

Expertos Invitados

● URTICARIA AUTOINMUNE

Columnista Experto de SIIC
Dr. Malcolm W. Greaves

MD, PhD, FRCP, Londres, Reino Unido

Introducción

A menudo se reconoce la participación funcional de los autoanticuerpos dirigidos contra epitopes expresados en la cadena alfa del Fc epsilon R1 (FcεR1) o, menos frecuentemente, contra la IgE en un subgrupo de pacientes con urticaria crónica "idio pática".¹⁻³

El 28% de 78 pacientes con urticaria crónica tuvieron autoanticuerpos contra FcεR1 y el 9% presentó autoanticuerpos contra la IgE liberadores de histamina.⁴ Un estudio reciente en niños con urticaria crónica sugiere una incidencia simi lar.⁵ Los enfermos con urticaria autoinmune generalmente tienen enfermedad más grave y resistente al tratamiento; si bien los antihistamínicos H1 tienen un papel importante en la terapia, es común que se requieran dosis más altas que las recom endadas o terapias inmunomoduladoras en casos seleccionados.

Este punto ha sido tema de revisiones más amplias.^{6,7} Sin embargo, aún quedan varios aspectos por resolver y problemas que plantean desafíos en relación con la patogenia, diagnóstico y tratamiento de la urticaria autoinmune; los más importante s se discutirán brevemente a continuación.

¿Por qué en casi el 50% de los pacientes con urticaria crónica idiopática no se detectan autoanticuerpos?

La urticaria es causada por la desgranulación de las células cebadas en la dermis. La apariencia clínica e histológica de las lesiones cutáneas en la urticaria crónica idiopática es indicadora de una reacción de fase tardía,^{8,9} fenómeno que su giere la participación de citoquinas, quimioquinas y mediadores lipídicos derivados de células cebadas y basófilos en la patogenia de la roncha. El prurito –síntoma principal de la urticaria– más probablemente sea consecuencia de la liberación de histami na de las células cebadas; de allí la mayor eficacia de los antihistamínicos H1 sobre el prurito en comparación con la roncha, en la urticaria crónica. Cualquier mecanismo propuesto debe considerar estos cambios patológicos esenciales. Cabe la posibilida d de que los autoanticuerpos contra el receptor de alta afinidad de la IgE sean responsables de la mayoría o de todos los casos de urticaria crónica idiopática y que nuestros métodos de detección carezcan de la sensibilidad necesaria para identificarlos en al menos un 50% de los enfermos. Sin embargo, al aumentar la sensibilidad de la prueba estándar de liberación de histamina de basófilos *in vitro* mediante la utilización de interleuquina (IL) 3 no se eleva la proporción de sueros positivos¹⁰ (los sueros negativos no se tornan positivos). La sustitución de células cebadas dérmicas humanas por basófilos no se asoció, en nuestras manos, con mayor positividad de los sueros⁴ aunque Asero¹¹ refirió que las células ceb adas de dermis humana eran más sensibles que los basófilos humanos. La asociación entre urticaria crónica idiopática con enfermedad tiroidea autoinmune se reconoce desde mucho tiempo atrás y se ha propuesto un síndrome de enfermedad tiroidea autoinmune y urticaria crónica.¹² Entre 182 pacientes con urticaria c rónica idiopática, 36 presentaron autoanticuerpos microsomales tiroideos o niveles anormales de hormona estimulante de tiroides en plasma;¹³ además existe marcada cosegregación de estos pacientes con prueba positiva del suero autólogo, fenómen o que indica urticaria autoinmune.¹³ Si bien estos anticuerpos no parecen ser patogénicos¹⁴ y la mayoría de los enfermos son eutiroideos, se sugirió que el tratamiento con L-tiroxina es eficaz en suprimir la urticaria y en la dismin ución de los anticuerpos antitiroideos.¹⁵

También merece considerarse la posibilidad de otros mediadores circulantes además de la participación de autoanticuerpos, en algunos pacientes. Previamente publicamos que el suero de aproximadamente el 10% de los enfermos ocasionaba liberación de histamina de células cebadas de dermis pero no de basófilos.^{16,17} Este factor liberador de histamina específico de células cebadas, de más de 30 kD, no parece ser una inmunoglobulina y sólo ha sido caracterizado parcialmente.¹⁷

¿Cuál es el significado de los autoanticuerpos anti-FcεR1 inmunorreactivos –pero no funcionales– en algunos enfermos con urticaria autoinmune?

Hay autoanticuerpos no funcionales anti-FcεR1 en pacientes con una variedad de patologías autoinmunitarias, en sujetos con urticarias físicas, en enfermos con urticaria crónica idiopática y ocasionalmente en individuos sanos.^{4,18} Sin embargo, además de no inducir la liberación de histamina, estos autoanticuerpos no funcionales son predominantemente IgG, subtipos IgG2 e IgG4, en contraste con los anticuerpos liberadores de histamina de la urticaria crónica, que pertenecen a los subtipos IgG1 e IgG3.¹⁹ Aún no se sabe qué es lo que los torna inactivos. Posiblemente tenga que ver la incapacidad de activar el complemento y otros factores relacionados con la geometría de la unión.¹⁹

Significado clínico de la urticaria autoinmune

El paciente típico con urticaria crónica "idiopática" busca ayuda profesional de diverso origen, lo cual se asocia con una lista de investigaciones costosas e innecesarias y una variedad de tratamientos sin éxito. La demostración de la etiología auto inmunitaria de la enfermedad ofrece la posibilidad de una explicación razonable al paciente para el caso de una patología desconcertante que no suele remitir, que origina distrés y que en ocasiones se asocia con síntomas y signos preocupantes.

En un número pequeño de pacientes el diagnóstico de urticaria autoinmune también permite un tratamiento eficaz con terapias inmunomoduladoras. Estes se hallan reservadas para enfermos con compromiso sustancial de la calidad de vida²⁰ y con escasa respuesta a las medidas convencionales. La eficacia de la ciclosporina en estos enfermos se basa en información basada en la evidencia.²¹ Los efectos beneficiosos de la inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis y metotrexato están avalados por estudios abiertos.²²⁻²⁴

Diagnóstico de urticaria autoinmune

Prueba del suero autólogo

Estudios clínicos e histológicos cuidadosos fracasaron en demostrar parámetros diagnósticos útiles que pudiesen ser de ayuda para distinguir pacientes con urticaria crónica autoinmune de la forma no autoinmunitaria.^{25,26} Por lo tanto, se intentó con gran esfuerzo utilizar la prueba del suero autólogo como prueba de rastreo de urticaria autoinmune.²⁷ Brevemente, el suero que se obtiene del enfermo durante la fase activa de la enfermedad se inyecta por vía intradérmica en un volumen de 0.05 ml en piel sana de la superficie flexora de antebrazo (figura 1). En sitios adyacentes se efectúan controles con inyecciones intradérmicas de solución salina y de histamina, 10 µg/ml. La respuesta positiva, con lectura a los 30 minutos, consiste en la aparición de una roncha roja al menos 1.5 mm más grande que la que se observa en el sitio de inyección de salina.²⁷ Los estudios histológicos de pruebas positivas de suero autólogo⁸ mostraron gran similitud con las reacciones mediadas por IgE, en su fase tardía. La sensibilidad y la especificidad de esta prueba en la detección de urticaria autoinmune son cercanas al 80% en cada caso. Mediante el ensayo *in vitro* de liberación de histamina de basófilos como referencia, la prueba mostró ser una herramienta razonablemente confiable y útil en la pesquisa de sueros con autoanticuerpos positivos.



