

Fenotipos y endotipos de DA: Implicancia clínica en el manejo

Javier Arellano
Profesor Asociado de Dermatología –UCHILE

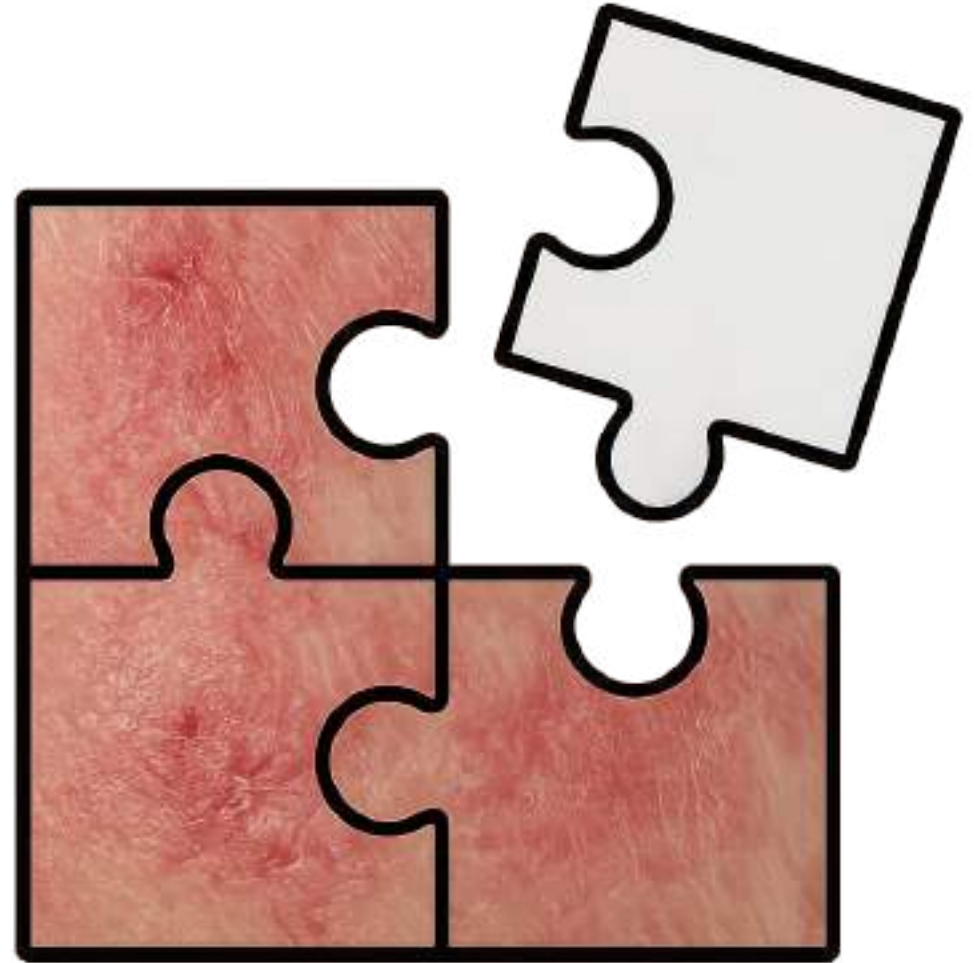
Jefe de Servicio –Hospital Clínico San Borja –
Arriarán

Research Fellow, Inmunodermatología CHU
Rennes; FR

Msc Enfermedades Autoinmunes Sistémicas -
MCE Epidemiología

¿Por qué fenotipos y endotipos?

- DA = enfermedad heterogénea
- Limitaciones del abordaje: one-size-fits-all
- Necesidad de estratificación por endo-fenotípicamente
 - Medicina de precisión y a la medida

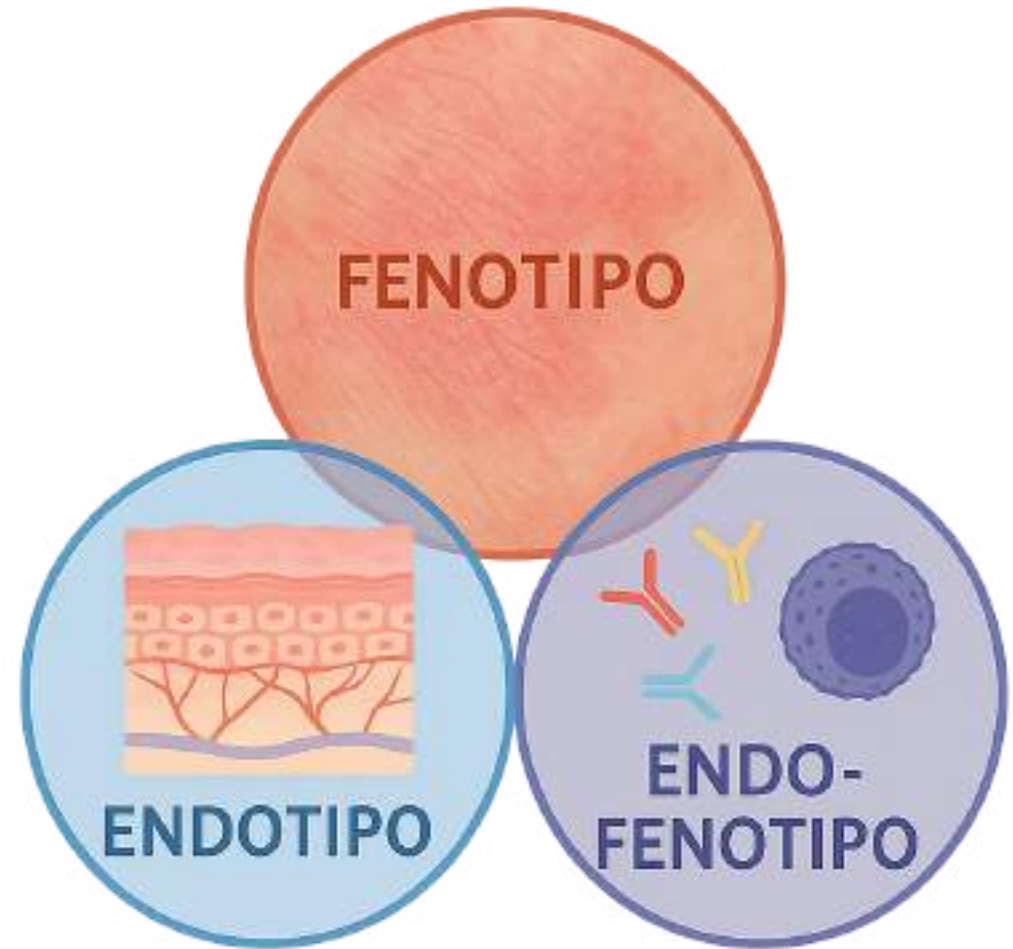


Ruta de la Presentación



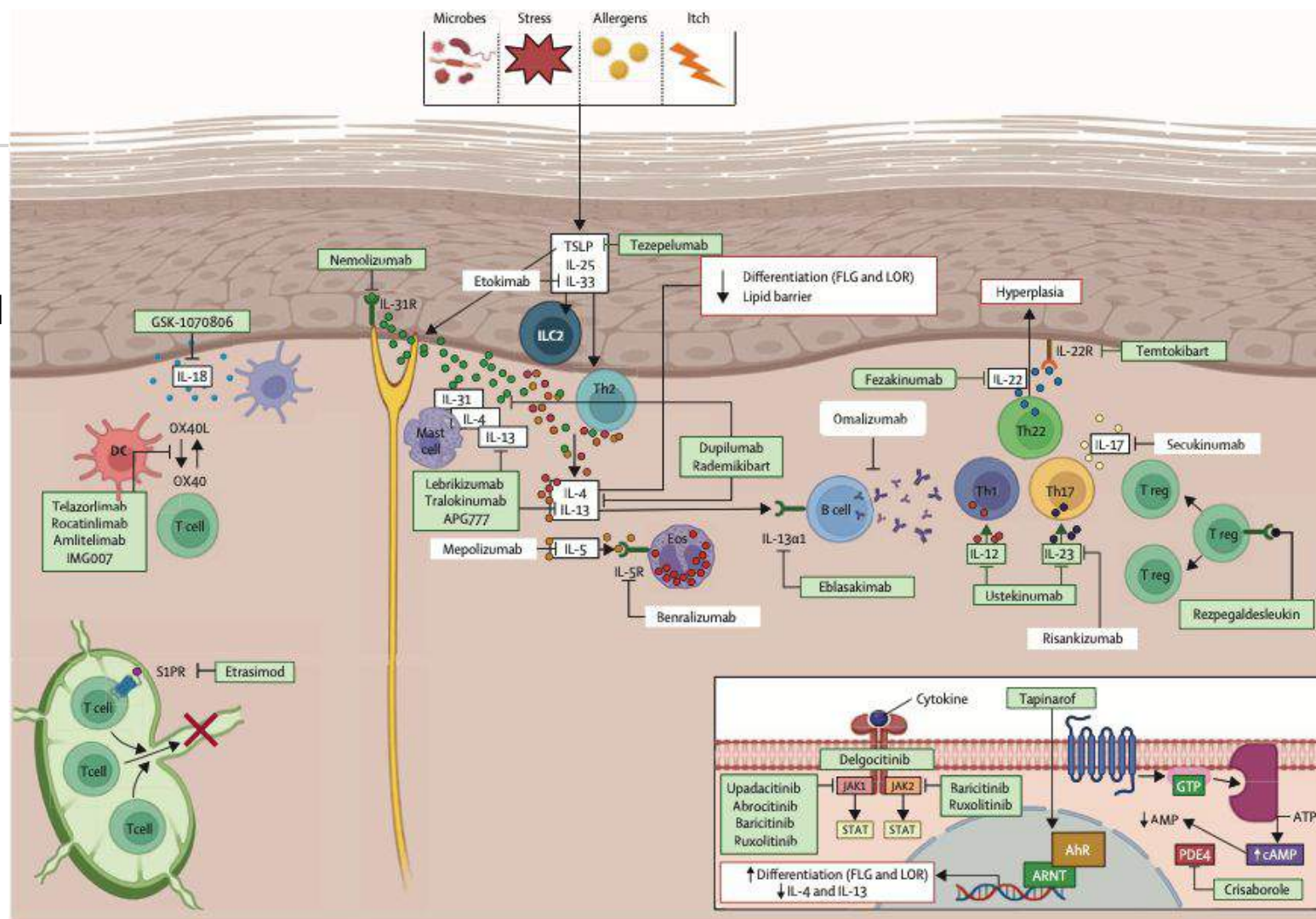
Definiciones clave

- Fenotipo = características clínicas observables
- Endotipo = mecanismo biológico subyacente
- Endo-fenotipo = puente clínico-biológico



