

Tolerancia frente a hipersensibilidad a los alérgenos respiratorios a través de la piel en la dermatitis atópica

Dra. Marta Reche.

Servicio de Alergia Hospital Universitario Infanta Sofía.
San Sebastian de los Reyes Madrid.

Abstract

La dermatitis atópica (DA) es la enfermedad cutánea más frecuente de la infancia. Se caracteriza por el prurito, la piel seca y la descamación, de diversa localización.

La prevalencia de DA se ha incrementado en los últimos 30 años. La enfermedad tiene una etiología multifactorial, debido a alteraciones genéticas que generan defectos en la barrera cutánea, junto con una disfunción del sistema inmune. Todo ello conlleva a una mayor penetrancia de diversos alérgenos, agentes infecciosos e irritantes, que desencadenan la respuesta inflamatoria sistémica.

Dentro de los alérgenos ambientales, los ácaros del polvo, los epitelios de animales y en menor medida los pólenes, pueden producir exacerbación de la dermatitis atópica.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en criterios clínicos y se debe realizar un estudio alergológico mediante prick test y la determinación de IgE específica frente a alérgenos. Las pruebas epicutáneas con alérgenos ambientales y alimentarios tienen el problema actual, de que existen variaciones en reproducibilidad, concentración y estandarización de los extractos alérgénicos. El mayor porcentaje de parches positivos ocurre en aquellos pacientes con lesiones de dermatitis atópica más graves y que se encuentran sensibilizados a los ácaros del polvo.

El abordaje terapéutico en la DA es complejo y multifactorial. La inmunoterapia con alérgenos puede mejorar a largo plazo el pronóstico de la enfermedad. En pacientes seleccionados con DA moderadas-severas, alergia a ácaros del polvo y exacerbación de la DA tras la exposición al alérgeno, la inmunoterapia sublingual y subcutánea con ácaros del polvo puede ser efectiva.



Dermatitis Atópica. Generalidades

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel altamente pruriginosa. Es la patología cutánea más frecuente en los niños, pudiendo afectar de forma grave a su calidad de vida. Se asocia con frecuencia a otras enfermedades atópicas, como la rinoconjuntivitis y el asma bronquial, constituyendo en muchos casos, el estadio inicial de la denominada “marcha atópica”.

Epidemiología

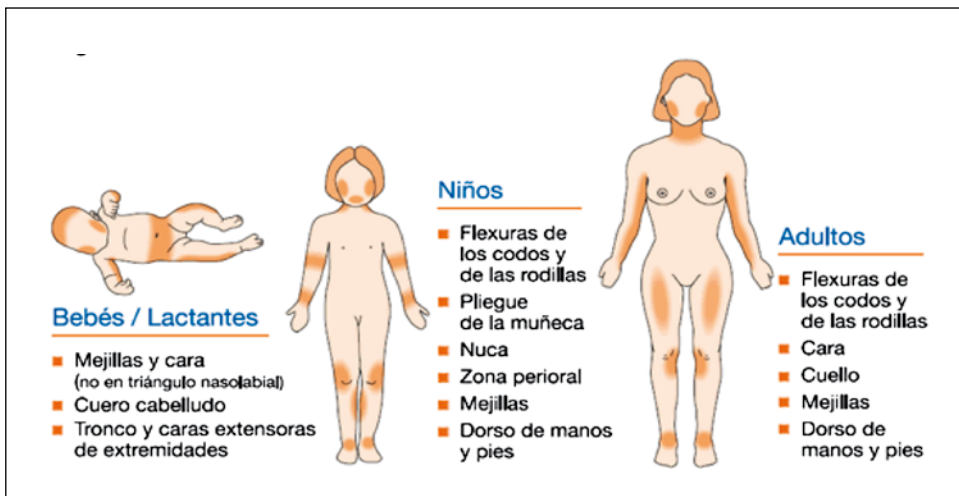
La prevalencia de DA se ha incrementado en los últimos 30 años. Se estima que hasta un 10-20% de los niños y un 1-3% de los adultos en los países más industrializados, se encuentran afectados. En general, aparece en los primeros meses de vida, hasta el 60% antes de cumplir el primer año de edad, y el 85% de los casos antes de los 5 años. La evolución natural es hacia la desaparición de las lesiones al llegar a la adolescencia, pero no es tan benigna como en un principio se creía, ya que hasta en un 25% de los pacientes persiste la enfermedad en la vida adulta (1).

