



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

CENTRO DERMATOLOGICO

" DR. LADISLAO DE LA PASCUA ", S.S.



11212
19
29.

DERMATITIS ATOPICA

" ESTUDIO COMPARATIVO DOBLE CIEGO SOBRE LA EFICACIA
Y SEGURIDAD DE TIMOPENTINA vs PLACEBO EN EL
TRATAMIENTO DE DERMATITIS ATOPICA SEVERA "

TESIS DE POSGRADO

DERMATOLOGIA

DR. HOMERO MIRELES ROCHA

269219



ASESOR:

Dra. Lourdes Alonzo Payerón

MEXICO, D. F.

1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA



CENTRO DERMATOLOGICO
"DR. LADISLAO DE LA PASCUA", S.S.

Dermatitis Atópica

"Estudio comparativo doble ciego sobre la eficacia y seguridad de timopentina vs placebo en el tratamiento de dermatitis atópica severa"

DERMATITIS ATOPICA

Tesis de postgrado:
Dermatología

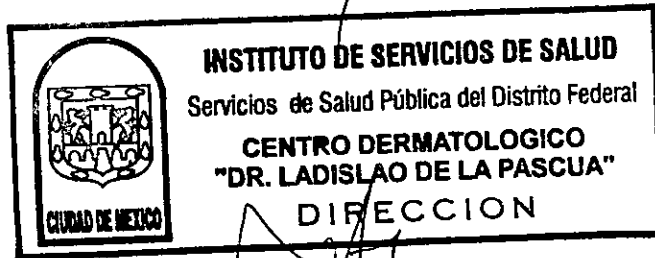
Dr. Homero Mireles Rocha

Asesor:
Dra. Lourdes Alonzo Pareyón

[Handwritten signature]

Vo. Bo.

**DRA. OBDULIA RODRIGUEZ R.
DIRECTOR Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSTGRADO**



Vo. Bo.

**DR. FERMIN JURADO SANTA CRUZ
JEFE DE ENSEÑANZA Y
PROFESOR ADJUNTO**

Dra. Obdulia Rodríguez Rodríguez

*Mi reconocimiento a su
profesionalismo y entrega
al servicio de la dermatología*

Dra. Lourdes Alonzo Pareyón

*Mi gratitud por su
paciencia y enseñanzas
académicas y humanas.*

*A todos mis maestros
del Centro Dermatológico Pascua
por sus enseñanzas, comprensión y guía
durante mi iniciación en la dermatología.*

Por su confianza y apoyo:

¡ Gracias !

INDICE

<i>Introducción</i>	4
<i>Dermatitis atópica</i>	6
Definición	7
Sinonimia	7
Aspectos Históricos	8
Epidemiología	9
Etiopatogenia	10
<u>Factores Genéticos</u>	11
<u>Factores no Inmunológicos</u>	12
Alteraciones de la función de barrera	13
Bloqueo beta adrenérgico	15
Neuropéptidos	18
Hiperreactividad a la histamina	23
Otras alteraciones fisiológicas	25
Prurito	25
Reactividad anormal de la microcirculación cutánea	26
<u>Factores Inmunológicos</u>	27
Inmunidad humoral	29
Inmunidad mediada por células	32
Patrón inmunológico cutáneo	38
Inmunorregulación	42
Otras células del infiltrado	45
Factores Desencadenantes	47
Irritantes	48
Aeroalergenos	48
Agentes microbianos	49
Hipersensibilidad alimentaria	51

Factores hormonales	53
Factores psicológicos	53
Sudor.....	54
Clima	54
Fotosensibilidad	55
Dermatitis por contacto alérgica.....	55
Aspectos Clínicos.....	56
Morfología.....	57
Etapas clínicas/topografía	61
Localización y formas clínicas especiales	63
Criterios diagnósticos de dermatitis atópica	70
Evolución y Pronóstico.....	77
Tratamiento	78
<u>Medidas Generales</u>	79
<u>Manejo de factores desencadenantes</u>	80
Medidas dietéticas	80
Aeroalergenos	83
Agentes microbianos.....	83
Dermatitis de contacto alérgica	85
Factores psicológicos	86
<u>Tratamiento tópico</u>	86
Tratamiento tópico de las lesiones agudas y subagudas	87
Tratamiento tópico de la xerosis y liquenificación.....	87
Otros tratamientos tópicos	89
<u>Tratamiento sistémico de la dermatitis atópica</u>	89
Antihistamínicos	90
Antidepresivos tricíclicos.....	92
Psicotrópicos	93
<u>Tratamientos Experimentales</u>	93
<u>Inmunoterapia</u>	94
Inmunosupresores	95

Inmunomoduladores	99
<i>Timopentina (TP-5)</i>	107
Hormonas tímicas	108
Timopentina	109
Farmacocinética y metabolismo	110
Mecanismo de acción	110
Efectos sobre las respuesta inmune	111
Efectos adversos	113
Aplicación clínica	113
<i>“Estudio comparativo doble ciego sobre la eficacia y seguridad de timopentina vs placebo en el tratamiento de dermatitis atópica severa”</i>	115
Objetivos	116
Material y métodos	116
Resultados	118
Conclusiones	122
Comentarios	122
Indice de Cuadros	126
Indice de figuras	128
Bibliografía	130

Introducción

La dermatitis atópica es la manifestación cutánea por excelencia que aparece en sujetos que padecen de un complejo genéticamente condicionado, que Coca y Cooke llamaron atopia. La constitución atópica predispone a padecer enfermedades por hipersensibilidad como rinitis alérgica, asma bronquial o dermatitis atópica. La enfermedad se caracteriza por su evolución crónica, remisiones y frecuentes períodos de exacerbación, particularmente durante la infancia; en ocasiones el padecimiento puede revestir gran severidad, representando entonces todo un reto el manejo adecuado de estos pacientes.

El padecimiento en cuestión es un proceso multifactorial en el cual se han invocado numerosos y variados elementos en su génesis, éstos han sido divididos en genéticos, no inmunológicos e inmunológicos.

Dentro de los factores no inmunológicos se consideran alteraciones en la función de barrera y lípidos epidérmicos, hiporreactividad beta adrenérgica, trastornos en la síntesis de neuropéptidos, bajo umbral al prurito ante estímulos variados y reactividad vascular anormal.¹⁻⁴

En cuanto a los factores inmunológicos, actualmente se asume que la enfermedad representa un patrón de reacción anormal del sistema inmunológico. Se han demostrado numerosas alteraciones prácticamente en todos los elementos que concurren en la respuesta inmune, sin embargo, entre las de mayor relevancia destaca el incremento de IgE en un amplio subgrupo de pacientes, trastornos en la inmunidad mediada por células sugestivos de inmunosupresión con desequilibrio del ratio CD4 / CD8, a pesar de lo cual no se encuentra mayor labilidad general a los procesos infecciosos como sucede en las inmunodeficiencias y recientemente de mayor importancia etiopatogénica es la identificación de una inmunorregulación alterada de las subclases linfocitarias Th1 y Th2.¹⁻⁵

La dermatitis atópica puede ser entendida como una enfermedad espectral, en la cual podemos encontrar desde alteraciones mínimas de fácil control con medidas generales, hasta aquellos casos eritodérmicos con severas lesiones y evolución poco satisfactoria; a estos últimos consideramos debe reservarse la inmunoterapia, en donde se han utilizado múltiples tratamientos, dentro de los cuales se encuentra la desensibilización (previas pruebas de alergia), el interferón gamma, la ciclosporina y el factor de transferencia, con resultados variables.¹

La timopentina es un producto inmunorregulador que se ha propuesto también para el tratamiento de los casos severos de dermatitis atópica. Se trata de un pentapéptido sintético activo (Arg-Lis-Asp-Val-Tir) que corresponde a los aminoácidos 32 a 36 de la secuencia lineal de los 49 aminoácidos de la timopoyetina. Se ha utilizado en diversas patologías desde hace muchos años y ha demostrado la capacidad de ejercer una acción estimuladora o supresora de la respuesta inmune, de acuerdo al trastorno predominante en el equilibrio inmunológico.⁶⁻¹⁰

Los efectos inmunorreguladores de la timopentina en dermatitis atópica parecen depender de su influencia tanto en la diferenciación de los timocitos, como en la función de las células T maduras periféricas. Después de su administración se aprecia aumento en la producción de interleucina-2 e interferón gamma y disminución de la producción espontánea de IgE por células mononucleares de sangre periférica. Hsieh y cols.⁹ comunican disminución del factor liberador de histamina y de mediadores de la inflamación derivados de leucocitos polimorfonucleares en pacientes tratados con timopentina.⁶⁻¹⁰

Presentamos en este trabajo, en primer lugar una revisión de la dermatitis atópica con enfoque especial en los aspectos inmunológicos de la fisiopatología y terapéutica y en segundo término un estudio doble ciego, prospectivo y controlado con placebo, diseñado con el fin de valorar la eficacia y seguridad del tratamiento con timopentina en pacientes con dermatitis atópica severa.

Dermatitis atópica

Definición

Es una dermatosis inflamatoria, reaccional, que aparece en sujetos portadores de un complejo genéticamente condicionado llamado "constitución atópica", que los predispone a padecer enfermedades por hipersensibilidad, como asma bronquial, rinitis alérgica o dermatitis atópica; se considera de naturaleza multifactorial y se caracteriza por ser intensamente pruriginosa, de morfología y topografía características, evolución crónica, con remisiones y frecuentes períodos de exacerbación e inicio habitualmente en la infancia.

Sinonimia

Son numerosos los términos empleados para denominar a esta enfermedad, algunos de ellos reflejan la evolución histórica en el conocimiento de la etiología de la dermatosis, sus características clínicas o bien al autor involucrado. Durante muchos años la Escuela Mexicana de Dermatología ha utilizado el de neurodermatitis diseminada y ubica a la enfermedad dentro de las dermatosis reaccionales, sin embargo, el de mayor difusión mundial es el de dermatitis atópica, impuesto por los sajones.¹¹⁻¹³ (Cuadro 1)

SINONIMIA DE DERMATITIS ATOPICA
<ul style="list-style-type: none">• Neurodermatitis diseminada• Neurodermatitis difusa• Neurodermatitis infantil• Prurigo diatésico• Prurigo de Besnier• Eczema del lactante• Eczema endógeno• Eczema - asma• Eczema constitucional• Prurigo flexural• Prurigo eczemato-liquenificado

Cuadro 1. Sinonimia de dermatitis atópica

Aspectos Históricos

Dentro de las primeras descripciones de la enfermedad se encuentra la de Suetonius en la historia de la Roma antigua, al documentar manifestaciones de atopia en el emperador Augusto César; existió posteriormente un abismo en cuanto a referencias de la enfermedad, hasta que en 1808 Robert Willan reconoce a la enfermedad como una entidad relacionada a los prurigos. En 1844, Ferdinand von Hebra identificó la distribución flexural de la afección y al prurito como manifestación primordial.¹¹⁻¹³ (Cuadro 2)

A estas primeras descripciones siguieron numerosas hipótesis etiológicas, con énfasis en el origen emotivo de la dermatosis, proponiendo en 1891 Jean L. Brocq y Lucien Jacuet el término de neurodermatitis diseminada. En 1892 Ernest Besnier observó la tendencia familiar del padecimiento y la asociación con asma bronquial y fiebre del heno.¹¹⁻¹³ (Cuadro 2)

En 1923, Coca y Cooke introducen la palabra atopia para designar a enfermedades como el asma y fiebre del heno, que se presentan en sujetos con predisposición familiar y que muestran hipersensibilidad, incluyendo a la neurodermatitis en este grupo. En 1933, Marion Sulzberger y Wise sugieren el nombre de *dermatitis atópica* para integrar en un solo concepto los factores inmunológicos y constitucionales de la dermatosis.^{4,11-13} (Cuadro 2)

En las últimas décadas los autores se han concentrado básicamente en la identificación de los diferentes aspectos etiopatogénicos, con el fin de encontrar nuevas alternativas terapéuticas congruentes a los recientes conocimientos en genética, inmunología y biología molecular, entre otras.

ASPECTOS HISTORICOS DE LA DERMATITIS ATOPICA	
Robert Willan 1808	Primera descripción de la dermatitis
F. von Hebra 1844	Enfatiza la distribución flexural
J. Brocq y L. Jacuet 1891	Introducen el término "Neurodermatitis"
Ernet Besnier 1892	Reconoce la tendencia familiar y la relación con asma
A. Coca y Cooke 1923	Concepto "Atopia"
M. B. Sulzberger 1933	Denominación: "Dermatitis atópica"

Cuadro 2. Aspectos Históricos.

Modificado de: Sehgal V. y Jain S. Atopic dermatitis: Nomenclature Int J Dermatol 1993; 32(8): 575 - 576

Epidemiología

Es una enfermedad muy frecuente, ocupa uno de los diez primeros lugares dentro de la patología dermatológica general y en la consulta pediátrica de piel está entre los primeros cinco, ya que la dermatosis afecta principalmente a individuos en la primera década de la vida; aunque en la actualidad, por el uso inmoderado de corticoesteroides la enfermedad ha incrementado su frecuencia en la segunda y tercera décadas.^{14,15} En los Estados Unidos de Norteamérica se comunica que afecta a 7 de cada 1000 personas.⁴ (*Cuadro 3*)

Se presenta en cualquier raza, es cosmopolita y en cuanto a predominio de sexo, algunos autores lo refieren mayor en el femenino,¹⁴ otros en el masculino,¹⁶ en tanto que para la mayoría no existe un predominio franco.¹⁵ (*Cuadro 3*)

La literatura internacional comunica un aumento en la frecuencia en las últimas décadas; antes de 1960, de 2 a 3% de los niños padecían la enfermedad, en la década de los 60's aumentó del 4 al 8%; en los 70's del 9 al 12% y actualmente hay países que muestran una incidencia de hasta el 20% en la población infantil.^{16,17} En contraste a estos hallazgos en infantes, en la población adulta la prevalencia es apenas del 0.7 %.¹⁸ (*Cuadro 3*)

De los sujetos afectados por dermatitis atópica el 60% la desarrollan durante el primer año de vida y en general se acepta que está presente antes de los 7 años de edad en el 80 - 90% de los casos.^{4,17} (Cuadro 3)

ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS DE LA DERMATITIS ATOPICA	
-	Cosmopolita
-	Afecta cualquier raza
-	No predominio franco de sexo
-	Se ubica entre las diez dermatosis más frecuentes
-	Prevalencia:
-	Población infantil: 3-20%
-	Población adulta 0.7%
-	Edad de inicio:
-	< 1 año: 60%
-	< 7 años: 80 - 90%

Cuadro 3. Aspectos epidemiológicos

Etiopatogenia

La etiología precisa de la dermatitis atópica aún se desconoce, se considera multifactorial, en la que se incluye una compleja interacción entre factores ambientales, genéticos y diversas alteraciones inmunológicas y no inmunológicas que conducen a la producción final de una dermatitis con eczema o liquenificación.²⁻⁴ (Figura 1)

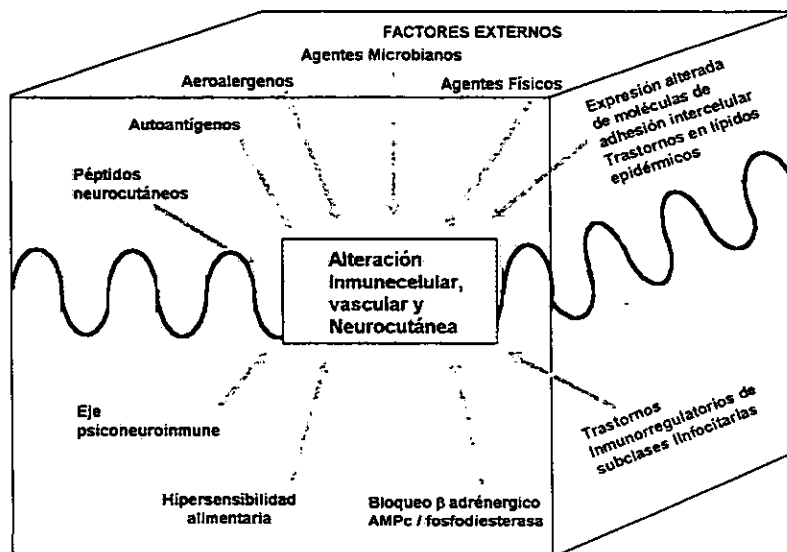


Figura 1. Etiopatogenia de la dermatitis atópica

Numerosos factores interaccionan en la etiopatogenia de la dermatitis atópica.

Modificado de: Cooper K. Mechanisms of atopic dermatitis. 1989.

Aunque los mecanismos de homeostasis del organismo humano no entienden de separaciones arbitrarias entre sus componentes, dividiremos con fines de estudio a los diferentes factores que participan en la etiopatogenia de la dermatitis atópica, de la siguiente manera:

- Factores genéticos
- Factores no inmunológicos
- Factores inmunológicos

Factores Genéticos

Los factores genéticos han mostrado jugar un papel importante en la disposición de un individuo para desarrollar enfermedad atópica; la influencia de estos factores hereditarios se manifiesta al estudiar gemelos y familias de sujetos con dermatitis atópica.¹⁹ (Cuadro 4)

En gemelos, el riesgo de presentar dermatitis atópica por uno de ellos si el otro está afectado es del 96% para monocigóticos y del 21% en los heterocigóticos; en estos últimos, la posibilidad de manifestarla es similar a la observada en hermanos de pacientes con la dermatosis.²⁰

Cerca del 31% de los pacientes con dermatitis atópica tienen historia personal de rinitis alérgica o asma bronquial, el 62% muestra historia familiar de estas enfermedades y en el 21% están ausentes ambos antecedentes. Se ha descrito que los pacientes con dermatitis atópica pueden desarrollar asma o rinitis alérgica en un porcentaje mayor que la población general o presentar hiperreactividad bronquial a agentes colinérgicos aún en ausencia de asma.⁴

El análisis del pedigree de familias de pacientes atópicos apoyan el carácter hereditario del padecimiento. Si ambos padres son sanos el riesgo de atopía/dermatitis atópica es del 16 al 18%, si solo uno está afectado aumenta del 31

al 34% y si ambos son portadores se eleva del 50 al 70%; sin embargo, estos cálculos de riesgo varían considerablemente en las diferentes series debido a que depende del grado de atopia manifestada por los padres y fundamentalmente a que aún no se ha determinado con precisión el mecanismo de herencia de transmisión de la enfermedad, el cual se cree sea poligénico.¹⁸⁻²⁰

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^{3,4}; la identificación de la influencia de distintos genes autosómicos dominantes (cromosoma 6,11q) en la producción de IgE y en años recientes la hipótesis planteada por Bos²¹ y colaboradores en relación a una posible regulación genéticamente determinada de la respuesta de células Th2 ante determinados alérgenos específicos.^{3,4,20-21}

Actualmente se considera a la dermatitis atópica como un modelo multifactorial, con probable herencia poligénica, que predispone al individuo ante numerosos factores exógenos que desencadenan las manifestaciones clínicas de la enfermedad.¹⁸

FACTORES GENÉTICOS EN LA DERMATITIS ATOPICA
<ul style="list-style-type: none"> • Mayor riesgo de atopia en gemelos monocigóticos (86%) que en heterocigóticos (21%), si uno de ellos la presenta • El pedigree de pacientes con dermatitis atópica muestra una marcada tendencia familiar. • Asociación con entidades genéticamente determinadas (Ictiosis vulgar, Sd. de Netherthon). • Reconocimiento reciente de una regulación genética de la producción de IgE y de la respuesta de células Th2.

Cuadro 4. Factores genéticos

Evidencias que apoyan la influencia de los factores genéticos en la etiopatogenia de la dermatitis atópica

Factores no Inmunológicos.

De igual importancia a los aspectos genéticos es el estudio de los factores no inmunológicos que participan en la génesis de esta dermatosis; entre éstos se

encuentran diversas alteraciones estructurales, fisiológicas, metabólicas y farmacofisiológicas que a continuación trataremos.

Alteraciones de la función de barrera

Lípidos epidérmicos/permeabilidad al agua

La piel presenta una estructura bifásica única, capaz de cumplir en condiciones de integridad las numerosas funciones a las que está destinada, principalmente la relevante función de barrera.

Los pacientes con dermatitis atópica presentan piel seca combinada con alteraciones en la función de barrera. Se ha demostrado que la permeabilidad al agua es anormal y ésto se asocia a una capacidad de unión al agua disminuída y a un incremento de las pérdidas transepidérmicas.²²⁻²⁴

Ogawa H y cols.²⁴ al estudiar el grado de permeabilidad al agua del estrato córneo en sujetos con dermatitis atópica y controles mediante pruebas con dimetilsulfóxido y absorción con teofilina, observaron en los pacientes atópicos una permeabilidad muy aumentada en la piel afectada, con moderado incremento en la piel no comprometida.

En un nivel ultraestructural, la barrera de permeabilidad al agua está constituída por láminas de lípidos intercelulares localizadas entre los queratinocitos del estrato córneo; se considera que estos lípidos epidérmicos además de intervenir en la función de transferencia del agua, participan en la descamación y adhesividad de los queratinocitos.²²

En sujetos normales, los lípidos de la epidermis contienen cantidades similares de ceramides, colesterol y ácidos grasos libres y menores cantidades de lípidos no polares y sulfato de colesterol. Diversos estudios sugieren que estos lípidos se originan en gran parte de precursores lípidos polares derivados de organelos

denominados cuerpos laminares (cuerpos de Odland, gránulos recubiertos de membrana, queratinosomas y cementosomas); se cree que estos organelos se fusionan con la membrana celular en las regiones superiores del estrato granuloso y depositan discos de lípidos dentro de los espacios intercelulares del estrato córneo, para formar la barrera intercelular de lípidos.²² (Figura 2) -

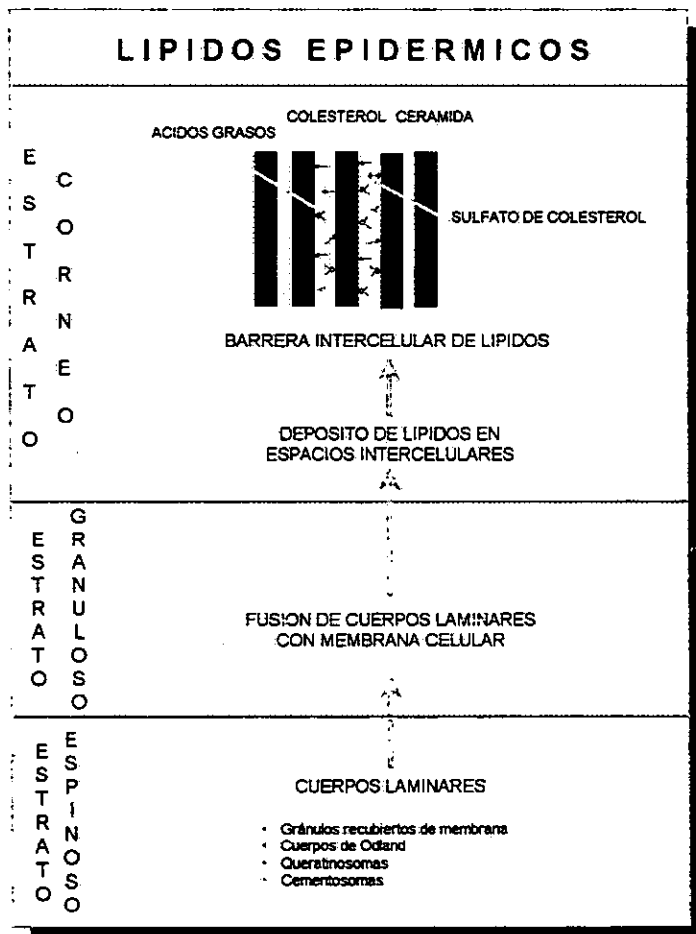


Figura 2. Lípidos epidérmicos.

Los cuerpos laminares se fusionan con la membrana celular en las regiones superiores de la granulosa y depositan discos de lípidos dentro de los espacios intercelulares del estrato córneo formando la barrera intercelular de lípidos.

En los pacientes con dermatitis atópica se describen trastornos en el mecanismo de maduración y composición final de lípidos.

Modificado de: Fitzpatrick T. et al. *Dermatology in general medicine* 1993.

En los pacientes con dermatitis atópica se han comunicado las siguientes alteraciones respecto a los lípidos epidérmicos:

- Alteraciones en la maduración de lípidos

Trastornos en los mecanismos de excreción de gránulos recubiertos de membrana.²²

- Anormalidades cuantitativas de lípidos epidérmicos:
 - Lavrijsen S y cols.²³ comunican valores altos de 1,2 diglicéridos, sulfato de colesterol y ceramides y disminuídos para ésteres de colesterol, ácidos grasos libres y colesterol libre en los sujetos atópicos al compararse con individuos sanos. Respecto al valor de ceramides en atópicos, algunos autores como Fartasch y cols.²² lo señalan bajo.

Estos trastornos en la maduración y composición final de los lípidos epidérmicos en los pacientes con dermatitis atópica, pueden ser responsables en mayor o menor grado de la deficiente función de barrera al agua y contribuir a la susceptibilidad de la piel atópica a irritantes e infecciones.²²

Bloqueo beta adrenérgico

AMPc/fosfodiesterasa

Durante los últimos años, se han acumulado evidencias que apoyan la teoría del bloqueo beta adrenérgico parcial de Szentivanyi en la enfermedad atópica y que explican algunas de las alteraciones fisiológicas y farmacológicas resultantes del predominio de la actividad funcional de los receptores alfa adrenérgicos sobre los beta.^{3,4,25}

No se conoce con precisión la localización exacta del defecto que explique la hiporreactividad beta. Entre las teorías consideradas por los diversos autores se encuentran:²⁵⁻²⁸

- A) Alteraciones cuantitativas de los receptores beta adrenérgicos
- B) Anormalidades cualitativas de los receptores beta adrenérgicos
- C) Disminución de la afinidad de beta agonistas
- D) Defecto en la enzima adenilato ciclasa

Estas teorías iniciales, al someterse a investigación han presentado resultados variables e inconsistentes. Actualmente las hipótesis con mayor aceptación son:

- E) Aumento de la actividad de la enzima fosfodiesterasa
- F) Desensibilización leucocitaria *in vivo* por mediadores químicos

En la *Figura 3* se ubica la localización de los defectos de estas teorías dentro del mecanismo de formación del AMPc. Independientemente de la teoría aceptada, la resultante final es la disminución del AMP cíclico, a través del cual se regulan numerosas respuestas fisiológicas celulares, como la síntesis enzimática y proteica, relajación o contracción muscular y el control de la permeabilidad celular.²⁹

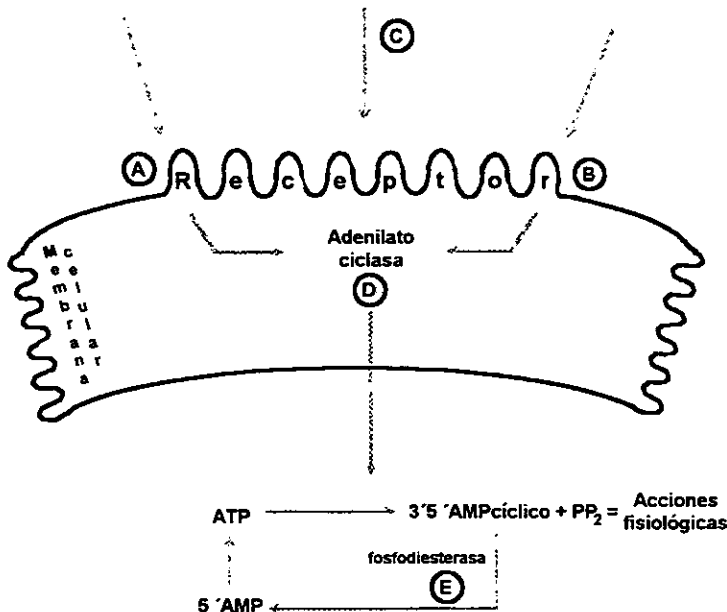


Figura 3. Teorías de hiporreactividad β en la dermatitis atópica

Localización de los defectos (A,B,C,D,E) de las diferentes teorías de la hiporreactividad β dentro del mecanismo de formación del AMPc.

Modificado de: Guyton A. Tratado de fisiología médica. 1977.

En el paciente atópico se ha demostrado la existencia del bloqueo beta adrenérgico 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 β 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.^{27,30,31} (Figura 4) Se desconoce aún si la hiporreactividad beta adrenérgica sea un componente intrínseco de la enfermedad, o bien, consecuencia de su actividad.⁴

Se ha documentado una posible participación de la hiporreactividad beta adrenérgica, en la génesis de los siguientes fenómenos observados en el paciente con dermatitis atópica:²⁵⁻³¹

- Tendencia a la vasoconstricción.
- Aumento de la respuesta sudoral y blanqueamiento tardío por agentes colinérgicos
- Propensión a la liquenificación (por disminución de los efectos inhibitorios de las catecolaminas sobre la reproducción celular, con aumento de las mitosis)
- Alteraciones en la maduración, diferenciación y función de células T.
- Trastornos funcionales de monocitos.
- Quimiotaxis deficiente.
- Probable participación con el sistema Interleucina-4/IgE en el proceso de síntesis de IgE.

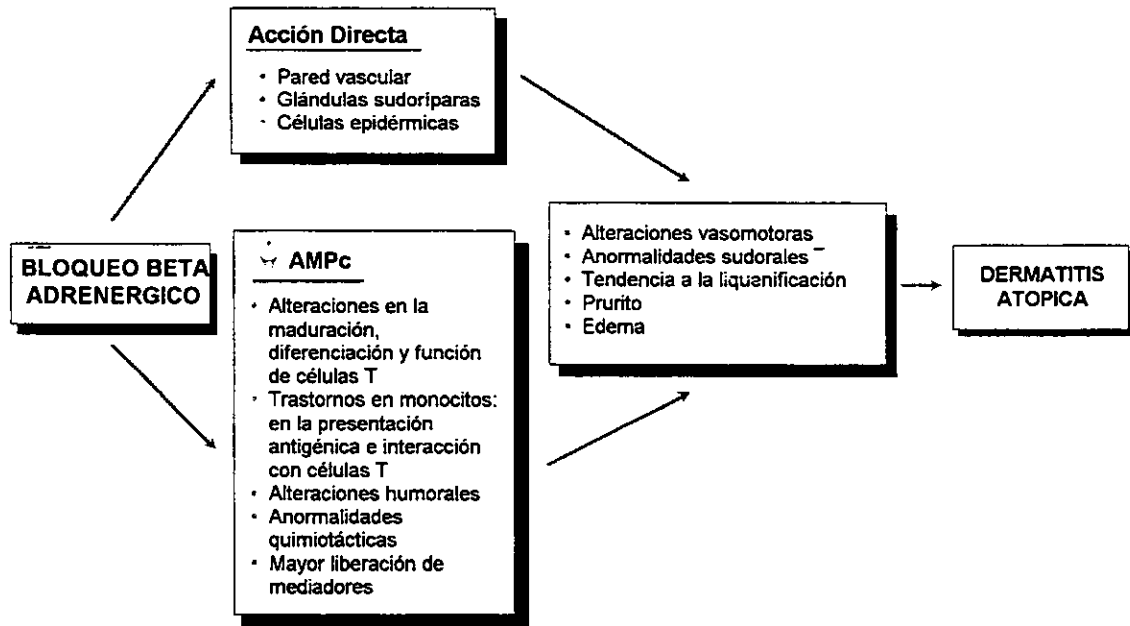


Figura 4. Papel hipotético del bloqueo β -adrenérgico en la dermatitis atópica.

El bloqueo β -adrenérgico puede intervenir en alteraciones vasomotoras y sudorales o indirectamente, vía disminución del AMPc en el aumento de fenómenos humorales, trastornos en la inmunidad celular y en la secreción de mediadores químicos.

Neuropéptidos

ALTERACIONES NEUROOCUTANEAS/PSICONEUROINMUNOLOGIA

En el sistema nervioso central y periférico se ha identificado que las neuronas contienen diversos neurotransmisores, como la adrenalina, acetilcolina y diferentes aminoácidos estimuladores o inhibidores llamados neuropéptidos; a estos últimos se les reconoce participación en la neurotransmisión en la vía neuroendocrina y se considera además, que ejercen acción moduladora en la respuesta del sistema inmunológico.³²

Diversos autores han demostrado que estos polipéptidos juegan un papel de importancia en la génesis de algunas de las manifestaciones de la dermatitis atópica. A continuación se presentan evidencias de la probable contribución de los neuropéptidos a nivel neurocutáneo y en la esfera neurológica central (psiconeuroinmunología).

Alteraciones neurocutáneas

En el sistema nervioso periférico, los neuropéptidos se localizan preferentemente en las neuronas sensoriales primarias de nervios amielínicos tipo C y en los mielínicos tipo A delta, que se sabe conducen los estímulos nociceptivos. En el *Cuadro 5* se muestra la localización y acción de los principales neuropéptidos de fibras nerviosas cutáneas.^{32,33}

PRINCIPALES NEUROPEPTIDOS CUTANEOS

	*Sustancia P (sp)	**Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	*Peptido vinculado al gen de calcitonine (CGRP)	**Neuropeptido Y (NPY)	**Neurotensina
Localización	Alrededor de corpúsculos de Meissner, vasos dérmicos o en terminaciones nerviosas libres	Alrededor de glándulas y plexo vascular superficial y profundo	Igual a SP Fibras inmunorreactivas de glándulas sudoríparas	Igual a VIP	Alrededor de glándulas y plexo vascular
Acción	<ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatación • Degranulación de Mastocito y liberación de mediadores • ↑ Proliferación de linfocitos neutrófilos monocitos • ↑ Síntesis de Igs • ↑ Proliferación y diferenciación de queratinocitos y fibroblastos • Interacciones en la inflamación neurogénica y vasodilatación antidrómica^{***} 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatación • Libera histamina del mastocito • ↑ Secreción sudoral por ↑ AMPc • ↓ Proliferación de linfocitos • ↓ Síntesis de Igs • ↓ Actividad natural Killer • Efecto antiinflamatorio 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Acción de SP 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasoconstricción • Producción y control de sudor ecrino 	<ul style="list-style-type: none"> • Libera histamina del mastocito

* Taquikininas

** Péptidos secretorios

*** Eritema y edema que sigue a un estímulo irritativo de la piel con aumento del área de eritema por reflejo axónico

Cuadro 5. Principales Neuropéptidos cutáneos

Sintetizado de: Eedy DJ. Neuropeptides in skin. Br J Dermatol 1993; 128: 597 - 605.

