



PIEL

FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA

www.elsevier.es/piel



Revisión

Comorbilidades cardiovasculares de la dermatitis atópica



María Olivares-Guerrero, Ana Jiménez-Sánchez y Pablo Chicharro*

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de diciembre de 2023

Aceptado el 14 de diciembre de 2023

Palabras clave:

Dermatitis atópica

Comorbilidades

Comorbilidades cardiovasculares

Epidemiología

R E S U M E N

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad muy frecuente asociada a comorbilidades atópicas y no atópicas. En los últimos años existe un interés creciente por definir la relación entre la DA y un amplio espectro de comorbilidades, entre las que destacan las de perfil cardiovascular. Los pacientes con DA parecen tener un mayor riesgo de padecer obesidad, hipertensión arterial y eventos cardiovasculares mayores, entre otros. Es habitual que este riesgo sea más alto a mayor gravedad de la DA. Si el nexo común de estas comorbilidades es un estado inflamatorio sistémico crónico o si abundan los factores de confusión relacionados con la calidad y el estilo de vida, son cuestiones todavía a debate. En esta revisión describiremos la evidencia reciente más relevante respecto a la asociación entre la DA y estas enfermedades.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cardiovascular comorbidities of atopic dermatitis

A B S T R A C T

Atopic dermatitis (AD) is a common condition associated with both atopic and non-atopic comorbidities. In recent years, there has been a growing interest in defining the relationship between AD and a wide spectrum of comorbidities, particularly cardiovascular diseases. Patients with AD appear to have a higher risk of developing obesity, high blood pressure and major cardiovascular events, among others. It is often observed that this risk is stronger with increasing severity of AD. Whether the common link among these comorbidities is a chronic systemic inflammatory state or if there are confounding factors related to quality and style of life remains a subject of ongoing debate. In this review, we will describe the most relevant recent evidence regarding the association between AD and these conditions.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Atopic dermatitis

Comorbidities

Cardiovascular comorbidities

Epidemiology

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: somniem@gmail.com (P. Chicharro).

<https://doi.org/10.1016/j.piel.2023.12.018>

0213-9251/© 2024 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introducción

La dermatitis atópica (DA) representa una de las dermatosis inflamatorias más frecuentes, siendo típica de la edad pediátrica, pero con una incidencia en constante aumento también en la edad adulta. Cursa con manifestaciones que incluyen el prurito y las lesiones ecematosas, principalmente localizadas en flexuras y otras áreas características. La patogenia de la DA es compleja: bajo la presencia de factores genéticos y ambientales convergen una desregulación inmune, una disfunción en la barrera cutánea y un microbioma alterado. La desregulación inmune es predominante en la vía linfocitaria Th2¹. La DA y su asociación con otras comorbilidades atópicas es conocida y ha sido ampliamente estudiada; la DA suele ser la primera manifestación de la denominada «marcha atópica», con la aparición progresiva en un gran número de pacientes de alergias alimentarias, asma o rinitis, entre otras comorbilidades atópicas². No obstante, recientemente hemos asistido a un incremento en el interés por definir la posible existencia de otras comorbilidades, que denominaríamos no atópicas, de forma similar a lo observado en otras enfermedades como la psoriasis, demostrando la repercusión del estado inflamatorio sistémico para el desarrollo de otras enfermedades.

Las comorbilidades cardiovasculares destacarían entre estas, fundamentalmente por su alto valor pronóstico³. En esta revisión intentaremos resumir la evidencia acumulada respecto a la asociación entre DA y las principales enfermedades cardiovasculares.

Comorbilidades cardiovasculares

En los últimos años, numerosos estudios, en su mayoría epidemiológicos, han intentado analizar la relación entre la DA y las comorbilidades cardiovasculares. Sin embargo, la escasez de estudios experimentales o mecanísticos y la presencia de múltiples variables intercurrentes, actuando como posibles factores de confusión, han hecho que, en muchas ocasiones, los resultados sean heterogéneos. Actualmente, existen distintos niveles de evidencia respaldando que la inflamación crónica que subyace a la DA puede justificar la presencia de estas comorbilidades cardiovasculares en un contexto de enfermedad sistémica^{4,5}. Por otra parte, algunas publicaciones explican esta relación mediante la presencia de factores relacionados con el estilo de vida de los pacientes que, en numerosas ocasiones, se ve deteriorado por hábitos poco saludables y/o comorbilidades psicológicas^{6,7}. A continuación, revisaremos individualmente las principales comorbilidades cardiovasculares y metabólicas. En la [tabla 1](#) se resumen los principales estudios sobre la asociación entre DA y comorbilidades cardiovasculares publicados en los últimos años.