Manifestaciones clínicas

El rasgo principal de la enfermedad es el prurito, siendo otros rasgos característicos la piel seca, la inflamación, la exudación y debido al efecto de rascado, la aparición de lesiones tipo eritema, descamación, grietas y sobre-infección cutánea.

Las lesiones varían de localización según la edad de los pacientes, como se puede observar en la Figura 1.

Figura 1. Diseño del ensayo clínico



Etiopatogenia

La dermatitis atópica tiene una etiología multifactorial, debido a alteraciones genéticas que generan defectos en la barrera cutánea, junto con una disfunción del sistema inmune. Todo ello conlleva una mayor penetrancia de diversos alergenitos, agentes infecciosos e irritantes, que desencadenan la respuesta inflamatoria sistémica.

La alteración de la barrera cutánea se asocia con mutaciones del gen de la filagrina, responsable de la síntesis de proteínas estructurales básicas en la función barrera de la piel.

Los pacientes con DA presentan asimismo, déficit en ceramidas y en péptidos antimicrobianos, que representan la primera línea de defensa frente a agentes infecciosos.

Se ha observado asimismo, que la alteración de la barrera cutánea, lleva consigo una pérdida transepidermica de agua, y favorece la penetración de alergenitos y agentes infecciosos. El microorganismo más frecuentemente implicado en la DA es el *Staphylococcus aureus*, que coloniza aproximadamente al 90% de los pacientes con DA.

En cuanto a los alergenitos, tanto alergenitos ambientales como alimentarios, se han involucrado en la etiopatogenia de la DA, siendo los ácaros del polvo, los implicados con mayor frecuencia.

Además del defecto en la barrera cutánea, existe una desregulación del sistema inmune.

Los defectos en la barrera cutánea permiten la penetración de los diferentes antígenos a través de la piel, que interaccionan con las células dendríticas y de Langerhans, dando lugar a la activación de la población de lin Th2 y a la producción de IL-4 e IL-13.

Esta activación tiene dos efectos principales, la producción de IgE y la inducción de la expresión de la linfopoyetina tímica estromal (TSLP). Su expresión es inducida en los queratinocitos, por la acción de rascado y la estimulación por diversos patógenos de los receptores Toll like. La expresión de TSLP activa a mastocitos, basófilos y eosinófilos que participan en la respuesta inflamatoria cutánea más crónica. Se generan otras citocinas como la IL-31 responsable del prurito, la IL-17 que se encuentra en las lesiones agudas de la enfermedad o la IL-22 responsable de la hiperplasia epidérmica que da lugar a la acantosis típica de las fases más crónicas de la enfermedad (2).

Según el mecanismo etiopatogénico subyacente, clásicamente se han distinguido dos tipos de DA:

- **Forma Extrínseca:**
 - Afecta al 75% de los pacientes.
 - Hay sensibilización alérgica a alergenitos alimentarios (leche, huevo o frutos secos) o aeroalergenitos, especialmente ácaros del polvo (HDM).
 - Los alergenitos pueden jugar un papel en la exacerbación o el mantenimiento de las lesiones atópicas.
- **Forma intrínseca**
 - No se asocia a estado atópico o alérgico.

Hipersensibilidad a alérgenos respiratorios

Dentro de los alérgenos ambientales, los ácaros del polvo, los epitelios de animales y en menor medida los pólenes pueden producir exacerbación de la dermatitis atópica, en relación a la exposición ambiental y especialmente en las zonas de la piel más expuestas.