Los neuropéptidos de los nervios de la piel, en conjunto con los neurotransmisores clásicos (noradrenalina, acetilcolina) se encargan de regular la transmisión del dolor, la contractibilidad de las glándulas sudoríparas, tono vascular y transmisión de información sensorial no dolorosa.³²

Se piensa que cuando se presenta un proceso inflamatorio cutáneo, como la exacerbación de la dermatitis atópica secundaria a stress físico, rascado o sudoración, la respuesta cutánea inicial ante estos agentes es la inflamación neurogénica, en la cual los neuropéptidos son los principales mediadores.³⁴

En el sujeto con dermatitis atópica, las neuronas sensoriales primarias responden en forma anormal ante el proceso inflamatorio cutáneo, exhibiendo una síntesis alterada de neuropéptidos. En la piel lesionada de estos pacientes se ha demostrado este tipo de respuesta:^{1,34,35}

- Aumento de las fibras nerviosas sensoriales
- Niveles elevados del péptido intestinal vasoactivo (VIP)
- Niveles disminuídos de sustancia P (SP)

Se cree que VIP participa en el mecanismo de sudoración anormal del paciente atópico; SP y VIP pueden contribuir en la explicación de la regulación alterada de la microcirculación cutánea y ambos ejercen acciones modulatorias sobre el sistema inmune, SP con acción estimulatoria y VIP inhibitoria.³⁴

En conclusión, se considera que el desequilibrio entre los neuropéptidos neurocutáneos puede participar en la patogenia de la dermatitis atópica, al producir una respuesta vasomotora alterada, al favorecer un incremento de la respuesta al prurito a ciertos agentes externos y probablemente tenga influencia también en la desproporción de células Th1 / Th2 observada en estos pacientes^{1,2,34} (Figura 5)

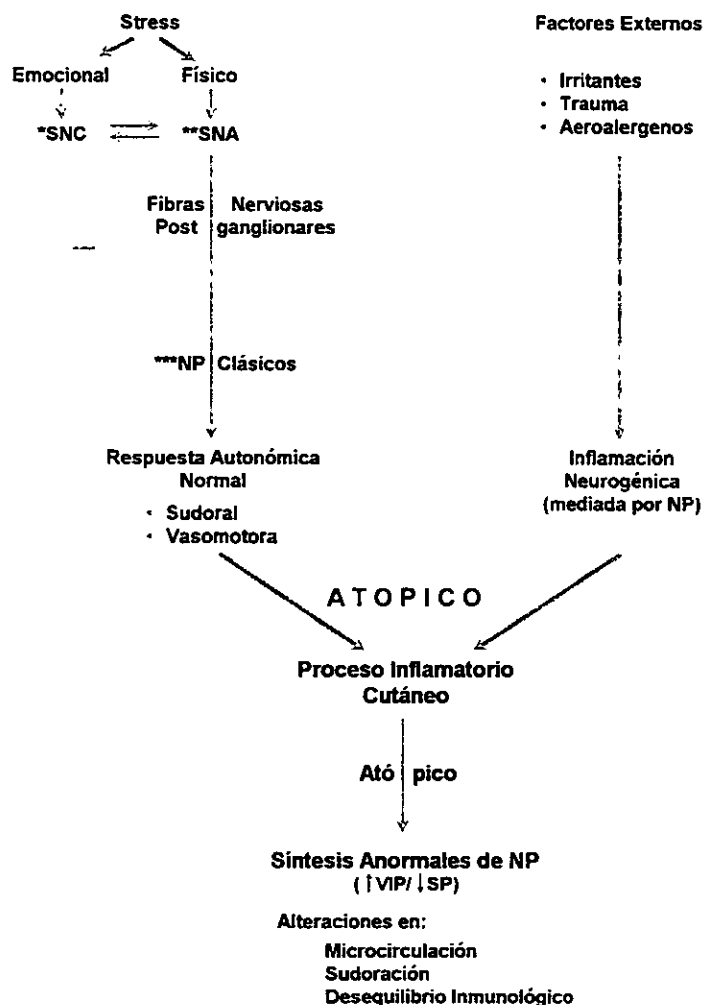


Figura 5 Papel hipotético de los NP a nivel cutáneo en la dermatitis atópica.

En el paciente con dermatitis atópica, se ha descrito una mayor labilidad a presentar irritación cutánea ante diversos estímulos externos y stress emocional ó físico (vía SNA). Se ha propuesto que en la piel lesional de sujetos atópicos existe una síntesis anormal de NP, lo que favorece la manifestación de trastornos microcirculatorios, sudorales e inmunológicos observados en estos individuos.

*SNC - Sistema nervioso central

**SNA - Sistema nervioso autónomo

***NP - Neuropeptidos

Psiconeuroinmunología

Los pacientes con dermatitis atópica tienden a presentar exacerbación de la enfermedad en respuesta a diversas situaciones de stress, tanto a provocación aguda, como crónica. Diferentes autores comunican una mayor frecuencia de stress psicosocial y estados psicopatológicos, como depresión o ansiedad, en sujetos atópicos.^{2,36}

La conducta asociada a las emociones está controlada en parte por el sistema límbico e hipotálamo; ambos guardan estrecha comunicación con estructuras corticales y con la hipófisis, la cual presenta importante acción neuroendocrina.²⁹ En años recientes se ha propuesto la existencia de un eje neuroinmune, que parece

modular la respuesta inmunológica mediante la inervación directa de órganos linfoides y por la acción de diversos neuropéptidos, entre los que se encuentran encefalinas, endorfinas, sustancia P, etc. y de esta manera, se piensa que puede influir en la proliferación linfocitaria y síntesis de inmunoglobulinas.^{2,37} (Figura 6)

Las siguientes son evidencias que apoyan la existencia del eje neuroinmune:³⁷

- Los linfocitos y macrófagos poseen receptores para neurotransmisores clásicos, neuropéptidos y ciertas hormonas.
- Los linfocitos producen sustancias parecidas a las endorfinas que juegan un papel regulatorio autocrino.
- Las neuronas del cerebro, en especial del hipotálamo, reconocen productos de inmunocitos (prostaglandinas, interleucinas, etc.)
- En sujetos sometidos a stress se ha observado compromiso inmunológico, como la disminución de la respuesta a mitógenos, de IgA, CD4 circulantes y de la actividad de células asesinas naturales.

Ante lo expuesto, se concluye que el stress emocional en el paciente con dermatitis atópica puede condicionar además de las respuestas neurovegetativas (sudoral, vascular y neurogénica), alteraciones en el sistema inmunológico.

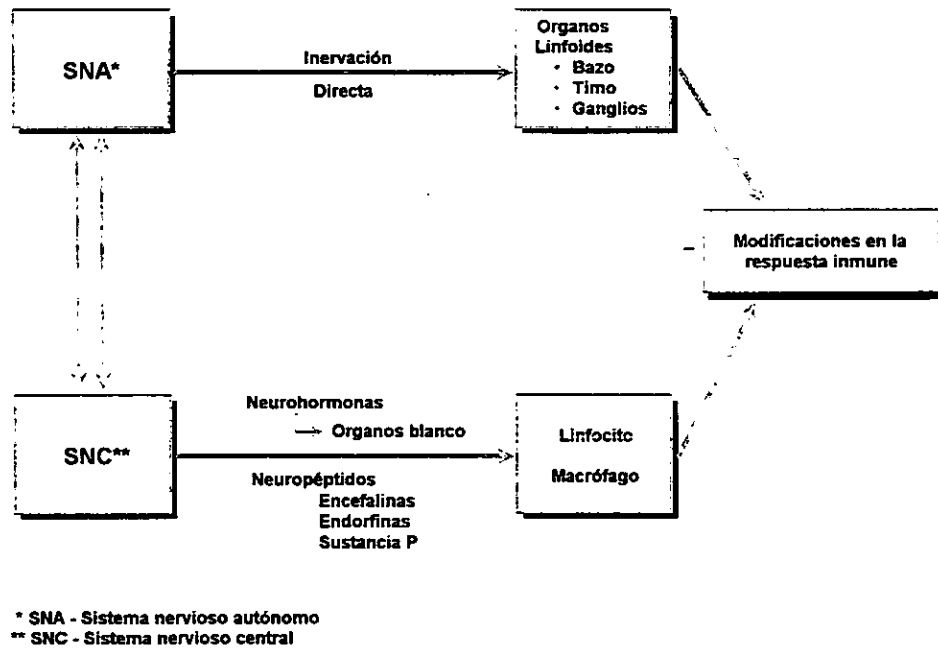


Figura 6 Propuesta hipotética del eje psiconeuroinmune

Se ha sugerido la existencia de un eje psiconeuroinmune, el cual parece modular la respuesta inmunológica mediante la inervación directa de órganos linfoides y por la acción de neurohormonas y neuropéptidos centrales que influyen sobre la función y proliferación linfocitaria y síntesis de inmunoglobulinas.

Hiperreactividad a la histamina

La histamina es un mediador de la inflamación con propiedades vasoactivas y de contracción de músculo liso; se encuentra preformada en gránulos de células cebadas y basófilos y se libera de estas células mediante mecanismos no inmunológicos o inmunológicos.³⁸⁻³⁹

La histamina ejerce su acción fisiológica al interactuar con uno de tres posibles receptores, denominados receptores H1, H2 y H3. En el Cuadro 6 se presentan las diferentes acciones de la histamina. Para nuestros fines de estudio destaca el incremento en la permeabilidad venular postcapilar, las modificaciones que produce en los niveles de GMPc y AMPc celular y su influencia sobre la quimiotaxis de leucocitos.³⁸⁻⁴⁰

La consecuencia principal a nivel cutáneo de la liberación de histamina o de su instalación en el tejido incluye reacciones de "mácula" y "pápula" asociadas con prurito.³⁹

En el paciente con dermatitis atópica se han comunicado los siguientes hallazgos en relación a la histamina:^{4,41-45}

- Incremento de los niveles plasmáticos y cutáneos de histamina
- Aumento de mastocitos dérmicos y perineurales
- Mayor liberación de histamina de leucocitos de pacientes atópicos ante el estímulo de IgE

Estos datos apoyan la posibilidad de que el sujeto con dermatitis atópica presente una respuesta hiperreactora a la histamina.

HISTAMINA	
RECEPTOR	ACCION
H ₁	Vasodilatación Contracción de músculo liso extravascular Aumento de la permeabilidad capilar Incremento de los niveles de GMPc celular Quimocinesis de leucocitos Quimiotaxis de leucocitos Acciones sobre prostaglandinas (PG, F2, FG, E2, PG, D2)
H ₂	Vasodilatación Relajación de músculo liso extravascular Acción antiinflamatoria Incremento de los niveles de AMPc celular Quimocinesis de leucocitos Activación de células T supresoras Quimiotaxis eosinófilos y neutrófilos Liberación de mediadores Linfocitotoxicidad
H ₃	Inhibición de la liberación de neurotransmisores Inhibición de la liberación de histamina Inhibición de la síntesis de histamina

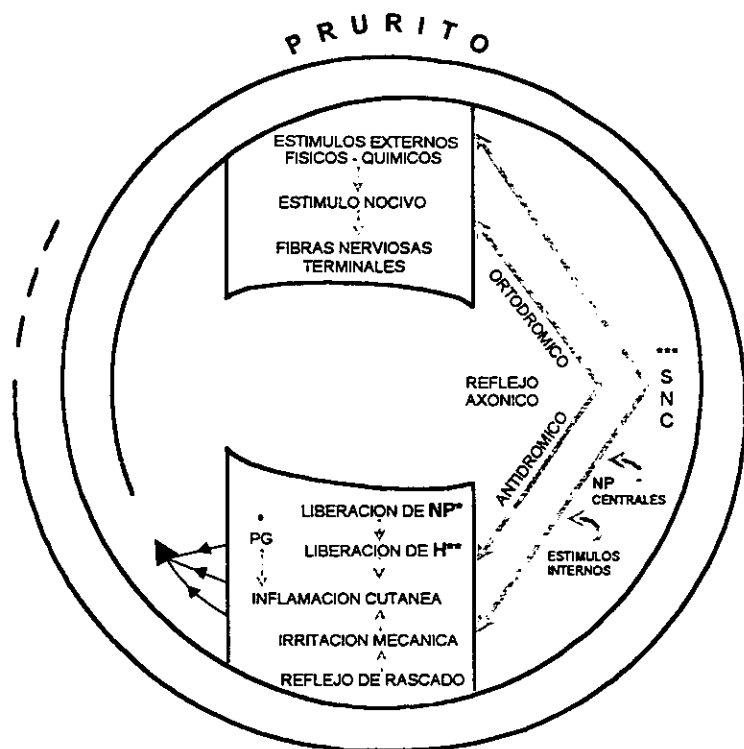
Cuadro 6 Acciones de la histamina
Modificado de: Wasserman SI. *Mediadores de la inflamación. Stites D, Terr A. Inmunología Básica y Clínica. 1993*

Otras alteraciones fisiológicas

La comprensión de las teorías expuestas anteriormente nos brinda el fundamento de diversas alteraciones fisiológicas que caracterizan a la dermatitis atópica, como son el prurito y la reactividad anormal de la microcirculación cutánea.

Prurito

Los mecanismos fisiológicos precisos que expliquen la iniciación y mantenimiento del prurito aún no son del todo conocidos. Actualmente se considera que los receptores finales de la sensación del prurito son pequeñas fibras nerviosas no mielinizadas (fibras C) localizadas entre la epidermis y dermis, y se piensa que los siguientes factores juegan un papel importante en su génesis: neuropéptidos centrales y periféricos, liberación de histamina y prostaglandinas.⁴ (Figura 7)



- * NP - Neuropéptidos
- ** H - Histamina
- *** SNC - Sistema nervioso central
- ° PG - Prostaglandinas

Figura 7 Propuesta Hipotética del círculo vicioso del prurito

En el paciente con dermatitis atópica se han descrito básicamente anomalías en la regulación de la liberación de neuropéptidos e histamina.

El prurito es la manifestación subjetiva más constante y característica de la dermatitis atópica y se le considera un criterio mayor para definir a la enfermedad.¹⁸

En el paciente con dermatitis atópica se han descrito las siguientes alteraciones en relación al prurito: ^{3,4,18,20,46-48} -

- Trastornos en la liberación de neuropéptidos que favorecen la degranulación del mastocito y la liberación de histamina.
- Mayor liberación de mediadores químicos (histamina, serotonina, bradicinina, etc.) que aumentan la permeabilidad capilar y excitan fibras nerviosas.
- Fibras nerviosas hiposensibilizadas a la histamina, lo cual es compensado por un aumento de la concentración de este mediador en la piel atópica.
- Disminución de la inervación cutánea secundaria al rascado crónico; se ha comunicado esclerosis y desmielinización de nervios en lesiones liquenificadas, además de alteraciones venulares que podrían producir compromiso isquémico en los nervios de la piel.
- Descenso en el umbral al prurito.
- Reducción del reflejo axónico de defensa ante estímulos nocivos.
- Importante regulación de la sensación de prurito por el sistema nervioso central, por lo que los antihistamínicos de acción periférica tienen efecto débil en esta dermatosis.
- En los sujetos atópicos los estímulos prurigénicos producen un prurito más intenso y duradero.
- Al paciente con dermatitis atópica le es difícil discernir entre el estímulo débil y el intenso.

Reactividad anormal de la microcirculación cutánea.

Existen numerosos signos cutáneos que sugieren que el paciente atópico presenta trastornos en los mecanismos que regulan la respuesta de la microcirculación cutánea. (*Cuadro 7*)

El fundamento de estas alteraciones circulatorias aún no se encuentra completamente dilucidado, pero aparentemente tienen su base en la expresión aumentada de receptores alfa adrenérgicos (secundario al bloqueo β) y a la hiperreactividad a la acetilcolina y ésteres de ácido nicotínico. La resultante final de la disfunción regulatoria de la dinámica microcirculatoria es la vasoconstricción y/o edema pericapilar.^{3,18,20,49,50}

Evidencias de Reactividad Anormal de la Microcirculación Cutánea en la Dermatitis Atópica
<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones de la regulación termocutánea • Susceptibilidad a la acrocianosis • Disminución de la temperatura corporal • Vasoconstricción pronunciada con la exposición al frío • Dermografismo blanco • Blanqueamiento tardío con acetilcolina

Cuadro 7 Reactividad anormal de la microcirculación cutánea en la dermatitis atópica

Factores Inmunológicos

Aunque en la etiopatogenia de la dermatitis atópica se han considerado numerosos factores, actualmente se asume que la enfermedad representa un patrón de respuesta anormal del sistema inmunológico, principalmente a nivel cutáneo.⁵

Se han demostrado numerosas alteraciones prácticamente en todos los elementos que concurren en la respuesta inmune, sin embargo, la identificación de algunos de estos trastornos ha sido inconsistente, o bien, se desconoce aún si su participación es como factor etiopatogénico primario o constituye simplemente un epifenómeno.⁵ Esto ha contribuido a crear una verdadera confusión en relación al papel preciso de cada uno de estos elementos; por lo que consideramos de interés, antes de profundizar en el tema, tener en mente las siguientes observaciones:

- En el estudio inmunológico de los pacientes con dermatitis atópica se han demostrado diferentes patrones de respuesta relacionados o no a reacciones de hipersensibilidad mediada por IgE; lo que ha llevado a diversos autores a

sugerir la posibilidad de la existencia de al menos dos subgrupos diferentes de pacientes, identificados como dermatitis atópica extrínseca (DAE) y dermatitis atópica intrínseca (DAI).^{51,52}

- Los pacientes con DAE corresponden al grupo de enfermos con incremento de IgE y en los que se infiere un transfondo alérgico del proceso. Los incluidos en el grupo de DAI muestran niveles séricos de IgE normales y pruebas de hipersensibilidad inmediata negativas. Entre ambos grupos se han comunicado importantes diferencias en el perfil de secreción de linfocinas y se supone un distinto mecanismo de activación linfocitaria.^{51,52} Por lo tanto, obviamente no debemos esperar que el comportamiento biológico o la respuesta a la terapéutica sea similar entre ambos grupos.
- En la dermatitis atópica el compromiso inmunológico afecta diferentes niveles de reacciones inmunitarias, entre las que se incluyen: reacciones de hipersensibilidad inmediata, inmunidad mediada por células, complejos inmunes anormales e hipersensibilidad basófila cutánea mediata y tardía. Ante esta amplitud de respuestas inmunitarias, Hanifin JH³¹ sugiere la probabilidad de que existan diferentes modelos reaccionales en la formación de las lesiones inflamatorias de la dermatitis atópica y posiblemente estas diferencias de respuesta puedan ser explicadas en términos genéticos.

Si bien estas premisas introductorias sobre los aspectos inmunológicos acarrearán cierto grado de desaliento, es confortante por otra parte, saber que las teorías actuales (desequilibrio Th1/Th2) explican la mayor parte de las anomalías encontradas en un grupo importante de pacientes con dermatitis atópica.

A continuación se presentan aquellos hallazgos que han probado su participación sobre los diferentes componentes inmunológicos.

Inmunidad humoral**INMUNOGLOBULINA E (IgE)**

El papel que juega la IgE dentro de la fisiopatología de la dermatitis atópica aún no se encuentra completamente definido. En forma inicial se le consideró una participación central, posteriormente se le restó importancia y actualmente ha tomado nuevo interés al identificarse el control de su producción por citocinas linfocitarias. (Cuadro 8)

La principal y más constante anormalidad de la inmunidad humoral es la producción excesiva de IgE sérica y anticuerpos específicos ante un conjunto de antígenos ambientales.^{5,20,53} La IgE se encuentra elevada hasta en un 80% de los pacientes con dermatitis atópica, preferentemente cuando la dermatosis se encuentra asociada a rinitis alérgica o asma, o bien, en casos de extenso compromiso cutáneo estos datos sugieren un trasfondo alérgico de la enfermedad.²⁰ (Cuadro 8)

Aunque es obvia la influencia de la IgE en la atopia, parece ser que no es el estímulo más importante para desencadenar la enfermedad y en apoyo de esta aseveración está el hecho de encontrar un grupo de pacientes que muestran niveles séricos normales de IgE y pruebas de hipersensibilidad inmediata negativas.^{20,52} (Cuadro 8)

Como se mencionó anteriormente, el fundamento de encontrar estas diferencias en relación a la IgE, probablemente tenga su base en la existencia de una forma extrínseca e intrínseca de la enfermedad, en las que se propone un mecanismo distinto de activación de células T y citocinas.^{51,52}

IgE EN LA DERMATITIS ATOPICA ²⁰		
Evidencias que apoyan su participación en la D.A.		Evidencias que refutan su participación en la D.A.
<ul style="list-style-type: none"> Niveles ↑ de IgE sérica en el 80% de pacientes con D.A. 	Niveles de IgE séricos	<ul style="list-style-type: none"> Niveles normales de IgE sérica en el 20% de pacientes con D.A. Niveles de IgE sérica ↑ en otras dermatosis no relacionadas con D.A.
<ul style="list-style-type: none"> Historia familiar de atopía en el 60% de los casos de D.A. 50 - 80% de los enfermos de D.A. desarrollan rinitis alérgica o asma 	Relación con otros padecimientos atópicos	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes con asma y rinitis alérgica cursan con niveles ↑ de IgE y no presentan D.A.
<ul style="list-style-type: none"> Alto porcentaje de positividad contra alérgenos alimentarios 	Pruebas de hipersensibilidad mediada por IgE	<ul style="list-style-type: none"> Los tratamientos de desensibilización específica no son de utilidad La reacción Ag - Ac de tipo IgE induce la formación de ronchas y no eczema

Cuadro 8 IgE en la dermatitis atópica

Modificado de: Hanifin . Dermatologic Clinics. 1990

Se sabe ahora, que la síntesis de IgE está controlada por citocinas derivadas de células T activadas, primordialmente por interleucina 4(IL-4) para la estimulación de su producción e interferón gamma (IFN γ) en la supresión.^{5,21,54,55} (Figura 8)

Se considera en la actualidad que la liberación anormal de IL-4 ante alérgenos específicos en sujetos atópicos sea la explicación del incremento de IgE antígeno específica observada en estos pacientes. Es posible que las alteraciones en cuanto al perfil de secreción de citocinas tenga un sustento genético, en el que un gen anormal esté incluido en la regulación de la producción de linfocinas de células T ante diferentes subclases de antígenos ambientales.^{5,21}

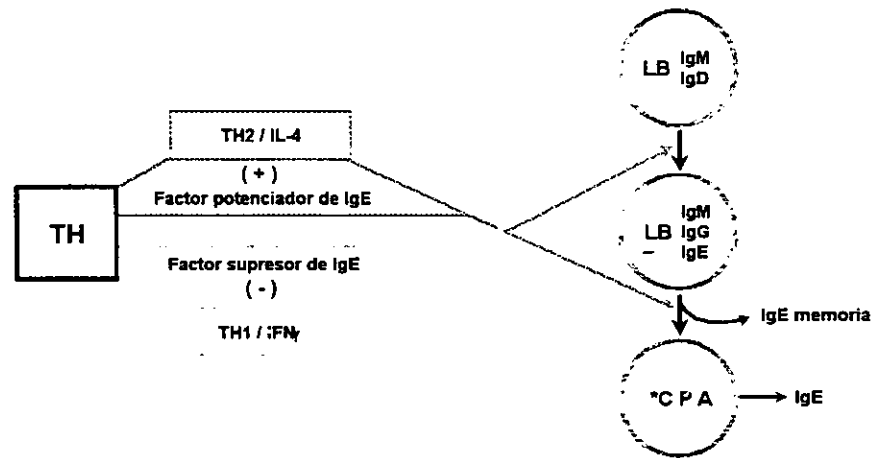


Figura 8 Control de la producción de IgE

*Célula presentadora de antígeno

Modificado de: Roitt Y, Brostoff J. Male D. *Inmunología*. 1991

Receptores de IgE

Otro aspecto de interés en relación a la importancia de IgE en la dermatitis atópica es el encontrar un aumento de la expresión de receptores que unen IgE en la superficie de células del infiltrado inflamatorio y periféricas.

Las diferentes células del infiltrado inflamatorio presentan normalmente receptores para IgE; se encuentran receptores de alta afinidad ($FC\epsilon$ RI) en mastocitos y basófilos; receptores de baja afinidad ($FC\epsilon$ RII) en células T, células B y monocitos.⁵⁶ Las citocinas linfocitarias, principalmente IL-4 e IFN γ participan en la regulación de la expresión de receptores para IgE sobre la superficie celular.⁵⁶⁻⁵⁸

En los pacientes con dermatitis atópica se ha observado que existe un incremento de la expresión de estos receptores en células T y B y en células presentadoras de antígeno, como células de Langerhans, dendríticas y monocitos/macrófagos.⁵⁷⁻⁵⁸

Diversos estudios han demostrado una correlación entre la proporción de $FC\epsilon$ RII de células mononucleares de sangre periférica y la actividad de la enfermedad.

En células de Langerhans también se ha identificado mayor unión a IgE mediante la expresión de tres diferentes receptores: FC ϵ RI, FC ϵ RII y proteína que une IgE (ϵ BP).^{57,58}

Se considera que esta expresión aumentada de receptores para IgE, preferentemente a nivel de células presentadoras de antígeno, tiene una participación crucial en la etiopatogenia de la dermatitis atópica.

Otras inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA)

Los valores de IgG, IgM e IgA generalmente se encuentran dentro de rangos normales, sin embargo, existen comunicaciones de algunas anomalías en reportes aislados, preferentemente asociadas a enfermedad extensa o complicada.^{20,45}

En dermatitis atópica complicada por infección cutánea, puede identificarse incremento de IgG por formación de anticuerpos contra los microorganismos; también se ha encontrado aumento de IgG4 en pacientes atópicos, principalmente anticuerpos específicos contra β lactoglobulinas y huevo, pero aún no se ha determinado con precisión la traducción clínica de este hallazgo.^{20,53}

Se ha propuesto que los pacientes con dermatitis atópica cursan con deficiencia de IgA en forma transitoria durante la infancia temprana, lo que permite la absorción excesiva de alérgenos a través de la mucosa y prepara al individuo para la formación aumentada de IgE en fases tardías de la vida.²⁰

Inmunidad mediada por células

Las principales alteraciones inmunológicas descritas en la dermatitis atópica, comprometen diferentes aspectos sobre la función inmune mediada por células; al respecto los autores han encaminado sus esfuerzos en demostrar diferentes

trastornos cuantitativos, cualitativos y regulatorios que inciden en los elementos incluidos en este tipo de respuesta inmunológica.

Inmunosupresión.

Las siguientes observaciones clínicas y de laboratorio encontradas en pacientes con dermatitis atópica, sugirieron en forma inicial que el defecto principal en la dermatosis estaba ligado a una supresión de la inmunidad celular:

Susceptibilidad a infecciones

Se ha encontrado una susceptibilidad aumentada a infecciones cutáneas con virus herpes simple, vaccinia, coxsakie A-16, virus papiloma humano y molusco contagioso e incremento de infecciones micóticas superficiales, particularmente con *Tricophyton rubrum*.^{5,59}

Respuesta a mitógenos y antígenos

Dentro de las numerosas pruebas utilizadas en la evaluación de la inmunidad celular se encuentran aquellas que valoran la actividad linfocitaria ante ciertas sustancias que de antemano se sabe responde el sujeto con un sistema inmune indemne; entre estas sustancias se cuentan los mitógenos y diversos antígenos microbianos.^{56,60}

Los mitógenos son por lo general lectinas^a que reaccionan con glucoproteínas de la superficie celular (en este caso de linfocitos) estimulando su transformación y proliferación en grandes cantidades; los que se emplean con mayor frecuencia son la concanavalina A (Con A) y la fitohemaglutinina (PHA).^{56,60}

^a Lectinas: sustancias derivadas de plantas, que tienen actividad panhemaglutinante para los eritocitos y usualmente son también mitógenos.

Algunos autores comunican en el paciente atópico una respuesta disminuída de los linfocitos ante ciertos mitógenos, sin embargo, otros señalan respuestas normales; estos resultados controversiales, probablemente estén relacionados a diferencias en la técnica utilizada o a la distinta susceptibilidad de las subclases linfocitarias.^{5,20,56}

Los antígenos empleados en la estimulación de linfocitos T habitualmente son de origen microbiano y estimulan un menor número de células (sensibilizadas específicamente al antígeno) que los mitógenos; estos antígenos también son de utilidad en las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada.⁶⁰

En los sujetos con dermatitis atópica se ha observado una disminución de la respuesta de los linfocitos a ciertos antígenos microbianos, pero este hallazgo no siempre es aparente a concentraciones óptimas de reagentes.^{5,20,60}

Cuenta linfocitaria en sangre periférica

Diversos autores han comunicado que el estado atópico está asociado con una disminución del número de linfocitos T totales en sangre periférica; este descenso se atribuye primordialmente a una disminución de las células CD8⁺ supresoras/citotóxicas, lo que proporciona un aumento del radio CD4⁺/CD8⁺; sin embargo, estudios recientes con técnicas depuradas han demostrado normalidad en el número total de linfocitos y sus diferentes subclases.^{5,20,45,56,59}

Por lo tanto, aún es debatible el concepto de supresión cuantitativa de linfocitos periféricos y los autores que apoyan esta teoría también sugieren que puede tratarse de un evento transitorio y estar relacionado a la actividad de la enfermedad, con probable normalidad en los períodos de remisión.^{5,20,45,56,59}

Maduración linfocitaria

Además de las aparentes alteraciones en cuanto al número linfocitario, algunos autores proponen una teoría interesante: sugieren que el defecto primario en la dermatitis atópica pudiera estar relacionado a una inadecuada maduración y diferenciación de células T, incluso hay estudios en que comunican un aumento de células nulas en sangre periférica (sin actividad T o B).⁶¹⁻⁶³

Este trastorno en la maduración de linfocitos T podría ser dependiente de la deficiencia de ácidos grasos esenciales de cadena larga, principalmente ácido y linoleico (GLA) y ácido dihomo- γ -linoleico (DGLA), los cuales son importantes para la maduración de células T en el timo y para la acción de hormonas tímicas.^{62,63}

(Figura 9)

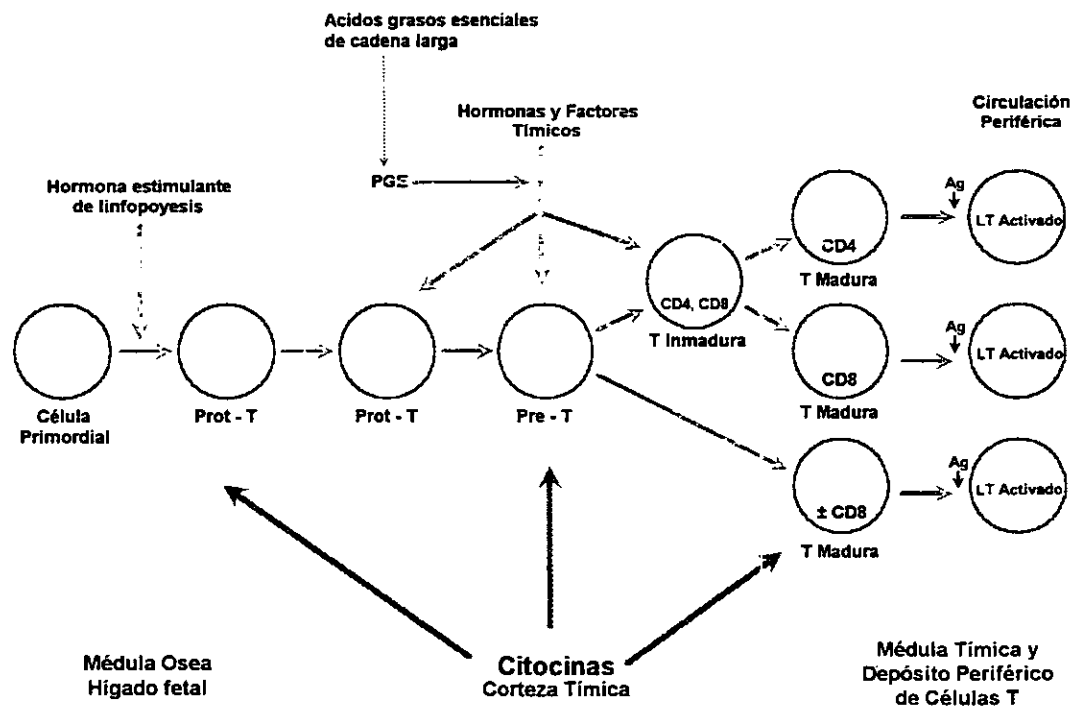


Figura 9 Maduración y diferenciación de célula T humana

Algunos autores proponen que en el paciente con dermatitis atópica existe una maduración inadecuada de células T secundaria a la producción inadecuada de algunos ácidos grasos esenciales, de PGE y de hormonas y factores tímicos.