Obesidad: el sobrepeso y la obesidad continúan siendo un aspecto crítico en la atención médica integral debido a su fuerte asociación con diversas enfermedades. La obesidad tiene un impacto directo en la aparición de factores de riesgo

cardiovascular como la dislipidemia, la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA) y la apnea-hipopnea del sueño⁸. La evidencia actual, aunque con algunos resultados contradictorios, habla de una relación positiva entre la obesidad y la DA. En los últimos años, un metaanálisis realizado por Zhang A y Silverberg JI⁸, detectaba esta correlación positiva únicamente en los estudios realizados en América del Norte o Asia (los pacientes obesos presentaban un mayor riesgo de padecer DA, *odds ratio* [OR] 1,68; intervalo de confianza [IC] 95% 1,54-1,84), mientras que no se observaba significación en los estudios realizados en Europa. Sin embargo, estudios posteriores también encontraron esta asociación en poblaciones alemanas (los pacientes con DA tenían más riesgo de presentar obesidad: *ratio* de prevalencia [RP] 1,17; IC 95% 1,13-1,20)⁹. En nuestro entorno, en un estudio realizado mediante revisión de registros en una población catalana, incluyendo a 215.634 personas, se encontró además una asociación entre la gravedad de la DA y asociación con obesidad: el 13,6% de los pacientes con DA leve presentaban obesidad, frente a un 32,9% de los pacientes con DA grave¹⁶. Existen distintas hipótesis, más allá del estado inflamatorio crónico, para intentar explicar esta asociación: la presencia de factores genéticos, cambios en la microbiota intestinal, el estilo de vida o la presencia de trastornos del sueño¹⁷. De hecho, la obesidad en sí misma afecta negativamente a la función de barrera de la piel, con un incremento en la pérdida transepidérmica de agua¹⁸.

Hipertensión arterial: la HTA es el principal factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular y, por tanto, es una de sus principales causas de morbimortalidad, generando graves problemas en la expectativa de vida y en su calidad. La relación entre la HTA y la DA también ha sido motivo de estudio y controversia. Un metaanálisis reciente, incluyendo 19 estudios, reveló una asociación positiva entre estas 2 condiciones en comparación con el grupo de controles sanos. Los pacientes con DA tenían un riesgo incrementado de HTA (OR 1,16; IC 95% 1,04-1,30). Además, también se observó que esta asociación dependía de la gravedad de la DA, siendo mayor en los casos de DA moderada-grave (OR 2,33; IC 95% 1,10-4,94). Dentro de este metaanálisis, los estudios llevados a cabo en población estadounidense, presentaban asociaciones mayores (OR 1,34; IC 95% 1,22-1,47) que las encontradas en la población europea o asiática. Estas diferencias poblacionales pueden reflejar variaciones en los factores de riesgo cardiovascular, respaldando la hipótesis de que estos factores son los principales mediadores de la asociación entre DA y la enfermedad cardiovascular¹¹. De hecho, actualmente se asume que la relación entre la DA y la HTA es probablemente multifactorial, destacándose el empleo de ciclosporina A como uno de los tratamientos más habitualmente empleados, pero también con la participación del cuadro inflamatorio crónico, los trastornos del sueño, la disminución de la actividad física y la presencia de hábitos no saludables¹⁰.

Diabetes mellitus: con un número de estudios estudiando la relación entre la DA y la DM todavía bajo, los resultados son heterogéneos. En una reciente revisión sistemática realizada por Davis DMR et al.¹⁴, se encontró una relación inversa entre ambas enfermedades, especialmente con respecto a la DM tipo 2 (riesgo de DM en pacientes con DA: OR 0,83; IC 95% 0,76-0,90). Sin embargo, es importante señalar que en otro