Los implicados con mayor frecuencia son los ácaros del polvo.

Los ácaros más comunes en nuestro medio, pertenecen a la familia Pyroglyphidae: *Dermatophagoides farinae* (Der f), *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) y *Euroglyphus manei*.

Presentan las siguientes características:

- Representan alérgenos dominantes en los ambientes domésticos
- Prefieren vivir en lugares oscuros con una humedad entre el 65 al 80%, con una temperatura entre 20°C a 30°C.
- Se alimentan de las escamas humanas y de animales
- Almohadas, alfombras, cortinas, peluches, cojines son sus estancias favoritas

Los alérgenos de los ácaros del polvo tienen una actividad enzimática alta, son proteasas capaces de alterar las uniones celulares de la barrera cutánea y facilitar el transporte de los componentes alérgénicos a través de la piel, y generar la liberación de mediadores y de respuesta inflamatoria.

Una vez que los alérgenos del ácaro penetran en la piel, son capturados por las células dendríticas que activan una respuesta inicial local Th2, seguida de una respuesta más tardía Th1 y finalmente puede ocurrir una respuesta inflamatoria sistémica con producción de IgE y activación de mastocitos.

Diagnóstico

Se basa en criterios clínicos. A partir de los clásicos criterios de Hanifin y Rajka en 1980, se han producido posteriores modificaciones como las de la Academia Americana de Dermatología en 2004 (3), siendo los siguientes:

- Características esenciales:
 - Prurito
 - Eccema de morfología típica según la edad
- Características importantes:
 - Edad de inicio precoz
 - Atopia
 - Piel seca
- Características asociadas:
 - Respuesta vascular atípica, queratosis, ictiosis, cambios peri-orbitarios, liquenificación, excoriaciones...

Más recientemente, otros autores (4) distinguen distintos fenotipos de la DA:

- Inicio en la infancia y resuelta en la infancia
- Inicio en la infancia con eccema severo persistente
- Inicio en la adolescencia o vida adulta, con eccema leve a moderado
- Inicio en la adolescencia o vida adulta con eccema persistente severo
- IgE positiva para alergenios alimentarios o aero-alergenios (extrínseca)
- No IgE mediada (intrínseca)
- DA con infección/ colonización por *S. aureus*
- DA con historia de infecciones virales diseminadas (ej. *eccema herpeticum*)

Además de los datos clínicos, en el diagnóstico de la enfermedad, se debe llevar a cabo un estudio alergológico con aero-alergenios y alergenios alimentarios cuando haya sospecha clínica, con el fin de determinar en lo posible la etiopatogenia de la enfermedad.

El resultado de las pruebas cutáneas mediante *prick* test y la determinación de IgE específica, debe ser siempre correlacionado con las manifestaciones clínicas, para no dar lugar a interpretaciones erróneas, o a la instauración de dietas innecesarias o mediadas de evitación ineficaces.

Las pruebas epicutáneas con alergenios ambientales y alimentarios tienen el problema actual de que existen variaciones en reproducibilidad, concentración y estandarización de los extractos alergénicos.

Pese a ello, diversos autores como Darsow et al., (5) han observado que el parche muestra una mayor especificidad que el *prick* y la IgE en la DA, siendo los ácaros del polvo, pólenes de Gramíneas, epitelios de perro y gato, los principales alergenios implicados.

El mayor porcentaje de parches positivos ocurre en aquellos pacientes con lesiones de dermatitis atópicas más graves, o en zonas descubiertas de la piel, como la cara, especialmente párpados, cuello, manos, y que se encuentran sensibilizados a los ácaros del polvo.

Pese a los problemas actuales de validación, la realización de pruebas epicutáneas es necesaria, y puede completar el estudio alérgico, especialmente en aquellos pacientes con *prick* test e IgE específica negativa para alergenios.