Recientemente se propuso una prueba de rastreo alternativa en virtud de la observación de que los sueros de pacientes con urticaria crónica idiopática y prueba positiva del suero autólogo, cuando se incuban con basófilos de un dador atópico, originan la expresión de CD63 de los basófilos blanco.²⁸ Este efecto específico ofrece la posibilidad de una prueba de rastreo para urticaria crónica autoinmune en base a una técnica objetiva *in vitro*.

Estudios confirmatorios in vitro

Tal como se indicó (véase más arriba) los autoanticuerpos anti-FcεR1 inmunorreactivos (no liberadores de histamina) se detectan en el suero de individuos sanos, como también en enfermedades del tejido conectivo y en otros tipos diferentes de urticaria. Por lo tanto, los inmunoensayos para urticaria autoinmune han sido ampliamente abandonados por su escasa especificidad.²⁹

El diagnóstico de urticaria autoinmune puede confirmarse por la demostración de liberación de histamina (u otro reactante) de los basófilos blanco o de las células cebadas de la dermis. Los basófilos humanos dadores deberían ser tratados con ácido láctico o para remover la IgE –estas células deberían detectar todos los autoanticuerpos anti-FcεR1– y sensibilizados con IgE de manera tal de detectar autoanticuerpos anti-IgE presentes en una minoría de enfermos con urticaria autoinmune. El ensayo puede hacerse más sensible a través de la inclusión de IL-3 en el medio de incubación. Varios laboratorios ofrecen actualmente la prueba de liberación de histamina de basófilos comercialmente y debido a que los autoanticuerpos de tipo IgG anti-FcεR1 y anti-IgE son estables a temperatura ambiente, las muestras de suero pueden ser enviadas por correo.

Tratamiento de la urticaria autoinmune

Este punto ha sido recientemente revisado.⁶ Luego de efectuar el diagnóstico, los pacientes con urticaria autoinmune deberían ser inicialmente tratados de la misma forma que los enfermos con urticaria crónica no autoinmunitaria. Esto incluye el uso de antihistamínicos H1 no sedantes en las dosis recomendadas y en esquemas de dos veces por día. Es importante determinar los períodos del día o de la noche en los cuales el paciente está con más síntomas con la finalidad de efectuar el ajuste fino de la medicación antihistamínica según los requisitos individuales del enfermo. La mayoría de los pacientes tiene prurito máximo por la noche,²⁵ de forma tal que es útil un antihistamínico sedante como hidroxicina en dosis de 10 a 25 mg.

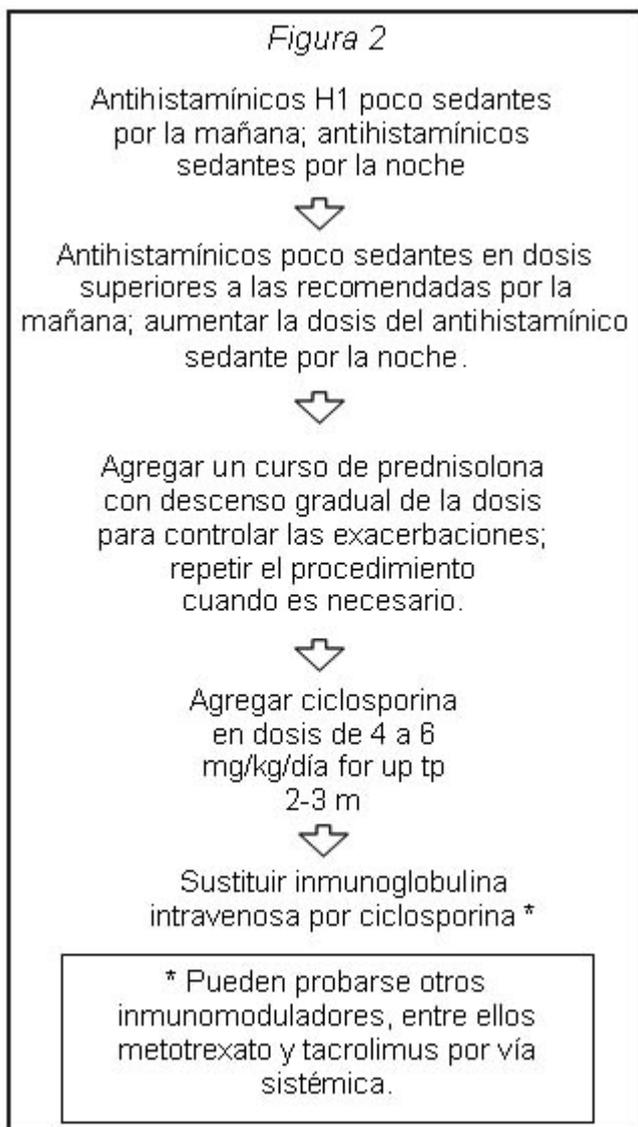
El enfermo debe ser alertado sobre la posibilidad de que se produzcan trastornos de la función cognitiva al día siguiente aun cuando no existan manifestaciones obvias de sedación. La terapia farmacológica siempre debe acompañarse de consejos relacionados con modificaciones del estilo de vida, entre ellas evitar el agotamiento, el alcohol y las prendas ajustadas. Muy frecuentemente,

los pacientes no responden a estas recomendaciones. En este caso pueden indicarse dosis más altas de los antihistamínicos o sedantes, por ejemplo, fexofenadina en dosis de 360 mg por día; esta dosis no se asocia con sedación.³⁰ También puede agregarse doxepina en dosis de 10 a 30 mg a la hidroxicina que se administra por la noche. La doxepina, un fuerte antihistamínico H₁ (775 veces más potente que difenhidramina), además de sus acciones antidepressivas más conocidas, puede usarse con cautela en los pacientes de edad avanzada. Es segura y eficaz, incluso en pacientes ancianos y en enfermos con insuficiencia renal leve a moderada siempre y cuando no se la interrumpa abruptamente.³¹

No es infrecuente encontrar pacientes que se controlan bien con estas medidas pero en quienes aparecen exacerbaciones ocasionales muy intensas, muy a menudo desencadenadas por factores ocupacionales o económicos.³² Estos episodios suelen manejarse mejor con corticoides por vía oral con descenso posterior de la dosis.³² La prednisolona en dosis de 30 mg diarios, durante 5 días y con descenso gradual habitualmente es eficaz en estas circunstancias; luego el enfermo puede continuar nuevamente con su esquema regular de antihistamínicos.

Una minoría de pacientes no responde a estas opciones. En sujetos seleccionados con compromiso sustancial de la calidad de vida, en quienes las medidas más conservadoras no fueron satisfactorias, debería considerarse el tratamiento inmunomodulador. Un estudio a doble ciego controlado con placebo mostró que la ciclosporina oral es eficaz.²¹ Cuando se la administra en dosis de 5 a 6 mg/kg/día alivia el prurito en el transcurso de unos pocos días y es útil en la supresión de las ronchas en la mayoría de los enfermos. Usualmente se la administra durante 3 a 4 meses en primera instancia en combinación con antihistamínicos, como se describió previamente. Cuando se la interrumpe, alrededor de un tercio de los pacientes sigue en remisión; un tercio recae pero puede controlarse con antihistamínicos en dosis convencionales. En el tercio restante, la reaparición de los síntomas obliga a reiniciar el tratamiento. En todos los pacientes en quienes se indica tratamiento inmunosupresor debe asegurarse que la función renal, el perfil de lípidos y la presión arterial sean normales; estos parámetros deben monitorearse durante la terapia.