Tabla 1 – Estudios más relevantes sobre dermatitis atópica y su asociación con comorbilidades cardiovasculares

| Referencia | Diseño del estudio | Resultados principales | Conclusiones |
|--|--|--|--|
| Obesidad | | | |
| Zhang A, et al. (2015) ⁸ | Revisión sistemática y metaanálisis (n=30) | El sobrepeso (OR 1,27; IC 95% 1,19-1,36), la obesidad (OR 1,68; IC 95%: 1,54-1,84) y el sobrepeso/obesidad (OR 1,42; IC 95% 1,34-1,50) demostraron una asociación estadísticamente significativa con DA. En el análisis de sensibilidad, la comparación de los resultados entre regiones reveló que la asociación entre DA y sobrepeso/obesidad siguió siendo significativa en América del Norte y Asia, pero no en Europa | El sobrepeso/obesidad en América del Norte y Asia se asocia con una mayor prevalencia y gravedad de DA |
| Radtke MA, et al. (2016) ⁹ | Observacional, de prevalencia | La obesidad presentó una mayor tasa de prevalencia en pacientes con DA (RP 1,7; IC 95% 1,13-1,20). La HTA (RP 1,94; IC 95 % 1,90-1,98), la hiperlipidemia (RP 1,77; IC 95 %, 1,73-1,81), la obesidad (RP 1,74; IC 95 % 1,69- 1,79) y la DM (RP 1,88; IC 95% 1,83-1,94) fueron significativamente más frecuentes entre los pacientes con psoriasis en comparación con los pacientes con DA | Las enfermedades que forman parte del síndrome metabólico mostraron tasas de prevalencia significativamente menores en pacientes con DA que en pacientes con psoriasis |
| Hipertensión arterial | | | |
| Silverberg JI, et al. (2015) ¹⁰ | Observacional, de prevalencia | La DA se asoció con mayor probabilidad de HTA (OR 148; IC 95 % 1,18-1,85) Se encontró asociación positiva entre el trastorno del sueño e HTA en pacientes con DA (OR 1,16; IC 95% 1,08-1,25) | La DA es un marcador de riesgo cardiovascular que aumenta la probabilidad de adquirir hábitos de vida poco saludables |
| Yousaf M, et al. (2022) ¹¹ | Revisión sistemática y metaanálisis (n=19) | La DA se asoció con un mayor riesgo de HTA en comparación con individuos sanos (OR 1,16; IC 95% 1,04-1,30). La fuerza de la asociación fue mayor en aquellos casos de DA moderada - grave en comparación con individuos sanos (OR 2,33; IC del 95% 1,10-4,94). El riesgo de HTA en DA fue menor en comparación con el observado en la psoriasis | La DA, especialmente la moderada-grave, se asocia con un mayor riesgo de HTA en comparación con los controles, pero menos que en los pacientes con psoriasis |
| Diabetes mellitus | | | |
| Andersen YMF, et al. (2017) ¹² | Estudio de cohortes | En el análisis multivariante no se encontró asociación entre DM y DA (RR 0,76; IC 95% 0,68-0,83) Se encontró asociación entre DM y el uso de corticosteroides tópicos y sistémicos (RR 1,34 IC 95% 1,25-1,44 y RR 1,32 IC 95% 1,22-1,44, respectivamente) | El uso de corticosteroides tópicos o sistémicos aumenta el riesgo de DM |
| Thyssen JP, et al. (2018) ¹³ | Revisión sistemática metaanálisis (n=13) | No se encontró asociación entre DA y DM tipo 2 (OR 1,11; IC 95% 0,87-1,42) | La DA no parece ser un factor de riesgo independiente y clínicamente relevante para enfermedad cardiometabólica |
| Davis DMR et al. (2022) ¹⁴ | Revisión sistemática | La DA se asoció con un menor riesgo de DM en general (OR 0,89; IC 95%, 0,80-0,99) y, específicamente, de DM tipo 2 (OR 0,83; IC 95% 0,76-0,90) | La DA tiene una relación inversa con la DM, sobre todo con la de tipo 2 |
| Eventos cardiovasculares mayores | | | |
| Ascott A et al. (2019) ¹⁵ | Revisión sistemática y metaanálisis (n=19) | La DA se asoció con un mayor riesgo de IAM (RR 1,12; IC 95% 1,00-1,25), ACV (RR 1,10; IC 95%, 1,03-1,17), ictus isquémico (RR 1,17 IC 95% 1,14-1,20), angina (RR 1,18; IC 95%, 1,13-1,24) e insuficiencia cardiaca (RR 1,26; IC 95% 1,05-1,51). El riesgo de eventos cardiovasculares pareció aumentar al aumentar la gravedad de la DA (aumento medio del RR entre las categorías de gravedad, 1,15; IC 95% 1,09-1,21) | La DA se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares graves, especialmente en DA moderada-grave |
| ACV: accidente cerebrovascular; DA: dermatitis atópica; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; IAM: infarto agudo de miocardio; OR: odds ratio; RP: ratio de prevalencia; RR: riesgo relativo. | | | |