Marco inmunológico de la DA

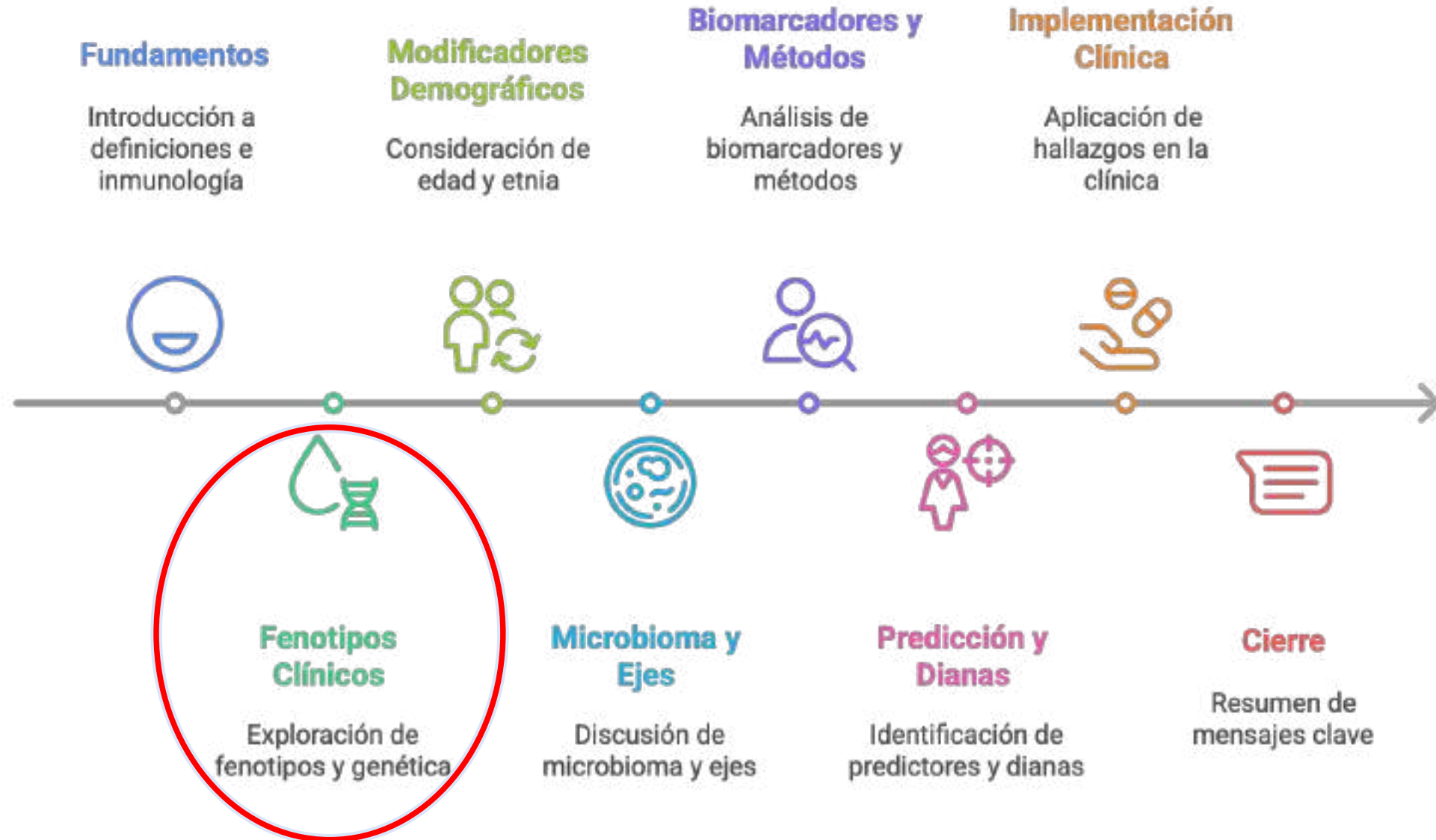
- Eje Th2 central → IL-4, IL-13, IL-31
- Enfermedad crónica → se suman Th1, Th17, Th22
- Impacto clínico: prurito, inflamación, barrera cutánea



De la heterogeneidad a los endotipos

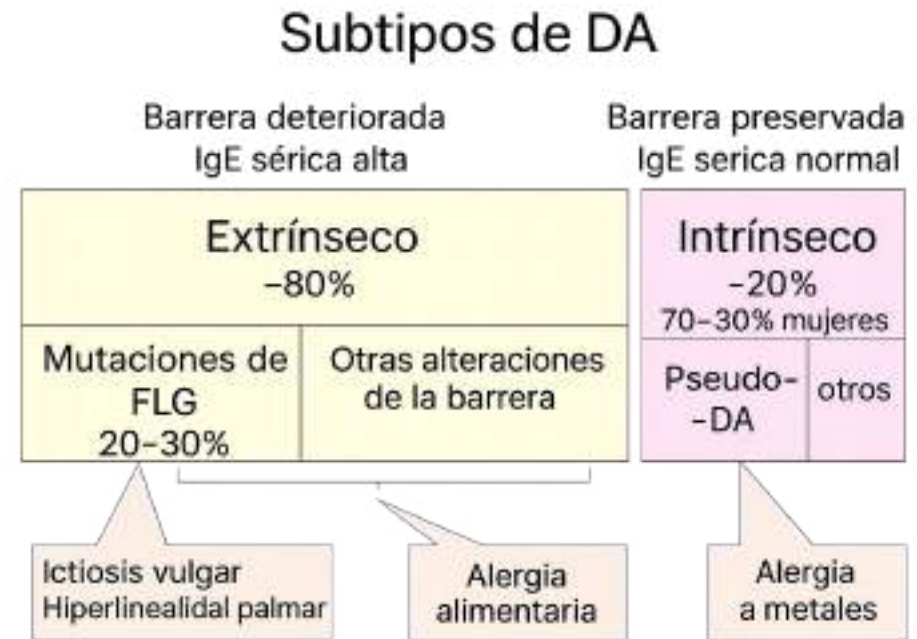


Ruta de la Presentación



Fenotipo extrínseco vs intrínseco

- Extrínseco: IgE elevada, sensibilización a aeroalérgenos
- Intrínseco: IgE normal, sin sensibilización
- Prevalencia: extrínseco \approx 80 %



Barrera cutánea y filagrina

- Extrínseco
 - barrera deteriorada, mutaciones FLG frecuentes
- Intrínseco
 - barrera preservada
- Marcadores clínicos

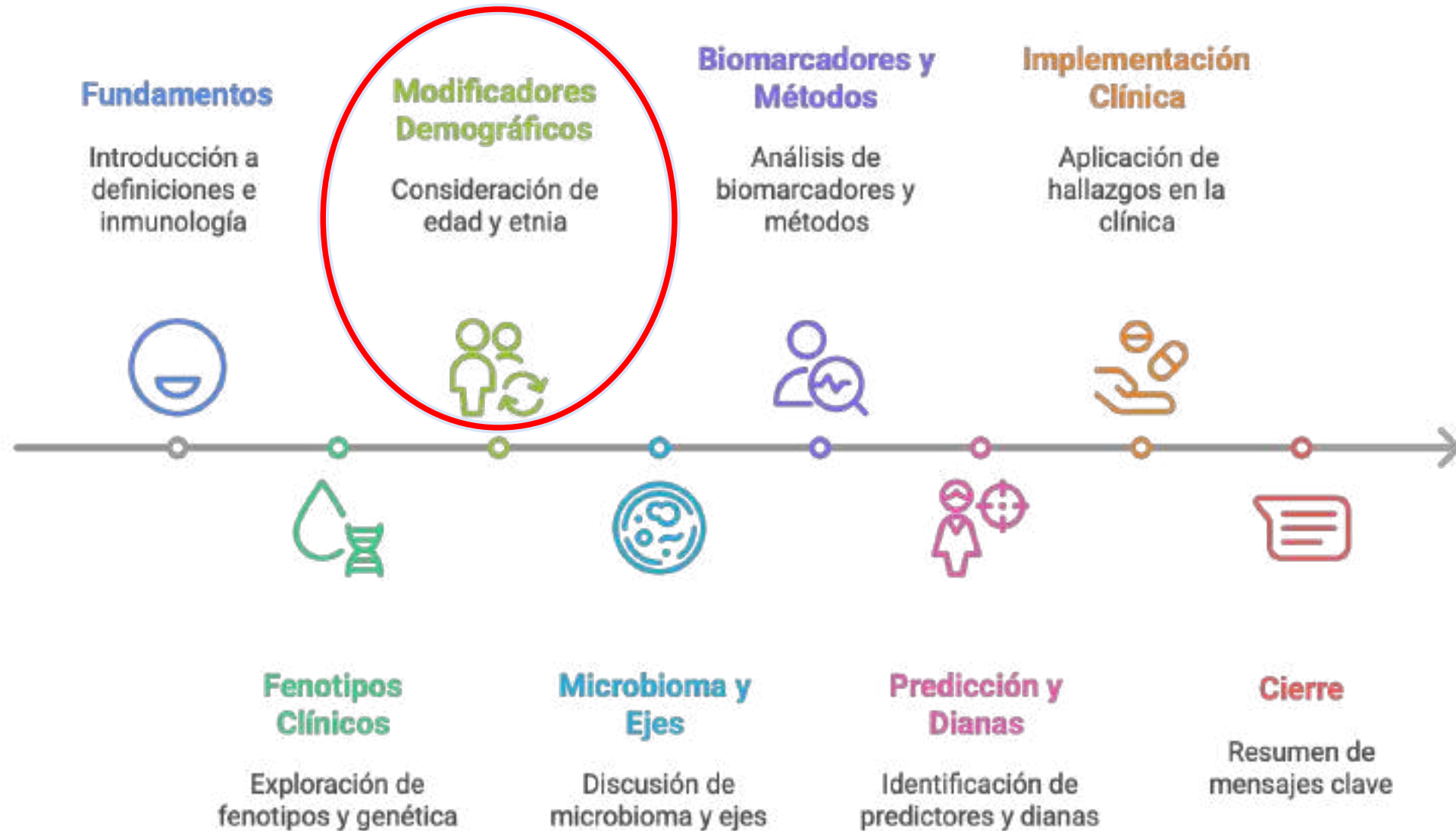


Otros genes implicados

- DA extrínseca: defectos de barrera (FLG, IL18, esfingomielinasa 2).
- DA intrínseca: deficiencia de SBSN, con barrera cutánea normal.
 - El problema central en la intrínseca es la disfunción epitelial digestiva → ↑ absorción de alérgenos (Ni).
- Genética = perfiles mixtos

