dependiente de la IL-12.

La expresión del CD30 sobre las células Th2 es inducida por la IL-4 sobre los linfocitos CD4+ e inhibida por el IFN- $\gamma$ , IL-12 y quizá la IL-13. No todas las personas con DA tienen CD30 en los linfocitos CLA+.

En la DA, el análisis de los linfocitos de la sangre circulante muestra con respecto a las personas sanas un aumento significativo de las células CD4+ que expresan IL-4 y la IL-13 (Th2), con disminución de las células CD4+ productoras de IFN- $\gamma$  (Th1).<sup>(11)</sup>

Para el desarrollo de lesiones cutáneas se necesita de la presencia de las moléculas de adhesión celular y de las quimiocinas y sus receptores para la atracción de linfocitos a la piel a partir de la sangre circulante. Se han identificado en las lesiones crónicas de DA algunos linfocitos con receptores para las quimiocinas CCR4+ y CXCR3+. La expresión de CXCR3 se encuentra en linfocitos Th1 y se asocia con la producción de IFN- $\gamma$ , mientras que CCR4 está en linfocitos Th2 y se relaciona con la producción de IL-4.

La eotaxina, quimocina que interviene en el reclutamiento de los eosinófilos, tiene el CCR3 por enlace, atrae poderosamente a las células Th2 en piel con lesiones y sin ellas. La IL-5 estimulada en las lesiones crónicas de la DA, podría aumentar la expresión de CCR3 en los granulocitos y los linfocitos. Una quimocina de 8Kd es llamada Thymus and activation regulated chemokine(TARC), es el enlace funcional con la CCR4, es expresada en el timo. En piel atópica la TARC se expresa sobre todo a nivel de la epidermis y más particularmente en los queratinocitos basales y vénulas, no se expresa en piel sana. La TARC inducidos por INF- $\gamma$  y el FNT- $\alpha$ , actúa como señal quimiotáctica para las células circulantes CCR4+. Contribuye al linfocito "skin homing" y a la fase tardía de la reacción inflamatoria y participa en la invasión de la piel atópica por células CCR4 que presentan un fenotipo Th2. También intervienen otras quimiocinas, como una CC llamada cutaneous T-cell attracting chemokine producida por la piel que atrae linfocitos CLA+ no claramente identificados. La quimocina macrophage inflammatory protein (MIP)3<sup>a</sup> atrae a los linfocitos CLA+ que expresan el CCR6.

(11). Las quimiocinas C-C, RANTES y la proteína 4 quimiotáctica de monocitos (CMP-4) han sido encontradas en lesiones de DA y probablemente contribuyan a la infiltración de eosinófilos que expresan CCR3 y linfocitos Th2 dentro de la piel. Algunos estudios demuestran el incremento de quimiocinas en suero que atrae células T cutáneas (CCL27) en pacientes con DA y Psoriasis vulgar.<sup>(12)</sup>

Regulación del equilibrio Th1-Th2: En el ratón, los linfocitos TCD4+ se han clasificado según las linfocinas que producen al ser activados. Se conocen dos subtipos de células funcionales denominadas Th1 y Th2. Ciertos estímulos tienden a generar respuestas inmunes denominadas por la subpoblación Th1, que produce grandes cantidades de IL-2, IFN- $\gamma$ , FNT- $\beta$  y otras linfocinas menos específicas y se asocia con la inmunidad mediada por células, reclutan monocitos y macrófagos en infecciones intracelulares e inducen la producción de linfocitos T citolíticos. En contraste las células Th2 producen IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 y son importantes en las reacciones inmunes mediadas por anticuerpos. Son potentes inductores de IgE y eosinófilos.

En la DA se ha demostrado un desequilibrio Th1-Th2, con producción de citocinas que tienden a autoampliarlas o inhibirlas. Este desequilibrio Th1/Th2 puede ser el resultado de una alteración inmunorreguladora subyacente como puede ser por citocinas potentes, como el factor de crecimiento transformador beta o bien por un cambio de lugar primario de activación de células T desde el ganglio linfático a la piel. Esta depresión de la inmunidad celular crea un defecto en la maduración de los linfocitos T, con aumento de las células T cooperadoras y disminución de las supresoras. La disminución de la proliferación de células T puede reflejar la tendencia de los atópicos a mostrar un reducido número de linfocitos en general.

Además de las aparentes alteraciones en el número de linfocitos, algunos autores proponen una teoría en la cual el defecto primario en la DA pudiera estar relacionado con una alteración en la maduración y diferenciación de células T, por una deficiencia de ácidos grasos esenciales de cadena larga, principalmente ácido

linoleico y ácido dihomo-gamma-linoleico, los cuales son importantes para la maduración de células T en el timo y para la acción de hormonas tímicas. <sup>(2)</sup>

Expresión de citocinas en la piel de la DA: Los linfocitos que invaden la piel con lesiones son principalmente Th2 capaces de producir citocinas como la IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. En un estudio realizado por Hamid y cols. (citado por Fitzpatrick <sup>3)</sup> se utilizó hibridización in situ para estudiar la expresión de citocinas en piel con lesiones y piel sana de pacientes con DA. En piel sana se encontró aumento significativo IL-4 e IL-13 en comparación con pacientes no atópicos. Las lesiones agudas y crónicas de pacientes con DA mostraron mayor cantidad de células positivas para IL-4 e IL-5, comparada con la piel sana. Cuando se comparan las lesiones cutáneas crónicas y agudas, se observa que en las lesiones crónicas tienen más células que expresan IL-5 y RNAm de IL-12 y en lesiones agudas IL-4, IL-13, RNAm de IL-16. Esto sugiere que tanto las lesiones agudas de la DA y crónicas de la DA están asociadas con el aumento de la activación genética de las IL-4 e IL-5 principalmente, la inflamación aguda se asocia con la expresión de IL-4, mientras que la inflamación crónica se asocia a la expresión de IL-5, citocinas de tipo Th2. Sin embargo, en recientes estudios se ha sugerido que los clones de células T de lesiones eccematosas de piel muestran un perfil Th1 y que el patrón Th2 es solamente visto entre clones de células T inducidas por alérgenos. Higashi y cols. reportan que el perfil de citocinas en DA indican una regulación corta de Th2 seguida por una prominente respuesta Th1. Algunos estudios han sugerido que el tiempo en el cual cambia el switch de una respuesta Th2 temprana en las 24 hrs a una respuesta predominantemente Th1 es en las 48 horas siguientes. <sup>(13)</sup>

La IL-4 producida por los linfocitos Th2 expresada en las lesiones agudas en la DA suprime las funciones mediadas por los Th1, bloqueando la producción y la acción del IFN- $\gamma$  e inhibiendo la expresión del receptor para la IL-12, suprimiendo su estimulación y favoreciendo la respuesta Th2. Además, la IL-4 es un potente inductor de la producción de IgE por las células B, aumenta la expresión de CD23 macrofágico, con estimulación de las capacidades de presentación antigénica. <sup>(14)</sup> A nivel endotelial estimula la expresión de VCAM-1 y

disminuye ELAM-1 e ICAM-1. En síntesis la IL-4 cumple una función clave en la balanza Th1- Th2.

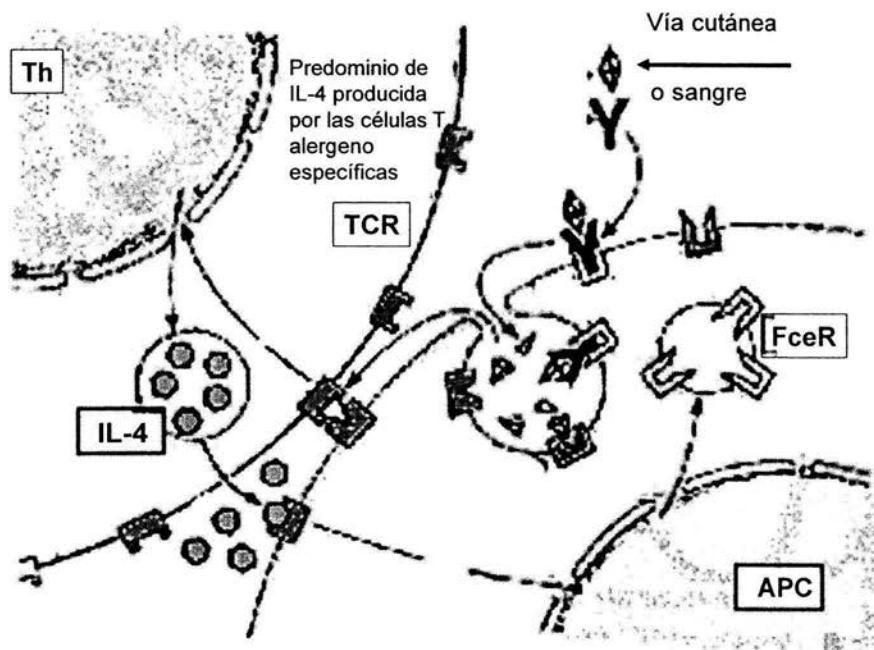


Figura 1 Patogénesis de la dermatitis atópica. En el esquema se observa el papel relevante que tiene la interleucina 4 en las alteraciones inmunológicas de la dermatitis atópica. Tomado de Bos y col. Arch Dermatol 1992; 128: 1511

La IL-13 sintetizada por los linfocitos Th2, al igual que la IL-4 disminuye la producción de IL-12 y  $\text{IFN-}\gamma$ . Otra citocina producida por los linfocitos Th2 es la IL-10 (en fase aguda de la DA) inhibe la síntesis de  $\text{IFN-}\gamma$  y por lo tanto inclina más la balanza hacia los Th2. La IL-16 en lesiones aguda de DA es una citocina que atrae células T cutáneas (CTACK, CCL27) y probablemente juega un papel en la atracción preferencial de células T CLA+ en la piel.<sup>(12)</sup>

En cambio, lo que se ha visto en la DA crónica es que se produce un viraje de las células Th2 hacia Th1 por la acción de la IL-12 y esto trae como

consecuencia una tracción de eosinófilos y el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF). La IL-12 es un potente inductor de la síntesis de IFN- $\gamma$ , disminuyendo las células Th2 y la síntesis de IgE. El IFN- $\gamma$  promueve la diferenciación linfocítica en células Th1 e inhibe las poblaciones y respuestas Th2. La IL-16 exclusivamente en el paciente con DA, ejerce una acción inhibitoria sobre la IL-5 y estimulante sobre el IFN- $\gamma$ . La IL-5 en las lesiones crónicas va a determinar eosinofilia y junto con el GM-CSF están involucrados en la activación y supervivencia de los eosinófilos.

Otras citocinas involucradas en la DA son: factor de necrosis tumoral alfa y beta (FNT- $\alpha$ , FNT- $\beta$ ), las cuales se encuentran disminuidas. El FNT- $\beta$  en condiciones normales estimula al IFN- $\gamma$  y disminuye la IL-5 e IL-13. Además de la disminución de estas dos citocinas en la DA, los atópicos liberan menos IL-1, e IL-2 posiblemente debido al efecto inhibitor selectivo de la sobreproducción de PGE por los monocitos sobre las células TCD4+<sup>(3,9,11,12)</sup>.

En cuanto al papel de las citocinas en la inmunología de la DA se puede resumir de la siguiente manera:

- 1.- En la fase aguda, las células Th2 producen IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13
- 2.- Las células Th2 inducen proliferación de células B y aumento en la síntesis de IgE
- 3.- Las células Th2 suprimen la acción de células Th1 y por lo tanto del IFN- $\gamma$
- 4.- En fase crónica, se produce el viraje (switch) células Th2 a Th1 por acción de la IL-12 e IL-5 que atrae a los eosinófilos.
5. Por lo tanto, en ésta fase crónica predominan el IFN- $\gamma$  y GM-CSF<sup>(6)</sup>

En la DA se presenta un aumento de la inmunidad humoral con la subsecuente depresión en la función de la inmunidad celular con un aumento de la actividad de las células B que está representada principalmente con el aumento de la producción de IgE. Esta inmunoglobulina se une al mastocito provocando su degranulación y por lo tanto la secreción de múltiples sustancias inflamatorias.<sup>(15)</sup>

Otras anomalías: También se ha documentado una disminución del número de linfocitos relacionados con el receptor LFA-3, CD2, sobre todo con

disminución de los que expresan CD8 y receptores Fc para la IgG, lo que puede representar una disminución de la subpoblación de células Killer(NK), CD2+, lo cual aún está en controversia <sup>(4)</sup>

Existe una quimiotaxis deficiente parcial de la actividad enzimática (mieloperoxidasa y fosfatasa ácida) de los gránulos azurófilos de polimorfonucleares(PMN) Se postula que estas anomalías en los neutrófilos contribuya a la disminución del poder bactericida de los pacientes con DA.

Moléculas de adhesión celular y endotelio vascular.

Las células del endotelio vascular de las lesiones cutáneas de la DA expresan altos niveles anormales de E-selectina, que atraen las células CLA+ en los sitios de inflamación cutánea. Esta migración cutánea de linfocitos T también compromete la interacción de moléculas de adhesión celular como la molécula de adhesión celular vascular, (VCAM-1), el antígeno 4 retardado tanto como el CD54 y el antígeno 1 asociado a la función leucocitaria. También se encuentran las molécula de adhesión intercelular(ICAM-1) y la molécula de adhesión de células endoteliales ELAM-1<sup>(1,3)</sup>. El VCAM-1, inducido por IL4 e IL-3 está involucrado en la movilización celular de eosinófilos y monocitos en los sitios de inflamación<sup>(3)</sup>, encontrándose principalmente en la piel eczematososa<sup>(10)</sup>. Los mastocitos, monocitos, células de Langerhans y queratinocitos dan origen a la IL-1 y al FNT- $\alpha$ , los cuales inducen E-selectina, atrayendo a los linfocitos hacia los sitios de inflamación, además de que la activación de algunas de estas células como mastocitos, monocitos y células T secretan IL-1, IL-4 y FNT con la producción consecuente de moléculas de adhesión.<sup>(2,3)</sup>

Queratinocitos

En la piel lesionada de la DA, los queratinocitos muestran evidencias de modulación de citocinas o linfocinas. En ocasiones se puede visualizar ICAM-1 en los queratinocitos, aunque no en todos y casi siempre en ausencia de HLA-DR lo que indica que el interferón gamma no es la linfocina inductora<sup>(1)</sup>.

### **Células de Langerhans**

En lesiones crónicas de DA se encuentra aumento del número de células de Langerhans (CL), algunas epidérmicas de fenotipo anormal (CD1a+/CD11b+++, CD23, CD36 y CD86) las cuales están presentes en otras enfermedades inflamatorias, pero en la DA se encuentran en mayor cantidad. Principalmente en piel eczematososa se ha observado una estimulación exagerada en la actividad de presentación de antígenos por arriba de 100 veces de lo normal, capaz de activar las células T, aún en ausencia de nuevos estímulos antigénicos, con la consecuente sobreproducción de IL-4 e IgE.<sup>(1,3,10)</sup> Okada y cols. encontraron que de 30 pacientes con DA, veintiocho de ellos presentaron células de Langerhans epidérmicas positivas para IgE, IgG1, IgG2 e IgA y se encontraron más frecuentemente en piel atópica que en piel sana, con sus principales receptores de inmunoglobulinas al FcεRI (receptor de IgE) y el FcγRII (receptor de IgG).

La expresión de FcεRI también se presenta en los monocitos y células dendríticas en circulación. Las células B alérgeno específicas pueden unirse al FcεRI sobre la célula presentadora de antígeno y cerrar un círculo viscoso facilitador de la presentación antigénica.<sup>(16,17)</sup>

### **Eosinófilos**

En la DA es frecuente el aumento del recuento total de eosinófilos por un aumento de los gránulos eosinófilos en la piel con lesiones y un aumento significativo en la función de los eosinófilos hipodensos activados en la sangre periférica de los pacientes. Se ha sugerido que lo anterior se puede reflejar en los niveles en suero de la proteína catiónica eosinofílica la cual se relaciona con la severidad de la DA. Estudios in vitro demuestran que los eosinófilos tienen una vida más prolongada, ya que tienden a evadir la apoptosis, lo que probablemente secundario al aumento de la IL-5 y GM-CSF. Los eosinófilos al degenerar en la piel atópica liberan un polipéptido cristalino denominado proteína básica mayor (MBP), que contribuye al desarrollo de la DA a través de sus propiedades citotóxicas y por su capacidad de inducir degranulación de basófilos y mastocitos.<sup>(1,3,10,18,19)</sup>



### Monocitos

Los monocitos están presentes en mayor número en la piel lesionada de los pacientes con DA y tienen desde el punto de vista genético, un aumento determinado en la actividad de la enzima AMPc fosfodiesterasa y como consecuencia presentan un estado funcional anormal. Este hallazgo lleva a que produzcan niveles elevados de prostaglandinas E2(PGE2), lo que modula la disfunción de las células T a través de la inhibición de la producción de IFN- $\gamma$  y estimula la producción de IL-4 por los linfocitos de las personas atópicas, además de que existe un aumento en la formación del complejo de proteína ARE-IL-4<sup>(20)</sup>, que influye en la respuesta Th2. La PGE2 puede actuar directamente sobre las células B lo que aumenta la producción de IgE, y con ello la síntesis de IL-4 por las células T y una mayor capacidad de los basófilos de liberar histamina.

Los monocitos son la fuente de dos potentes inhibidores de la respuesta Th1, mediante la inhibición del IFN- $\gamma$  por aumento de la producción de PGE2 y por la IL-10.<sup>(1,2,3,11)</sup> Se ha propuesto que la IL-10 está sobre-expresada por los monocitos y que las células Th2 han sido desensibilizadas a los efectos de la IL-10, como consecuencia de un incremento de la actividad de la fosfodiesterasa del AMPc en monocitos de sangre periférica. Lo anterior ocasiona alteraciones en la síntesis enzimática y proteica, relajación/contracción muscular y en el control de la permeabilidad muscular.

Los monocitos de los pacientes atópicos también tienen una baja incidencia de apoptosis espontánea asociada con una producción aumentada de GM-CSF. Este último junto con la IL-5 contribuyen a una supervivencia e inflamación con aumento de eosinófilos en la DA crónica.<sup>(3)</sup>

Los monocitos expresan en su superficie el CD23 y también tienen la capacidad de producir aniones superóxido y GM-CSF. Junto con linfocitos T, modulan la respuesta proliferativa queratinocítica por medio de las citocinas y la activación de las células con expresión HLA-DR, el ICAM-1 y secreción de citocinas proinflamatorias.<sup>(11)</sup> Otros hallazgos son una actividad citotóxica disminuida en períodos de actividad y una disminución en la quimiotaxis.<sup>(2)</sup>

Hanifin piensa que la DA es una enfermedad inflamatoria en la que los niveles de fosfodiesterasas anormales resultan de un defecto genético, así como en el receptor de IgE, IL-4, sitios de reconocimiento antigénico y receptores beta-adrenérgicos. Todo esto dá las condiciones necesarias para que haya una hiperreactividad en tejido cutáneo y respiratorio.<sup>(21)</sup>

#### Mastocitos y basófilos:

Los pacientes con DA presentan un incremento de éstas células en dermis y a nivel perineural y se les implica en la hiperplasia epidérmica de la piel. El aumento de fosfodiesterasa en las células atópicas puede desempeñar cierto papel en la excesiva fragilidad que los basófilos tienen en los atópicos. La capacidad que presenta la sustancia P(SP), que es un neuropéptido secretado por los nervios cutáneos para degranular los mastocitos cutáneos, se considera otro mecanismo para la liberación de histamina por los mastocitos y que puede ser muy relevante para explicar la estrecha relación del estrés físico con la inflamación cutánea de la DA. La degranulación del mastocito puede ser un factor que contribuya a la inclinación de la respuesta Th2 a causa de su capacidad para secretar FNT- $\alpha$ , ya que este inhibe las células Th1 (productoras de IFN- $\gamma$ ), pero no las Th2. Los niveles de FNT- $\alpha$  plasmáticos están elevados en los atópicos y se relacionan estrechamente con la histamina plasmática.<sup>(1)</sup>

#### IgE y otras inmunoglobulinas

La principal y más constante anomalía de la inmunidad humoral es la producción excesiva de IgE sérica y anticuerpos específicos ante un conjunto de antígenos ambientales. La IgE se encuentra elevada hasta en un 80% de los pacientes con DA, sobre todo cuando se encuentra asociada a rinitis alérgica o asma, o bien, en casos de extenso compromiso cutáneo. Aunque es obvia la influencia de la IgE en la atopia, parece ser que no es el estímulo más importante para desencadenarla ya que un grupo de pacientes muestra niveles séricos normales de IgE y pruebas de hipersensibilidad inmediata negativas.

Existen evidencias que apoyan su participación en la DA como son las siguientes: niveles elevados de IgE sérica en el 80% de pacientes con DA; historia familiar de atopía en el 60% de los casos de DA; y un alto porcentaje de positividad contra alérgenos alimentarios. Sin embargo, existen evidencia que refutan la participación de la IgE en la DA: los niveles normales de IgE sérica en el 20% de pacientes con DA; niveles de IgE sérica elevada en otras dermatosis no relacionadas con la DA; pacientes con asma y rinitis alérgica que cursan con niveles elevados de IgE y no presentan DA; los tratamientos de desensibilización específica no son de utilidad ; y la reacción antígeno-anticuerpo de tipo IgE induce la formación de ronchas y no de eccema.

La síntesis de IgE es el resultado de una cooperación entre los linfocitos B y T, con participación de citocinas e interacción física. Esta interacción física es imprescindible para la síntesis de IgE y se logra por el ligando CD40L expresado por los linfocitos T y a la molécula CD40 expresada de modo constitucional por los linfocitos B. También interviene el receptor linfocítico T(TCR), y en el linfocito B, el péptido antigénico y el sistema HLA de clase II. Además , dos citocinas son esenciales: la IL-4 y la IL-13. Las IgE producidas son específicas del alérgeno. De este modo, el linfocito B, activado por el antígeno y los linfocitos, expresa muy rápidamente el receptor de baja afinidad para las IgE (CD23). Bajo la influencia de la IL-4, del CD23 soluble, de la IL-6 y del FNT- $\alpha$ , el linfocito B activado se diferencia en plasmocito secretor de IgE. La inhibición de la producción de IgE inducida por IL-4 corre esencialmente por cuenta del IFN- $\alpha$ . También se ha observado un aumento en la población de células T CD45 RA que tienen la capacidad de producir IL-4, IL-5, e IFN- $\gamma$ , de expresar el CD40L y de promover la producción de IgE y de IgA en un cultivo con estimulación con alérgenos. La IL-4 estimula la producción de IgE, aumentado la población CD45 RA en la sangre. En pacientes con DA aumenta la expresión de B7-2 en la superficie de los linfocitos B y se piensa que interviene en la síntesis de IgE.<sup>(3,11)</sup>

Las células del infiltrado inflamatorio expresan normalmente receptores para IgE de alta afinidad(Fc $\epsilon$  RI) en mastocitos y basófilos; receptores de baja afinidad (Fc $\epsilon$ RII) en células T, células B y monocitos. Las citocinas inflamatorias,

principalmente IL-4 e IFN- $\gamma$  participan en la regulación de la expresión de receptores para IgE sobre la superficie celular. En células de Langerhans también se ha identificado mayor unión a IgE mediante la expresión de tres diferentes receptores: Fc $\epsilon$ RI, Fc $\epsilon$ RII y proteína que une IgE ( $\epsilon$ BP). La sub-unidad beta de Fc $\epsilon$ RI ha sido localizada en el cromosoma humano 11q12-13, y variantes en este gen se ha asociado con asma y con DA.<sup>(22)</sup>

Actualmente se comunica que existe una reactividad cruzada entre los alérgenos ambientales y las proteínas endógenas permitiendo la liberación de autoantígenos, esencialmente en las formas graves de la DA y a menudo concomitante con las exacerbaciones. Esto trae como consecuencia la estimulación linfocítica T crónica tras la activación de las células de Langerhans y de los macrófagos portadores de IgE.<sup>(11)</sup>

En cuanto a otras inmunoglobulinas existen estudios que reportan el importante papel etiológico que tienen la IgA, IgG1 e IgG2 en la patogénesis de la DA.<sup>(23)</sup>

### Teoría Alérgica

Existen muchas controversias sobre el papel de los trofoalérgenos y neumoalérgenos en la patogenia de la DA y motivo de discusión entre alergólogos y dermatólogos.<sup>(21)</sup>

#### a) Trofoalérgenos:

Desde 1915, se señalaba que la alergia alimentaria podría intervenir en la patogenia de la DA<sup>(3)</sup>. Posteriormente se realizaron estudios para identificar los alimentos involucrados. Atherton demostró que la eliminación de huevo y leche de la dieta mejoraba dos tercios de los casos con DA. Sampson y cols., buscaron una alergia alimentaria a través de la prueba de provocación oral (PPO), orientada por "princk test" y RAST (prueba radioinmunoabsorbente) y encontraron que en el 86% de los casos positivos los alérgenos en cuestión fueron el huevo, la leche, el trigo, la soya, el cacahuate y el pescado. En los niños menores de 2 años se encontró que los alimentos más implicados son: huevo, cacahuate, leche, pescados, mariscos, soya y harina. Bock y cols. realizaron PPO en 400 niños con

DA y encontraron que en el 80% de los niños hubo una reacción al menos para un alimento y el 75% eran localizadas a piel (prurito, eritema y erupción morbiliforme). Estas reacciones ocurrieron dos horas después de la ingesta y persistieron por una semana. Los alimentos estudiados en este estudio fueron: leche, huevo, maní, soya, nueces, pescado y trigo.

Se han utilizado pruebas de controladas y con placebos en estudios doble ciego (PPO) para correlacionar síntomas clínicos y la hipersensibilidad alimentaria con parámetros de laboratorio. La PPO es considerada el estándar de oro para cualquier prueba de hipersensibilidad a alimentos .

Posteriormente aparecieron otras pruebas como el RAST y "prick test" las cuales son utilizadas para identificar los alimentos implicados en la alergia pero que requieren de la PPO ya que las dos primeras pruebas no son consideradas como una evidencia definitiva de hipersensibilidad a alimentos. El "prick test" es una de las primeras pruebas que se utiliza y su negatividad a menudo descarta una hipersensibilidad alimentaria inmediata. El RAST sirve para buscar IgE específicas con base en la orientación que sugiera el "prick test". Otra prueba que existe es la prueba al parche llamada "atopy patch" que reproduce una lesión eczematosa, para algunos alérgenos (leche y huevo) posee un excelente valor predictivo positivo en comparación con la PPO. Se ha utilizado una variación del "prick test" para detectar las urticarias de contacto mediada por alimentos (importante fenómeno en niños) y es la prueba cutánea de aplicación de alimentos (SAFT), la cual se considera que fácilmente establece el diagnóstico (24,25). En niños con DA grave y con reacciones a leche y huevo se ha evaluado in vitro la respuesta de linfocitos en sangre periférica a alérgenos de alimentos con bajas cantidades en lipopolisacáridos (Prueba de proliferación de linfocitos LPT). (26)

Las pruebas cutáneas están restringidas a los alimentos que son más frecuentemente positivos así como aquellos que son relevantes por la historia clínica. Si son aplicadas estas pruebas se debe de tomar en cuenta lo siguiente:

- Las pruebas cutáneas de alergia inmediata y las PPO positivas tienen significancia clínica

- Las pruebas cutáneas negativas y las PPO positivas indican más a menudo un mecanismo de intolerancia no inmunológica
- Las pruebas cutáneas positivas y las PPO negativas tiene una significancia incierta.

Los estudios realizados mencionan una hipersensibilidad alimentaria por IgE en la DA grave desde un 60% hasta en el 96% de los casos. Sin embargo existen estudios que se oponen a estos resultados ya que existen diferencias entre las poblaciones estudiadas. En un simposium Europeo de pediatras, dermatólogos y alergólogos, fue estimada una prevalencia del 0% al 20% basada en estudios formales y experiencia personal.

Se ha observado la ingestión crónica de los alimentos está asociada con un alto índice de liberación espontánea de histamina por basófilos <sup>(10,24)</sup> y un aumento de proteínas catiónicas eosinófilas seguida por una positividad a PPO. <sup>(3,10,11,24)</sup>

Se ha propuesto que los alérgenos de alimentos pueden ser absorbidos a través de la mucosa gastrointestinal y transportados por la circulación a la piel o pueden entrar a través de pequeñas fisuras en la epidermis. En la dermis, los alérgenos alimentarios pueden activar células mastocíticas locales al aumentar la histamina y las IL-3, IL-4, IL-5 e IL-6, lo que promueve vasodilatación local y edema, atracción de eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos e inducción de receptores FC $\epsilon$ II sobre células de Langerhans locales y proliferación de células mastocíticas lo que lleva a cambios inflamatorios crónicos en la piel de pacientes con DA<sup>(10)</sup>.

Sampson observó la evolución de los niños con DA y alergia alimentaria, y reportó que tiende a atenuarse a lo largo de los años, ya que en un tercio de los niños estudiados por él, desapareció espontáneamente al cabo de 3 ó 4 años. La leche de vaca es tolerada a los 3 años de edad y debe introducirse poco a poco en la dieta del niño. La alergia al huevo persiste hasta los 5 a 7 años de edad. La sensibilidad al pescado, la soya, el cacahuete y otras oleaginosas es tenaz y rara vez desaparece. Este autor aconseja repetir las PPO según cada alimento. Se ha comunicado que la alergia a alimentos debe ser investigada en edades tempranas cuando existe una DA severa, con pruebas prick-test positivas a alérgenos

alimentarios y un alto nivel sérico de IgE, ya que identifica a aquellos niños de 0 a 3 años con un riesgo de desarrollar asma alrededor del 35% o bien que pueden presentar un pronóstico malo de la DA en la vida adulta. La positividad a alérgenos alimentarios observados por "prick-test" en los primeros años de vida desaparece cuando los alimentos son retirados y posteriormente reintroducidos a la dieta.<sup>(6)</sup>

Los regímenes empíricos restringen notablemente la dieta con el fin de mejorar la DA grave, pero no existen estudios controlados que demuestren sus efectos benéficos, por lo que se recomienda orientar las restricciones alimentarias según los estudios de cada caso, para evitar complicaciones como aislamiento social, deficiencias nutricionales, o llevar a una anafilaxia después de la reincorporación a la dieta de un alimento no tolerado.<sup>(6,27)</sup>

Se han realizado estudios para demostrar la utilidad de las medidas preventivas en las familias atópicas con alto riesgo. La función preventiva de la alimentación al seno materno ocasionó gran controversia ya que en algunos trabajos no demostraron que tuviera un efecto protector con respecto a la atopia. Uno de los estudios que apoyan este punto es el realizado a lo largo de 17 años por Saarinen y cols. quienes demostraron que dicha alimentación, administrada durante más de 6 meses, disminuía la prevalencia de la DA a 1 año y a los 3 años de edad. Se ha investigado el efecto preventivo de los prebióticos con la cepa *Lactobacillus rhamnosus* y se encontró que había una disminución del número de casos de la DA, pero sin encontrar diferencias significativas en los niveles de IgE totales, ni en la positividad de los "prick-test".

El papel de la alergia alimentaria no ha sido bien definida, aún así se aconseja una alimentación al seno materno prolongada en lactantes con atopia (por lo menos los primeros 6 meses de vida) o con antecedentes de la misma en los padres, así como una ablactación tardía y evitar alimentos alérgicos como el huevo, la leche de vaca, trigo, pescado, cacahuete, cítricos, carne, etc. Los alimentos ricos en histamina y en liberadores de histamina pueden agravar la DA por medio de una falsa alergia alimentaria, además los aditivos y conservadores de la alimentación pueden dar una falsa alergia alimentaria, por ello se aconseja que se eliminen de la dieta la vainilla, la canela, los cítricos y otros.<sup>(15,6)</sup> Estas

medidas deben de ser realizadas sobre todo en niños ya que en los adultos es rara la alergia a alimentos. <sup>(17,18)</sup>.

Se debe sospechar la influencia de alimentos en los siguientes casos: DA asociada a dermatosis peribucal y/o periorbitario; dermatitis atópica acompañada de episodios de prurito, eritema, urticaria y erupción morbiliforme con la ingesta de alimentos, edema labial o laríngeo o manifestaciones anafilácticas con o sin esfuerzo concomitante. DA con síntomas digestivos (especialmente diarrea) o respiratorios durante la manipulación de alimentos o la inhalación de vapores de cocción; DA grave, extensa, resistente a un tratamiento adecuado, DA bruscamente agravada al introducir nuevos alimentos o con una evolución rítmica en las ingestas y rechazo a alimentos por parte del niño.

Hanifin refiere estos puntos en el manejo de la alergia a alimentos:

- Prevenir los alimentos que inducen DA
- Prevenir la malnutrición de las dietas de reducción “demasiado entusiastas”
- Enfatizar los cuidados terapéuticos básicos de la piel mientras se valora la posibilidad de alergia alimentaria
- Se hace una evaluación sistemática, realizando un limitado número de pruebas “prick-test” o RAST, si son negativas marcan muy poca probabilidad de alergia alimentaria
- Si es positiva una de las pruebas se debe realizar una PPO, que es la prueba que diagnostica alergia a alimentos.
- Si son negativas las pruebas y el paciente continúa con sintomatología, se debe de pensar que se trate de una sintomatología subjetiva del paciente o investigar un síndrome de enterocolitis proteínica.

#### b) Aeroalergenos

En 1918, Walker comunicó por primera vez a cerca de varios pacientes con DA consecutiva a la exposición al pelo de los caballos, al césped y al polen de las gramíneas. En 1950, Tuft y cols. demostraron el desarrollo de prurito y lesiones cutáneas eccematosas en un grupo de pacientes sometidos previamente a



pruebas de inhalación con *Alternaria* y polen de gramíneas pero no a un placebo. En estudios recientes se ha examinado el papel de los inhalantes por contacto directo en el desarrollo de las lesiones de piel y <sup>(3)</sup> se han utilizado las pruebas al parche y las cutáneas de lectura inmediata ("prick-test") y/o RAST en numerosos pacientes atópicos.