Así, Darsow et al., (5), observaron que hasta un 7% de pacientes con DA y pruebas negativas con *prick* test e IgE específica a aero-alergenios, presentaba una prueba epicutánea positiva con dichos aero-alergenios, por lo que si no se realizan las pruebas epicutáneas, pueden diagnosticarse pacientes como DA intrínsecas de forma errónea, y no realizar las medidas de evitación adecuadas o la inmunoterapia necesaria.

Se ha postulado que en los pacientes con alergia a ácaros del polvo pueden existir dos vías distintas de sensibilización. Si el paciente no tiene historia de eccema atópico, la vía inicial de sensibilización es la vía respiratoria, con la desviación hacia un fenotipo Th2 y la síntesis de IgE. Estos pacientes tendrán las pruebas cutáneas *prick* test y la determinación de IgE específica positivas para ácaros.

Existe una segunda vía, y es que la sensibilización alérgica a los ácaros, se inicie a través de la piel, especialmente en aquellos pacientes con defectos en la integridad de la barrera cutánea, induciéndose en éstos una respuesta inmune celular de tipo retardado. En este segundo caso, la determinación de IgE específica y las pruebas de lectura inmediata cutánea serían negativas, pudiendo tener las pruebas epicutáneas positivas.

Tratamiento

El abordaje terapéutico en la DA es complejo y multifactorial (6). El primer paso es la educación del paciente y su familia, sobre la naturaleza crónica de la enfermedad y la necesidad del cuidado diario de la piel y la aplicación de las diferentes terapias tópicas.

La adecuada hidratación de la piel permite la aplicación de los corticoides tópicos y de los inhibidores de la calcineurina como tratamiento de primera elección.

En la Tabla 1 se detallan los distintos tratamientos básicos en la DA.

En caso de DA refractarias al tratamiento, o con complicaciones asociadas, se deben añadir otras terapias como los antibióticos, los corticoides tópicos sistémicos, diferentes terapias inmunosupresoras y la fototerapia.

En la Tabla 2 se detallan los tratamientos de la DA severa.

Tabla 1. Cuidados diarios y tratamientos tópicos y coadyuvantes para la piel atópica

Fármaco	Acción	Efectos adversos
Emolientes, hidratantes	Reparan la barrera cutánea	
Corticoesteroides tópicos	Respuesta antiinflamatoria	Atrofia cutánea, estrías, rosácea, supresión del eje hipofisario
Inhibidores tópicos de la calcitoinia	Respuesta antiinflamatoria	Quemazón, picor, eritema
Probióticos	Pueden ayudar a restaurar la flora saprofita	
Baños de lejía	Disminuyen presencia de MO en la piel (<i>Staphylococcus aureus</i>)	
Vitamina D	Mejora barrera cutánea	Hipercalcemia, náuseas, vómitos
Antihistamínicos	Calman el prurito, sedantes	Somnolencia

Tabla 2. Tratamientos en la DA severa

Fármaco	Acción	Efectos adversos
Antibióticos	Tratan las infecciones cutánea	Variables
Corticoides sistémicos	Respuesta antiinflamatoria	Dolor abdominal aumento riesgo de infección, alteraciones hormonales, osteoporosis, obesidad
Azatioprina	Inmunosupresor	Mielosupresión, LEM, alteraciones abdominales
Ciclosporina	Inmunosupresor	Dolor abdominal, parestesis, hipertensión, nefrotoxicidad hipertricosis
Metotrexate	Inmunosupresor	Naúseas, hepatitis
Interferon γ	Inhibe la respuesta Th2	Cuadro seudogripal
Fototerapia	Inhibe células de Langerhans, efecto antimicrobiano	Envejecimiento, tumores cutáneos