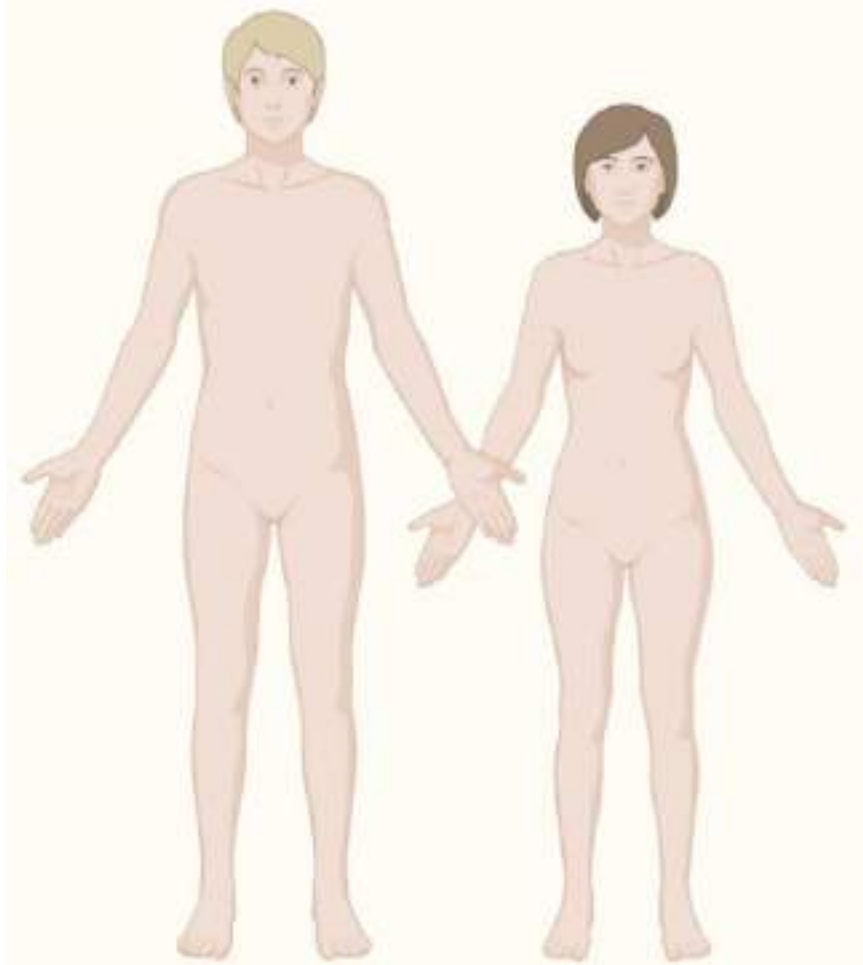
Característica	DA Extrínseca	DA Intrínseca
Frecuencia	~80%	~20%
IgE sérica	Alta	Normal
Barrera cutánea	Alterada (mutaciones en FLG , otras alteraciones)	Preservada
Genes implicados	FLG , IL18, esfingomielinasa 2	SBSN (suprabasin) deficiencia
Manifestaciones asociadas	Ictiosis vulgar, hiperlinearidad palmar, alergia alimentaria	Alergia a metales (ej. níquel)
Mecanismo clave	Disfunción de barrera cutánea → ↑ sensibilización	Epitelio digestivo alterado → ↑ absorción de alérgenos (ej. níquel)
	Ambos	70–80% mujeres