Las pruebas "atopy patch" se han efectuado en piel sana, o bien en piel previamente raspada. Han sido probados los ácaros del polvo doméstico (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Derp p*, *farinae*, antígeno P1 purificado) y los antígenos de animales domésticos. Pueden utilizarse extractos estandarizados que se venden para los "prick-test" o bien fracciones alergénicas preparadas para los investigadores. Sin embargo, estas pruebas han mostrado resultados extremadamente variables, del 10, 17 al 100% de positividad, como lo demuestra el análisis de Cabon y cols. Algunos autores coinciden en que en menos de una tercera parte de pacientes con DA se puede presentar sensibilidad alérgica a aeroalergenos. Esta divergencia se debe a la falta de estandarización del "atopy patch", ya que los pacientes pueden presentar DA pura o DA asociada a alergia respiratoria, o que se realicen únicamente en los atópicos que presentan una reacción de hipersensibilidad inmediata ("prick-test" y/o RAST). <sup>(3,6)</sup>

Se han realizado algunos estudios sobre el papel de los inhalantes por contacto directo en el desarrollo de las lesiones cutáneas. Mitchell y cols. en un grupo de pacientes con anticuerpos IgE contra ácaros del polvo doméstico, comunicaron que las pruebas al parche con extractos de ácaros en piel erosionada dio lugar a lesiones eccematosas. Posteriormente Clark y cols. informaron que las pruebas al parche positivas en piel no erosionada de pacientes con DA, pueden ser provocadas por una gran variedad de alergenitos inhalantes, incluidos los ácaros del polvo, rastrojos de animales con pelaje y mohos.

Wananukul y cols. compararon "atopy patch" y "prick-test" en 30 niños con DA y 30 niños con alergia respiratoria, utilizaron ácaros de polvo doméstico, cucarachas, mezcla de mohos y mezcla de pastos y observaron que las pruebas al parche indujeron lesiones cutáneas eccematosas en 27 de los 30 niños con DA y sólo 3 de los 30 niños con alergia respiratoria presentaron lesiones cutáneas.

Tanaka y cols. comunicaron que las DA que se acompañan de alergia respiratoria tienen una incidencia de pruebas de parche positivas más altas que las DA puras.<sup>(3,6)</sup>

Se han estudiado las medidas preventivas con pruebas al parche e inhalación de polvo doméstico para demostrar el papel de los aeroalergenos en la patogenia de la DA y los estudios realizados por Sanda y cols., Tan y cols., y Ricci y cols., parecen apoyarlo. Los resultados mostraron mejoría clínica: disminución de signos cutáneos, del prurito, de la eosinofilia y basofilia, etc. Estos estudios clínicos sugieren que la inhalación y/o el contacto con aeroalergenos participan en la patogénesis de la DA. En contraposición a esto Guillet y cols. sólo encontraron mejoría en el 6% de los casos con las medidas preventivas aplicadas.<sup>(6)</sup>

Los datos de laboratorio apoyan el papel de los aeroalergenos como desencadenantes de la DA, ya que se han encontrado anticuerpos IgE específicos contra estos y se ha aislado de las lesiones cutáneas células T secretoras de IL-4 que reconocen a una especie de ácaros del polvo(Derp-1).

Algunos datos clínicos que nos pueden ayudar a identificar un paciente con una probable alergia a aeroalergenos es que presente DA recalcitrante, y que esté afectando las áreas fotoexpuestas. Estos pacientes son los que han presentado una prueba al parche( "atopy patch") más evidente.<sup>(3,21)</sup>

Un interrogatorio completo nos ayudará a definir que pacientes pueden tener una probable alergia a aeroalergenos para tomar las medidas correspondientes. Para ello conviene buscar en conjunto con la familia fuentes potenciales de polvo casero, para minimizar la exposición.

Se recomienda lo siguiente: que el cuarto del niño no esté en desorden, evitar el contacto con animales domésticos, segar el césped, que el cuarto del paciente esté bien ventilado, no demasiado húmedo y el crecimiento secundario de moho, envolver el colchón con una funda de poliuretano, lo mismo que la almohada, lavar las cortinas, sábanas y mantas ( por lo menos una vez a la semana), no dormir ni acostarse en sofás rellenos, retirar las alfombras, especialmente de los dormitorios, las colchas y mantas de lana se sustituyen por

material sintético, aspirar y limpiar la casa todos los días; evitar tapices en las paredes y las plantas, etc. <sup>(6,24)</sup>

#### Dermatitis por contacto irritativa y alérgica en pacientes con DA

Todo paciente con DA sobre todo si está activa tiene piel sensible y la dermatitis es empeorada por irritantes aún a concentraciones inferiores a las que dañarían la piel normal. Esto puede deberse a los altos niveles de citocinas y de otros mediadores como la histamina del paciente con DA, así como a las alteraciones en la barrera epidérmica y en la actividad de la fosfodiesterasa del AMPc.

Numerosos agentes irritantes pueden agravar la dermatosis del paciente atópico como son: la sudoración, el viento, el invierno y las radiaciones ultravioletas que contribuyen a influencias estacionales en esta entidad. El invierno porque existe una disminución de la humedad relativa y una falta de radiación ultravioleta lo que lleva a una escasa hidratación de la piel y al aumento transepidérmico de agua, lo que refuerza la susceptibilidad a los irritantes ambientales. La exposición racional al sol generalmente es benéfico, aunque algunos pacientes experimentan empeoramiento de las lesiones en áreas expuestas al sol durante los meses más soleados. <sup>(27)</sup>

Otros irritantes son los cítricos, tomates, queso gruyere, etc. que causan en los niños una irritación perioral; la ropa ceñida (de lana o de fibra sintética), el contacto con los jabones, las altas concentraciones de urea o de propilenglicol contenidos en productos utilizados en el tratamiento, los desinfectantes (productos con cloro para las piscinas), la fricción de la piel, el uso de tópicos oclusivos y el humo de cigarro (el cual puede provocar lesiones de DA en los párpados). <sup>(6,27)</sup>

En la DA severa con dermatitis por contacto alérgica se ha comentado una disminución de la capacidad para desarrollar sensibilidad de contacto, porque estos pacientes presentan alteraciones en su inmunidad celular mediata. Sin embargo hay quienes mencionan lo contrario, con una frecuencia de sensibilización a alérgenos más alta, debido según ellos a que la penetración del alérgeno es mayor en piel eccematosa.

La sensibilización de contacto afecta 40 o 50% de los pacientes atópicos. Cronin y McFaddin evaluaron 989 pacientes en la clínica de dermatosis reaccionales y encontraron que casi 50% de ellos eran atópicos, 21% tenían DA y 43% de los que presentaban DA tenían una o más pruebas positivas al parche. Clínicamente se pueden presentar como una dermatitis aerotransportada. Las pruebas de contacto deben efectuarse siempre con prudencia, porque a menudo y en particular al níquel provoca reacciones irritativas y pustulosas. El paciente atópico puede sensibilizarse a cualquier alérgeno, sobre todo a metales como el níquel, al bálsamo del Perú, la colofonia, los conservadores, las fragancias, los esteroides (4.9%) y otros componentes de medicamentos tópicos y de productos para el cuidado de la piel. <sup>(2,6,27, 28)</sup>.

En los pacientes atópicos que presentan una enfermedad localizada a pies, manos, cara, rebelde a tratamientos, es imprescindible hacer pruebas para descartar una dermatitis de contacto. En el medio laboral, el eccema de las manos afecta con mayor frecuencia a personas que tienen antecedentes de DA en la infancia. En individuos con DA se debe recomendar que evite trabajos que pueden provocar dermatitis irritativas o que predispongan a la sensibilización a alérgenos que se encuentran en el medio ambiente. Es importante que reciban esta información en su área de trabajo. <sup>(6)</sup>

Lo anterior y el uso de cremas hidratantes aplicadas regularmente pueden ayudar a prevenir la exacerbación de la DA. En algunos pacientes con DA una dieta baja en alérgenos metálicos (níquel, cobalto, cromo) puede ser útil. <sup>(28)</sup>

### Teoría infecciosa

Otra teoría etiológica en la DA es la infecciosa, ya que se observa una mayor prevalencia de infecciones cutáneas por bacterias, hongos y virus.

#### a) *Estafilococo aureus*

Se han comunicado un aumento en el número de colonias de *estafilococo aureus* en el 90%-100% de los pacientes, sobre todo en casos severos o en fase eccematosa pueden alcanzar un  $10^7$  microorganismos por  $cm^2$  a diferencia de los sujetos normales que es del 5% <sup>(12,15,29)</sup>. Se ha encontrado hasta en un 51.5% en

las narinas comparado con sanos donde es del 30%.<sup>(30)</sup> También se ha señalado que las manos<sup>(31)</sup> son un importante reservorio y con presencia de *Estafilococo epidermidis* en un 38.1% a diferencia de sanos quienes presentan un 83.3%.<sup>(29)</sup>

Los mecanismos por los cuales está incrementada la colonización de *estafilococo aureus* en DA es probablemente resultado de una combinación de procesos, los cuales incluyen alteraciones en la función de barrera, con pérdida de la actividad antibacteriana innata, así como cambios en el pH en la superficie cutánea de ácido a uno alcalino. El reducido contenido de lípidos predispone a la colonización por *Estafilococo aureus*, ya sea por su efecto antimicrobiano o por contribuir a la pérdida transepidérmica de agua, lo que incrementa la adhesividad del *Estafilococo aureus* en la piel lesionada, unido al aumento de citocinas proinflamatorias que regulan las moléculas de la matriz extracelular, las cuales sirven de anclaje para esta bacteria. En algunos estudios se ha encontrado que la IL-4 induce la producción de la fibronectina y es capaz de favorecer la síntesis de fibroblastos, que en combinación con el fibrinógeno del exudado plasmático y la secreción de IgA, constituye un medio adecuado para que el *estafilococo aureus* se adhiera fácilmente.

También se han visto alteraciones en la fibronectina MSCRAMM FnbpA y disminución de péptidos antimicrobianos, principalmente de las catelicidinas (HBD-1 y LL-37) que poseen actividad sinérgica antimicrobiana para matar efectivamente a *estafilococo aureus*.<sup>(12,24)</sup>

Algunos estudios demuestran que alrededor de la mitad de los pacientes con DA producen IgE antitoxina A, B y TSST-1, las cuales causan liberación de histamina de mastocitos y basófilos y la liberación de leucotrieno 4 es lo que desencadena el ciclo prurito-rascado. Recientemente se ha comunicado que la enterotoxina B estafilocócica aplicada sobre la piel de pacientes atópicos provoca una reacción inflamatoria y que *Estafilococo aureus* secreta superantígenos que estimulan al complejo mayor de histocompatibilidad clase II y a los receptores de células T, lo que trae como consecuencia un aumento del patrón de citocinas Th2-like (IL-4, IL-5) in vitro, con incremento secundario en la síntesis de IgE, eosinofilia y estimulación de macrófagos y células de Langerhans que producen IL-1, FNT e

IL-2 e inducen la expresión de E-selectina vascular endotelial, lo que facilita la migración de las células T CLA+ a la piel.<sup>(3,24,32,33)</sup> El estafilococo aureus suprime la producción de IgG e IgA.<sup>(27)</sup>

Se examinó la actividad de dos proteínas catiónicas estafilocócicas, NP-tase y p-70 y se observó que en un 30 a 50% de los pacientes con DA aumentaba la tasa de citocinas con un perfil Th2, lo que incrementa la respuesta eczematosa en la piel con resistencia a corticoesteroides.<sup>(34)</sup> Además, se ha encontrado que los superantígenos tienen una potencia para inducir la expresión de GR $\beta$  (receptor que no se une a esteroides) en células T y puede provocar resistencia corticoesteroides.<sup>(12)</sup>

Tabla No.1

Evidencias del papel de superantígenos del estafilococo en DA<sup>(4)</sup>

1- La mayoría de los estafilococos secretan superantígenos
2- La mayoría de los pacientes con DA producen IgE contra los superantígenos
3- Los superantígenos aumentan la inflamación cutánea inducida por alérgenos
4- Los superantígenos inducen resistencia a corticoesteroides
5- El tratamiento con antibióticos anti-estafilococo mejora la DA

#### b) Infecciones virales

Las infecciones con el virus herpes simple son más frecuentes y extensas en pacientes con DA. Puede manifestarse de diferentes formas: a) como una primoinfección herpética grave en forma de gingivoestomatitis, b) como una recurrencia herpética en piel sana, con placas vesiculosas o, c) como la más temible complicación que es la erupción o pustulosis varioliforme de Kaposi-Juliusberg. Las lesiones herpéticas típicas son vesículas, pero en estos pacientes con frecuencia se rompen y dan lugar a exulceraciones, no tienden a confluir pero pueden diseminarse y afectar otros sitios no comunes como las áreas flexurales y genital. Hay ataque al estado general, con hipertermia y adenopatías. La

severidad y recurrencia de la infección del herpes simple no está relacionada con la severidad del eccema atópico. El tratamiento con aciclovir en estos pacientes debe aplicarse<sup>(24)</sup>.

La vacunación contra la viruela puede causar una dermatosis severa denominado "eccema vaccinatum", por lo que debe prohibirse la vacuna antivariólica en una DA activa. Existen estudios que encuentran una incidencia más alta de virus varicela zoster en el paciente atópico que en la población control.

Los mecanismos que tratan de explicar esta tendencia a infecciones virales en pacientes con DA se relaciona con la respuesta inmune innata y adaptativa. Se ha reportado deficiencia de catelicidina LL-37 en la piel la cual tiene un papel como potente péptido antimicrobiano con actividad antiviral contra vaccina<sup>(12)</sup>. Y una disminución en el número y en la actividad de NK, las cuales son una primera línea de defensa contra la infección por los herpes virus, al reconocer glicoproteínas mayor (B y C) sobre la superficie de células herpes virus infectadas. Esta disminución en la actividad de células NK en DA permite la proliferación del herpes virus suficiente para tener un efecto supresor sobre los receptores de IL-2, resultando una infección extensa. Los receptores IL-2 son un marcador de la activación de linfocitos y se ha encontrado disminuido en fase aguda de eccema herpético y 7 meses después de ella. Se han encontrado anticuerpos IgG contra múltiples polipéptidos virales en niños con DA y HVS recurrente así como disminuciones transitorias de IgG2 e IgG3.<sup>(34)</sup>

Existen comunicaciones que señalan una mayor frecuencia de molusco contagioso y verrugas en pacientes con DA<sup>(12,24)</sup>, secundario a defectos en la inmunidad celular local de la piel. El uso de esteroides tópicos en el tratamiento de la DA puede ser un factor predisponente. El tratamiento de éstas infecciones es el mismo que en pacientes no atópicos.<sup>(24)</sup>

#### a) Infecciones fúngicas

No solamente las bacterias, si no también los hongos juegan un papel importante como factores que empeoran la DA. Las especies de *Malassezia* y *Cándida* pueden agravar la DA. *Cándida* es miembro de la flora normal de

mucosas, el mayor contacto con el sistema inmune es a través del tracto gastrointestinal y, en mujeres, a través de la vagina. La infección crónica por dermatofitos es más común en pacientes con DA y especialmente por *T. rubrum*.

En pacientes con DA, las infecciones dermatofíticas tienen una evolución más crónica, son más severas y más difíciles de tratar, con impacto especialmente en el asma. El primer trabajo acerca de las infecciones por dermatofitos en la DA fue presentado por Jones y cols. quienes encontraron que el 41% de pacientes atópicos tenían infección dermatofítica crónica comparada con sólo el 14% de sanos. De los pacientes con DA e infecciones dermatofíticas crónicas, el 79% pueden manifestar sensibilidad inmediata a *Trichophyton*.<sup>(35)</sup>

Se han realizado estudios sobre pacientes con DA y tiña de los pies, uñas e ingles, con anticuerpos IgE específicos a *Trichophyton*, RAST y "prick test" positivos. Jones, Reinhardt y Rinaldi describieron un síndrome "atopia-dermatofitia crónica", el cual aparece durante la segunda década de la vida en hombres con antecedentes de atopia respiratoria durante la infancia, el hongo causal es el *Trichophyton rubrum* y existe una positividad inmediata a la intradermorreacción con tricofitina e IgE específicas.<sup>(3,12,6,27)</sup>

La razón de la falla de la inmunidad en infecciones dermatofíticas persistentes y su relación con la cronicidad, no ha sido encontrada. Un mecanismo posiblemente involucrado es la activación de linfocitos Th2. También se ha propuesto que los antígenos de dermatofitos, incluyendo aquellos que contienen residuos de mananas, pueden suprimir reversiblemente la proliferación de linfocitos. Se ha comunicado que algunos pacientes con infección persistente presentan niveles de antígenos circulantes.

En un estudio de Rajka y Barlinn en pacientes con DA e infecciones dermatofítica crónicas han demostrado reacciones inmediatas positivas a *T. rubrum*, *Penicillium* y *Cladosporium*. Scalabrín y cols. determinaron IgE total e IgE específica a *Aspergillus fumigatus* y *A. alternata*.

También *Cándida albicans* puede provocar exacerbaciones de la DA particularmente en niños con infecciones del tracto respiratorio.<sup>(27)</sup> Es la especie



que se ha cultivado más frecuentemente de piel con lesiones y sana de pacientes con DA, así como del tracto gastrointestinal, heces (90%), y nasofaringe en comparación con sujetos sanos y con otras dermatosis. Se han realizado algunos estudios inmunológicos como son: "prick test", caracterización de antígenos y respuestas a citocinas que demuestran el papel de *Cándida* como un factor más en la DA. (Para su consulta ver referencia bibliográfica<sup>35</sup>).

Recientes estudios sugieren un desequilibrio en la colonización microbiana del tracto gastrointestinal, el cual puede jugar un papel en la modulación de la respuesta inmune en la DA. Se han reportado bajas cantidades de *Bifidobacterium* (una bacteria que induce respuesta inmune Th1).<sup>(12)</sup> Estudios Rusos han observado algunas infecciones parasitarias gastrointestinales, especialmente con *Blastocystis hominis*, el cual fue encontrado entre el 30-70% de los niños con DA.<sup>(33)</sup>

En las lesiones de DA secundariamente infectadas se han encontrado bacterias aerobias o facultativas en un 36%, bacterias anaerobias en un 20% y flora mixta en un 44%.<sup>(36)</sup>

#### Teoría metabólica

En pacientes atópicos se ha identificado deficiencia de ácidos grasos esenciales de cadena larga en fosfolípidos plasmáticos, fosfolípidos epidérmicos, glóbulos rojos, lecitina plasmática en cordón umbilical de recién nacidos, leche materna de madres con historia de dermatitis atópica y de madres de niños portadores de la enfermedad. Se ha encontrado disminución de los ácidos gammalinolénico, dihomogammalinoélico, ácido araquidónico y aumento del ácido linoleico. Se ha comunicado la deficiencia de 6-desaturasa, enzima que convierte el ácido linoleico en ácido gammalinolénico, aunque algunos autores cuestionan esto.

Estos ácidos grasos esenciales son precursores de prostaglandina E1(PGE1) y ácido araquidónico, que a su vez es de la prostaglandina E2(PGE2); ambas prostaglandinas intervienen en la regulación de la síntesis de IgE con

efecto supresor, por lo que al encontrarse disminuídas en el paciente atópico se incrementa la síntesis de IgE, preferentemente inducida por IL-4. Melnik y cols. consideran que las alteraciones del metabolismo de ácidos grasos de cadena larga en individuos atópicos condiciona una deficiente acción de hormonas tímicas durante la maduración de células T. (2,4,6).

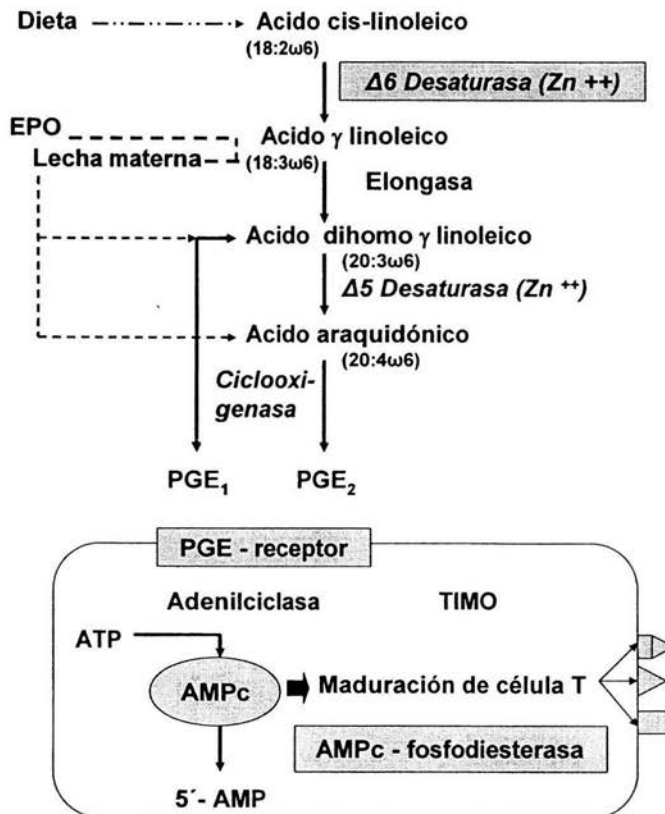


Figura 2 Metabolismo de ácidos  $\omega$ -6-grasos y prostaglandinas E (PG) y su participación en la maduración de las células T en el timo.

EPO.- Aceite de Pimrose

Tomado de Melnik y cols. Acta Derm Venereol 1992; suppl. 176: 82

Algunos estudios señalan un aumento en la concentración de LTB<sub>4</sub>, 12-HETE Y 15-HETE, secreción espontánea de LTC<sub>4</sub> y un aumento en la actividad LTA<sub>4</sub> hidrolasa en la DA. Estas alteraciones contribuyen al proceso de quimiotaxis celular y al aumento de la permeabilidad vascular.<sup>(6)</sup>

En el paciente atópico se ha demostrado que existe bloqueo beta adrenérgico el cual puede ser por una disminución del AMPc.

#### Teoría neurovegetativa

Tanto en el sistema nervioso central como en el periférico se ha identificado que las neuronas contienen diversos transmisores, como la adrenalina, acetilcolina y diferentes aminoácidos estimuladores o inhibidores llamados neuropéptidos, los cuales han sido implicados en la DA. Estos últimos presentan una acción moduladora en la respuesta del sistema inmunológico y se localizan en el sistema nervioso periférico a nivel de las neuronas sensoriales primarias de nervios amielínicos tipo A $\delta$  y C que conducen estímulos nociceptivos. En la piel predominan las tipo C las cuales son sensitivas y pertenecen al sistema nervioso autónomo.

En la dermis del paciente atópico se han observado un aumento en la densidad de las fibras nerviosas, terminaciones nerviosas libres que penetran en la epidermis, además de una disminución en las fibras adrenérgicas en piel con lesiones y en piel sana un mayor número alrededor de las glándulas sudoríparas.

Se han comunicado también alteraciones en la inmunorreactividad de los nervios y de las células epidérmicas para el calcitonin gene related peptide (CGRP), somatostatina, colecistoquinina y peptidina-histidina-isleucina amida (PHI). Otras alteraciones reportadas son las altas concentraciones de endorfinas y neurotrofina 4.

En piel con lesiones de personas atópicas se ha encontrado VIP (péptido intestinal vasoactivo) y una disminución en los niveles de la sustancia P(SP) en comparación con personas sanas. Sin embargo, Ostlere y cols. así como Pincelli y cols. no diferencia alguna. Se cree que el VIP participa en el mecanismo de sudoración e inhibe la proliferación linfocitaria y la actividad de las células NK, en contraste, la SP estimula al IF- $\gamma$ , la proliferación de linfocitos B y T, macrófagos, promueve la producción de anticuerpos y citocinas por los monocitos, modula la función neutrofílica en conejos y estimula la quimiotaxis en humanos.<sup>(37)</sup>. Ambos se encargan de regular la contracción de las glándulas sudoríparas, el tono vascular y la transmisión de información sensorial no dolorosa en conjunto con la acetilcolina y adrenalina. Como VIP y SP están en oposición dinámica respecto a sus efectos inmunomoduladores, un desequilibrio del VIP sobre la SP puede contribuir a la alteración en la respuesta inmunológica en la DA, y como consecuencia una alteración en el cociente Th1-Th2, en la microcirculación cutánea y en el aumento del prurito que los pacientes presentan a las fibras de la lana.<sup>(1,2,3,6,37,38)</sup>.

### Teoría psicológica

Los pacientes con DA frecuentemente presentan exacerbaciones de la dermatosis posterior a un evento estresante de la vida. Se ha observado que la enfermedad severa y su curso impredecible imponen una gran carga psicológica sobre el paciente, el cual lo experimenta como ansiedad.

Existen dos hipótesis que tratan de explicar el comportamiento del paciente con DA, una de ellas menciona que el paciente atópico tiene un perfil de personalidad. Esta hipótesis se apoya porque se han comunicado diversas alteraciones de la personalidad, siendo las más comunes la hostilidad reprimida, la incapacidad para expresar sus sentimientos, alto grado de ansiedad y depresión. El estrés emocional diario puede provocar el prurito incansante, los pacientes se muestran agitados y ansiosos, logrando en ocasiones manipular a los

padres por sus lesiones en la piel, afectando el ambiente familiar. La hostilidad y furia reprimida se presenta más frecuentemente en el paciente con DA en comparación con pacientes con lupus eritematoso, psiconeurosis y en pacientes sanos. Ullman y cols. han encontrado una alta incidencia de neurosis y psicosis en pacientes con DA.

La otra hipótesis es la más aceptada y menciona que el estrés es un factor que inicia y mantiene la DA. Se ha observado que estos pacientes muestran más disturbios emocionales durante los años de su formación. Ullman y cols. en su estudio encontraron que en el 80% de sus pacientes con DA, el inicio de las lesiones fue precedido por eventos de estrés, como separaciones, problemas familiares, conflictos sexuales, dificultades maritales, enfermedades físicas, rechazo de la madre a estos niños, etc. . Brown encontró en su estudio con 82 pacientes con DA que el 48% admitió sufrir de "una fuerte emoción" entre los 6 meses del inicio de su dermatosis y que el 45% de pacientes menores de 16 años de edad habían sufrido la separación de uno de los padres tres meses antes de la exacerbación de su DA.

Para conocer si existe en verdad un patrón de personalidad en la DA, se requerirá de estudios más objetivos con la aplicación de medidas psicológicas que permitan comparar los resultados en la población general o con los pacientes de otras patologías. Estas pruebas se han clasificado en 3 partes de acuerdo a la alteración psicológica y se encuentran la MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory), TAIS ( Test Attentional and Interpersonal Style), TAS ( Toronto Alexithymia Scale), JAS (Jenkins Activity Survey), SCL-90-R (Symptom Checklist) entre otras.<sup>(24,27)</sup>

Las interacciones psicofisiológicas evidentemente ocurren en la DA. Las alteraciones en el AMPc o la acción de neuropéptidos como el VIP y la SP, han sido sugeridos como posibles enlaces. Una relación anatómica cercana entre células mastocíticas y terminaciones nerviosas, así como un incremento en el número de fibras nerviosas inmunorreactivas sugieren el papel importante que tienen la inervación y los neuropéptidos en esta enfermedad. Una situación de estrés libera neuropéptidos (SP) que promueve la degranulación de mastocitos y

por ende, la inflamación cutánea. Además, en el paciente atópico sometido a estrés se ha observado compromiso inmunológico, con disminución de la respuesta a mitógenos, de IgA, linfocitos CD4 circulantes y de la actividad de células NK, contribuyendo a las alteraciones inmunológicas de la DA.<sup>(2)</sup>

A través de una evaluación psicológica y cuidados especializados y/o cambios en la situación familiar o social pueden ayudar a pacientes con DA severa. Ejercicios de relajación y/o sedación puede ser de ayuda para prevenir los ataques severos.<sup>(2,4,6,27)</sup> Entre las diversas técnicas conductuales se encuentran: el biofeedback, el enfoque cognitivo conductual con automonitorización del eccema, el entrenamiento autógeno y la relajación.<sup>(6,27)</sup> Mediante la hipnosis se han obtenido resultados benéficos, especialmente en el prurito e insomnio en niños y adultos.<sup>(6)</sup>

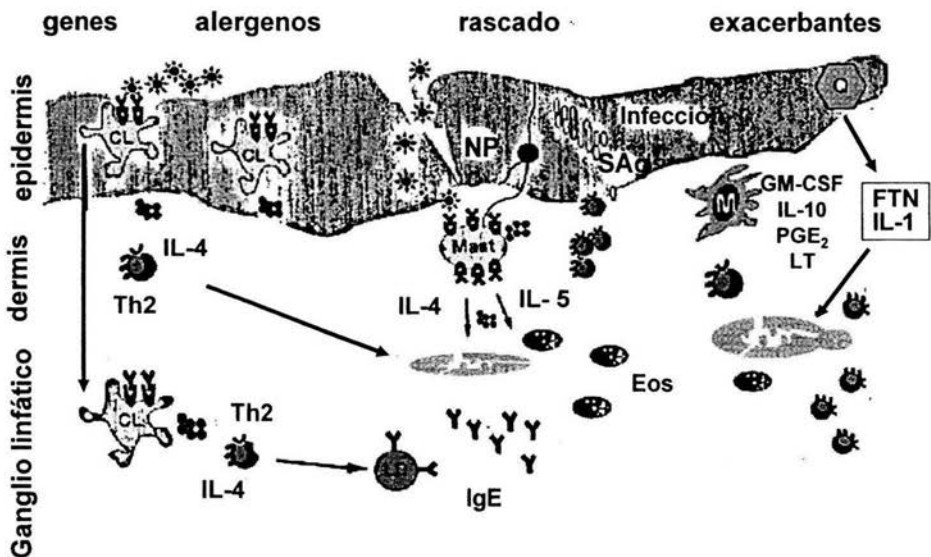


Figura 3.- Fisiopatología de la dermatitis atópica. El esquema muestra las alteraciones inmunológicas que se encuentran en fase aguda de la dermatitis atópica con un predominio de la respuesta Th2 y sus citocinas correspondientes, así como los factores exacerbantes. Tomado del Primer Consenso Nacional sobre diagnóstico y tratamiento de dermatitis atópica, 2000

### *Fisiopatología de la piel seca*

La xerosis cutánea, signo esencial de la DA, puede apreciarse clínicamente como rugosidad al tacto o mediante análisis del relieve de superficie cutánea. Se acentúa por factores climáticos como escasa humedad, baja temperatura e irritantes y puede persistir toda la vida. No se conocen bien los mecanismos de la xerosis cutánea, aunque supuestamente son múltiples. La anomalía más importante es la presencia de un aumento de la pérdida transepidérmica de agua lo cual no afecta sólo a la piel con lesiones, sino también a la piel seca o clínicamente normal independientemente de que la persona tenga o no lesiones activas asociadas. <sup>(6,39,40)</sup>.

A nivel ultraestructural, la función de barrera de permeabilidad del agua está formada por lípidos laminares localizados entre las células del estrato córneo, formando el comportamiento hidrófobo primordial en la función de barrera, también interviene en la cohesión y regulación de la descamación de los corneocitos. Este compartimento se forma por los queratinosomas o cuerpos de Odland que son organelas localizadas en las células espinosas y granulares. Están repletos de lípidos: glucoesfingolípidos, fosfolípidos y colesterol y un conjunto de hidrolasas; al producirse la transición al estrato córneo, los queratinosomas se adosan a la membrana celular y descarga su contenido en el espacio intercorneocitario. Allí las enzimas catabólicas de las organelas transforman los lípidos en ceramidas y ácidos grasos libres constituyendo el 65% de los lípidos de la superficie cutánea, el colesterol no se metaboliza y constituyen un 20%, junto con los ésteres de colesterol en un 15%. Estos lípidos constituyen el compartimento hidrófobo de la membrana celular <sup>(41)</sup> la cual como ya se mencionó tiene un papel muy importante.

Estudios recientes de pacientes con piel atópica sana sugieren que los cuerpos de Odland muestran un relativo aumento de volumen así como un retraso y una expulsión incompleta, lo cual se interpreta como una alteración en la maduración, mostrando anomalías bioquímicas en el metabolismo

epidérmico y un contenido reducido de ceramidas 1 y 3, sobre todo de la ceramida 1 que es transportadora de linoleato, con un incremento en los niveles de ácidos grasos esterificados C18:1 de ceramida 1.

En pacientes con DA activa se ha reportado una reducción en sulfato de colesterol, asociado con un aumento en valores de colesterol libre y una disminución en el radio ceramidas/colesterol. Estas alteraciones fueron observadas en el estrato córneo de región plantar y lumbar en comparación con sanos <sup>(42,43)</sup>. Estos cambios dan como resultado susceptibilidad a la piel a los irritantes y un incremento de pérdida transepidérmica de agua.

Higuchi y cols, pusieron de manifiesto una fuerte expresión de glucosilceramida esfingomielina deacilasa (GcSM) lo que podría contribuir a la deficiencia de ceramidas. Además, la flora bacteriana cutánea, al secretar ceramidasa, podría participar en la deficiencia de ceramidas en el estrato córneo<sup>(6,39)</sup>. Sin embargo, existen otros estudios que se oponen a los hallazgos anteriores.<sup>(2)</sup>

Las ceramidas son importantes no sólo para la estabilidad de la capa intercelular interlamina, ya que estudios in vitro sobre cultivos de fibroblastos humanos han demostrado que tienen funciones inmunomoduladoras como la secreción de PGE2 en respuesta a la acción de IL-1, además de aumentar la secreción de IL-2 en linfocitos.<sup>(42)</sup>

Algunos estudios han encontrado que la cohesión de los corneocitos es menor en pacientes con DA al igual que en pacientes con psoriasis. Estos resultados se observaron en estudios realizados sobre la disgregación de corneocitos por jabones o surfactantes. La disociación de los corneocitos trae como consecuencia una pérdida antigénica de barrera e incremento en los hallazgos de pruebas al parche positivas, sobre todo si se da un pretratamiento con sodio lauril sulfato aumentando la dermatitis alérgica de contacto, ya que incrementa la penetración de antígenos por daño a la capa córnea.<sup>(2,39,44,45)</sup> Se ha estudiado la permeabilidad del estrato corneo en piel de pacientes con DA y dimetilsulfóxido y teofilina, demostrando aumento en la absorción de ambos compuestos <sup>(39,46)</sup>



El otro compartimiento que se encuentra en la epidermis, específicamente en el estrato córneo, es el hidrófilo, el cual está compuesto por el complejo filagrina-queratina, que sustituye al citoplasma y al núcleo del queratinocito y se forma a partir de la profilagrina contenida en los gránulos de queratohialina de las células de la capa granulosa. La proteólisis de la filagrina durante la descamación origina ácidos grasos aminados (ácido urocánico, ácido pirrolidón, carboxílico, glutamina) que funcionan osmóticamente dentro de la células y constituyen uno de los componentes más importantes del factor natural de humectación (NMF: natural moisturizing factor).<sup>(41)</sup>

Se ha propuesto que en la DA, la sequedad de la piel puede deberse a un déficit del NMF que interviene en la capacidad de retener agua y en la elasticidad de la piel. Se ha demostrado un déficit de urea (componente de los NMF) a nivel del estrato córneo.<sup>(6)</sup>

También existen reportes de cambios en los lípidos sebáceos con alteraciones en su función y en la cantidad de las glándulas, sin embargo otros estudios no han encontrado estos hallazgos.<sup>(43)</sup> Normalmente la secreción sebácea está compuesta de glicéridos y ácidos grasos libres en un 57.5%, con ésteres céreos en un 26%, escualeno 12%, esterios de colesterol 3% y colesterol en un 1.5%<sup>(41)</sup>; en pacientes con DA se ha visto una composición del suero modificada: es más rico en colesterol y más pobre en escualeno<sup>(6)</sup>.