Modificado de: Haynes B, Fauci A. In: Harrison's. Principles of internal medicine. 1994

En sujetos atópicos se ha identificado deficiencia de ácidos grasos esenciales de cadena larga en fosfolípidos plasmáticos, fosfolípidos epidérmicos, glóbulos rojos, lecitina plasmática de cordón umbilical de recién nacidos, leche materna de madres con historial de dermatitis atópica y de madres de niños portadores de la enfermedad.^{62,63}

El interés de estos hallazgos es el siguiente: se sabe que estos ácidos grasos son precursores de prostaglandina E1 (PGE1) y ácido araquidónico, que a su vez es predecesor de la prostaglandina E2 (PGE2); ambas prostaglandinas intervienen en la regulación de la síntesis de IgE con efecto supresor, por lo que al encontrarse disminuidas en el paciente atópico se incrementa la síntesis de IgE, preferentemente la inducida por IL-4; además, la producción suficiente de prostaglandinas E es necesaria para la función adecuada de hormonas tímicas.⁶¹

Melnik y cols.⁶¹⁻⁶³ postulan 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 y trastornos en la regulación de la síntesis de IgE mediada por prostaglandinas E.

En relación a esta propuesta destacan las siguientes observaciones: normalización in vitro del número de linfocitos al incubarse con extractos tímicos; mejoría clínica al tratar a estos pacientes con productos análogos a la timopoyetina (timopentina) y la demostración de un potencial papel preventivo de suplementos dietéticos con ácidos grasos en los pacientes con dermatitis atópica.^{20,61-63}

Actividad de células asesinas naturales

(NATURAL KILLER - NK-)

En el paciente con dermatitis atópica se ha identificado disminución de la actividad de las células NK. Este descenso se ha relacionado a la severidad de las manifestaciones cutáneas y no se ha encontrado asociación con los niveles de IgE.

Algunos autores sugieren que el decremento en la actividad de estas células podría ser el resultado de tratamientos tópicos intensivos con esteroides, mientras que otros suponen una disminución primaria del número de células NK en sangre periférica.^{20,64-65}

Hipersensibilidad retardada

La disminución de la respuesta linfocitaria a mitógenos y antígenos evidenciada *in vitro* que revisamos previamente guarda relación con diversas alteraciones observadas *in vivo* en el paciente atópico y que se manifiestan por depresión de la respuesta cutánea de hipersensibilidad retardada.⁵⁶

En el paciente atópico se han comunicado los siguientes hallazgos en cuanto a este tipo de hipersensibilidad:^{5,20,59}

- Disminución de la respuesta de hipersensibilidad retardada.
- Anergia cutánea a pruebas intradérmicas con *Candida*, esteptococco y antígenos de *Tricophyton*.
- Descenso de la frecuencia de dermatitis por contacto con hiedra venenosa.
- Decremento de la sensibilización con dinitroclorobenceno.
- Menor frecuencia de hipersensibilidad a diversos antígenos ocupacionales y lo contrario es secundario al tratamiento tópico intensivo.

De acuerdo a lo expuesto en este apartado de inmunosupresión, se concluye que aunque algunos datos la sugieren, en realidad no existen evidencias que apoyen una disminución severa a nivel sistémico, como las que se observan en otras patologías con supresión inmunológica y en las que se manifiestan procesos con grave compromiso sistémico como tuberculosis, neumonía por *Pneumocystis carinii* y otros oportunistas. Más adelante mencionaremos como el desequilibrio entre Th1/Th2 puede explicar algunas de las alteraciones observadas en la inmunidad mediada por células.⁵

Patrón inmunológico cutáneo

Actualmente se considera que las principales alteraciones inmunológicas en la dermatitis atópica se manifiestan primordialmente a nivel cutáneo; es en esta esfera en donde realmente se han evidenciado trastornos constantes, que han logrado mayor concenso por los diferentes autores.

Entre los principales cambios encontrados se comunican:^b un infiltrado inflamatorio característico; una peculiar inmunorregulación de las diferentes subclases linfocitarias; diferencias en el patrón de secreción de citocinas y algunas particularidades en el comportamiento de las moléculas de adhesión celular, queratinocitos y células de Langerhans. Enseguida se presenta lo más relevante de estos aspectos, tomando como base la revisión que al respecto comunica K.D. Cooper.^{1,5,20}

Células del infiltrado

En la piel afectada del paciente con dermatitis atópica se encuentra un incremento en el número de linfocitos, monocitos/macrófagos y mastocitos completamente granulados.¹

Los linfocitos se agrupan en la dermis en forma de nidos con distribución preferentemente perivascular y alrededor de células dendríticas; algunos de estos grupos celulares se encuentran asociados a IgE.²⁰

El estudio inmunofenotípico linfocitario demuestra:^{1,5}

- Aumento de la proporción de células T CD 4⁺.

^b Algunas de estos trastornos se han comunicado también en sangre periférica, pero la repercusión principal parece estar confinada a piel.

- Los linfocitos CD 4⁺ son de la subclase de memoria, principalmente Leu 3⁺,8⁺ y expresan altos niveles de ligandos para la molécula de adhesión leucocitaria endotelial 1 (ELAM-1).
- El ratio de células T CD 4⁺/CD 8⁺ es de 7:1, comparado con el de 2:1 de sangre periférica de los mismos pacientes.

Moléculas de adhesión celular

En estudios recientes se han identificado un grupo de moléculas que participan en las diferentes interacciones celulares, se les ha denominado moléculas de adhesión celular; se sabe que se expresan constitucionalmente o por inducción en la superficie de diversas células, como linfocitos, monocitos, neutrófilos, células endoteliales, queratinocitos, etc.; esta expresión en las células se encuentra bajo la modulación de citocinas y factores quimiotácticos.^{66,67} (Cuadro 9)

Entre los procesos fisiológicos en que participan se cuenta su intervención en el reconocimiento antigénico, en la respuesta inflamatoria mediante el reclutamiento leucocitario, morfogénesis de la piel y reparación tisular entre otros.^{66,67} (Cuadro 9)

CLASIFICACION DE LAS MOLECULAS DE ADHESION CELULAR

I.- Superfamilia de las inmunoglobulinas

Incluye los receptores específicos para antígenos de los receptores T y B

Ejemplo:

- ICAM-1 Moléculas de adhesión intercelular
- ICAM-2 Moléculas de adhesión intercelular
- VACM-1 Moléculas de adhesión vascular

II.- Familia de las integrinas

Interviene en la regulación dinámica de la adhesión y la migración

Ejemplo:

- VLA-1 a VLA6 Moléculas de activación muy tardía
- LFA-1 Moléculas de activación muy tardía
- Mac-1 Antígeno de activación macrofágica

III.- Familia de las selectinas

Participan en la interacción de linfocitos y neutrófilos con el endotelio vascular

Ejemplo:

- ELAM-1 Moléculas de adhesión de las células endoteliales
- MEL-14, gp90 Moléculas de adhesión leucocitaria

IV.- Familia de las cadherinas

Colaboran en la morfogénesis y organización tisular

Ejemplo:

- Cadherina-N
- Cadherina-P

Cuadro 9 Clasificación de las moléculas de adhesión celular

Sintetizado de: Puig L, Fernández - Figueras MT. Moléculas de adhesión. Implicaciones en fisiología y fisiopatología cutáneas. *Piel* 1993; 8:122 - 132

En la piel lesional de sujetos con dermatitis atópica se ha comunicado un aumento de la adhesividad leucocitaria a la microvasculatura, aparentemente relacionada a la expresión anormal en células endoteliales de las moléculas de adhesión de células endoteliales (ELAM-1) y moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1); probablemente secundaria a la producción de citocinas como el factor de necrosis tumoral, interleucina 1 e interleucina 4 secretadas por la activación de mastocitos, monocitos y células T.¹ (Figura 10)

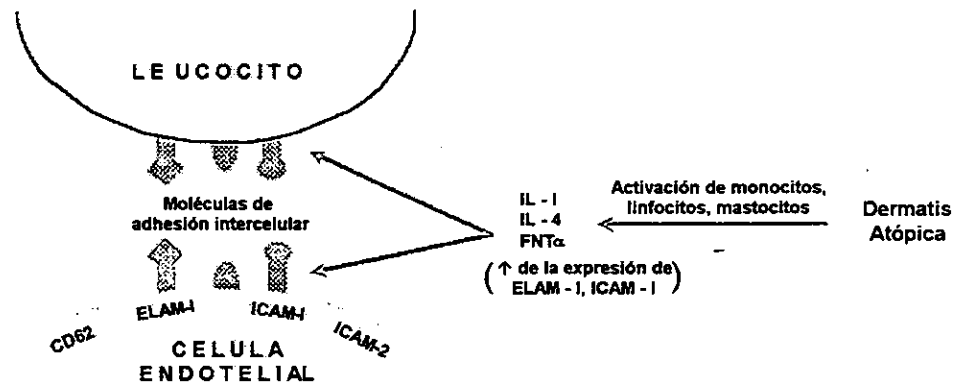


Figura 10 Moléculas de adhesión intercelular en la dermatitis atópica

Modificado de: Puig L, Fernández - Figueras MT. Moléculas de adhesión. Implicaciones en fisiología y fisiopatología cutáneas. *Piel* 1993; 8:122 - 132

Células de Langerhans

La piel comprometida de pacientes con dermatitis atópica muestra numerosas alteraciones de las células de Langerhans, entre las que se documentan: ^{1,5,8}

(Cuadro 10)

- Incremento en el número
- Expresión aumentada de receptores para IgE
- Elevación de la cantidad de IgE sobre la superficie celular
- Anormalidades fenotípicas
- Actividad presentadora de antígeno hiperestimuladora, capaz de activar células T, aún en ausencia de nuevos estímulos antigénicos, con la subsecuente sobreproducción de IL-4 e IgE (autorreactividad).

Estos trastornos en las células de Langerhans del enfermo con dermatitis atópica pueden tener una participación primordial para explicar el mantenimiento de la dermatitis y la tendencia a la producción excesiva de IgE. ^{5,58}

CELULAS DE LANGERHANS (C.L.)		
CARCATERISTICA	DERMATITIS ATOPICA	NORMAL
NUMERO	AUMENTADO	NORMAL
RECEPTORES IgE	AUMENTADOS EXPRESA: FC _ε I, FC _ε II Y EBP	NORMAL
UNION A IgE	AUMENTADO	NORMAL
FENOTIPO	NORMAL	-
	↑ CD1a	↑ CD1a
	↑ CD1b	(-)
	CD36 POSITIVO	(-)
	RFD - 1 POSITIVO*	(-)
DISTRIBUCION CUTANEA	C.L. EPIDERMICA Y DERMICA:	C.L. EPIDERMICA:
	↑ CD1a ↑ CD1b CD36 POSITIVO	↑ CD1a AUSENCIA DE: - CD1b - CD136 C.L. DERMICA: ↓ CD1a CD1b POSITIVO AUSENCIA DE: - CD36
ACTIVIDAD PRESENTADORA DE ANTIGENO	HIPERESTIMULATORIA PRESENTA AUTORREACTIVIDAD	NORMAL NO HAY AUTORREACTIVIDAD

Cuadro 10 Células de Langerhans en dermatitis atópica

Se comparan las principales características entre el paciente con dermatitis atópica y el sujeto normal.

*RFD-1 Es un marcador de células dendríticas y en el sujeto normal se expresa únicamente en nódulos linfáticos.

Sintetizado de: Cooper K. Atopic Dermatitis: Recent Trends in pathogenesis and therapy J Invest Dermatol 1994; 102: 128 - 137.

Inmunorregulación

Subclases linfocitarias / perfil de citocinas

Algunas alteraciones observadas en la dermatitis atópica, como los trastornos de la respuesta inmune mediada por células y el incremento en la producción de IgE, pueden ser explicados mediante la reciente identificación de que los individuos atópicos y no atópicos muestran diferentes subclases de linfocitos auxiliares CD4+ (células Th).⁴

Los estudios iniciales de las diferentes subclases funcionales de CD4+ fueron realizados en células monoclonales del ratón, sugiriendo la existencia de distintas clases de células Th :⁶⁸

- Células Th1: Se consideran activadoras de macrófagos y participan en la respuesta de hipersensibilidad tipo tardía; muestran el siguiente perfil de citocinas:

--- Producción aumentada de: IFN γ Interferón gamma
FNT β Factor de necrosis tumoral beta
IL-2
Ausencia o disminución de: IL-4

- Células Th2: Induce a la célula B para la producción de IgG1 e IgE, y exhibe el siguiente patrón de citocinas:

Producción aumentada de: IL-4
IL-5
IL-10
Producción disminuída de: IFN γ

- Células Th0: se consideran células en un estado intermedio y con producción de citocinas tipo Th1 y Th2

Las respuestas inmunitarias tipo Th1 y Th2 tienden autoamplificarse e inhibir la subclase recíproca, por ejemplo, IL-4 inhibe la respuesta Th1, mientras que IFN γ lo hace con la tipo Th2 .¹

En humanos, diferentes grupos de estudio han demostrado la existencia de respuestas tipo Th1 y Th2 en diversas enfermedades; la respuesta tipo Th2 parece predominar en alteraciones alérgicas, Sd. de Sézary y lepra lepromatosa; la tipo Th1 en psoriasis y lepra tuberculoide.^{1,4,69,70}

En sujetos con dermatitis atópica la estimulación de clonas de células T mediante el ácaro de polvo doméstico *Dermatophagoides pteronyssinus*, lectinas mitogénicas o anticuerpos a CD2, CD3 y CD28, resulta en un perfil de secreción de citocinas similar a Th2, con la producción de grandes cantidades de IL-4 e IL-5 y mínimos niveles de IFN γ .^{1,4,69-72} (Figura 11)

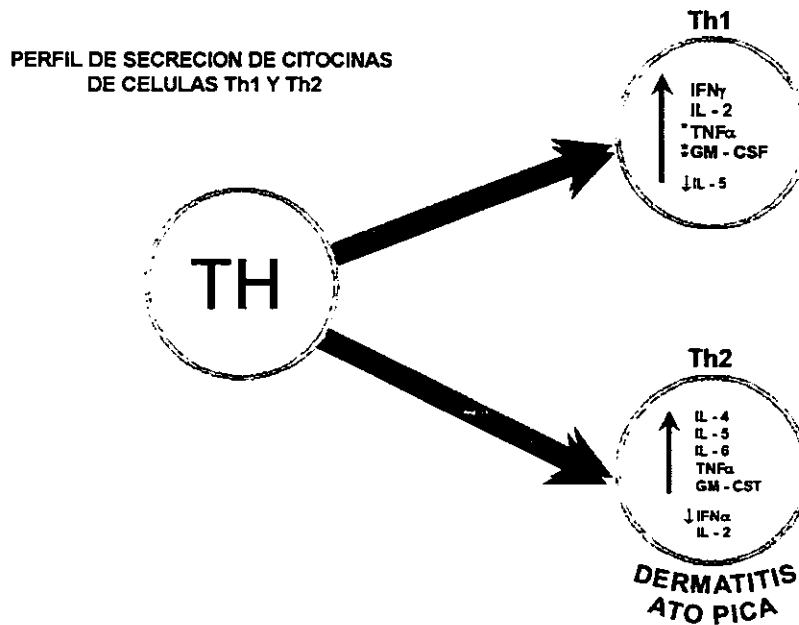


Figura 11 Perfil de secreción de citocinas de células Th1 y Th2.

En el sujeto atópico predomina la respuesta tipo Th2

*Factor de necrosis tumoral

**Factor estimulante de colonias granulocito - macrófago

Sintetizado de: Wierenga et al. Human atopen - specific types 1 and 2 T Helper cell clones. *J Immunol* 1991; 147: 2942 - 2949.

La importancia del predominio de la respuesta Th2 en pacientes con dermatitis atópica radica en las numerosas funciones que ejercen las citocinas producidas por estas células, entre las que destacan las acciones de IL-4 e IL-5.^{73,74} (Cuadro 11)

La IL-4 estimula la proliferación de células B y favorece la expresión de receptores para IgE sobre la superficie de estas células; por lo que se considera que juega un papel crítico en la síntesis de IgE.⁵⁴

Existen evidencias recientes que sugieren que para la síntesis de IgE inducida por IL-4, se requiere de un estímulo adicional diferente al proporcionado por esta

interleucina; este estímulo accesorio, parece que se encuentra únicamente en células Th2 y probablemente esté asociado a la membrana de estas células.^{69,70}

El incremento de la secreción de IL-5 también es relevante en la atopia, ya que esta interleucina promueve la diferenciación, proliferación y supervivencia de eosinófilos, lo que podría explicar la eosinofilia periférica y el depósito de grandes cantidades de proteína básica mayor de gránulos eosinofílicos observados por inmunofluorescencia en las biopsias de lesiones crónicas de pacientes con dermatitis atópica.^{1,7}

La producción disminuída de IFN γ característica del perfil de secreción de células Th2, se asocia a la depresión de la inmunidad mediada por células en la dermatitis atópica.⁴

A la luz de los conocimientos actuales se considera que el desequilibrio Th2/Th1 es el fundamento de las principales anomalías inmunológicas observadas en un número importante de pacientes con dermatitis atópica.

ACCIONES DE IL-4 e IL-5	
INTERLEUCINA - 4	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula la proliferación de células T • Estimula la proliferación de células B • Aumenta la expresión de FcRe sobre células B • Induce la producción de IgE • Estimula el crecimiento de mastocitos
INTERLEUCINA - 5	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula el crecimiento y diferenciación de células B • Estimula la producción de eosinófilos • Actúa como comitogéno para timocitos

Cuadro 11 Principales acciones de IL-4 e IL-5.

Modificado de: Oppenheim J et al. *Citocinas en: Síntes D, Terr A. Eds. Inmunología Básica y Clínica. México. El Manual Moderno, 1993; pp: 98 - 100*

Otras células del infiltrado

Se han descrito numerosas alteraciones en las diferentes células del infiltrado inflamatorio en los pacientes con dermatitis atópica que pueden influenciar directa o

indirectamente la respuesta inmune de estos individuos; se han documentado las siguientes:

Monocitos

- Aumento del número de monocitos en la piel lesional.¹
- Actividad citotóxica disminuída en períodos de actividad.⁷⁵
- Actividad quimiotáctica disminuída.⁷⁶
- Incremento de la producción de prostaglandina E2.

La importancia de este aumento de PGE2, radica en que se ha observado que esta prostaglandina puede inhibir a las células Th1, pero no a las Th2, lo que favorecería la tendencia de la respuesta inmune a un tipo Th2.¹

El fundamento de estos trastornos de monocitos aún no se encuentra completamente aclarado, se ha propuesto que sean secundarios a estímulos de citocinas linfocitarias, o bien, tengan su base en el aumento de los niveles de fosfodiesterasa de AMPc que caracteriza a los monocitos del paciente atópico.¹

Mastocitos/basófilos

- Aumento de la liberación de histamina por mastocitos y basófilos de pacientes atópicos.⁴²
- Incremento de mastocitos dérmicos y perineurales.⁴⁴
- Participación de productos mastocitarios para la formación de la hiperplasia epidérmica observada en estos pacientes.¹
- Productos liberados por el mastocito favorecen la respuesta Th2 mediante la liberación de factor de necrosis tumoral FNT, el cual inhibe a las células Th1, pero no a las Th2.¹

Eosinófilos

- En sujetos atópicos se presenta eosinofilia, la cual está relacionada con la actividad de la enfermedad.⁵¹
- Incremento de la proteína básica mayor derivada de gránulos eosinofílicos que favorece la degranulación de mastocitos.¹
- La proteína catiónica eosinofílica se encuentra elevada en sangre periférica.¹

Neutrófilos

- Quimiotaxis disminuída.⁴
- Deficiencia parcial de la actividad enzimática (mieloperoxidasa y fosfatasa ácida) de los gránulos azurófilos de polimorfonucleares.⁷⁷

Se postula que estas anomalías en los neutrófilos, contribuyen a la disminución del poder bactericida de los pacientes con dermatitis atópica.

Factores Desencadenantes

La evolución de la dermatitis atópica es influenciada por diversos factores alérgicos y no alérgicos que pueden desencadenar o exacerbar la enfermedad; es importante su identificación para poder instalar con oportunidad las medidas terapéuticas que eviten la actividad de la dermatosis. Debemos tenerlos en cuenta para el manejo de cualquier paciente, pero sobre todo para aquellos en que consideramos se les ha brindado un tratamiento adecuado y a pesar de ello la respuesta es pobre; es en estos pacientes en que se debe realizar una búsqueda intencionada de los posibles agentes que estén perpetuando el proceso, entre los que se encuentran irritantes, aeroalérgenos, agentes microbianos, hipersensibilidad alimentaria, trastornos sudorales y factores hormonales, psicológicos y climatológicos. Para su estudio tomaremos como base la revisión de M. Anne Morren.⁷⁸ (*Figura 12*)

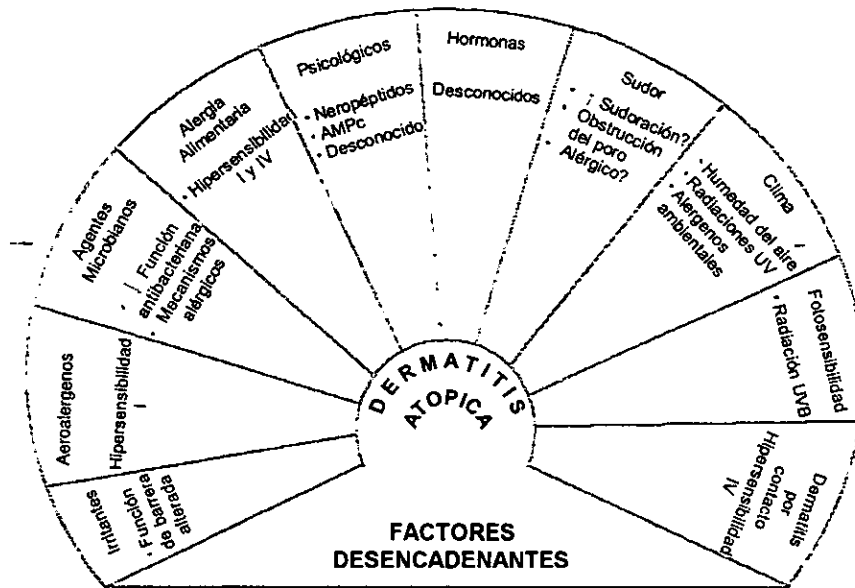


Figura 12 Factores desencadenantes de dermatitis atópica. Se indica el probable mecanismo etopatogénico implicado.

Irritantes

En el paciente con dermatitis atópica se ha observado una susceptibilidad aumentada a sufrir procesos irritativos ante la exposición a jabones y detergentes, lana y diversas fibras sintéticas, desinfectantes e irritantes ocupacionales.⁷⁸

El fundamento de la tendencia a la irritación de la piel atópica es la alteración de la función de barrera encontrada en estos pacientes, lo cual favorece una mayor acción del irritante en la superficie cutánea.^{1,78}

Aeroalergenos

En los últimos años ha tomado nuevamente auge la posible participación de diversos aeroalergenos como factores desencadenantes de exacerbación de la dermatitis atópica; el más importante de ellos parece ser el ácaro de polvo doméstico (APD).⁷⁸

En sujetos con dermatitis atópica se ha comunicado un incremento de anticuerpos IgE específicos contra el ácaro de polvo doméstico *Dermatophagoides pteronyssinus*, que guarda relación con la actividad de la dermatosis; también se ha

demostrado la presencia de antígenos de APD en la epidermis, además, mediante pruebas al parche o con la aplicación repetida del ácaro se han logrado reproducir las lesiones eczematosas que caracterizan a la enfermedad.^{1,78-81}

Los resultados de los estudios que involucran al APD en la dermatitis atópica mediante un mecanismo alérgico no han sido constantes entre los diferentes autores, por lo que el papel preciso que desempeña este agente es aún controversial, pero se piensa que puede ser de importancia para un subgrupo de pacientes, en los que se puede intentar tratamiento específico.^{1,78-87}

Otros aeroalergenos que pueden contribuir a la exacerbación de la enfermedad son polen, alergenos de mascotas, mohos y caspa humana; la vía de entrada de los aeroalergenos no se ha definido, se sugiere la vía aérea y cutánea.^{78,82}

Agentes microbianos

Los microorganismos de la flora cutánea, también pueden representar un estímulo para reacciones alérgicas cutáneas en pacientes con dermatitis atópica y contribuir a exacerbar la enfermedad.^{78,88}

Staphylococcus aureus

La colonización aumentada por *S. Aureus* es una característica de la piel de los pacientes con dermatitis atópica. Este sobrecrecimiento se observa tanto en piel afectada, como en la no comprometida.^{78,88-90}

Los mecanismos implicados en el incremento de la colonización por este microorganismo en el sujeto atópico son los siguientes.^{78,88}

- Disminución de la función antibacteriana de la piel secundaria a trastornos de la barrera epidérmica.

- Mayor adherencia a la piel mediante unión a receptores especiales, como fibronectina y laminina.

Las siguientes evidencias sugieren la implicación de un mecanismo patogénico alérgico del *S. Aureus* en la dermatitis atópica:^{78,88-90} -

- Identificación de anticuerpos anti-IgE contra *S. aureus*.
- *S. aureus* induce la producción de IgE por linfocitos B.
- *S. aureus* aumenta la expresión de CD23 y de receptores de baja afinidad para IgE en linfocitos B y células de Langerhans.
- Las enterotoxinas del microorganismo pueden actuar como superantígenos, los cuales estimulan la proliferación de linfocitos T, preferentemente Th2.

Se sugiere el tratamiento antibiótico específico en los casos en que se sospeche participación del *S. aureus* durante la agudización de la enfermedad.⁷⁸

Levaduras de Pityrosporum

Algunos autores sugieren que en los pacientes con dermatitis atópica puede existir mayor colonización por *P. Ovale* y ésto colaborar en la actividad de la enfermedad, principalmente en aquellas formas en que las lesiones predominan en cabeza y cuello.^{78,88,91}

Hay estudios que comunican la presencia de anticuerpos específicos contra *P. ovale* e incluso positividad de pruebas intracutáneas y de transformación linfocitaria ante la levadura.^{88,91}

Se recomienda tratamiento antimicótico en los pacientes en que los datos clínicos y de laboratorio apoyan la posibilidad de participación de esta levadura en la actividad de la dermatosis; sin embargo, no en todos los pacientes se observa

mejoría clínica con la terapéutica, lo que establece duda en relación al papel real del *P. ovale* en la dermatitis atópica.^{78,88,91}

Otros microorganismos.

El lugar que ocupan otros microorganismos como *Candida*, *Trichophyton* y los implicados en infecciones de vías aéreas como factores de exacerbación de dermatitis atópica no se encuentra bien definido.⁷⁸

Hipersensibilidad alimentaria

El papel de la alergia alimentaria en la patogenia de la dermatitis atópica ha sido discutido por cerca de un siglo; actualmente existen evidencias de que su participación es importante para al menos un subgrupo de pacientes con la enfermedad.⁹²⁻⁹⁶

Algunos estudios comunican que aproximadamente un tercio de los niños con dermatitis atópica muestran hipersensibilidad alimentaria, sin embargo, otros autores informan frecuencias diferentes; cabe destacar que en la mayoría de estos trabajos el grupo de pacientes no estaba constituido por dermatitis atópica pura, sino que un gran porcentaje presentaban asma o rinitis alérgica, lo que supone un mayor trasfondo alérgico y consecuentemente más posibilidades de presentar positividad a hipersensibilidad alimentaria.⁹²⁻⁹⁸

Entre las evidencias que apoyan la relación de la hipersensibilidad alimentaria en el desarrollo de la dermatitis atópica se encuentran:

- Numerosos estudios muestran positividad a diferentes alimentos en porcentajes variables al practicar pruebas de hipersensibilidad alimentaria. Los alimentos que con mayor frecuencia la presentan son: huevo, leche de vaca, soya y cacahuate, que representan el 75% de los casos.⁹²⁻⁹⁸

- Resultados benéficos con la instalación de profilaxis dietética en infantes con alto riesgo para dermatitis atópica (exclusión de alérgenos en los primeros años de vida).⁹³
- Mejoría clínica de los pacientes al excluir aquellos alimentos que fueron positivos en las pruebas de provocación alimentaria.⁹⁹⁻¹⁰²

Hugh A Sampson⁹²⁻⁹³ propone el siguiente mecanismo por el cual los alérgenos alimentarios favorecen la presentación de eczema en la dermatitis atópica:

Supone que los alérgenos alimentarios pueden penetrar a través de la mucosa gastrointestinal y transportarse por la circulación general a la piel, o bien, entrar directamente por fisuras epidérmicas. Una vez en la dermis, estos alérgenos activan mastocitos, células de Langerhans y linfocitos, con la subsecuente liberación de mediadores químicos y citocinas que desencadenan el proceso inflamatorio cutáneo. (Figura 13)

Postula que la exposición reiterada a alérgenos alimentarios favorece la continua liberación de mediadores y citocinas de mastocitos dérmicos (fase tardía de hipersensibilidad tipo I), además de producir una constante activación alérgeno inducida de células de Langerhans y linfocitos (hipersensibilidad tipo IV). Considera que ambos procesos podrían conducir a los cambios inflamatorios crónicos observados en la piel de pacientes con dermatitis atópica.⁹²

En los pacientes en quienes se presume una probable hipersensibilidad alimentaria es conveniente la realización de pruebas que evalúen esta posibilidad, entre las que se cuentan la eliminación dietética, pruebas intracutáneas, radioalergoabsorción (RAST - investiga IgE antígenoespecífica), prueba de provocación alimentaria a doble ciego con placebo controlado, etc. y de esta manera poder establecer las medidas terapéuticas pertinentes.^{95,99,102}



Figura 13 Hipersensibilidad Alimentaria en la dermatitis atópica.

Modificado de: Sampson H. *The Immunopathogenic role of food hypersensitivity in atopic dermatitis.* Acta Derm Venereol 1992; 176: 34 - 37-92.

Factores hormonales

En mujeres, el curso clínico de la dermatitis atópica puede sufrir fluctuaciones durante la menstruación, embarazo, parto y menopausia, lo que sugiere influencia hormonal en la evolución de la enfermedad, sin embargo estos cambios no son constantes, mientras que en algunos pacientes se favorece la exacerbación, en otras sucede lo contrario, por lo que aún no se encuentra bien definido el papel de este factor.⁷⁸

Factores psicológicos

La dermatitis atópica puede ser exacerbada con frecuencia por cuadros de tensión emocional y aunque se han realizado numerosos estudios en relación al perfil psicológico de estos pacientes, aún no se describe un tipo específico de personalidad del sujeto atópico, pero se ha observado tendencia a sufrir labilidad emocional, a suprimir las emociones, manipular a la familia con la enfermedad y durante la agudización de la dermatosis, por razones obvias, el paciente se muestra irritable, hipersensible y deprimido.^{3,78,103-104}

En realidad no se sabe si estas alteraciones de la conducta sean inherentes al individuo atópico o bien, que representen un patrón reactivo ante la enfermedad; por lo tanto, a pesar de que se ha implicado participación del eje psiconeuroinmune en la explicación del comportamiento psicológico de estos pacientes, aun no se conocen por completo los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la génesis de estos trastornos.¹⁰³

Sudor

Los estudios que valoran la función de la glándula sudorípara en el paciente con dermatitis atópica son contradictorios, mientras que algunos autores comunican un aumento en la producción de sudor, otros informan lo contrario.⁷⁸ En lo que si existe unificación de criterios, es en el reconocimiento de que el sudor favorece la presentación de prurito y eczema; el mecanismo preciso de esta acción se desconoce, pero se han invocado las siguientes hipótesis.^{3,78}

- Aumento de la producción del sudor en el pacientes atópico.
- Sulzberger y Cols. opinan que la queratina extremadamente seca del atópico absorbe rápidamente el sudor secretado con induración del mismo, lo que produce un tapón córneo en el poro que bloquea la salida de la secreción sudoral, lo que provoca ruptura del ducto y una reacción irritativa secundaria, similar a la observada en la miliaria.
- Algunos autores sugieren que los constituyentes del sudor pueden provocar reacciones de tipo alérgico.

Independientemente de la teoría aceptada, se recomienda el evitar actividades o circunstancias que induzcan o favorezcan la sudoración excesiva.

Clima

Existe una clara influencia de las condiciones climatológicas y estacionales sobre el curso de la dermatitis atópica, aunque su efecto no guarda siempre un

patrón definido; mientras que algunos pacientes muestran exacerbación de la enfermedad en los meses de invierno, otros la sufren en primavera, verano u otoño.

78,105

En algunos sujetos con dermatitis atópica, los cambios del medio ambiente pueden ser favorables, preferentemente cuando se les ubica a nivel del mar o en la montaña.⁷⁸

Se piensa que la influencia de los factores climatológicos y estacionales sobre la evolución de la dermatosis, está relacionada a las diferencias que condicionan estos elementos sobre diversos alergenios ambientales, sudoración, exposición a radiaciones solares y humedad del aire.⁷⁸

Fotosensibilidad

La exposición solar en general es benéfica para los pacientes con dermatitis atópica, pero existe un subgrupo de pacientes que muestran reacciones de fotosensibilidad con exacerbación de la enfermedad, o bien, manifestaciones de prurigo actínico o erupción polimorfa lúminica.⁷⁸

Keong Ch y Cols.¹⁰⁶ en pruebas fotobiológicas practicadas a pacientes con la dermatosis, demostraron fotosensibilidad en el 15% de ellos y sugieren que la radiación UVB es la responsable de esta acción.