Ruta de la Presentación



Inmunología diferencial: dos fenotipos

- DA: siempre Th2-driven
 - Extrínseco: Th2 marcado
 - Intrínseco: ↑ Th17/Th22



Extrinsic AD

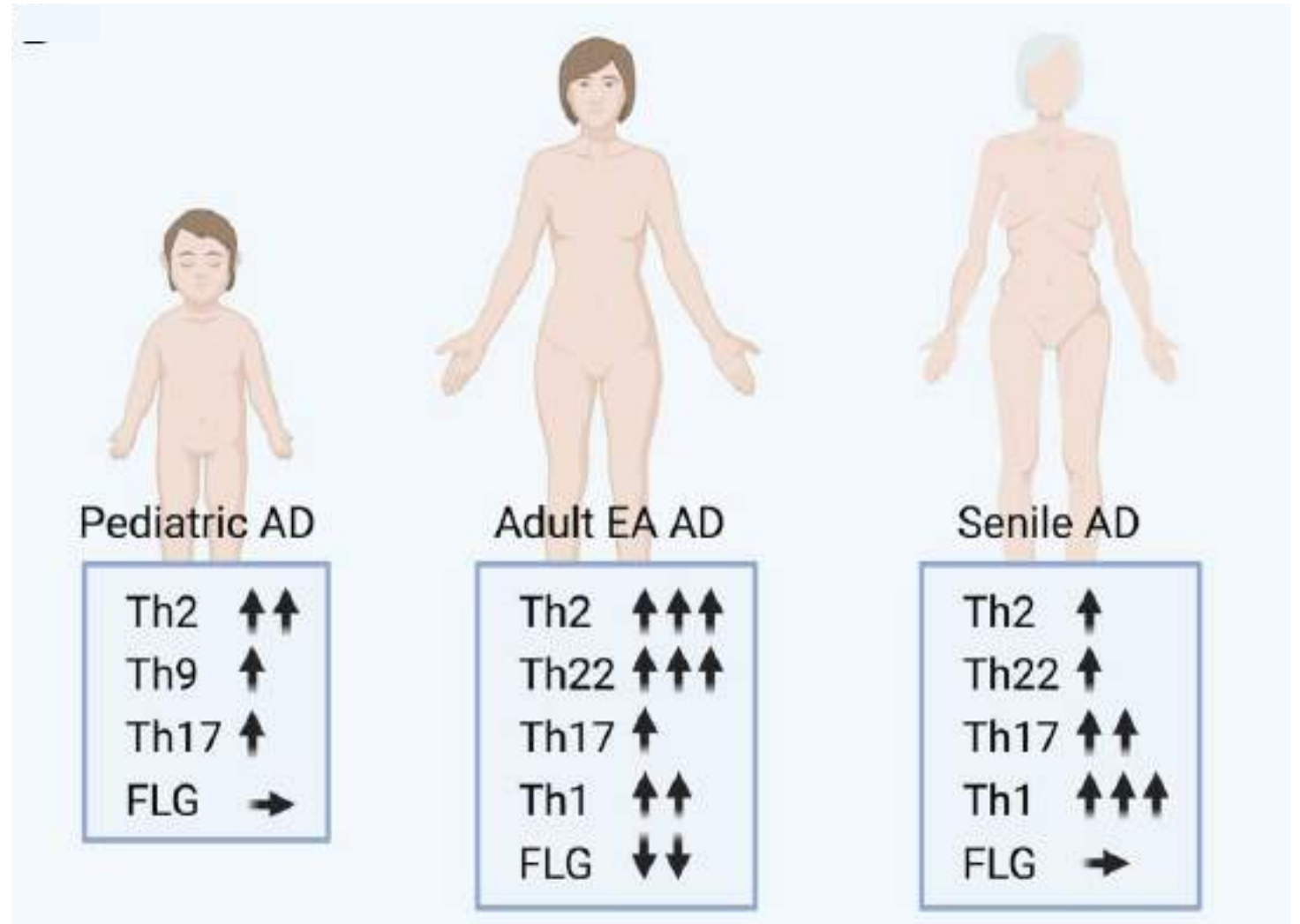


Intrinsic AD

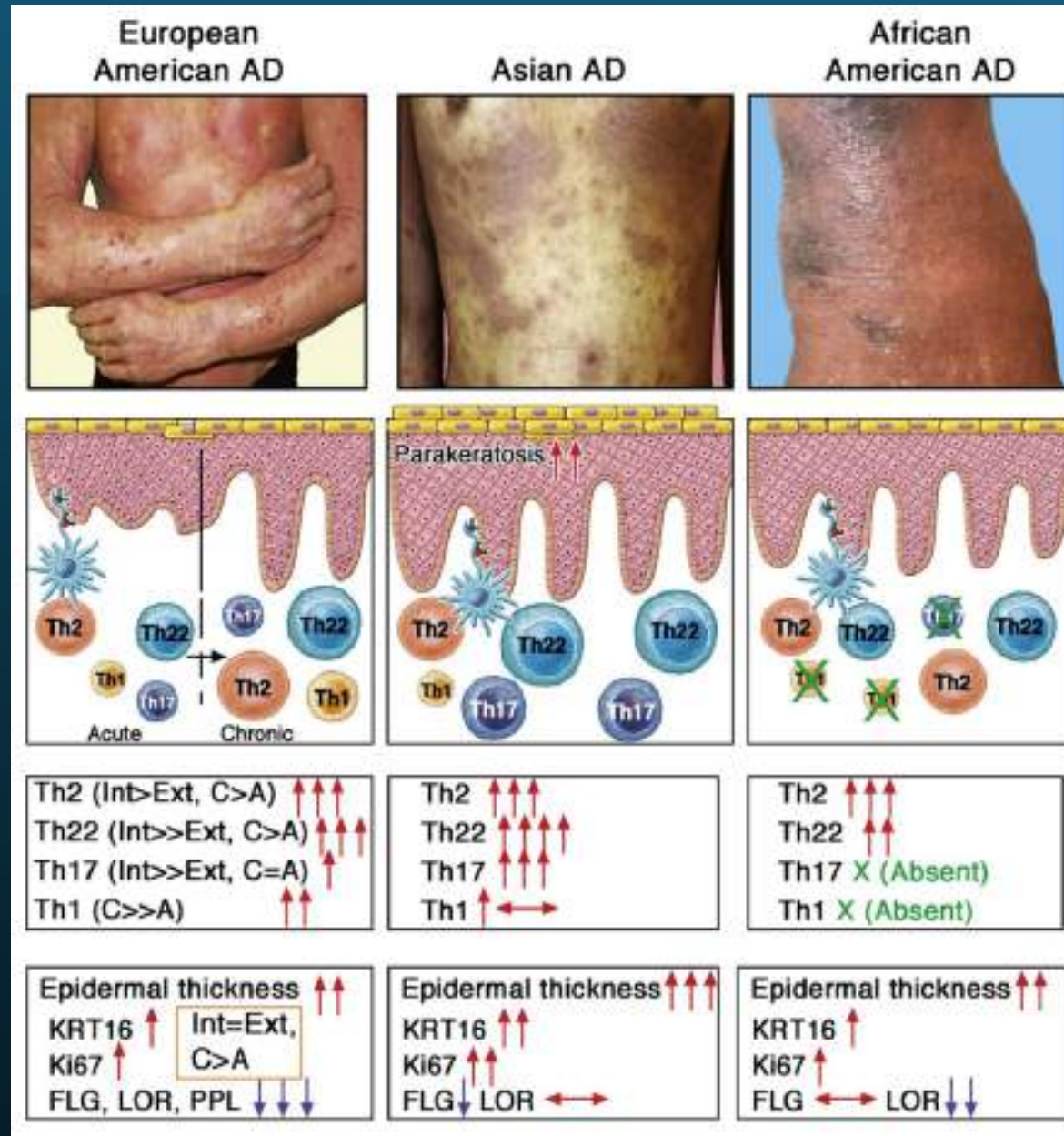


Edad: pediátrico vs adulto

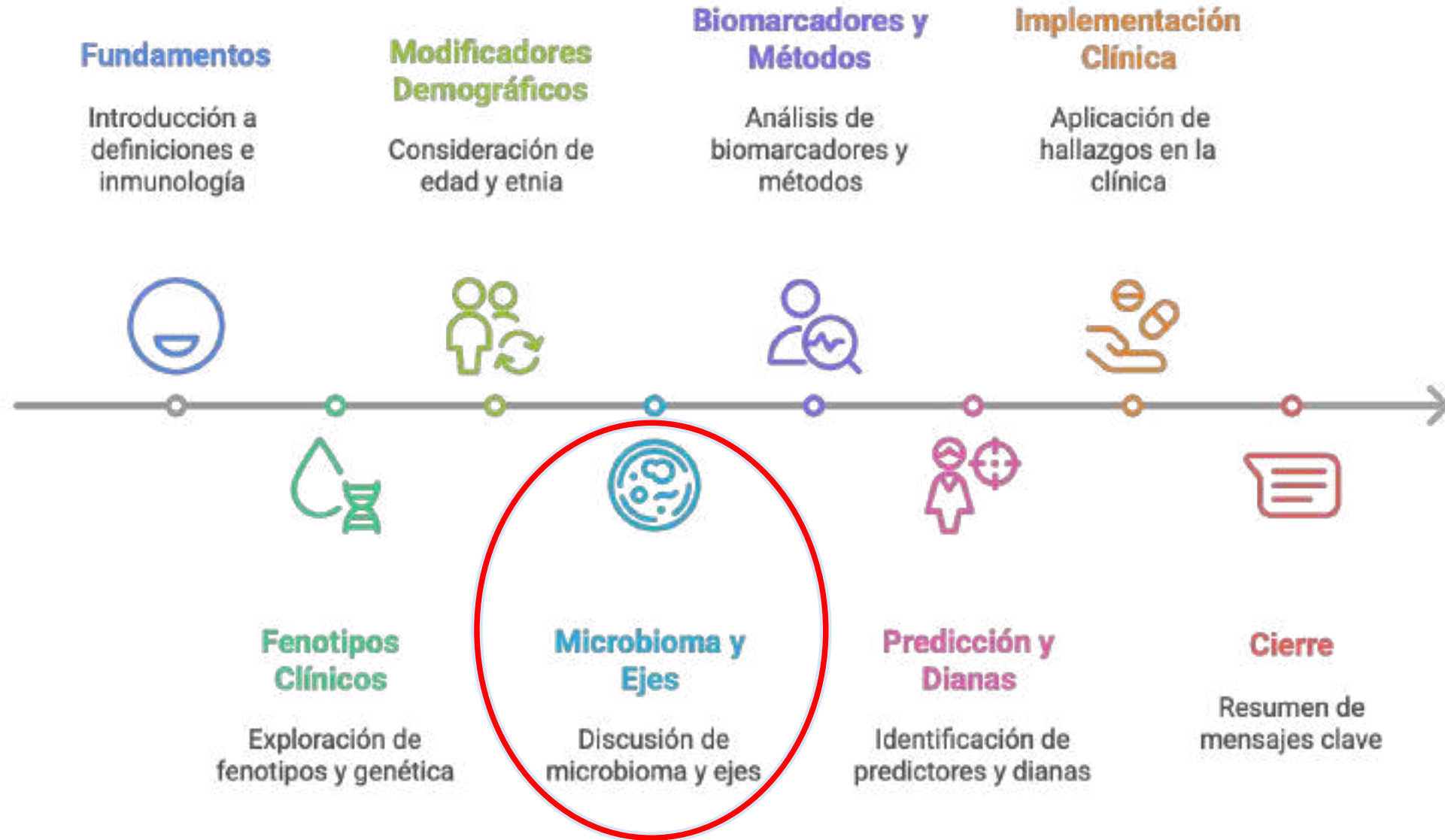
- Infantil (0–2 años): eccema facial, patrón Th2 intenso
 - Niñez (3–12 años): lesiones flexurales, riesgo de marcha atópica
- Adolescencia/adulto joven: brotes en manos, cara y tronco; combinación Th2/Th22
- Adulto de novo: menor frecuencia, patrón Th1/Th22 más marcado