Al estudiar la respuesta sudorípara a la estimulación con acetilcolina en el paciente con DA se han obtenido resultados contradictorios. Algunos autores han encontrado una respuesta sudorípara exagerada, por aumento de la sensibilidad de la parte parasimpática del sistema nervioso autónomo, secundario al bloqueo simpático, mientras que otros indican una reducida producción de sudor. Estos resultados variables se han encontrado por estimulación con sustancias como metacolina, adrenalina, pilocarpina y el estrés.

En lo que existe unificación de criterios es el reconocimiento de que el sudor favorece la presentación de prurito y eccema, porque contiene citocinas, IgE y enzimas proteolíticas. Algunos autores sugieren que los constituyentes del sudor pueden provocar reacciones de tipo alérgico y cuadros semejantes como miliaria y

urticaria. Muy probablemente la piel seca de la persona atópica resulte de la combinación de todos estos elementos.

Es necesario evitar actividades o circunstancias que pueden inducir sudoración intensa para prevenir este factor disparador en DA. Las drogas anticolinérgicas o terapias sauna, realizadas en países escandinavos no se ha visto que sean útiles.<sup>(2,6,27,47,48)</sup>

### *Prurito y DA*

El prurito es el síntoma más importante en pacientes con DA, constituye un criterio de diagnóstico mayor y una variable en las escalas de la DA, es un evento central, pero no necesariamente primario. En general, los pacientes consideran más importante el prurito que la severidad de las lesiones de piel. Los pacientes con DA parecen tener una "piel pruriginosa" con un umbral bajo y un aumento en el tiempo de duración del prurito en comparación con sanos, probablemente como resultado de la reacción inflamatoria de su piel seca o eccematosa. Los estímulos mecánicos cercanos a las lesiones son percibidos como prurito. Los alérgenos, la humedad reducida, la excesiva transpiración y los irritantes pueden exacerbar el prurito y el rascado. Como resultado hay un círculo vicioso de prurito, rascado y exacerbación de las lesiones.<sup>(3,49)</sup> El prurito también induce la liberación de las Heat Shock Protein(HSP) de la piel atópica, e inducen IL-2 y FNT- $\alpha$ .<sup>(50)</sup>

Una gran variedad de factores pueden provocar el prurito. En un estudio con 85 adultos con DA moderada a severa reveló que el calor y la transpiración provocan prurito en el 96%, las fibras de lana en el 91%, estrés emocional en el 81%, algunos alimentos en el 49% y el alcohol en el 44%.

Se ha estudiado el rascado nocturno y su relación con el sueño en pacientes con DA<sup>(51)</sup>. Para ello se han utilizado hasta sistemas de cámara de video infrarrojos<sup>(52)</sup>. En general, el rascado nocturno ha sido reportado desde el 2 hasta el 86% del tiempo de sueño. El rascado ocurre durante todos los estadios del sueño, pero es más frecuente durante el primero y el segundo lo que

constituye el "sueño superficial". Existen alteraciones del sueño principalmente en los niños cuando la dermatosis es más severa. Otros problemas que existen son la posibilidad de quedarse dormido y no poder asistir al colegio así como el cansancio e irritabilidad durante el día. Se ha visto que el promedio de horas perdidas de sueño por los niños es de 2.7 horas, y por los padres de 2.6 horas. Se sugiere que el prurito del paciente con DA puede ser mucho más que sus movimientos de las 24 horas del día, hasta un 40% de sus 7.5hrs de sueño. El incremento del gasto de energía asociado con rascado puede interferir con el crecimiento y puede explicar en parte la asociación entre la DA severa y estatura baja. Otro factor que puede contribuir al retraso en el crecimiento es que el sueño cursa con menos tiempo en el estadio 4 ("sueño profundo") en el cual el crecimiento hormonal es alto.<sup>(49)</sup>

El prurito representa una sensación cualitativa cutánea idiopática excitada sobre neuropéptidos que contienen un subgrupo de fibras C periféricas lo que lleva al incremento a la producción de este síntoma pero nunca al dolor. El aumento de neuropéptidos induce secundariamente aumento de histamina de células mastocíticas o efectos adicionales directos sobre vasos sanguíneos. (24,49,53)

Los mecanismos patológicos del prurito en DA son aún desconocidos. Hipotéticamente, cuatro factores pueden ser de importancia:

a) Mediadores periféricos del prurito. La causa más importante del prurito en DA es por la presencia de uno o más mediadores puriginosos, los cuales han sido aislados del sistema nervioso periférico y central y actúan como neurotransmisores y neuromoduladores. Algunas de ellos se han detectado en la piel como son: la SP, neurocinina A, el péptido relacionado con la calcitonina, VIP, péptido histidina y metionina, somatostatina, neurotensina, etc. todos ellos actúan produciendo el prurito por el aumento de histamina.

Por décadas, la histamina ha sido propuesta como el principal mediador puriginoso ya que el incremento en sus niveles ha sido encontrado en piel y sangre de pacientes con DA, particularmente durante fases de exacerbación. Algunos estudios han demostrado un prurito menos intenso así como una

disminución en las sensaciones del prurito en respuesta a la inyección cutánea o iontoforética de histamina cuando se compara con sujetos sanos. Heyer observó que los pacientes atópicos son incapaces de distinguir un estímulo histáminico fuerte de uno débil, pero esto no fue confirmado por otros autores. Las razones por las que la histamina no es considerada como el elemento más importante en la patogénesis del prurito en la DA son las siguientes: 1) cuando se inyecta histamina existe una triple respuesta, la cual no está presente en los pacientes atópicos; 2) los receptores desarrollan taquifilaxis a la histamina y; 3) la reacción vascular y el prurito disminuyen cuando la histamina es repetidamente inyectada en el mismo sitio, lo cual no es compatible con el prurito crónico y de horas de los pacientes con DA.

Otros mediadores periféricos que se han estudiado son la acetilcolina la cual tiene acciones sobre la reactividad vascular y sudoración. Se ha considerado como una fuente potencial de prurito ya que se demostró que la acetilcolina expresa receptores muscarínicos en cultivo de queratinocitos humanos los cuales pueden ser sintetizados, aumentados y degradados por ellos. En un estudio se encontró un prurito más fuerte con acetilcolina en pacientes con DA a diferencia del VIP<sup>(6,24,53)</sup>.

Se ha reportado por Wahlgren CF que las citocinas derivadas de células inflamatorias pueden jugar un papel como mediadores del prurito en la DA.<sup>(6,24,49)</sup>

b) Mediadores centrales del prurito. La administración epidural de opiáceos en hombres frecuentemente induce prurito como un efecto secundario al aumento de histamina. Los antagonistas opiáceos (naloxona y nalmefene) han demostrado ser útiles en el prurito asociado a colestasis, urticaria crónica y DA. Sin embargo, faltan estudios para demostrar el papel de estos mediadores en el prurito del paciente con DA.<sup>(24,49)</sup>

c) Susceptibilidad al prurito. Los pacientes con DA muestran un umbral bajo al prurito por inyecciones cutáneas de tripsina en piel con lesiones y sana de pacientes con DA que en pacientes sanos. La duración del prurito por tripsina es

significativamente más prolongado en piel lesionada y sana de DA que en sujetos con otro tipo de dermatosis como psoriasis. Sin embargo, el incremento en la susceptibilidad al prurito es válida solamente para ciertas sustancias pruriginosas.<sup>(49)</sup>

d) Alloknesis("piel pruriginosa"). El fenómeno de "piel pruriginosa" fue descrito por primera vez por Bickford hace cerca de 60 años, y definido como un área de la piel donde estímulos mecánicos suaves inician prurito. LaMotte y cols., introdujeron el término de "Alloknesis" en paralelo al término aloknesia( zona de hiperestesia cutánea en la que los estímulos mecánicos mínimos desencadenan el prurito), y que aparecen tras una leve excitación con histamina. Estas características de la piel del paciente con DA pueden explicar porque ciertos irritantes como la lana, provocan un prurito puro más fuerte y con mayor frecuencia que en controles.  
(3,24,49,54)

#### *Reactividad anormal de la microcirculación cutánea*

Existen numerosos signos cutáneos que sugieren que el paciente atópico presentan trastornos en los mecanismos que regulan la respuesta de la microcirculación cutánea. Se ha observado una respuesta anormal del sistema nervioso autónomo con una expresión aumentada de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, por bloqueo  $\beta$ -adrenérgico (teoría de Scantivanyi). Estas alteraciones son por mutaciones en el cromosoma 5 (q31-q32), como consecuencia se presenta una respuesta  $\beta$ -2 adrenérgica defectuosa, disminución del AMPc, exacerbación de los receptores colinérgicos, con aumento en la formación del guaninmonofosfato (GMPc) y, por tanto, estimulación en la liberación de histamina.

La existencia del bloqueo beta adrenérgico en el paciente con DA ocurre en diferentes células y órganos, como polimorfonucleares, monocitos, basófilos, linfocitos, músculo liso vascular, glándulas sudoríparas y epidermis y de esta forma se considera que la hiporreactividad  $\beta$  puede intervenir directamente en las alteraciones de las respuestas vasomotora y sudoral, o indirectamente, vía disminución del AMPc, en el desequilibrio inmunológico resultante de su acción

sobre la proliferación de células T, función monocítica y secreción de mediadores químicos.

Las alteraciones vasculares traen como consecuencia una vasoconstricción sostenida así como una respuesta lenta a la histamina aplicada intradérmicamente lo que podemos observar clínicamente como dermatografismo blanco y palidez. Existe una respuesta alterada al frío y al calor que se manifiesta con exacerbación del cuadro clínico con los cambios bruscos de temperatura o los extremos de la misma, con una vasoconstricción pronunciada con la exposición al frío lo que lleva a una baja temperatura en los dedos con mayor susceptibilidad a la acrocianosis. Los pacientes atópicos presentan un aumento de la respuesta sudoral y una reacción paradójica a la histamina, acetilcolina y ácido nicotínico. <sup>(2,4)</sup>.

Se aprecia una propensión a la liquenificación, por disminución de los efectos inhibitorios de las catecolaminas sobre la producción celular, con aumento de la mitosis; y otras alteraciones inmunológicas como son las alteraciones en la maduración, diferenciación y función de las células T, los trastornos funcionales de monocitos, una quimiotaxis deficiente y una probable participación con el sistema IL-4/IgE en el proceso de síntesis de IgE. <sup>(2)</sup>.

La blancura colinérgica retardada consiste en la aparición de una palidez alrededor de la roncha inducida por acetilcolina y que se propaga lentamente después de 3-5 minutos. Esta respuesta obedece a una vasoconstricción colinérgica paradójica o a una alteración vascular extrínseca por edema. Sin embargo, la interpretación de este fenómeno vascular es materia de discusión. Se ha visto en piel liquenificada (75%) y en piel seca o aparentemente normal desde un 4% hasta un 58%. <sup>(55)</sup>.

### *Manifestaciones clínicas*

La DA se caracteriza por una evolución crónica que cursa con exacerbaciones y remisiones. Se consideran tres patrones de reacción cutánea en la DA<sup>(3,4)</sup>:

- a. Las lesiones agudas se caracterizan por la presencia de eccema formada por eritema, vesícula, costras melicéricas, exudado seroso, exulceraciones y un prurito intenso.
- b. El patrón subagudo se caracteriza por placas con pápulas eritematosas, escamosas y algunas exulceraciones.
- c. La DA crónica se caracteriza por placas liquenificadas y costras hemáticas ó bien puede presentarse una reacción tipo prúrico.

En relación con la edad de aparición, distribución y morfología de las lesiones, la DA puede manifestarse en tres etapas bien definidas, que según Sulzberger son:

#### Fase del lactante o primera infancia

La DA se manifiesta a partir del segundo o tercer mes y abarca hasta el año y medio o dos años de edad. Las lesiones suelen iniciar en las mejillas, con tendencia a respetar el triángulo nasolabial y el contorno periorcular. Puede afectar la cara anterior del cuello, muñecas y dorso de manos. Las lesiones de la DA pueden diseminarse y afectar la frente, pabellones auriculares, piel cabelluda y si no se trata, abarcar tronco en hombros, glúteos, área genital y zonas de extensión de extremidades, pero suelen respetar los pliegues de estas.

Las lesiones son de predominio eczematoso con presencia de eritema, pápulas eritematosas, vesículas, exudado y costras melicéricas. Se puede observar eritema y escama en el dedo pulgar y en órganos genitales. Se considera que en esta etapa de lactantes, la DA se asocia muy comúnmente con otros dos padecimientos de fondo atópico: la dermatitis de la zona del apanal y la dermatitis seborreica .

El prurito es intenso y de predominio nocturno, provoca insomnio y agitación y el niño empieza a rascarse a los 2 meses que es cuando aparece el "rascado coordinado". Más de la mitad de los niños pasan a la segunda fase y los sitios de predilección de la DA se modifican entre el primero y el segundo año, pasando de la cabeza a las áreas de flexión.<sup>(1,6,15,56)</sup>

Bonifazi E. menciona que el llanto del niño, la luz ultravioleta, la temperatura y el grado de humedad, son factores que predisponen a que el paciente con DA tenga una reactividad vascular anormal en la piel y presente las lesiones en esta topografía.

Un factor local en la DA de piel cabelluda es la presencia de dermatitis seborreica, la cual es responsable de una DA más extensa, con eritema, costras y algunas veces lesiones francamente exudativas.<sup>(56,57)</sup> Para Ruiz-Maldonado la dermatitis seborreica de inicio en infantes puede ser solo una fase de la DA, atenuada por la lubricación de las glándulas sebáceas, la cual está aumentada durante los primeros meses de vida, con presencia de *P. ovale*. Al aparecer la piel seca y pruriginosa dá lugar a que se presente la DA infantil.

#### Fase infantil ó etapa del preescolar y escolar

Abarca desde el año y medio ó dos años hasta los 10 años, o puede ser la etapa de inicio de la enfermedad. Afecta preferentemente las superficie de flexión, sobre todo pliegues antecubitales y huecos poplíteos, así como dorso de manos, pie, tobillos, rodillas, codos y cuello, no suele afectar la cara con excepción del área perioral con presencia de queilitis angular. Las lesiones son más subagudas o numulares principalmente en manos y pies ó pueden presentarse placas liquenificadas con prurito intenso sobre todo en área genital. En muchos casos se presenta una mejoría espontánea, aunque hay una tendencia a la recidiva en la pubertad.<sup>(1,6,15)</sup>

Fukuzumi y cols. estudiaron 1,012 pacientes menores de 10 años y encontraron que en niños el tronco fue el sitio más afectado en la DA, y de éste el hombro, el pecho, abdomen y espalda. La extremidades superiores se afectan más en el lado externo que el interno.<sup>(56)</sup>



Bonifazi E, menciona que la alta temperatura, la humedad y la fricción, son factores que influyen para que se afecten estos sitios de predilección de la DA a esta edad.<sup>(57)</sup>

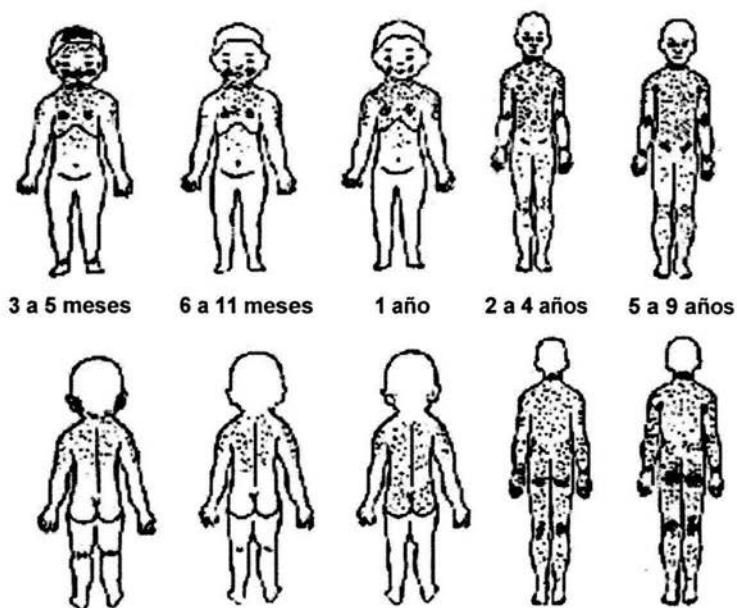


Figura 4 Esquema que muestra las áreas del cuerpo afectadas por la dermatitis atópica según la edad. Tomado Fukuzumi y cols. *Acta Derm. Venereol* 1992; suppl. 176: 21

#### Fase del adolescente y del adulto

Comienza a partir de los 10 a 12 años o puede iniciar en esta etapa por primera vez. Es la fase menos frecuente y en ocasiones se atenúa o desaparece, pero en otras persiste durante toda la vida continuando en la vida adulta por el corticoestropo, mostrando las características de la segunda etapa pero saliendo de la topografía típica. Aunque puede afectar cualquier zona, se suele localizar en las superficie de flexión en huecos poplíteos, pliegues antecubitales, muñecas,

tobillos, dorso de las manos, genitales, cuello y párpados, en los inferiores constituyen las llamadas líneas de Dennie-Morgan.

En esta fase predomina la liquenificación, el prurito y en ocasiones pueden presentarse lesiones numulares y de aspecto dishidrosiforme. Es frecuente que se encuentre queilitis y afección de las manos sobre todo en la mujer e incluso puede ser la primera y única localización de la DA (hasta en un tercio de los casos) semejando una dermatitis del ama de casa.

#### *Variantes clínicas de la DA.*

La DA de acuerdo a su localización puede manifestarse en diferentes formas:

- Localizadas: párpados, peribucal, escroto, pezón.
- Diseminadas: Invertida (codos, rodillas), fotosensible.
- Ó puede clasificarse de acuerdo a su morfología en formas especiales, como liquen simple crónico (localizada), eccema numular, dermatitis plantar juvenil, dishidrosis, acropulosis infantil.<sup>(4)</sup>

La xerosis es un signo que caracteriza a los atópicos dá diferentes tipos de molestias, una de ellas es en los párpados, ya que en la parte superior de las pestañas se observa una fina caspa que a veces presenta inflamación, resequead y descamación produciendo la blefaritis crónica, lo que puede llevar a deteriorar la visión a partir de una cicatriz corneal y también puede observarse una sobreinfección por estafilococo o un ectropión <sup>(3,9)</sup>.

El niño con DA puede presentar resequead de labios, y en un intento del niño por mejorar esta situación se lame, produciendo una dermatitis perioral con descamación. Puede presentar una queilitis, con descamación y fisuración de una o ambas comisuras de la boca, la cual puede sobreinfectarse o agravarse por efectos de agentes irritantes o alergenos. Una variante de la queilitis es el llamado síndrome del surco bucal, el cual se acompaña de lengua escrotal y es secundario a la respiración oral de pacientes con rinitis alérgica crónica, con extrema resequead y descamación en las mejillas.<sup>(2,6,9)</sup>

En los niños pequeños, a nivel del cuello pueden presentar fisuras en la parte anterior y cursar con mucho prurito a nivel occipital. También se puede observar eritema en la zona mentoniana debido al babeo.<sup>(9)</sup>

Otro problema que puede dar la xerodermia son fisuras en el área infra o preauricular (46%), retroauricular, o bien periocular hasta en el 55% de los lactantes.<sup>(2)</sup> Las fisuras tienen una longitud mayor de 2 cm y su origen puede ser por la acumulación de champú o jabón en la zona, produciendo erosiones en la piel, fácilmente colonizables por estafilococo aureus.<sup>(58)</sup>

Por otra parte, en las manos vamos a tener una resequedad acentuada durante el invierno, que se agrava por el lavado frecuente y el uso de jabones, detergentes y desinfectantes. Suele afectar las muñecas, las caras dorsal y palmar de manos, puede llegar a afectarse las uñas si hay lesiones en cara dorsal de los dedos.<sup>(2,3,6)</sup> Rystedt I estudió un grupo de 955 personas con DA en la infancia con riesgo de desarrollar eccema de manos en la edad adulta y encontró que los factores endógenos (constitucionales) fueron más importantes que los exógenos (químicos, agua, la tierra, fricción, etc.) Se presentó más frecuente en mujeres con piel seca y lesiones persistentes especialmente de la fosa antecubital y huecos poplíteos, con historia familiar de DA, rinitis alérgica y asma bronquial.<sup>(59)</sup>

Otra manifestación que podemos observar es una pulpitis digital, con sequedad, descamación y a veces fisuración en los pulpejos, a menudo eritematosos. En ocasiones se puede presentar una dermatitis por succión del pulgar, afección palmar como una dishidrosis (20%) o una queratodermia palmo-plantar fisurada.<sup>(6,9)</sup>

Ruiz- Maldonado describe un cuadro clínico idéntico al llamado acropustulosis infantil, que muestra microvesículas y micropústulas pruriginosas sobre palmas y plantas, tiende a afectar dedos y a presentarse en la infancia. También describe la posibilidad de encontrar un patrón invertido de la DA, con lesiones micropapulares pruriginas sobre codos y rodillas.<sup>(2)</sup>

La dermatosis plantar juvenil se presenta como una descamación, con eritema y fisuras dolorosas por la inflamación y la sudoración continua que afecta

la parte anterior de las plantas y cara plantar del primer dedo, tiende a ser bilateral. Evoluciona de modo crónico y puede llegar a complicarse con impétigo. La maceración, el roce y la oclusión creada por los calcetines de material sintético o el calzado alto y cerrado, de goma y plástico, predisponen y mantienen las lesiones. Se asocia a la DA en el 20% de los casos y afecta a niños de 3 a 14 años aunque también se puede observar en otras dermatosis como en la psoriasis.<sup>(1,6,9)</sup>

El eccema del pezón es una manifestación común de la DA a partir de la adolescencia, se presenta en el 3 al 20% de los pacientes y se caracteriza por eccema o bien liquenificación y fisuras. Puede haber hiperpigmentación, aumento de la sensibilidad y ser uni o bilateral.<sup>(4,6)</sup>

Se han visto casos excepcionales donde las lesiones de la DA pueden adoptar un patrón lineal.

Cuando la DA es crónica puede llegar a presentarse una reacción tipo prurigo, en la cual se observan pequeñas pápulas de 1 a 3mm de diámetro, del color de la piel o son rojizas, con una pequeña vesícula en su vértice, son pruriginosas y a consecuencia del rascado se rompen formando costras, ocurren en cualquier parte del cuerpo, excepto en palmas y plantas y pueden coexistir con placas eccematosas o liquenificadas.

Las manifestaciones clínicas de la DA pueden variar dependiendo de la edad y de la topografía, pero hay que tomar en cuenta otro factor importante como es la raza, ya que en su estudio Resnick menciona que en niños afroamericanos presentan una xerosis muy marcada con una gran acentuación central y perifolicular. Las lesiones pueden confundirse con un liquen nítido diseminado, un liquen plano o en algunas ocasiones pueden presentarse como placas psoriasiformes en extremidades, muslos, tobillos, manos y cara.<sup>(60)</sup>

#### *Otros signos clínicos*

Los signos que se mencionan a continuación pertenecen a los criterios menores de DA, algunos de ellos han sido modificados y otros han sido incorporados.

◆ Xerosis

Piel de superficie áspera, a menudo con descamación visible sin eritema, que afecta al menos el 20% del cuerpo. Es el signo más común en pacientes atópicos, aparece desde el 50 hasta el 98% de los casos. Persiste durante toda la vida, con variaciones estacionales.<sup>(1,4)</sup>

◆ Pitiriasis alba

Son áreas hipopigmentadas descamativas, con o sin eritema, redondeadas u ovaladas, con un diámetro superior a 1 cm. Son llamadas por algunos autores eccemátides acrómicas. Son frecuentes en niños y adolescentes. Se presenta en 30 a 40% de los pacientes.<sup>(1,4,6)</sup>

◆ Queratosis pilar

La queratosis folicular se debe a una hiperqueratosis folicular y se caracteriza por la piel áspera, o "piel de gallina" especialmente en la cara externa de las extremidades, gluteos y cara, su presencia en áreas no habituales constituye un signo de DA. Actualmente se define como más de 20 pápulas queratósicas foliculares que afecten al menos las caras posterolaterales de brazos y muslos. Suele mejorar con la edad.<sup>(1,4)</sup>

◆ Hiperlinealidad palmo-plantar

La hiperlinealidad palmo-plantar se observa más en la palmas que en las plantas y afecta a pacientes con DA que tienen un trabajo manual o se hallan expuestos a agentes químicos y térmicos. Se puede encontrar en el 30 hasta el 90% de los casos de DA. Se asocia e integra al cuadro de ictiosis vulgar.<sup>(6)</sup>

◆ Ictiosis

Sequedad de la piel con descamación, más evidente en las superficies extensoras de los miembros y que respeta pliegues flexurales. Se asocia a la DA desde el 2 hasta el 30% de los casos.

◆ Dentro de los signos oculares y perioculares se observan los siguientes<sup>(1,3,4, 6)</sup>:

- a. Pliegue infraorbitario de Dennie Morgan. Es un pliegue secundario en uno o ambos párpados inferiores, que comienza en el canto interno del ojo y que se extiende más allá de la línea media de la pupila, con la mirada dirigida hacia delante y la cabeza derecha. Se observan en el 60 a 100% de los pacientes atópicos, con variaciones de acuerdo al grupo étnico, fatiga, luminosidad y el tono facial. Se ha relacionado con un alto nivel de IgE, diez veces por encima de lo normal.
- b. El oscurecimiento periorbital es la presencia de hiperpigmentación ya sea marrón, grisácea o azulada tenue, que presentan frecuentemente niños y adultos jóvenes. Se observa en casi el 100% de los pacientes atópicos.
- c. El signo de Hertoghe, que consiste en la ausencia del tercio externo de las cejas, secundario a la acción traumática de la piel, ya que aparece en personas con lesiones palpebrales.
- d. La queratoconjuntivitis atópica por lo general es bilateral y produce síntomas incapacitantes como prurito, ardor, lagrimeo y una secreción mucosa copiosa. La conjuntivitis primaveral es un proceso inflamatorio crónico, recurrente, bilateral, severo asociado con una hipertrofia de papila y un empedrado conjuntival del párpado superior. Aparece en pacientes jóvenes con marcada presentación estacional, a menudo en primavera. Se presenta en el 8 hasta el 23% de los pacientes.
- e. El queratocono es una deformidad cónica de la córnea, se cree que es secundaria a la fricción crónica de los ojos en pacientes con DA y rinitis alérgica. Su presencia en pacientes con DA es 10 veces mayor que en la población general.
- f. Las cataratas subcapsulares anteriores se presentan en el 3 al 21% de los pacientes con DA, con una mayor incidencia de los 15 a 25 años de edad, generalmente son bilaterales. No se sabe si es una manifestación primaria de la DA o el resultado del extenso uso de corticoides sistémicos y tópicos alrededor de los ojos, sobre todo si es una catarata subcapsular posterior ya que es indistinguible de la catarata inducida por esteroides.

◆ Palidez facial

Es generalmente acentuada en la región perinasal y perioral. Suele alternarse con eritema.

◆ Eritema facial

Eritema en las mejillas, sin pápulas ni descamación prominente

◆ Dermografismo blanco

El dermatografismo blanco es la producción de un blanqueamiento (en lugar de eritema) con un objeto romo en la piel, que persiste durante 20 minutos. Se observa en la piel sana o en la piel afectada. No es específico de la DA y mejora al remitir la dermatosis.

La blancura colinérgica retardada se encuentra en el 70% de los casos

◆ Acentuación perifolicular

Aumento de la dermatosis alrededor de los folículos pilosos en dos o más áreas y con un diámetro mayor de 5cm.

◆ Dermatitis de piel cabelluda

Lesiones pruriginosas con eritema, pápulas, vesículas o descamación con o sin exudación, formación de costras, fisuras o liquenificación.

◆ Descamación de piel cabelluda

Descamación fina y seca de la piel cabelluda sin eritema.

Se mencionan otros signos como una implantación capilar baja en las regiones frontal y temporal, y la acentuación de los pliegues del cuello en niños.<sup>(4,6)</sup>

### *Complicaciones*

Los pacientes atópicos a nivel ocular pueden presentar desprendimiento de retina secundario al edema, uveítis crónica, anomalías vasculares retinianas, y la afección ocular por herpes.

La complicación viral más peligrosa es la erupción variceliforme de Kaposi con peor pronóstico cuando se presenta una bronconeumonía o una encefalitis.

El estafilococo aureus se pone de manifiesto por la presencia de impétigo, rara vez se observan infecciones profundas como celulitis, abscesos, furunculosis,

erisipela, septicemia y eritrodermia.<sup>(61)</sup> Si aparecen estas complicaciones deben buscarse deficiencias inmunitarias subyacentes. Puede aparecer el síndrome estafilocócico de la piel escaldada después de la exposición a los superantígenos estafilocócicos. También se han comunicado casos de osteomielitis falángicas distales.<sup>(62)</sup>

Cuando la DA predomina en la región facial debe buscarse fotosensibilidad, dermatitis de contacto a los esteroides, o una erupción rosaceiforme inducidas por los mismos.

Algunos pacientes con la exposición del sol presentan exacerbación de sus lesiones la cual puede progresar a una dermatitis actínica crónica. Pueden presentar un verdadero prurigo actínico o una erupción polimorfa lumínica.<sup>(27)</sup>

Cuando existe una dermatosis plantar juvenil y el paciente presenta lesiones con el uso de nuevos zapatos, con extensión de las lesiones a la cara dorsal de los pies o a los talones, debe de sospecharse una dermatitis de contacto alérgica.

Los pacientes con compromiso extenso de la piel pueden desarrollar una dermatitis exfoliativa o eritrodérmica, con enitema generalizado, descamación, exudación, formación de costras, adenopatías e hipertermia, lo cual puede ser secundario por herpes simple o la suspensión de corticoides sistémicos o bien tópicos utilizados en el tratamiento de la DA .

Se han comunicado algunos casos de bursitis oleocraneanas y pretibiales en adultos con DA graves y crónicas.

La estatura corta con inmadurez esquelética se observan en el 4.5 al 10% sobre todo en DA graves que coexisten con asma y se acompañan de pérdida de sueño. Otros factores son: restricciones alimentarias no controladas, tratamientos con corticoides tópicos de gran potencia aplicados en grandes superficies y durante largo tiempo, el uso de corticoides sistémicos en caso de asma, la mala absorción digestiva, aumento de necesidades nutricionales por pérdidas proteicas y térmicas, y la perturbación del ritmo circadiano hormonal (de la hormona del crecimiento) a causa de los trastornos del sueño. Se menciona que los periodos de crecimiento coinciden con las mejorías de la DA.<sup>(3,6)</sup>



Se han reportado otras manifestaciones extracutáneas como son la otitis media, otitis externa y pseudoquistes cartilaginosas. A nivel gastrointestinal se pueden encontrar alergias a alimentos, enteropatía dermatológica, gastroenteritis eosinofílica e hiposecreción gástrica. A nivel renal glomerulonefritis posestreptocócica.

#### *DA y enfermedades asociadas*

La coexistencia de DA con urticaria es frecuente en pacientes con títulos altos de IgE, historia de alergias en ambos padres y alergia respiratoria asociada. Se sabe que al menos el 50% de la urticaria crónica idiopática cursa con elevación de IgE. En un estudio con 554 pacientes que padecían urticaria se encontró una mayor frecuencia de DA(36%) y rinitis(23%) que en sujetos controles(12.5%).

Se ha asociado al vitiligo en el 20% de los casos sobre todo en áreas que han sido asiento de lesiones previas, con una historia familiar, un comienzo precoz, una evolución rápida, con niveles altos de IgE.

También se ha relacionado con alopecia areata, con psoriasis (0.76% hasta un 16.7%) sobre todo cuando esta es invertida, dermatitis herpetiforme, IgA lineal, liquen nítido y prurigo por insectos.<sup>(1,6)</sup>

Existen alteraciones genéticas y metabólicas asociados con la DA como son la displasia anhidrótica, síndrome de Netherton, fenilcetonuria, enteropatía por gluten, eritrodermia ictiosiforme congénita, síndrome de Hurler y síndrome de Dubowitz.

En los pacientes con manifestaciones en piel de DA con inmunodeficiencias primarias pueden presentar diversas manifestaciones como infecciones crónicas y recidivantes, reacciones cutáneas tipo injerto vs huésped, signos de colagenosis, ictiosis, cáncer cutáneo, etc. Entre estos síndromes tenemos el de Wiskott-Aldrich, deficiencia selectiva de IgA, el síndrome hiper IgE, Letterer-Siwe que es la forma más severa de histiocitosis de células de Langerhans, entre otras.<sup>(1,3 6,24)</sup>

### *Diagnóstico diferencial*

Entre los diagnósticos diferenciales se mencionan los siguientes: dermatitis seborreica, escabiasis, psoriasis, ictiosis vulgar y la tiña de cuerpo.

### *Diagnóstico*

Hanifin y Lobitz, en 1977, elaboraron una guía general para el diagnóstico de la DA. Posteriormente, Hanifin y Rajka, en 1983, confeccionaron una tabla que sintetizaba los criterios Europeos y Americanos. El diagnóstico requería que se reuniera como mínimo, tres de los criterios mayores y al menos tres de los 23 criterios menores.