Dermatitis por contacto alérgica

Aunque en el paciente atópico, en función a las alteraciones en la inmunidad celular se espera un menor riesgo de padecer dermatitis alérgica por contacto, en la práctica clínica este hecho no siempre es evidente. Estos pacientes ante la cronicidad propia de la enfermedad sufren mayor exposición a numerosos agentes terapéuticos tópicos, con posibilidades de presentar sensibilización a los mismos, incluyendo a los corticoesteroides; también debe tenerse en mente la posibilidad de

sensibilización a agentes ocupacionales, aerotransportados, metales (níquel) y elementos de la vestimenta.^{78,107-111}

La dermatitis por contacto alérgica puede presentar un cuadro clínico similar a la dermatitis atópica, exacerbarla o coexistir con ella; por lo que es importante realizar pruebas diagnósticas adecuadas que la descarten en aquellos pacientes que presenten sospecha clínica.

Aspectos Clínicos

En la actualidad no existe un patrón de laboratorio o gabinete que establezca el diagnóstico de dermatitis atópica, por lo que los aspectos clínicos continúan siendo la base en el reconocimiento de la enfermedad; entre éstos se cuentan los diferentes tipos de reacción cutánea en la evolución de la dermatosis, una particular distribución topográfica de las lesiones de acuerdo a la edad del paciente y diversos criterios clínicos que han reunido los autores con el fin de facilitar el diagnóstico de la enfermedad; a pesar de ello, el mismo no siempre es fácil, sobre todo después del inicio del abuso de la corticoterapia o si el paciente presenta complicaciones agregadas o bien, cuando el enfermo no cumple con los "criterios diagnósticos" conocidos y al cual etiquetamos después de una amplia explicación como un paciente con un "transfondo atópico".

A pesar de que la dermatitis atópica es un padecimiento frecuente en la consulta pediátrica y dermatológica, en ocasiones no se le identifica en forma precoz, particularmente por personal médico no entrenado en dermatología y por el contrario, con frecuencia también se abusa de su diagnóstico, preferentemente en la población adulta, incluso por el dermatólogo.

Ante lo expuesto, revisaremos someramente los aspectos clínicos más relevantes de la dermatosis.

Morfología

Las manifestaciones cutáneas de la dermatitis atópica generalmente se clasifican en 3 tipos de reacciones: eczema, liquenificación y reacción tipo prurigo.^{18,112}

Eczema

N. Soter y M. Mihan¹¹³ comunican los siguientes hallazgos histológicos: hiperplasia epidérmica con edema intercelular focal, vesiculación y un infiltrado en el que predominan linfocitos y macrófagos con distribución preferentemente perivenular e intravascular; el infiltrado y el edema se extienden a la epidermis ocasionando espongiosis con la formación de vesículas intraepidérmicas; ocasionalmente se pueden observar neutrófilos, eosinófilos y basófilos; se encuentran histiocitos activados en las capas superficiales de la dermis; los mastocitos se presentan en número normal en las vesículas al compararse con individuos controles; la membrana basal vascular puede mostrar edema y engrosamiento y las arteriolas son normales.^{18,113} (Figura 14)

Es una inflamación dermoepidérmica caracterizada por vesículas o ampollas, erosiones, costras melicéricas y hemáticas sobre un fondo eritematoso, lo cual le da a la piel un aspecto "lloroso".¹⁵ El proceso se inicia con eritema, sobre el cual aparecen microvesículas; en una segunda fase las vesículas se hacen más ostensibles y aparecen agrupadas; posteriormente, en forma secundaria a la evolución natural o al rascado, las vesículas se rompen dando lugar a una exudación melicérica y formación de costras; el brote finaliza con la fase de reconstrucción, desprendiéndose las costras y quedando una piel fina, eritematosa y descamativa.¹⁸ (Figura 14)

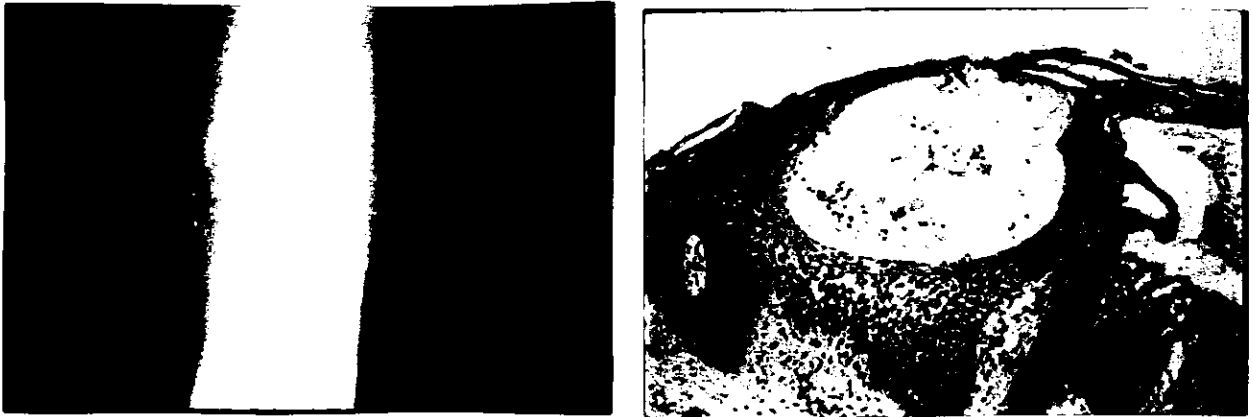


Figura 14. Eczema

A) Clínica:eczema en fosa antecubital

B) Histológica:edema intercelular y ampollas
intraepidérmicas

Liquenificación

Cuando el rascado se hace crónico y persistente sobre una misma zona se producen placas de liquenificación, generalmente sobre lesiones previas de eczema o alrededor de placas de prurigo; se observa en ellas piel gruesa con aumento y exageración de los pliegues cutáneos, el color es variable, con mayor o menor pigmentación y eritematoso en la agudización, pero casi siempre distinto al de la piel normal.^{14,18} (Figura 15)

En el estudio histopatológico se observa hiperqueratosis, hiperplasia psoriasiforme, disqueratosis, áreas focales de edema intercelular e infiltrado por linfocitos de predominio perivenular e intravascular. El número de mastocitos se encuentra elevado en forma significativa, además de observarse histiocitos activados. Se aprecia hipertrofia de células endoteliales en plexos venosos superficiales y engrosamiento de la membrana basal. En los nervios cutáneos puede identificarse desmielinización y fibrosis.¹¹³ (Figura 15)



Figura 15. Liquenificación

A) Liquenificación en fosa antecubital

B) Histológica: hiperqueratosis e hiperplasia psoriasiforme

Reacción tipo prurigo

Se observan pequeñas pápulas de 1 a 3 mm. de diámetro del color de la piel o rojizas, con una pequeña vesícula en su vértice, son pruriginosas y a consecuencia del rascado se rompen formando costras. Este tipo de lesiones ocurren en cualquier parte del cuerpo excepto en palmas y plantas y pueden coexistir con placas eczematosas o liquenificadas.^{4,18,112} (Figura 16)

Por histopatología se demuestra que la mayoría de las alteraciones de las pápulas de prurigo siguen un patrón folicular, con cambios eczematosos que incluyen a la epidermis folicular y en la que se identifica espongiosis, formación de vesículas y migración de mononucleares; por lo general el edema es menor y las vesículas más pequeñas si se compara con las observadas en la reacción de eczema.¹¹²

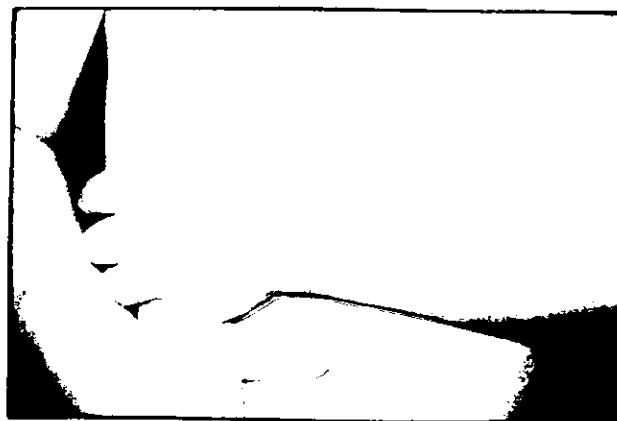
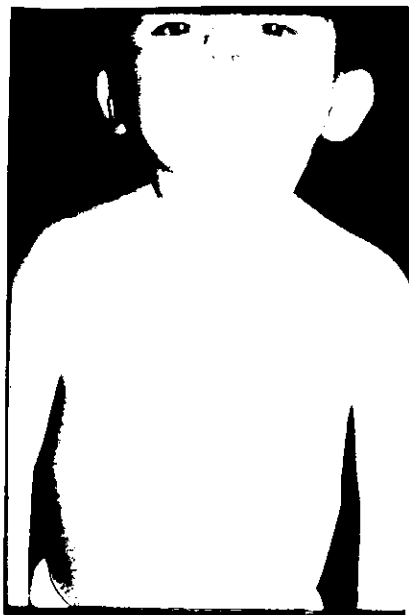


Figura 16. Reacción tipo prurigo.

Piel no comprometida

En la piel sin compromiso clínico agudo aparente puede observarse xerosis, acentuación perifolicular o presentarse de características clínicas normales, sin embargo, por histología es posible identificar alteraciones venulares que incluyen aumento de células endoteliales, engrosamiento de la membrana basal y ocasionalmente desmielinización y fibrosis de nervios sensitivos cutáneos. El reconocimiento de estas alteraciones venulares en ausencia de infiltrado inflamatorio, se considera puede ser secundario a compromiso previo del área o bien a trastornos vasculares primarios.¹¹³ (Figura 17)



Figura 17. Acentuación perifolicular

Etapas clínicas/topografía

Los diferentes patrones de reacción cutánea y su distribución varían con la edad del paciente, dando lugar a tres diferentes fases consideradas como típicas de la dermatitis atópica: etapa del lactante, etapa del preescolar y escolar y fase del adulto.^{14,15}

Etapa del lactante

Se inicia a las pocas semanas de nacido o en los primeros meses de edad; predomina en mejillas y respeta el triángulo central de la cara, puede extenderse a la piel cabelluda, regiones retroauriculares, tronco, pliegues y regiones glúteas. Las lesiones que prevalecen son las placas eczematosas y aparecen por brotes.^{14,15}

(Figura 18)

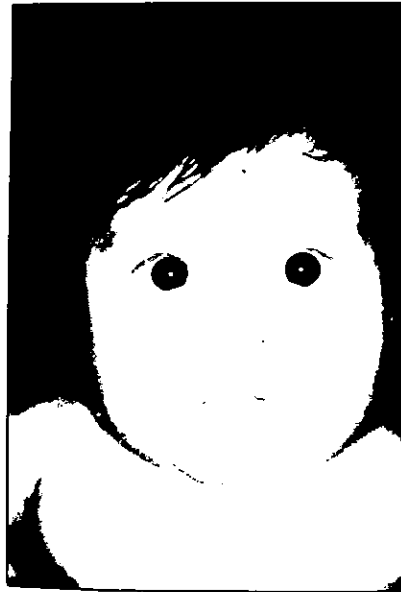


Figura 18 Etapa del lactante

Etapa del preescolar y escolar

Las lesiones predominan en: pliegues de flexión de codos, huecos poplíteos, cuello, muñecas, párpados y región perioral; hay placas liquenificadas o eczematosas y la evolución es por brotes.^{14,15} (Figura 19)



Figura 19 Etapa del preescolar y escolar

Consideramos de interés presentar en este trabajo, ante la magnitud de la muestra, los resultados del estudio de Aoki y cols.¹¹⁴ relacionado a la distribución topográfica de 1012 pacientes con dermatitis atópica menores de 10 años y del cual obtuvieron la siguiente conclusión: "El compromiso de mejillas, frente, piel cabelluda, mentón, región periauricular y tobillos disminuye conforme avanza la infancia y al contrario, la afectación de regiones inguinales, nalgas, región paraaxilar, cadera, hueco poplíteo y cubital, rodillas y codos se incrementa con la edad del niño"

Etapa del adulto

Es la menos frecuente, se manifiesta en superficies de flexión de extremidades, párpados, alrededor de boca, en cuello, nuca, dorso de manos o genitales en forma de placas liquenificadas o eczema. Esta fase, antes del advenimiento de los corticoesteroides era poco frecuente, actualmente se continúa a la edad adulta por el corticoestropeo, mostrando las características de la segunda etapa pero saliendo de la topografía típica y con tendencia a una evolución prolongada.^{14,15} (Figura 20)



Figura 20 Etapa del adulto

Las anteriores son las etapas de la dermatitis atópica descritas tradicionalmente, sin embargo, con frecuencia observamos variaciones en el patrón topográfico "clásico" o bien existen diversas regiones de predilección de la dermatosis que no se les ha brindado atención suficiente, además de contar con variantes especiales descritas recientemente. En seguida abordaremos estos aspectos.

Localización y formas clínicas especiales

PIEL CABELLUDA

Esta afectada en cerca del 10% de todos los casos de dermatitis atópica y en los lactantes menores de 6 meses el porcentaje de inclusión es del 60% aproximadamente.^{114,115} A pesar de reconocerse esta predilección de la dermatosis por la piel cabelluda, aún no se encuentra completamente definida esta relación, especialmente por la frecuente coexistencia con dermatitis seborreica infantil y al hecho de que algunos autores la consideran como parte de un mismo proceso. Ruiz Maldonado¹⁰³ distingue claramente estas entidades y describe una forma de dermatitis atópica tipo dermatitis seborreica, que se presenta en lactantes durante

las etapas iniciales de la dermatosis y a diferencia de la dermatitis seborreica infantil el inicio es más tardío y menos pruriginosa.¹⁰³

Cara

La cara es con frecuencia el primer sitio de localización de la dermatitis atópica cuando ésta se inicia en los primeros meses de vida; para la explicación de este hecho, se sugieren los siguientes mecanismos posibles: vasodilatación por el llanto del lactante y factores externos como la temperatura y humedad sobre un individuo con reactividad vascular anormal cutánea.¹¹⁵

La región auricular no se describe con frecuencia como un sitio de preferencia de la dermatitis atópica, sin embargo en lactantes se comunica una afección de la región preauricular del 46 % y alcanza el 55% cuando se considera el área periauricular en su totalidad, presentando posteriormente disminución del compromiso en la edad escolar.¹¹⁴ (Figura 21)



Figura 21. Compromiso de región auricular.

A) Compromiso inicial =fisuras=

B) Compromiso avanzado =impetiginización=

La queilitis crónica inespecífica es una reacción inflamatoria/descamativa de los labios, afecta preferentemente el labio superior, pero puede incluir a ambos labios o la región peribucal; es frecuente en la edad infantil y deja pigmentación residual en fases de mejoría.^{18,116} Una variante de esta 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.¹¹⁶ (Figura 22)

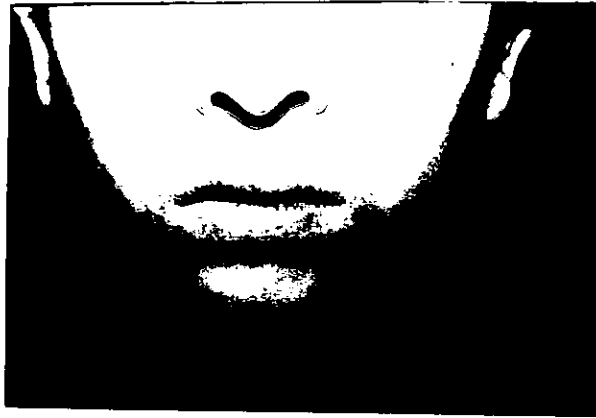


Figura 22. Queilitis crónica inespecífica.

Tronco

El tronco en sus caras anterior y posterior es una localización frecuente de dermatitis atópica, tanto en lactantes como escolares; destaca el compromiso poco considerado de la región paraaxilar en el grupo de edad de 5 a 9 años, en quienes se documenta una afección de hasta el 42%.¹¹⁴ (Figura 23)

Existe una variedad de dermatitis atópica del adulto que se observa preferentemente en mujeres, predomina en regiones altas del tronco y muestra lesiones excoriadas tipo prurigo y en la que se piensa que el *Pityrosporum ovale* participa para la explicación de esta peculiar localización.^{115,117} (Figura 24)

En mujeres, adolescentes y adultos puede encontrarse una dermatitis crónica liquenificada o con mayor frecuencia eczematosa, sobre uno o los dos pezones, denominada eczema del pezón y se considera específica para dermatitis atópica.¹¹⁶ (Figura 25)



Figura 23. Compromiso axilar



Figura 24. Afección de tronco



Figura 25. Eczema del pezón

Extremidades

COMPROMISO FLEXOR/EXTENSOR

El sitio de predilección de localización de la dermatitis atópica son las superficies flexoras de las extremidades, principalmente huecos poplíteos y cubitales; no hay otra dermatosis crónica que incluya estas regiones con tanta constancia, aunque se ha descrito en forma ocasional en la acrodermatitis enterohepática y en la epidermolisis bulosa distrófica inversa. A pesar de que se ha tratado de explicar la preferencia por estos pliegues mediante la presencia de factores locales como la humedad, roce y temperatura, la realidad es que se desconoce el porqué de esta ubicación *suigeneris*, sobre todo cuando se sabe que respeta otros pliegues en el que participan los mismos mecanismos invocados.¹¹⁵

Aunque Hanifin y Rajka¹¹⁴ describen como típica la afectación de superficies externas en lactantes, otros estudios demuestran que existe un predominio del

compromiso de superficies extensoras sobre las flexoras solamente en regiones altas de brazos a cualquier edad y en antebrazos al año de edad.(Figura 26)

Ruiz Maldonado¹⁰³ describe la posibilidad de encontrar un patrón invertido de la dermatitis atópica, con localización sobre codos y rodillas de lesiones micropapulares pruriginosas; también menciona que en algunos pacientes, preferentemente de origen oriental, las lesiones pueden ser de predominio folicular.(Figura 26)

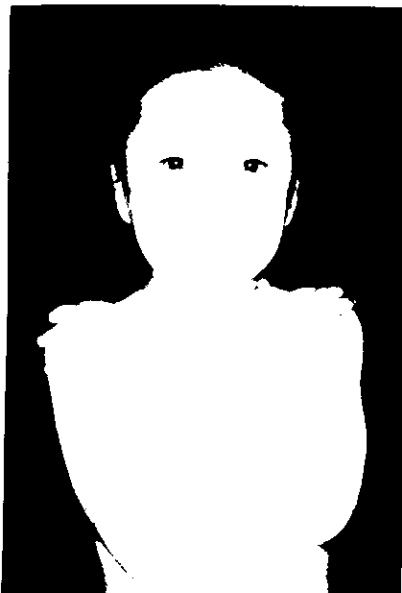


Figura 26. Compromiso extensor

Manos

La dermatitis inespecífica de las manos se considera un criterio menor para el diagnóstico de dermatitis atópica, el 70% de los pacientes la padecen en algún momento de la evolución de la dermatosis e inicia en esta localización hasta en un tercio de los pacientes.¹¹⁶

Se han descrito diversas formas clínicas que pueden observarse en el paciente con dermatitis atópica.

Pustulosis palmoplantar atópica

Ruiz Maldonado¹⁰³ describe un cuadro clínico en algunos pacientes con dermatitis atópica idéntico al llamado acropustulosis infantil, que muestra microvesículas y micropústulas pruriginosas sobre palmas y plantas, tiende afectar dedos y a presentarse en la infancia.¹⁸ (Figura 27)

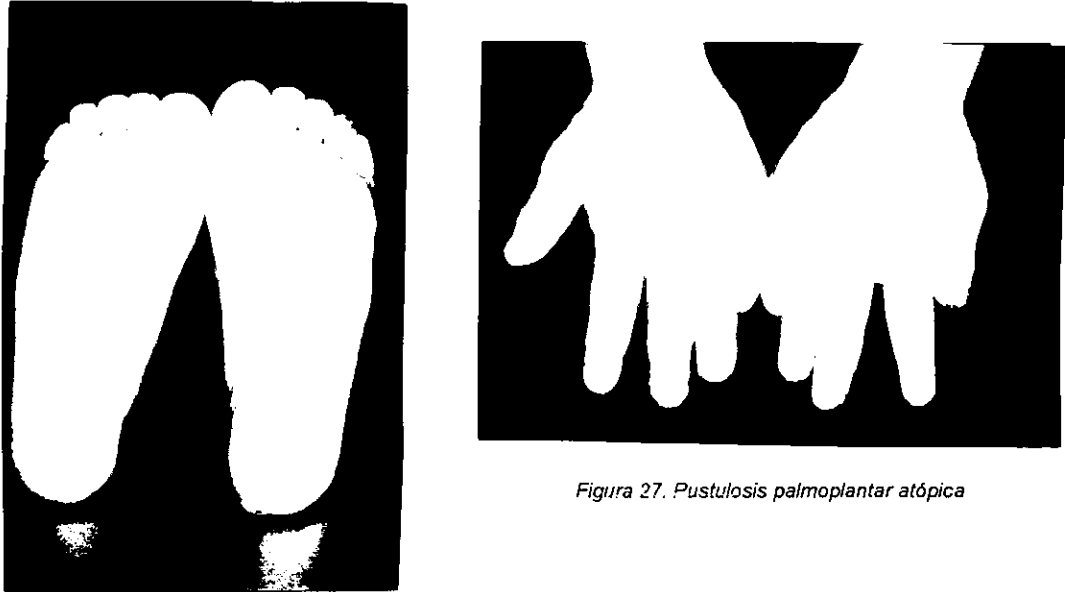


Figura 27. Pustulosis palmoplantar atópica

Eczema atópico de las manos

Afecta la región dorsal de manos, especialmente la muñeca y en los lactantes se puede observar en el dedo pulgar cuando se tiene la costumbre de succionarlo.^{18,116} (Figura 28)



Figura 28. Eczema atópico de mano

Dishidrosis

Esta dermatosis caracterizada por brotes de lesiones vesiculosas en dedos y espacios interdigitales de palmas y plantas se encuentra en el 20% de los pacientes con dermatitis atópica.¹⁸

Pulpitis digital crónica

Afecta los pulpejos de los dedos de manos y pies y se observan lesiones eritematosas, descamativas y pruriginosas; es más frecuente en niños y adolescentes.¹⁸

Pies

DERMATOSIS PLANTAR JUVENIL

Ocurre generalmente en menores de 15 años, se presenta en tercio anterior de plantas con eritema, fisuras, descamación, piel fina y seca; suele respetar los espacios interdigitales y es poco pruriginosa; es favorecida por la sudoración excesiva y diferentes materiales del calzado.^{18,103} (Figura 29)



Figura 29. Dermatitis plantar juvenil

Crterios diagn3sticos de dermatitis at3pica

Los autores que se dedican al estudio de la dermatitis at3pica, han emitido diversos criterios diagn3sticos con el fin de uniformar principios aplicables a poblaciones sometidas a investigaci3n cl3nica; entre 3stos, destacan los considerados por Jon Hanifin y Georg Rajka¹¹⁶ y que son los de mayor aceptaci3n mundial.¹¹⁶⁻¹¹⁹

Se clasifican en criterios mayores o b3sicos y criterios menores; de ambos grupos el paciente debe reunir al menos 3 criterios para poder ser etiquetados como portadores de dermatitis at3pica.^{116,118} (Cuadros 12,13,14)

En el Cuadro 15 se presentan los criterios diagn3sticos para la dermatitis at3pica en la infancia propuesta por los mismos autores.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS MAYORES PARA LA DERMATITIS ATOPICA (Debe tener 3 3 m3s)
1) Prurito con o sin excoriaci3n El diagn3stico de dermatitis at3pica activa no puede realizarse si no hay historia de prurito
2) Morfolog3a y distribuci3n t3pica <ul style="list-style-type: none"> a) Dermatitis eczematosa b) Liquenificaci3n o linealidad flexural en adultos c) Afectaci3n facial y extensora en lactantes y ni3os d) Cualquiera de estos patrones o la combinaci3n de los mismos puede encontrarse en ni3os o adultos
3) Dermatitis cr3nica o cr3nicamente recurrente
4) Historia personal o familiar de atopia (Asma, rinitis al3rgica, dermatitis at3pica)

*Cuadro 12 Criterios diagn3sticos mayores
Modificado de: Guidelines of care for atopic
dermatitis J Am Acad Dermatol 1992, 26(3): 485 -
488.*

CRITERIOS DIAGNOSTICOS MENORES I (Debe tener 3 ó más)	
Xerosis	<ul style="list-style-type: none"> • 2/3 de los pacientes la presentan; predominan en superficies extensoras
Ictiosis, hiperlinealidad palmar, queratosis pilar	<ul style="list-style-type: none"> • Ictiosis: 2 - 6% de los pacientes con Dermatitis Atópica
Edad de inicio temprana	<ul style="list-style-type: none"> • 95% de los casos inicia antes de los 5 años • En la población adulta considerar otros diagnósticos
Reactividad cutánea inmediata Tipo I	<ul style="list-style-type: none"> • 80% la presentan a diversos antígenos (Alimentarios ambientales, microorganismos, etc.), sin embargo, esta respuesta no siempre es constante o específica
IgE sérica elevada	<ul style="list-style-type: none"> • Se encuentra elevada en el 80%
Tendencia a infecciones cutáneas	<ul style="list-style-type: none"> • Refleja alteraciones en la inmunidad mediada por células • <i>S. aureus</i>, herpes simple, molusco contagioso, papiloma virus, <i>Tricophyton rubrum</i>
Tendencia a dermatitis inespecífica de manos y pies	<ul style="list-style-type: none"> • En manos se encuentra en el 70% de los pacientes en algún período de la evolución • Se puede manifestar como: pustulosis palmoplantar, eczema atópico, pulpitis digital crónica, dermatitis plantar juvenil
Eczema del pezón	<ul style="list-style-type: none"> • En mujeres adolescentes y adultas
Queilitis	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis inflamatoria/descamativa de labio superior, ambos labios o peribucal
Conjuntivitis Recurrente	<ul style="list-style-type: none"> • Generalmente coexiste con rinitis alérgica y puede sugerir alta reactividad reagínica
Pliegue infraorbital de Dennie - Morgan	<ul style="list-style-type: none"> • Se observa en el 70% de los pacientes • Es un doble o triple pliegue que aparece en párpado inferior y rebasa la línea media del ojo • Predomina en ciertos grupos étnicos ¹²⁰
Queratocono	<ul style="list-style-type: none"> • Actualmente no se considera específica para dermatitis atópica
Catarata subcapsular anterior	<ul style="list-style-type: none"> • Poco frecuente, se presenta en la 2a. - 3a. década de la vida y se asocia a cuadros severos. ¹²¹ • Los corticoesteroides pueden inducir cataratas anterior o posterior

Cuadro 13 Criterios diagnósticos menores

Modificado de: Hanifin J, Rajka G. Diagnostic Features of atopic Dermatitis Acta Derm Venereol 1980; Suppl. 92: 44 - 47.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS MENORES II PARA LA DERMATITIS ATOPICA (Debe tener 3 ó más)	
Hiperpigmentación periorbitaria "resplandor alérgico"	<ul style="list-style-type: none"> Se observa con frecuencia en dermatitis atópica y otros trastornos alérgicos
Palidez y Eritema facial	<ul style="list-style-type: none"> Son frecuentes Pueden presentarse ambos en un mismo paciente
Pitiriasis alba	<ul style="list-style-type: none"> Placas de hipopigmentación postinflamatoria; predominan en áreas fotoexpuestas
Pliegues en cara anterior de cuello	<ul style="list-style-type: none"> Pliegues horizontales en cara anterior de cuello, se observan con relativa frecuencia
Prurito con la sudoración	<ul style="list-style-type: none"> Es un síntoma prácticamente universal en los pacientes
Intolerancia a la lana y jabones de base lipídica	<ul style="list-style-type: none"> Es muy frecuente Refleja la disminución del umbral al prurito de la piel atópica a irritante
Acentuación perifolicular	<ul style="list-style-type: none"> Altamente específica para Dermatitis atópica Es más ostensible en la población de piel oscura
Intolerancia a alimentos	<ul style="list-style-type: none"> Hay reacción cutánea a diversos alimentos en un grupo numerosos de pacientes Los alimentos que con mayor frecuencia se relacionan son: huevo, leche de vaca, soya y cacahuete
Curso influenciado por factores ambientales o emocionales	<ul style="list-style-type: none"> El stress emocional con frecuencia desencadena la agudización de la enfermedad
Demografismo blanco y blanqueamiento tardío	<ul style="list-style-type: none"> Expresan reactividad anómala de los vasos cutáneos El blanqueamiento tardío se observa en el 75% de los pacientes con dermatitis atópica Pueden ocurrir en otras dermatosis

Cuadro 14 Criterios diagnósticos menores

Modificado de: Hanifin J, Rajka G. Diagnostic Features of atopic Dermatitis Acta Derm Venereol 1980; Suppl. 92: 44 - 47.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA LA DERMATITIS ATOPICA EN LA INFANCIA
<p>CRITERIOS MAYORES</p> <ul style="list-style-type: none"> Historia familiar de atopia Evidencia de dermatitis pruriginosa Típica distribución facial o en zonas de extensión de dermatitis eczematosa o liquenificada
<p>CRITERIOS MENORES</p> <ul style="list-style-type: none"> Xerosis, ictiosis, hiperlinealidad palmar Acentuación perifolicular Descamación crónica de la piel cabelluda Fisuras periauriculares

Cuadro 15 Criterios diagnósticos para la dermatitis atópica en la infancia.



Figura 30 Queratosis pilar

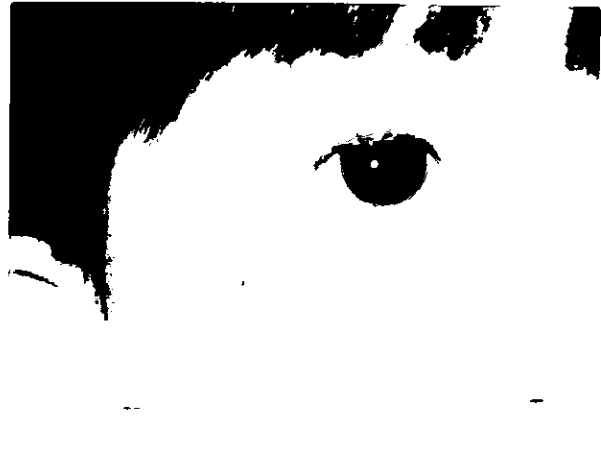


Figura 31. Pliegue infraorbital de Dennie-Morgan



Figura 32 Hiperpigmentación periorbitaria. Pityriasis alba

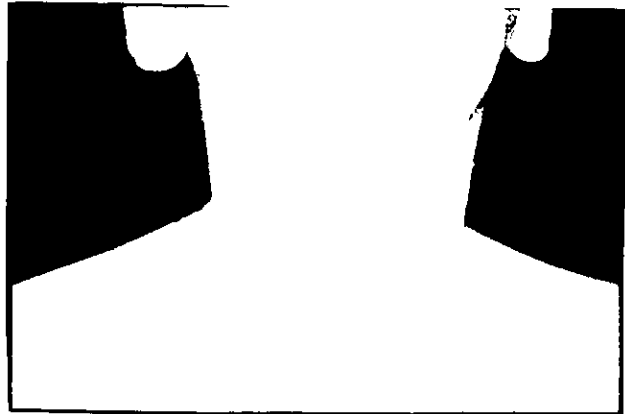


Figura 33. Compromiso de cuello



Figura 34 Afeción genital

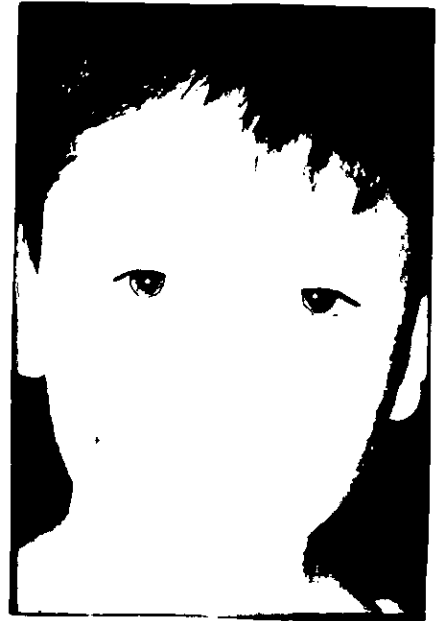


Figura 35 Fotosensibilidad



Figura 36. Entrodermia



Figura 37. Linfadenopatía / entrodermia



Figura 38 .Eczema herpético



Figura 39. Impétigo

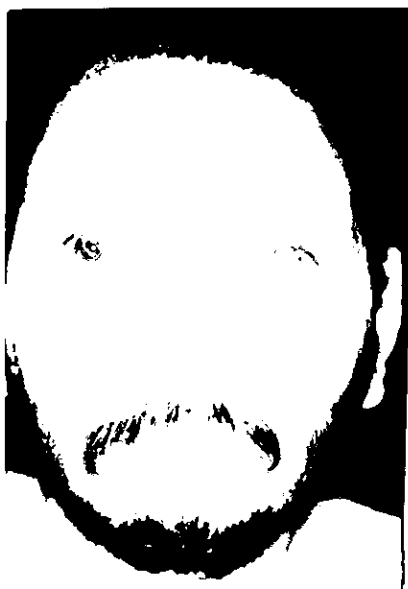


Figura 40. Queratocono y cataratas



Figura 41. Alopecia areata y dermatitis atópica

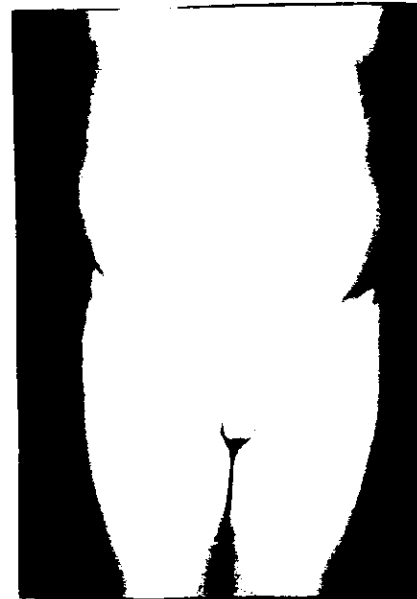
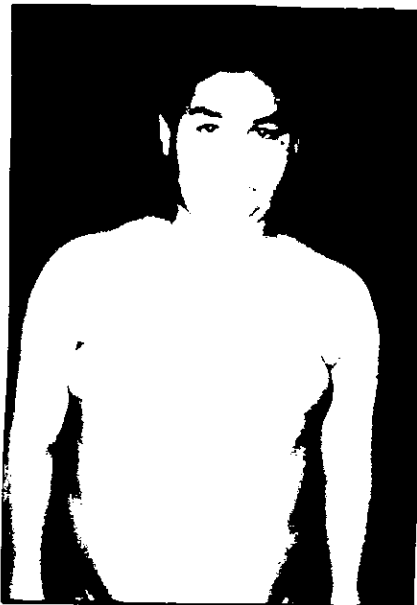


Figura 42. Cushing en el paciente atópico (corticoides orales)

Evolución y Pronóstico

Por lo general la dermatitis atópica tiene su inicio en la lactancia o niñez, pero puede comenzar en la adolescencia y rara vez después de los 30 años de edad (0.1%).^{4,103}

El curso de la enfermedad es variable, presenta diferentes características topográficas y morfológicas que con frecuencia guardan relación a la edad del paciente; se caracteriza por una evolución con recidivas y períodos de remisión que pueden ser de semanas hasta años; la exacerbación generalmente está asociada a diversos factores precipitantes revisados en la sección correspondiente (ambientales, emocionales, infecciosos, etc.). La dermatosis tiende a mejorar con la edad del paciente, sin embargo, en algunos casos pueden persistir las manifestaciones clínicas en la edad adulta o recaer aún después de un largo tiempo de remisión.^{4,20,103}

El pronóstico de la enfermedad es difícil de establecer, aunque la mayoría de los autores coinciden en que tiende a desaparecer en la adolescencia y en el adulto, los porcentajes de curación a estas edades no son constantes, fluctuando entre 40% y 90%; se considera que esta diferencial tan amplia puede estar relacionada a variaciones en el tiempo de seguimiento y criterios no uniformes para inclusión de los pacientes.^{103,122-125}

Los factores que se han señalado como indicadores de mal pronóstico son: historia familiar positiva para dermatitis atópica; asociación con rinitis alérgica y asma bronquial; historia de hipersensibilidad alimentaria; afección cutánea extensa y patrón "invertido" de la dermatosis (compromiso de superficies extensoras). En cuanto a sexo e inicio temprano del proceso existe controversia, ya que mientras algunos autores comunican al sexo femenino y a un inicio precoz de la enfermedad como factores relacionados a mal pronóstico, otros consideran lo contrario.^{103,122-125}

(Cuadro 16)

FACTORES INDICADORES DE MAL PRONOSTICO EN LA EVOLUCION DE LA DERMATITIS ATOPICA

- Historia familiar positiva para dermatitis atópica
- Asociación con Rinitis alérgica y asma bronquial
- Historia de hipersensibilidad alimentaria
- Afección cutánea extensa
- Patrón invertido (Compromiso de superficies extensoras)
- Sexo femenino*
- Inicio temprano de la enfermedad*

Cuadro 16 Factores indicadores de mal pronóstico en la evolución de la dermatitis atópica.