Además de estos tratamientos, en los últimos años se están desarrollando diversos esquemas de inmunoterapia así como de tratamientos biológicos, que actúan a diferentes niveles dentro de la respuesta inmune adaptativa como:

- Terapia anti-IgE (Omalizumab)
- Lin B (Rituximab)
- Lin T (Efalizumab, Alefacept)
- Inhibición del receptor IL-4 (Pitrakinra)
- Inhibición de IL-13
- Anti-IL-5 (Mepolizumab)
- Anti-IL-31
- Anti-IL22
- Antagonistas del receptor de la IL-17 (Ixekinumab)

Inmunoterapia con alergen respiratorio como tratamiento de la Dermatitis Atópica

La inmunoterapia (IT) es un tratamiento, que tiene como objetivos:

- Reprogramar el sistema inmune
- No responder a los alergen pero si a las amenazas reales para el organismo
- Cambio del perfil fenotípico Th2 del paciente alérgico, a un perfil no alérgico Th1, a través de las células reguladoras T Treg

El paciente candidato ideal para este tipo de tratamiento, sería aquel con sensibilización alérgica demostrada a ácaros del polvo y exacerbación de la enfermedad alérgica tras la exposición al alérgeno.

En el meta-análisis llevado a cabo por Bae et al., (7), se observa una mejora de los síntomas de la dermatitis atópica en el grupo tratado con inmunoterapia frente a placebo, con una OR= 5,35 con un intervalo de confianza al 95% de 1.6 a 17.7.

En la Tabla 3 se pueden ver las características del estudio de este meta-análisis.

Tabla 3. Características del estudio de este meta-análisis

Estudio	Alérgeno	Nºpac.	Tipo de IT	Duración meses
Kaufman et al. 1974	Epitelios, ácaros, hongos y pólenes	52 (26,26)	SCIT	24
Warner et al 1978	Ácaros	20 (9,11)	SCIT	18
Glover et al 1982	Ácaros	24 (13,11)	SCIT	8
Leroy et al 1993	Ácaros	23	SCIT	4
Galli et al 1994	Ácaros	34	SLIT	36
Silny et al 2006	Ácaros, epitelios y polen	20 (10,10)	SCIT	12
Pajno et al 2007	Ácaros	56 (28,28)	SLIT	18
Novak et al 2012	Ácaros	168 (112, 56)	SCIT	18

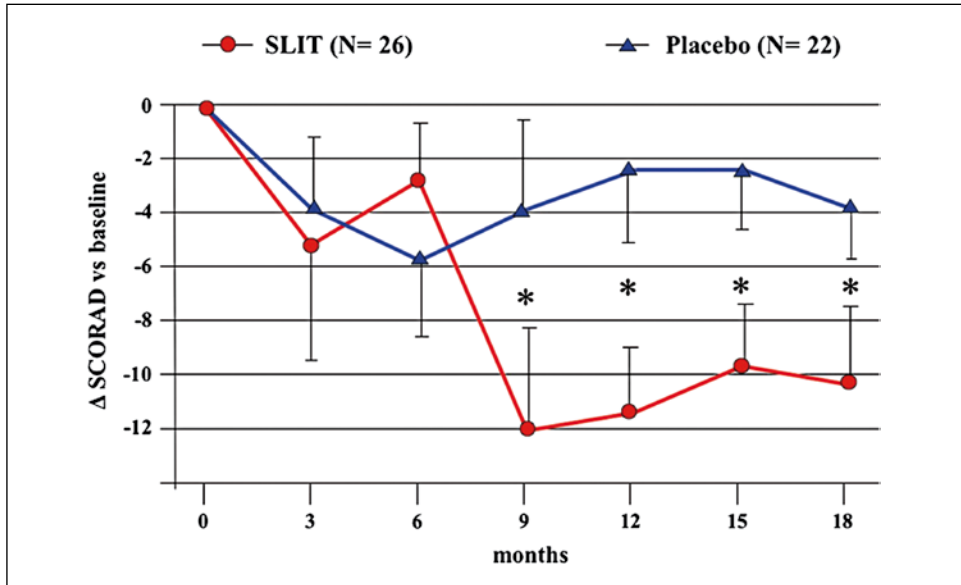
De los estudios realizados con IT sublingual, destaca el estudio de Pajno et al., (8) que se llevó a cabo en 56 pacientes (de 5 a 16 años), con dermatitis atópica y sin patología respiratoria ni alergia a alimentos.