<b>Criterios diagnósticos principales</b>
Topografía y aspecto típico de las lesiones
- Liquenificación de los pliegues o disposición lineal de las lesiones en adultos
- Rostro y cara de extensión de los miembros en los niños y los lactantes
Erupción recidivante y/o crónica
Antecedentes personales y familiares de atopia (asma, rinitis alérgica, DA)

<b>Criterios diagnósticos secundarios</b>
Xerosis
Ictiosis y/o queratosis folicular y/o hiperlinealidad palmar
Reacciones cutáneas de tipo I
Aumento del nivel sérico de IgE
Edad de comienzo precoz
Tendencia a las infecciones cutáneas
Dermatitis de las manos y pies
Eccema del pezón
Queilitis
Conjuntivitis recidivante
Pliegue de Dennie-Morgan
Queratocono

Catarata anterior subcapsular
Pigmentación periorbitaria
Palidez facial y/o eritema facial
Pitiriasis alba
Pliegues anteriores del cuello
Prurito al transpirar
Intolerancia a la lana y a los solventes de los lípidos
Acentuación perifolicular
Alergia alimentaria
Agravación de las lesiones por influencia de los factores ambientales y emocionales
Dermografismo blanco o línea blanca de aparición retardada

DA: dermatitis atópica; Ig Inmunoglobulina

Estos criterios han sido bien aceptados, sin embargo ,algunos estudios han demostrado que los criterios menores son inespecíficos e infrecuentes ya que existe una alta variabilidad de acuerdo a edad, sexo, raza, etc., y porque muchos eran observados sólo en casos graves y crónicos de DA, por lo que su aplicación uniforme no es posible y por lo tanto no se puede comparar resultados entre los estudios.

Existen algunos estudios sobre el tema, como los elaborados por Kang y Tian quienes modificaron a sólo 6 criterios menores; Nagaraja, Kanwar, Dhar, y Singh también evaluaron los criterios menores de DA, así como la frecuencia y significancia en varios grupos de edad. Krafchik agregó otros signos en la DA como la fisura infraauricular, escama difusa de la piel cabelluda y el signo de Hertoghe. Un estudio Suizo reveló que la xerosis y el eritema facial se presentaron en el 50% de los niños menores de 2 años y que la dermatosis estaba influenciada por factores ambientales.

Con el propósito de establecer criterios sensibles y específicos se formó el grupo de trabajo inglés, quienes en 1994 consideraron una menor cantidad de criterios para el diagnóstico de DA, con 85% de sensibilidad y 96% de especificidad. Estos criterios incluyeron una historia de afectación flexural, piel seca, inicio de la enfermedad antes de los 2 años de edad, antecedentes personales de asma, antecedentes de haber padecido una dermatosis pruriginosa con compromiso de pliegues flexurales.

Actualmente los nuevos criterios propuestos para el diagnóstico de la DA incluyen la presencia de una dermatosis pruriginosa, con tres o más de los siguientes criterios:

1. Historia de dermatosis en regiones antecubital, fosas poplíteas, tobillos, cuello y mejillas en menores de 10 años.
2. Historia personal de asma o fiebre del heno o antecedentes de atopía en un familiar de primer grado en menores de 4 años de edad
3. Historia de piel seca en el último año
4. Dermatitis flexural, en mejillas/frente y parte distal de extremidades en niños menores de 4 años
5. Inicio de la enfermedad antes de los 2 años de edad

Estos criterios son fáciles y rápidos de evaluar. Para algunos autores estos criterios son una mera extensión de los criterios mayores propuestos por Hannifi y Rajka.

Recientemente se han incorporado algunos criterios menores como son:

- Tendencia a la infecciones cutáneas como foliculitis, forunculosis, impetiginización y herpes simple comprobada en el último año.
- Dermatitis de manos/pies: presencia de lesiones pruriginosas uni o bilaterales, con eritema, pápulas, vesículas, descamación con o sin exudación, costras, fisuras o liquenificación.
- Curso influenciado por factores ambientales: empeoramiento de la dermatosis debido a cambios estacionales, infecciones respiratorias, aeroalergenos y contacto excesivo con agua.<sup>(58,64)</sup>

**Pruebas de laboratorio:** Las pruebas de laboratorio no se necesitan para el diagnóstico de la DA, pero se mencionan las siguientes alteraciones en estos pacientes: la IgE sérica elevada en el 80% de los casos, sobre todo si se asocia a dermatitis y asma; eosinofilia sanguínea inconstante e inespecífica; aumento del cociente de linfocitos T auxiliares/linfocitos T supresores, con disminución de los últimos.

El estudio histológico no se hace de rutina y sólo es útil en el establecimiento del diagnóstico diferencial con otras dermatosis. En las lesiones agudas se caracterizan por presentar espongiosis y edema intracelular, exocitosis, vesículas intraepidérmicas, con linfocitos, neutrófilos y eosinófilos, mientras que en la dermis existe un infiltrado perivascular, de linfocitos, y algunos monocitos, son raros los eosinófilos, basófilos y neutrófilos, los mastocitos están normales en diferentes estadios de degranulación. Las características anteriores también pueden observarse en la piel aparentemente sana. Las lesiones liquenificadas se caracterizan por presentar una importante hiperqueratosis, acantosis psoriasiforme, disqueratosis, asociada a focos de edema intercelular, con aumento del número de células de Langerhans y un infiltrado dérmico con predominio de monocitos/macrófagos. Los monocitos están aumentados en número, existe fibrosis de la dermis superficial. <sup>(3)</sup>.

### *Evolución y pronóstico*

El curso clínico de los pacientes con DA es variable. Hay autores que reportan que la mayoría de los pacientes con DA tienen un control adecuado de la dermatosis hasta en un 90% de casos con buena evolución. Otros mencionan que la DA tiende a desaparecer en el 50% de los casos hacia el quinto año de vida y hasta 90% en la adolescencia. Hanifin refiere que el 40% de los casos mejoran hacia los 15 a 20 años de edad. Según Rysdtedt, los pacientes con DA grave durante la infancia tienen una alta prevalencia en la vida adulta.(41%).

Wütrich menciona que la DA puede presentar todos los perfiles evolutivos: unas son autolimitadas las cuales remiten por completo a los 2 a 5 años de edad o

en la pubertad, algunas mejoran durante el período puberal y persisten en la edad adulta. Otras empiezan tardíamente, ya sea en la pubertad o en la edad adulta. Por último, algunos pacientes con DA graves presentan brotes a lo largo de toda la vida.

Se sugiere que las alteraciones endocrinológicas tienen un papel en la patogenia de esta enfermedad ya que se han encontrado variaciones de la DA durante el embarazo, parto, puerperio y menopausia. Ebata y cols. encontraron niveles séricos significativamente bajos de testosterona y testosterona libre en pacientes con DA. <sup>(27,65)</sup>

Existe una serie de factores pronósticos como son:

- a. Factores adversos: 1) la DA tiene mal pronóstico cuando inicia después de los 15 meses de vida, aunque para Vickers es después de los 2 años de edad, en la estructura familiar con un hijo único y cuando existe una alergia alimentaria; 2) topografía diferente de acuerdo a la edad (afección de pliegues en el lactante menor); 3) historia familiar de DA en los padres; 4) dermatitis generalizada severa en la infancia; 5) problemática familiar; 6) rinitis y/o asma asociada; 7) inicio precoz y persistencia de la xerosis cutánea en la vida adulta; 8) sexo femenino, aunque existen divergencias en cuanto a la influencia del sexo sobre la evolución.
- b. Factores favorables: 1) inicio de la DA antes del año de edad; 2) y la aplicación de un tratamiento adecuado<sup>(1,6)</sup>

También se mencionan algunos factores pronósticos bioquímicos como son: la proteína catiónica del eosinófilo, E-seletina, el nivel plasmático de la trombomodulina, eosinofilia, los niveles de VCAM-1, niveles plasmáticos de RANTES.

Existen factores predictivos como la historia familiar, marcadores biológicos, inmunoglobulinas E totales en la sangre del cordón, IgE totales séricas, IgE específicas, eosinofilia sanguínea, citocinas como la IL-5 <sup>(66)</sup>, productos metabólicos del óxido nítrico, ácidos grasos polinsaturados y niveles de fosfodiesterasa del AMPc, algunos de ellos de escasa utilidad.<sup>(6)</sup> Kagesshita y cols. reportaron que los niveles séricos de ICAM-1 y de E-selectina pueden ser

útiles como parámetros inmunológicos para el monitoreo de la actividad en la DA.<sup>(67)</sup> Gutgesell y cols. comunican como parámetros efectivos y relevantes al prurito y la pérdida de sueño en la actividad de la DA.<sup>(68)</sup>

Córdova y cols. realizaron un estudio en el Centro Dermatológico Pascua en niños con DA, donde se demostró que de 50 niños, el 75% de los enfermos presentaba niveles séricos elevados, sin que se observara correlación con la severidad del cuadro.<sup>(69)</sup>

#### *Escalas de gravedad y de calidad de vida*

Desde hace varios años, numerosos autores tratan de definir y uniformar los criterios de gravedad de la DA, especialmente con el fin de realizar investigaciones clínicas, epidemiológicas y terapéuticas de buena calidad.

Charman y cols. realizaron en el 2000 una revisión en el MEDLINE de todas las escalas existentes hasta 1996 y encontraron que en los últimos 10 años, cerca de 13 escalas de gravedad, con un promedio de 1.3 escalas por año, sin que cumplan con los criterios de calidad recomendados (validación de la técnica, sensibilidad, aceptabilidad y seguridad). La única escala que cumple con estos requisitos es el índice SCORAD (European Task Force on Atopic Dermatitis)<sup>(6,70,71,72)</sup>. En un estudio se encontró que el SCORAD, EASI (Eczema Area and Severity Index) y SASSAD (Six Area Six Signs Atopic Dermatitis) son las escalas más utilizadas<sup>(73)</sup>.

Han aparecido otras escalas de medición como el IGA (validación global de investigadores) para valorar la evolución del tratamiento interpretada por el investigador en cada visita<sup>(74)</sup>. Otros estudios han reportado utilidad de escalas como el SA-EASI, el cual es una modificación del EASI.<sup>(75)</sup> En el 2003 Surgaman y cols. comunicaron una nueva escala que es el OSAAD (Objective Severity Assessment of Atopic Dermatitis Score) que mide objetivamente la severidad de la DA en base a la función del estrato córneo (permeabilidad epidérmica e hidratación) en donde se usa la computadora para estimar la superficie involucrada del cuerpo.<sup>(76)</sup>

La DA tiene un gran impacto en la calidad de vida en niños y adultos. Existen escalas para evaluar esta calidad de vida como: a) Dermatology Life Quality Index(DLQI); b) Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI); c) Infant Dermatitis Quality Of Life Index (IDQOL).<sup>(6)</sup>

### *Tratamiento*

El tratamiento debe ser individualizado ya que depende del estadio en que se encuentre la piel, la extensión de la superficie corporal involucrada, la presencia o ausencia de infección secundaria, y del cuidado de los padres. La aplicación del tratamiento con constancia evitará recaídas o al menos las crisis severas, permitiendo la estabilización de la enfermedad y su control. Algo importante que se menciona es lograr una buena relación con el paciente. El tratamiento además de ser individualizado dependerá del criterio del médico en los diferentes países, ya que en un estudio se encontró que el tratamiento del paciente con DA se veía influenciado por la cultura<sup>(77)</sup>.

■ Como medidas generales se tienen las siguientes:

- La ropa debe ser holgada y confeccionada con tela de algodón. Se deben evitar los jabones, detergentes y suavizantes de ropa, ya que sus residuos posterior al lavado de la ropa pueden ser irritantes. Al utilizar ropa nueva debe lavarse antes de usarla para disminuir los niveles de formaldehído y otros agregados químicos.
- Evitar el roce frecuente con superficies ásperas como arena, alfombras, pisos, etc.
- Evitar las tensiones emocionales, los cambios bruscos de temperatura y los lugares muy húmedos o muy secos. La sequedad del ambiente incrementa la xerosis y el prurito. Las calefacciones por aire caliente pueden ser un factor agravante importante. La humidificación ambiental con instalaciones adecuadas es benéfica.



- Se deben evitar deportes que involucran intensa transpiración, contacto físico y un equipo y vestimenta pesados. Se refiere que después de la natación se deben enjuagar los pacientes inmediatamente y lubricar la piel.
- Se menciona que en algunos pacientes con exacerbación de la DA con la luz UV son útiles las pantallas solares.
- Los niños con DA deben recibir el esquema de vacunación completo y a su debido tiempo, si no existen otras contraindicaciones. Los pacientes que presentan brotes de la DA y que reciben tratamiento con corticoides sistémicos no se les debe aplicar vacunas con virus vivos (poliomielitis, sarampión, parotiditis, rubeóla, varicela).

#### ■ Disminución de la sequedad cutánea

El objetivo es tratar de restaurar la barrera cutánea alterada, ya que produce la xerosis. La hidratación de la piel contribuye a disminuir el prurito, reduce la infección agregada y previene el ciclo prurito-rascado-prurito. Para ello se utilizan los emolientes, que pretenden restituir el manto ácido-graso de la piel. La aplicación de cremas líquidas durante los 3 minutos después del baño, aumenta su absorción e hidrata la piel. <sup>(1,4,24,44,78,79)</sup>

El baño debe ser diario con agua tibia de 10 a 15 minutos, aunque hay autores que recomiendan hasta 30 minutos. <sup>(4,6)</sup>. No debe tallarse la piel enferma, ni utilizar esponjas o zacates <sup>(3,6)</sup>

Existen comunicaciones acerca de utilizar jabones grasos con pH ácido y aceites de baños ya que compensan la sequedad cutánea y alivian el prurito. En el primer consenso sobre diagnóstico y tratamiento de DA en México se recomienda utilizar sustitutos del jabón o surfactantes sintéticos. En climas fríos y secos o durante el invierno es útil la aplicación de aceites en el agua de la tina ( una o dos tapitas) o bien aplicarlos directamente en la piel después del baño, antes de secarla. <sup>(1, 4)</sup>

Los emolientes se deben aplicar varias veces al día, cada vez que el paciente presente prurito <sup>(4,78)</sup>, o tan frecuentemente como sea posible durante el

día, cada hora o dos, especialmente en las manos y cara del niño, aplicándola con la yema de los dedos <sup>(3,24)</sup>. Debido a las grandes cantidades que se usan, los emolientes que se indican deben ser baratos y fácil de aplicar. <sup>(24)</sup>.

■ Cuando haya eccema, deberán usarse soluciones secantes en forma de fomentos o baños, como son las pastas al agua o los presentes en el mercado como el sulfato de cobre al 1%, acetato de aluminio, subacetato de aluminio, baño coloide de soya o té de manzanilla. Se pueden utilizar 2 veces al día. <sup>(4,24,78)</sup>

■ Si hay infección agregada evidente se pueden utilizar antisépticos locales como la solución de Burow, permanganato potásico, clorhexidina, sulfato de cobre, sulfato de zinc y yodo al 5 o 10%, iones de manganeso y yodo <sup>(80)</sup>, evitando los colorantes acuosos como eosina y violeta de genciana, mercuriales y derivados halogenados, o bien se prescribirán antibióticos tópicos en lesiones impetiginizadas localizadas como la mupirocin al 2% tópica, ácido fusídico, clioquinol, y gentamicina. <sup>(1,4,24,78)</sup>.

En casos de sobreinfección extensa se ha utilizado antibiótico sistémico como la azitromicina y claritromicina. Se ha encontrado resistencia a la eritromicina en un 8% hasta un 20% . Cuando existen cepas resistentes a penicilina se debe utilizar dicloxacilina, oxacilina, cloxacilina, cefalexina, clindamicina, co-trimoxazol y en caso de alergia a cefalosporinas se recomienda utilizar ciprofloxacino. <sup>(3,24,30)</sup>

■ En áreas de liquenificación, la aplicación de queratolíticos y reductores son útiles. En el primer grupo se encuentra la urea al 5% y 10%, la cual en altas concentraciones (20%), actúa como queratolítico y produce una disminución del metabolismo celular epidérmico <sup>(1,78)</sup>. Dentro de los queratoplásticos se encuentran el ácido salicílico y el alquitrán de hulla 1-3%. Este último se ha utilizado una o dos veces al día, sobre todo en dermatosis subagudas y crónicas. <sup>(3)</sup>.

■ Los corticoides tópicos se utilizan en el tratamiento de la DA y sus efecto anti-inflamatorio es debido a la disminución de la liberación de neuropéptidos iniciadores de la respuesta; estabilizan el endotelio disminuyendo la migración de leucocitos, con inhibición primaria de linfocitos, bloqueando el efecto de la histamina, basófilos, eosinófilos, inhibiendo la migración de éstos a zonas de

hipersensibilidad. Sus efectos a nivel inmunológico es favorecer la maduración de linfocitos T, inhibe la diferenciación de células B, aumenta los niveles de AMPc de los linfocitos del timo y en los de sangre periférica, aumenta los niveles de GMPc, incrementa los niveles de IL-2, disminuyendo la producción de IgE, incrementa la población de CD8 y en menor número los CD4, incrementa los niveles de IgA en algunos pacientes.

Por lo anterior, se puede pensar que es un tratamiento de elección en la DA, pero se deben de recordar sus efectos colaterales importantes locales, sobre todo con los corticoides potentes o fluorinados ( estrías, telangiectacias, atrofia, pérdida de marcadores de piel normal, etc) y sistémicos (supresión del eje hipotálamo-hipófisis adrenal, retraso en el crecimiento y síndrome de Cushing), sobre todo en lactantes y niños, cuando se utiliza corticoide de alta potencia y cuando los tratamientos se prolonguen por más de un mes. El síndrome de Cushing se ha reportado en niños que reciben hidrocortisona tópica en lesiones extensas en un 0.25%.

Por lo tanto, en los niños se deben tomar en cuenta varios factores como son: los pañales, los cuales actúan como oclusivos aumentando su absorción y favoreciendo la sobreinfección pro *Cándida* y la formación de granuloma glúteo infantil. También hay que tomar en cuenta el espesor del estrato córneo en las diferentes regiones anatómicas y la piel inflamada ya que facilitan su penetración.

La hidrocortisona al 0.5% y al 1% es el corticoide de primera elección en niños, sobre todo en la cara. En adultos se puede utilizar esteroides de mediana potencia. Hanifin utiliza desonida 0.05% e hidrocortisona al 1%.<sup>(24)</sup>

El uso de un esteroide varía de acuerdo a las diferentes escuelas dermatológicas. En nuestra escuela lo más importante en el tratamiento de la DA es la hidratación de la piel así como las medidas generales, independientemente si se utiliza o no un esteroide. La aplicación del esteroide es sólo en caso necesario y de preferencia de baja potencia como la hidrocortisona para evitar complicaciones.

Cuando se utiliza no debe aplicarse en pequeñas cantidades, no más de dos veces al día, de preferencia por la noche y por períodos de una a dos semanas.<sup>(1,3,4,15,24,78,81,82)</sup>

♦ En la DA se han utilizado los inhibidores de la calcineurina, los cuales incluyen cuatro moléculas: pimecrólimus (ASM981), tacrolimus, ascolimus e isa247. El primero ha sido aprobado en países latinoamericanos; ascolimus se encuentra todavía en investigación, pero es similar a pimecrolimus y tacrolimus; finalmente, isa247 es un compuesto sistémico para el tratamiento de la DA, la psoriasis y también para la artritis reumatoide.<sup>(9,85)</sup>

El pimecrolimus ha sido aprobada por la Food and Drug administration en el 2001 para ser utilizada en pacientes de 2 años de edad o mayores con DA de leve a moderada. En marzo del 2002, la Agencia de Medicamentos de Dinamarca autorizó pimecrolimus crema al 1% para el tratamiento de la DA en niños a partir de los 3 meses de edad

Pimecrolimus, tacrolimus y ciclosporina A son inhibidores de la calcineurina. Tienen un espectro de actividad semejante al de la ciclosporina, pero gracias a su potencia superior y a su menor tamaño molecular (hidrofobicidad) puede administrarse tópicamente.

Los inhibidores de la calcineurina se difunden a través de las membranas celulares y se unen al receptor citosólico macrofilina 12 (FK BP12) formando un complejo macrofilina-ascomicina que inhibe la proteína calcineurín-fosfatasa dependiente de calcio/calmodulina. En consecuencia queda bloqueada la transcripción calcineurina- dependiente de los genes tempranos de citocinas necesarios para la activación de las células T, afectando la síntesis y liberación de importantes citocinas proinflamatorias, provocando un efecto de vacío inflamatorio.

El tacrolimus inhibe transcripción y liberación de citocinas inflamatorias como la IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN  $\gamma$ , factor de crecimiento tisular, GM-CSF y el protooncogen c-myc. In vitro tiene múltiples blancos celulares, como los mastocitos, los basófilos, los eosinófilos, queratinocitos, células de Langerhans y, probablemente, las CDE CD1a +.

El pimecrolimus además de inhibir la expresión de diversas citocinas (IL-2, INF- $\gamma$ , IL-4, IL-5, IL-10), impide la liberación de citocinas inflamatorias y mediadores preformados desde los mastocitos in vitro después de la estimulación por antígeno-IgE. Ejerce también acción sobre basófilos. Estos efectos inmunológicos sobre la piel son reversibles y se normalizan después de 2 a 4 semanas de suspender el medicamento.<sup>(6)</sup> El pimerolimus tiene mayor potencial anti-inflamatorio que la ciclosporina A y tacrolimus. Además de sus acciones anti-inflamatorias disminuyen el número de estafilococo aureus sobre la piel de pacientes con DA, aún en caso de resistencia a esteroides <sup>(12)</sup>.

El pimecrolimus no ocasiona atrofia cutánea y su absorción es baja con niveles sanguíneos mínimos (0.1-0.2  $\eta$ /ml), a diferencia de los esteroides. Los efectos secundarios en el sitio de aplicación son irritación, ardor, eritema, prurito.<sup>(6,9,84)</sup> Con pimecrolimus se ha observado una baja incidencia de infecciones cutáneas como molusco contagioso (1.2%), herpes simple (1.2%), varicela (0.9%), foliculitis (0.9%), sin ser estadísticamente significativas contra el grupo placebo. Con tacrolimus se ha observado cefalea, síndrome pseudogripal, infecciones herpéticas en el 3.2% y algunos casos de varicela <sup>(6)</sup>.

En América, Europa y Japón se demostró la eficacia del tacrolimus en la DA mediante estudios doble ciego vs placebo aleatorizados y a concentraciones de 0.03%, 0.1% y 0.3%, en niños y adultos..<sup>(6,85)</sup>

Con pimecrolimus crema al 1% se han realizado varios estudios clínicos en lactantes mayores de 3 meses, niños de 2 a 17 años y en adultos. Los estudios a corto y largo plazo han demostrado su eficacia en la DA, con mejoría clínica, con mejor calidad de vida de los pacientes y padres, con disminución en las recurrencias y en la necesidad de usar corticoesteroides como tratamiento de rescate. Una opción que se menciona en casos severos de DA es iniciar con esteroides y luego cambiar a pimecrolimus crema al 1% dos veces al día, siempre utilizando emolientes y las medidas generales.

Su aplicación tópica es de 2 veces al día y puede utilizarse hasta 3 meses. Hasta el momento la terapia a largo plazo no ha detectado algún signo de

inmunosupresión ni riesgo aumentado de carcinogénesis pero aún faltan estudios que demuestren la seguridad de este medicamento.<sup>(9,84,86)</sup>

■ Para el prurito se han utilizado fórmulas a base de fenol, mentol y alcanfor<sup>(1)</sup>. Los antihistamínicos tienen poco beneficio ya que la histamina es uno de los muchos mediadores que pueden inducir el prurito en la piel. Sin embargo, algunos antihistamínicos de primera generación también son ansiolíticos leves y pueden brindar alivio sintomático a través de efectos tranquilizantes y sedantes.<sup>(1,3,6,15,83)</sup>

En una revisión realizada por Klein y Clark en 1999 de antihistamínicos en DA no encontraron beneficios significativos en el control del prurito y concluyeron que es mejor seguir usando un medicamento sedante y no los antihistamínicos de nueva generación no sedantes, que además son muy caros.<sup>(44)</sup>

Existe una modalidad útil de tratamiento con antihistamínicos como es la combinación de un medicamento sedante por la noche y uno no sedante por la mañana.

La hidroxicina en los estudios ha demostrado ser eficaz con reducción del prurito del 30 al 50%. Los resultados realizados con clorfeniramina y difenhidramina, son contradictorios.

Respecto a la cetirizina, derivado de la hidroxicina, parece inhibir la migración de eosinófilos hacia sitios inflamatorios, pero su beneficio en la DA no ha sido establecido. El Early Treatment of the Atopic Child (ETAC), estudio internacional doble-ciego basado en el mismo principio, trata de demostrar la acción preventiva de la cetirizina sobre el asma administrada a lactantes de alto riesgo<sup>(6,15,83)</sup>.

El ketotifeno prescrito durante un año, podría ser útil para prevenir el asma en niños de 1 a 36 meses que presentan DA así como en caso de alergia alimentaria asociada a la DA.

El cromoglicato de sodio, estabilizador de la membrana de los matocitos y de los basófilos, es útil en caso de DA con alergia alimentaria y parece prevenir los accesos de la DA.

Otros antihistamínicos utilizados son la papaverina y la cafeína.<sup>(83)</sup>

El clorhidrato de doxepina es un antidepresivo potente inhibidor de los receptores H1 y H2 de la histamina, es 775 veces más activa que la difenhidramina y 56 veces más activa que la hidroxicina como antagonista H1. Se puede utilizar a dosis de 10 a 75mgs por vía oral en la noche o más de 75mgs en pacientes adultos por corto tiempo.

■ Los inmunosupresores e inmunomoduladores que se mencionan a continuación se han utilizado en casos especiales de DA graves, generalizadas y sin respuesta a los tratamientos habituales.

a) Se ha utilizado el interferón- $\gamma$  la DA por su efecto supresor de la respuesta IgE y la regulación de las células Th1 y Th2, así como su proliferación y función. No se ha definido su papel ni su seguridad a largo plazo en el tratamiento de esta dermatosis. La dosis utilizada son 50 a 100  $\mu\text{m}^2$ /día por vía subcutánea, todos los días o dos o tres veces por semana.

También se ha prescrito el interferón- $\alpha$  recombinante a dosis de  $3 \times 10^6$  UI, tres veces por semana, durante 6 a 12 semanas con resultados muy variables.<sup>(1,3,4,6)</sup>

b) Factores tímicos: En la DA grave se han probado dos factores tímicos, la timoestimulina (TP1), mezcla polipéptida extraída del timo de ternero, y la timopentina (TP5), secuencia pentapéptida sintética de la timopoyetina, que es una sustancia del timo que ayuda a la adecuada maduración de los linfocitos T. Un estudio realizado con timoestimulina (1.5 mg/Kg intramuscular, dos veces por semana durante 10 semanas) no mostró efectos positivos a largo plazo ni modificación de los parámetros inmunológicos.<sup>(6)</sup> En cuanto a la timopentina se han considera los siguientes efectos a nivel inmunológico: favorece la maduración de los linfocitos T, inhibe la diferenciación de células B, aumenta los niveles de AMPc de los linfocitos del timo y en los de la sangre periférica, aumenta los niveles de GMPc, incrementa los niveles de IL-2, disminuye la producción de IgE, incrementa la población CD8 y en menor número la de CD4, incrementa los niveles de IgA en algunos pacientes<sup>(15)</sup> y estimula la producción de IFN- $\gamma$ .<sup>(83)</sup> Los estudios realizados con timopentina muestran mejoría en el prurito y eritema de

niños atópicos graves tratados con tres inyecciones subcutáneas por semana, con una dosis de 50mg durante 6 semanas, pero con recaídas al suspender el tratamiento. En el CDP, Mireles realizó un estudio comparativo doble ciego sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa de mejoría en el grupo tratado con timopentina vs placebo.

c) Ciclosporina: Se ha utilizado en las DA graves y resistentes a otros tratamientos. Su mecanismo de acción es bloquear la activación de las células T cooperadoras y la supresión de las citocinas, particularmente la IL-2 y  $\alpha$ -interferón, por lo tanto inhibe la activación de macrófagos, monocitos, queratinocitos <sup>(15)</sup> lo que se acompaña de una disminución de la IL-5 sérica y del receptor soluble para la IL-2. In situ disminuyen el número de linfocitos T activados que expresan CD25, la expresión del HLA-DR en la epidermis, la dermis papilar y el tejido perivascular y el infiltrado eosinófilo. En adultos se utilizan dosis que no exceden los 5mg/Kg/día repartidas en dos tomas, brindando mejoría clínica y en la calidad de vida de los pacientes desde los primeros 15 días de tratamiento, todo esto demostrado en estudios multicéntricos doble ciego aleatorios. Sin embargo al suspender el medicamento sobrevienen las recaídas sin olvidar sus efectos secundarios sobre todo cuando se utiliza por períodos largos. Las remisiones se han descrito de hasta 6 meses, pero las recidivas son frecuentes y a menudo precoces.

En niños se ha utilizado dosis de 5mg/Kg/día, durante 4 a 12 semanas o en forma de microemulsión y con dosis independientes del peso a dosis de 150mgs y 300mgs. También son frecuentes las recaídas precoces, y se observan períodos de mejoría hasta por 6 meses. <sup>(4,6)</sup>

Cuando se administra ciclosporina debe tomarse en cuenta el riesgo de presentación de un pseudolinfoma, linfoma o una neoplasia visceral.

También se ha utilizado la ciclosporina A tópica demostrando su capacidad para bloquear la actividad de las células de Langerhans como presentadora de antígenos y la activación de las células T en la piel. <sup>(1)</sup>



d) Se han usado en DA graves y corticoestropadas otros medicamentos inmunosupresores como: metotrexate, azatioprina, levamisol, talidomida<sup>(73)</sup>, el mofetil micofenolato<sup>(4,6)</sup> y dinitroclorobenceno.<sup>(6)</sup> También se han utilizado las inmunoglobulinas intravenosas a altas dosis de 400mg/Kg/día durante 5 días; se han desarrollado anticuerpos humanizados anti IgE en pacientes con DA y alergia respiratoria<sup>(4)</sup>.

e) La fototerapia ha demostrado resultados favorables en algunos casos de DA graves, crónicas y resistentes, del adulto y adolescente. Se desconoce el mecanismo de acción de esta terapéutica, pero se cree que tiene efecto inmunomodulador, disminuyendo la vasodilatación y permeabilidad endotelial y de esta forma inhibe la inflamación mediada por migración leucocitaria y extravasación de líquido<sup>(4)</sup>. Se piensa que podría ocasionar un engrosamiento epidérmico que dificulte la penetración alérgica, disminución de la expresión de ICAM-1 queratinocítica, disminución de la microbiota cutánea, acción sobre las células de Langerhans y los mastocitos, la generación de linfocitos T supresores o una modulación de IFN- $\gamma$ . La UVB es también efectiva para disminuir la colonización de estafilococo aureus. En estudio con PUVA terapia se ha demostrado además un incremento en la capacidad de retención de agua del estrato córneo a niveles normales. Se han propuesto diversas formas de fototerapia: PUVATERAPIA, UVATERAPIA, UVBTERAPIA, UVAB(UVA + UVB de amplio espectro), fototerapia selectiva o SUP, UVA1 en altas dosis y UVB de espectro reducido(312+-2nm).

Se menciona que el tratamiento inicial de elección es la fototerapia UVAB. Se deben tomar en cuenta los riesgos a largo plazo, en particular los carcinogénicos, sobre todo en niños menores de 10 años<sup>(1,4,6)</sup>.

#### ■ Otros tratamientos en la DA

Se han empleado en casos aislados otros tratamientos como la fotoforesis extracorpórea<sup>(3)</sup>, los Inhibidores de la fosfodiesterasa como el Ro-1724<sup>(3,6,83)</sup>, un antagonista del factor de activación de plaquetas<sup>(87)</sup> y la IL-1<sup>(83)</sup>.

Un inhibidor de los leucotrienos, el montelukast (Singulair, MK-476) se ha utilizado en la DA moderada y severa en adultos vs tratamiento convencional de la DA (antihistamínicos, esteroides tópicos y emolientes). Los resultados mostraron que ambas formas de manejo son igualmente efectivas; comparado con el placebo montelukast demostró ser superior. Se han utilizado en pacientes con asma-DA y se ha reportado beneficio clínico de ambas patologías.

Lípidos en la dieta: Se han realizado estudios clínicos con aceite de pescado como fuente de la serie n-3 de ácidos grasos esenciales rico en ácido eicosapentaenoico. En un estudio multicéntrico se utilizó aceite de pescado sin resultados benéficos en la DA en comparación con el aceite de maíz. Se han realizado modificaciones en la dieta con suplementos de ácido linoleico (ácido graso esencial que se encuentra en el aceite de cártamo, de onagra, de nuez y de girasol) y linolénico, con disminución del prurito según algunos trabajos, pero con resultados desfavorables en otros. También existen estudios en cuanto a la utilidad del aceite de Onagra (aceite de Pimrose) extraído de las semillas de la *Oenothera biennis*, como fuente de la serie n-6 de ácidos grasos esenciales. Este aceite es rico en ácido linoleico (70-74%) y en ácido gammalinoléico (8-9%) y algunos autores mencionan sus efectos benéficos, mientras otros no le atribuyen ninguna acción significativa.<sup>(1,2,3,6)</sup>

Las hierbas chinas han demostrado ser útiles en casos de DA severa, extensas, con más del 20% de la superficie corporal afectada, no eccematosas y no sobreinfectadas, sin respuesta a tratamientos. Las plantas chinas se identifican con su nombre botánico: *Ledebouriella seseloides*, *P. chinensis*, *Akebia clematidis*, *R. glutinosa*, *Paeonia lactiflora*, *L. gracile*, *Dictamnus dasycarpus*, *Tribulus terrestris*, *G. glabrae* y *S. tenuifolia*; consiste en la cocción de diez plantas según una fórmula estandarizada, las cuales se administran diariamente y luego cada dos o tres días.

Se han realizado estudios controlados, multicéntricos en niños y adultos, con disminución significativa del eritema y de la superficie corporal afectada.