Variación étnica

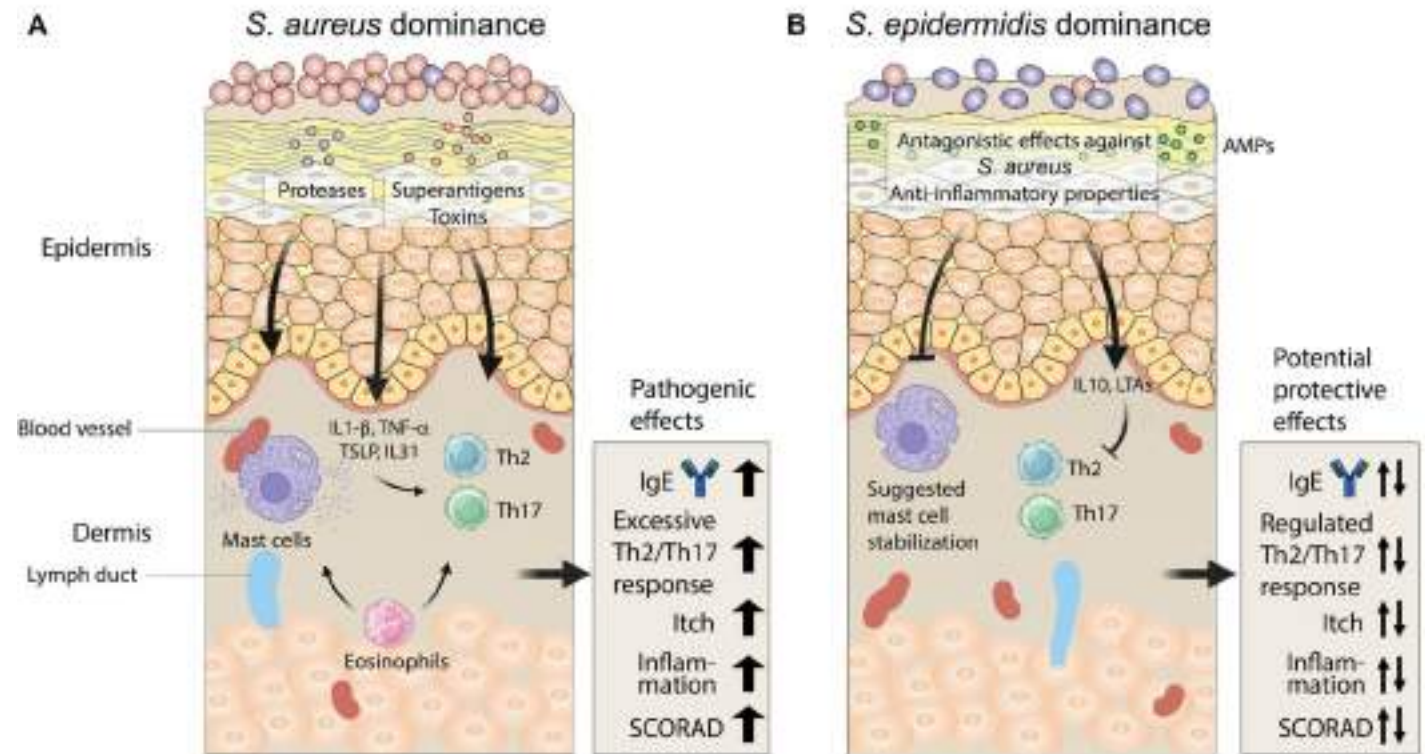


Ruta de la Presentación



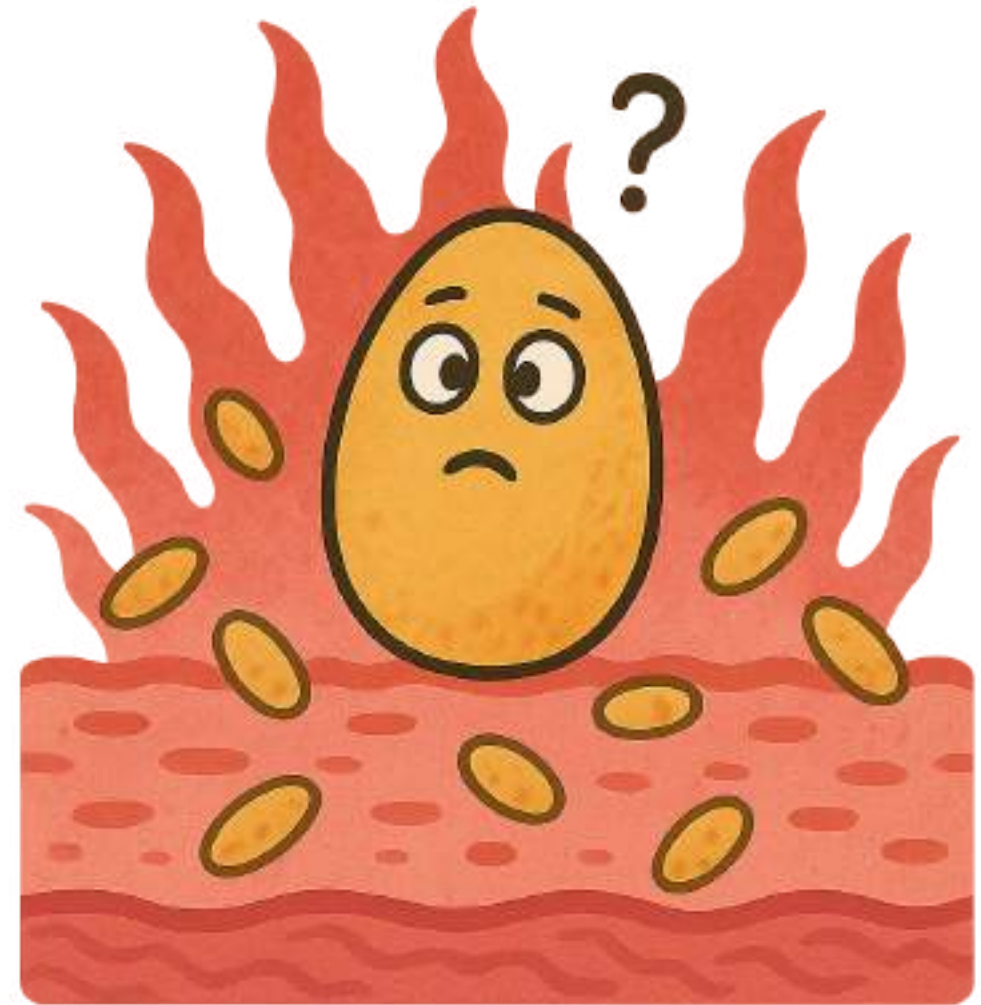
Microbioma: Staphylococcus aureus

- Endótipos microbianos → potencial diagnóstico y terapéutico.
- Microbioma cutáneo: diverso, cambia con la edad.
- *S. epidermidis*: mantiene homeostasis y protege contra *S. aureus*.
- *S. aureus*: sobrecrece en brotes → ↑ IgE/eosinófilos, prurito y daño de barrera.
- Interacciones protectoras: *S. epidermidis* ↓ inflamación y produce antimicrobianos.



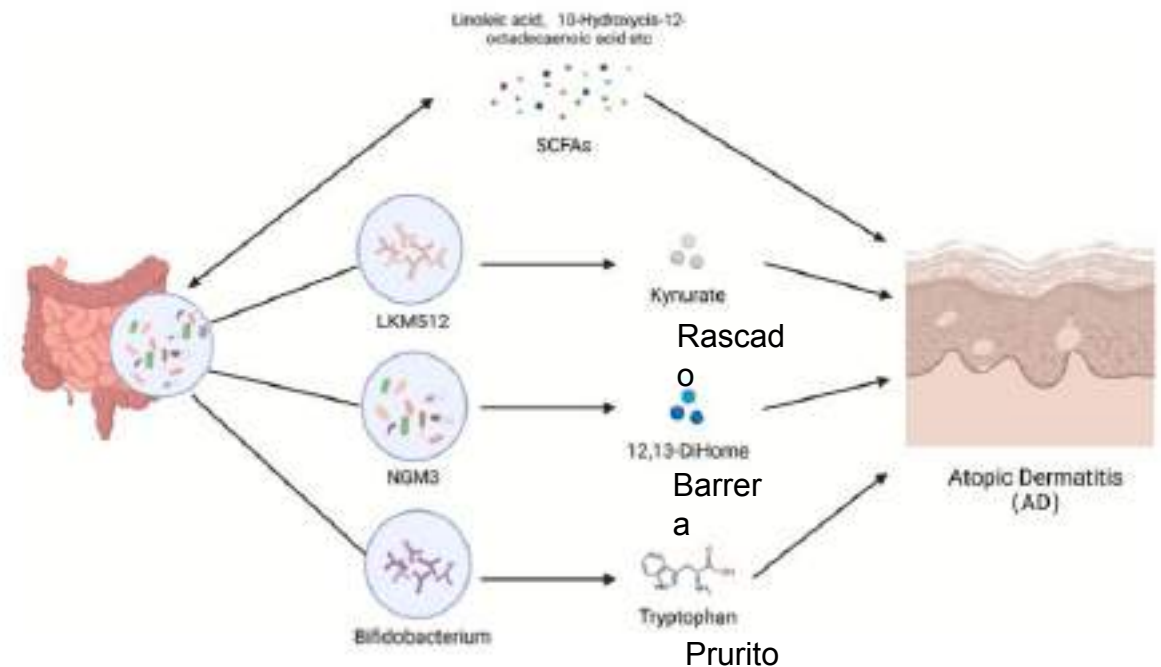
Microbioma

- Disbiosis fúngica también implicada en DA.
- Mayor abundancia de *Candida albicans*.
- *Malassezia* rol controversial
 - *Malassezia* spp. (*restricta*, *globosa*, *furfur*, *sympodialis*) → frecuentes en flares.
 - Menor *Malassezia* → correlaciona con ↑ severidad



Eje intestino-piel

- Balance intestinal modula inflamación cutánea (eje gut-skin).
- Probióticos/prebióticos reducen inflamación → sugieren rol en DA.
 - AD: ↓ Bifidobacteria, ↓ Ruminococcus gnavus, ↑ S. aureus, ↑ C. difficile.
 - Acidos Graso de cadena corta y GABA bacteriano reducen prurito y mejoran función barrera.



Ruta de la Presentación



Clusters séricos

- 4 clusters descritos
 - Pediátrico: relacionado con edad
 - Adultos: según niveles de Th2
- Uno “skin-homing”:
 - PARC (CCL18), TARC (CCL17), CTACK (CCL27)
 - Predice curso persistente/severo

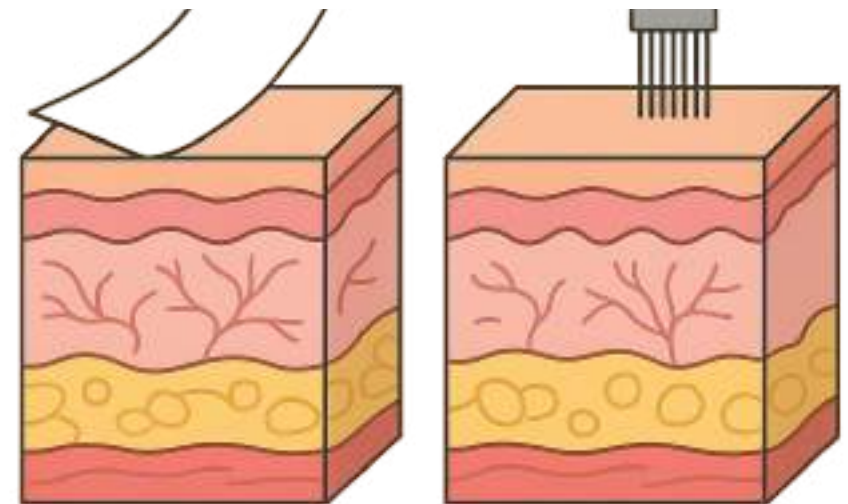
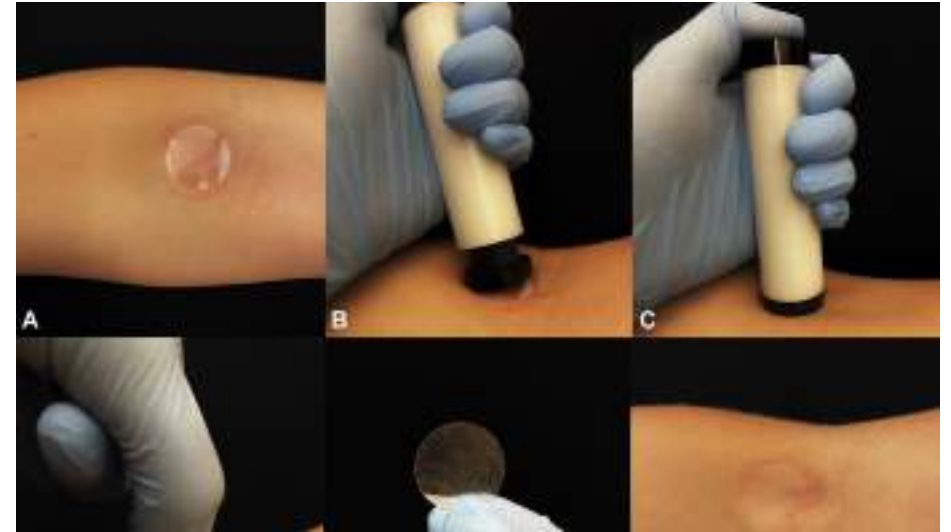