Los pacientes con historia personal o familiar de cáncer o patologías precancerosas no son aptos para este tipo de tratamiento. Otras medidas inmunosupresoras que pueden tenerse en cuenta incluyen tacrolimus, inmunoglobulina intravenosa (0.4 g/kg/día durante 4 días), plasmaféresis y metotrexato.^{22-24,33} El entusiasmo inicial que se prestó al montelukast –un antagonista de los leucotrienos– en urticaria crónica³⁴ no fue sustentado en estudios clínicos posteriores.³⁵ Un algoritmo de tratamiento que ejemplifica lo señalado se ilustra en la figura 2.



Conclusión

El papel patogénico de los autoanticuerpos anti-FcεR1 y anti-IgE en urticaria crónica se acepta desde hace tiempo aunque todavía quedan varios aspectos por resolver. Se establecieron guías de diagnóstico en urticaria crónica,^{36,37} pero el diagnóstico de la urticaria crónica autoinmune sigue siendo un gran escollo difícil de salvar. La prueba de suero autólogo se caracteriza por poseer sensibilidad y especificidad moderadas; es un indicador de la presencia de factores circulantes vasoactivos y frecuentemente es positiva en pacientes con intolerancia a los antiinflamatorios no esteroides (AINE);³⁸ se propuso que la prueba podría no detectar la reactividad autoinmune latente. En el ámbito clínico se necesitan con urgencia pruebas *in vitro* menos complicadas que los ensayos de liberación de histamina de basófilos o de células cebadas y se requieren estudios de mapeo de epitopes con especificidad antigénica de subtipo de IgG antes de que se introduzcan en la práctica in unoensayos clínicamente útiles.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

BIBLIOGRAFÍA

1. Hide, M, Francis DM, Grattan CEH et al. Autoantibodies against the high affinity IgE receptor as a cause for histamine release in chronic urticaria. N Eng J Med 1995; 332:1599-1604.
2. Fiebiger E, Maurer D Holub H et al. Serum IgG autoantibodies directed against the ϵ chain of FcεR1: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of urticaria patients. J Clin Invest 1995; 96:2606-2612.
3. Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP et al. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1997; 99:461-465.

4. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, et al. Classification of anti-FcεR1 and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:492-499.
5. Brunetti L, Francavilla R, Minellio VL et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:922-927.
6. Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3:363-368.
7. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114.
8. Grattan CEH, Boon AP, Eady RA, Winkelmann RK. The pathology of the autologous serum skin test response in chronic urticaria resembles IgE mediated late phase reactions. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1999; 93:198-204.
9. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, Kay AB, Kaplan AP. Th1/Th2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen induced late phase cutaneous reaction. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:694-700.
10. Ferrer M, Luquin E, Kaplan AP. IL-3 effect on basophils histamine release upon stimulation with chronic urticaria sera. *Allergy* 2003; 58:802-807.
11. Asero R, Lorin M, Chong SU, Zuberbier T, Tedeschi A. Assessment of histamine releasing activity of sera from patients with chronic urticaria showing positive autologous skin test on human basophils and mast cells. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1111-1114.
12. Leznoff A, Sussman FL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:66-71.
13. O'Donnell BF, Francis DM, Swana GT et al. Thyroid and non-organ specific autoimmunity in chronic urticaria. *British Journal of Dermatology* 2005 (in press).
14. Tedeschi A, Lorini M, Asero R. Anti-thyroid peroxidase IgE in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:467-468.
15. Aversano M, Caiazzo P, Iorio G et al. Improvement of chronic idiopathic urticaria with L-thyroxine: a new TSH role in the immune response. *Allergy* 2005; 60:489.
16. Nimii N, Francis DM, Kermani F et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996; 106:1001-1010.
17. Kermani F, Nimii N, Francis DM et al. Characterisation of a novel mast cell-specific histamine releasing activity in chronic idiopathic urticaria. *J Invest Dermatol* 1995; 105:452 (Abs).
18. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-Fc epsilon R1 alpha autoantibodies in autoimmune mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest* 1998; 101:243-251.
19. Soundararajan S, Kikuchi Y, Kusumam J, Kaplan AP. Functional assessment of pathogenic IgG subclasses in chronic autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:822-829.
20. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J et al. Impact of chronic urticaria on quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 136:553-556.
21. Grattan CEH, O'Donnell BF, Francis DM, Nimii N, Barlow RJ, Seed PT, Greaves MW. Randomised double blind study of cyclosporine in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1991; 143:365-372.
22. O'Donnell BF, Barr RM, Kobza Black A et al. Intravenous immunoglobulin in chronic autoimmune urticaria. *Br J Dermatol* 1998; 138:101-106.
23. Grattan CEH, Francis DM, Slater NGP et al. Plasmapheresis for severe unremitting chronic urticaria. *Lancet* 1992; 339:1078-1080.
24. Gach JE, Sabroe RA, Greaves MW, Black AK. Methotrexate-responsive chronic idiopathic urticaria: a report of two cases. *Br J Dermatol* 2001; 145:340-343.
25. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM et al. Chronic idiopathic urticaria: comparison of clinical features of patients with and without anti-FcεR1 or anti-IgE autoantibodies. *J Amer Acad Dermatol* 1999; 40:443-450.
26. Sabroe RA, Poon E, Orchard G et al. Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patients with and without anti-FcεR1 or anti-IgE autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:484-493.
27. Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM et al. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140:446-452.
28. Gyimesi E, Sipka S, Danko K et al. Basophil CD63 expression assay on highly sensitized atopic donor leukocytes – a useful method in chronic autoimmune urticaria. *Br J Dermatol* 2004; 151:388-396.
29. Kikuchi Y, Kaplan AP. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:1056-1062.
30. Vermeeren A, O'Hanlon JF. Fexofenadine's effects alone and with alcohol on actual driving and psychomotor performance. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:306-311.
31. Goldsobel AB, Rohr AS, Siegel SC et al. Efficacy of doxepin in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:867-873.
32. Kaplan AP. Chronic urticaria and angioedema. *New Eng J Med* 2002; 346:175-179.
33. Kessel A, Bamberger E, Toubi E. Tacrolimus in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria: an open label prospective study. *J Amer Acad Dermatol* 2005; 52:145-148.
34. Erbagci Z. The Leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a single blind placebo controlled cross-over clinical study. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:484-488.
35. Di Lorenzo G, Pacor ML, Pasquale M et al. Randomised placebo controlled trial comparing desloratidine and montelukast in monotherapy and desloratidine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:619-625.
36. Bindslev-Jensen C, Finzi A, Greaves MW et al. Chronic urticaria: diagnostic recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14:175-180.
37. Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L. Definition classification and routine diagnosis of urticaria: a consensus report. *J Invest Dermatol (symposium proceedings)* 2001; 6:123-127.
38. Erbagci Z. Multiple NSAID intolerance in chronic idiopathic urticaria is correlated with delayed pronounced and prolonged

● TELAS CON FILAMENTOS DE PLATA EN EL TRATAMIENTO DE LA DERMATITIS ATÓPICA



Columnista Experta de SIIC
Dra. Anke Weidinger

Inter./dermatologist, Munich, Alemania

Introducción

Aparte de otras influencias como los irritantes individuales y generales y los factores alérgicos, se sabe que la colonización por *Staphylococcus aureus* desempeña el papel principal para desencadenar y mantener la dermatitis atópica (DA). El conocimiento acerca del papel fisiopatológico de *S. aureus* en la DA ha aumentado en los últimos años. La comprensión de los mecanismos subyacentes vinculados con la colonización por *S. aureus* en la DA y la identificación de las moléculas que desencadenan la inflamación de la piel influyen de manera importante en el enfoque terapéutico de la enfermedad.¹⁻⁹

Los factores de provocación individuales ejercen un papel importante en la actividad de la enfermedad razón por la cual deben ser diagnosticados en cada paciente en particular.^{7,10} Los factores de provocación también incluyen irritantes exógenos no específicos que afectan la barrera cutánea y conducen a la exacerbación. La interrupción de la función de la barrera cutánea en los pacientes con DA es conocida como uno de los aspectos fisiopatológicos principales de esta entidad.¹¹ Los cambios cualitativos y cuantitativos en la composición de lípidos¹²⁻¹⁴ resultan no sólo en un incremento en la pérdida de agua transepidérmica (PATE),¹⁵ sino también en una mayor susceptibilidad hacia los irritantes externos en la piel afectada y en la no afectada.¹¹ La protección con telas adecuadas puede ayudar a reducir la exposición a los factores exógenos desencadenantes.