**Controversial, algunos autores comunican lo contrario.*

Tratamiento

La dermatitis atópica puede ser entendida como una enfermedad espectral, en la cual podemos encontrar desde alteraciones mínimas, hasta aquellos casos eritrodérmicos con lesiones severas y evolución poco satisfactoria que incluso puede requerir hospitalización del paciente. En la mayoría de los casos se logra el control de la dermatosis con la simple instalación de medidas generales del cuidado de la piel y el manejo adecuado de aquellos factores que se saben desencadenan la exacerbación de la enfermedad, sin embargo, en algunos pacientes no es posible lograrlo, requiriéndose entonces utilizar terapéuticas que modifiquen las principales alteraciones fisiopatológicas conocidas hasta ahora de la enfermedad, como es el caso de la inmunoterapia.

La génesis de la dermatitis atópica es multifactorial, por lo que no existe un tratamiento curativo específico para la enfermedad, ni un esquema terapéutico que sirva por igual a todos los pacientes afectados de dermatitis atópica, por lo tanto el manejo debe ser individualizado y con base en el entendimiento, constancia y paciencia por parte del enfermo y familiares.

A continuación presentaremos una revisión de los aspectos más relevantes en el tratamiento de la dermatosis, entre los que incluimos el manejo de medidas generales y factores desencadenantes, tratamiento tópico y sistémico corriente, para posteriormente en otra sección tratar aquellos reservados para los casos rebeldes a

la terapéutica habitual, como los que modifican la respuesta inmunológica y que parecen resultar en un manejo prometedor y más específico.

Medidas Generales

MEDIDAS GENERALES	
126-128 Aseo personal	BAÑO <ul style="list-style-type: none"> - Utilizar agua templada - No frecuentes - Utilizar substitutos de jabón - No friccionar o estropajar la piel - Usar aceites hidromisibles en la bañera - Aplicar emolientes en cuerpo después del baño - Evitar lavado excesivo de manos - Asear y cortar uñas con frecuencia
126-128 Vestimenta	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizar ropa holgada cómoda - Evitar lana, poliéster u otras fibras sintéticas - Lavar prendas con jabón, no con detergente - No emplear blanqueadores ni reblandecedores
128 Emolientes	<ul style="list-style-type: none"> - Aplicar emolientes varias veces al día, en especial después del baño
128 Sudoración	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar actividades que favorezcan su producción excesiva (Ejercicio Intenso)
128 Ambientales	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar exceso de humedad o sequedad extrema - No cambios bruscos de temperatura - En ocasiones el clima de playa o montaña pueden ser benéficos - Evitar la exposición al sol de la piel enferma
126, 127 Irritantes	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar el contacto con: <ul style="list-style-type: none"> Jabón y detergentes No remedios caseros (limón, ajo, sábila) Cítricos e irritantes (limón, naranja, chile) No cosméticos, talcos, lociones, colonias, ni perfumes

**ESTA TESIS NO PUEDE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Cuadro 17 Medidas generales recomendables para el paciente con dermatitis atópica ¹²⁶⁻¹²⁸

El conjunto de medidas generales sugeridas para el paciente con dermatitis atópica por lo general son fáciles de seguir, pero no por ello se les debe restar importancia, incluso a nuestro criterio a pesar de la amplia gama de alternativas terapéuticas continúan siendo la piedra angular para la prevención, control de la exacerbación y mantenimiento de la remisión.

El objetivo principal de estas medidas es mantener la integridad de la función de barrera cutánea, aportar elementos hidratantes y lubricantes ausentes en la piel

atópica, así como el evitar factores que desencadenan la exacerbación (irritantes, ambientales, etc.).

En el *Cuadro 17* se presentan las principales recomendaciones aportadas por los diferentes autores en relación al manejo de medidas generales.¹²⁶⁻¹²⁸

Manejo de factores desencadenantes

En algunos pacientes se puede observar una evolución tórpida de la enfermedad, con cuadros frecuentes de exacerbación o baja respuesta a la terapéutica a pesar de llevar a cabo adecuadamente el manejo habitual recomendado para estos enfermos; es entonces cuando debemos instalar medidas terapéuticas específicas si se identifica al agente que desencadena y/o perpetúa la dermatosis. Dentro de la sección de medidas generales ya hemos mencionado algunas sugerencias para evitar la acción de factores ambientales, sudoración e irritantes y en seguida trataremos el manejo de otros elementos que pueden influir en la evolución de la enfermedad.

Medidas dietéticas

El manejo de las medidas dietéticas en el paciente con dermatitis atópica es controversial, sin existir un acuerdo común entre los diferentes especialistas que tratan la enfermedad. Por lo general desde un punto de vista dermatológico consideramos que la dieta no juega un papel que influya con frecuencia en la evolución de la dermatosis, sin embargo, reconocemos ante la evidencia de un amplio número de estudios que al menos para un subgrupo de pacientes puede ser de importancia; es en estos sujetos en que se ha demostrado una asociación alimento-exacerbación en forma repetida y consistente en los que se justifica la indicación de medidas dietéticas específicas. A continuación trataremos algunos aspectos relacionados a los probables efectos benéficos de la manipulación alimentaria mediante eliminación o uso de suplementos dietéticos.¹²⁶⁻¹²⁸

PREVENCIÓN Y MANEJO DE FACTORES DESENCADENANTES		
Factor	Diagnóstico	Prevención y Manejo
* Irritantes D X C	Clínico Pruebas Epicutáneas	<ul style="list-style-type: none"> Evitar irritantes primarios y sustancias sensibilizantes Hidratación y lubricación cutánea suficiente
*Ambientales	Clínico	<ul style="list-style-type: none"> Procurar condiciones ambientales óptimas Climatoterapia
Alimentarias	Pruebas: <ul style="list-style-type: none"> Eliminación y provocación alimentaria Intracutáneas Radioalergoabsorción 	<ul style="list-style-type: none"> Exclusión alimentaria Profilaxis dietética Suplementos Alimenticios
Aeroalergenos	<ul style="list-style-type: none"> Pruebas intracutáneas Anticuerpos Anti-IgE específicos Identificación de Ags epidérmicos 	<ul style="list-style-type: none"> Hiposensibilización específica Supresión antigénica por medios químicos y físicos de los portadores de aeroalergenos Complejos alergeno-anticuerpo
Agentes Microbianos	<ul style="list-style-type: none"> Clínico Microbiológicos específicos 	<ul style="list-style-type: none"> Antibióticos Antimicóticos Antivirales
Psicológicos	Clínico	<ul style="list-style-type: none"> Psicoterapia Psicofármacos

Cuadro 18 Prevención y manejo de factores desencadenantes

*Ver cuadro de manejo de medidas generales pp.

Medidas de eliminación

Alergia Alimentaria

En los pacientes en que se sospeche la posibilidad de hipersensibilidad alimentaria y que mediante pruebas específicas^c se corrobore, se encuentra justificada la exclusión de aquel o aquellos alimentos que mostraron positividad, debiéndose contar con la asesoría del nutriólogo o dietista con el fin de evitar trastornos nutricionales del enfermo, además de que deben observarse resultados satisfactorios en el curso de la enfermedad que ratifiquen la necesidad de sostener la manipulación dietética.^{95,99,102,126}

Profilaxis dietética

La mayoría de los autores coinciden en que es benéfico el evitar en lactantes la exposición a antígenos alimentarios en los primeros 12 meses de vida, para lo cual

^c Pruebas de eliminación, intracutáneas, radioalergoabsorción, provocación alimentaria a doble ciego con placebo controlado, etc.

sugieren evitar alimentos alergénicos y recomiendan la alimentación al seno materno, lo que repercute en una disminución de la posibilidad ulterior de manifestar hipersensibilidad alimentaria y en un curso más benévolo de la dermatosis. El principal efecto de provecho de la alimentación al seno materno, es que ésta proporciona inmunoglobulinas activas (en el lactante atópico se supone una deficiencia transitoria de IgA durante los primeros 3 meses de vida) sobre la pared intestinal que limita la absorción de sustancias antigénicas.^{93,129-132}

Alimentos que incrementan los niveles de histamina

En los pacientes con dermatitis atópica se aconseja restringir el consumo de alimentos que contengan tiramina (precursor de histamina), ricos en histamina o histaminoliberadores, así como los que están preparados para larga duración y los que contengan colorantes azoícos.¹⁸

Suplementos alimenticios

Se ha postulado que el enfermo con dermatitis atópica presenta deficiencia de ácidos grasos esenciales (AGE) de cadena larga, lo que puede llevar a trastornos de la maduración de células T y de la regulación de la síntesis de IgE mediada por prostaglandinas E; ante esta hipótesis diferentes autores han ensayado tratamientos con la administración dietética de suplementos con ácidos grasos esenciales.^{61,63}

Los suplementos de AGE que se utilizan provienen de la familia de AGE de las series N-3 (ácido alfa linolénico y ácido licosapentaenoico) y las series N-6 (ácido linoleico, ácido gamma linoleico y ácido araquidónico). En los años recientes se ha

^d Alimentos que incrementan los niveles de histamina: queso, aguacate, vino, enlatados, tomate, sardina, fresa, chocolate, huevo, pescado, etc.

probado con mayor frecuencia el aceite de onagra^e y el aceite de pescado, sin embargo los resultados de los estudios han sido contradictorios.^{1,133-139}

Aeroalergenos

El papel de pólenes, alergenos de mascotas, mohos, caspa humana y ácaros del polvo doméstico (APD) como factores desencadenantes de la enfermedad es discutible, algunos autores comunican que las pruebas alérgicas a estos antígenos son inconstantes y sin correlación clínica y consideran que su papel es primordialmente irritativo, mientras que otros les brindan mayor participación etiopatogénica, principalmente al ácaro del polvo doméstico *Dermatophagoides pteronyssinus* al demostrarse existencia de anticuerpos IgE específicos, antígenos epidérmicos del ácaro, positividad de pruebas al parche y reproducción de las lesiones cutáneas con la aplicación repetida de APD.^{78-81,126,140}

En pacientes que mediante pruebas alérgicas se ha sospechado la participación de APD como factor de exacerbación, se ha instalado tratamiento con hiposensibilización específica sin éxito; regulares resultados se han logrado con la supresión del ácaro de la habitación del paciente mediante aspiración al vacío y natamicina (destruye el aspergillus del que se alimenta el ácaro) y mejor respuesta se ha obtenido con el empleo de complejos alérgeno-anticuerpo.^{1,83-87,141-143}

Agentes microbianos

Diferentes agentes infecciosos pueden contribuir a la exacerbación de la enfermedad mediante mecanismos inmunológicos y no inmunológicos, requiriéndose entonces tratamiento específico. En el *Cuadro 19* se presentan los antimicrobianos

^e El aceite de onagra se obtiene de las diminutas semillas de la *Oenothera biennis* L. (*Onagracea*); la planta florece al anochecer o a última hora de la tarde, por lo que en inglés se le conoce como *evening primrose*. El aceite contiene Acido linoleico (72%) y ácido linolénico (9-10%).¹³³

^f Los productos fecales de estos microorganismos contienen proteínas altamente sensibilizantes, identificándose como antígeno mayor al antígeno P1 .140

recomendados para aquellos agentes que con mayor frecuencia complican la dermatosis.^{126,128,144-147}

Es importante señalar que en el caso de *S. aureus* no siempre se presenta evidencia clínica de la infección, pero aún así, se considera válido indicar antibiótico en casos de dermatosis diseminada con baja respuesta a la terapéutica habitual. Para este microorganismo se aconseja tratamiento sistémico, excepto para afecciones muy localizadas en las que se puede emplear manejo tópico, preferentemente con mupirocin, el cual presenta bajo riesgo de sensibilización. En el paciente atópico es importante para la elección del antibiótico, tener en mente que la incidencia de alergia a la penicilina puede ser mayor que en la población general.^{125,126,147}

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO DE LA DERMATITIS ATOPICA			
Microorganismos	Elección	Alternativa (1a)	Alternativa (2a)
<i>S. aureus</i> Productores de Penicilinas*	PS P12 cloxacilina dicloxacilina metilicina oxacilina	Cefalosporinas 1a. generación clindamicina vancomicina	Imipenem Amoxicilina-clavulanato Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP/SMX)
Meticilinresistentes	**Eritromicina Vancomicina		TMP/SMX Rifampicina
<i>Streptococcus</i> Grupo A	Penicilina G **Eritromicina	Todos los β lactámicos	
<i>P. ovale</i>	- Local - Ketoconazol - Itraconazol		
<i>C. albicans</i>	- Local - Nistatina - Ketoconazol - Itraconazol - Fluconazol		
<i>Trichophyton</i>	- Itraconazol - Terbinafina - Ketoconazol		
Herpes simple (Eczema herpético)	- Aciclovir		

Cuadro 19 Tratamiento antimicrobiano de la dermatitis atópica.^{128,144-147}

* Penicilinas sintéticas penicilinasas resistentes

** Algunos autores la consideran de elección

Dermatitis de contacto alérgica

Ya se ha señalado en la sección de factores desencadenantes que la dermatitis de contacto alérgica puede presentar un cuadro clínico similar a la dermatitis atópica, exacerbarla o coexistir con ella; por lo que si se sospecha, es conveniente la realización de pruebas epicutáneas que faciliten su diagnóstico y en caso de positividad excluir el contactante. La localización del eczema, la ocupación o profesión del enfermo y una minuciosa historia clínica orientarán a identificar la (s) sustancia (s) que estén desencadenando la reacción de hipersensibilidad.¹⁴⁰

García-Ortega MP.¹⁴⁰ sugiere considerar diversos agentes contactantes de acuerdo a la localización de las lesiones:

- Cara: cosméticos, perfumes, tintes, fármacos, frutas y alimentos.
- Piel cabelluda y frente: sombreros, tintes y lociones capilares.
- Cuello: metales, cosméticos, perfumes, vestido.
- Orejas: metales, perfumes, auriculares.
- Axilas: desodorantes, depilatorios, vestido, perfumes.
- Mano: gran variedad (material profesional, medicamentos tópicos, cremas, guantes de goma, metales, plantas, etc.)
- Cuerpo: ropa (colorantes, resinas), gomas elásticas, níquel.
- Genitales: anticonceptivos, fármacos, desodorantes.
- Pies: zapatos y tintes, fármacos.

En el paciente atópico se le debe prestar especial atención a la posible sensibilización con agentes terapéuticos tópicos.

Factores psicológicos

La Sociedad Americana de Psiquiatría incluye a la relación de aspectos psicológicos - neurodermatitis dentro de la categoría de "factores psicológicos que afectan al estado físico", en la cual los estímulos ambientales psicológicamente significativos se encuentran temporalmente relacionados con la iniciación o exacerbación de la enfermedad física, en este caso la dermatitis atópica; aunque ya hemos mencionado la posibilidad de que los trastornos de conducta de estos pacientes represente un patrón reactivo ante la afección.¹⁴⁸

En los pacientes en que se identifique un papel preponderante del factor psicológico en la evolución de la dermatitis atópica, se aconseja una valoración psicológica minuciosa, con atención en el reconocimiento de posibles conflictos psicológicos, detección de la presencia de estresores ambientales y evaluación del ambiente familiar, social y cultural y de esta manera poder ofrecer terapia especializada, ya sea mediante tratamientos psicológicos que incluyen a la psicoterapia de apoyo y otras formas específicas o la administración de psicofármacos.^{78,104}

Tratamiento tópico

El tratamiento tópico de la dermatitis atópica es de lo más variado, pero por lo general sigue el patrón de manejo sugerido para otras dermatosis en las que es posible encontrar lesiones exudativas o liquenificadas en su evolución. Para fines prácticos de estudio lo dividiremos de la siguiente manera:

- Tratamiento tópico de las lesiones agudas y subagudas.
- Tratamiento tópico de la xerosis y liquenificación
- Otros tratamientos tópicos.

Tratamiento tóxico de las lesiones agudas y subagudas.

En las lesiones eczematosas el manejo está enfocado a disminuir la inflamación, edema, prurito y prevenir o tratar la infección, para lo cual se utilizan preparados acuosos y secantes con acción astringente y/o antiséptica.^{18,126,149,150}

(Cuadro 20)

TRATAMIENTO TOPICO DE LA DERMATITIS ATOPICA I LESIONES AGUDAS Y SUBAGUDAS		
Producto	Acción	Observaciones
Agua de manzanilla	Astringente	Bien tolerado
Agua de vegeto	Astringente	Bien tolerado
Acetato de aluminio (Agua de Burow)	Astringente	Bien tolerado
Sulfato de zinc	Astringente Antiséptico	En infección agregada
Subcarbonato de hierro	Astringente Antiséptico	En infección agregada
Subcarbonato de cobre	Astringente Antiséptico	En infección agregada
Permanganato de potasio	Astringente Antiséptico	En infección agregada Inconveniente: pigmentación
Tintura de yodo	Germicida	Puede ser irritante y sensibilizador
Verde de metilo	Astringente Antiséptico	Irritante, puede sensibilizar
Violeta de genciana	Antiséptico	Irritante, puede sensibilizar
Lociones y pastas secantes	Secante	Bien toleradas
Pomadas con vioformo	Germicida	En infección agregada

Cuadro 20 Tratamiento tóxico de lesiones agudas y subagudas en la dermatitis atópica.

Tratamiento tóxico de la xerosis y liquenificación.

Para el tratamiento de estos estados de la piel encontrados en el paciente con dermatitis atópica, se utilizan sustancias o preparados emolientes, humectantes y refrescantes, que tienen la propiedad de protegerla y evitan su desecación; también se emplean productos que mediante diversos mecanismos de acción reducen el espesor cutáneo anormal observado en las placas liquenificadas.^{18,149-157} (Cuadro 21)

TRATAMIENTO TOPICO DE LA DERMATITIS ATOPICA II XEROSIS Y LIQUENIFICACION		
Producto	Acción	Observaciones
149-150 Emolientes	Emoliente Protectora Humectante	• En Xerosis y Liquenificación -
149-150 Urea (Concentraci3n < 20%)	Humectante Queratoplástico	• 3 - 15% • En xerosis y liquenificaci3n • Puede irritar
Alquitr3n de hulla	Reductor	• 1 - 2% • En liquenificaci3n • Puede fotosensibilizar • Puede indicarse en lesiones subagudas
151-154 Alfa hidroxi3cidos	↓ la cohesi3n de comeocitos	• 5 - 12% • En xerosis
155-156 Cafeina	Inhibici3n de la fosfodiesterasa ↑ liberaci3n de agua	• 10%
157 Podofilina	Antipruriginoso a concentraciones bajas	• 0.3 - 0.5% • Irritante

Cuadro 21 Tratamiento t3pico de la xerosis y liquenificaci3n en la dermatitis at3pica.^{149 - 157}

TRATAMIENTO TOPICO DE LA DERMATITIS ATOPICA III OTROS MANEJOS TOPICOS		
Producto	Acci3n	Observaciones
158 Aguas termales	Antiinflamatoria (probable acci3n sobre migraci3n leucocitaria y liberaci3n de mediadores químicos)	• Comunicaciones aisladas
159-162 Cromoglicato s3dico t3pico	Inhibe liberaci3n de mediadores químicos (estabilizador de membrana)	• Resultados variables
Mentol, Alcanfor	Bloqueo de receptores sensitivos perif3ricos	• Poca utilidad real
Antihistamínicos t3picos	Contraindicados	• Contraindicados
Antibióticos t3picos	Antibacterianos	• Se prefieren los orales • Pueden sensibilizar
Antimic3ticos	Antimic3tica	• En casos específcos
Filtros y pantallas solares	Protecci3n contra RUV	• En casos de fotosensibilidad • Pueden irritar o sensibilizar

Cuadro 22 Otros manejos t3picos para la dermatitis at3pica.^{18, 126, 149, 150, 158-162}

Otros tratamientos tópicos

En el Cuadro 22 se mencionan los diferentes productos incluidos en este apartado, de los cuales algunos se indican únicamente en casos específicos, otros no han demostrado su utilidad real por tratarse de comunicaciones aisladas o mostrar resultados contradictorios, así como medicamentos que definitivamente se encuentran contraindicados en la dermatosis.^{18,26,149,150,158-162}

Tratamiento sistémico de la dermatitis atópica

La finalidad de la administración de fármacos con acción sistémica en la dermatitis atópica puede tener distintos objetivos: el manejo de factores que precipitan o complican la dermatosis como los antimicrobianos para la infección; productos cuya función principal es la modificación de la respuesta inmune y de la que nos ocuparemos posteriormente y aquellos que proporcionan una acción coadyuvante a la terapia tópica al colaborar a controlar el prurito y ansiedad del paciente atópico y que a continuación trataremos. (Cuadro 23)

TRATAMIENTO SISTEMICO DE LA DERMATITIS ATOPICA	
•	Antihistamínicos
•	Antihistamínicos H1 clásicos
•	Antihistamínicos H1 de acción dual (Estabilizadores de membrana)
•	Antihistamínicos H1 no sedantes
•	Antagonistas de los receptores H2
•	Antidepresivos Tricíclicos
•	Psicotrópicos
•	Hipno-sedantes
•	Benzodiazepinas (Diazepam, clordiazepóxido)
•	Barbitúricos (fenobarbital)
•	Otros (Hidrato de cloral)
•	Neurolépticos
•	Fenotiacinas (clorpromazina)
•	Antidepresivos tricíclicos
•	Antimicrobianos*
•	Modificadores de la respuesta inmune**

Cuadro 23 Tratamiento sistémico de la dermatitis atópica

* Ver Manejo antimicrobiano pp

** Ver Inmunoterapia pp

Antihistamínicos

Probablemente son los medicamentos orales que con mayor frecuencia se prescriben para la enfermedad, a pesar de los cual se les debe ver como un coadyuvante al tratamiento, en el que el máximo beneficio se obtendrá con un adecuado manejo de la piel atópica al romper el círculo vicioso del prurito; incluso algunos autores cuestionan el verdadero efecto terapéutico de algunos tipos de antihistamínicos; además de que no existe aún el antihistamínico "ideal" que obtenga el consenso general de aceptación y posiblemente esto no se logre ya que la terapéutica debe ser individualizada, observándose con frecuencia que mientras para algunos pacientes determinado efecto es benéfico, para otros puede ser perjudicial.^{163,164}

En el *Cuadro 24* se presentan las principales características de los antihistamínicos de uso común y enseguida trataremos brevemente algunos aspectos en relación a su potencial aplicación en la dermatitis atópica.¹⁶⁵

Antihistamínicos H1 clásicos

Antagonizan los efectos de la histamina al bloquear los receptores H1 y su acción es competitiva, selectiva y reversible, por lo que el número de receptores bloqueados es directamente proporcional a la concentración del medicamento.¹⁶⁵

En general se absorben rápidamente tras la administración oral y parenteral; el inicio de acción se manifiesta de los 15 a 30 minutos y la duración del efecto es entre 4 a 6 horas como promedio, aunque algunos poseen un efecto más prolongado. El efecto secundario más frecuente es la sedación, que cuando no es exagerada puede ser de utilidad en los pacientes con dermatitis atópica.¹⁶⁶

El prototipo de estos fármacos es la hidroxicina, la cual para muchos médicos sigue siendo de primera elección cuando se corrobora tolerancia adecuada.

Antihistamínicos de acción dual

Presentan acción antagonista de los receptores H1 y estabilizan la membrana de mastocitos y basófilos impidiendo su degranulación y la liberación de histamina y otros mediadores involucrados en las respuestas alérgicas mediadas por IgE. El mecanismo mediante el cual se inhibe la liberación de mediadores, parece ser el bloqueo de los canales del calcio de la membrana de mastocitos y células cebadas.^{165,166}

Dentro de estos fármacos se incluyen al ketotifeno, oxatomida y mequitazina. El ketotifeno se ha ensayado en la dermatitis atópica con buenos resultados y mínimos efectos colaterales.¹⁶⁵⁻¹⁶⁹

Antihistamínicos H1 no sedantes

En este grupo se encuentra la terfenadina, astemizol, loratadina y cetirizina, se diferencian de los clásicos por una mayor selectividad de bloqueo sobre los receptores H1 y una mayor duración de su acción; tienen menor penetración a través de la barrera hematoencefálica, por lo que producen menor sedación.¹⁶⁶

La acción terapéutica entre estos fármacos es similar, con algunas características distintivas en cuanto a farmacocinética. Se han utilizado en dermatitis atópica con buenos resultados para el control de prurito y con menores efectos colaterales que los antihistamínicos clásicos, aunque su acción antihistamínica no es superior a éstos.^{163,170-172}

Antagonistas de los receptores H2

El fundamento de su uso en dermatosis pruriginosas fué la identificación de receptores H2 en los vasos sanguíneos dérmicos, que parece participan en la vasodilatación directa inducida por la histamina y el efecto hipotético que los H2

juegan dentro del mecanismo de retroalimentación negativa de la liberación de histamina a partir de los mastocitos.^{165,166,170}

Se incluyen en este grupo a la burimamida, cimetidina, ranitidina, oximetidina, tiotidina, etc.; todos presentan una acción similar a la cimetidina, con algunas diferencias en cuanto a estructura, potencia y duración del efecto.¹⁶⁶

Se han utilizado solos o en combinación con antihistamínicos H1 en la dermatitis atópica, comunicándose en forma aislada resultados favorables, sin embargo no existen suficientes estudios que apoyen el uso rutinario de estos fármacos con este fin.^{166,170,173}

Antidepresivos tricíclicos

Estos fármacos originalmente se sintetizaron como antihistamínicos, ya que poseen un potente efecto bloqueador de los receptores H1 y H2, además de contar con acción sobre sistema nervioso central, sin embargo producen importante sedación que los inhabilita como antihistamínicos de uso común, reservándose su prescripción para casos especiales en los que han fracasado otros tratamientos.¹⁶⁶

En orden decreciente de acuerdo a su potencia antihistamínica se incluyen:⁹doxepina, amitriptilina, imipramina, nortriptilina, protiptilina y desimipramina.¹⁶⁶

Los antihistamínicos constituyen un buen auxiliar para el control del prurito en el paciente con dermatitis atópica; las opciones son numerosas y en muchas ocasiones útiles si se eligen en forma individualizada y aunque no existe un esquema estandar, autores con experiencia en la enfermedad sugieren el uso de algún antihistamínico sedante por la noche y uno no sedante por la mañana.¹²⁶

⁹Doxepina. Se considera el antihistamínico más potente, ya que es 775 veces superior a la difenhidramina y 56 más que la hidroxicina.¹⁶⁶

ANTI-HISTAMINICOS DE USO COMUN				
Grupo	Nombre genérico	Dosis	Horas de acción	Sedación ¹⁵
I. H1 Clásicos				
Etilendiaminas	Pirilamina	25 - 50 mg.	4 - 6	+++
Etanolaminas	Difenhidramina	25 - 50 mg.	4 - 6	+++
Alquilaminas	Clorfeniramina	4 - 8 mg.	8 - 12	+++
	Bromofeniramina	4 - 8 mg.	4 - 6	+++
Piperazinas	Hidroxicina	10 - 25 mg.	6 - 8	+++
Piperidinas	Azatadina	1 mg.	6 - 8	+++
Fenotiazinas	Clorhidrato de fenotiazina	25 - 50 mg.	8 - 12	+++
II. H1 de acción dual				
	Cromoglicato disódico	20 mg.	6 - 8	+
	Ketotifeno	1 mg.	12	+
	Oxatomida	30 mg.	12	+
III. H1 no sedantes				
	Terfenadina	120 mg.	24	-
	Astemizol	10 mg.	24	-
	Loratadina	10 mg.	24	-
	Cetirizina	10 mg.	24	-
IV. H2 antagonistas				
	Cimetidina	200 - 300 mg.	8	-
	Ranitidina	150 mg.	12	-

Cuadro 24 Antihistamínicos de uso común^{15,165}Modificado de: Hernández - Lugo AM. Dermatología Rev. Mex. 1990; 34: 432 - 428¹⁶⁵

Psicotrópicos

Aunque se pueden utilizar diferentes agentes psicotrópicos en la dermatitis atópica, como hipnosedantes, neurolépticos o antidepresivos, por lo general su uso es restringido, con tendencia a prescribir la dosis mínima que permita el control de la ansiedad, irritabilidad o depresión del paciente y a su vez se favorezca un mejor control del prurito.¹⁵

Tratamientos Experimentales

Aunque algunos de los tratamientos que hemos mencionado y otros que trataremos en el capítulo de inmunoterapia se encuentran en fase de experimentación, reservamos para esta sección aquellos de los que existen únicamente reportes aislados, presentan resultados contradictorios, o bien no se conoce el mecanismo de acción mediante el cual puede incidir sobre la evolución de la dermatosis.

Se incluyen en este grupo al nucleinato sódico, con el que se ha logrado disminución de la actividad de la enfermedad por sus efectos inmunomoduladores; con el inhibidor de la fosfodiesterasa = hidrocloreuro de papaverina = se han encontrado resultados contradictorios y potencial acción hepatotóxica; el inhibidor de la alfa 1-proteinasa, al reducir la inflamación puede ser de utilidad; se ha observado mejoría con laserterapia, se supone mediante un mecanismo de inmunosupresión al disminuir la expresión del antígeno mayor de histocompatibilidad clase II e ICAM-1 de células epidérmicas; el tratamiento con hierbas chinas tradicionales se encuentra en estudio, sin establecerse aún la utilidad real, efectos colaterales y mecanismo de acción.¹⁷⁴⁻¹⁷⁹ (Cuadro 25)

TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES		
Tratamiento	Acción	Observaciones
Nucleinato Sódico	Inmunomodulación	• Comunicaciones aisladas
Papaverina	Inhibidor de la fosfodiesterasa	• Comunicaciones aisladas • Resultados contradictorios • Hepatotóxico ??
Inhibidor de Alfa I-proteinasa	↓ Inflamación	• Comunicaciones aisladas
Láser	Inmunosupresión	• Comunicaciones aisladas
Hierbas chinas tradicionales	Se desconoce	• Comunicaciones aisladas • Sabor desagradable • Difícil preparación • Hepatotóxico ??