Se proponen los siguientes efectos: a) aumento de la cortisona/cortisol por estimulación adrenocortical; b) potencia la acción de corticoides endógenos por afectar el metabolismo de algunas enzimas o su unión de receptor; c) contienen componentes que tienen una actividad "esteroide-like"; d) interfieren con la generación de mediadores inflamatorios en la vía del ácido araquidónico/prostaglandinas/leucotrienos; e) tienen una acción antipruriginosa periférica y central; f) tienen una actividad antibacterial; g) modulan la activación inmunológica de las células o la acción de citocinas, reduce la capacidad de presentación de antígenos por modulación de la expresión del receptor de baja afinidad de IgE.

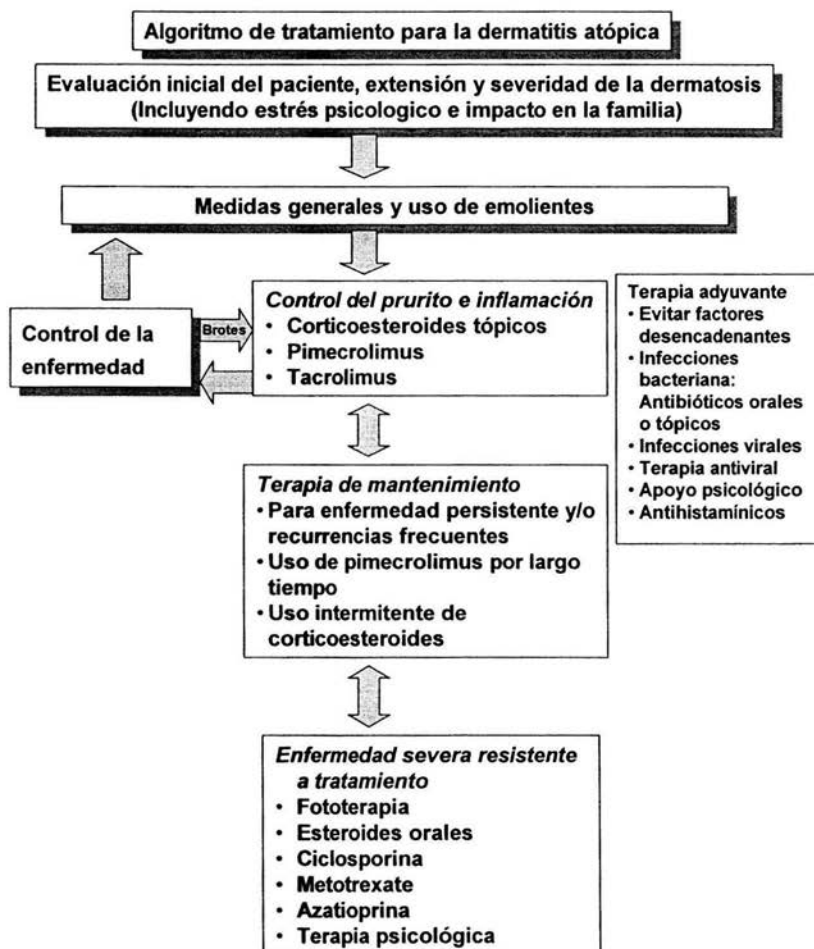
Se menciona que la mejoría que tienen los pacientes con DA se debe a la acción "esteroide like" que tienen estas plantas ya que se ha encontrado que de 10 formulaciones 7 de ellas contienen altos niveles de corticoesteroide. *P. suffruticosa* contiene Paeniflorin que es anti-inflamatorio, relajante muscular, causa vasodilatación periférica y es inmunoestimulador, causa inhibición en los receptores de los esteroides influyendo positiva o negativamente sobre estos. *Glycyrrhiza uralensis* contiene ácido glicirretínico el cual inhibe la enzima 11-beta-hidroxiesteroide la cual cataliza la conversión de cortisol a cortisona inactiva. También inhibe la 15- hidroxiprostaglandina deshidrogenada y delta13-prostaglandina reductasa, enzimas importantes en el metabolismo de las prostaglandinas 3 y F2 $\alpha$ .

En estas mezclas se han encontrado unos 100 compuestos activos y algunos de ellos se han asociado a hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, necrosis total del hígado y herpes facial simple, sin embargo se menciona que las complicaciones son secundarias a la utilización de otras plantas por la confusión en sus nombres. Estos eventos muestran la necesidad de un estricto control en la calidad de las hierbas medicinales, para hacer más fácil su identificación.<sup>(1,3,6,24)</sup>

Climatoterapia. En algunos pacientes con DA los cambios del medio ambiente pueden ser favorables, preferentemente cuando se les ubica a nivel del mar o en la montaña, particularmente entre 1500mts. Sin embargo esto tiene controversia

ya que se ha visto que el entorno y apoyo psicológico que se les brinda a los pacientes mejora más que esta terapia.<sup>(6)</sup>

En el Consenso Internacional de DA II se realizó una revisión de las estrategias de tratamiento en esta dermatosis y en el 2003 Ellis y cols. publican el algoritmo actual en el tratamiento de la DA<sup>(88)</sup>. Este algoritmo no debe generalizarse ya que el tratamiento de la DA debe individualizarse tomando en cuenta las características de la piel y el entorno del paciente, además de la escuela dermatológica, todo ello para mejores resultados y menos complicaciones.



## Malassezia sp.

### *Aspectos históricos*

En 1846, al comienzo de la micología médica, el cirujano alemán Eichtedt comunica por primera vez el hallazgo de estructuras fúngicas – esporas y micelio – en las escamas de Pitiriasis versicolor y en 1847, Sluyter la describió como causada por una planta parásita y ambos autores la designaron como pitiriasis versicolor y propusieron la etiología fúngica de las lesiones. En 1853, Charles Robin consideró al parásito un dermatofito y lo llamó *Microspor furfur* y a la enfermedad “tiña versicolor”. En 1873, Rivolta lo consideró un parásito vegetal, al que denominó *Cryptococcus psoriasis* por haberlo encontrado en un paciente con Psoriasis vulgar. En 1874 el micólogo francés Malassez realiza una descripción detallada de éste microorganismo e insistió en la naturaleza levaduriforme, considerándolo como distinto a cualquier hongo micelial conocido. En 1884 Bizzozero describió dos tipos de células a las que llamó: *Saccharomyces sphaericus* y *Saccharomyces ovalis*, pero no le dio un papel patógeno. En 1886, Boeck identificó a éstos microorganismos en pacientes con Pitiriasis capitis pero no les dio importancia. Baillon propone en 1889 un género monotípico, *Malassezia*, en honor a la labor de Malassez, para incluir el agente etiológico como *Malassezia furfur*, aludiendo al carácter finamente descamativo (furfuráceo) de las lesiones cutáneas.

En 1891 Paul Unna consideró que las células ovoides o en forma de botella observadas en cantidades elevadas en pacientes con pitiriasis capitis eran bacilos a los que denominó: *Bacille-Bouteille*. En 1894 Hodara confirmó lo visto por Unna, observando parte de la forma en botella y una forma esférica y consideró que podrían pertenecer a la misma especie. El género *Pityrosporum* fue creado por Sabouraud en 1904 para agrupar las levaduras, carentes de pseudomicelio, observadas en la piel y en piel cabelluda de individuos sanos y de pacientes seboreicos e incluso creía que estas levaduras se encontraban implicadas en la

etiología de la pitiriasis cápitis y observó su similitud con las descritas en la pitiriasis versicolor.

El eslabón entre la fase levaduriforme y la micelial fue establecido por algunos de los primeros investigadores. La observación de que ambos microorganismos se asociaban con enfermedades crónicas escamosas de la piel y se resistían a ser cultivados condujo a Sabouraud a la conclusión de que ambos microorganismos pudieran estar relacionados. En 1913, Kraus describió células levaduriformes con hifas en muestras de piel seborreica y concluyó que *Pityrosporum* era la fase esporulada del hongo micelial. En el mismo año, Castellani y Chalmers fueron quienes primero cultivaron *Malassezia* y se le dio el nombre de *P. ovale* a este hongo. Posteriormente Weidman, en 1925, denominó *Pityrosporum pachydermatis* a una levadura aislada de un rinoceronte que padecía una dermatitis exfoliativa.

Entre 1896 y 1927 muchos investigadores dijeron haber aislado el microorganismo, pero la autenticidad de éstas declaraciones era cuestionable, porque en sus medios de cultivos no fueron incluidos lípidos.

Se considera que Panja fue el primero en cultivar con éxito a *Malassezia furfur* en 1927, siendo el primero en clasificar las formas levaduriforme y micelial en un solo género, refiriendo que el género *Malassezia* comprendía tres especies:

- *Malassezia ovalis* responsable de la P. cápitis.
- *Malassezia furfur* agente de la Pitiriasis versicolor
- *Malassezia tropica* agente de la Pitiriasis flava

Sin embargo, el concepto de una conversión levadura-micelio no era aceptado por otros investigadores en aquel entonces. Dodge en 1935, en la primera edición de su libro: "las levaduras, un estudio taxonómico" consideró al género *Pityrosporum* como sinónimo de *Malassezia*, el cuál se diagnosticaba por la presencia de células ovaladas o en forma de botella sin micelio.

En 1938, Benham cultivó *Malassezia furfur* a partir de lesiones de Pitiriasis versicolor en un medio de cultivo conteniendo peptona al 1% y maltosa al 4% e incubado a 37°C. En 1951, *Malassezia furfur* fue aislada en forma auténtica por

Morris Gordon, quien cultivó células levaduriformes redondas a partir de muestras obtenidas tanto de piel normal como de piel con pitiriasis versicolor. El le dio el nombre de *P. orbiculare*, que se diferenciaba de *P. ovale* por la forma de la células levaduriforme (redonda u ovalada) y la colocó en el género *Pityrosporum*.<sup>(89,90,91,92)</sup>

Burke(1961) y Keddie y colaboradores sugirieron que *P. orbiculare* representaba una fase de *M. furfur*. More y Alexandre (1967) estudiaron 86 pacientes con dermatitis seborreica y aceptaron que *P. orbiculare* y *ovale* eran miembros de la flora normal de la piel cabelluda.<sup>(91)</sup>

Históricamente se consideraba a *M. furfur* un hongo micelial que causaba que causaba pitiriasis versicolor, *P. ovale* como una levadura que causaba dermatitis seborreica y a *P. orbiculare* como parte de la microbiota de la piel de zonas seborreicas. Dichos organismos fueron clasificados en el género *Pityrosporum* por la mayor parte de los investigadores. En 1977, se demostró que la fase levaduriforme de *P. ovale* y *P. orbiculare* podía ser cultivada *in vitro* para producir hifas. El cultivo resultante era micromorfológicamente idéntico a *M. furfur*.

En 1986, la Comisión Internacional sobre la taxonomía de los hongos, decidió mantener el nombre de *Malassezia*. A partir de entonces, sólo dos especies fueron consideradas taxonómicamente válidas: *Malassezia furfur*, asociada a la piel humana, y *Malassezia pachydermatis*, con la piel de los animales.

En 1989, Midgley estudió colonias de *P. orbiculare*, *P. ovale* y *P. pachydermatis* por medio de pruebas inmunológicas y con electroforesis de proteínas, lo que le permitió diferenciarlas. El paso siguiente vino de la mano de las nuevas técnicas de biología molecular.

En el mismo año, Guého&Meyer, consideraron a *P. ovale* y *P. orbiculare* como sinónimos de *Malassezia furfur*. Analizaron los porcentajes moleculares de G + C y las reasociaciones de DNA-DNA en diferentes cepas de *Malassezia furfur* y *Malassezia pachydermatis*. Los resultados de estos estudios demostraban

diferencias significativas entre ambas especies, pero no entre las distintas cepas de cada una de ellas, lo que parecía corroborar la clasificación entonces admitida.

Un año más tarde en 1990, Simmons y Guého describen una nueva especie, a la que le dan el nombre de *Malassezia sympodialis*, la cual fue aislada del conducto auditivo de un varón sano de 33 años y del cuero cabelludo de un francés contagiado de SIDA, que tenía además una *tinea capitis*.<sup>(89,92,93,94)</sup> Sin embargo, en los comienzos de la década de los noventa, los datos obtenidos por otros investigadores apuntaban a una mayor complejidad del género *Malassezia*. Cunninham y cols. en su estudio reconocieron tres serovariantes entre las especies de *M. furfur* designados como A, B, C y poco más tarde Midgley definió la existencia de cuatro tipos morfológicos estables, uno redondo y tres ovales, con distintos antígenos solubles.

Guého & Guillot en 1994, estudiaron las secuencias parciales del ARNr255S, con cepas de *M. furfur*, *M. pachydermatis*, *M. sympodialis*, así como las variedades descritas por Midgley y Cunninham y cols., y llegaron a la conclusión de que *M. furfur*, *M. ovale* y *M. orbiculare* corresponden a una misma especie y que las variedades de Midgley y Cunninham estaban relacionadas con *M. sympodialis* y otras especies de *Malassezia* no descritas. Encontraron que las tres especies de *Malassezia* descritas hasta ese momento *Malassezia furfur*, *Malassezia pachydermatis*, *M. sympodialis*, con una relación guanina-citocina de 66%, 55.5% y 54%, respectivamente.<sup>(92,93,94,95)</sup>

Se abrían así las puertas a una reestructuración taxonómica del género *Malassezia*. En 1995, la taxonomía del género *Malassezia* fue revisado usando morfología y biología molecular (DNA/DNA complementario y secuencia similar LSU rRNA). Como resultado el género incluyó 7 especies: *M. furfur*, *M. pachydermatis*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. slooffiae*, *M. restricta* y *M. obtusa*.<sup>(96)</sup>

Guillot y cols., elaboran un estudio, comparando las características morfológicas y fisiológicas de las siete especies de *Malassezia*. Fueron cultivadas en un medio agar Dixon (que contiene 3.6% extracto de malta, 0.6% de peptona,



2% Oxoi,, 0.1% de Tween 40, 0.2% de glicerol, 0.2% de ácido oleico, agar 1.2%, pH6.0), a 32°C,. A la semana se examinó la morfología de las cepas con microscopía de luz y microscopía electrónica. Estas peculiaridades morfológicas fueron enfatizadas por la microscopía electrónica con las 7 especies (figura 5 y 6). (18)

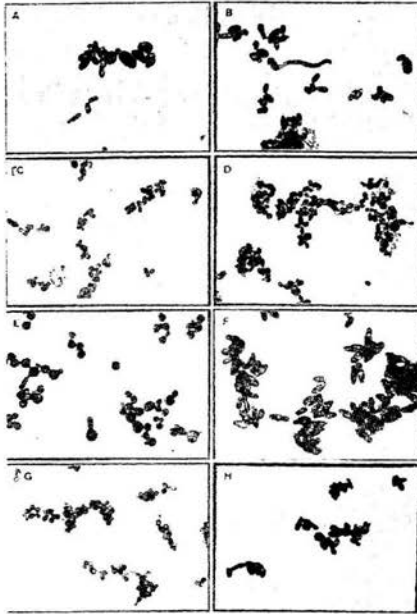


Figura 5 Características microscópicas de las especies de *Malassezia*. A, B: *M. furfur*; C: *M. pachydermatis*; D: *M. sympodialis*; E: *M. globosa*; F: *M. obtusa*; G: *M. restricta*; H: *M. slooffiae*  
Tomado Guillot – Guého J Mycol. Med 1996; 6:105

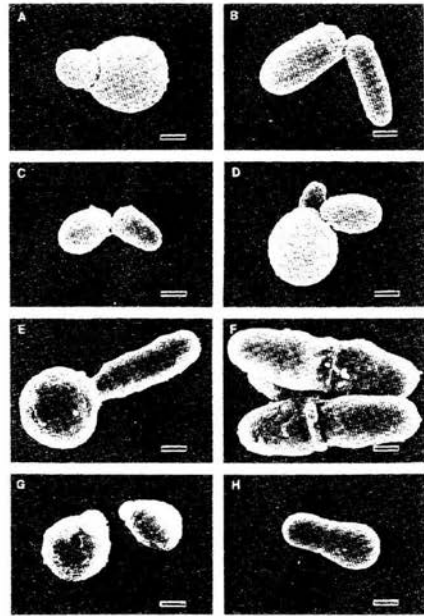


Figura 6 Microscopía electrónica de las especies de *Malassezia*. A, B: *M. furfur* (Forma redonda y elíptica respectivamente); C: *M. pachydermatis*; D: *M. sympodialis*; E: *M. globosa*; F: *M. obtusa*; G: *M. restricta*; H: *M. slooffiae*  
Tomado Guillot – Guého J Mycol. Med 1996; 6:107

Las características fisiológicas fueron realizadas por la reacción a la catalasa y la asimilación de Tween 20,40,60 y 80. La utilización de Tween fue evaluada por el grado de crecimiento y/o reacción alrededor de las cepas lipofílicas.<sup>(95)</sup> Estas características se correlacionaron con las diferencias basadas sobre técnicas moleculares .

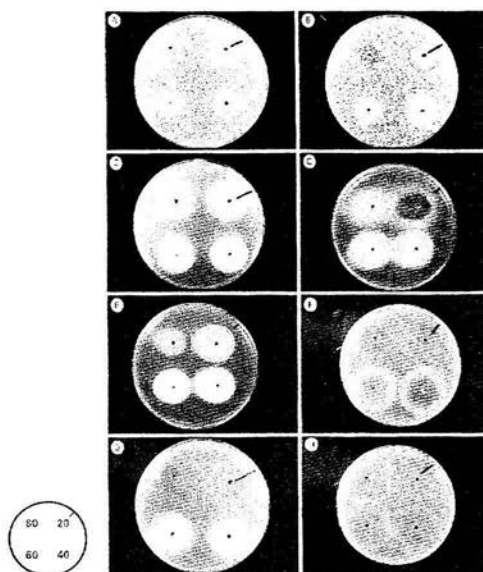


Figura 7: Patrones de asimilación de Tween de las especies de *Malassezia*. Para todos los discos, Tween 20 marcado de color negro y en dirección a las manecillas del reloj Tween 40, 60 y 80; A, B: *M. paquydermatis*; C: *M. furfur*; D: *M. sympodialis*; E: *M. slooffiae*; F, G, H: Características de *M. globosa*, *M. obtusa* o *M. restricta*.

Tomado Guillot – Guého J Mycol. Med 1996; 6:108

También se utilizó la capacidad de crecimiento en los cultivos a diferentes temperaturas para distinguir las especies. Dos grupos de cepas lipofílicas fueron distinguidas: las que fueron capaces de crecer a temperaturas arriba de 41°C (*M. furfur*, *M. paquydermatis*, *M. sympodialis* y *M. slooffiae*), y las de un crecimiento a 38° C (*M. globosa*, *M. restricta*, *M. obtusa*).<sup>(95)</sup>

Se han realizado otras pruebas para determinar la actividad metabólica de las levaduras utilizando cromatografías en capa fina y se ha demostrado que *M. sympodialis* produce ésteres etílicos al crecer en aceite de oliva, aceite de soja, trinoleína y trilinoleína, igual que otras especies de *Malassezia*, excepto con *M. furfur*. Las curvas de crecimiento en aceite de oliva también difirieren en ambas especies, siendo un poco superiores en *M. sympodialis*. Una prueba que permite

diferenciar *M. furfur* de *M. sympodialis* es la prueba de la escualina. Para la identificación de *M. furfur* y *M. pachydermatis* es útil la prueba del poder inhibitorio del polidocanol.<sup>(92)</sup> Otra prueba bioquímica utilizada por Mayser y cols. es el aceite de castor (Cremophor EL [sigma]) en vez de Tween 60.

Las características de las especies de *Malassezia*<sup>(93)</sup> *M. sympodialis*, *M. globosa* y *M. restricta* corresponde a serovariantes A, B y C, respectivamente, en la clasificación de Cunningham y cols.

A continuación se describen las características de cada una de las especies de *Malassezia*<sup>(35,92,95)</sup>:

- *Malassezia pachydermatis*: las células son pequeñas y ovoides con una base ancha y nunca produce filamentos (2.0-2.5x 4.0-4.5  $\mu$ ). Es una cepa zoofílica y no lipodependiente, creciendo bien en medio Sabouraud. Se encuentra en la superficie de la piel de animales (perros, gatos, elefantes de la India y osos negros), en el conducto auditivo externo y ocasionalmente de piel sana de humanos. Puede causar infección sistémica en humanos.

- *Malassezia furfur*: Puede variar en micromorfología, células ovoides y esféricas (2.5-5.0  $\mu$  de diámetro), además de otras cilíndricas de longitud y espesor variable (1.5-3.0x 2.5-8.0  $\mu$ ). En algunos casos en el cultivo produce filamentos espontáneamente o bien utilizando medios apropiados. En el lugar donde se forman los blastoconidios puede a veces observarse un collar que recuerda al de las fiálides de otros hongos. La célula madre de un blastosporo puede ser esférica, oval o filamentosa. Es catalasa positiva, no desdobra la escualina, crece en agar Dixon a 38°C, y es capaz de crecer en la presencia de Cromóforo EL. Es una cepa antropofílica, lipodependiente, por lo cual para cultivarla en medio de Sabouraud es necesario cubrir la superficie del mismo con aceite de oliva, lo cual es suficiente para su crecimiento. Esta especie ha sido involucrada en diferentes patologías, posiblemente tomando ventajas por la pobre supervivencia de otras especies.

- *Malassezia sympodialis*: tiene células ovoides pequeña. (1.5-2.5x2.5-6  $\mu$ ). Es una cepa lipíoddependiente contiene un 54% de guanina/citosina y una gemación diferente de *M. furfur*. Es raramente observada debido a que sus células son muy pequeñas. Es la especie más común de piel sana y enferma, ya que se aísla con más frecuencia que *M. furfur*, pero se duda de su patogenicidad ya que en muchas de las ocasiones se encuentra asociada a otras especies. *M. sympodialis* corresponde a la serovariante A. Es catalasa positiva, desdobla la escualina, crece en agar Dixon a 38°C y es capaz de crecer en la presencia de cromóforo EL.

- *Malassezia slooffiae*: presenta células cilíndricas de corta longitud (1.0-2.0x1.5-4.0  $\mu$ ) con brotes de base ancha. Primera levadura reconocida en animales (puercos), esta especie está también presente en humanos. Puede fácilmente ser confundida con *M. furfur* o *M. sympodialis*. Es catalasa positiva, pero a diferencia de las otras especies, no crece con cromóforo EL y no tolerable a escualina. Crece en agar Dixon a 38°C. No se conoce mucho acerca de su patogenicidad.

- *Malassezia Obtusa*: está formada por células grandes y cilíndricas (1.5-2.0x2.54.0  $\mu$ ). Es una especie rara la cual puede ser identificada como *M. furfur* pero difiere fisiológicamente de éstas especies. Sus requerimientos para crecer son similares a aquellos de *M. globosa* y *M. restricta*. Es catalasa positiva, desdobla la escualina, no crece en agar Dixon a 38°C y no es capaz de crecer en la presencia de cromóforo EL. Las especies poseen B-glucosidasa. Es poco frecuente en la piel humana.

- *Malassezia globosa*: posee células cilíndricas estables (2.5-8.0  $\mu$  de diámetro) los brotes se originan a partir de una base ancha pudiendo alargarse y formar tubos germinativos semejantes a los que se observan en las escamas de pitiriasis versicolor. Puede ser reconocida por su morfología celular y su colonia. La colonia crece lentamente y se desarrolla sobre la superficie. Debido a que no sobrevive fácilmente ha sido confundida con *M. furfur* ya que cohabita en los mismos sitios. Es encontrada regularmente en pitiriasis versicolor y dermatitis seborreica.

Serológicamente corresponde a serovariante B. Es catalasa positiva, no desdobra la escualina, no crece en agar Dixon a 38°C y no es capaz de crecer en la presencia de cromóforo EL.

- *Malassezia restricta*: posee células pequeñas esféricas u ovoides (1.5-2.0x 1.5-4.0µ) provistas de una base relativamente ancha. Su nombre es porque todas sus características son restrictas, la actividad catalasa es negativa, no desdobra la escualina, no crece en agar Dixon a 38°C y no es capaz de crecer en la presencia de cromóforo. Son aisladas regularmente de la piel cabelluda y cara y frecuentemente se encuentra asociada a otras especies y seguramente enmascarada por estas. Tiene características restringidas incluso en la actividad de catalasa. La especie corresponde al serovariante C. Se piensa en un posible papel en la dermatitis seborreica.

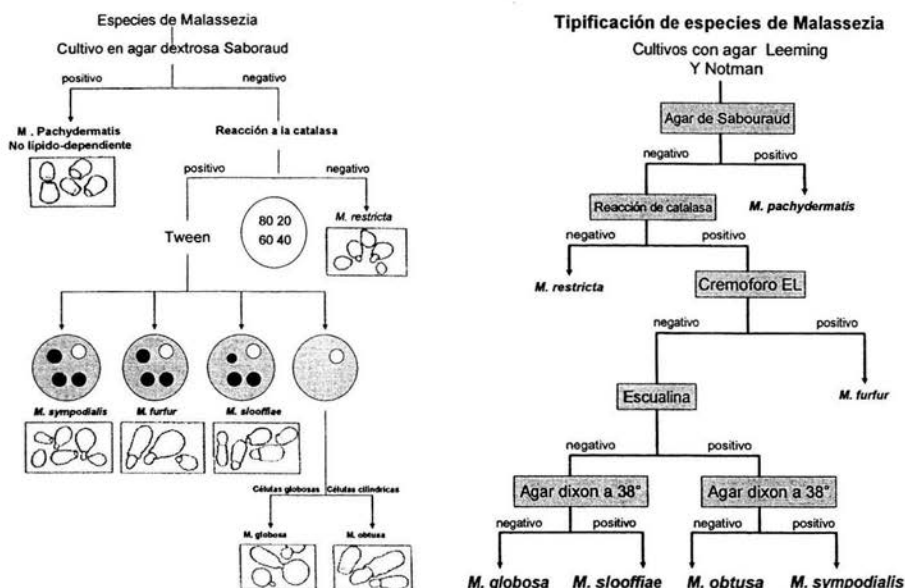


Figura 8 Pruebas fisiológicas que se utilizan para la identificación de las especies de *Malassezia*

Tomado de Faergeman Clin Microbiol Rev 2002;15:547 y J Mycol Med 1996;6:108.

Actualmente han sido descubiertas dos especies más de *Malassezia*, por lo que se consideran en la actualidad nueve especies. En el 2002, fue descrita por Sugita T y cols., una nueva cepa del género *Malassezia*, obtenida de la piel de pacientes con DA utilizando análisis de secuencias DNA ribosomal. A ésta nueva cepa se le llamó *dermatis* sp.nov.<sup>(96)</sup>. En el 2003, el mismo autor describe lo que sería la novena cepa de *Malassezia* llamada *Malassezia* japónica sp.nov., la cual fue obtenido de la piel de una paciente japonesa sana.<sup>(97)</sup>

Se han realizado cariotipos de las especies de *Malassezia* y todas tienen pequeños genomas, variando entre 6.4 y 12.6 Mb, los cuales son sorprendentemente estables entre ellas, excepto para *M. furfur* a quien se le han encontrado dos genomas diferentes.

En investigaciones epidemiológicas se ha utilizado el análisis de cariotipos para la identificación de especies de *Malassezia*, por medio de técnicas como PCR (Reacción en cadena de Polimerasa), PFGE (Pulsed Field Gel Electrophoresis), RAPD(Random Amplified Polymorphic DNA), restricción de análisis y el análisis de secuencias de nucleótidos de la subunidad larga del RNA o DNA ribosomal. Se considera que las técnicas RAPD y PCR son las mejores para la identificación de las especies de *Malassezia* en investigaciones epidemiológicas.<sup>(95,98)</sup>

#### *Clasificación taxonómica*

*Malassezia* ha quedado colocada en la división Basidiomycota, Clase: Heterobasidiomycetes, Orden: Filobasidiales, en la familia Criptocaceae, en el género *Malassezia*.<sup>(92)</sup> Comprende levaduras que se reproducen por blastoconidios. Es Gram positivo, resistente a los antisépticos y antibióticos tópicos<sup>(89)</sup>

#### *Requerimientos lipídicos*

Se ha demostrado un bloqueo en la capacidad del organismo para sintetizar ácidos grasos saturados de C12 a C16 por lo que debe haber fuentes exógenas en el medio de cultivo para que haya crecimiento de *Malassezia*. Porro y cols. en

su estudio sugirieron que la síntesis de estos ácidos grasos ocurría probablemente a nivel mitocondrial.<sup>(99)</sup>

#### *Requerimientos no lipídicos*

Se ha documentado incremento en el crecimiento de *Malassezia* en presencia de pequeñas cantidades de lípidos con glucosa/aspergina y con aspergina/tiamina/piridoxina, aunque otros estudios demuestran que no requiere de vitaminas exógenas para su crecimiento.<sup>(99)</sup>

#### *Actividad lipasa*

Algunos trabajos recientes confirman la existencia de lipasas e hidrolasas en la pared de las células de *Malassezia*, las cuales permiten su desarrollo en medios de cultivos que contienen suplementos de triglicéridos, dando lugar a la formación de ácidos grasos libres al crecer el hongo.<sup>(92)</sup> Además, se ha observado que *Malassezia* puede liberar in vitro, ácidos grasos libres de triglicéridos del sebo<sup>(100)</sup>. Otros autores refieren que sólo contribuye a la formación de ácidos grasos libres cuando la población de *Propionibacterium acnes* está de manera natural o por el uso de antibióticos.

#### *Actividad antifúngica*

Se ha reportado actividad antifúngica en contra de una variedad de hongos dermatofitos.<sup>(90)</sup> Weary<sup>(91)</sup> observó que *P. ovale* elaboraba una sustancia soluble en cloroformo y ácidos grasos libres los cuales tenían capacidad antifúngica.

#### *Estudio micológico*

El examen directo se efectúa con una cinta adhesiva transparente en la cual se observan levaduras redondas, ovales o esféricas de 4 a 8  $\mu$  y algunas gemantes, en acúmulos o racimos y filamentos cortos, sinuosos en forma de S itálica de 2 a 4  $\mu$ ; ambos elementos pueden presentarse independientemente y si lo hacen juntos dan la imagen típica de "albóndigas y espagueti".

Las estructuras fúngicas pueden observarse fácilmente si se agrega en partes iguales tinta Parker azul, ó una mezcla de azul de metileno a 50%, con ácido acético a 5%.<sup>(101)</sup>

La tinción de Albert tiene la ventaja de que dichas estructuras se tiñen de color púrpura y nos permite visualizarlas mejor. Es una técnica rápida, efectiva y fácil de realizar, que consiste en colocar una cinta adhesiva transparente sobre la lesión, posteriormente ésta se desprende y coloca con el adhesivo hacia abajo en una lámina portaobjeto; se ponen dos gotas de solución de Albert en el borde de la cinta, las que se deslizan por debajo de la misma, tiñéndose de ésta manera las hifas y levaduras, resultando fácil su identificación. Los componentes de la solución de Albert son: azul de toluidina 0.125grs, verde malaquita 0.2gr, ácido acético glacial 1ml, etanol 95% 2ml y agua destilada 110ml.<sup>(96)</sup> Serrano y cols., realizaron un estudio en pacientes con pitiriasis versicolor y demostraron que la solución de Albert es un método alternativo para teñir los elementos fúngicos comparado con la solución de hidróxido de potasio.<sup>(102)</sup>

Una técnica sencilla y fidedigna es la biopsia de superficie con cianoacrilato y tinción de PAS. Otras preparaciones que se pueden utilizar son: la tinción de Gram, KOH, el negro de clorazol o el blanco de calcoflúor.<sup>(92,101)</sup>

### *Cultivo*

Muchos trabajos se realizaron para poder cultivar *Malassezia* los cuales utilizaron diferentes sustancias como lanolina, ácido oleico, lecitina, ácido oleico y linoleico, aceite de hígado de bacalao, ácido aráquidónico solo o con estrógenos y andrógenos, vitaminas solubles en grasas, sebo humano, vérmix caseoso, etc., pero en ninguno de los medios se apreció crecimiento continuo y satisfactorio.<sup>(90)</sup>

Para el cultivo de *Malassezia* se utiliza de preferencia el medio Sabouraud con cloramfenicol y ciclohexamida adicionado con aceite de oliva al 10%, o con aceite de girasol, maíz, etc. o se puede utilizar medio Dixon. Con excepción para *M. pachydermatis* que crece en medio de rutina, las demás especies de *Malassezia* tiene requerimientos absolutos de lípidos, que se pueden obtener incluyendo en el medio ácidos grasos de cadenas largas. Se ha usado otros medios efectivos



como agar microbiótico o extracto de malta, adicionados con aceite de oliva o ácido oleico, ó el monoesterato de glicerol, Tweens, y los lípidos presentes en las sales biliares y leche de vaca (Oxgall, Difco).<sup>(91)</sup> Guého utiliza el medio descrito por Leeming y Notman, el cual contiene, entre otros ingredientes, aceite de buey, glicerol, monoesteorato de glicerol, Tween 60, y leche entera de vaca.<sup>(35)</sup>

En los medios de cultivo resulta difícil la obtención de la fase filamentosa, apareciendo generalmente sólo esbozos de filamentos. Randjandiche logra obtener filamentos largos en medio de Sabouraud con aceite de oliva; y Nazzaro-Porro utilizando medios que contienen colesterol y ésteres de colesterol.<sup>(92)</sup>

Las colonias de *Malassezia* son blanco, amarillentas, cremosas y frágiles. El pH es de 5.5 a 8.7 <sup>(90)</sup> y se desarrolla en 6 y 8 días aproximadamente. La morfología del género *Malassezia* ha sido descrita in vitro basada en cultivos obtenidos del medio Dixon modificado. *M. furfur* tiene colonias convexas, lisas con variantes rugosas. *M. sympodialis* da colonias planas o ligeramente convexas. *M. pachydermatis* da colonias convexas de superficie lisa, a veces es ligeramente rosada. *M. globosa* produce colonias de crecimiento lento, plegadas, corresponde morfológicamente a *P. orbiculare*. *M. slooffiae* presenta colonias finamente plegadas.<sup>(101)</sup>

#### *Malassezia como parte de microbiota cutánea*

La piel del recién nacido es esencialmente estéril al nacer, excepto por la flora transitoria genital de la madre. Las bacterias aparecen entre las primeras horas de vida, siendo estafilococo epidermidis el más común. La edad a la cual la piel del recién nacido se coloniza con *Malassezia* es motivo de debate en la literatura. Muchos de los datos han sido derivados de estudios de porcentajes de colonización en infantes prematuros en unidades de cuidados intensivos o de poblaciones con un amplio rango de edad, por lo que no está claro si los datos pueden ser generalizados a la población sana neonatal. El aumento en la colonización observado durante los primeros meses de vida probablemente refleja la actividad de la glándula sebácea durante este período.