Sin embargo, las telas pueden actuar como irritantes potentes, y esto depende de su textura y del material. Por lo tanto, para los pacientes con DA es esencial el uso de prendas adecuadas con telas con bajo potencial irritante. Hasta ahora, las telas de algodón son lo más avanzado dentro de las telas recomendadas para los pacientes con DA y se utilizan con frecuencia en el enfoque terapéutico de la enfermedad.¹⁶ No obstante, es alta la demanda para encontrar telas que se adapten a los individuos con enfermedades cutáneas, especialmente con eccema atópico.

La combinación de la terapia antimicrobiana con telas compatibles en términos de telas biofuncionales es un enfoque innovador y prometedor. Además, una de las metas principales en la terapia de las enfermedades crónicas es la reducción de los efectos adversos.

Los productos de plata se investigaron en forma intensiva en años recientes con atención especial en la curación de heridas. La actividad antibacteriana de la plata es conocida, así como su bajo potencial para producir efectos colaterales.¹⁷⁻¹⁹ A pesar de que los mecanismos antimicrobianos exactos de la plata no están completamente dilucidados, los productos con plata se emplean en forma amplia en distintos campos de la medicina. Actualmente, los materiales con cubierta de plata se utilizan con frecuencia en cirugía (fijación externa), urología (catéter) u odontología.²⁰⁻²²

Las telas de plata ofrecen nuevas modalidades de tratamiento en la DA con dos ventajas clave como la actividad antimicrobiana de amplio espectro y la escasa resistencia a las drogas.²³ Los efectos protectores de las prendas confortables junto con los efectos antibacterianos pueden contribuir con la mejoría clínica de la DA mediante la eliminación de factores desencadenantes importantes.

Telas con filamentos de plata

Las telas con filamentos de plata, actualmente en el mercado (PadyCare R) están compuestas por una micromalla (82% poliamida, 18% lycra) con un entramado de filamentos de plata y con un contenido total de plata del 20%. Se encuentran disponibles en todos los talles, para los lactantes como también para los adultos (figura A). Estos géneros deben estar bien ajustados durante su uso para asegurar la interacción entre la fibra y la piel. Se llevaron a cabo estudios *in vitro* e *in vivo*

con estas telas.²⁴⁻²⁶



Figura A

Actividad antibacteriana

En gran medida, la actividad antibacteriana de la plata no se ha aclarado. Las investigaciones con el tratamiento con AgNO_3 y bacterias demostraron la separación de la membrana citoplasmática de la pared celular. En el centro de las células apareció una región con electroluminiscencia la cual contenía moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN) condensadas. La existencia de elementos de plata y sulfuro en los gránulos electrodensos y en el citoplasma detectados mediante el microanálisis con rayos X sugirieron el mecanismo antibacteriano de la plata: la pérdida de la capacidad de replicación del ADN y la inactivación de la proteína luego del tratamiento con Ag^+ .¹⁷ Los estudios *in vitro* de las telas con filamentos de plata investigadas demostraron una disminución significativa de las bacterias (*S. aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*) como también de *Candida albicans*.

Por el contrario, se encontró que el efecto citotóxico fue comparativamente bajo.²⁶ En una comparación bilateral controlada con placebo el efecto antibacteriano de las telas con filamentos de plata sobre la colonización por *S. aureus* en los sitios afectados se evaluó en los pliegues de ambos codos. En 15 pacientes con diagnóstico de DA localizada, estas telas con filamentos de plata demostraron una actividad antibacteriana potente que se acompañó de una mejoría en la gravedad clínica del eccema atópico superior a la del algodón.²⁴ Las telas con filamentos de plata indujeron una reducción significativamente mayor de *S. aureus* ya a los dos días luego del inicio del tratamiento con las telas que perduró durante toda la fase de la terapia (figuras 1 y 2). La comparación entre las telas con filamentos de plata y los sitios

tratados con algodón revelaron una disminución significativa en la colonización por *S. aureus* en el día 7 ($p = 0.002$) y en el momento del control (día 14; $p < 0.05$) en el sitio tratado con las telas con filamentos de plata. Al inicio, como también al segundo día, no se pudo observar una diferencia significativa entre las dos modalidades terapéuticas (figura 3).

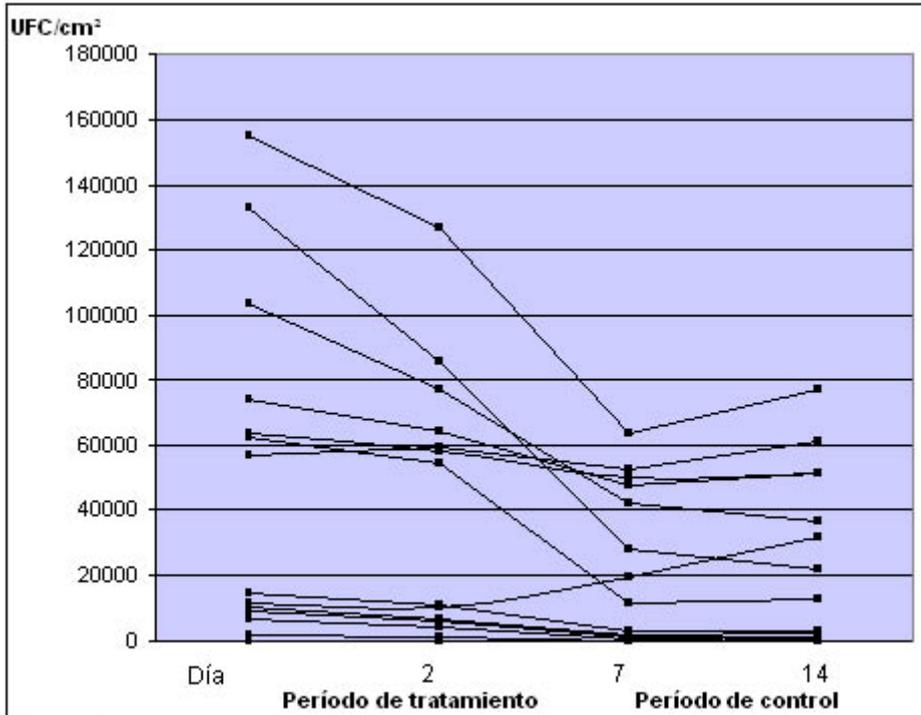


Figura 1

Figura 1.

Colonización bacteriana por *S. aureus* en los sitios afectados en contacto con las telas con filamentos de plata (pliegue del codo derecho) en los diferentes momentos de la evaluación: días 0, 2, 7 y 14. Los resultados de la colonización por *S. aureus* en los 15 pacientes se expresaron en UFC/cm².