Cuadro 25 Tratamientos experimentales de la dermatitis atópica.¹⁷⁴⁻¹⁷⁹

Inmunoterapia

La identificación del compromiso del sistema inmune en la patogénesis de un número cada vez mayor de enfermedades ha llevado a intentar la manipulación de varios elementos participantes en la maquinaria inmunológica. La modificación de la respuesta inmune se inició con el uso clínico de agentes inmunosupresores y en años recientes se han probado diversos productos que potencian o regulan esta función.^{180,181}

En la dermatitis atópica se han utilizado ampliamente los corticoesteroides como inmunosupresores desde hace muchos años, por algunas escuelas dermatológicas. Los inmunorreguladores constituyen la propuesta terapéutica más prometedora a la luz de los conocimientos actuales; a continuación expondremos la aplicación de estos fármacos en la enfermedad, con base en la revisión que sobre el tema efectuó Ortiz -Yafar T.¹⁸²

Inmunosupresores

CORTICOIDES

El uso de glucocorticoides es controversial; para algunos clínicos constituyen el tratamiento tópico de primera elección con base en su acción antiinflamatoria y antialérgica, tanto para lesiones localizadas como diseminadas, refiriendo incluso excelentes resultados y pocos efectos colaterales al suspender el tratamiento, sin lugar a dudas, la facilidad de empleo, la aceptación por parte del paciente, la rapidéz de acción y la mejoría transitoria que producen, son argumentos que invitan a su elección, sobre todo cuando nos encontramos con pacientes y familiares desesperados que exigen resultados a corto plazo y que dificultan la posición del médico, principalmente en el ejercicio privado de la profesión, el cual en muchas ocasiones finalmente opta por acceder a esta terapéutica "fácil", lo que ha motivado el uso indiscriminado e irracional de estos medicamentos, ocasionando cambios en la evolución natural de la enfermedad con la presencia de numerosos efectos colaterales.^{18,127,182-190}

La observación clínica en nuestro centro dermatológico de pacientes con dermatitis atópica tratados con corticoesteroides, nos ha llevado a identificar cada vez con mayor frecuencia diversas ^hcorticodermias; hemos corroborado que aquellos

^hCorticodermias: corticodaño, corticoestropeo, corticorrebote, corticodependencia, corticomanía y taquifilaxia.^{15,183}

pacientes tratados en forma irracional con estos fármacos son los que presentan mayor rebeldía a la terapéutica y consideramos que cuando son utilizados en forma crónica pueden trastornar aún más el conocido desequilibrio de la regulación inmune descrito en la enfermedad; por lo que nos unimos a las sugerencias de otros autores¹²⁶ de recomendar ciertos lineamientos para su empleo en la dermatosis, entre los que destacan el empleo de esteroides tópicos de baja potencia en caso necesario y la proscripción de corticoides orales. (Cuadro 26)

LINEAMIENTOS PARA EL USO DE CORTICOIDES EN LA DERMATITIS ATOPICA	
Generales:	
<ul style="list-style-type: none"> • Brindar una explicación amplia acerca de sus efectos colaterales para evitar automedicación • Reservar su uso para casos rebeldes, no es un medicamento de primera elección • Combinar con otros tratamientos (medidas generales, emolientes) para disminuir tiempo de empleo • Utilizar el de menor potencia preferentemente, y por períodos cortos • Aplicarlos únicamente en las regiones más afectadas • No corticoides orales • No se aconsejan métodos oclusivos, ni corticoides fluorados • No corticoides de alta potencia en sitios de mayor absorción percutánea (cara, pliegues, genitales, etc.) • No retirar bruscamente el corticoide, disminuir paulatinamente la potencia y/o frecuencia de aplicación 	
Lactantes y niños	
<ul style="list-style-type: none"> • En menores de 2 años utilizar de baja potencia (hidrocortisona 0.5 - 1%) • Mayores de 2 años (hidrocortisona 1 - 2%) • Considerar que el pañal puede tener acción oclusiva 	
Adolescentes y adultos	
<ul style="list-style-type: none"> • Se pueden emplear de mayor potencia con las reservas señaladas en los lineamientos generales 	

Cuadro 26 Lineamientos para el uso de corticoides^{18,126}

Ciclosporina A

Es un inmunosupresor de introducción reciente en la patología dermatológica; en la dermatitis atópica se ha empleado con buenos resultados a dosis de 4-6mg/Kg/día por vía oral observándose mejoría clínica, disminución del prurito y de la necesidad del uso de esteroides; incluso con dosis de mantenimiento de 0.7 a 1mg/Kg/día se ha logrado sostener la remisión; el máximo beneficio terapéutico se obtiene entre la 2a a 4a semanas y por lo general se comunica adecuada tolerancia

y escasos efectos colaterales a las dosis utilizadas, sin embargo, la recaída es la regla al suspender el tratamiento^{1,127,182,191-196}

Su mecanismo de acción es complejo, destacando los siguientes efectos:

- Inhibición de diversas citocinas:
 - Interleucina 2
 - Interferón alfa
 - Factor inhibidor de macrófagos
- Inhibe la proliferación y actividad de células T colaboradoras respetando a las células T supresoras
- Inhibe a las células asesinas naturales (NK)

Se piensa que mediante estas acciones la ciclosporina A inhibe la respuesta hiperestimuladora de células de Langerhans, disminuye la actividad de células T y macrófagos y como consecuencia la población de células del infiltrado y el proceso inflamatorio en la dermatitis atópica.^{1,182}

Entre los principales efectos colaterales se cuentan: nefrotoxicidad, hipertensión, hepatotoxicidad, probable desarrollo de linfomas de células B, neurotoxicidad, síndrome hemolítico urémico, hirsutismo e hiperplasia gingival.¹⁹⁷

Ante lo expuesto se considera que la ciclosporina A solo debe ser administrada en casos refractarios al tratamiento convencional o en etapas de crisis, ya que el gran número de efectos colaterales no justifica su uso rutinario.¹⁸²

Fototerapia

La fototerapia sola o combinada (psoralenos y/o esteroides) se ha utilizado en diferentes esquemas para la dermatitis atópica; aunque con la mayoría de los espectros de radiación se obtiene buena respuesta, no todos son accesibles para su aplicación general, por lo que algunos autores al considerar ésto, sugieren como de

elección a la UVAB (UVA + UVB), seguida de PUVA en caso de baja respuesta a la primera. Los resultados favorables conseguidos por la fototerapia generalmente son transitorios, con recaídas frecuentes al suspender el tratamiento. En el *Cuadro 27* se presenta la experiencia comunicada por los diferentes autores en relación al uso de esta terapia.¹⁹⁸⁻²⁰⁴

El fundamento del empleo de la fototerapia en la dermatitis atópica es su influencia sobre la respuesta inmune, destacando su efecto inmunosupresor; a continuación se describen sus acciones principales:^{24,173,198-204}

- Disminución del número y actividad de células de Langerhans.
- Decremento del número de actividad de CD4.
- Acción sobre las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1).
- Incremento de los niveles de interferón gamma (IFN γ).
- Descenso de la actividad de eosinófilos y mastocitos.
- Reducción del infiltrado mononuclear.
- Decremento de los niveles de la proteína catiónica eosinofílica sérica.
- Acción antibacteriana sobre *S. aureus* y *P. orbiculare*.
- Reduce los niveles de IgE séricos.
- Disminución del grosor epidérmico.
- Aumento de la capacidad de retención del agua.
- Probable acción antipruriginosa.

Existen diversos afectos que se deben tomar en cuenta antes de instalar la fototerapia:^{154,173,180}

- Se requiere de un aparato especial no accesible para todos los pacientes.
- No todos los pacientes son candidatos al tratamiento.
- El tratamiento es por un largo plazo y a dosis altas.
- Son frecuentes las recaídas al suspender el tratamiento

- Deben considerarse los probables efectos colaterales: Eritema, ampollas, pigmentación, xerosis, cataratas, fotodaño y en especial la potencial acción carcinogénica.

De acuerdo a los aspectos antes mencionados en relación a riesgo/beneficio de esta modalidad terapéutica, se considera que debe reservarse para pacientes seleccionados, particularmente para aquellos casos de dermatitis atópica crónica y recalcitrante con resistencia a la terapia convencional.

FOTOTERAPIA EN LA DERMATITIS ATOPICA		
Espectro	Respuesta	Observaciones
UVA(320 - 400nm)	Buena	Mejor que UVB
*UVA1 (340 - 400nm)	Excelente	Mejor que cualquier otro esquema Accesible unicamente en centros de investigación
UVA2 (320 - 340nm)	Buena	
PUVA (UVA + Psoraleno)	Buena	De elección
PUVA + esteroides	Buena	Acorta período de tratamiento
UVB (290 - 320)	Pobre	
UVAB (UVA + UVB)	Muy buena	De elección
*SUP (305 - 325nm) Fototerapia UV selectiva	Muy buena	• Similar a UVAB • Poco accesible

Cuadro 27 Fototerapia en la dermatitis atópica¹⁹⁹⁻²⁰⁴

**Aunque ofrecen 696969 una respuesta similar o superior a UVAB o PUVA no se consideran de elección por ser poco accesibles para su uso general*

Inmunomoduladores

Los mecanismos de inmunomodulación pueden dirigirse hacia cualquiera de las células participantes en la respuesta inmune, ya sean células presentadoras de antígeno, células B y preferentemente células T, que juegan un papel primordial en la regulación de la respuesta humoral y celular. En años recientes los intentos de inmunorregulación se han enfocado al uso de diversas citocinas, las cuales proporcionan señales de activación para células del sistema inmunitario.²⁰⁵

Los inmunomoduladores al modificar directamente la función inmune pueden tener un efecto neto positivo o negativo, sin embargo, dado que la comprensión de

la función de estos agentes es insuficiente, no siempre es fácil determinar el mecanismo exacto (¿estimulante?, ¿adyuvante?, ¿supresor?, ¿regulador?, ¿mixto?) mediante el cual se logra la acción terapéutica benéfica, y más aún si se sabe que ciertos medicamentos como la timopentina, pueden tener a la vez acción inmunosupresora o inmunoestimulante, según se requiera el caso^{6,7,205-207}

En la actualidad es limitada la experiencia con estos agentes en estudios clínicos controlados, aunque los resultados obtenidos hasta ahora son prometedores. En el *Cuadro 28* se enlistan los principales inmunomoduladores conocidos en la actualidad y a continuación presentamos aquellos que se han ensayado en la dermatitis atópica. (*Cuadro 29*)

INMUNOMODULADORES	
I. Inmunomoduladores específicos	
• Citocinas:	Interleucina 2 (IL-2) Interferones (IFN) Factores estimulantes de colonias (FEC) Factores de Necrosis tumoral (FNT)
• Anticuerpos Monoclonales	
II. Inmunomoduladores no específicos	
• Productos de origen microbiano:	Micobacterias (BCG) Corynebacterias (<i>C. parvum</i>) Endotoxinas (Lípido A) Extractos fosfolípidos Bordetella pertussis
• Productos de origen mamífero:	Factor de transferencia Timosina a Timomodulina Timopoyetina
• Compuestos sintéticos	Timopentina Levamisol Isoprinosine (Inosiplex) Talidomida Azimexón Polirribonucleótidos Tilorone, etc

*Cuadro 28 Inmunomoduladores*²⁰⁶⁻²⁰⁷

*Se han utilizado en la dermatitis atópica

Interleucina 2 (IL-2)

Las interleucinas son un grupo de citocinas que participan en el proceso de comunicación intercelular, principalmente la que se da entre leucocitos y la de éstos con otras células. De las interleucinas conocidas hasta ahora, la IL-2 es la que ha

mostrado un potencial efecto terapéutico y ha sido ensayada preferentemente como inmunoterapia antitumoral.¹⁸⁰

La IL-2 es producida por células Th1 en respuesta a la activación por antígenos o mitógenos y en presencia de otras interleucinas como la interleucina 1; ejerce numerosos efectos inmunológicos al estimular la proliferación y producción de linfocinas de células T, B y asesinas naturales (NK), entre las que se incluye al interferón gamma (IFN γ).^{180,182,206}

La base teórica de su utilización en la dermatitis atópica, es la identificación en esta dermatosis de niveles disminuidos de IL-2 y secundariamente de IFN γ , por lo que no se antagonizan los efectos de TH2/IL-4 que predominan en la enfermedad, sin embargo, en los estudios clínicos de pacientes atópicos en que se ha empleado esta interleucina no se observaron cambios inmunológicos significativos, identificándose únicamente decremento del número de células CD4 auxiliaadoras-inductoras, con lo que se supone se evita el exagerado procesamiento del antígeno y la activación celular, lográndose el beneficio terapéutico.^{180,182,208,209}

Kue-Hsiung-Hsich y cols.²⁰⁹ comunican buenos resultados con el uso de IL-2 humana recombinante en 6 pacientes con dermatitis atópica severa, observándose mejoría rápidamente, pero con presentación de recaída en todos los casos entre la 2ª a 6ª semanas al término de la terapia, además de registrarse alta toxicidad.

La administración de IL-2 para dermatitis atópica y otras patologías se acompaña con frecuencia de un alto índice de efectos adversos, entre los que se encuentran: fiebre, náusea, trombocitopenia, disfunción hepática, renal y trastornos neuropsiquiátricos.^{182,206}

Consideramos que la frecuencia y severidad de los efectos colaterales inherentes al uso de IL-2 contraindican su empleo en la dermatitis atópica.

Interferones

Los interferones (alfa α , beta β y gamma γ) son un grupo de citocinas con actividad antiviral, tienen efectos antiproliferativos sobre células neoplásicas y una importante acción inmunoestimulante o inmunorreguladora. El reconocimiento de esta última propiedad ligada principalmente al interferón gamma (IFN γ), es el fundamento de su utilización en patologías con una participación etiopatogénica inmune, como es el caso de la dermatitis atópica.^{1,163,180,182,210-212}

En forma genérica, los interferones influyen sobre los mecanismos de defensa del organismo al estimular macrófagos y células asesinas naturales (NK); describiéndose además para el IFN γ participación sobre la presentación del antígeno, moléculas de adhesión intercelular, interacciones sinérgicas con otras citocinas, aumento de la expresión del antígeno mayor de histocompatibilidad clase II en células de Langerhans y queratinocitos, regulación de la inmunidad y de especial interés para su uso en la dermatitis atópica es su acción inhibitoria de la síntesis de IgE inducida por IL-4, que se sabe juega un papel de importancia en la génesis de la enfermedad, además de que se ha identificado la disminución de esta citocina en el paciente atópico al predominar las células Th2.^{208,210-212}

En la dermatitis atópica se comunican estudios de ensayo terapéutico con IFN α e IFN γ :

Interferon alfa (IFN α)

Se ha utilizado IFN α 2a e IFN α 2b con resultados clínicos poco satisfactorios y sin cambios de importancia en los niveles de IgE.²¹³⁻²¹⁵

Interferon gamma (IFN γ)

A diferencia del IFN α , los resultados obtenidos con el interferón gamma recombinante (rINF γ) han mostrado un beneficio clínico importante, aunque no se ha definido el mecanismo preciso de esta mejoría, ya que la esperada disminución de los niveles de IgE y la producción espontánea de la misma no ha sido corroborada en forma constante en los diferentes estudios, suponiéndose que sean otros los efectos inmunomodulatorios los que proporcionen la respuesta satisfactoria al tratamiento, entre los que se incluyen, el aumento de la expresión de receptores Fc- γ y el aumento de la producción superóxido por monocitos circulantes.^{1,208,182} Los efectos adversos secundarios al uso de IFN γ son frecuentes y entre otros se contabiliza a un cuadro seudogripal, potencial toxicidad cardiovascular, neurológica, hematológica y hepática, también debemos señalar que la dosis y tiempo de administración aún no se ha estandarizado.^{1,182,208,216-218}

La utilidad del IFN γ parece ser real, proyectándose como un medicamento prometedor para la enfermedad, sin embargo, se requiere mayor número de estudios que establezcan las normas de prescripción y evaluación de costo-riesgo-beneficio.

Factor de transferencia

El factor de transferencia es un extracto dializable de leucocitos inmunes capaz de transferir, aumentar o desarrollar la inmunidad celular. Su naturaleza química no está bien definida, pero parece incluir dos categorías de moléculas: una antígeno-específica y otra antígeno-inespecífica; su mecanismo de acción no se conoce, aunque se ha observado que tiene la propiedad de reclutar células sensibles a un determinado antígeno, aumentar la respuesta a mitógenos y antígenos e incrementar la quimiotaxis. Se ha utilizado en diversas enfermedades como asma bronquial, herpes zoster, dermatitis atópica y otras con depresión de la inmunidad celular.^{182,207,219}

La aplicación del factor de transferencia en la dermatitis atópica fué motivada por los resultados satisfactorios obtenidos al utilizarse en el Síndrome de Wiskott-Aldrich, sin embargo, en el paciente atópico en los escasos estudios clínicos en que se ha utilizado no ha existido beneficio clínico ni cambios en las pruebas inmunológicas, lo más que se ha logrado es mejoría de la infección cuando ésta acompaña a la dermatosis. Dentro de los efectos colaterales al medicamento se comunica al prurito, urticaria, edema, febrícula y fatiga.^{182,219-224}

Aunque los estudios en que se ha empleado al factor de transferencia para la dermatitis atópica son aislados y en su mayoría con un número menor de pacientes, los resultados han sido pobres, por lo que aparentemente este medicamento no tiene lugar como alternativa terapéutica para esta dermatosis.

Levamisol

Se utilizó inicialmente como un agente antihelmíntico en medicina veterinaria, hasta que Renoux y Renoux en 1971 identificaron que el medicamento presentaba actividad inmunoestimulante, destacando los siguientes efectos: aumento de la proliferación y función de células T, incremento de la quimiotaxis leucocitaria y de la actividad fagocítica de polimorfonucleares y mononucleares, además de observarse restauración de la respuesta inmune celular medida por reacciones de hipersensibilidad retardada; estas acciones, preferentemente la última motivaron su aplicación en la dermatitis atópica en el tiempo en que se consideraba a la enfermedad como una patología con inmunosupresión, más que como un desequilibrio de la inmunorregulación.^{159,182,207,225}

En la década de los 70's se realizaron estudios aislados del medicamento en la dermatitis atópica sin obtenerse beneficio clínico, por lo que al considerar ésto y el riesgo de toxicidad a nivel de médula ósea con agranulocitosis potencialmente fatal, se concluye que el medicamento no es de utilidad para la dermatosis.^{207,225-227}

Talidomida

Las conocidas malformaciones congénitas asociadas al uso de la talidomida han limitado su uso, aunque la identificación por Sheskin en 1965 de su acción benéfica en la reacción leprosa permitió el estudio de su influencia en la respuesta inmune, destacando los siguientes efectos: inhibición de la fagocitosis de macrófagos y quimiotaxis de polimorfonucleares, decremento de linfocitos CD8, estabilización de membranas lisosomales y disminución de la degranulación de mastocitos y activación de complemento; estos hallazgos ampliaron sus posibilidades de uso a diversas patologías como el prurigo solar, lupus eritematoso y la dermatitis atópica.^{182,225,228} Los ensayos clínicos del fármaco para la dermatitis atópica son aislados, aunque se comunican buenos resultados en los estudios nacionales. A. Saúl en 1975 la introduce en el arsenal terapéutico de la enfermedad; D. Bueno²²⁸ la empleó en pacientes con dermatitis atópica corticoestropeada con excelente respuesta; R. Ruiz Maldonado¹²⁶ la considera un inmunomodulador de utilidad para la dermatosis; en Centro Médico Nacional del IMSS se reporta beneficio clínico para casos severos de la enfermedad y en nuestro Centro Dermatológico la experiencia con el medicamento es satisfactoria, preferentemente para aquellos casos con fotosensibilidad agregada.^{127,182,225,}

Consideramos que la talidomida, si se utiliza con las precauciones que exige su alta teratogenicidad puede ser una alternativa útil para la dermatitis atópica y que sería conveniente efectuar más estudios clínicos controlados que apoyen las observaciones obtenidas de la práctica clínica rutinaria en las diferentes escuelas dermatológicas del país.

Timopentina

Los aspectos generales y aplicación del fármaco en la dermatitis atópica serán tratados en el siguiente capítulo.

INMUNOTERAPIA DE LA DERMATITIS ATOPICA		
Producto	Efecto principal	Observaciones
Corticoides	Inmunosupresor Antiinflamatorio Antialérgico	Buena respuesta (transitoria) Vigilar corticodermias y efectos sistémicos
Ciclosporina A	Inmunosupresor Antiinflamatorio	Resultados satisfactorios Numerosos efectos adversos
Fototerapia	Inmunosupresor Antiinflamatorio	Resultados favorables Tx. prolongado. Recaldas frecuentes
Interleucina 2	Inmunomodulador	Efectos adversos graves
Interferones	Inmunorregulador	IFN α : pobre respuesta IFN γ : buena respuesta Prometedor
Factor de transferencia	Inmunoestimulante	Mala respuesta
Levamisol	Inmunoestimulante	Pobres resultados Potencialmente tóxico
Talidomida	Inmunomodulador	Buena respuesta / teratogénico
Timopentina	Inmunomodulador	Buena respuesta / prometedora

Cuadro 29 Inmunoterapia de la dermatitis atópica.

Timopentina (TP-5)

Timo

La glándula timo es un constituyente del sistema linfático que se origina en la 3a bolsa faríngea a partir de la 5a semana de gestación; es una masa irregular bi ó trilobulada cuya porción principal se encuentra en el tórax, inmediatamente por debajo de la parte superior del esternón, presenta además prolongaciones a cuello. Pesa solo unos cuantos gramos al nacer, pero crece rápidamente y alcanza su volumen mayor en la pubertad (20gr-42gr), iniciando entonces la involución anatómica del órgano, aunque la actividad funcional continúa por algunas décadas más. Goldstein G y cols.⁶ comunican niveles elevados de hormonas tímicas en sujetos normales de hasta 40 años de edad.²²⁹ (Figura 44)

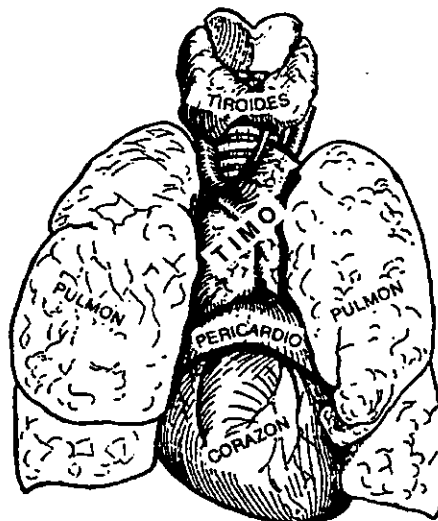


Figura 43 Timo en el niño.

Hormonas tímicas

En la década de los 60's se descubrió el relevante papel que juega la glándula tímica en el sistema inmunológico, al identificarse que en este órgano se lleva a cabo la diferenciación y maduración de linfocitos T a partir de células provenientes de médula ósea. El impacto de este hallazgo motivó a los investigadores a realizar un estudio más amplio de la participación del timo en la maquinaria inmune, lográndose de esta manera el reconocimiento de la producción por esta glándula de diversas hormonas y factores tímicos con gran actividad biológica sobre la

inmunidad celular; en años recientes se han obtenido extractos y preparaciones sintéticas que conservan las características funcionales de las hormonas originales y presentan un potencial beneficio terapéutico, destacando entre estos agentes la timopentina.^{7,207,230,231} (Cuadro 30)

HORMONAS, EXTRACTOS Y PREPARACIONES TIMICAS	
Hormonas Tímicas	Timopoyetina (TP) Factor Tímico sérico (FTS)
Extractos y preparaciones Tímicas	Timopentina (TP-5) Timosina fracción V *Timosina α 1, timosina β 1 Factor humoral tímico Preparación tímica 1(Tp-1) Leucotrofina (timoestimulina) Timarin Factor tímico x Tabletas-timo

Cuadro 30. Hormonas, extractos y preparaciones tímicas

*Timosina α 1: es un producto proteolítico constituyente de timosina fracción V⁷

Timosina, β 1: se ha aislado en otros tejidos por lo que no se le considera un componente tímico específico.⁷

Modificado de: Heauner GA. *Surv Immunol* 1985; 4: Suppl. 1: 11 - 16.

Timopentina

Nombre genérico:	Timopentina
Fórmula y nombre:	C ₃₀ H ₄₉ N ₉ O ₉ ; arginyllysylaspartylvalylthrosine
Composición química:	C-53.0%; O-21.2%; H-7.3%; N-18.5%
Otros nombres:	TP-5, Timopoyetina ³²⁻³⁶ , timunox

Es un pentapéptido sintético correspondiente a las posiciones 32-36 (arg, lys, asp, val, tyr) de la secuencia lineal de 49 aminoácidos de la hormona tímica timopoyetina, de la cual conserva la actividad biológica y se piensa que representa el centro activo de la misma.⁶⁻¹⁰ (Figura 44)

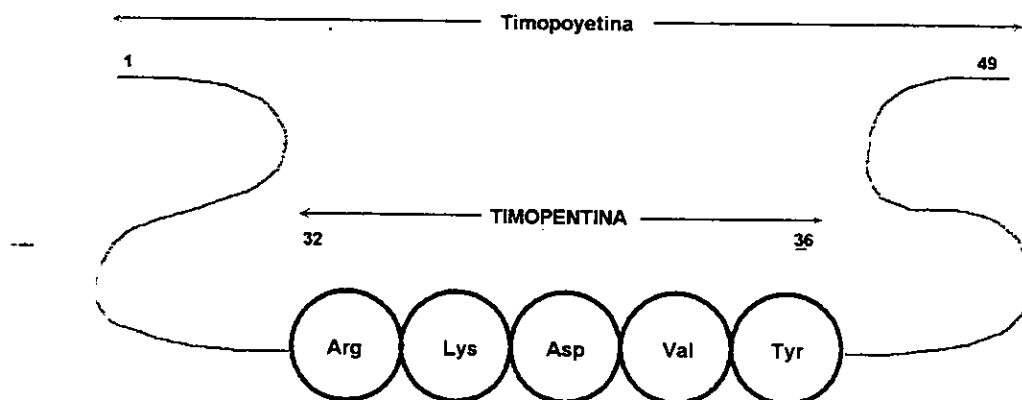


Figura 44 Timopentina (TP-5). Es un pentapéptido sintético correspondiente a las posiciones 32 - 36 de la secuencia de 49 aminoácidos de la hormona tímica timopoyetina.⁶

Tomado de: Goldstein G, Audhyat. *Surv Immunol Res* 1985; 4(Suppl.1):1 - 10

Farmacocinética y metabolismo.

La timopentina se puede administrar por diferentes vías: intravenosa (bolo e infusión), intramuscular, subcutánea, intranasal o intraperitoneal; la infusión intravenosa proporciona la acción más potente y la intraperitoneal la de menor potencia. Se sabe que la dosis, vía de administración, velocidad de infusión y frecuencia de aplicación son variables que afectan la actividad biológica del fármaco.^{7,232}

La vida media sérica de la TP-5 es menor de 30 segundos, ya que el medicamento es rápidamente reducido a sus componentes aminoácidos =inactivos= mediante la acción de una proteinasa sérica y una aminopeptidasa. A pesar de que la vida media del fármaco es muy corta, se piensa que es suficiente; aparentemente se requiere solamente un breve pulso de acción para desencadenar cambios celulares con larga persistencia; se ha observado que el efecto de una simple inyección persiste por días o semanas.^{7,232}

Mecanismo de acción.

Las acciones inmunorreguladoras de la timopentina sobre linfocitos, son mediadas por elevaciones de AMPc en células T precursoras =inmaduras=; mientras

que para linfocitos T maduros se comunica incremento de los niveles intracelulares de ¹GMPc. La consecuencia biológica de la interacción TP-5 / linfocito es la iniciación de numerosas acciones que tienden a normalizar el desequilibrio inmunológico, al estimular o suprimir la respuesta inmune según el proceso predominante, por lo que se puede considerar al fármaco como un agente "inmunonormalizador".^{67,233}

Efectos sobre las respuesta inmune.

Los efectos inmunorreguladores de la TP-5 aparentemente dependen de su influencia en la maduración de linfocitos a nivel tímico y a la acción que ejerce sobre linfocitos T maduros y otras células periféricas.^{6,8-10,163,233} (Figura 46)

A continuación mencionaremos los aspectos más relevantes de estas acciones, cabe destacar que se reportan principalmente aquellas comunicadas en estudios practicados a pacientes con dermatitis atópica.

Se sabe que la TP-5 induce la diferenciación, maduración y proliferación de linfocitos T en el timo. En estudios practicados in vitro con agentes inductores de la diferenciación de células T y B, se observó que la timopentina induce selectivamente la de LT e inhibe la de LB; esta acción se hizo evidente mediante la expresión de nuevas moléculas en la superficie celular =indicativa de maduración= y por el incremento de los niveles de AMPc. Además de esta acción sobre LT inmaduros, se piensa que es posible que actúe sobre células nulas =no A, no B= las cuales muestran un potencial de diferenciación similar a las células de médula ósea.^{6,8,10,233}

El principal efecto de la TP-5 sobre células T postímicas, es el incremento de la producción de IL-2 e IFN γ por células Th. La importancia de la identificación de esta

¹ Las sustancias que incrementa los niveles de GMPc, como el carbacol, aumentan la respuesta proliferativa de linfocitos.

acción, es que se sabe que el IFN γ modula la inmunidad celular e interfiere con la síntesis de IgE por células B, lo cual puede ser de trascendencia terapéutica para enfermedades con fondo de hipersensibilidad.^{6,8,10,13}

--Otras acciones que se han descrito para la TP-5 son las siguientes: disminución del factor liberador de histamina plasmática, descenso de la producción espontánea de IgE por monocitos periféricos y decremento de la liberación de mediadores de la inflamación de polimorfonucleares.^{8,9}

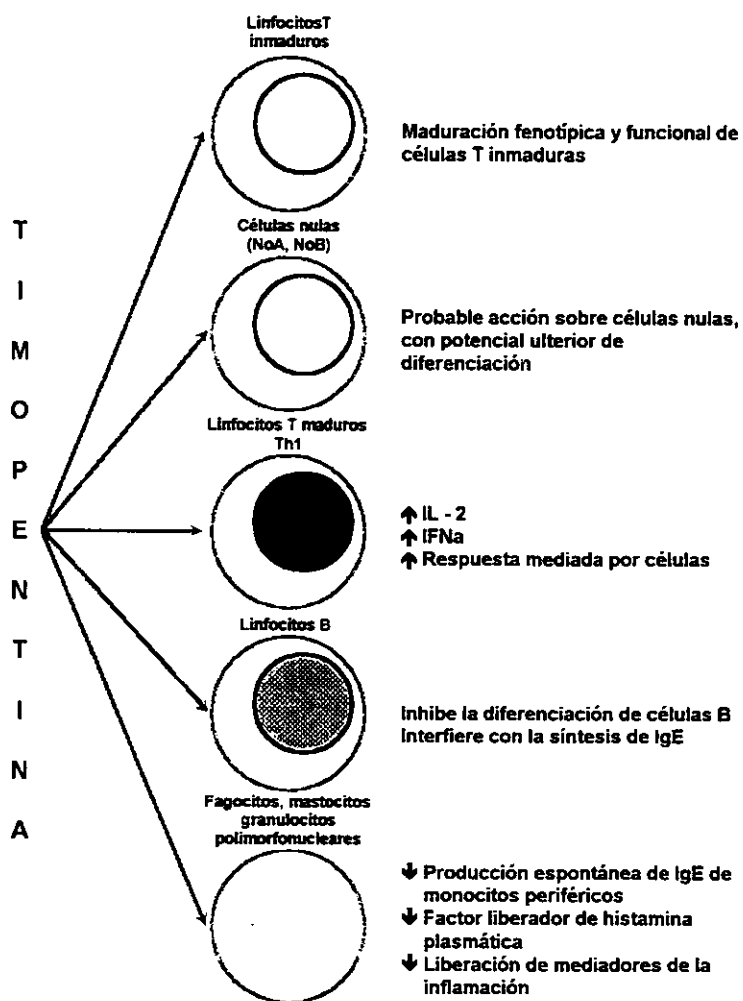


Figura 45 Acciones de la timopentina en la respuesta inmune

Efectos adversos

Desde el reconocimiento de una vida media sérica muy corta de la timopentina, se supuso una baja toxicidad del medicamento, lo cual ha sido corroborado en estudios con animales y humanos. El fármaco se ha utilizado en diferentes dosis y vías de administración en un amplio número de pacientes, incluyendo series de hasta 196 enfermos; observándose que el porcentaje de efectos secundarios fué similar a la incidencia en los grupos de placebo, ha mostrado buena tolerancia ha distintas formas de administración (IV, IM, SC) y al suministro concomitante de otros medicamentos. La conclusión final es que la TP-5 es un substancia prácticamente inocua.^{8-10,234-236}

Dentro de los efectos colaterales comunicados con mayor frecuencia y que probablemente estén relacionados con el medicamento se encuentran: edema y prurito en el sitio de aplicación del fármaco y somnolencia; ninguno de ellos invalidante.^{8-10,234-236}

Aplicación clínica

La identificación de la acción inmunorreguladora de la TP-5 ha dado lugar a su empleo clínico para una amplia variedad de enfermedades, entre las que se incluyen: inmunodeficiencias primarias (Sd. de Di George), adquiridas (SIDA), autoinmunes (artritis reumatoide), virales (herpes simple), micobacterias (lepra lepromatosa), micóticas (*Trichophyton rubrum*) y pioderma gangrenoso pluriorifical (trastorno inmunocelular) entre otros. Por lo general se comunican buenos resultados clínicos y mejora del patrón inmunológico de laboratorio.²³⁷⁻²⁴⁷

Aunque se desconoce la etiología precisa de la dermatitis atópica, actualmente se piensa que los siguientes factores pueden tener una participación preponderante: aumento de la síntesis de IgE, trastornos en la inmunidad celular y maduración linfocitaria; desequilibrio de las subclases linfocitarias Th1 / Th2 en el que predomina un patrón de respuesta Th2, con incremento de los niveles de IL-4 e IL-5

y disminución de IFN γ . Si recordamos las acciones antes estudiadas de la TP-5 sobre la respuesta inmune, cabría suponer que el medicamento es capaz de contrarrestar la mayor parte de estos trastornos, al menos teóricamente.