metaanálisis previo no se encontraba asociación entre la DA y la DM, (riesgo de DM en pacientes con DA: OR 1,11; IC 95% 0,87-1,42)¹³. El tratamiento de la DA, sobre todo mediante el uso de corticosteroides tópicos o sistémicos, podría influir en el riesgo de desarrollar DM tipo 2. Por ejemplo, se ha observado una asociación entre el uso de corticosteroides tópicos y la DM tipo 2 en un estudio de casos-controles basado en registros poblacionales de Países Bajos. En este estudio, el empleo de corticosteroides tópicos se relacionaba con un mayor riesgo de presentar DM (OR 1,24; IC 95% 1,11-1,40). No obstante, el riesgo se relacionaba con tiempos muy altos de exposición y empleo de potencias altas¹⁹. Por otra parte, un estudio

realizado en Dinamarca en los últimos años, mediante empleo también de registros poblacionales e incluyendo 30.079 pacientes adultos con DA, mostraba que el uso de corticosteroides tópicos y/o sistémicos se asociaba significativamente con la presencia de DM tipo 2 en pacientes con DA (riesgo de DM tipo 2 en pacientes con DA y uso de corticosteroides sistémicos: OR 1,32; IC 95% 1,22-1,44)¹².

En resumen, la relación entre la DA y la DM sigue estando sujeta a gran controversia, sin que se encuentre una clara asociación positiva y, respecto al empleo de terapia corticoidea, la evidencia está fundamentalmente basada en estudios poblacionales, aunque la norma deberá seguir siendo

emplear potencias y tiempos de tratamiento ajustados a cada localización y dentro de márgenes de mayor seguridad.

Eventos cardiovasculares mayores

Se sabe que la presencia de estados inflamatorios crónicos en dermatosis como la psoriasis, constituye un factor de riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares (ECV)⁹. En los últimos años, distintos estudios han intentado estudiar la relación que existe entre DA y estos ECV, que engloban enfermedades como el infarto agudo de miocardio (IAM), la insuficiencia cardíaca (ICC) y los accidentes cerebrovasculares (ACV).

En el metaanálisis realizado por Ascott A, et al.¹⁵, se encontraba una asociación estadísticamente significativa entre los ECV mayores y la DA. La presencia de DA se asociaba con el riesgo de presentar IAM (riesgo relativo [RR] 1,12; IC 95% 1,00-1,25), ACV (RR 1,10; IC 95% 1,03-1,17) e ICC (RR 1,26; IC 95% 1,05-1,51). Esta asociación se incrementaba a mayor gravedad de la DA, con una media de aumento, al pasar de leve a moderada y de moderada a grave, de RR 1,15; IC 95% 1,09-1,21. No obstante, es importante destacar que, al igual que en otros análisis de este tipo, las asociaciones encontradas, aunque significativas, muestran una magnitud leve-moderada en comparación con las observadas en psoriasis y, por otra parte, el abordaje mediante metaanálisis y el empleo de medidas como la OR o el RR pueden sobreestimar el efecto de la DA en estas comorbilidades^{13,20}.

Para tratar de explicar el mecanismo subyacente que relaciona la DA con la inflamación vascular, se han llevado a cabo estudios experimentales, como el de Villani et al.⁴. En este estudio se estableció una relación directa entre los niveles de moléculas relacionadas con la respuesta Th2 en piel y en sangre de pacientes con DA y el grado de inflamación vascular, cuantificada mediante imágenes de tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada (PET-TC). Además, se observó una correlación entre la inflamación vascular y los niveles de micropartículas endoteliales circulantes, a su vez más elevados, en pacientes que padecían DA grave.

Recomendaciones para la identificación de comorbilidades cardiovasculares

Disponemos de un documento de consenso español sobre la identificación y tratamiento de las comorbilidades de los pacientes con DA donde se recomienda identificar comorbilidades y factores de riesgo con alta prevalencia o impacto en estos pacientes, especialmente aquellos que sean prevenibles²¹. De igual forma, disponemos al respecto de guías clínicas americanas con un mensaje similar¹⁴. Respecto a las comorbilidades cardiovasculares, se recomienda realizar una búsqueda activa de comorbilidades adaptada al perfil poblacional, destacando el empleo del índice de masa corporal (IMC). El control de la tensión arterial, la detección analítica de enfermedades como la DM o la anamnesis

dirigida a otras enfermedades se realizará según características generales del paciente y siempre en colaboración estrecha con los médicos de atención primaria u otros especialistas si fuera preciso.