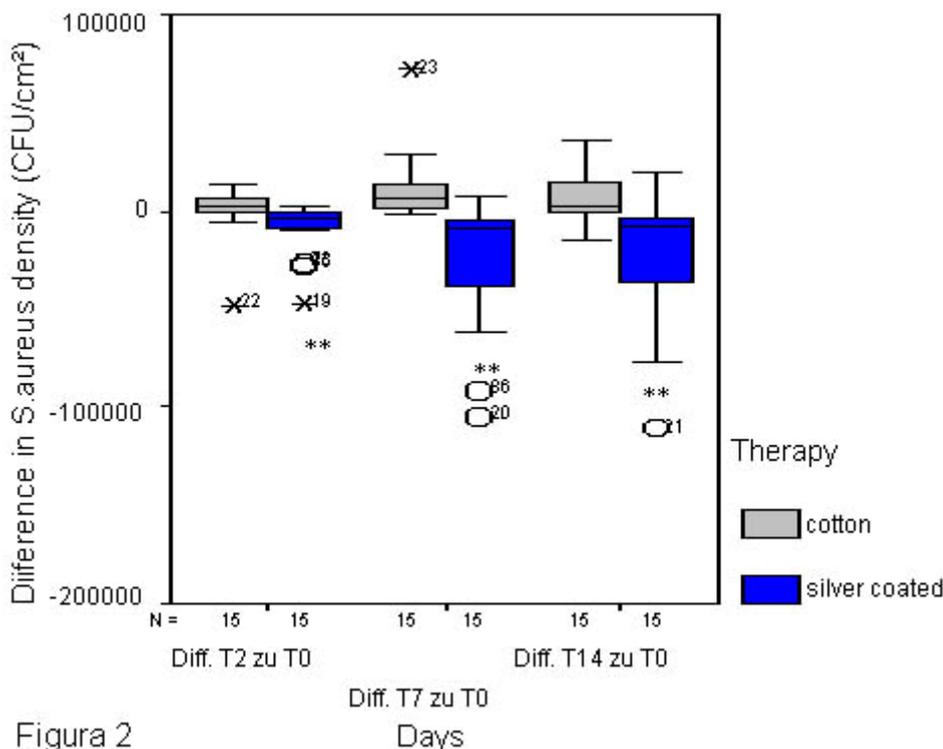


Figura 2

Figura 2.

Diferencia en la densidad de *S. aureus* dentro de los sitios afectados en contacto con las telas con filamentos de plata (pliegue del codo derecho) y en contacto con el algodón (pliegue del codo izquierdo) en pacientes con DA durante el período estudiado (día 0 vs.

días 2, 7 y 14), expresada en UFC/cm². La reducción de *S. aureus* fue altamente significativa en los días 2, 7 y 14 en los sitios en contacto con las telas con filamentos de plata (pliegue de codo derecho) (**p < 0.01) comparado con el momento del inicio del estudio (día 0). En los sitios en contacto con el algodón no se observaron diferencias significativas. O * valores extremos fuera del alcance del análisis estadístico.

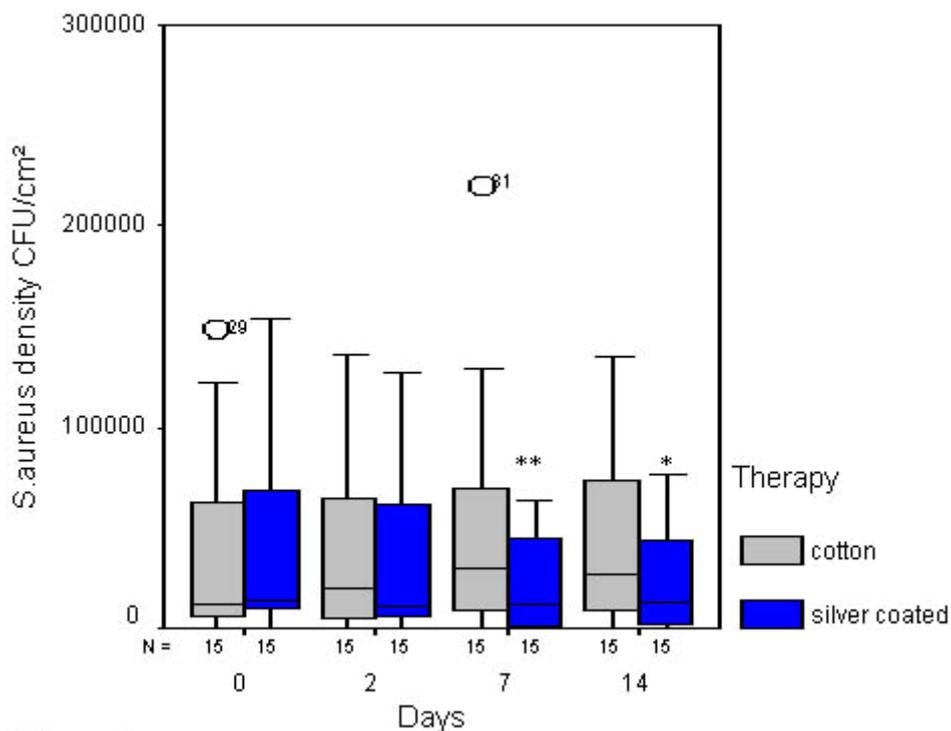


Figura 3

Figura 3. Diferencia en la densidad de *S. aureus* entre los sitios en contacto con las telas con filamentos de plata (pliegue del codo derecho) y aquellos en contacto con el algodón (pliegue del codo izquierdo) en pacientes con DA durante el período estudiado (día 0, 2, 7 y 14), expresada en UFC/cm². La colonización por *S. aureus* fue significativamente menor en los días 7 y 14 en los sitios en contacto con las telas con filamentos de plata (pliegue de codo derecho) (*p < 0.05; **p < 0.01) comparados con el algodón. O * valores extremos fuera del alcance del análisis estadístico.

Incluso 7 días después de la finalización del tratamiento, la densidad de *S. aureus* fue significativamente menor en comparación con el momento del inicio del estudio o con el algodón, lo cual demuestra un efecto prolongado en la reducción del estafilococo observada durante el período de uso activo. Esto contrasta con los efectos observados con la tinción de violeta de genciano antiestafilocócica, donde la interrupción del tratamiento produjo la recolonización subsiguiente inmediata.²⁷ Estos hallazgos podrían indicar que el uso nocturno de las telas con filamentos de plata puede ser capaz de sostener la disminución constante de *S. aureus*. En la comparación bilateral, la reducción de *S. aureus* fue paralela a la disminución de la gravedad clínica.

Eficacia clínica

En los dos estudios realizados se pudo observar la mejoría clínica tanto en la comparación bilateral controlada con placebo como en el ensayo clínico a doble ciego, controlado con placebo.

SCORAD

El *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD)

es una herramienta conocida y apropiada para medir la gravedad clínica de la DA.^{28,29} Este índice acumulativo combina criterios objetivos (la extensión e intensidad de las diferentes lesiones de la piel) y subjetivos (prurito diurno y la pérdida del sueño). La extensión (A) de las lesiones eczematosas se mide por medio de la regla del nueve, para la intensidad (B) se utilizan 5 ítem: eritema (1), edema/pápulas (2), secreción/costras (3), escoriaciones (4), liquenificación (5). Cada ítem se categorizó en una escala de 4 puntos: 0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = grave. El prurito diurno y la pérdida del sueño (C) se evaluaron por el paciente mediante una escala analógica visual de 0 a 10. El SCORAD se calculó por medio de la siguiente fórmula matemática: SCORAD = A/5 + 7B/2 + C

La gravedad local de la enfermedad se valoró mediante los mismos 6 ítem que miden la intensidad,

como en el SCORAD general. Además, el prurito local también se mide con una escala de 4 puntos. El puntaje total de gravedad es la sumatoria de los resultados obtenidos en las diversas escalas; el puntaje máximo posible es igual a 18.

Los SCORAD general y local son herramientas certificadas para la medición objetiva de la gravedad clínica de la DA. Las telas con filamentos de plata fueron capaces de reducir el SCORAD local como también el general en los dos ensayos controlados con placebo que se llevaron a cabo.