La Tp-5 se ha utilizado en la dermatitis atópica por diferentes autores en estudios a doble ciego y placebo controlado: Kang K y cols.²³⁸ (39 pacientes), Hsieh k y cols.⁹ (16 pacientes) y Stiller y cols.¹⁰ (39 pacientes) la emplearon a razón de 50mg SC 3 veces por semana durante 6 semanas los primeros y 12 semanas el último; Leung D y cols.⁸ (100 pacientes) utilizaron la misma dosis pero con aplicación diaria por 6 semanas. En todos estos estudios se comunican resultados clínicos satisfactorios, con especial mejoría en la disminución del eritema, prurito y extensión de la enfermedad, además de mínimos efectos colaterales.

Estos resultados ubican a la TP-5 como un medicamento prometedor para el tratamiento de la dermatitis atópica y alentaron la realización de la investigación que trataremos en el siguiente capítulo: "Estudio comparativo doble ciego sobre la eficacia y seguridad de timopentina vs placebo en el tratamiento de la dermatitis atópica".

**“Estudio comparativo doble ciego sobre la
eficacia y seguridad de timopentina vs
placebo en el tratamiento de dermatitis
atópica severa”**

“Estudio comparativo doble ciego sobre la eficacia y seguridad de timopentina vs placebo en el tratamiento de dermatitis atópica severa”

Se realizó un estudio clínico doble ciego, conformándose dos grupos de pacientes con diagnóstico clínico de dermatitis atópica severa, cada uno de 20 pacientes, el grupo 1 recibió placebo (0.1ml s.c.) y el grupo 2 timopentina (50mg=0.1ml s.c.), a todos los pacientes se les administró cada tercer día.

Objetivos

- Comparar la eficacia de la timopentina y placebo en pacientes con dermatitis atópica
- Comparar la incidencia y severidad de los efectos colaterales entre ambos grupos de tratamiento.
- Comparar las subpoblaciones de linfocitos en los dos grupos al inicio y durante el tratamiento y correlacionar las diferencias encontradas
- Comprobar las hipótesis (nulas)
 1. La eficacia de timopentina es igual a placebo.
 2. La toxicidad de timopentina es igual a placebo,
 3. Las subpoblaciones de linfocitos circulantes son iguales en ambos grupos de tratamiento

Material y métodos

Se incluyeron 40 pacientes de la consulta del Centro Dermatológico Pascua S.S., de ambos sexos, con edades entre 2 y 60 años, que cumplieran los ¹criterios clínicos de dermatitis atópica, siendo requisito indispensable una extensión de la dermatosis de por lo menos 15% de la superficie corporal y un grado mayor de severidad (6 o más puntos) de acuerdo a la evaluación de los siguientes criterios:

¹ Criterios mayores de la dermatitis atópica (Hanifin J y Rajka G.¹¹⁶)

prurito, eritema, liquenificación en pliegues de flexión y afección facial y extensora,
(Cuadro 31)

EVALUACION DE LA SEVERIDAD DE LA DERMATITIS ATOPICA			
Prurito	Eritema	Liquenificación en pliegues de flexión	*Afección facial y extensora
0 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 4

0 = ninguna
1 = leve
* sólo en niños

2 = moderado
3 = severo

Cuadro 31 Evaluación de la severidad de la dermatitis atópica

Se consideraron criterios de exclusión: enfermedad sistémica concomitante, embarazo, tratamiento previo con alguna droga experimental y antibióticos o esteroides sistémicos administrados en fecha reciente.

A cada uno de los pacientes se les practicó historia clínica completa y los siguientes exámenes de laboratorio: biometría hemática completa, electroforesis de proteínas, determinación de las subpoblaciones linfocitarias CD3, CD4 y CD8 y cuantificación de IgE. En los casos pertinentes se realizó cuantificación de gonadotrofina coriónica urinaria para descartar embarazo.

Se trató a los pacientes en dos grupos aleatorios de 20 pacientes cada uno. El grupo I recibió la aplicación subcutánea de timopentina a dosis de 50 mg diluída en 1 ml de vehículo, administrándose cada tercer día durante seis semanas. En el grupo II los pacientes recibieron solución salina, 1 ml en aplicación subcutánea con el mismo intervalo del grupo I. En forma concomitante se permitió el tratamiento con antihistamínicos, lubricantes y en caso necesario corticoesteroides de baja potencia (hidrocortisona).

Se realizó evaluación clínica semanal durante seis semanas y al final del estudio =semana10=, registrándose las variaciones presentadas en cuanto a evolución clínica de la siguiente manera: empeoramiento, sin cambio, mejoría discreta y mejoría importante; se tomó control de laboratorio a las seis semanas de tratamiento, así como registro fotográfico al inicio del estudio y a la sexta semana. Antes del inicio de la investigación se recabó la hoja de autorización correspondiente y durante la misma se consignaron los efectos indeseables presentados por los pacientes.

El estudio estadístico de la investigación se efectuó mediante análisis bivariado y multivariado.

Resultados

Completaron el estudio 39 pacientes (20 del grupo de timopentina y 19 del placebo), de los cuales 29 fueron mujeres (74.4%) y 10 hombres (25.6%). La edad promedio para el grupo I =timopentina= fué de 18 años y para el grupo II =placebo= fué de 13 años.(Figura 46 y 47)

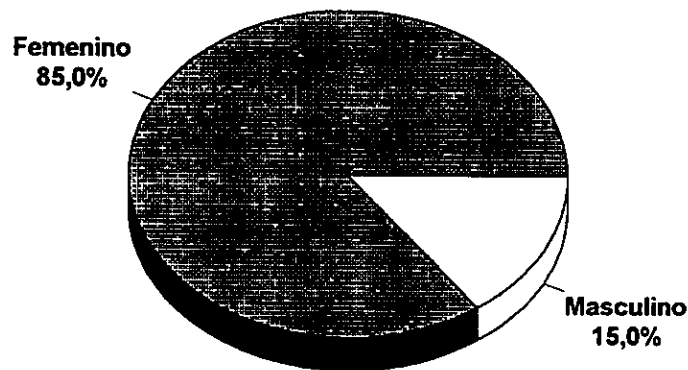


Figura 46 Distribución por sexo de los pacientes del grupo de timopentina

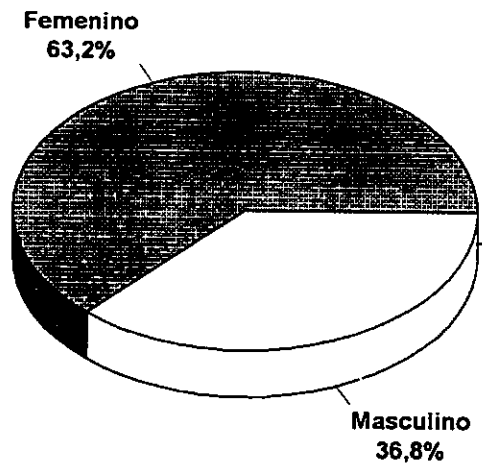


Figura 47 Distribución por sexo de los pacientes del grupo de placebo.

Los fármacos empleados con mayor frecuencia como tratamiento previo en ambos grupos fueron: esteroides y antibióticos. (Cuadro 32)

TRATAMIENTOS PREVIOS		
Tratamiento	Frecuencia	
	Timopentina	Placebo
Esteroides	12	8
Antibióticos	5	7
Lubricantes	2	2
Antihistamínicos	2	2
Secantes	1	1
Otros	1	1

Cuadro 32. Tratamientos previos.

En ambos grupos, el tratamiento concomitante estuvo constituido por antihistamínicos y lubricantes; solamente dos pacientes, uno del grupo placebo y uno del grupo timopentina recibieron hidrocortisona tópica en crema al 1% durante dos semanas. (Cuadro 33)

TRATAMIENTO CONCOMITANTE		
Tratamiento	Timopentina	Placebo
Lubricantes	20	19
Secantes	4	11
Antihistamínicos	10	4
Pantalla solar	2	1
Hidrocortisona	1	1
Algunos pacientes recibieron más de un tratamiento		

Cuadro 33. Tratamiento concomitante.

Los estudios generales e inmunológicos de laboratorio realizados antes y después del tratamiento no mostraron diferencias significativas. (Cuadros 34 y 35)

COMPARACION DE VARIABLES MEDIDAS AL INICIO Y A LA VISITA 6 EN EL GRUPO CON TIMOPENTINA (Laboratorio)			
Variable	Mediana	Mediana	p
Leucocitos (cel/mm ³)	8875	9000	0.513
Linfocitos T4	1201	1168	0.983
Linfocitos T8	972	838	0.750
Relación T4 / T8	1.20	1.26	0.444
IgE	197.5	400	0.910
IgG	1100	1225	0.033

Cuadro 34. Comparación de variables medidas al inicio y a la visita 6 en el grupo con timopentina

COMPARACION DE VARIABLES AL INICIO Y VISITA 6 EN PACIENTES CON PLACEBO (Laboratorio)			
Variable	Mediana	Mediana	p
Leucocitos (cel/mm ³)	8000	9400	0.513
Linfocitos T4	959	1305	0.586
Linfocitos T8	819	864	0.251
Relación T4 / T8	1.18	1.26	0.743
IgE	390	350	0.073
IgG	1300	1300	0.663

Cuadro 35 Comparación de variables al inicio y visitas seis en pacientes con placebo.

Al comparar los parámetros clínicos (prurito, eritema, liquenificación y afección facial y extensora) al inicio y final del tratamiento, se observó disminución de la severidad de todas las variables =estadísticamente significativa= para ambos grupos, excepto la variable de liquenificación que no mostró cambio en el grupo de placebo. (Figuras 48 y 49)

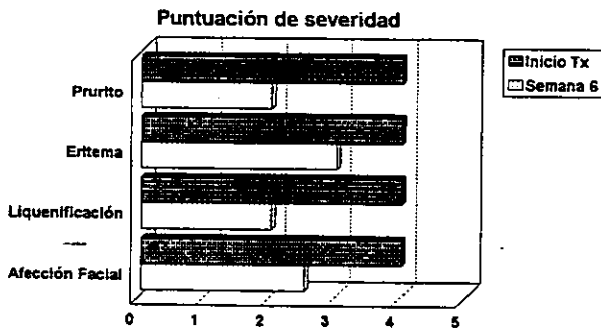


Figura 48 Variables clínicas evaluadas en el grupo tratado con timopentina

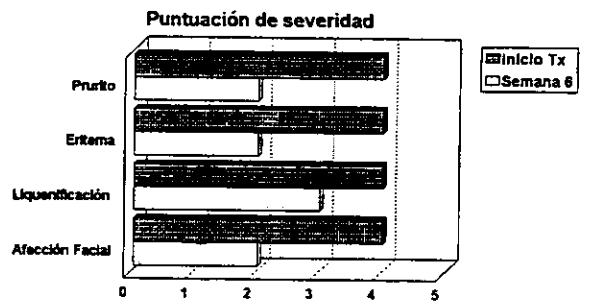


Figura 49 Variables clínicas evaluadas en el grupo tratado con placebo.

En la evaluación de la respuesta al tratamiento se observaron los siguientes resultados: en el grupo que recibió timopentina se encontró mejoría importante en 7 pacientes (35%), moderada en 4 (20%), discreta en 3 (15%), sin cambio en 5 (25%) y empeoramiento en 1 paciente (5%); mientras que en el grupo de placebo se obtuvo mejoría importante en dos pacientes (11%), moderada en 4 (21%), discreta en 9 (47%), sin cambio en cuatro (21%) y ningún paciente empeoró. Desde el punto de vista estadístico no se consideró que existiera una diferencia significativa entre los dos grupos. (Cuadros 36 y 37, Figuras 50-51)

Dos pacientes presentaron impétigo secundario, uno de cada grupo. No se observaron efectos colaterales relacionados a la administración del fármaco o placebo.

EVALUACION DE TRATAMIENTO GRUPO TIMOPENTINA		
Catificación	Frecuencia	Porcentaje
Empeorado	1	5
Sin cambios	5	25
Mejoría discreta	3	15
Mejoría moderada	4	20
Mejoría importante	7	35
TOTAL	20	100

Cuadro 36 Evaluación de tratamiento. Grupo timopentina

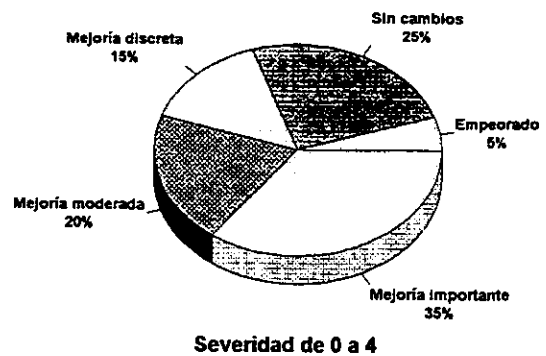


Figura 50 Evaluación de tratamiento grupo timopentina.

EVALUACION DEL TRATAMIENTO GRUPO PLACEBO		
Calificación	Frecuencia	Porcentaje
Empeorado	0	0
Sin cambios	4	21
Mejoría discreta	9	47
Mejoría moderada	4	21
Mejoría importante	2	11
TOTAL	19	100

Cuadro 37 Evaluación de tratamiento. Grupo placebo.

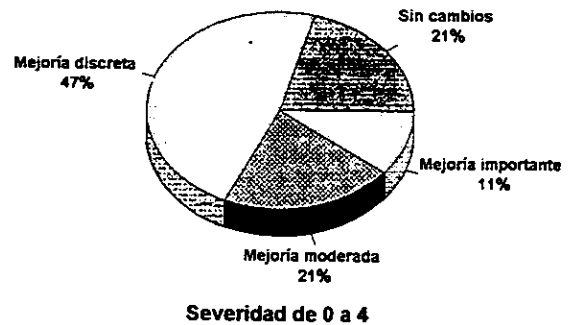


Figura 51 Evaluación de tratamiento grupo placebo.

Conclusiones

- La eficacia de la timopentina sobre el placebo fué discretamente superior.
- No se observaron efectos secundarios a la administración de timopentina.
- No se registraron cambios en los estudios inmunológicos practicados.

Comentarios

A diferencia de lo publicado por otros autores^{8-10,248} los resultados obtenidos en nuestro estudio mostraron únicamente discreto efecto de la timopentina sobre el padecimiento. En ambos grupos de tratamiento se observó mejoría clínica al término del estudio, sin mostrar diferencia estadística significativa, sin embargo, en el grupo tratado con timopentina existió un mayor porcentaje de mejoría importante y moderada, mientras que en el grupo placebo la mejoría tendió a ser discreta.

Al igual que otros estudios,^{8-10,234-236} no encontramos efectos colaterales secundarios a la administración del fármaco y fué bien tolerado por los pacientes, lo que corrobora que se puede considerar a la timopentina como un medicamento seguro.

La ausencia de cambios en el estudio inmunológico de laboratorio y particularmente a nivel de subpoblaciones linfocitarias puede ser secundario a lo siguiente: los principales cambios comunicados hasta ahora están relacionados a un

desequilibrio de las células Th1 y Th2 y su producción de citocinas (IL-2, IL-4, IL-5, IFN γ) y no tanto a la cuantificación de poblaciones de CD3, CD4 y CD8, que son las que se cuantificaron en este estudio.

--Pretender curar el estado atópico, es un proyecto sumamente ambicioso y en el mejor de los casos lo que podemos esperar es establecer un control adecuado del padecimiento en cuestión, pero no su resolución absoluta; la mayor parte de los pacientes con dermatitis atópica responden bien a los tratamientos tradicionales, aunque ocasionalmente nos encontramos con cuadros de extrema severidad que se muestran refractarios al tratamiento. Tomando en cuenta el alto índice de seguridad en su empleo y la posibilidad de modular la reactividad inmunológica, tan lábil en el paciente atópico, consideramos que la timopentina puede ser ofrecida como una alternativa de tratamiento en aquellos pacientes de dermatitis atópica que han sido refractarios al manejo con otros productos, sin embargo, es necesario realizar más estudios sobre el fármaco para definir con precisión su utilidad real, las dosis y el tiempo ideal de tratamiento, ya que aunque las comunicaciones internacionales =escasas= coinciden en el beneficio obtenido, en nuestros pacientes la superioridad del producto sobre el placebo no fué tan notoria.

Pacientes tratados con Timopentina



FIGURA 52. Caso 1, antes del tratamiento



FIGURA 53. Caso 1, Después de 6 semanas de tratamiento con timopentina

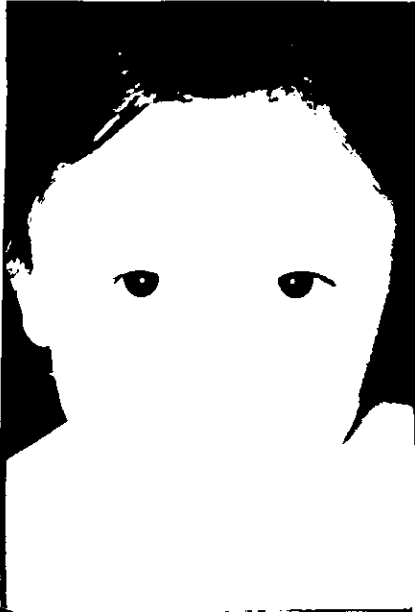


Figura 54. Caso 2, Antes de tratamiento.



Figura 55. Caso 2, Después de 6 semanas de tratamiento con timopentina

Pacientes tratados con placebo



Figura 56. Caso 3, antes de tratamiento



Figura 57. Caso 3, después de 6 semanas de tratamiento con placebo

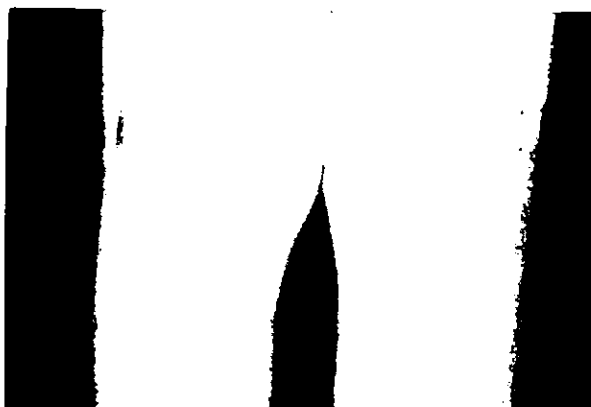


Figura 58. Caso 4, antes de tratamiento

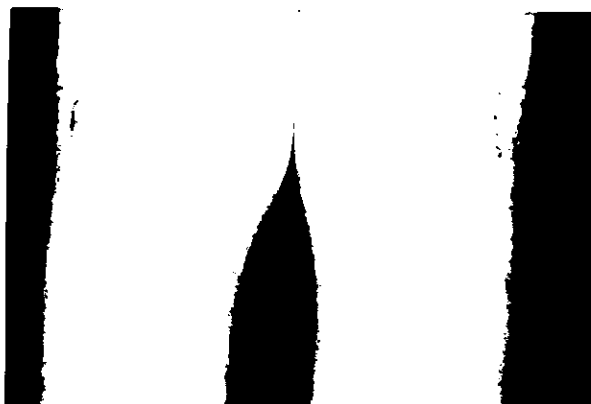


Figura 59. Caso 4, después de 6 semanas de tratamiento con placebo.

Indice de Cuadros

Dermatitis atópica

1. Sinonimia de dermatitis atópica.	7
2. Aspectos históricos de la dermatitis atópica.	9
3. Aspectos epidemiológicos de la dermatitis atópica.	10
4. Factores genéticos en la dermatitis atópica.	12
5. Principales neuropéptidos cutáneos.	19
6. Acciones de la histamina.	24
7. Reactividad anormal de la microcirculación cutánea en la dermatitis atópica.	27
8. IgE en la dermatitis atópica.	30
9. Clasificación de las moléculas de adhesión celular.	40
10. Células de Langerhans en dermatitis atópica.	42
11. Principales acciones de interleucina 4 e interleucina 5.	45
12. Criterios diagnósticos mayores de dermatitis atópica.	70
13. Criterios diagnósticos menores I para la dermatitis atópica.	71
14. Criterios diagnósticos menores II para la dermatitis atópica.	72
15. Criterios diagnósticos para la dermatitis atópica en la infancia.	72
16. Factores indicadores de mal pronóstico en la evolución de la dermatitis atópica.	78
17. Medidas generales recomendadas para el paciente con dermatitis atópica.	79
18. Prevención y manejo de factores desencadenantes.	81
19. Tratamiento antimicrobiano en la dermatitis atópica.	84
20. Tratamiento tópico de la dermatitis atópica I. Lesiones agudas y subagudas.	87
21. Tratamiento tópico de la dermatitis atópica II. Xerosis y liquenificación.	88
22. Otros manejos tópicos para la dermatitis atópica.	88
23. Tratamiento sistémico de la dermatitis atópica.	89
24. Antihistamínicos de uso común.	93
25. Tratamientos experimentales de la dermatitis atópica.	94
26. Lineamientos para el uso de corticoesteroides.	96
27. Fototerapia en la dermatitis atópica.	99
28. Inmunomoduladores.	100
29. Inmunoterapia de la dermatitis atópica.	106

Timopentina

30.Hormonas,extractos y preparaciones tímicas.	_____	109
--	-------	-----

Trabajo experimental

31.Evaluación de la severidad de la dermatitis atópica.	_____	117
32.Tratamientos previos.	_____	119
33.Tratamiento concomitante.	_____	119
34.Comparación de variables medidas al inicio y a la visita 6 en el grupo con timopentina.	_____	120
35.Comparación de variables medidas al inicio y a la visita 6 en el grupo con placebo.	_____	120
36.Evaluación de tratamiento.Grupo timopentina.	_____	121
37.Evaluación de tratamiento.Grupo placebo.	_____	122

Indice de figuras

Dermatitis atópica

1. Etiopatogenia de la dermatitis atópica.	10
2. Lípidos epidérmicos.	14
3. Teorías de hiporreactividad β en la dermatitis atópica.	16
4. Bloqueo β adrenérgico en la dermatitis atópica.	18
5. Papel hipotético de los neuropéptidos a nivel cutáneo en la dermatitis atópica.	21
6. Propuesta hipotética del eje psiconeuroinmune.	23
7. Propuesta hipotética del círculo vicioso del prurito.	25
8. Control de la producción de IgE.	31
9. Maduración y diferenciación de célula T humana.	35
10. Moleculas de adhesión intercelular en la dermatitis atópica.	41
11. Perfil de secreción de citocinas.	44
12. Factores desencadenantes de dermatitis atópica.	48
13. Hipersensibilidad alimentaria en la dermatitis atópica.	53
14. Eczema.	58
15. Liquenificación.	59
16. Reacción tipo prurigo.	60
17. Acentuación perifolicular.	60
18. Etapa del lactante.	61
19. Etapa del preescolar y escolar.	62
20. Etapa del adulto.	63
21. Compromiso de región auricular.	64
22. Queilitis crónica inespecífica.	65
23. Compromiso axilar.	66
24. Afección de tronco.	66
25. Eczema del pezón.	66
26. Compromiso extensor.	67
27. Pustulosis palmoplantar atópica.	68
28. Eczema atópico de manos.	68
29. Dermatitis plantar juvenil.	69
30. Queratosis pilar.	73
31. Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan.	73
32. Hiperpigmentación periorbitaria. Pitiriasis alba.	73
33. Compromiso de cuello.	73
34. Afección genital.	74
35. Fotosensibilidad.	74
36. Eritrodermia.	74
37. Linfadenopatía. Eritrodermia.	74

38.Eczema herpético.	75
39.Impétigo.	75
40.Queratocono y cataratas.	75
41.Alopecia areata y dermatitis atópica.	76
42.Cushing en el paciente atópico.	76
Timopentina	
43.Timo en el niño.	108
44.Timopentina (TP-5).	110
45.Acciones de la timopentina en la respuesta inmune.	112
Trabajo experimental	
46.Distribución por sexo de los pacientes del grupo de timopentina.	118
47.Distribución por sexo de los pacientes del grupo de placebo.	119
48.Variables clínicas evaluadas en el grupo tratado con timopentina.	121
49.Variables clínicas evaluadas en el grupo tratado con placebo.	121
50.Evaluación del tratamiento.Grupo timopentina.	121
51.Evaluación del tratamiento.Grupo placebo.	122
52.Caso 1,antes de tratamiento.	124
53.Caso 1,después de 6 semanas de tratamiento con timopentina.	124
54.Caso 2, antes de tratamiento.	124
55.Caso 2,después de 6 semanas de tratamiento con timopentina.	124
56.Caso 3, antes de tratamiento.	125
57.Caso 3,después de 6 semanas de tratamiento con placebo.	125
58.Caso 4, antes de tratamiento.	125
59.Caso 4,después de 6 semanas de tratamiento con placebo.	125

Bibliografía

1. Cooper KA. Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and therapy. *J Invest Dermatol* 1994;102:128-137.
2. Cooper KA. Mechanisms of atopic dermatitis. In: Norris DA. Immune mechanisms in cutaneous disease. New York: Dekker, 1989:247-270.
3. Rivitti EA. Etiopatogenia de la dermatitis atópica. *Monografías Colegio Iberoamericano de Dermatología* 1995:1-10.
4. Leung D, Rhodes A, Geha R, Shneider L, Ring J. Atopic dermatitis. In: Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K, Freedberg Y, Austen K. *Dermatology in general medicine*. New York: Mc Graw-Hill, 1993:1543-1564.
5. Bos JD, Wierenga EA, Sillevis H. Immune dysregulation in atopic eczema. *Arch Dermatol* 1992;128:1509-1512.
6. Goldstein G, Audhya T. Thymopoinetin a thymopentin: experimental studies. *Surv Immunol Res* 1985;4 (Suppl. 1):1-10.
7. Goldstein G, Lan C. Immunoregulation by thymopoinetin. *Journal of Supramolecular Structure* 1980;14:397-403.
8. Leung D, Hirsch R, Sheider L, Moody C, Takoaka R, Shihua. Thymopentin therapy reduces the clinical severity of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85(5):927-933.
9. Hsieh K, Shaio M, Liao T. Thymopentin treatment in severe atopic dermatitis. Clinical and immunological evaluations. *Arch Dis Child* 1992;67(9):1095-1102.
10. Stiller M, Shupack J, Kenny C, Jondreau L, Cohen D. A double-blind placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of thymopentin as an adjunctive treatment in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1994;30(4):597-602.
11. Sehgal U, Jain S. Atopic dermatitis: nomenclature. *Int J Dermatol* 1993;32(8):575-576.
12. Ruiz J. El temperamento de los niños con neurodermatitis diseminada. Estudio de 30 casos. Tesis de postgrado. Centro Dermatológico Pascua. México. 1981.
13. Santamaria V. Perfil psicológico en los pacientes con neurodermatitis diseminada. Estudio de 30 casos. Tesis de postgrado. Centro Dermatológico Pascua. México. 1978.
14. Arenas R. *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*. México: Interamericana, Mc Graw-Hill, 1987:79-81.
15. Saúl A. *Lecciones de dermatología*. 13a edición. México: Méndez Eds, 1993:294-303, 519-546.
16. Key J, Gawkrögger D, Mortimer M, Jaron A. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol* 1994;30(1):35-39.
17. Shultz L, Hanifin J. Secular change in the occurrence of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992;Suppl. 176:7-12.
18. Linares P, Adeón R. *Dermatitis atópica*. *Medicine* 1992;3:92-108.
19. Diepgen T, Fartash M. Recent epidemiological and genetic studies in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992;Suppl. 176:13-18.
20. Champion R, Paris W. In: Rook A, Wilkinson J, Champion R, Ebling F. *Textbook of dermatology*. 5th edition. Cambridge: Blackwell Scientific Publication, 1992:vol I:589-610.
21. Bos J, Wiereng F, van der Heijden L, Kapsenberg L. Role of th2 subset in atopic dermatitis. In: Borglorf W, Katz S, Eds. *Dermatology: progress and perspectives. The proceedings of the 18th world congress of dermatology*. New York: The Parthenon Publishing Group, 1993:556-557.
22. Fartash M, Diepgen T. The barrier function in atopic dry skin. Disturbance of membrane-coating granule exocytosis and formation of epidermal lipid?. *Acta Derm Venereol* 1992;Suppl. 176:26-31.
23. Lavrijsen S, Ponce M. Stratum comeum lipids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1988;91(4):396.
24. Ogawa H, Yoshiike T. Atopic dermatitis: studies of skin permeability and effectiveness of topical PUVA treatment. *Pediatr Dermatol* 1992;9(4):383-385.
25. Giannetti A. Beta-adrenergic blockade in atopic dermatitis. Evidence of an abnormality of T-lymphocyte beta-receptors. *Acta Dermatovener* 1980;Suppl. 92:25.

26. Pochet R, Delespesse G, De Maubeuge J. Characterization of β - adrenoreceptors on intact circulating lymphocytes from patients with atopic dermatitis. *Acta Dermatovener* 1980; Suppl. 92:26-29.
27. Holden C, Chan S, Hanifin S. Adeylate cyclase activity in mononuclear leucocytes from patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1985; Suppl. 114:149-151.
28. Holden C, Coulsen I. In vitro histamine induced elevation of phosphodiesterase activity in mononuclear leucocytes from atopic and non atopic subjects. *J Invest Dermatol* 1988; 91(4):396-400 *Abstract*.
29. Guyton A. Tratado de fisiología médica. 5a edición. México:interamericana, 1977:982-985.
30. Guilhou J, Clot J, Meynadier J. Comparative study of the immune response involvement in atopic dermatitis and psoriasis. *Acta Dermatovener* 1980; Suppl. 92:67-69.
31. Hanifin J. Immunologic aspects of atopic dermatitis. *Dermatologic Clinics* 1990; 8(4):747-750.
32. Eedy D. Neuropeptides in Skin. *Br J Dermatol* 1993; 128:597-605.
33. Coulson I, Holden C. Cutaneous reactions to intradermal substance P and histamine in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1988; 91(4):396. *Abstract*
34. Giannetti A, Fantini F, Cimitan A, Pincelli C. Vasoactive intestinal polypeptide and substance P in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992; Suppl. 176:90-92.
35. Tobin D, Navarro G, Baart H, van Vloten W, van der Putte S, Schurman H. Increased number of immunoreactive nerve fibers in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90(4 pt 1):613-622.
36. Ginsburg H, Prystowsky H, Kornfeld S, Wolland H. Role of emotional factors in adults with atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1993; 32:656-660.
37. Terr A. Psiconeuroinmunología. En: Stites D, Terr A. *Inmunología básica y clínica*. México: Manual Moderno, 1993:205-208.
38. Flowers F, Araiyo O, Nieves Ch. Antihistamines. *Int J Dermatol* 1986; 25:224-231.
39. Wasserman S. Mediadores de la inflamación. En: Stites D, Terr A. *Inmunología básica y clínica*. México: Manual Moderno, 1993:169-176.
40. Douglas W. Histamina y 5-hidroxitriptamina. En: Goodman A, Goodman L, Rall T, Murad F. *Bases farmacológicas de la terapéutica*. 7a. edición. Buenos Aires: Panamericana, 1988:577-607.
41. Sedimeler F, Ring J. In vitro IgE evaluation and histamine releasability from peripheral leucocytes of atopics and normals. *J Invest Dermatol* 1988; 91(4):396. *Abstract*
42. Level P, Venencie P, Saurat J, Soubrane C, Paupe J. Anti-IgE induced histamine release from basophils in children with atopic dermatitis. *Acta Dermatovener* 1980; Suppl. 92:57-59.
43. Ponvert C, Lebel B, Venencie P, Saurat J, Paupe J. Histamine receptor-bearing mononuclear cells in atopic dermatitis. *Acta Dermatovener* 1980; Suppl. 92:60-62.
44. Sugiura H, Maeda T, Uehara M. Mast cell invasion of peripheral nerve in skin lesions of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992; Suppl. 176:74-76.
45. Fernández Vosmediano J, Blasi N, Romero M, García A. Estudio de la posible correlación existente entre diversas manifestaciones clínicas de la dermatitis atópica (leve, severa, pura, asociada a enfermedad respiratoria) y los niveles de inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgE, IgM), las poblaciones linfoides y la liberación de histamina. *Actas Dermo-Sif.* 1988; 79(1):53-61.
46. Aoki T, Kushimoto H, Kobayashi E, Ogushi Y. Computer analysis of nocturnal scratch in atopic dermatitis. *Acta Dermatovener* 1980; Suppl. 92:33-37.
47. Hamack K. Experimental itch as a diagnostic method. *Acta Dermatovener* 1980; Suppl. 92:40-41.
48. Heyer G. Abnormal cutaneous neurosensibility in atopic skin. *Acta Derm Venereol* 1992; Suppl. 176:93-94.
49. Thune P, Rajka G. Small vessel reactivity in atopic dermatitis. *Acta Dermatovener* 1980; Suppl. 92:30-32.
50. Homstein O, Keller J, Boissevain F. Abnormalities of cutaneous microcirculation in atopic eczematics. *Acta Derm Venereol* 1992; Suppl. 176:86-89.
51. Walker C, Kägi M, Ingold P, Braun P, Blaser K, Wüthrich B. Atopic dermatitis: correlation of peripheral blood T cell activation, eosinophilia and serum factors with clinical severity. *Clin Exp Allergy* 1993; 23:145-153.
52. Kägi M, Wüthrich B, Montano E, Barandum J, Blaser K, Walker C. Differential cytokine profiles in peripheral blood lymphocyte supernatants and skin biopses from patients with different forms of AD, psoriasis and normal individuals. *Int. Arch Allergy Immunol* 1994; 103(4):332-340.