Las características de los pacientes fueron las siguientes:

- SCORAD basal > 7,
- Dos grupos de tratamiento SLIT o placebo,
- SLIT con ácaros de polvo, mezcla de Dermatofagoides con una concentración de 4,3µg/mL Der p 1 y 3.5µg/mL Der f 1,
- La dosis de mantenimiento es 5 gotas del vial 3, tres veces por semana, durante 18 meses
- Se evaluó cada 3 meses, el SCORAD, la escala visual analógica y consumo de medicación de rescate.

Se observó una mejoría significativa en el grupo activo de SLIT con respecto a la puntuación SCORAD, con respecto al grupo placebo como se puede ver en la Figura 2.

Figura 2. Reducción del SCORAD en el grupo activo frente al placebo



Otro estudio importante realizado por Novak y et al., (9) con inmunoterapia subcutánea con ácaros, se llevó a cabo en 168 pacientes adultos con dermatitis atópica sensibilizados a ácaros del polvo y con reactivación de los brotes tras la exposición alérgica.

El esquema del tratamiento era el siguiente:

- Fase de inicio:
 - Semana 1: 0.2 Vial 1 (10 DDP/mL)
 - Semana 2: 0.5 Vial 1
 - Semana 3: 0.2 Vial 2 (100DDP/mL)
 - Semana 4: 0.5 Vial 2
- Fase de mantenimiento:
 - 0.5 ml vial 2, cada 6 semanas durante 12 meses

Los resultados que se observaron fueron los siguientes:

- En el subgrupo de pacientes con DA severa (SCORAD > 50) hubo una mejoría clínica significativa en la reducción del SCORAD (un 18%) ($p = 0.02$) comparado con el grupo placebo
- La frecuencia de reacciones adversas fue similar en ambos grupo.
- La mayoría de las reacciones adversas fueron locales y leves-moderadas

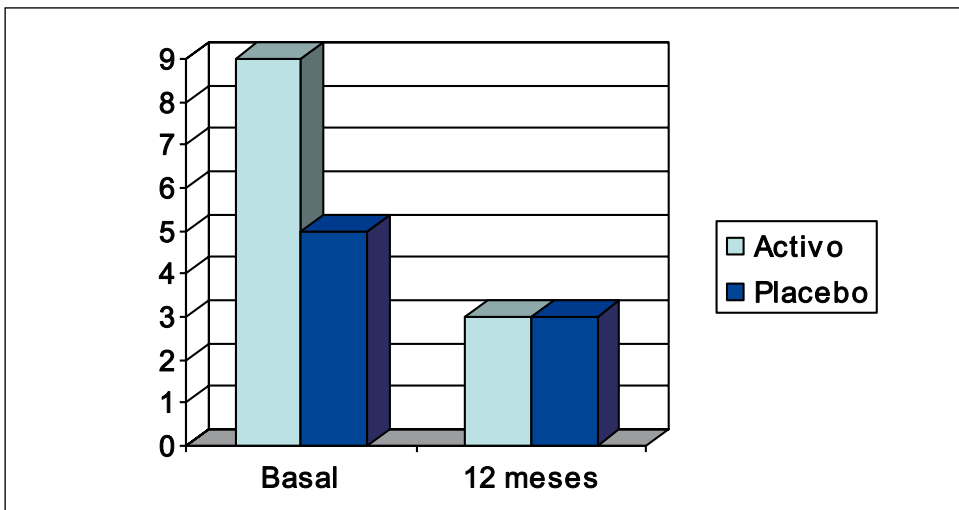
Con inmunoterapia subcutánea, cabe destacar en los últimos años el estudio de Sánchez Caraballo et al, (10) sobre cambios clínicos e inmunológicos en pacientes con DA y alergia a ácaros. Se trata de un estudio abierto, randomizado, controlado con placebo en 60 paciente tanto adultos como pediátricos (de 3-25 años) con DA.