En la comparación bilateral, la reducción de *S. aureus* fue paralela a la mejoría de la gravedad clínica. Luego de dos días se observó una disminución constante del SCORAD local en el sitio en contacto con la tela con filamentos de plata (pliegue del codo derecho) en casi todos los pacientes y este descenso continuó hasta la finalización del tratamiento (día 7). A partir de ahí la gravedad del eccema se evaluó en forma constante en la mitad de los pacientes. La mejoría clínica del eccema local fue significativa en todos los momentos de la evaluación (días 2, 7 y 14) en comparación con el inicio ($p = 0.003$, $p = 0.001$, $p = 0.004$, respectivamente).

Además, al comparar las dos ramas del tratamiento, el SCORAD local fue menor de manera constante en todos los momentos de la evaluación clínica en el sitio en contacto con la tela con filamentos de plata (pliegue del codo derecho) y alcanzó gran significación estadística al séptimo día e incluso luego de 7 días de la finalización del tratamiento (día 14) (figura 4).

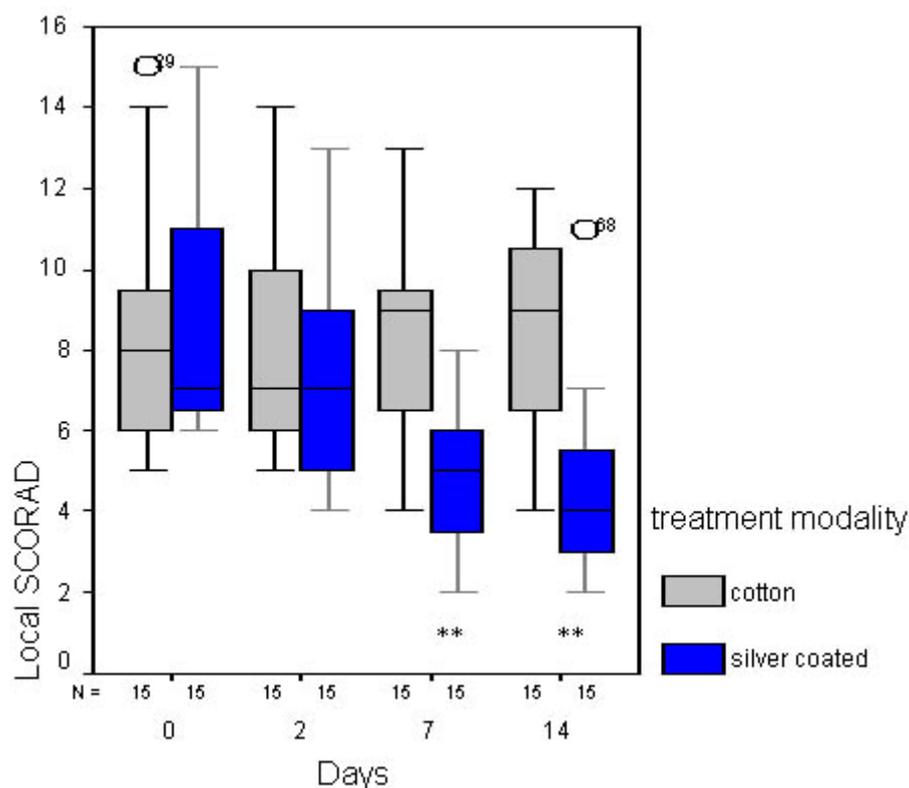


Figura 4

Figura 4.

Diferencias en la gravedad clínica de la dermatitis atópica en los sitios afectados en contacto con las telas con filamentos de plata (pliegue del codo derecho) y en contacto con el algodón (pliegue del codo izquierdo) en pacientes con DA. Se pudo observar la reducción significativa del SCORAD local los días 7 y 14 (** $p < 0.01$) en los sitios en contacto con las telas con filamentos de plata comparados con aquellos en contacto con el algodón. La gravedad clínica del eccema se expresó mediante el SCORAD local (0-18) en los 15 pacientes. O * valores extremos fuera del alcance del análisis estadístico.

Estos resultados prometedores, sin embargo, no significan demasiado si se toma en cuenta el cuadro clínico complejo de la DA. Debido a que la DA es una enfermedad sistémica y no local con una variedad de factores individuales y generales influyentes, el efecto de las telas con filamentos de plata sobre la gravedad clínica de la DA, incluso los síntomas subjetivos así como el potencial irritante de las prendas constituyen los aspectos de mayor interés.

Para investigar los aspectos de la mejoría clínica general y la comodidad durante el uso de estas telas se llevó a cabo un estudio a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo.

En este estudio, la mejoría del eccema se demostró claramente mediante la reducción significativa del SCORAD. El descenso fue significativo sólo en el grupo de telas con filamentos de plata luego de 7 días (T1) y 14 días (T2), mientras que en el grupo placebo no se registró una diferencia

estadística antes y después del estudio (figura 5). Esto podría ser explicado por el efecto antibacteriano de la plata que conduce a la reducción del factor de provocación *S. aureus*. La mejoría clínica también se observó en el grupo placebo, probablemente debido al régimen adicional de tratamiento con telas de algodón y al efecto placebo de la atención médica y del investigador.

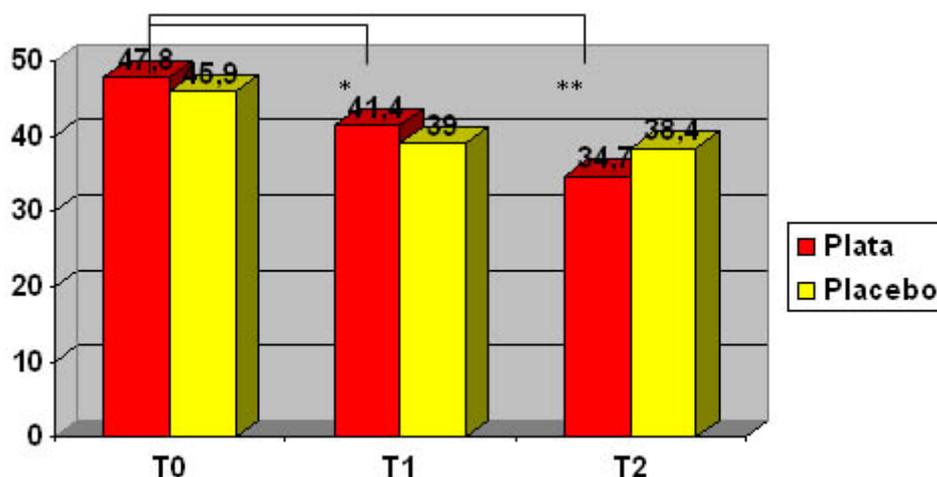


Figura 5

Figura 5.

SCORAD general (gravedad del eccema): mejoría significativa del SCORAD general luego de una y de dos semanas de tratamiento en el grupo *verum* (telas con filamentos de plata). No hubo diferencias estadísticas en el grupo placebo (algodón) entre las condiciones previas, durante o después del estudio. *p < 0.05; **p < 0.01.

Síntomas subjetivos

Los síntomas subjetivos, que son realmente importantes en la DA, se redujeron de manera significativa en la primera semana de tratamiento en el grupo placebo (algodón)(figura 6). No obstante, luego de dos semanas, la interrupción del sueño y el prurito también disminuyeron de manera significativa en el grupo tratado con plata (figura 6). Como se registró en un cuestionario entregado, se observaron diferencias significativas entre el grupo de telas con filamentos de plata y el grupo placebo después de 7 días del período de uso, en lo concerniente a la evaluación subjetiva de la mejoría del prurito (p = 0.02). Luego de dos semanas, la mejoría del prurito se mantuvo altamente significativa en el grupo de telas con filamentos de plata en comparación con el placebo (p < 0.001).