53. Skakib F, Mc Laughlan P, Stanworth D, Smith E, Fairburn E. Elevated serum IgE and IgG4 in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1977;97:59-63.
54. Vollenweider S, Saurat J, Röcken M, Hauser C. Evidence suggesting involvement of interleukin-4 (IL-4) production in spontaneous in vitro IgE synthesis in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:1088-1095.
55. Gruner S, Liebenthal Ch, Heusser C, Brinkmann U, Zwirner A, Reinicke C, et al. The influence of interferon-gamma and interleukin-4 on IgE production in B lymphocytes of patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:1088-1095.
56. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Inmunología*. 2a edición. Barcelona: Salvat editores, 1991:19.1-19.20.
57. Takigawa M, Sakamoto T, Nakayama F, Tamamori M. The pathophysiology of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992;Suppl. 176:58-61.
58. Bieber T. IgE-binding molecules on human Langerhans cells. *Acta Derm Venereol* 1992;Suppl. 176:54-57.
59. Rocklin R, Pincus S. Atopic dermatitis. In: Sampter M. *Immunological diseases*. 4th edition. Boston: Little, Brown and Company, 1988:1221-1236.
60. Stites D. Métodos de laboratorio clínico para detección de inmunidad celular. En: Stites D, Terr A. *Inmunología básica y clínica*. México: Manual Moderno, 1993:293-315.
61. Melnik B, Plewig G, Tschung T. Are deficiencies of prostaglandin E mediated immunoregulation involved in increased IgE synthesis of atopic mononuclear cells in vitro? *Allergy* 1991;46:502-506.
62. Melnik B, Plewig G. Is the origin of atopy linked to deficient conversion of ω -6-fatty acids to prostaglandin E1? *J Am Acad Dermatol* 1989;21:557-563.
63. Melnik B, Plewig G. Are disturbance of ω -6-fatty acid metabolism involved in the pathogenesis of atopic dermatitis? *Acta Derm Venereol* 1992;Suppl. 176:77-85.
64. Jensen J, Sand T, Jorgensen A. Modulation of natural killer cell activity in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1981;88:30-34.
65. Jensen J. Reduction of active natural killer cells in patients with atopic dermatitis estimated at the single cell level. *Acta Derm Venereol* 1985;Suppl. 114:105-108.
66. Puig L, Fernández-Figueras M. Moléculas de adhesión. Implicaciones en fisiología y fisiopatología cutáneas. *Piel* 1993;8:122-132.
67. Pizarro A, Gamallo C. Expresión de cadherinas en la epidermis. *Piel* 1993;8:147-153.
68. Murray J, Madrid J, Pasqualini T, Bottomly K. Functional CD4 T cell subset interplay in a intact immune system. *J Immunol* 1993;150:4270-4276.
69. Wierenga E, Snoek M, Jansen H, Bos J, van Lier R, Kapsenberg M. Human atopen-specific types 1 and 2 T helper cells clones. *J Immunol* 1991;147:2942-2949.
70. Wierenga E, Snoek M, de Groot C, Chretien I, Bos J, Jansen H, Kapsenberg M. Evidence for compartmentalization of functional subsets of CD4 lymphocytes in atopic patients. *J Immunol* 1990;149:4651-4656.
71. van der Heijden, Wierenga E, Bos J, R, Kapsenberg M. High frequency of IL-4-producing CD4 allergen specific T lymphocytes in atopic dermatitis lesional skin. *J Invest Dermatol* 1991;97:389-394.
72. Reinhold V, Whermann N, Kukel S. Evidence that defective interferon-gamma production in atopic dermatitis patients is due to intrinsic abnormalities. *Clin Exp Immunol* 1990;79:376-379.
73. González-Castro V, Castells-Rodellas A. Citocinas e inmunorregulación cutánea. *Piel* 1991;6:396-400.
74. Oppenheim J, Ruscetti F, Faltynek. Citocinas. En: Stites D, Terr A. *Inmunología básica y clínica*. México: Manual Moderno, 1993:85-110.
75. Kägballer K, Herlin T. Monocyte cytotoxicity in clinical exacerbation and remission of atopic dermatitis. *Acta Dermatovener* 1980;Suppl. 92:103-105.
76. Hanifin J, Rogger J, Bauman R. Chemotaxis inhibition by plasma from patients with atopic dermatitis. *Acta Dermatovener* 1980;Suppl. 92:52-56.
77. Yue Z, Lu Y, Yu M. Study on neutrophil enzymes in atopic disease. *Clin Med J* 1993;106(9):703-706. Abstract
78. Morren M, Przybill B, Bamelis M, Heykants B, Reynaers A, Degreef H. Atopic dermatitis: triggering factors. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:467-473.
79. van Reijssen S, Westland J, Mudde G. Skin-derived aeroallergen-specific T-cell clones of the phenotype in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(2):184-193.

80. Imatama S, Hashizame T, Miyahara H, Tanahashi T, Takeishi M, Kubota T, et al. Combination of patch test and IgE for dustmite antigens differentiates 130 patients with atopic dermatitis into four groups. *J Am Acad Dermatol* 1992;27(4):531-538.
81. Castelain M, Birnbaum J, Mougeolle J, Lachapelle J, Castelain P, Ducombs G, et al. Patch test reactions to mite antigens: a GERDA multicentre study. *Groupe d'etudes et de recherches en dermato-allergie. Contact Dermatitis* 1993;29(5):246-250.
82. Platts-Mills T, Mitchell E, Rowntree S, Chapman M, Wilkins S. The role of dust mite allergens in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 1983;8:233-247. Abstract
83. Leroy B, Boden G, Lachapelle J, Jacquemin M, Saint-Remy J. A novel therapy for atopic dermatitis with allergen-antibody complexes: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad* 1993;28(2 pt 1):232-239.
84. Leroy B, Boden G, Jacquemin M, Lachapelle J, Saint-Remy J. Allergen-antibody complexes in the treatment of atopic dermatitis: preliminary results of a double-blind placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol* 1992;Suppl. 176:129-131.
85. Leroy B, Lachapelle J, Somville M, Jacquemin M, Saint-Remy J. Injection of allergen-antibody complexes is an effective treatment of atopic dermatitis. *Dermatologica* 1991;182(2):98-106.
86. Leroy B, Lachapelle J, Jacquemin M, Saint-Remy J. Treatment of atopic dermatitis by allergen-antibody complexes: long-term clinical results and evaluation of IgE antibodies. *Dermatologica* 1992;184(4):271-274.
87. Sanda T, Yasue T, Oohashi M, Yasue A. Effectiveness of house dust-mite allergen avoidance through clean room therapy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89(3):653-657.
88. Ring J, Abeck D, Neuber K. Atopic eczema: role of microorganisms on the skin surface. *Allergy* 1992;47(4 pt 1):265-269.
89. Neuber K, Konig W. Effects of *Staphylococcus aureus* cell wall products (teichoic acid, peptidoglycan) and enterotoxina B on immunoglobulin (IgE, IgA, IgG) synthesis and CD23 expression in patients with atopic dermatitis. *Immunology* 1992;75(1):23-28.
90. Hoeger P, Lenz W, Boutonnier A, Fournier J. Staphylococcal skin colonization in children with atopic dermatitis: prevalence, persistence and transmission of toxigenic and nontoxigenic strains. *J Infect Dis* 1992;165(6):1064-1068.
91. Brober A, Faergemann J, Johansson S, Strannegard I, Svejgaard. *Pityrosporum ovale* and atopic dermatitis in children and young adults. *Acta Derm Venereol* 1992;72(3):187-192.
92. Sampson H. The immunopathogenic role of food hypersensitivity in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992;Suppl. 176:34-37
93. Sampson H. Food hypersensitivity and dietary management in atopic dermatitis. *Pediatric Dermatology* 1992;9(4):376-379.
94. Sampson H. Food hypersensitivity and dermatitis atopic: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985;107:669-675.
95. Sampson H. Adverse reactions to foods. In: Middleton E Jr, Reed Ch, Ellis E. *Allergy principles and practice*. St Louis Missouri: Mosby, 1993:1650-1681.
96. Germano P, Pezzini A, Boccagni P, Zanoni G, Tridente G. Specific humoral response to cows milk proteins and ovalbumin in children with atopic dermatitis. *Int J Clin Lab Res* 1993;23(4):206-11. Abstract
97. Burks A, Williams L, Wheeler J, Wilson G. Atopic dermatitis and food hypersensitivity. *Allergy Proc* 1992;13(6):285-288.
98. Vehara M, Kimura Ch, Venishi T. Type 1 allergy to foods in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992;Suppl. 176:38-40.
99. Oranje A, Aarsen R, Mulder P, van Torenbergen A, Liefwaard G, Dieges P. Food immediate-contact hypersensitivity (FICH) and elimination diet in young children with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992;Suppl. 176:41-44.
100. Aoki T, Kojima M, Adachi J, Okano M. Effect of short-term egg exclusion diet on infantile atopic dermatitis and its relation to egg allergy. *Acta Derm Venereol* 1992;Suppl. 176:99-102.
101. Ikezawa Z, Miyakawa K, Komatsu H, Suga C, Miyakawa J, Sugiyama A, et al. A probable involvement of rice allergy in severe type of atopic dermatitis in Japan. *Acta Derm Venereol* 1992;Suppl. 176:103-107.

102. David T. Extreme dietary measure in the management of atopic dermatitis in childhood. *Acta Derm Venereol* 1992; Suppl. 176:113-116.
103. Ruiz-Maldonado R. Dermatitis atópica. En: Ruiz-Maldonado R, Parish L, Beare J. *Tratado de dermatología pediátrica*. México: Panamericana, 1992:620-634.
104. Daud L, Garralda M, David T. Psychosocial adjustment in preschool children with atopic eczema. *Arch Dis Child* 1993; 69(6):670-676.
105. Young E. Seasonal factors in atopic dermatitis and their relationship to allergy. *Acta Dermatovener* 1980; Suppl. 92:111-112.
106. Keong Ch, Kurumaji Y, Miyamoto C. Photosensitivity in atopic dermatitis: demonstration of abnormal response to UVB. *J Dermatol* 1992; 19(6):342-347. Abstract
107. Cronin E, McFadden J. Patients with atopic eczema do become sensitized to contact allergens. *Contact Dermatitis* 1993; 28:225-228.
108. Lever R, Forsyth A. Allergic contact dermatitis in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992; Suppl. 176:95-98.
109. Motolese A, Truzzi M, Seidenari S. Nickel sensitization and atopy. *Contact Dermatitis* 1992; 26:274-277.
110. Lammitaust K, Kalimok K. Nickel sensitivity and course of atopic dermatitis in adulthood. *Contact Dermatitis* 1990; 22:144-147.
111. Pinto D, Alonzo L. Dermatitis por contacto a níquel y atopia en el Centro Dermatológico Pascua. Tesis de postgrado. Centro Dermatológico Pascua. México. 1995.
112. Vehara M. Prurigo reactions in atopic dermatitis. *Acta Dermatovener* 1980; Suppl. 92:109-110.
113. Soter N, Mihm M. Morphology of atopic eczema. *Acta Dermatovener* 1980; Suppl. 92:11-15.
114. Aoki T, Fukuzumi T, Adachi J, Endok T, Kojima M. Re-evaluation of skin lesion distribution in atopic dermatitis. Analysis of cases 0-9 years of age. *Acta Derm Venereol* 1992; Suppl. 176:19-23.
115. Bonifazi E. Factors influencing the localization of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992; Suppl. 176:24-25.
116. Hanifin J, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermato vener* 1980; Suppl. 92:44-77.
117. Ruiz-Maldonado R. *Pityrosporum ovale* in infantile seborrheic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 1989; 6:16-20.
118. Dornier W, Baylock K, Hanifin J, Holder W, Jansen T. Guidelines of care for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26(3):485-488.
119. Córdova M, Jurado F. Marcadores cutáneos de atopia y de IgE en dermatitis atópica. *Revista del Centro Dermatológico Pascua* 1993; 2(3):112-118.
120. Meenan F. The significance of Morgan's fold in children with atopic dermatitis. *Acta Dermatovener* 1980; Suppl. 92:42-43.
121. Di Prinzio L, Grinspan N, Abulafia J. Eczema atópico crónico y catarata. Síndrome de Andogsky. *Rev Argentina de Dermatología* 1984; 65(3):232-234.
122. Rystedt A. Prognostic factors in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1985; 65:206-213.
123. Vickers C. The natural history of atopic eczema. *Acta Dermatovener* 1980; Suppl. 92:113-115.
124. Musgrove K, Morgan J. Infantile eczema. A long-term follow-up study. *Br J Dermatol* 1976; 95:365-372.
125. Hanifin J. Dermatitis atópica. En: Hurwitz S. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica*. México: Interamericana, 1991(4):785-814.
126. Ruiz-Maldonado R. Dermatitis atópica. Conceptos prácticos de manejo y tratamiento. En Rivitti E, Ruiz-Maldonado R. *Dermatitis atópica. Monografías Colegio Iberoamericano de Dermatología*. 1995:11-16.
127. Izábal J, Beirana A. Manejo de la dermatitis atópica. *Revista del Centro Dermatológico Pascua* 1995; 4(2):82-89.
128. Massanés M, Parrilla F. Tratamiento actual de la dermatitis atópica. *Piel* 1991; 10:510-512.
129. Taylor B, Norman A, Orgel H, Stakes C, Turner M, Soothill J. Transient IgA deficiency and pathogenesis of infantile atopy. *Lancet* 1973; 111-113.
130. Matthew D, Taylor B, Norman A, Turner M. Prevention of eczema. *Lancet* 1977; 321-324.
131. Atherton D, Sewell M, Soothill J, Wells R. A double-blind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema. *Lancet* 1978; 401-403.

132. Saorinen U, Kajosari M, Backman A, Siimes M. Prolonged breast feeding as prophylaxis for atopic disease. *Lancet* 1979;163-166.
133. Massmanian A. Lípidos de origen vegetal en dermatología. *Piel* 1995;10:213-219.
134. Wright S, Burton J. Oral evening-primrose- seed oil improves atopic eczema. *Lancet* 1982;2:1.120-1.122.
135. Wright S. Atopic dermatitis and essential fatty acids: a biochemical basis for atopy?. *Acta Derm Venereol* 1985;Suppl. 114:143-149.
136. Skogh M. Atopic eczema unresponsive to evening primrose oil. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:114-119.
137. Björneboe A, Söylend E, Björneboe G, Rajka G, Drevon C. Effect of dietary supplementation with eicosapentaenoic acid in the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1987;117:463-469.
138. Bramford J, Gibson R, Reiner C. Atopic eczema unresponsive to evening primrose oil (linoleic and gamma-linolenic acids). *J Am Acad Dermatol* 1985;13:959-965.
139. Berth-Jones J, Graham-Brown R. Placebo-controlled trial of essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis. *Lancet* 1993;341:1.577-1.560.
140. García-Ortega M. Lo fundamental en alergia. Barcelona:DOYMA, 1986:13-17, 61-66.
141. Glover M, Atherton D. A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 1992;22:440-446.
142. Beck H, Bjerring P, Harving H. Atopic dermatitis and the indoor climate. The effect from preventive measures. *Acta Derm Venereol* 1989;69:162-165.
143. Colloff M, Lever R, McSharry C. A controlled trial of house dust mite eradication using natamycin in homes of patients with atopic dermatitis: effect on clinical status and mite populations. *Br J Dermatol* 1989;121:199-208.
144. Lecha M. Antibioticoterapia en dermatología. *Piel* 1991;6:140-147.
145. Sanford J. Guide to antimicrobial therapy. Dallas: Antimicrobial Therapy, Inc, 1993:39-41, 89-93.
146. Arenas R. Micología médica ilustrada. México: Interamericana, McGraw-Hill, 1993:55-77.
147. Hanifin J. Atopic dermatitis. In: Middleton E Jr, Reed Ch, Ellis E. Allergy principles and practice. St Louis Missouri: Mosby, 1993:1581-1604.
148. Sociedad Americana de Psiquiatría. DSM-III-R Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson, SA, 1988:399-400.
149. Montes de Oca F, Saúl A. Formulario magistral dermatológico. México: Intersistemas, 1994.
150. Campas N. Terapéutica dermatológica. Tesis de postgrado. Centro Dermatológico Pascua. México. 1983.
151. Tejada C, de Alba L. Alfa hidroxiácidos en dermatología. *Revista del Centro Dermatológico Pascua* 1993;2(3):109-111.
152. Martínez C. Alfa hidroxiácidos. *Revista del Centro Dermatológico Pascua* 1995;4(2):78-81.
153. Vilaplana J, Coll J, Trullas C, Azon A, Pelejero C. Clinical and non-invasive evaluation of 12% ammonium lactate emulsion for the treatment of dry skin in atopic and non atopic subjects. *Acta Derm Venereol* 1992;72:28-33.
154. Van Scott E, Yu R. Alpha hydroxiacids: procedures for use in clinical practice. *Cutis* 1989;43:222-228.
155. Kaplan R, Dorman L, Rosenberg E, Fligenbaum S. Topical use of caffeine with hydrocortisone in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1978;114:60-62.
156. Siegel F, Ecanow B, Blake M. Caffeine as an adjunct in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1978;114:1717-1719.
157. Robles I. Podofilina en el tratamiento de la neurodermatitis liquenificada. Tesis de postgrado. Centro Dermatológico Pascua. México. 1985.
158. Eau thermale avéne. El agua, principio activo. Laboratorios columbia.
159. Kimata H, Hiratsuka S. Effect of topical cromoglycate solution on atopic dermatitis: combined treatment of sodium cromoglycate solution with the oral anti-allergic medication, oxatomide. *Eur J Pediatr* 1994;153(2):66-71. Abstract
160. Kimata H, Igarashi M. Topical cromolyn (disodium cromoglycate) solution in the treatment of young children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1990;20(3):281-283.
161. Haider S. Treatment of atopic eczema in children: clinical trial of 10% sodium cromoglycate ointment. *Br Med J* 1977;1.6076:1570-1572.

162. Thirumoothy T, Greaves M. Disodium cromoglycate ointment in atopic eczema. *Br Med J* 1978;2:500-501.
163. Hanifin J. Atopic dermatitis: new therapeutic considerations. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:1097-1101.
164. Wahlgre C, Hägermark Ö, Bergström R. The antipruritic effect of a sedative and non-sedative antihistamine in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1990;122:545-551.
165. Hernández-Lugo A. Antihistamínicos, estado actual. *Dermatología Rev Mex* 1990;34:423-428.
166. Vizán de Uña C, Soto Melo J. Antihistamínicos en dermatología (1): farmacología. *Piel* 1992;7:39-48.
167. León G, Arellano I. Tolerancia y eficacia del ketotifeno en niños con dermatitis atópica. *Dermatología Rev Mex* 1989;33(3):153-160.
168. Kikindjanin V, Vukavilic T, Stevanovic V. Effectiveness of ketotifen in the treatment of neurodermatitis in childhood. *Dermatol Monatschr* 1990;176(12):741-744. Abstract
169. Falk E. Ketotifen in the treatment of atopic dermatitis. Results of a double blind study. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 1993;15(2):63-66. Abstract
170. Woscoff A, Troielli P. Urticaria y tratamiento. En: Giménez Camarasa J, Woscoff A, Troielli P. Urticaria. Monografías del Colegio Iberoamericano de Dermatología, 1995:13-23.
171. Hannukseia M, Kalimo K, Lammin Tausta K, Mattila T, Turjanmaa K, Varjonen E, et al. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. *Ann Allergy* 1993;70(2):127-133.
172. Monroe E. Relative efficacy and safety of loratadine, hydroxyzine, and placebo in chronic, idiopathic urticaria and atopic dermatitis. *Clin Ther* 1992;14(1):17-21.
173. Rajka G. Recent therapeutic events: cimetidine and PUVA. *Acta Dermatovener* 1980;Suppl. 92:117-118.
174. Mazina N, Audeeva Z, Mannanov A. The immune status indices of children with atopic dermatitis during sodium nuclinate therapy. *Vestn Dermatol Venereol* 1990;10:45-49. Abstract
175. Shupack J, Stiller M, Meola T Jr, Orbuch P. Papaverine hydrochloride in the treatment of atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled crossover clinical trial to reassess safety and efficacy. *Dermatológica* 1991;183(1):21-24.
176. Wachter A, Lezdey J. Treatment of atopic dermatitis with alpha 1-proteinase inhibitor. *Ann Allergy* 1992;69(5):407-414.
177. Morita H, Kohno J, Horii M, Kitano Y. Clinical application of low reactive level laser therapy (LLLT) for atopic dermatitis. *Keio J Med* 1993;42(4):174-176. Abstract
178. Sheehan M, Rustin M, Atherton D, Buckley C, Harris D, Brostoff J, et al. Efficacy of traditional chinese herbal therapy in adult atopic dermatitis. *Lancet* 1992;340(8810):13-17.
179. Sheehan M, Atherton D. One-year follow up of children treated with chinese medicinal herbs for atopic eczema. *Br J Dermatol* 1994;130(4):488-493.
180. Galbraith G. Therapeutic immunomodulation. *Dermatologic Clinics* 1988;6(4):561-568.
181. Bach J. Immunopotential. In: Lachmann P, Peters K, Rosen F, Walport M. Clinical aspects of immunology. 5th edition. Boston: Blackwell Scientific Publication, 1993: vol 2:917-927.
182. Ortiz Y. Inmunoterapia en el tratamiento de la dermatitis atópica. Mesa bibliográfica del Centro Dermatológico Pascua. 1994:1-11 No publicado.
183. Utrilla L. Glucocorticoides tópicos. *Revista del Centro Dermatológico Pascua* 1994;3(2):70-74.
184. Bosch G. Efectos indeseables de la corticoterapia tópica. *Piel* 1987;2:347-347.
185. Volden G. Successful treatment of therapy resistant atopic dermatitis with clobetasol propionate and hydrocolloid occlusive dressing. *Acta Derm Venereol* 1992;Suppl. 176:126-128.
186. Volden G. Successful treatment of chronic skin diseases with clobetasol propionate and hydrocolloid occlusive dressing. *Acta Derm Venereol* 1992;72(1):69-71.
187. Datz B, Yawalkar S. A double-blind, multicenter trial of 0.05% halobetasol propionate ointment and 0.05% clobetasol 17-propionate ointment in the treatment of patients with chronic, localized atopic dermatitis or lichen simplex chronicus. *J Am Acad Dermatol* 1991;25(6 pt 2):1157-1160.
188. Vernon H, Lane A, Weston W. Comparison of mometasone furoate 0.1% cream and hydrocortisone 1.0% cream in the treatment of childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(4):603-607.
189. Herz G, Blum G, Yawalkar S. Halobetasol propionate cream by day and halobetasol propionate ointment at night for the treatment of pediatric patients with chronic, localized plaque psoriasis and atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1991;25(6 pt 2):1166-1169.

190. Guzzo C, Weiss J, Mogavero H. A review of two controlled multicenter trials comparing 0.05% halobetasol propionate ointment to its vehicle in the treatment of chronic eczematous dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 1991;26(6 pt 2):1179-1183.
191. Munro C, Marks J, Friedman P. Cutaneous response to house dust mite antigen in atopic eczema treated with cyclosporin A. *J Invest Dermatol* 1988;91(4):392-397.
192. Wahlgren C, Sheynius A, Hägermark Ö. Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1990;80:323-329.
193. Korstanje M, van de Staak W. Cyclosporin maintenance therapy for severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1991;71(4):356-357.
194. Allen B. A multicentre double-blind, placebo-controlled, crossover study to assess the efficacy and safety of cyclosporin A in adult patients with severe refractory atopic dermatitis. In: Wolff K. Cyclosporin A and the skin. Royal Society of Medicine Services Limited. 1992.
195. Gaig P, Alijotas J, López A, Valencia M, Cistero A. Cyclosporine A in atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol* 1993;21(5):169-172.
196. Munro C, Levell N, Shuster S, Friedman P. Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. *Br J Dermatol* 1994;130(3):376-380.
197. Winkelstein A. Terapéutica inmunosupresora. En: Stites D, Terr A. *Inmunología básica y clínica*. México: Manual Moderno, 1993:921-922.
198. Krutman J, Czech W, Diepgen T, Nieder R, Kapp A, Schöpf E. High-dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:225-230.
199. Goldberg H. The uses of PUVA in atopic dermatitis. *Acta Dermatovener* 1980;Suppl. 92:119-120.
200. Krutman J, Grewe M, Christoph H, Block R, Schöpf E. Ultraviolet immunomodulation: high-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis. *Dermatology: progress and perspectives*. New York, The Parthenon Publishing Group, 1992:562-565.
201. Krutman J, Schöpf E. High-dose UVA1 phototherapy: a novel and highly effective approach for the treatment of acute exacerbation of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992;Suppl. 176:120-122.
202. Yoshiike T, Sindhvananda J, Aikawa Y, Nakajima S, Ogawa H. Topical psoralen photochemotherapy for atopic dermatitis: evaluation of two therapeutic regimens for inpatients and outpatients. *J Dermatol* 1991;18:201-205. Abstract
203. Larkö J. Combined UVA-UVB versus UVB phototherapy for atopic dermatitis: a paired-comparison study. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:49-53.
204. Larkö J. UVA solarium versus UVB phototherapy for atopic dermatitis: a paired-comparison study. *Br J Dermatol* 1991;125:569-572.
205. Seaman W. Enfoques para la modulación de la respuesta inmunitaria. En: Stites D, Terr A. *Inmunología básica y clínica*. México: Manual Moderno, 1993:851-857.
206. Jeffe H, Sherwin S. Inmunomoduladores. En: Stites D, Terr A. *Inmunología básica y clínica*. México: Manual Moderno, 1993:927-933.
207. Fauci A. Immunomodulators in clinical medicine. *Ann Intern Med* 1987;106:421-427.
208. de Prost Y. Management of severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992;Suppl. 176:117-119.
209. Kue-Hsiung H, Chen-Cheng Ch, Hiu-Feng H. Interleukin 2. Therapy in severe atopic dermatitis. *J Clin Immunol* 1991;11:22-28
210. Stadler R, Mayer-da-Silva A, Bratzke B, Garbe C, Ortunosa C. Interferons in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:650-661.
211. Muret G, Puig L. Interferón. Utilización en dermatología. *Piel* 1989;4:347-353.
212. Knop J. Immunologic effect of interferón. *J Invest Dermatol* 1990;95(6):725-745.
213. Torrelo A, Harto A, Sendagorta E, Czametzki B, Ledo A. Interferon alpha therapy in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992;72(5):370-372.
214. Paukkonen K, Fraki J, Horsmanheimo M. Interferon-alpha treatment decreases the number of blood eosinophils in patients with severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1993;73(2):141-142.
215. Jullien D, Nicolas J, Frappaz A, Thivolet J. Alpha interferon treatment in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1993;73(2):130-132
216. Boguniewicz M, Jaffe H, Izu A, Sullivan M, York D, Geha R, Leung D. Recombinant gamma interferon in treatment for patients with atopic dermatitis and elevated IgE levels. *Am J Med* 1990;88(4):365-370.

217. Reinhold U, Kukel S, Brzoska J, Kreysel H. Systemic interferon gamma treatment in severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993;29(1):58-63.
218. Hanifin J, Schneider L, Leung D, Ellis C, Jaffe H, Izu A, et al. Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28(2 pt 1):189-197.
219. Valdis A, Fernández C, Gómez A. Dermatitis atópica. Tratamiento con factor de transferencia. Ensayo clínico controlado. *Rev Alerg Mex* 1991;38:158-162
220. Strannegard I, Hanson L, Lindholm L, Mobacken H, Srannegard Ö. Transfer factor in severe atopic disease. *Lancet* 1975;11:702. Letter
221. Alonso A. Transfer factor in atopic disease. *Lancet* 1976;19:1352. Letter
222. Thulin H, Ellegard J, Thestrup-Pedersen K, Zacharie H. Long-term transfer factor treatment in severe atopic dermatitis. *Acta Allergol* 1977;32(4):236-237.
223. Houmark A, Ekre H. Failure of transfer factor therapy in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1972;58:497-500.
224. Zachariae H, Thestrup-Pedersen, Thulin H, Thormann T, Herlin T, Craners M, et al. Experimental treatment in atopic dermatitis: Immunological background and preliminary results. *Acta Dermatovener* 1980;Suppl. 92:121-127.
225. Ibarra C. Uso de inmunomoduladores en dermatología: dapsona, talidomida y levamisol. Tesis de postgrado. Centro Médico Nacional SIGLO XXI, IMSS. México. 1993.
226. White C, Hanifin J. Levamisole therapy in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1978;114:1314-1315.
227. Alomar A, Giménez-Camarasa J, De Moragas J. The use of levamisole in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1978;114:1316-1319.
228. Bueno D. Talidomida en neurodermatitis corticoesteropeada. Tesis de postgrado. Centro Dermatológico Pascua. México. 1979.
229. Ham A. Tratado de histología. 7a edición. México: Interamericana, 1975:303-312.
230. Heavner G. Thymopentin structure and relation to thymic factor. *Surv Immunol Res* 1985;4(Suppl.1):11-16.
231. Aiuti F, Fiorilli M, Quinti I, Seminora R, Busincol L, Galli E, et al. Thymopoietin pentapeptide treatment of primary immunodeficiencies. *Lancet* 1983:551-554.
232. Audhya T, Goldstein G. Thymopentin: Stability considerations and potency by various routes of administration. *Surv Immunol Res* 1985;4(Suppl.1):17-23.
233. Duchateau J, Servais G, Cooman R, Collet H, Bolla K. In vitro influence of thymopentin on proliferative responses and phytohemagglutinin-induced interleukin-2 production in normal human lymphocyte cultures. *Surv Immunol Res* 1985;4(Suppl.1):116-124.
234. Friedmann L. Thymopentin: safety overview. *Surv Immunol Res* 1985;4(Suppl.1):139-148.
235. Weiss P, Stocker H. Safety of thymopentin. Data from European Clinican Studies. *Surv Immunol Res* 1985;4(Suppl.1):149-154.
236. Verhaegen h, de Cock W, de Cree L. Restoration of he impaired lymphocyte stimulation in old people by thymopoietin pentapeptide. *J Clin Lab Immunol* 1981;6:103-107.
237. Fiorilli M, Quintini I, Russi G, Seminara R, Ensolì B, Aiuti F. Thymopentin tratment of selective IgA deficiency. *Surv Immunol Res* 1985;4(Suppl.1):129-134.
238. Veys E, Huskisson E, Rosenthal M, Vischer T, Mielants H, Thrower P. Clinical response to therapy with thymopoietin pentapeptide (TP-5) in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1982;41:441-443.
239. De Maubeuge J, Haneke E, Djawaria D, Wolff K, Sting G, Molin L, Schöpf E, et al. Thymopoietin treatment of herpes simplex infections. An open, monitored, multicenter study. *Surv Immunol Res* 1985;4(Suppl.1):30-36.
240. Bolla K, Djawari D, Kokoschka E, Petres J, Liden S, Gonseth K, et al. Prevention of recurrences in frequently relapsing herpes labialis with thymopentin. *Surv Immunol Res* 1985;4(Suppl.1):37-37.
241. Clumeck N, Cran S, van de Perre P, Mascort-Lemone F, Duchateau J, Bolla K. Thymopentin treatment in AIDS and pre-AIDS patients. *Surv Immunol Res* 1985;4(Suppl.1):58-62.
242. Catells A, Terencio J, Ramírez A, Sundal E, Bolla K. Thymopentin treatment in patients with chemotherapy-resistant lepromatous leprosy. *Surv Immunol Res* 1985;4(Suppl.1):63-69.
243. Franchimont P, Bolla K. Rationale for thymopentin as therapeutics agent in rheumatoid arthritis. *Surv Immunol Res* 1985;4(Suppl.1):70-75.
244. Molin L, Shmid F, Bolla K. Some observations on various dose regimens of thymopentin treatment in rheumatoid arthritis. *Surv Immunol Res* 1985;4(Suppl.1):76-80.

245. Franchimont P, Hauwaert C, Bolla K. Thymopentin in active rheumatoid arthritis. *Surv Immunol Res* 1985;4(Suppl.1):81-86.
246. Simon M Jr, Djawari D, Hornstein D, Bolla K. Thymopentin treatment in a patients with pluriorificial pyoderma vegetans. *Surv Immunol Res* 1985;4(Suppl.1):125-128.
247. Molin L, Bolla K. Thymopentin in chronic *Trichopton rubrum* infection. *Surv Immunol Res* 1985;4(Suppl.1):135-138.
248. Kang K, Cooper K, Hanifin J. Thymopentin pentapeptide (TP-5) improves clinical parameters and lymphocyte subpopulation in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:372-377.

Agradezco a todas las personas que colaboraron para la realización de este trabajo, en especial al Dr. José Martín Izábal y Dra. Teresa Ortiz Yafar por la aportación bibliográfica; al Dr. Martín Medina por su contribución para el material iconográfico; a José Antonio Avilés Juárez por la realización del diseño gráfico y a la Dra. Myrna del Carmen Rodríguez Acar por su invaluable ayuda para su culminación.