Biomarcadores

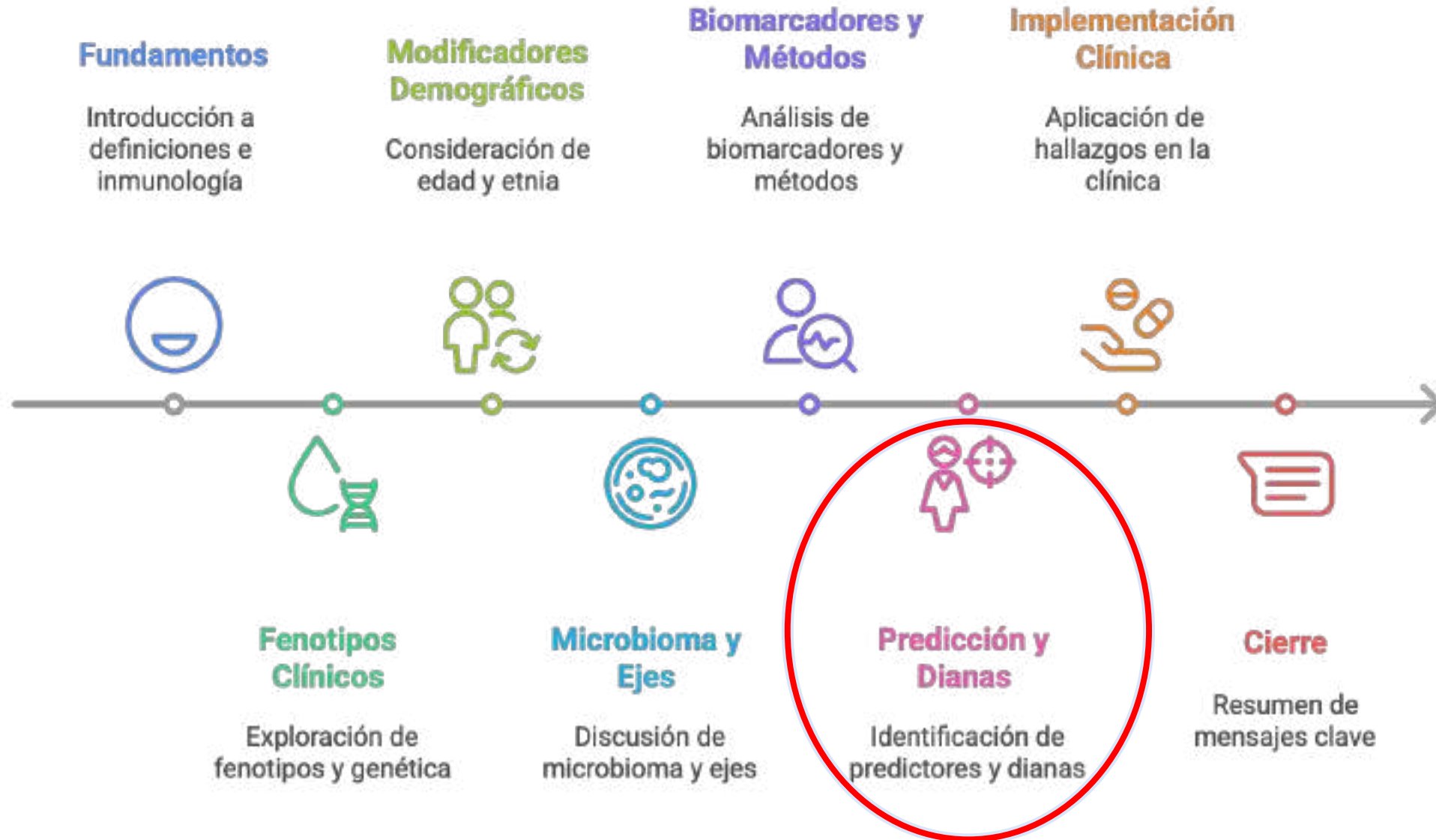
Biomarcador	Asociación clínica	Categoría
TARC (CCL17)	Correlación robusta con EASI/SCORAD	Severidad
PARC (CCL18)	Se asocia a severidad y riesgo de marcha atópica	Severidad
LDH	Se asocia a prurito y cuestionarios de calidad de vida	Severidad
SCCA2	Correlación con actividad clínica y respuesta a biológicos (dupilumab)	Severidad / Terapéutico
IL-22	Engrosamiento epidérmico, cronicidad, remodelado	Endotípico
IL-13	Niveles basales predicen mejor respuesta a dupilumab	Endotípico / Terapéutico
IgE total	Fenotipo extrínseco, comorbilidades alérgicas	Endotípico (extrínseco)
Malassezia-IgE	Asociado a dermatitis cabeza-cuello en uso de dupilumab	Endotípico / Terapéutico
ET-1 (Endotelina-1)	Relacionado a blefaritis y conjuntivitis con dupilumab	Terapéutico
CXCL9 / CXCL2	Relacionados a respuesta diferencial a ciclosporina/dupilumab	Endotípico / Terapéutico

Métodos no invasivos

- Tape stripping: fácil, económico, repetible.
- Microneedling/micropatches: acceso a dermis superficial.
- Sweat & sebum collection: muestras biofluidos.
- Ventajas: repetibilidad, mínima molestia.



Ruta de la Presentación



Predictores de respuesta terapéutica

IL-13, SCCA2 ↑

- mejor respuesta a dupilumab.

IL-22 alto

- resistencia parcial a anti-IL-4R.

Microbioma

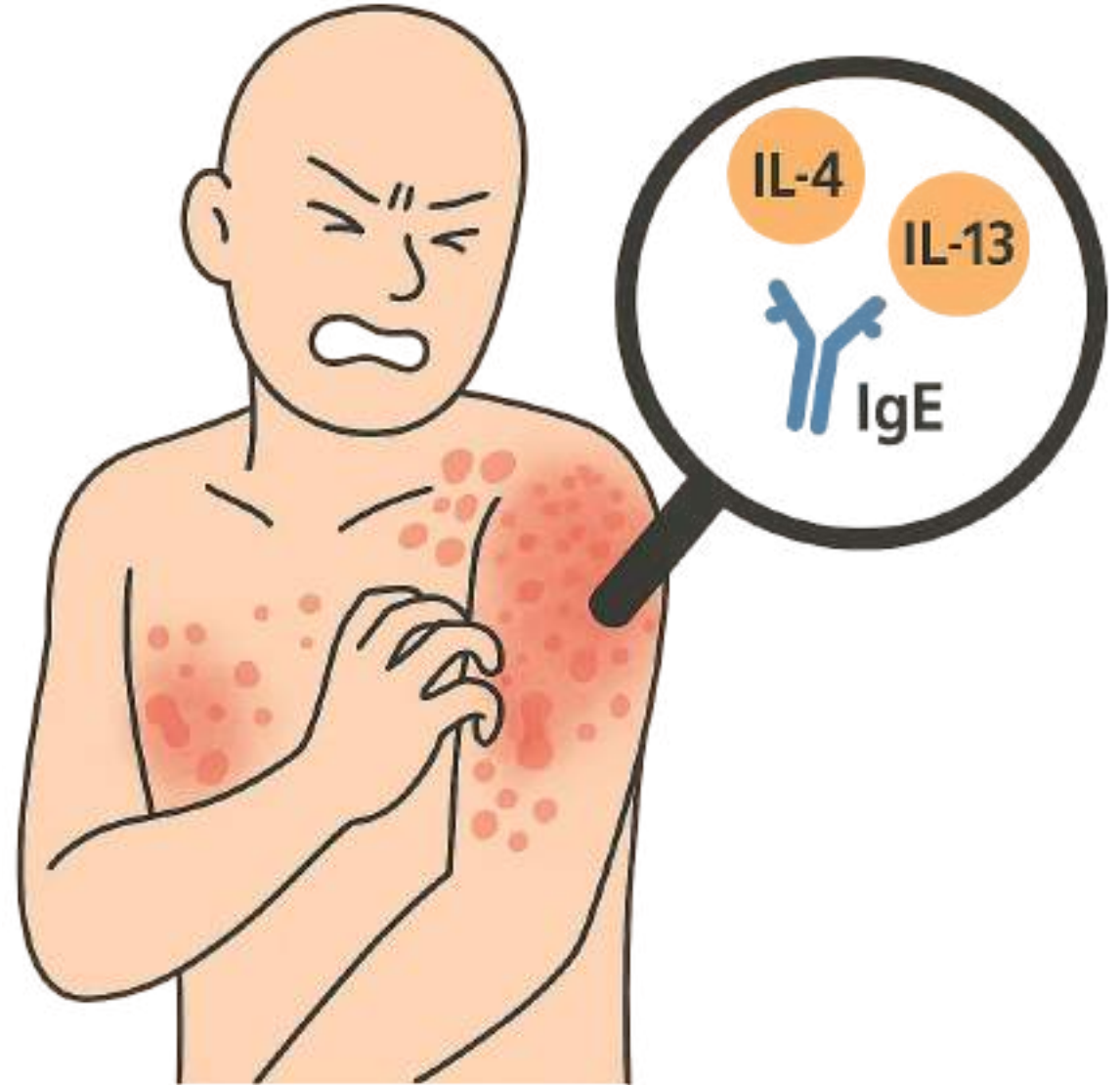
- disbiosis con *S. aureus* = peor control.

Biomarcadores emergentes

- CXCL9, CXCL2, ET-1.