Existen estudios que demuestran la presencia de *Malassezia* en los niños, algunos reportan porcentajes del 7% de los recién nacidos <sup>(100)</sup> y otros hasta el 87%, con mayor positividad de exámenes directos en lactantes de 2 a 23 meses y en mayores de 9 años (Bergbrant y Broberg). Leeming y cols. encontraron *Malassezia* en el pabellón auricular de los recién nacidos hasta cerca del mes de edad <sup>(105)</sup>, lo que puede ser explicado por la colonización en la vulva hasta en el 70.4% de las mujeres adultas. <sup>(92)</sup>

Otros estudios demuestran que la colonización de *Malassezia* es progresiva. Koseki y Takahashi encontraron *Malassezia* en el 50% en el primer día de vida y en el 80% al séptimo día de vida; otros comunican altos porcentajes de colonización por *Malassezia* en recién nacidos en UCI. Aumenta esta en un 40 a 100% entre el primer y el tercer mes de vida. <sup>(106)</sup>. Ruiz-Maldonado y cols. obtuvieron *Malassezia furfur* en niños sanos de 1 a 12 meses de edad en 53% de los casos <sup>(108)</sup>.

La colonización de *Malassezia* en adultos sanos es del 35 al 100%, con una media del 90%. El grado de variabilidad en los reportes de colonización en los individuos sanos, con dermatosis y entre diferentes países puede ser explicado por las técnicas empleadas en los estudios, incluyendo sitio de toma de muestras y edades de las poblaciones estudiadas. <sup>(103)</sup>

Se encuentra en zonas con gran cantidad de glándulas sebáceas, como piel cabelluda, frente, pliegue nasolabial, oído externo, pecho y espalda; su presencia aumenta con la edad, especialmente en la pubertad. <sup>(100,101)</sup>. Faergeman y Fredriksson realizaron un estudio donde se determinó la edad de incidencia de *P. orbiculare* y *P. ovale* en piel humana y no encontraron *P. orbiculare* en menores de 5 años pero sí hasta un 93% en niños de 15 años. Cuando un cultivo de un recién nacido fue positivo, se consideró que la madre le había "transmitido" dicha levadura, de la cual era portadora. <sup>(100)</sup>. Roberts realizó un estudio sobre la distribución de *P. orbiculare* en piel normal y encontró exámenes directos positivos en los sitios señalados en el siguiente esquema. *P. orbiculare* se encontró aumentado sobre todo en cabeza y tronco en comparación con el resto del cuerpo. <sup>(104)</sup>

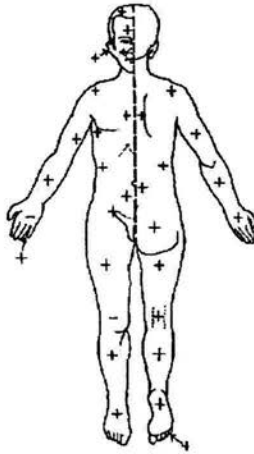


Figura 9 Distribución de Malassezia sp. Examen directo: (+)= presencia de Malassezia; (-) = ausencia de Malassezia

Tomado de Roberts SO. Br J. Derm 1969; 81: 267

En otro estudio Roberts encontró *P. ovale* sobre la piel cabelluda en el 97% y sobre el pecho del 92 a 100% de los adultos sanos. Leeming y cols. demostraron que la densidad de población de *M. furfur* fue más alta en regiones seboreicas y fueron capaces de cultivar *Malassezia* de 20 sitios diferentes del cuerpo, siendo más frecuente sobre la piel cabelluda y parte superior del tronco.<sup>(35)</sup>

*Malassezia* sp la podemos observar en la piel sana en su fase de levadura en el 97%. En el 5% puede ser aislado en su fase micelial. Se obtiene con una frecuencia ligeramente mayor en hombres sanos que en mujeres. La alta población de densidad varía entre  $10^4$  unidades formadoras de colonia(CFU) sobre el tronco y  $10^2$  UFC sobre las extremidades. Los cultivos tienden a disminuir con el incremento de la edad y se correlaciona con la disminución del contenido de lípidos de la epidermis.

Actualmente se ha reportado que *M. sympodialis* y *M. globosa* son las especies principales que se aíslan en el adulto.<sup>(103)</sup> Guého y cols. revisaron la

ecología de todas las especies de *Malassezia* y *M. sympodialis* fué la especie más común en piel sana y en piel enferma, mientras *M. slooffiae*, aislada primero de animales, se encontró ocasionalmente sobre piel humana. *M. globosa* ha sido obtenida regularmente de las lesiones de pitiriasis versicolor y dermatitis seborreica, y *M. restricta* ha sido aislada, usualmente asociada con otras especies, de la piel de cara y piel cabelluda sanas. *M. obtusa* estuvo presente en piel humana en pocos casos, como *M. pachydermatis*, una especie más adaptada a animales. Finalmente, *M. furfur* no es vista comúnmente en piel sana o en enfermedades de la piel, como había sido involucrada clásicamente.<sup>(93)</sup>

En un estudio por Kim y Kim, las especies de *Malassezia* fueron aisladas cualitativamente de varias regiones del cuerpo de voluntarios sanos en el sur de Korea. *M. restricta* fue la especie más aislada del pecho y espalda. Posteriormente, Nakabayashi realiza un estudio para identificar especies de *Malassezia* en pacientes con dermatosis y en sujetos normales. El autor encuentra que en el tronco de sujetos normales *M. globosa* se aísla en el 51%, seguida por *M. sympodialis* en un 26%. Estos resultados concuerdan con los de Leeming y cols, quienes reportan que estas dos especies parecen ser la flora normal del tronco. *M. globosa*, *M. furfur* y *M. sympodialis* fueron aislados de la piel cabelluda y cara. *M. paquydermatis* fue aislada también de piel cabelluda, pero con menor frecuencia. *M. paquydermatis*, *M. slooffiae* y *M. restricta* fueron aislados infrecuentemente de sujetos sanos.<sup>(111)</sup>

Grupta y cols, han aislado especies de *Malassezia* de individuos sanos y con dermatosis de muestras obtenidas de pacientes de Notario, Canadá y de otros países (sur de Africa, Hong-Kong, Portugal, Brasil y Hawai). En los pacientes de Canadá, *M. sympodialis* fue aislado en 25%, y *M. furfur* en el 11%. En otros países, *M. globosa* fue la especie dominante, con un 62% en los cultivos. De acuerdo con este reporte, *M. sympodialis*, *M. globosa* y *M. furfur* fueron las especies más aisladas.<sup>(35)</sup>

### *Factores predisponentes*

Los siguientes se consideran como factores predisponentes para que haya presentación de una dermatosis o una infección sistémica.

a) factores exógenos: aumento de la temperatura y la humedad, administración de glucocorticoides sistémicos, alimentación parenteral con lípidos a través de un catéter intravenoso, uso de anticonceptivos, aplicación de aceites o lubricantes en la piel, hospitalización, uso de vendajes oclusivos, uso de prendas sintéticas y la convivencia con una persona adulta que sea portadora de dicha levadura.<sup>(108,89)</sup>

b) factores endógenos: la producción del sebo sobre todo en menores de un año y en la pubertad, prematurez, bajo peso al nacer, inmunodeficiencia, personas transplantadas, predisposición genética, síndrome de Cushing, desnutrición, embarazo, infecciones crónicas, hiperhidrosis y una piel alterada.<sup>(93,101)</sup>

En la dermatitis seborreica se han mencionado como factores importantes la composición del sebo y el aumento de la alcalinidad cutánea.

Se han realizado estudios para investigar los factores que hacen que *Malassezia* actúe en algunas personas como patógenas y en otras se mantenga como saprofito. Weary sugería que algunas cepas de *P. orbiculare* mostraban una mayor tendencia a la transformación micelial y que estas podían ser capaces de producir pitiriasis versicolor en un sujeto susceptible<sup>(91)</sup>. En pitiriasis versicolor no se conoce con exactitud si la dermatosis es causa o consecuencia de la sobrepoblación fúngica. También se mencionan alteraciones en los ácidos grasos cutáneos y una disminución de la euratización con el calor, ya que se ha visto que en el 32% de la población de los países tropicales padece esta dermatosis. Además de habla de alteraciones en la inmunidad mediada por células lo que puede favorecer la enfermedad.<sup>(92)</sup> En dermatitis seborreica se ha especulado que el hongo activa la vía alterna del complemento y ocasiona inflamación y recambio epitelial excesivo al igual que en otras dermatosis inflamatorias.<sup>(101)</sup>

*La interacción de Malassezia con el sistema inmune*

a) Interacción con el sistema inmune celular: Existen varios estudios que examinan este punto. Uno de los primeros fue el de Sohnle&Collins-Lench quienes utilizaron la transformación de linfocitos(LT) y la prueba de inhibición de migración de leucocitos(LMI) con extractos de antígenos de Malassezia. Se encontró que en pacientes con pitiriasis versicolor con la prueba de LMI producían una cantidad menor del factor de inhibición de leucocitos que en controles y se llegó a la conclusión de que los pacientes con pitiriasis versicolor tenían una inmunidad celular deficiente. Estos resultados coinciden con los de Bergbrant y cols. quienes comunicaron una baja respuesta de células T en pacientes con dermatitis seborreica.

Faergemann encontró una disminución en la función de las células killer en pacientes con dermatitis seborreica. En contraste, Wu&Chern usó la prueba LT y demostró en 31 pacientes con pitiriasis versicolor "una alta respuesta linfocitaria" a Malassezia. Ashbee y cols. observaron en pacientes con pitiriasis versicolor aumento de la respuesta linfocitaria en algunas serovariantes de Malassezia y pacientes con dermatitis seborreica tuvieron una mayor respuesta linfocitaria.

b) Interacción con el sistema inmune humoral: Se han encontrado anticuerpos contra Malassezia en sanos y en pacientes con pitiriasis versicolor y dermatitis seborreica. La capacidad de Malassezia para producir anticuepos en ausencia de enfermedad sugiere su presencia como un miembro de la biota cutánea. Se han detectado IgG e IgM, pero se ha relacionado a la IgM como el anticuerpo específico contra Malassezia, los cuales varías con la edad, con títulos más bajos en mayores de 60 años. Cunninham y cols. determinaron que los niños a partir de los 2 años tenían inmunidad a Malassezia con títulos demostrados de IgG e IgM, ya que a esta edad se refleja la pobre colonización, la cual es mayor con la edad al aumentar la

colonización. Existen diferencias en estudios como lo demuestra el de Faergemann quien encontró bajos títulos de anticuerpos a *M. furfur* en niños

menores de 15 años . El estudio de Cunninham comunicó anticuerpos IgG e IgM específicos a *M. furfur* serovariante A, B y C constantes entre los 2 años y 40 años de edad, lo que indica que un cambio de una respuesta primaria (IgM) a una respuesta secundaria (IgG) no se presentaba en la pubertad.<sup>(93,109)</sup> Los títulos de anticuepos en pacientes con pitiriasis versicolor y dermatitis seborreica son controversiales, ya que existen estudios que han demostrado títulos elevados y aquellos que no demuestran diferencias en comparación con sanos.

c) Interacción con el sistema inmune no específico. Se ha demostrado que *Malassezia* es capaz de activar la vía alternativa del complemento, así como la vía clásica, pero esto varía de cepa a cepa. Se ha demostrado que es relativamente resistente a la muerte por fagocitosis (Richardson&Shanckland) con sólo un 5% de células que fagocitan *Malassezia*. Se han involucrado dos posibles mecanismos: el primero es el ácido azelaico, producido por *Malassezia*, el cual disminuye la producción de radicales de oxígeno por los neutrófilos in vitro que es un paso importante hacia la muerte celular, que es oxígeno-dependiente. La pared celular de *Malassezia* está formada por manoproteínas (75% a 80%), quitina (1% a 2%) y los lípidos (15% a 20%). Este último componente se ha implicado en la osmotolerancia, en la depresión o el bloqueo de la actividad reticuloendotelial como segundo mecanismo. Además, afecta la capacidad de los neutrófilos para destruir estas cepas.

Walters y cols. examinaron la producción de citocinas en respuesta a *Malassezia* serovariante B en pacientes con pitiriasis versicolor y encontraron una disminución en la producción de IL-1 $\beta$  de células mononucleares de sangre periférica(PBMC). Otros estudios de cultivos con *Malassezia* y PBMC han mostrado niveles bajos de IL-1 $\beta$ , IL-6 y FNT- $\alpha$ .<sup>(93,110)</sup> La mayoría de los estudios demuestran que los componentes en la pared celular tienen un papel importante en la reducción de citocinas proinflamatorias producidas por células mononucleares in vitro.

Otros estudios han demostrado una disminución en la producción de IL-2 e IFN- $\gamma$  por los linfocitos de pacientes con dermatitis seborreica.

#### *Malassezia sp. como patógeno*

Existen comunicaciones de algunos casos en niños con pitiriasis versicolor a los 12 días de nacido, 14 días, 29 días y 3.5 meses<sup>(107)</sup>. En República Dominicana se realizó un estudio retrospectivo de 5160 casos de pitiriasis versicolor, donde se encontraron 797 casos en menores de 15 años, de los cuales 92 fueron en lactantes (11%).<sup>(89)</sup>

Se han publicado datos sobre la densidad de población de levaduras (*P. orbiculare*, *P. ovale* o *Malassezia furfur*), en lesiones clínicas de pitiriasis versicolor, dermatitis seborreica, pitiriasis capitis y piel sana. Bergbrant y Faergemann no encontraron diferencias en la densidad de *Malassezia* en lesiones de DA y piel sana. McGinley y cols. reportaron una mayor densidad de *Malassezia* en pitiriasis capitis y pitiriasis versicolor que en piel normal. Heng y cols. demostraron que la densidad de *Malassezia* no fue significativamente más alta en lesiones de dermatitis seborreica que en piel normal y que el número de levaduras puede relacionarse con la severidad de la enfermedad.

Ashbee y cols. publicaron un estudio de 10 pacientes con pitiriasis versicolor, 10 pacientes con dermatitis seborreica y 10 sanos, midieron la densidad de población de cada serovariante (tronco, espalda, frente y mejillas). Demostraron que *M. sympodialis* (serovar A) fue la especie predominante sobre el tronco en todos los grupos, pero no encontraron diferencias en la distribución de las tres serovariantes sobre la frente y mejillas. La densidad de población de *M. restricta* (serovar C) fue 10 veces más alto en las lesiones de dermatitis seborreica que en piel normal. Ellos no encontraron diferencia significativa en la densidad de población total de *Malassezia*, o en las distribuciones de las tres serovariantes sobre piel lesionada y piel de control en pitiriasis versicolor o dermatitis seborreica. Estos resultados son similares a los comunicados por Cunningham.



Crespo y cols. han realizado tres estudios, el primero de ellos en 1999 donde aislan *Malassezia* en pitiriasis versicolor, dermatitis seborreica y piel sana con 75 personas en cada grupo. En pitiriasis versicolorse aisló *M. globosa* en el 84%, sola o asociada a *M. sympodialis* (39%), *M. slooffiae* (6%) y *M. restricta* (3%). En la dermatitis seborreica se encontraron *M. restricta* (63.9%) ,*M. globosa* (54.5%), *M. sympodialis* (34.6%), *M. slooffiae* ( 4%) y *M.furfur* (1.3%). En piel sana se aisló *M.sympodialis* (91.7%), *M. globosa* (5%) y *M. slooffiae* (3.3%). *M. globosa* fue encontrada en región frontal. El último estudio de 96 muestras en cada grupo, *M. globosa* se aisló en el 97% de las muestras de pitiriasis versicolor, en frente en el 12% y no se aisló de tronco. *M. sympodialis* y *M. slooffiae* se aislaron de pitiriasis versicolor y sanos en un 33 y 42%, 7 y 5%, respectivamente. Estos estudios apoyan que *M. globosa* en su fase micelial es el agente causal más frecuente de pitiriasis versicolor, mientras que *M. sympodialis* forma parte de la biota cutánea.<sup>(94)</sup>

*M. paquydermatis* es usualmente aislado de piel y mucosa de perros sanos y gatos, puede causar dermatitis crónica, otitis externa e infección nosocomial en humanos. Los trabajadores de la salud (médicos, enfermeras, etc) pueden transmitir estas levaduras de su perro a sus pacientes neonatos. Crespo y cols. realizaron un estudio de la microbiota lipofílica del conducto auditivo externo de 332 animales, con o sin otitis externa, y encontraron que *M. pachydermatis* fue la especie más aislada de perros y gatos con y sin otitis. *M. sympodialis* y *M. furfur* fueron aislados de gatos y *M. furfur* y *M. obtusa* de perros.<sup>(113)</sup> Se ha sugerido que *M. paquydermatis* en la piel humana es rara y que sólo se encuentra de manera transitoria, en algunos estudios se ha encontrado en el 16% de pacientes con dermatosis crónicas. Se han comunicado casos de infecciones en humanos: canaliculitis en un hombre de 61 años de edad, se ha aislado del tracto urinario de un paciente con enfermedad granulomatosa crónica y de una herida cutánea de un hombre de 67 años de edad.<sup>(114)</sup>

Las especies de *Malassezia* bajo la influencia de factores predisponentes puede volverse patógeno y estar asociado con varias enfermedades como

pitiriasis versicolor (92,93,94,95,100, 115,116,118,119,140,141), foliculitis (92,93,100,123,126), dermatitis seborreica (92,93,100,108,120,121,140), algunas formas de papilomatosis confluyente y reticulada (92,93,100,123,126), Psoriasis (92,93,100,123,126,140), pustulosis neonatal (7,103) e infección sistémica en recién nacidos de bajo peso con alteraciones inmunológicas y en adultos inmunocomprometidos quienes han recibido infusión parenteral de lípidos. Malassezia también puede ocasionar peritonitis en enfermos sometidos a diálisis y pueden colonizar el saco lagrimal causando dilatación y obstrucción. Puede ser causa de blefaritis, de intertrigos y otras. (92,93,100,124,125,126,140)

#### Dermatitis atópica y Malassezia

El papel de Malassezia en la DA es motivo de controversia. Los siguientes puntos apoyan en papel de Malassezia en la DA:

- a) Existe un incremento en la incidencia de "prick test" positivos con extractos de Malassezia,
- b) Tienen anticuerpos IgE específicos a Malassezia,
- c) Son positivos a Malassezia cuando se realizan pruebas epicutáneas y,
- d) Mejoran cuando son tratadas con ketoconazol oral.

1. Distribución de las especies de Malassezia: En un estudio Malassezia se aisló de piel con lesiones de pacientes con DA y de piel sana de la misma región. Los cultivos no difirieron entre pacientes con piel sana o con lesiones, pero si hubo diferencias entre los grupos de edad; los cultivos fueron positivos en 5 a 15% en niños de 10 años y un 65 a 100% de 11 a 20 años de edad.<sup>(127)</sup>

Nakabayashi y cols. identificaron especies de Malassezia de pacientes japoneses con dermatitis atópica, dermatitis seborreica, pitiriasis versicolor y de sujetos normales. M. globosa se aisló en un 22%, M. sympodialis 10%, M. furfur 3%, M. paquydermatis, M. restricta y M. obtusa fueron aislada en pocos casos de piel normal. En los pacientes con DA, M. furfur fue más frecuentemente aislada de piel con lesiones (21%), que de piel sana (11%). Se

aislaron *M. furfur* (35%) y *M. globosa* (22%) más frecuentemente de piel con lesiones de la cara en comparación con sujetos normales y con más frecuencia en pacientes con dermatitis seborreica. *M. globosa* fue aislada más frecuentemente de lesiones de pitiriasis versicolor, pero este autor la encontró en un 51% en sujetos normales, por lo que refiere que sus resultados indican que un aumento en el crecimiento de *M. globosa* causa las lesiones de pitiriasis versicolor. *M. sympodialis* predominó en pitiriasis versicolor, dermatitis atópica y en sujetos normales.<sup>(111)</sup> Las diferencias en los resultados de Gupta y cols. refleja la diferencia de la población de pacientes a los que se les tomó la muestra, Norteamericanos vs Japoneses.

Gupta y cols. realizan un estudio en pacientes con dermatitis seborreica, pitiriasis versicolor, dermatitis atópica, psoriasis y en sanos. Se encontró que *M. sympodialis*(51%) fue el agente predominante en sujetos sanos y en pacientes con pitiriasis versicolor y dermatitis atópica, mientras *M. globosa*(18%) fue la especie predominante en pacientes con dermatitis seborreica y psoriasis. *M. furfur* y *M. obtusa* fueron cada una cultivada en el 10% y *M. sloffiae* en sólo 3%. El desarrollo de colonias de *Malassezia* fue mayor en sanos y en pacientes con pitiriasis versicolor y menor en pacientes con dermatitis seborreica, DA y psoriasis. Estos resultados fueron estadísticamente significativos.

La especie *M. globosa* fue obtenida de la piel cabelluda, frente y tronco y menos en extremidades, mientras que *M. restricta* y *M. sooffiae* fueron obtenidas solo de piel cabelluda y frente. Entre los individuos sanos y pacientes con DA y pitiriasis versicolor, *M. sympodialis* afecta más la frente y piernas. Las variaciones en la colonización de *Malassezia* de piel con lesiones y piel sana no es clara, en ciertas dermatosis se ha demostrado que los lípidos cutáneos difieren en su composición de los lípidos de la piel normal.

Existen diferencias entre los diferentes países que presentan estudios lo que refleja las diversas técnicas empleadas en aislar *Malassezia*, así como factores del individuo (inmunológicos) y factores externos (remedios caseros, detergentes sintéticos, shampoos con antifúngicos).<sup>(117)</sup>

Broberg y cols. demostraron la colonización por *P. ovale* en 5-15% en niños de 0 a 10 años y un 65-90% en pacientes de 11 a 21 años, independientemente de si el niño tenía manifestación de atopia en piel o en otros sitios (rinoconjuntivitis, asma). El autor concluyó que la DA per se no predispone a colonización con *P. ovale*, pero que el uso de emolientes puede promover su crecimiento.<sup>(127)</sup>

En el estudio multicéntrico Sweden se tomaron muestras de 125 pacientes con DA, 16 con dermatitis seborreica y 30 individuos sanos de control. Los cultivos fueron positivos en 56% de los pacientes con DA, 88% de los pacientes con dermatitis seborreica y 83% de los sujetos control. En pacientes con DA, *M. sympodialis* fue cultivado en 40%, *M. obtusa* en 25%, *M. globosa* en 23%, *M. sloffiae* en 6%, *M. furfur* 4% y *M. restricta* en 2%. Se cultivó *M. obtusa* y *M. sympodialis* en un 30% respectivamente en pacientes con dermatitis seborreica.

Sugita y cols. compararon la colonización cutánea de especies de *Malassezia* en pacientes con DA y sujetos sanos utilizando análisis molecular (PCR). El DNA específico de *Malassezia* fue detectado en todos los pacientes con DA (32 pacientes). *M. globosa* y *M. restricta* fueron detectados en aproximadamente el 90% de estos pacientes, *M. furfur* y *M. sympodialis* se detectaron en 40% de los casos. En sujetos sanos, el DNA de *Malassezia* fue detectado en 78% de las muestras, *M. globosa*, *M. restricta* y *M. sympodialis* fueron detectados entre 44 a 61% y *M. furfur* fue encontrado en el 11% de los sujetos sanos. Los autores mencionan que la biota cutánea de pacientes con DA muestra gran diversidad en comparación con sujetos sanos, con un promedio de 2.7 especies detectadas en cada individuo a diferencia de los sujetos sanos con 1.8.<sup>(128)</sup>

2. "Prick test" para hipersensibilidad tipo I: Los estudios realizados en pacientes adultos con DA localizada a cabeza y cuello muestran "prick test" positivos desde el 23% (Broberg y cols.) hasta el 84% (Wessels y cols.). Se ha encontrado que la positividad del prick test es directamente proporcional a la

severidad de la DA. No se han encontrado "prick test" positivos en pacientes con otras formas de atopia (rinitis, asma).

En pacientes con DA con localización fuera de cabeza y cuello se han encontrado "prick test" positivos desde un 6% hasta un 45%.<sup>(35)</sup>

Rokugo y cols, observaron que los resultados de los "prick test" varían de acuerdo a la edad de los pacientes. En pacientes con DA menores de 10 años, 39% fueron positivos, mientras que en mayores de 10 años fue de 64%. Broberg y cols. aislaron *Malassezia* en niños con DA en 23%, y observaron que 1 de 15 pacientes en el grupo de edad de 0 a 5 años fue positivo a "prick test" comparado con el 40% de 16 a 21 años.

En otro estudio Rokugo y cols estudiaron pruebas "atopy patch" (APT) y "prick test" a extractos de *P. ovale* en pacientes con DA y encontraron que 64% pacientes fueron positivos a ATP comparado con 3% de sanos. El 71% de pacientes con DA mostraron "prick test" positivos. Con los resultados se concluyó que *P. ovale* corresponde a un alérgeno del medio ambiente en la exacerbación de las lesiones en la DA.<sup>(129)</sup>

3. Anticuerpos IgE específicos a especies de *Malassezia*: Se han reportado anticuerpos IgE por RAST y "prick test" contra *Malassezia* con más frecuencia en pacientes con DA que en otras enfermedades atópicas<sup>(127)</sup>. En el estudio de Broberg y cols. se encontraron anticuerpos IgE específicos en 8 niños con lesiones en piel de DA, 5 entre 16 y 21 años, y solamente un paciente con rinitis/asma. En otro estudio con pacientes de 4 a 16 años de edad con DA, el 22% de los pacientes tenían anticuerpos IgE contra *Malassezia*. En estos pacientes, la DA era grave y generalizada que en aquellos sin anticuerpos IgE. La distribución de cabeza y cuello de la DA fue la más frecuente y estos pacientes tenían una positividad a edades más tempranas.

En adultos con DA y de localización de cabeza y cuello, Back y cols, observaron que el 44% tenían anticuerpos IgE específicos contra *Malassezia*.<sup>(35)</sup> y Kim y cols. los demostraron en el 68%. Sin embargo, los

estudios de van der Valk y Broberg no encontraron anticuerpos IgE en estos pacientes.<sup>(127)</sup>

Mayser y Gross han estudiado la presencia de IgE específica contra varias especies de *Malassezia*. Se encontró que pacientes con DA presentaban anticuerpos IgE específicos en el 35% contra uno o varios alérgenos, con un mayor número de casos en pacientes que presentaban una topografía de cabeza y cuello. En niños la sensibilización de *Malassezia* estuvo relacionada con la actividad de la DA y el prurito. Se encontró que *M. sympodialis* es más común sobre la piel de pacientes con DA.<sup>(130)</sup>

Nordvall y Johansson midieron anticuerpos IgE a *P. orbiculare* con RAST en el suero de 131 niños con DA y observaron positividad en 26 casos. Hubo una relación significativa entre los niños con RAST positivo y DA recurrente. Diez de los 15 niños con DA recurrente presentaban anticuerpos IgE a *P. orbiculare* y una IgE sérica total mayor de 500kU/l. La fuerte relación entre DA y la ocurrencia de anticuerpos IgE a *P. orbiculare* indica que estos anticuerpos pueden ser patológicamente importantes en algunos pacientes con DA.<sup>(131)</sup>

Se han comunicado estudios en niños con DA y anticuerpos IgE a *Cándida*, *T. rubrum* y *Estafilococo aureus*. Los niños con DA y uno o más RAST positivos tuvieron una DA grave, con un curso más crónico, con una distribución de cabeza y cuello comparado con los niños sin anticuerpos IgE. El prurito severo nocturno fue lo que caracterizó a los casos positivos a *P. orbiculare*. El autor concluye que la sensibilización a *P. orbiculare* en niños puede llevar a un DA del adulto con un mal pronóstico.<sup>(132)</sup>

Zargari y cols. realizaron un estudio con pacientes que tenían DA y se encontró que de 96 pacientes adultos, 70 de los pacientes tenían anticuerpos IgE a *M. sympodialis*. Los anticuerpos IgE de las especies de *Malassezia* fueron medidos e inhibidos por inmunoblot para investigar si *M. sympodialis* contenía todos los componentes alérgicos presentes en las otras especies de *Malassezia*. Los autores refieren que el uso de solo una especie de *Malassezia* no es suficiente para detectar todos los pacientes IgE

sensibilizados a esta, por lo que debe obtenerse una preparación óptima de alergen<sup>os</sup>.<sup>(133)</sup>

En conclusión, los anticuerpos IgE específicos a *Malassezia* fueron encontrados desde un 20 hasta un 100% de los pacientes con DA. La prevalencia es más baja en niños, alta en adultos y en pacientes que tienen una DA en cabeza y cuello.

4. Caracterización de antígenos: Tres componentes de alergen<sup>os</sup> de *Malassezia* fueron identificados utilizando anticuerpos monoclonales. Dos de ellos, son proteínas de 67 kDa y de 37kDa, y uno de 14 kDa de origen probablemente de carbohidratos. De acuerdo a Zargari y cols., el componente de 14 kDa puede ser encontrado también en *Cándida*. Se han encontrado que los carbohidratos, proteínas o mananas-proteínas pueden actuar como alergen<sup>os</sup>.

Se han realizado otros estudios sobre el tema y se han encontrado otros antígenos con pesos moleculares de 60, 86, 76, 67,28,18, 17 y 13 kDa.<sup>(35, 129, 130)</sup>

Mayser y Gross en su estudio determinaron los pesos moleculares de los principales epít<sup>o</sup>p<sup>o</sup>s de *M. sympodialis* y *M. furfur* en el suero de pacientes con DA. Los pesos moleculares de las bandas más importantes encontradas fueron 12,22,30,37,40,58,79,92, 99 ,y 124 kDa para *M. sympodialis* y 15, 25, ,27, 43, ,58, 92, 99 ,y 107 kDa para *M. furfur*. Sin embargo, estos epít<sup>o</sup>p<sup>o</sup>s no coinciden con los sitios de unión reportados en la literatura.<sup>(130)</sup>

Los genes de 9 alergen<sup>os</sup> de *Malassezia* Mal 1-9 han sido identificados y clonados. Yaseuda y cols. han aislado dos alergen<sup>os</sup> recombinantes mayores llamados Mal f 2 y Mal f 3; Onishi ha asilado el alérgeno recombinante Mal f 4. Recientemente, Rasool asiló y caracterizó Mal f 7, Mal f 8 y Mal f 9.<sup>(35,134)</sup>

Koyma y cols. determinaron tres componentes de *M. globosa*. Estos antígenos fueron llamados Mal g 46<sup>a</sup>, Mal g 46b, y Mal g 67. El antígeno que predominó fué Mal g 46b en el 69%, el cual reacciona sólo con suero de pacientes con DA y no en pacientes con dermatitis seborreica, pitiriasis versicolor, urticaria crónica y en sujetos controles.<sup>(35)</sup> El mismo autor estudió

los componentes antigénicos para IgE en *M. furfur*, *M. globosa*, *M. restricta*, *M. slooffiae* y *M. sympodialis* en suero de pacientes con DA. Se reconocieron componentes que mostraban un peso molecular de 43-46kDa para *M. slooffiae*, 12-22 kDa para *M. sympodialis*, 35-40 KdA para *M. restricta*, 45-50kDa para *M. globosa*, y de 67-72 kDa para *M. furfur*. Estos resultados indican que especies de *Malassezia* presentan componentes antigénicos especie específicos al igual que anticuerpos IgE.<sup>(135)</sup>

6. Respuesta celular: En paralelo a los "prick test", los ATP han sido interpretados para investigar la respuesta de hipersensibilidad retardada a especies de *Malassezia* en pacientes con DA.

Tengvall-Linder y cols. usaron APT en pacientes con DA, 8 de 15 pacientes adultos tuvieron resultados positivos a extractos de *Malassezia*.

En el estudio de Swedish, los pacientes con DA, presentaron reacciones positivas en el 38% de los pacientes con DA, 7% de pacientes con dermatitis seborreica, y en ningún paciente control.

Johansson y cols. investigaron la reactividad a través de pruebas cutáneas y de medición de IgE específica en suero a tres alérgenos recombinantes de *Malassezia* (rMal s 1, rMal s 5, rMal s 6) y a extractos de *M. sympodialis*, en 132 adultos con DA. El 67%(88) de los pacientes tenían una reacción positiva a uno de los alérgenos de *Malassezia* y a una de las pruebas. En los pacientes positivos *M. sympodialis* mostró niveles elevados en suero de IgE específica en 55% y reacciones positivas a ATP en 41% de los pacientes con localización de cabeza y cuello.<sup>(134)</sup>

Kröger y cols., encontraron una síntesis aumentada de IL-4 e IL-10 y una disminución de IL-2 e IFN- $\gamma$  en pacientes con DA y RAST positivo a anticuerpos séricos específicos IgE contra *P. ovale* comparado con sanos. La síntesis de IgE fue más alta en pacientes con DA y con RAST+ a anticuerpos IgE específicos en suero.<sup>(136)</sup>

La respuesta proliferativa de células mononucleares en sangre periférica (PBMC) a *Malassezia* ha sido estudiada en 10 pacientes con DA con anticuerpos



IgE séricos específicos y en 6 adultos controles sin estos anticuerpos. La respuesta de PBMC a *Malassezia* fue significativamente más alta en el grupo con DA que en el grupo control. Se encontraron altos niveles de IL-4 e IL-5 y una alta relación de IL-4/IFN- $\gamma$  en pacientes con DA que en sujetos sanos. Estos resultados indican que las especies de *Malassezia* pueden intervenir en el proceso inflamatorio de la DA.<sup>(35)</sup>

En estudios por Buentke y cols. se ha demostrado que la interacción de *Malassezia* y células dendríticas humanas inmaduras promueve una respuesta inmune "Th2-like", IL-1 $\beta$ , FNT- $\alpha$  e IL-18, pero poco o nada de IL-10 o IL-12p70. Otro estudio realizado por el mismo autor en la piel con lesiones de pacientes con DA y de piel biopsada con positividad a ATP demostró que *Malassezia* afecta la interacción entre células dendríticas y células NK, disminuyendo la función de inducir muerte celular en estas últimas.<sup>(137)</sup>

Se han detectado anticuerpos IgE específicos contra *Malassezia* y *Cándida albicans* en pacientes con DA y en pacientes controles. Los títulos de IgE específica fueron más altos para *Malassezia* que para *C. albicans*. Realizando pruebas con fitohematoglutina se observa que *C. albicans* induce IL-5 y *Malassezia* IFN- $\gamma$ . Pero existen estudios con resultados contrarios como el elaborado por Savolainen y cols.<sup>(35)</sup>

Watanabe y cols estudiaron las especies de *Malassezia*: *M. sympodialis*, *M. paquydermatis*, *M. furfur* y *M. slooffiae*, y las citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, proteína quimiotáctica de monocitos-1(MPC-1), y el FNT- $\alpha$ . La producción de citocinas por queratinocitos fue baja con *M. furfur*. Las otras especies de *Malassezia* produjeron IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 y FNT- $\alpha$  mientras que los niveles de MPC-1 fueron bajos. Los niveles de citocinas fueron más altas para *M. paquydermatis*.<sup>(138)</sup>

7. Tratamiento: En un estudio realizado por Gupta y cols. encontraron *in vitro* la susceptibilidad a las siete especies de *Malassezia* contra los azoles, ketoconazol, itraconazol, voriconazol y terbinafina. Todas las especies de *Malassezia* fueron altamente sensible a todas las drogas de azoles. Sin embargo, solamente *M. paquydermatis* y *M. sympodialis* fueron altamente sensibles a Terbinafina.<sup>(139)</sup>

Se ha comunicado que el ketoconazol sistémico y tópico es efectivo en pacientes con DA. Esto es en parte causado por los efectos fungistático sobre *Malassezia*. También se le han encontrado efectos inmunomoduladores, como la inhibición en la síntesis de leucotrienos en leucocitos polimorfonucleares, o la inhibición de radicales libres de oxígeno en macrófagos.