El extracto de IT utilizado era un extracto de ácaros polimerizado y despigmentado, (Der p1/Der f), 0,5 ml mensualmente.

Al año se observaba en el grupo activo una reducción de porcentaje de pacientes con SCORAD > 40, así como una reducción significativa del uso de inmunosupresores tópicos como se puede ver en la siguiente gráfica

En la Figura 3 se observa la disminución del porcentaje de pacientes con SCORAD > 40 en grupo activo y placebo en el momento basal y al año de tratamiento.

Figura 3. disminución del porcentaje de pacientes con SCORAD > 40 en grupo activo y placebo en el momento basal y al año de tratamiento



Conclusiones

1.- La hipersensibilidad a los alérgenos respiratorios está implicada en la DA ya que:

- En un 75% de las DA se encuentra sensibilización alérgica
- Se asocia a otras enfermedades alérgicas y forma parte de la marcha atópica
- Hay exacerbaciones de la DA estacionales o por exposición al alérgeno respiratorio
- Se encuentra estudio alérgico positivo y con correlación clínica, mediante determinación de IgE y realización de pruebas cutáneas tanto prick test como epicutáneas

2.- Si es posible inducir la tolerancia a alérgenos respiratorios en DA:

En pacientes seleccionados con DA moderadas-severas, alergia a ácaros del polvo y exacerbación de la DA tras la exposición al alérgeno, la inmunoterapia con ácaros del polvo puede mejorar el curso de la DA.

Los estudios realizados hasta la fecha actual, permiten dar un grado de recomendación B, con un nivel de evidencia 2a.

El tratamiento actual de la DA está orientado hacia el alivio sintomático de esta enfermedad, con remisiones a corto plazo y una tasa nada despreciable de efectos adversos asociados a la medicación.

Una aproximación diferente para los próximos años, puede ser multifactorial, abordando los dos elementos patogénicos claves en la DA como la disfunción del sistema inmune y la alteración de la barrera cutánea a través de la Inmunoterapia con alérgenos.

El tratamiento inmunomodulador, puede llevar a una remisión clínica de la enfermedad a largo plazo, y a una disminución en la necesidad de tratamientos sintomáticos.

Bibliografía

1. Lee J., Park C.O., Lee K.H. Specific Immunotherapy in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015; 7(3): 221-229.
2. Guttman-Yassky E, Dhingra N, Leung D.Y.M. New era of Biological Therapeutics in Atopic Dermatitis. *Exp Opin Biol Ther.* 2013; 13 (4): 1-13.
3. Hanifin K, Cooper K.D, Ho D.C. et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004; 50: 391- 404.
4. Leung D.Y.M., Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: Shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 769-79
5. Darsow U., Laifaoui J, Kerschenlohr K, et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy* 2004; 59: 1318-25.
6. Schneider L., Tilles S., Lio P, et al. Atopic dermatitis: A practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 295-9.
7. Bae J.M., Choi Y.Y., Park C.O., Lee K.H. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 110-7.
8. Pajno G.P., Caminiti L., Vita D., et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 164-170.
9. Novak N, Bieber T, Hoffmann M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 925-31.
10. Sánchez-Caraballo, J.M., Cardona-Villa R. Clinical and Immunological Changes of Immunotherapy in Patients with Atopic Dermatitis: Randomized Controlled Trial. *ISRN Allergy* 2012, Article ID 183983.