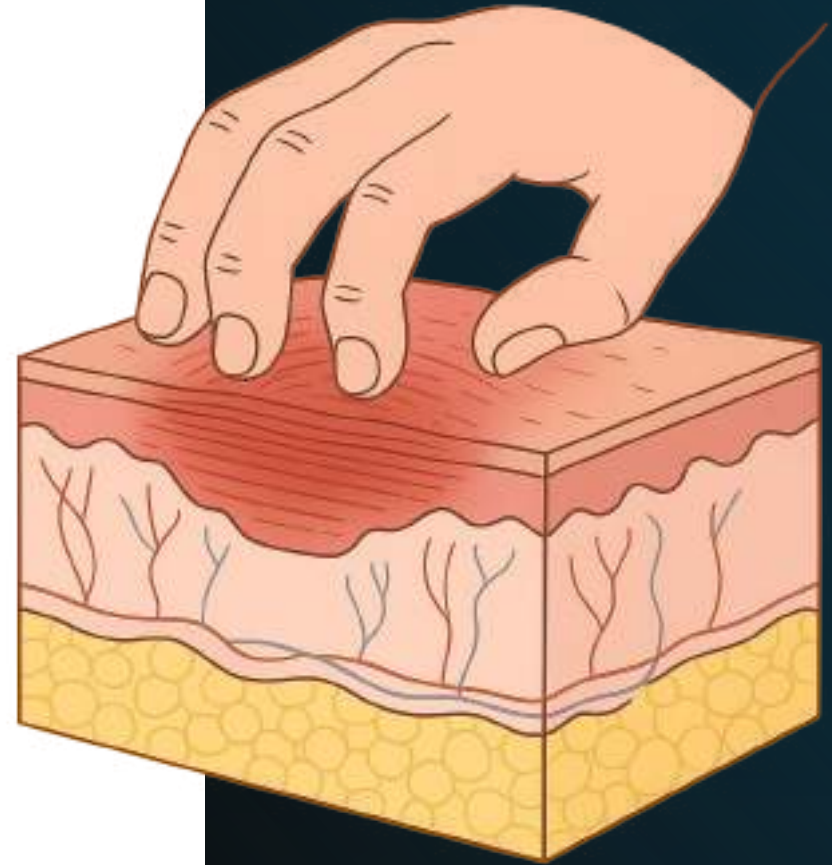
Endotipo Th2-alto

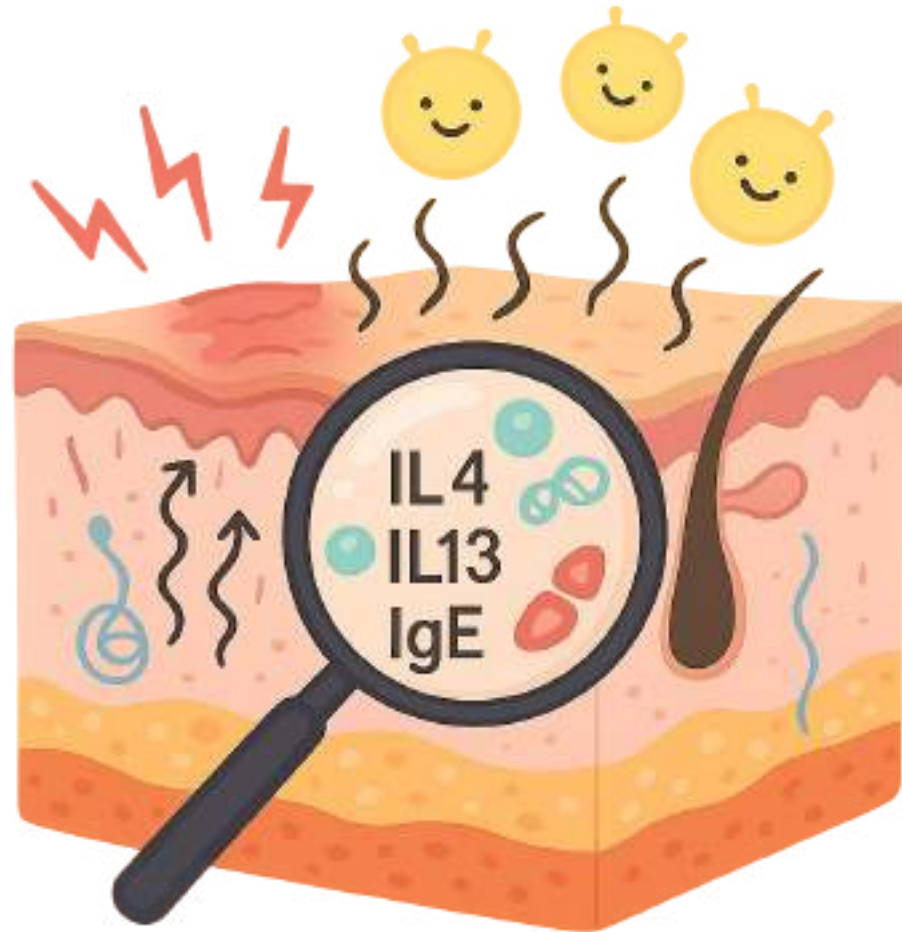
- ↑ IL-4, IL-13, IL-31
- IgE elevada, eosinofilia
- Prurito intenso
- Alta respuesta: dupilumab, tralokinumab, lebrikizumab
- Ejemplo: fenotipo extrínseco clásico



Endotipo IL-22-alto

- \uparrow IL-22 (\pm IL-17)
- Remodelado epidérmico, liquenificación
- Crónicidad marcada
- Respuesta parcial a anti-IL-4R
- Futuro: anti-IL-22 en investigación

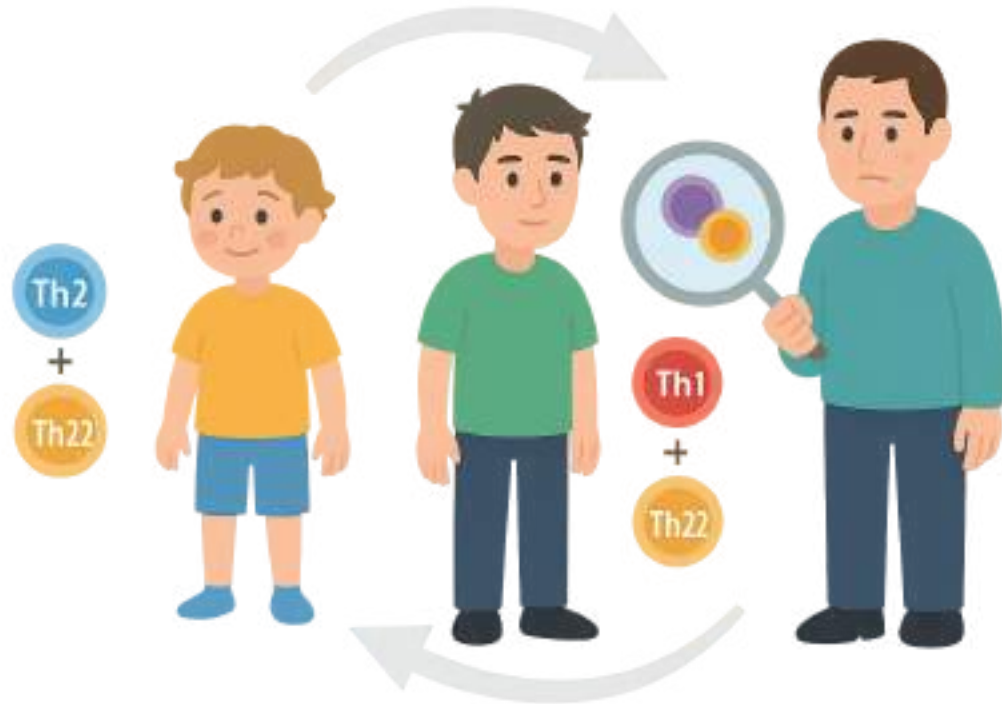




Endotipo infeccioso

- Colonización persistente por *S. aureus*
- Exotoxinas → activación IL-36 α
- Más brotes y exacerbaciones
- Requiere biológico + antibacteriano
- Biomarcador: carga bacteriana cutánea