En el estudio de Kanda y Watanabe en pacientes con DA y ketoconazol se observó que el aumento de IL-4, incrementa el AMPc intracelular por activación de su síntesis por la adenil ciclasa lo cual se produce en la superficie de las células B; el incremento fue más grande en las células de pacientes con DA que en controles sanos. En otro estudio los mismos autores encontraron que el ketoconazol puede indirectamente suprimir las células B clase IgE por inhibición en la producción de citocinas.<sup>(140)</sup> Para algunos autores este efecto anti-inflamatorio en general es más importante que el antifúngico. En un estudio realizado por Van Cutsem se encontró que el Ketoconazol es equivalente a la hidrocortisona al 1%. (Citado por Tolleson<sup>108</sup>).

Se han realizado estudios doble-ciego en pacientes con DA tratados con ketoconazol con resultados satisfactorios, con buena respuesta clínica así como disminución de los niveles de IgE total a *Malassezia* (Back y Bartosik, Clemmensen y Hjortjr, Lintu y cols.)<sup>(141)</sup>

Broberg y Faergemann realizaron un estudio doble ciego en 53 pacientes con DA de cabeza y cuello durante 6 semanas, divididos en dos grupos, a uno de ellos se les dio miconazol más hidrocortisona en crema y ketoconazol shampoo, y al otro hidrocortisona en crema y placebo en shampoo. Los resultados mostraron disminución de *P. ovale* con el tratamiento antimicótico, pero estadísticamente no fué significativo. Este estudio no fue capaz de determinar si los antimicóticos tópicos pueden actuar profilácticamente, como ha sido demostrado en la dermatitis seborreica.<sup>(139)</sup> En otro estudio controlado doble-ciego se observó el efecto de la hidrocortisona y miconazol, comparado con hidrocortisona sola en el tratamiento de la DA, no se encontraron diferencias significativas y ambos tratamientos fueron efectivos.

Se han utilizado Itraconazol en pacientes con DA con resultados benéfico al igual que con bifonazol tópico.<sup>(35)</sup>

Faergemann menciona que el número de tratamientos utilizados en la terapia antifúngica es pequeño, y se necesitan estudio bien conducidos, controlados y doble-ciego para confirmar que la terapia antifúngica es benéfica en el tratamiento de algunos pacientes con DA,

La mayoría de los estudios realizados con pruebas cutáneas y determinación de anticuerpos IgE específicos apoyan la relación de Malassezia y DA, especialmente en el adulto con topografía de cabeza y cuello.

## **PROTOCOLO DE ESTUDIO**

### ***Planteamiento del problema:***

¿La piel del niño con DA es más fácil de colonizar por *Malassezia* que la piel de niño sano ?

### ***Hipótesis:***

Ha.- Las características de la piel del niño con DA favorece la colonización de especies de *Malassezia* con mayor frecuencia que la piel de niños sanos

Ho.- No existe diferencia en la frecuencia de colonización de especies de *Malassezia* en los niños con dermatitis atópica comparada con niños sanos

### ***Objetivo general:***

- Determinar la colonización de *Malassezia* en piel de niños con DA, y en niños sanos menores de 5 años que acudan al Centro Dermatológico Pascua en el período comprendido del 1 Agosto del 2003 al 28 de Febrero del 2004

### ***Objetivos específicos:***

- Evaluar los aspectos clínicos, y epidemiológicos de los niños con DA (sexo, edad, origen, morfología y topografía de las lesiones, grado de severidad)
- Determinar los aspectos epidemiológicos de los niños sanos(edad, sexo)
- Determinar por medio del estudio micológico (examen directo y cultivo) colonización de *Malassezia* en piel de niños sanos y con DA.

- Tipificar a partir de los cultivos las especies de *Malassezia* por su morfología y estudios fisiológicos (reacción a la catalasa, ureasa y asimilación de Tween)
- Determinar si existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos
- Describir los hallazgos del grupo con exámenes directos positivos
  - Por grupo
  - Edad
  - Topografía
  - Estructuras al examen directo
  - Cultivos
  - En casos con DA relacionar con el grado de severidad clínica

**Material y Método:**

**Tipo de estudio**

Descriptivo, prospectivo, transversal, comparativo de casos y controles

**Casos:**

Se incluyeron 90 niños con diagnóstico clínico de DA de acuerdo a los criterios mayores y menores de Hanifin y Rajka.

**Controles:**

Se estudiaron 90 niños sanos menores de 5 años que acompañaron a sus familiares a la consulta del Centro.

**Metodología:**

Se incluyeron a todos los pacientes menores de 5 años de edad con diagnóstico de DA y sanos que acudieron a la consulta externa de este centro. El investigador informó al padre o tutor sobre el padecimiento y en qué consiste el estudio; si el padre de familia o tutor aceptó que su hijo ingrese al estudio se registraron sus datos en el cuaderno de trabajo (Anexo 1) y se solicitó que se

firmara la hoja de consentimiento. Se realizó una solicitud de estudio micológico y se tomó control iconográfico. Se procedió a tomar tres muestras de piel con cinta adhesiva en frente, región esternal y pliegue antecubital derecho. Se pegaron en portaobjetos y se rotularon. En seguida se realizó raspado con hoja de bisturí de las mismas áreas y se obtiene la muestra en un portaobjetos el cual también se rotula.

En el servicio de Micología se registra al paciente en el libro diario y se le asigna un número. Las muestras se procesaron y los exámenes directos se les aplicó solución de Albert y tinta azul Parker las cuales se observan al microscopio para determinar si hay o no colonización por *Malassezia*. La otra muestra se cultivo en medio Micosel agar adicionado con aceite de oliva al 10% en cajas de petri y el resultado se obtuvo en 8 días. Los resultados fueron anotados en el cuaderno del trabajo y en el libro diario de micología. Se les indicará a los pacientes que continúen asistiendo a sus citas con su médico en el consultorio correspondiente.

Los cultivos positivos se enviaron al laboratorio de Microbiología y Micología del UNAM para tipificar las especies de *Malassezia* por morfología y estudios fisiológicos. Inicialmente se sembraron en agar Dixon modificado y se incubaron a 32°C de 7 a 10 días. Posteriormente se realizaron exámenes macroscópicos observando la forma, tamaño, la superficie y el borde de la colonia. A partir de caldo Dixon (el cual se incubaba a 32°C durante 10 días) se hace examen microscópico, se realiza tinción de Gram y se observa el tamaño, la forma, tipo de gemación y el ancho del cuello de la gemación.

Las pruebas fisiológicas se hicieron a partir del agar Dixon, se observó el crecimiento de las colonias en agar Dextrosa-Sabouraud. Posteriormente se hace la prueba de la catalasa, la prueba de la urea y se cultivan en agar Dixon adicionado en tween 20, 40, 60 y 80, valorando la capacidad de crecimiento a 32°C y 37°C.

**Crterios de inclusión:**

Grupo de estudio:

- 1) pacientes que acudan al CDP con diagnóstico de DA, con cualquier grado de severidad de la DA
- 2) menores de 5 años;
- 3) ambos sexos;
- 4) niños cuyos padres firmen la carta de consentimiento de su ingreso al protocolo de estudio.

Grupo control:

- 1) niños sanos;
- 2) menores de 5 años,
- 3) ambos sexos;
- 4) niños cuyos padres firmen la carta de consentimiento de su ingreso al protocolo de estudio.

**Crterios de exclusión:**

- 1) pacientes que presenten tratamientos previos con esteroides y antimicóticos 2 semanas previas;
- 2) niños cuyos padres no acepten que éstos ingresen al protocolo de estudio.

**Crterios de eliminación:**

- 1) pacientes que no acudan a su cita para la toma de muestra;
- 2) niños que no cooperen en la toma de muestras.

**Definición de variables:**

Variable independiente

Variable	Definición conceptual	Definición operacional.	Escala	Unidad de medida
Examen directo	Observación directa al microscopio de una muestra de piel	Muestra en solución de Albert y tinta Azul Parker	Ordinal	blastoconidios o filamentos cortos
Cultivo	Cultivo de una muestra de piel bajo condiciones controladas y en un medio adecuado.	Cultivar la muestra en medio Micosel agar + 10% de aceite de oliva	Ordinal	colonias blanco amarillentas, cremosas

**Variable independiente**

Variable	Definición conceptual	Definición operacional.	Escala	Unidad de medida
Colonización por Malassezia	Presencia de blastoconidios filamentos cortos o colonias cremosas, blanco-amarillentas	Examen directo de muestra de piel con cinta adhesiva de la lesión o cultivo	Nominal	Positivo ó Negativo

**Variables concursantes**

Variable	Definición conceptual	Definición operacional.	Escala	Unidad de medida
Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento	Edad en años en el momento del estudio	Continua-proporcional	Años
Sexo	Constitución orgánica que distingue masculino y femenino	Se registra con base al sexo de asignación social	Nominal	Femenino Masculino
Topografía	Sitio anatómico referido del cuerpo	Sitio anatómico en el que se toman las muestras.	Nominal	Frente Pliegue I.D. R. external
Dermatitis atópica (DA)	Dermatosis reaccional pruriginosa, crónica, y recidivante, de etiología multifactorial, manifestada por eccema agudo o crónico que afecta principalmente los pliegues	Se diagnosticará de acuerdo a los criterios de Hanifin y Rajka.	Nominal	Presente Ausente
Severidad de la DA	Grado de afección de la piel	Se valorará al paciente mediante escala IGA antes de tomar las muestras	Ordinal	0 I II III IV V**

- 0 No presenta signos inflamatorios de DA \*\*
- I. Sólo con eritema apenas perceptible, pápulas/ infiltración
- II. Leve, eritema, pápulas/ infiltración
- III. Moderado eritema, pápulas/ infiltración
- IV. Severo eritema, pápulas/ infiltración
- V. Muy severa, con eritema, pápulas/ infiltración con exudado y costras.



**Plan de análisis:**

**Análisis descriptivo**

Los datos obtenidos de las diversas variables involucradas en el estudio se analizarán a través de medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Los resultados de las variables estudiadas serán presentadas por medio de proporciones o porcentajes, tablas de contingencia, gráficas de barra y pastel.

**Análisis estadístico**

Como las observaciones del estudio corresponden casos y controles donde la mediciones se realizaron en escala nominal con valores dicotomicos, la prueba de elección para comprobar las hipótesis establecidas es la  $X^2$  (chi cuadrada), con una probabilidad de error menor a 5% y dos grados de libertad.

**Algoritmo**

1. Determinar el número de pacientes que presentan Colonización por *Malassezia sp* y de los que no lo presentan en los grupos de casos y controles.
2. Colocar los resultados del examen directo a través de la razón de momios (odds ratio OR) o razón del producto cruzado de las frecuencias observadas ( $F_o$ ) de los casos y controles.

Colonización por <i>Malassezia sp</i>	No presente	Si presente	Total
Casos	A	B	A+B
Controles	C	D	A+B
Total	A+C	B+D	GT

3. Calcular las frecuencias teóricas de cada casilla ( $Fa=(a+c)(a+b)/GT$ )
4. Calcular las diferencias entre los valores observados con respecto a los teóricos ( $Fo - Ft$ )
5. Elevar al cuadrado las diferencias y dividir las entre el valor teórico de la casilla correspondiente.
6. Obtener la sumatoria de los valores anteriores, que es el estadístico  $X^2$

$$X^2 = \sum \frac{(Fo-Ft)^2}{Ft}$$

7. Calcular los grados de libertad (renglones-1)(columnas -1)
8. Comparar el valor de  $X^2$  con los valores críticos teóricos de  $X^2$  de acuerdo a los grados de libertad y el nivel de significancia menor a 0.05
9. Se determina si se acepta o rechaza la hipótesis **H<sub>a</sub>**
10. Se interpreta clínicamente los resultados

*Consideraciones éticas:*

A cada padre de familia o tutor del paciente se le explicará en qué consiste el estudio, el cual no causará ningún daño al paciente y se pedirá firmar una carta de consentimiento. Se le proporcionará una copia de la misma. (Anexo 2)

Se les asignará una cita a los pacientes para que acudan por su resultado. Los niños con DA incluidos en el estudio podrán continuar su seguimiento en el consultorio que les corresponde.

## RESULTADOS

### Sexo

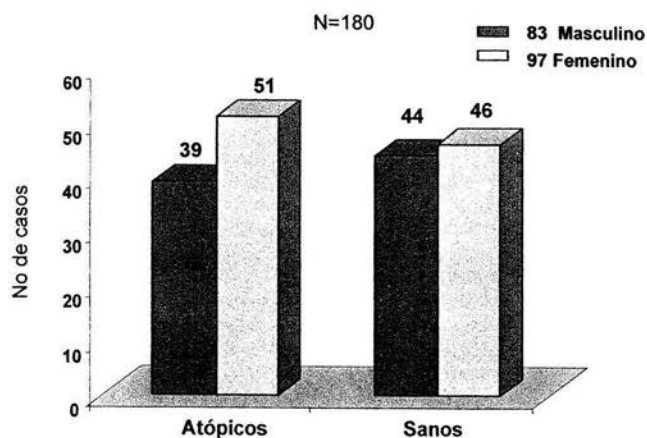
Se incluyeron 180 niños menores de 5 años, noventa con diagnóstico de dermatitis atópica y 90 sanos. De los 90 niños con DA, treinta y nueve (43.3%) correspondió a hombres y 51 mujeres (56.7%). De los 90 sanos, 44 (48.9%) fueron hombres y 46 (51.1%) mujeres

Tabla 1 Distribución de niños con DA y sanos según el sexo

Sexo	Atopia	Sanos	Total	%
Masculino	39	44	83	46%
Femenino	51	46	97	54%
Total	90	90	180	

Fuente: consulta externa del CDP

En los 2 grupos, las mujeres (54%) obtuvieron el mayor porcentaje en comparación con los hombres (46%).



Fuente: Laboratorio de Micología del CDP

Gráfica 1 Distribución de niños con DA y sanos según el sexo

## Edad

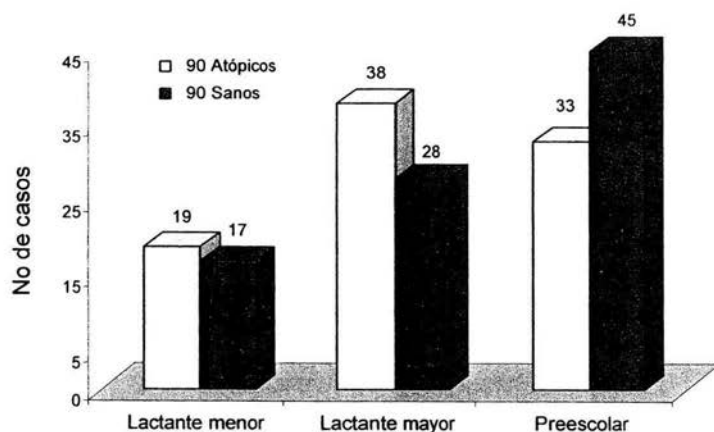
Se incluyeron niños desde 2 meses a 5 años de edad. Con una distribución semejante entre ambos grupos, encontrando un promedio de 2.2 en el grupo de atopia y de 2.4 años en el grupo de niños sanos

Se realizó una distribución de los atópicos y sanos de acuerdo a la edad pediátrica en lactantes menores, lactantes mayores y preescolares. De los niños con DA la mayoría de casos correspondió a los lactantes mayores con un 42%(38), seguido por los preescolares en el 37% (33) y los lactantes menores 21% (19). Del grupo de niños sanos el 50% (45) correspondió a los preescolares , el 31% (28) a los lactantes mayores y sólo un 19% (17) a los lactantes menores.

Tabla 2 Distribución por grupos de edad de niños con DA y sanos

Edad en años	Atopia	%	Sanos	%	Total
Lactante menor	19	21%	17	19%	36
Lactante mayor	38	42%	28	31%	66
Preescolar	33	37%	45	50%	78
Promedio	2.2		2.4		

Fuente: Laboratorio de Micología, CDP.



Fuente: Laboratorio de Micología del CDP

Gráfica 2 distribución por grupos de edad de niños con DA y sanos

**Colonización de Malassezia**

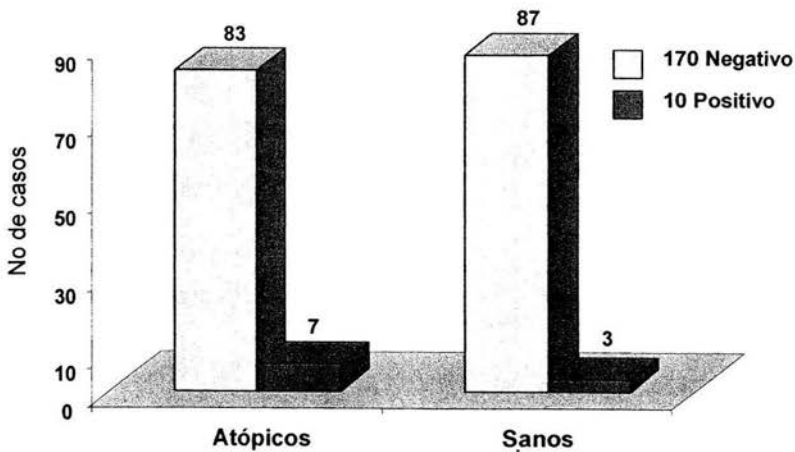
**Exámen directo**

De los 180 pacientes, el exámen directo fué positivo para Malassezia en 10 (6%) pacientes únicamente. De los 90 casos con DA resultaron positivos 7 casos (7.70%). Del grupo de niños sanos se encontraron 3 casos (2.2%) con examen directo positivo.

Tabla 3 Examen directo en pacientes con DA y sanos

Casos	Exámen directo		Total	%
	Atopia	Sanos		
Negativo	83	87	170	94%
Positivo	7	3	10	6%
Total	90	90	180	

Fuente: Laboratorio de Micología, CDP.



Fuente: Laboratorio de Micología del CDP

Grafica 3 Examen directo en pacientes con DA y sanos

### **Estructuras de Malassezia**

De los 10 casos con exámenes directos positivos predominaron las levaduras redondas. Se observaron en 7 (70%) casos, cinco atópicos y 2 sanos. En 2 niños (20%) se observaron abundantes levaduras redondas y algunas gemantes y sólo en uno (10%) se apreciaron levaduras ovaladas, grandes y con filamentos anchos, gruesos y cortos en forma de "s" *itálica*.

Tabla 4 Estructuras de Malassezia que se encontraron en el examen directo

Estructuras de Malassezia	Atópicos	Sanos	Total
Escasas levaduras redondas	5	2	7
Abundantes levaduras redondas, ovaladas y algunas gemantes	1	1	2
Escasa levaduras redondas con filamentos anchos, gruesos y cortos en forma de "s" cursiva	1	0	1
Total	7	3	10

Fuente: Laboratorio de Micología, CDP.

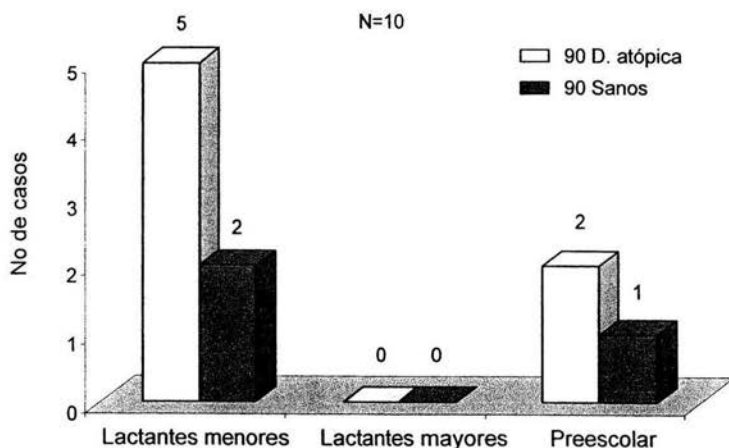
### Examen directo - en relación con la edad

Si analizamos los exámenes directos que resultaron positivos del grupo de DA por edad, del grupo de lactantes menores se obtuvieron cinco exámenes directos positivos (5.6%), los cuales correspondieron a dos mujeres y tres hombres y sólo 2 preescolares (2.2%), una mujer y un hombre. En el grupo de niños sanos se encontraron tres exámenes directos positivos (3.3%) correspondientes a dos lactantes menores, un hombre y una mujer. El tercer caso fue un preescolar.

Tabla 5 Exámenes directos positivos de acuerdo al grupo de edad en pacientes con DA y sanos

Grupo pediátrico	Atópicos	Sanos	Total
Lactantes menores	5	2	7
Lactantes mayores	0	0	0
Preescolar	2	1	3

Fuente: Laboratorio de Micología, CDP.



Fuente: Laboratorio de Micología del CDP

Gráfica 4 Exámenes directos positivos de acuerdo al grupo de edad en pacientes con DA y sanos

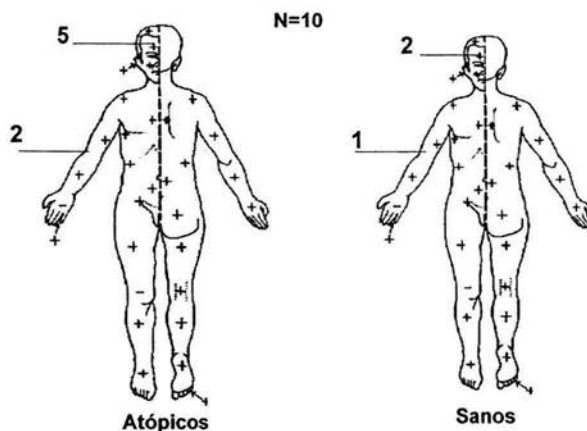
**Examen directo – en relación con la topografía**

Malassezia sp. Se encontró con mayor frecuencia en la frente, en 7 (70%) casos, cinco con DA (50%) y 2 sanos (20%). En 3 (30%) casos se obtuvo del pliegue antecubital derecho y no hubo ningún exámen directo positivo de región esternal.

Tabla 6 Examen directo positivos de acuerdo a la topografía en pacientes con DA y sanos

Topografía	D. atópicos	Sanos	Total
Frente	5(50%)	2(20%)	7(70%)
Región esternal	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Pliegue antecubital derecho	2(20%)	1(10%)	3(30%)

Fuente: Laboratorio de Micología, CDP.



Fuente: Laboratorio de Micología del CDP

Gráfica 5 Exámenes directos positivos de acuerdo a la topografía en pacientes con DA y sanos



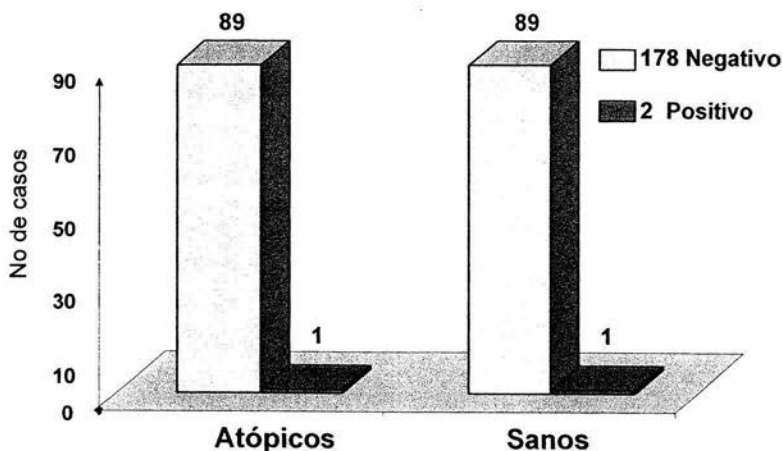
**Cultivo**

De los 10 pacientes con exámenes directos positivos se obtuvieron cultivos positivos en 2 casos (20%), un caso correspondió a una niña con DA y el otro a una niña sana.

Tabla 7 Cultivos positivos en pacientes con DA y sanos

Casos	Cultivo		Total	%
	Atópicos	Sanos		
Negativo	89	89	178	99%
Positivo	1	1	2	1%
Total	90	90	180	

Fuente: Laboratorio de Micología, CDP.



Fuente: Laboratorio de Micología del CDP

Grafica 6 Cultivos positivos en pacientes con DA y sanos

### **Estudios morfológicos y fisiológicos**

En el laboratorio de micología del departamento de microbiología de facultad de medicina de la UNAM se identificaron por la Dra. Francisca Hernández Hernández por medio de estudios morfológicos y fisiológicos las especies de *Malassezia*, en los casos con cultivos positivos como *M. furfur* y *M. slooffiae* la cepa obtenida del paciente atópico y como *M. furfur*, *M. sympodialis* y *M. slooffiae* en la paciente sana.

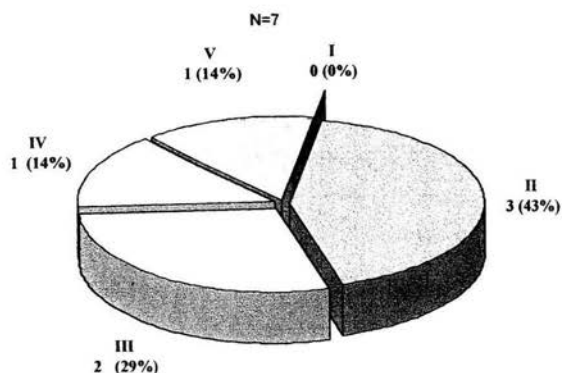
### **Severidad de la DA - Malassezia**

Se realizó la relación entre el grado de severidad de la DA y la colonización de *Malassezia*. De los 7 pacientes con DA y exámenes directos positivos, tres (37.7%) de ellos se encontraron con un IGA (escala global del investigador) de II, lo que denota un grado de severidad leve, por lo que no existe una relación entre la severidad de la DA y la colonización de *Malassezia*.

**Tabla 8 Grado de severidad en pacientes con DA y colonización de Malassezia**

<b>IGA</b>	<b>Exámenes directos positivos</b>
<b>I</b>	<b>0</b>
<b>II</b>	<b>3</b>
<b>III</b>	<b>2</b>
<b>IV</b>	<b>1</b>
<b>V</b>	<b>1</b>

Fuente: Laboratorio de Micología, CDP.



Fuente: Laboratorio de Micología del CDP

Gráfica 7 Grado de severidad en pacientes con DA y colonización de Malassezia

En las siguientes tablas se aprecia la relación del sexo, edad, IGA, exámenes directos, cultivos y topografía positivas en pacientes con dermatitis atópica y en sanos.

Grupo de pacientes con DA

Sexo	Edad	IGA	Examen directo	Cultivo	Topografía
F	4 meses	4	P	N	brazo der.
M	1 año	5	P	N	frente
F	2 años	3	P	N	Frente
F	9 meses	2	P(LRE)	P	Pliegue antecubital derecho
M	2 años	2	P	N	Frente
M	6 meses	2	P	N	Frente
M	1 año	3	P	N	Frente

\* P.- Positivo, N.- Negativo

\*LRE: levaduras redondas escasas

### Grupo de sanos

Sexo	Edad	Examen	Cultivo	Topografía
F	1 año	P	P(LRE)	Pliegue antecubital derecho
M	2 meses	P	N	Frente
M	5 años	P	N	Frente

\*P: positivo; N: negativo

\*LRE: levaduras redondas escasas

Fuente: Laboratorio de Micología, CDP.

### **Evaluación estadística**

Se agruparon las frecuencias observadas en una tabla de 2x2 para determinar las frecuencias teóricas y calcular el estadístico de prueba  $X^2$  (chi cuadrada).

#### Frecuencias observadas

Colonización por Malassezia	Examen directo positivo	Examen directo negativo	Total
Casos	83	7	90
Controles	87	3	90
Total	170	10	180

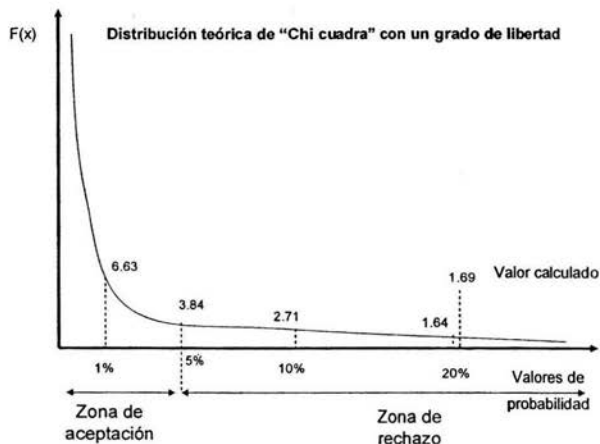
#### Frecuencias teoricas calculadas

Colonización por Malassezia	Examen directo positivo	Examen directo negativo	Total
Casos	85	5	90
Controles	85	5	90
Total	170	10	180

Valor calculado de  $\chi^2 = 1.69$

Calculo de los grados de libertad = 1

El valor calculado de  $\chi^2 = 1.69$  se compara con el teórico con un grado de libertad para todo valor de probabilidad menor a 0,05. Observando que se encuentra en la zona de rechazo.



**Decisión estadística.**

Como el valor calculado de  $\chi^2$  es mayor que el teórico se rechaza la hipótesis de que la piel del niño con DA favorece la colonización de especies de Malassezia con mayor frecuencia que la piel de niños sanos

## ICONOGRAFIA

### Caso 1

Paciente del sexo femenino de 4 meses de edad, con dermatosis diseminada a cabeza de la que afecta cara, tronco en región anterior y de extremidades superiores los pliegues antecubitales.(Foto1) La dermatosis es de aspecto monomorfo constituida por eritema pápulas y escama que confluye en algunas áreas formando placas de diferente forma y tamaño (IGA III).(Foto 2) El examen directo fue positivo en pliegue antecubital derecho (Foto 3), el cual mostró escasas levaduras redondas, con filamentos anchos gruesos y cortos en forma de "S" itálica. Se utilizó solución de Albert para la identificación de estas estructuras (Foto 4)



Foto 1



Foto 2



Foto 3

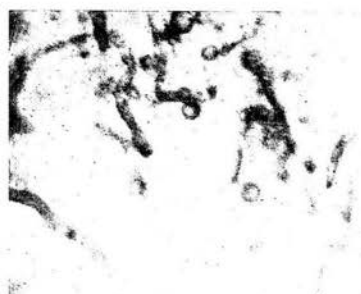


Foto 4. Examen directo

## **Caso 2**

Paciente del sexo masculino de un año de edad, presenta dermatosis diseminada de la que afecta cabeza y de esta la cara con predominio en mejillas y región periorbitaria, tronco en su cara anterior y de extremidades superiores los pliegues antecubitales.(Foto 5) La dermatosis esta constituida por eritema, pápulas, escamas, con áreas de liquenificación y eccema (IGA V). (Foto 6) Su examen micológico directo con solución de Albert fue positivo en frente y mostró levaduras redondas y escasas.(foto 7)



Foto 5



Foto 6

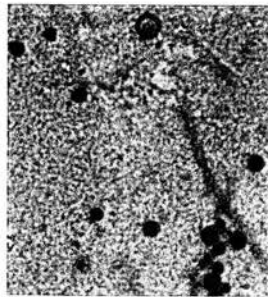


Foto 7. Examen directo

### **Caso 3**

Paciente masculino de un año de edad, presenta una dermatosis diseminada con tendencia a la generalización que respeta área centrofacial, manos, rodillas y pies. La dermatosis es de aspecto monomorfo y esta constituida por eritema, pápulas y escama (IGA IV). (Foto 8,9). El examen micológico directo con cinta adhesiva teñido con tinta azul Parker fue positivo en la frente y mostró levaduras redondas y escasas. (Foto 10)



Foto 8



Foto 9

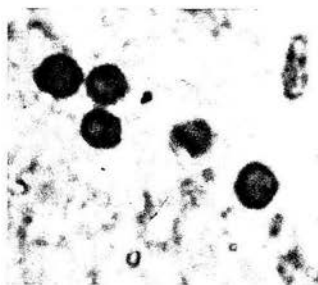


Foto 10. Examen directo



#### **Caso 4**

Paciente femenino de 9 meses de edad con dermatosis diseminada a cabeza de la que afecta mejillas y párpados, de tronco la cara anterior, constituida por eritema, pápulas y escama (IGA II) (foto 11), Su examen micológico directo con cinta adhesiva teñida con solución de Albert fue positivo en pliegue antecubital derecho y se observaron levaduras redondas y escasas.(Foto 12). El cultivo mostró colonias rugosas de color blanco amarillentas, de aspecto cremoso (foto 13)



Foto 11

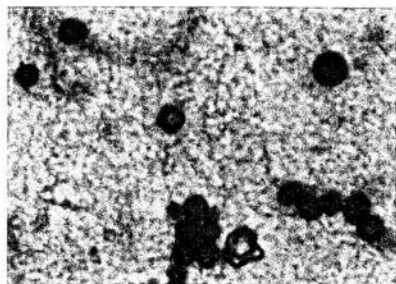


Foto 12. Examen directo



Foto 13. cultivo

**Caso 5**

Paciente masculino de 2 años de edad con dermatosis localizada a cabeza de la que afecta cara en región periorcular, constituida por eritema y escama (IGA II) (foto 14). El examen micológico directo con solución de Albert en frente mostró levaduras escasas. (foto 15).