Incluso el estado cutáneo se consideró como significativamente mejor (p = 0.003) en el grupo de telas con filamentos de plata, así como la mejoría del sueño (p = 0.02), cuando se evaluó el cuestionario.

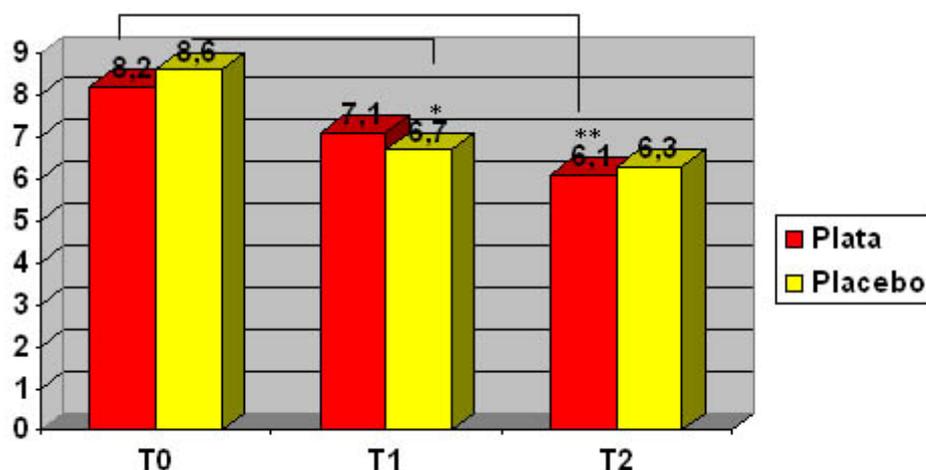


Figura 6

Figura 6.

Síntomas subjetivos en la evaluación del SCORAD (pérdida del sueño y prurito): reducción significativa de los síntomas subjetivos en el grupo placebo (algodón) en la primera semana, pero no al finalizar el estudio. En el grupo *verum* (telas con filamentos de plata), se observó una disminución significativa del prurito y de la pérdida del sueño, luego de la finalización del estudio en comparación con el inicio. *p < 0.05; **p < 0.01.

Además, las telas de plata fueron capaces de reducir las alteraciones en la calidad de vida (CDV) de manera significativa luego de dos semanas del período de uso y en forma similar al algodón (figura 7). La CDV es un factor importante en las enfermedades crónicas de la piel y muchos estudios demostraron que todos los aspectos diferentes de la CDV se modifican por la enfermedad.³⁰ La necesidad de considerar los síntomas subjetivos es muy importante.

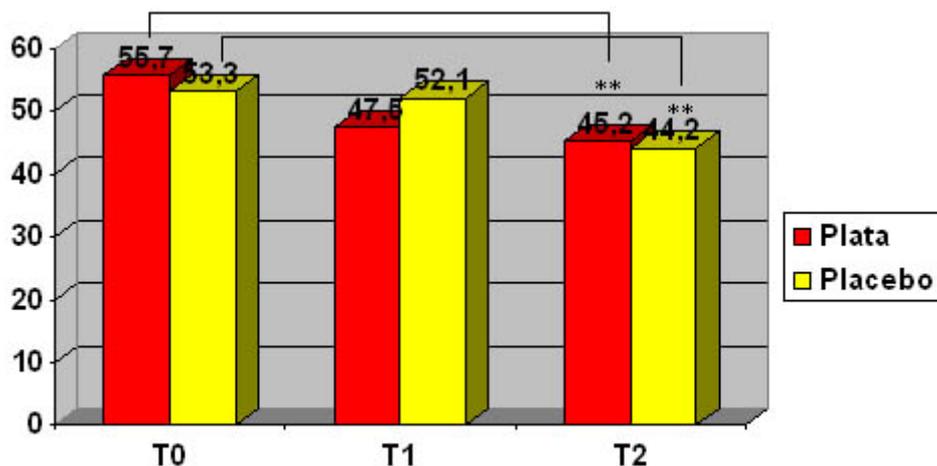


Figura 7

Figura 7.

Alteraciones en la calidad de vida (CDV): mejoría significativa al finalizar el estudio en el grupo placebo (algodón) y en el grupo *verum* (telas con filamentos de plata). **p < 0.01.

Efectos colaterales

Durante ambos estudios no se registraron efectos colaterales relacionados con las telas estudiadas. Las muestras de sangre extraídas al azar de los pacientes que usaron estas telas en las condiciones del estudio, con su consentimiento, no revelaron elevación en los niveles séricos de plata. Sin embargo, se podría considerar una posible absorción sistémica de la plata debido a la interrupción de la barrera cutánea.

El empleo de corticoides tópicos se documentó en el ensayo controlado con placebo.

Hubo más pacientes en el grupo placebo que en el grupo de telas con filamentos de plata que requirieron corticoides (84.4% *versus* 68.6%, respectivamente) sin significación estadística. Al inicio, el 42.9% de los pacientes en el grupo de telas con filamentos de plata y el 22.7% del grupo placebo habían utilizado corticoides tópicos. Luego de dos semanas, el consumo de corticoides se redujo al 24.6% en el total, al 28.6% en el grupo tratado con plata y al 18.2% en el grupo placebo. En el grupo de telas con filamentos de plata se observó una tendencia hacia una diferencia más pronunciada en el uso de corticoides. No obstante, no se encontraron diferencias estadísticas entre los dos grupos estudiados o durante el curso del tratamiento.

Potencial irritante

Los factores irritantes en la DA comprenden la radiación ultravioleta, el agua y los detergentes, la sudoración o las temperaturas extremas o los cambios de la temperatura: del calor al frío y viceversa. Como se mencionó anteriormente, las telas pueden poseer un potencial irritante en la barrera cutánea alterada de los pacientes con DA. Por esta razón, las telas para el tratamiento de la DA deben reunir gran cantidad de requisitos para cumplir con las demandas de los pacientes. Las telas deben producir comodidad en todas las condiciones ambientales: fría, cálida, húmeda y seca. Deben cumplir los requerimientos de los pacientes en cuanto al tipo de piel: pieles grasas o hidratadas como también pieles secas o no hidratadas. Hasta ahora, las prendas de algodón son las telas recomendadas debido a que demostraron un potencial irritante bajo. Los enteritos de algodón para los lactantes se emplean como tratamiento en forma regular.³¹

En el estudio realizado, la comodidad durante el uso de las telas con filamentos de plata fue comparable a la del algodón, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. A su vez, se demostró que con las telas con filamentos de plata la regulación de la temperatura era mejor aunque sin relevancia estadística, con respecto al algodón (73.5% y 50%, respectivamente) sin generación de calor importante (8.8% *vs.* 13.6%).

Conclusión

Tomados en conjunto, los resultados de los estudios realizados con las telas con filamentos de plata en el tratamiento de la DA avalan la importancia del uso de telas confortables en la enfermedad. Se demostró la eficacia clínica de las telas con filamentos de plata junto con un buen perfil antibacteriano. Además se comprobó que son muy funcionales y cómodas.