Conclusiones

De acuerdo con la evidencia disponible actualmente, los pacientes con DA tiene más riesgo de padecer obesidad, HTA y algunos eventos cardiovasculares mayores. En cambio, la asociación con la DM no está bien definida. El riesgo de padecer estas enfermedades suele ser mayor cuanto más grave es la presentación de la DA. Dado que la mayor parte de la evidencia proviene de estudios epidemiológicos, actualmente se mantiene la controversia respecto a la presencia de factores de confusión o si, en relación con alguna de estas comorbilidades, existe un nexo inflamatorio crónico sistémico común. No obstante, la recomendación actual es la de realizar una búsqueda activa de estas comorbilidades, adaptadas al perfil individual del paciente, para poder iniciar un abordaje diagnóstico o terapéutico precoz.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Pablo Chicharro ha participado en consultorías, coloquios y ensayos clínicos organizados por las siguientes compañías: Janssen Pharmaceuticals, Almirall, Sanofi Genzyme, Lilly, AbbVie, Novartis, Leo-Pharma y Pfizer-Wyeth. El resto de autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109-1122.
2. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*. 2014;69(1):17-27.
3. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(2):144-151.
4. Villani AP, Pavel AB, Wu J, et al. Vascular inflammation in moderate-to-severe atopic dermatitis is associated with enhanced Th2 response. *Allergy*. 2021;76(10):3107-3121.
5. Fernández-Gallego N, Castillo-González R, Méndez-Barbero N, et al. The impact of type 2 immunity and allergic diseases in atherosclerosis. *Allergy*. 2022;77(11):3249-3266.
6. Drucker AM, Flohr C. Atopic dermatitis and cardiovascular disease: have we seen enough to refute a causal link? *Br J Dermatol*. 2018;178(6):1235-1236.

7. Kantor R, Kim A, Thyssen JP, et al. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(6):1119-1125.
8. Zhang A, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: a systematic review and metaanalysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(4):606-616.
9. Radtke MA, Schäfer I, Glaeske G, et al. Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(1):151-157.
10. Silverberg JI, Greenland P. Eczema and cardiovascular risk factors in 2 US adult population studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):721-728.
11. Yousaf M, Ayasse M, Ahmed A, et al. Association between atopic dermatitis and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2022;186(2):227-235.
12. Andersen YMF, Egeberg A, Gislason GH, et al. Adult atopic dermatitis and the risk of type 2 diabetes. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):1057-1059.
13. Thyssen JP, Halling-Overgaard AS, Andersen YMF, et al. The association with cardiovascular disease and type 2 diabetes in adults with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;178(6):1272-1279.
14. Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, et al. American Academy of Dermatology Guidelines: awareness of comorbidities associated with atopic dermatitis in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(6):1335-1336.
15. Ascott A, Mulick A, Yu AM, et al. Atopic eczema and major cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(5):1821-1829.
16. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Carrascosa Carrillo JM. Economic impact of atopic dermatitis in adults: A population-based study (IDEA Study). Impacto económico de la dermatitis atópica en adultos: estudio de base poblacional (estudio IDEA). *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2018;109(1):35-46.
17. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, et al. Major comorbidities of atopic dermatitis: beyond allergic disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(6):821-838.
18. Nino M, Franzese A, Ruggiero Perrino N, et al. The effect of obesity on skin disease and epidermal permeability barrier status in children. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(5):567-570.
19. Van der Linden MW, Penning-van Beest FJ, Nijsten T, et al. Topical corticosteroids and the risk of diabetes mellitus: a nested case-control study in the Netherlands. *Drug Saf*. 2009;32(6):527-537.
20. Thyssen JP, Halling AS, Schmid-Grendelmeier P, et al. Comorbidities of atopic dermatitis-what does the evidence say? *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(5):1155-1162.
21. Ortíz de Frutos J, Carretero G, de Lucas R, et al. Comorbidity identification and referral in atopic dermatitis: a consensus document. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(5):2643-2653.