Foto 14



Foto 15. Examen directo

**Caso 6**

Paciente masculino de 6 meses de edad, presenta una dermatosis localizada a cara de la que afecta mejillas. La dermatosis es de aspecto monomorfo y esta constituida por eritema, pápulas y escama (IGA II). (foto 16,17). La muestra obtenida de la frente con cinta adhesiva y teñida con tinta azul Parker mostró abundantes levaduras redondas, ovaladas y algunas gemantes. (foto 18)



Fot 16



Foto 17

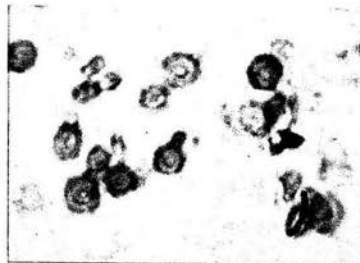


Foto 18. Examen directo

## Conclusiones

- Nuestro estudio mostró que el grupo con mayor número de casos con DA correspondió a los lactantes mayores.
- De los pacientes con DA el compromiso de pliegues se presentó a partir de los dos años de edad.
- Se demostró la presencia de *Malassezia* a través del examen directo en mayor porcentaje en los pacientes con DA que en los sanos. Sin embargo, estadísticamente no fue significativo.
- En los pacientes con DA y sanos el sitio con mayor porcentaje de exámenes directos positivos fue la frente, seguido de los pliegues antecubitales, a diferencia de lo comunicado en la literatura no encontramos casos positivos en tronco.
  
- Dos pacientes menores de un año de edad con DA y examen directo positivo a *Malassezia* tenían dermatitis seborreica de piel cabelluda. El porcentaje de la asociación de la DA con la dermatitis seborreica correspondió al 28.5%.
  
- La colonización de *Malassezia* fue más frecuente en los lactantes menores (70%) seguido por los preescolares (30%). No encontramos casos en el grupo de lactantes mayores.
  
- De los 180 pacientes estudiados en 10 se obtuvieron exámenes directos positivos, de los cuales únicamente se cultivó *Malassezia* en dos de ellos. Lo anterior nos demuestra la importancia del examen directo para la identificación de *Malassezia*, ya que la mayor parte de los laboratorios establecen el diagnóstico a través de este procedimiento y no se realizan cultivos de rutina.

- La tipificación de los dos cultivos de *Malassezia* correspondió a una niña con DA y a otra sana. Para la primera se identificaron *M furfur* y *M slooffiae* y en la segunda *M furfur*, *M sympodialis* y *M slooffiae*. Los datos son diferentes a lo comunicado en la literatura en donde se obtiene *M sympodialis* con mayor frecuencia en los pacientes con DA.
- No se encontró relación de la severidad de la DA con la colonización de *Malassezia*.

### Comentarios

En este estudio se comprobó lo señalado en la literatura, la presencia de *Malassezia* con mayor frecuencia en los lactantes menores. Existen muchos factores que aún se desconocen y que hacen susceptible la piel para la colonización de esta levadura. En pacientes con DA se pudo corroborar que no importa qué tan dañada esté la piel para que sea colonizada por *Malassezia*, lo que nos indica la importancia de otros factores como las alteraciones inmunológicas en estos pacientes y los tratamientos con cremas oleosas. En niños sanos y específicamente en menores del año de edad, se menciona por algunos autores que la producción de sebo puede ser un factor que contribuya a la colonización de *Malassezia*.

Al igual que lo comunicado en la literatura hubo casos positivos enfrente y pliegue antecubital, no así en tronco, lo que nos hace pensar que el factor hormonal puede influir de manera importante sobre todo en la adolescencia, por lo que aún faltan estudios para definir cuáles son esos factores.

Los pacientes con DA asociados a *Malassezia* presentan una mayor sensibilización y como consecuencia un peor curso de la dermatosis, e incluso se menciona con mal pronóstico en la etapa del adulto. Por lo anterior es importante que en estos niños se tome en cuenta esta entidad ya que sería conveniente que en sitios de atención donde existe el recurso se solicite la determinación de niveles séricos de IgE específicos a *Malassezia* para definir así un plan terapéutico y evitar complicaciones.

**CUADERNO DE TRABAJO**

Todo paciente que sea referido y que cumpla con los criterios de inclusión será incluido en este estudio previa autorización escrita del tutor.

Fecha: \_\_\_\_\_ No. de Expediente: \_\_\_\_\_

No. Micológico \_\_\_\_\_

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Escolaridad: \_\_\_\_\_

Lugar de origen: \_\_\_\_\_

Lugar de residencia actual: \_\_\_\_\_

No. de teléfono: \_\_\_\_\_

**EXAMEN FISICO**

Topografía:

Cara	Piel cabelluda
	Frente
	Mejilla izquierda
	Mejilla derecha
	Cuello cara anterior
	Cuello cara posterior
	Cuello caras laterales
Tronco	Cara anterior
	Cara posterior
Extremidades superiores	Brazos
	Pliegues antecubitales
	Antebrazos
	Manos
Extremidades inferiores	Muslos
	Huecos poplíteos

Rodillas

Piernas

Pies

Morfología(descripción): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Eritema: Sí \_\_\_ No \_\_\_

Pápulas: Sí \_\_\_ No \_\_\_

Escama: Sí \_\_\_ No \_\_\_

Eccema: Sí \_\_\_ No \_\_\_

Costras hemáticasy/o sanguíneas: Sí \_\_\_ No \_\_\_

Exulceraciones: Sí \_\_\_ No \_\_\_

Prurito: Sí \_\_\_ No \_\_\_

IGA: \_\_\_\_\_

Control iconográfico: Sí \_\_\_ No \_\_\_

DIAGNOSTICO CLINICO: \_\_\_\_\_

### INTERROGATORIO

Tiempo de evolución y forma de inicio de la dermatosis: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

¿Las lesiones son crónicas, se exacerbaban y remiten? \_\_\_\_\_

Tratamientos previos: Sí \_\_\_ No \_\_\_

Tiempo y fecha de última aplicación de:

Uso de emolientes \_\_\_\_\_

Antibióticos orales o tópicos \_\_\_\_\_

---



Antimicóticos orales o tópicos \_\_\_\_\_

Remedios caseros \_\_\_\_\_

Esteroides \_\_\_\_\_

Otros \_\_\_\_\_

**ANTECEDENTES:**

Heredofamiliares (asma, alergias a alimentos, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica DA) \_\_\_\_\_

Personales patológicos y no patológicos \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**SITIO DE TOMA DE LA MUESTRA**

Fecha: \_\_\_\_\_

Resultado de exámen directo:

Frente \_\_\_\_\_

Región esternal \_\_\_\_\_

Pliegue antecubital derecho \_\_\_\_\_

Resultado de cultivo y fecha de lectura: \_\_\_\_\_

(ANEXO 2)

HOJA DE AUTORIZACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D.F. A \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2003.

A QUIEN CORRESPONDA:

Yo \_\_\_\_\_, declaro libre y voluntariamente que acepto que mi hijo participe en el estudio " Determinación de *Malassezia* sp. en piel de niños sanos y de pacientes con Dermatitis atópica". Estoy conciente de que los procedimientos y pruebas para lograr el objetivo consistirá en interrogatorio, registro iconográfico (fotográfico) de las lesiones, así como exámen micológico directo de la piel con lesiones o de la piel sana y obtención de muestra para cultivo. Me comprometo a presentar puntualmente a mi hijo a la cita asignada. Entiendo que del presente estudio derivarán los siguientes beneficios: ampliar los conocimientos institucionales sobre el evento en estudio.

Es de mi conocimiento seré libre de retirar a mi hijo de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de la participación de mi hijo en el estudio. En caso de que decida retirarlo, la atención que como paciente recibe en esta Institución no se verá afectada.

---

Firma del tutor

---

Testigo

Testigo

### CUADERNO DE TRABAJO

Todo paciente que cumpla con los criterios de inclusión será incluido en este estudio en el grupo control previa autorización escrita del tutor.

Fecha: \_\_\_\_\_ No. de Expediente: \_\_\_\_\_ No. micológico \_\_\_\_\_  
Nombre del paciente: \_\_\_\_\_  
Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_  
Escolaridad: \_\_\_\_\_ Lugar de Origen: \_\_\_\_\_  
Lugar de Residencia actual: \_\_\_\_\_  
No. de teléfono: \_\_\_\_\_

### INTERROGATORIO

Antecedentes heredofamiliares (asma, bronquitis, rinitis y conjuntivitis alérgica, Dermatitis atópica) \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Antecedentes personales patológicos: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Ha utilizado en las últimas 2 semanas antimicóticos orales o tópicos? \_\_\_\_\_

### SITIO DE TOMA DE LA MUESTRA

Fecha: \_\_\_\_\_

Resultado de examen directo:

Frente: \_\_\_\_\_ Región esternal: \_\_\_\_\_

Pliegue antecubital derecho: \_\_\_\_\_

Fecha y Resultado de cultivo: \_\_\_\_\_

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández VJM, Nieto MI. Dermatitis atópica. *Medicine* 1995;6(94):4132-4142.
2. Mireles RH. Dermatitis atópica: estudio comparativo doble ciego sobre la eficacia y seguridad de timopentina vs placebo en el tratamiento de la dermatitis atópica severa. Tesis de postgrado del Centro Dermatológico Pascua, 1997.
3. Leung DYM, Tharp M, Boguniewicz M. Dermatitis atópica. In Fitzpatrick BT, *Dermatología en Medicina General*. Tomo II, Quinta edición. Editorial Médica-Panamericana. Págs. 1544-1559.
4. Primer Consenso sobre Diagnóstico y Tratamiento de Dermatitis Atópica, 2000. Asociación Mexicana de Pediatría. México. D.F.
5. Palacios-López CG, Orozco-Covarrubias L, Tamayo-Sánchez L, Duran-McKinser C, Ruiz-Maldonado R. Atopic Dermatitis: Increased Prevalence and Influence of birth, sibling and Maternal Factors. Carta al editor. *Acta Derm Venereol* 2001;8:145-146.
6. Koepfel MC. Dermatitis atópica en. *Enciclopedia Médica Quirúrgica*. Tomo I. Págs. 1-38. ....
7. Kim CW, Park CJ, Kim JW, Koo DW, Kim KW et al. Prevalence of Atopic Dermatitis in Korea. *Acta Derm Venereol* 2000;80:353-356.
8. García PA, Guerra RP. Dermatitis atópica: I. Incidencia, prevalencia y asociaciones con otros procesos atópicos. *Acta Dermosifiliogr* 1997;88:89-95.
9. Novedades terapéuticas en Dermatitis atópica. XV Congreso Ibero Latinoamericano en Dermatología. Buenos Aires, Argentina. Octubre del 2003.
10. Therstrup-Pedersen K, Ring J. Atopic Dermatitis: Summary of the 1st Georg Rajka Symposium 1998 and a Literature review. *Acta Derm Venereol* 1999; 79:257-264.

11. Patrizi A, Guerrini V, Giampaolo R, Neri I, Specchia F, et.al. The natural history of sensitizations to food and aeroallergens in atopic dermatitis: a 4-years follow-up. *Pediatric Dermatology* 2000;17(4): 261-265.
12. Leung DYM, Infection in atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:399-404.
13. Higashi N, Bang K, Gesser B, Lund M, Thestrup-Pedersen K. Cytocine expression of skin T-lymphocytes from patients with atopic dematitis. *Acta Derm Venereol* 2001;81:3-7.
14. Bos JD, Wierenga EA, Sillevius SJH, van der Heijden FL, Kapsenberg ML. Immune Dysregulation in Atopic Eczema. *Arc Dermatol* 1992;128:1509-1512.
15. Beirana PA. Dermatitis atópica. *Rev Cent Dermatol Pascua* 1999;8(3):169-178.
16. Bieber T, Karft S, Geiger E, Wollenberg A, Koch S. Fcεpsilon RI expressing dendritic cells. The missing link in the pathology of atopic dermatitis?. *J Dermatol* 2000;27:698-699.
17. Kiekens RCM, Thepen T, Oosting AJ, Bihari IC, Van DE Winkel JGJ, et.al. Heterogeneity within tissue-specific macrophage and dendritic cell populations during cutaneous inflammation in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;145:957-965.
18. Gutgesell C, Heise S, Seubert A, Stichtenoth DO, Frölich JC, et.al. Comparison of different activity parameters in atopic dermatitis: correlation with clinical scores. *Br J Dermatol* 2002; 147:914-919.
19. Miyasato M, Tsuda A, Nakama T, Kato K, Kitamura N, et.al. Serum levels of eosinophil cationic protein reflect the state of In vitro degranulation of blood hypodense eosinophils in atopic dermatitis. *J Dermatol* 1996;23:382-388.
20. Chan SC, Shen C, Gebhardt M, Hanifin JM. The role of monocytes in atopic dermatitis immunopathology. *J Dermatol* 2000;27:696-697
21. Hanifin JM. Critical evaluation of food and mite allergy in the management of atopic dermatitis. *J Dermatol* 1997;24:495-503.

22. Cox HE, Moffat MF, Faux JA, Walley AJ, Coleman R, et.al. Association of atopic dermatitis to the beta subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor. *Br J Dermatol* 1998;138:182-187.
23. Okada S, Maeda K, Tanaka Y, Ann S, Yoshida H. Immunoglobulins and their receptors on epidermal Langerhans cells in atopic dermatitis. *J Dermatol* 1996;23:247-253.
24. Hanifin J. Management of atopic dermatitis: current status and future possibilities. *Dermatologic therapy*, Vol.1, 1996.
25. Oranje A, Arsen RSR, Mulder PGH, Van Toorenenberg AW, et.al. Food immediate-contact hypersensitivity (FICH) and elimination diet in young children with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992;Suppl. 76:41-44.
26. Reekers R, Beyer K, Niggemann B, Freishort J, Kapp A, et.al. The role of circulating food antigen-specific lymphocytes in food allergic children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996;135:935-941.
27. Morren MA, Przybilla B, Bamelis M, Heykants B, Reynaers A, et.al. Atopic dermatitis: Triggering factors. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:467-473.
28. Adachi A, Horikawa T, Takashima T, Komura T, Komura A, et.al Potential efficacy of low metal diets and dental metal elimination in the management of atopic dermatitis: An open clinical study. *J Dermatol* 1997;24:12-19.
29. Higaki S, Morohashi M, Yamahishi T, Hasegawa Y. Comparative study of staphylococci from the skin of atopic dermatitis patients and from healthy subjects. *Int J Dermatol* 1999;38:265-269.
30. Goh CL, Wong JA, Chin GY. Skin colonization of staphylococcus aureus in atopic dermatitis patients seen at the National Skin Centre, Singapore. *Int J Dermatol* 1997;36:653-657.
31. Williams JV, Vowels BJ, Honig PJ, Leyden JJ. *S. aureus* isolation from the lesions, the hands, and the anterior nares of patients with atopic dermatitis. *Pediatric Dermatology* 1998;15:194-198.
32. Wehner J, Neuber K. *Staphylococcus aureus* enterotoxins induce histamine and leukotriene release in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2001;145:302-305.

33. Eedy DJ. What's new in atopic dermatitis?. *Br J Dermatol* 2001;145:380-384.
34. Goodyear HM, McLeisg P, Buchan A, Skinner GR, Winther M. Immunological studies of herpes simplex virus infection in children with atopic eczema. *Br J Dermatol* 1996;134:85-93.
35. Faergemann J. Atopic dermatitis and fungi. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(4):545-563.
36. Frazier EH, Yeager JK. Microbiology of infected atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1996;35(11):791-794.
37. Ostlere LS, Gordon DJ, Ayliffe MJ, Rustin HA, Pereira RS. Substance P binding to peripheral blood mononuclear leukocytes in atopic dermatitis.
38. Glinski W, Brodecka H, Glinska-Ferenz M, Kowalski D. Increased concentration of beta-endorphin in the sera of patients with severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1995;75:9-11.
39. Fartasch M, Diepgen TL. The barrier function in atopic dry skin. *Acta Derm Venereol* 1992;Suppl.176:26-31.
40. Eberlein-König B, Schäfer T, Huss-Marp J, Darwson U, Möhrensclager M, et.al. Skin surface pH, stratum corneum hydration, trans-epidermal water loss and skin roughness related to atopic eczema and skin dryness in a population of primary school children. *Acta Derm Venereol* 2000;80:188-191.
41. Cordero AA. *Biología de la piel. Estructura y funciones*. Editorial Panamericana, 1998.
42. Di Nardo A, Werts P, Giannetti A, Seidenari S. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1998;78:27-30.
43. Matsumoto M, Umemoto N, Sugiura H, Uehara M. Difference in ceramide composition between "Dry" and "Normal" skin patients with atopic dermatitis. *Carta al editor. Acta De4rm Venérel* 1998;79:246-247.
44. Klein PA, Clark RAF. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch dermatol* 1999;135:1522-1525.

45. Shukuwa T, Kligman A. Disaggregation of corneocytes from surfactant-treated sheets of stratum corneum in hyperkeratosis on Psoriasis, Ictiosis vulgaris and atopic dermatitis. *J Dermatol* 1997;24:361-369.
46. Ogawa H, Yoshiike T. Atopic dermatitis: studies of skin permeability and effectiveness of topical PUVA treatment. *Pediatric Dermatol* 1992;9(4):383-385.
47. Vogelsang M, Heyer G, Hornstein OP. Acetylcholine induces different cutaneous sensations in atopic and no atopic subject. *Acta Derm Venereol* 1995;75:434-436.
48. Kato F, Saga K, Moritomo Y, Kaneko R. Pilocarpine-induced cholinergic sweat secretion compared with emotional sweat secretion in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1999;140:1110-1113.
49. Wahlgren CF. Itch and atopic dermatitis: An overview. *J Dermatol* 1999;26:770-779.
50. Ghoreishi M, Yokozeki H, MinG hW, Nishioka K. Expression of 27KD and 72/73 KD heat shock protein in atopic dermatitis: comparison with those in normal skin and contact dermatitis. *J Dermatol* 2000;27:370-379.
51. Stores G, Burrows A, Crawford C. Physiological sleep disturbance in children with atopic dermatitis: A case control study. *Ped Dermatol* 1998;15:264-268.
52. Ebata T, Aizawa H, Kamide R. An infrared video camera system to observe nocturnal scratching in atopic dermatitis patients. *J Dermatol* 1996;23:153-155.
53. Heyer G, Vogelgsang M, Honstein OP. Acetylcholine is a inducer of itching in patients with atopic eczema. *J Dermatol* 1997;24:621-625.
54. Heyer G, Ulmer FJ, Schmitz J, Handwerker HO. Histamine-induced itch and aloknesis (itchy skin) in atopic eczema patients and controls.
55. Vogelsang M, Heyer G, Hornstein OP. Acetylcholine induces defferent cutaneous sensations in atopic and no atopic subject . *Acata Derm Venereol* 1995;75:434-436.
56. Fukuzumi VT, Endo AK, Kojima M. Re-evaluation of skin lesion distribution in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992;Suppl.176:19-23.



57. Bonifazi E. Factors influencing the localization of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992;Suppl.176:24-25.
58. Urbina GF. Actualización de los criterios diagnósticos de la dermatitis atópica. *Piel* 2001;16:482-484.
59. Rystedt I. Factors influencing the occurrence of hand eczema in adults with a history of atopic dermatitis in childhood. *Contact Dermatitis* 1985;12:185-191.
60. Resnick SD. Criterios diagnósticos de la dermatitis atópica. *Pediatric Dermatol* 1996;13(2):164-265.
61. Hoeger PH, Ganschow R, Finger G. Staphylococcal septicemia in children with atopic dermatitis. *Pediatric Dermatol* 2000;17:111-114.
62. Kumar SA. Atopic dermatitis and staphylococcus aureus-induced osteomyelitis- A peculiar association in case. *Pediatric Dermatol* 1997;14(6):453-455.
63. Singh I, Kanwar AJ. Infraorbital crease and atopic dermatitis. *Pediatric Dermatol* 1997;14:344-346.
64. Krafchik BR. Commentary on Nagaraja, Kanwar, Dhar and Singh: frequency and significance of minor clinical features in various age-related subgroups of atopic dermatitis in children. *Pediatric Dermatol* 1996;13(13):161-162.
65. Ebata T, Aizawa H, Niimura M. Serum sex hormone levels in adult patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 1996;23:603-605.
66. Kondo S, Yazawa H, Jimbow K. Reduction of serum Interlukin-5 levels reflect clinical improvement in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 2001;28:237-243.
67. Hiral S, Kageshita T, Tsujisaki M, Okajima K, Ono T. Soluble intercellular adhesion molecula-1 and soluble E-selectin levels in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996;134:657-661.
68. Gutgesell C, Heise S, Seubert A, Stichtenoth DO, Frölich JC, et.al. Comparison of different activity parameters in atopic dermatitis: correlation with clinical scores. *Br J Dermatol* 20002;147:914-919.
69. Cordova ME, Jurado SF. Marcadores cutáneos de atopia y de IgE en dermatitis atópica. *Rev Cent Dermatol Pascua* 1993;2(3):112-118.

70. Carolyn Ch. Outcome measures of disease severity in atopic eczema. *Arch Dermatol* 2000;136(6):763-769.
71. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. Reliability testing of the six area, six sign atopic dermatitis severity score. *Br J Dermatol* 2002;146:1057-1060.
72. Hanifin JM, Thurson M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, et.al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2000;10:11-18.
73. Charman C, Chambers C, Williams H. Measuring atopic dermatitis severity in randomized controlled clinical trials: What exactly are we measuring?. *J Invest Dermatol* 2003;120:932-941.
74. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, Langley MG, Cherill R, et.al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:495-504.
75. Housman TS, Patel MJ, Camacho F, Feldman SR, Fleisher AB. Use of the self-administered eczema area and severity index by parent caregivers: results of the validation study. *Br J Dermatol* 2002;147:1192-1198.
76. Sugarman JL, Fluhr J, Fowler A, Brucker T, Diepgen TL, et.al. The objective severity assessment of atopic dermatitis score.
77. Baron ED, Barzilai D, Johnston G, Kawashima M, Takigawa M, et.al. Atopic dermatitis management: comparing the treatment patterns of dermatologists in Japan, U.S.A and U.K. *Br J Dermatol* 2002;147:710-715.
78. Fregozo JMI, Beirana PA. Manejo de la dermatitis atópica. *Rev Cent Dermatol Pascua* 1995;4(2):83-89.
79. Fonseca CE. Dermatitis atópica, protocolo terapéutico. (en línea)(fecha de consulta). Disponible en <http://www.especialistasdermatología.com/>
80. Inoue T, Inoue S, Kubota K. Bactericidal activity of manganese and iodide against staphylococcus aureus: A possible treatment for acute atopic. *Acta Derm Venereol* 1999;79:360-362.
81. Pei AYS, Chan HHL, Ho KM. The effectiveness of wet wrap dressings using 0.1% mometasone furoate and 0.005% fluticasone propionate ointments in

- the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children. *Pediatric Dermatol* 2001;18:343-348.
82. Lucky AW, Leach AD, Laskarzewski P, Wenk H. Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children. *Pediatric Dermatol* 1997;14:321-324.
  83. Hanifin JM. Atopic dermatitis: New therapeutic considerations. *J Acad Dermatol* 1991;24:1097-1100.
  84. Leung DYM, Nelson HS, Szefer S, Norman S, Apter A. *J Allergy Clin Immunol* 2003;5(%):2-14.
  85. Escutia MB, Febrer BI. ¿Son útiles los inmunosupresores en el tratamiento de alteraciones dermatológicas de la infancia?. *Piel* 1999;14:59-62.
  86. Paul C, Ho VC. Ascomycins in dermatology. *Sem Cut Med Surg* 1998;17(4):256-259.
  87. Abeck D, Andersson T, Grosshans E, Blonska S, Kragballe K. Topical application of a platelet-activating factor (PAF) antagonist in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1997;77:449-451.
  88. Ellis C, Luger T, Abeck D, Allen R, Graham-Brown RAC. International consensus conference on atopic dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol* 2003;148:3-10.
  89. Isa IR, Cruz AC, Arenas R, Duarte Y, Linares CM, et.al. Pityriasis versicolor en lactantes. Estudio de 92 casos. *Rev Iberoam Micol* 2001;18:109-112.
  90. Alvarez LO. Dermatitis seborreica. Tesis de postgrado, CDP. México, D.F. 1982.
  91. Weary PE. *Pytirosporum ovale*. Observations on some aspects of host-parasite interrelation ship. *Arch Dermatol* 1968;98:408-422.
  92. Pereiro MM. Situación actual de las infecciones por *Malassezia*. *Piel* 1999;14:76-87.
  93. Guého E, Boekhout T, Ashbee HR, Guillot J, van Belkum A, et.al. The role of *Malassezia* species in the ecology of human skin and as pathogens. *Medical Mycology* 1998;36:220-229.

94. Crespo EV. ¿Quién es el responsable de la pitiriasis versicolor?. *Piel* 2000;14:52-54.
95. Guillot J, Guého E, Lesourd M, Midgley G, Chévrier G, et.al. Identification of *Malassezia* species. A practical approach. *J Mycol Med* 1996;6:103-110.
96. Manzanares NA. Pitiriasis versicolor tratada con terbinafina solución al 1% durante dos semanas. Tesis de postgrado, CDP. 1993.
97. Sugita T,, Takashima M, Shinoda T, et.al. New yeast species, *Malassezia dermatis*, isolated from patients with atopic dermatitis. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2001;42:217-218, 2002;40(4):1363-1367.
98. Boekhout T, Kamp M, Guého E. Molecular typing of *Malassezia* species with PFGE and RAPD. *Medical Mycology* 1998;36:365-372.
99. Porro MN, Passi S, Caprilli F, Nazarro P, Morpurgo G. Growth requirements and lipid metabolism of *pityrosporum orbiculare*. *J Inv Dermatol* 1976;66:178-182.
100. Faergeman J, Fredrikson T. Age incidence of *pityrosporum orbiculare* on human skin. *Acta Derm Venereol* 1980;60:531-533.
101. Arenas R. Pitiriasis versicolor in *Micología Médica Ilustrada*. Segunda edición. México, 2003. Págs. 883-889.
102. Serrano L, Bielely AC, Reyes BA. Albert's solution potassium hydroxide solution in the diagnosis of tinea versicolor. *Int J Dermatol* 1994;33:182-183.
103. Bergman JN, Eichenfield LF. Neonatal acne and cephalic pustulosis. Is *Malassezia* the role story?. *Arch Dermatol* 2002;138:255-257.
104. Robets SOB. *Pityrosporum orbiculare*: incidence and distribution on clinically normal skin. *Br J Dermatol* 1969;81:264-269.
105. Bergbrant IM, Brogerg A. *Pityrosporum ovale* culture from the forehead of healthy children. *Acta Derm Venereol* 1994;74:260-261.
106. Bernier V, Weill FX, Irigoyen V, Elleau Ch, Feyler A, et.al. Skin colonization by *Malassezia* species in neonates. A prespective study and relationship with neonatal cephalic pustulosis. *Arch Dermatol* 2002;138:215-218.
107. Dos Reis GA. Pitiríase versicolor em recém-nascido. *Med Cut I.LA.* 1984;vol.XII:237-238.

108. Tollenson A, Frithz A, Stenlund K. *Malassezia furfur* in infantile seborrheic dermatitis. *Pediatric Dermatol* 1997;14:423-425.
109. Cunninham AC, Ingham E, Gowland G. Humoral responses to *Malassezia furfur* serovars A, B, C in normal individuals of various ages. *Br J Dermatol* 1992;127:476-481.
110. Kesavan S, Walters E, Holland KT, Ingham E. The effects of *Malassezia* on pro-inflammatory cytokine production by human peripheal blood mononuclear cells in vitro. *Medical Mycology* 1998;36:97-106.
111. Nakabashi A, Sei Y, Guillot J. Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborreic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. *Medical Mycology* 2000;38:337-341.
112. Crespo AV, Ojeda MA, Vera CA, Crespo AA, Sánchez JE. *Malassezia globosa* as the causative agent of pityriasis versicolor. *Br J Dermatol* 2000;143:799-803.
113. Crespo MJ, Abarca ML, Cabañes FJ. Occurrence of *Malassezia* spp. in the external ear canals of dogs and cats with and without otitis externa. *Medical Mycology* 2002;40:115-121.
114. Guillot J, Bond R. *Malassezia paquydermatis*: a review. *Medical Mycology* 1999;37:295-306.
115. Padilla DMC. Laboratorio de Micología. *Rev Cent Dermatol Pascua* 1997;6(3):182-185.
116. Borelli D, Jacobs PH, Nall L. Tinea versicolor: Epidemiologic, clinical, and therapeutic aspects. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:300-305.
117. Gupta AK, Kohli Y, Summerbell C, et.al. Quantitative culture of *Malassezia* species from different body sites of individuals with or without dermatoses. *Medical Mycology* 2001;39:243-251.
118. Gupta AK, Bluhm R, Summerbell R. Pityriasis versicolor. *Eur Acad Dermatol and Venereol* 2002;16:19-33.
119. Sunenshine PJ, Schwatx RA, Janniger C. Tinea versicolor. In *J Dermatol* 1998;37:648-655.

120. Tolleson A, Erithz A, Berg A, Karlman G. Essential fatty acids in infantile seborrheic. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:957-961.
121. Filgueiras de Souza C, Marangon JF, Freitas do Valle A. Alves OMA, Feital de Carvalho MT. Pesquisa de *Malassezia furfur* em couro cabeludo de lactentes. *An Bras Dermatol* 1996;71(4):289-292.
122. Baker BS, Powler A, Garioch JJ, Hardman C, Fry L. Differential T-cell reactivity to the round and oval forms of *pityrosporum* in the skin of patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1997;136:319-325.
123. Rosenberg WE, Noah PW. The koebner phenomenon and the microbial basis of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:151-158.
124. Silva V, Moreno GA, Zaror L, De-Olivera E, Fishman O. Isolation of *Malassezia furfur* from patients with onychomycosis. *Journal of Medical & Veterinary Mycology* 1997;35:73-74.
125. Arenas R. Onicomycosis por *Malassezia* sp. ¿Portadores o verdadera onicomycosis?
126. Zaits C, Rangel BRL, de Souza VM. Dermatoses asociadas as leveduras do genero *Malassezia*. *An Bras Dermatol* 2000;75:129-142.
127. Brogerg A, Faergemann J, Johansson S. *Pityrosporum ovale* and atopic dermatitis in children and young adults. *Acta Derm Venereol* 1992;72:187-192.
128. Sugita T, Suto H, Tsuboi T. Molecular análisis of *Malassezia* microflora on the skin of atopic dermatitis patients and healthy subjects. *J Clin Microbiol* 2002;40:1363-1367.
129. Rokugo M, Tagami H, Usuba Y. Contact sensitivity to *Pityrosporum ovale* in patients with atopic dermatitis. *Arc Dermatol* 1990;126:627-632.
130. Mayser P, Gross A. IgE to *Malassezia furfur*, *M. sympodialis* and *Pityrosporum orbiculare* in patients with atopy dermatitis, seborrheic eczema o pityriasis versicolor and identification of respective allergens. *Acta Derm Venereol* 2000;80:357-361.
131. Nordvall SL, Johansson S. IgE antibodies to *Pityrosporum orbiculare* in children with atopic dermatitis. *Acta Paediatr Scand* 1990;79(3):343-348.

132. Lindgren L, Wahlgren CF, Johansson OSG. Occurrence and clinical features of sensitization of *Pityrosporum orbiculare* and other allergens in children with atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol* 1995;75:300-304.
133. Zagari A, Midgley G, Bäck O, Johansson SGO, Scheynius A. IgE reactivity to seven *Malassezia* species. *Allergy* 2003;58:306-311.
134. Johansson C, Sandström MH, Bartosik J, Särnhult T, Chistiansen J, et al. Atopy patch reactions to *Malassezia* allergens differentiate subgroups of atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2003;148:479-488.
135. Koyama T, Kanbe T, Ishiguro A, Kikuchi A, Tomita Y. Antigenic components of *Malassezia* species for immunoglobulin E antibodies in sera of patients with atopic dermatitis. *Allergy* 1992;47:265-269.
136. Kroger S, Neuber K, Grusek E. *Pityrosporum ovale* extracts increase IL-4, IL-10 and IgE synthesis in patients with atopic eczema. *Acta Derm Venereol* 1996;75:357-360.
137. Buentke E, Heffler LC, Wilson JL, Wallin PA, Löfman C. Natural killer and dendritic cell contact in lesional atopic dermatitis skin- *Malassezia*- influenced cell interaction. *J Invest Dermatol* 2002;119:850-857.
138. Watanabe S, Kano R, Sato H, Nakamura Y, Hasegawa A. The effects of *Malassezia* yeasts on cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2001;116:769-773.
139. Gupta AK, Kohli Y, Faergemann Jm, Summerbell R. In vitro susceptibility of the seven *Malassezia* species to ketoconazole, voriconazole, itraconazole and terbinafine. *Br J Dermatol* 2000;142:758-765.
140. Kanda N, Watanabe S. Ketoconazole suppresses IL-4 plus anti CD40- induced IgE class switching in surface IgE negative B cells from patients with atopic dermatitis.
141. Broberg A, Faergemann J. Topical antimycotic treatment of atopic dermatitis in the head/neck area. *Acta Derm Venereol* 1995;75:46-49.
142. Schmidt A. *Malassezia furfur*: A fungus belonging to the physiological skin flora and its relevance in skin disorders. *Cutis* 1997;50:21-24.

143. Sunenshine PJ, Schwartz RA, Janniger CK. Tinea versicolor: An update. *Pediatric Dermatol* 1998;61:65-71.