Se sabe que las prendas adecuadas contribuyen con la estabilización de la barrera cutánea y del eccema.^{11,16,31}

Más allá de los múltiples factores de provocación individuales, los estímulos microbianos como las bacterias y los hongos, en especial *S. aureus*, son reconocidos como factores de provocación importantes de la DA.¹⁻⁷

Se observó que el grado de colonización se asoció con la gravedad de la enfermedad.^{2,4,8} Las telas con filamentos de plata fueron capaces de reducir significativamente la colonización por *S. aureus* junto con una importante mejoría terapéutica del eccema de acuerdo con parámetros objetivos y subjetivos. Estos hallazgos concuerdan con la experiencia clínica en cuanto a que la terapia antiséptica es esencial para el tratamiento eficiente de las lesiones de la DA²⁴ y estudios previos, demostraron que la terapia con antibióticos o antisépticos es fundamental para la eliminación más rápida de las lesiones.^{27,32}

El efecto clínico de las telas de algodón también pudo demostrarse, lo cual avala el papel de las telas confortables en la terapia de la DA para proteger la piel de los factores de provocación. Además de los mecanismos irritantes, se sabe que las reacciones alérgicas a los aeroalérgenos son los factores desencadenantes principales y que la exposición a alérgenos importantes puede conducir a la exacerbación o a la persistencia de la DA. Los aeroalérgenos más importantes son los ácaros del polvo doméstico, el polen y la caspa de los animales como el gato, el perro y los caballos. Además de evitar los alérgenos, lo cual puede ser difícil en el caso de los aeroalérgenos ubicuos, como el polen, la protección de la piel expuesta contra los factores de provocación con telas adaptables es la medida más importante. A su vez, las telas protegen la piel sensible e inflamada de las secuelas del rascado (interrumpen el ciclo de prurito-rascado) y por esto pueden ser consideradas como herramientas terapéuticas importantes.^{16,31}

En resumen, se demostró claramente que las telas con filamentos de plata presentan una potente actividad antibacteriana *in vivo* y son capaces de reducir la gravedad clínica de la DA de manera significativa dentro del período de uso de dos semanas, sin efectos colaterales. Las telas con filamentos de plata son confortables y comparables con el algodón en cuanto a la comodidad de uso y su funcionalidad; el prurito podría disminuir de manera más efectiva que con el algodón. Estos efectos terapéuticos producen la reducción significativa de las alteraciones en la calidad de vida, luego de dos semanas. El uso de las telas con filamentos de plata es posible que disminuya la frecuencia del empleo de corticoides tópicos o que lleve a que se utilicen aquellos con menor potencia, aunque hasta el presente no existen datos disponibles suficientes. También, se deberá investigar, en el futuro, la cantidad y el efecto de los iones de plata que se desprenden de estas telas, como también los posibles efectos debidos a la absorción en los pacientes que las usan.

La autora manifiesta: "no tener conflictos de intereses ni financieros en relación con el contenido de este artículo, ya que no ha recibido apoyo financiero alguno".

BIBLIOGRAFÍA

1. Leung DYM. Role of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. In: Atopic Dermatitis (Bieber T, Leung DYM, eds). New York, Basel: Marcel Dekker, Inc. 2002; 401-18.
2. Bunikowski R, Mielke ME, Skarabis H et al. Evidence for a disease-promoting effect of *Staphylococcus aureus*-derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:814-9.
3. Yarwood JM, Leung DY, Schlievert PM. Evidence for the involvement of bacterial superantigens in psoriasis, atopic dermatitis, and Kawasaki syndrome. *FEMS Microbiol Lett* 2000; 192:1-7.
4. Nomura I, Tanaka K, Tomita H et al. Evaluation of the staphylococcal exotoxins and their specific IgE in childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:441-6.
5. Mempel M, Schmidt T, Weidinger S et al. Role of *Staphylococcus aureus* surface-associated proteins in the attachment to cultured HaCaT keratinocytes in a new adhesion assay. *J Invest Dermatol* 1998; 111:452-6.
6. Leung DYM. Atopic dermatitis: the skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:302-18.
7. Ring J, Abeck D, Neuber K. Atopic eczema: role of microorganisms on the skin surface. *Allergy* 1992; 47:265-9.

8. Williams REA, Gibson AG, Aitchinson TC et al. Assessment of a contact-plate sampling technique and subsequent quantitative bacterial studies in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1990; 123:493-501.
9. Bode U, Ring J, Neubert U. Intrakutantestungen und bakteriologische Untersuchungen bei Patienten mit atopischem Ekzem. *Allergologie* 1982; 5:259-61.
10. Fischer S, Ring J, Abeck D: Atopic eczema. Spectrum of provocation factors and possibilities for their effective reduction and elimination. *Hautarzt* 2003; 54:914-24.
11. Abeck D, Bleck O, Ring J. Skin barrier and eczema. In: Ring J, Behrendt H, Vieluf D, editors. *New Trends in Allergy IV*. Berlin. Springer. 1996; 213-220.
12. Bleck O, Abeck D, Ring J et al. Two ceramide subfractions detectable in Cer(AS) position by HPTLC in skin surface lipids of nonlesional skin of atopic eczema. *J Invest Dermatol*. 1999; 113:894-900.
13. Imokawa G, Abe A, Jin K et al. Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *J Invest Dermatol*. 1991; 96:523-526.
14. Murata Y, Ogata J, Higaki Y et al. Abnormal expression of sphingomyelin acylase in atopic dermatitis: an etiologic factor for ceramide deficiency? *J Invest Dermatol*. 1996; 106:1242-1249.
15. Werner Y, Lindberg M. Transepidermal water loss in dry and clinically normal skin in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1985; 65:102-105.
16. Ring J, Brockow K, Abeck D. The therapeutic concept of patient management in atopic eczema. *Allergy* 1996; 51:206-15.
17. Feng QL, Wu J, Chen GQ et al. A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *J Biomed Mater Res* 2000; 52:662-8.
18. Hollinger MA. Toxicological aspects of topical silver pharmaceuticals. *Crit Rev Toxicol* 1996; 26:255-60.
19. Stalder JF, Fleury M, Sourisse M et al. Comparative effect of two topical antiseptics (chlorhexidine vs KMnO4) on bacterial skin flora in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh.)* 1992; Suppl. 176:132-34.
20. Bosetti M, Masse A, Tobin E et al. Silver coated materials for external fixation devices: in vitro biocompatibility and genotoxicity. *Biomaterials* 2002; 23:887-92.
21. Schaeffer AJ, Story KO, Johnson SM: Effect of silver oxide/trichloroisocyanuric acid antimicrobial urinary drainage system on catheter-associated bacteriuria. *J Urol* 1988; 139:69-73.
22. Matsura T, Abe Y, Sato Y et al. Prolonged antimicrobial effect of tissue conditioners containing silver zeolite. *J Dent* 1997; 25:373-7.
23. Lansdown AB. Silver. I: Its antibacterial properties and mechanism. *J Wound Care* 2002; 11:125-30.
24. Gauger A, Mempel M, Schekatz A et al. Silver-coated textiles reduce *Staphylococcus aureus* colonization in patients with atopic eczema. *Dermatology* 2003; 207:15-21.
25. Gauger A, Fischer S, Mempel M et al. Efficacy and functionality of silver-coated textiles in patients with atopic eczema. *JEADV* 2005; accepted BioService: Test 001118. 2001.
26. Brockow K, Grabenhorst P, Abeck D et al. Effect of gentian violet, corticosteroid and tar preparations in *Staphylococcus aureus*-colonized atopic eczema. *Dermatology* 1999; 199:231-236.
27. Kunz B, Oranje AP, Labreze L et al. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1997; 195:10-11.
28. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis. The SCORAD index. Consensus report of the European Task force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993; 186:23-31.
29. Grob JJ, Revuz J, Ortonne JP et al. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *Br J Dermatol*. 2005;152:289-95.
30. Abeck D, Strom K. Optimal management for atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2000; 1:41-46.
31. Lever R, Hadley K, Downey D et al. Staphylococcal colonization in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin therapy. *Br J Dermatol*. 1988; 119:189-198.