Edad y fenotipos inmunes

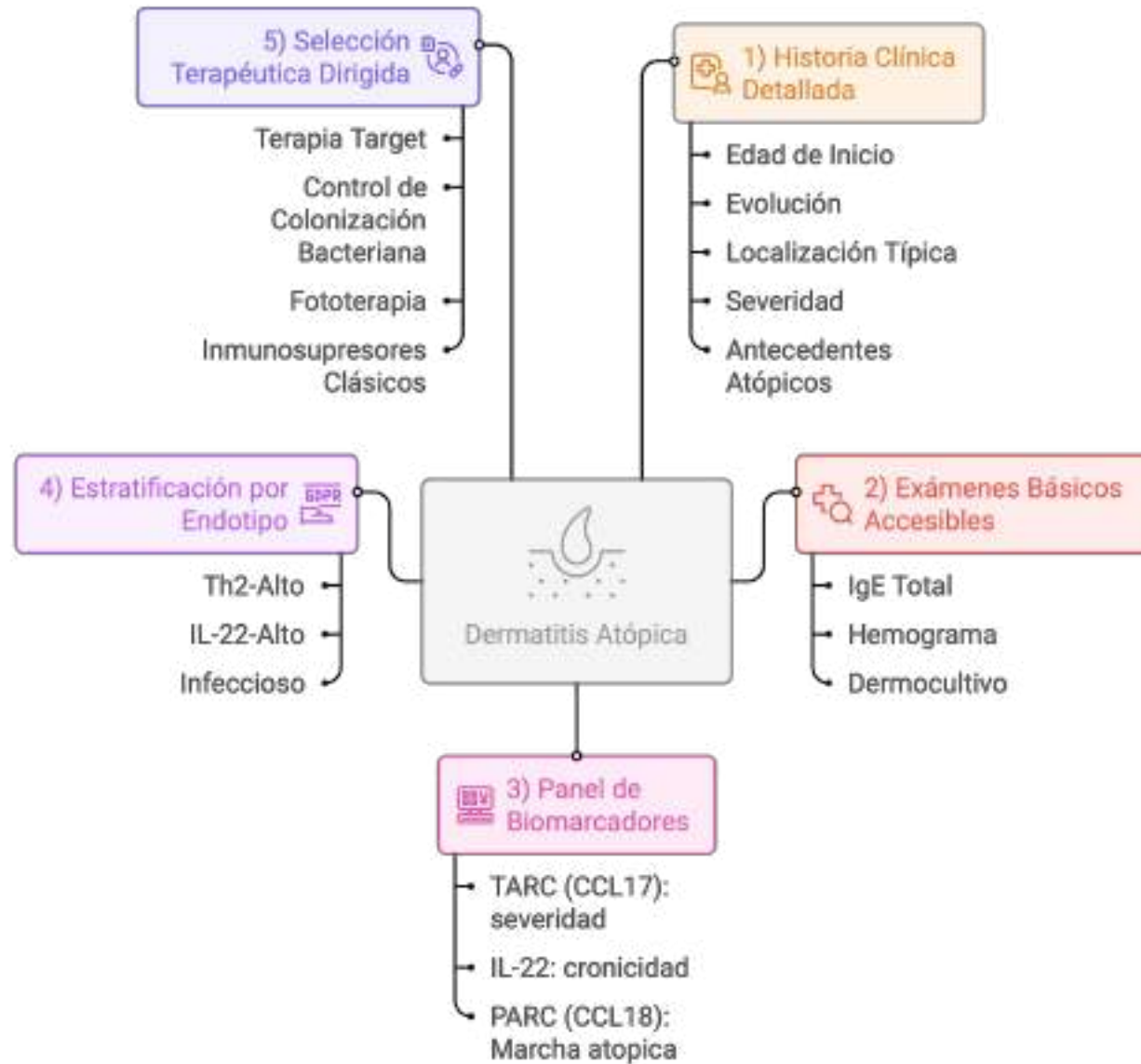


- Niños: Th2 + Th22
- Adolescentes: Th2 + Th17
- Adultos de novo: Th1 + Th22
- Diferencias inmunes según etapa vital
- Terapias deben adaptarse a la edad

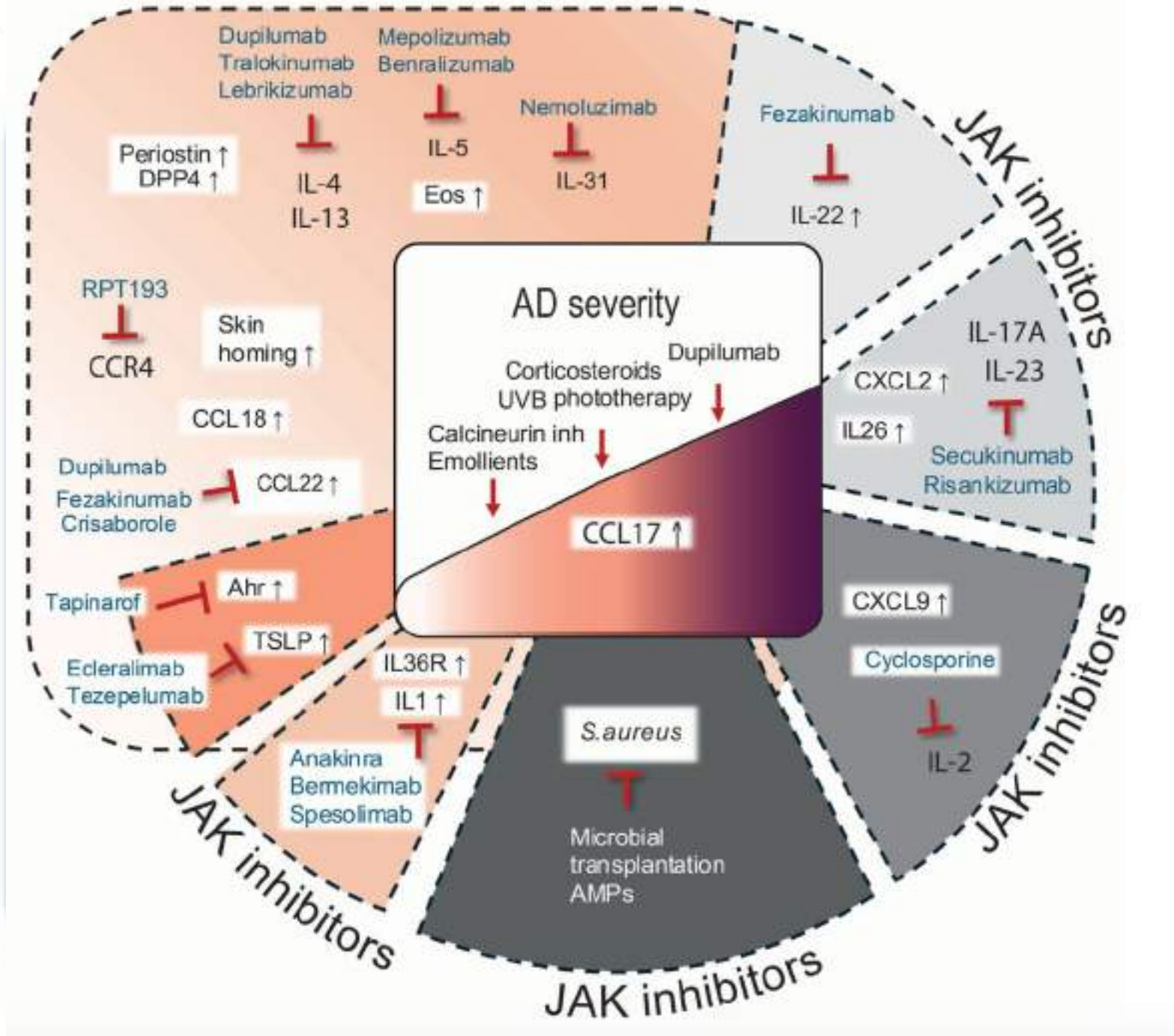
Ruta de la Presentación



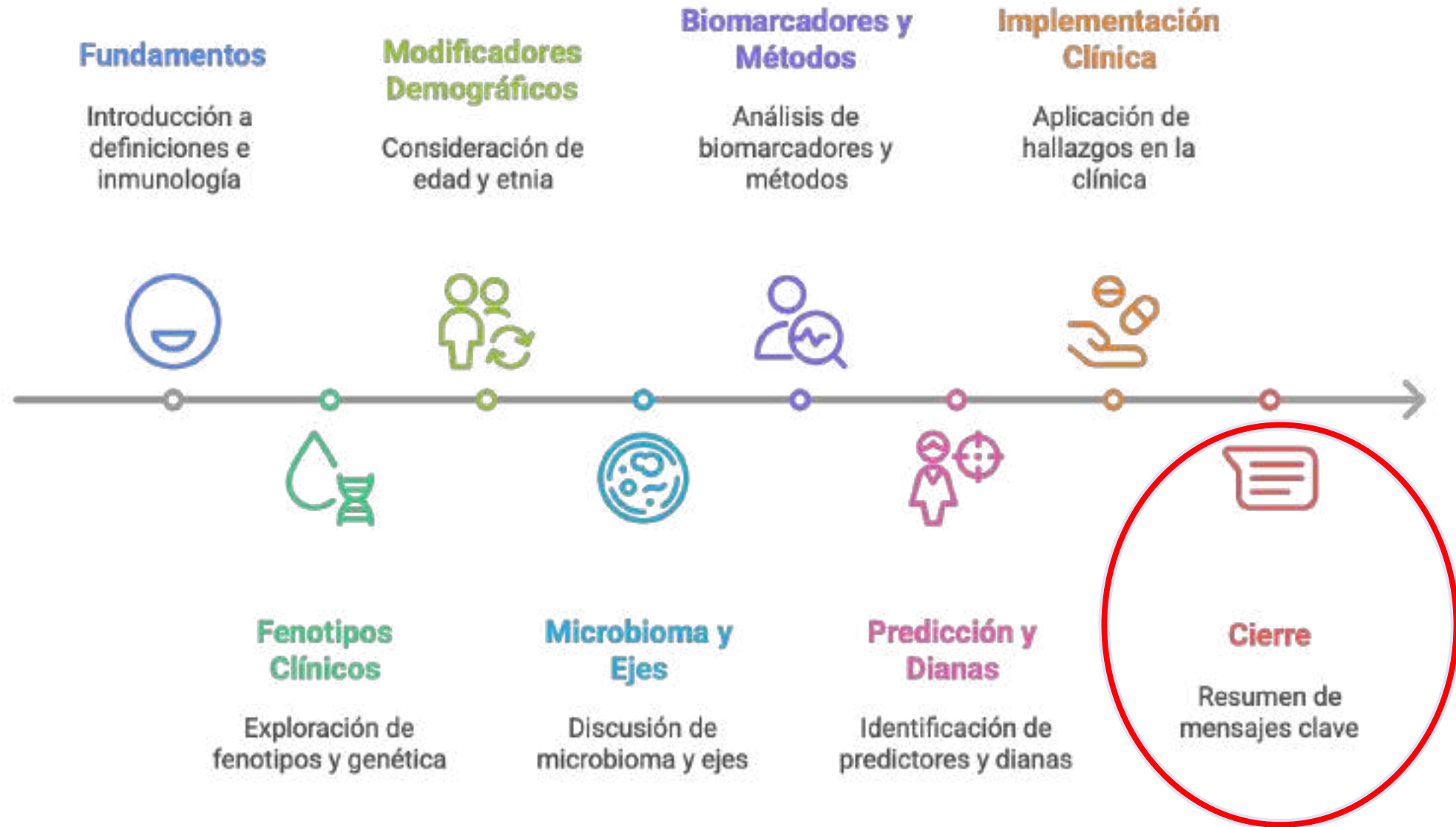
Flujograma/algorithm



Endotipos y
decisiones
terapéuticas



Ruta de la Presentación



Mensajes finales

La **dermatitis atópica es heterogénea**, con múltiples presentaciones clínicas y biológicas que explican por qué no todos los pacientes evolucionan ni responden igual.

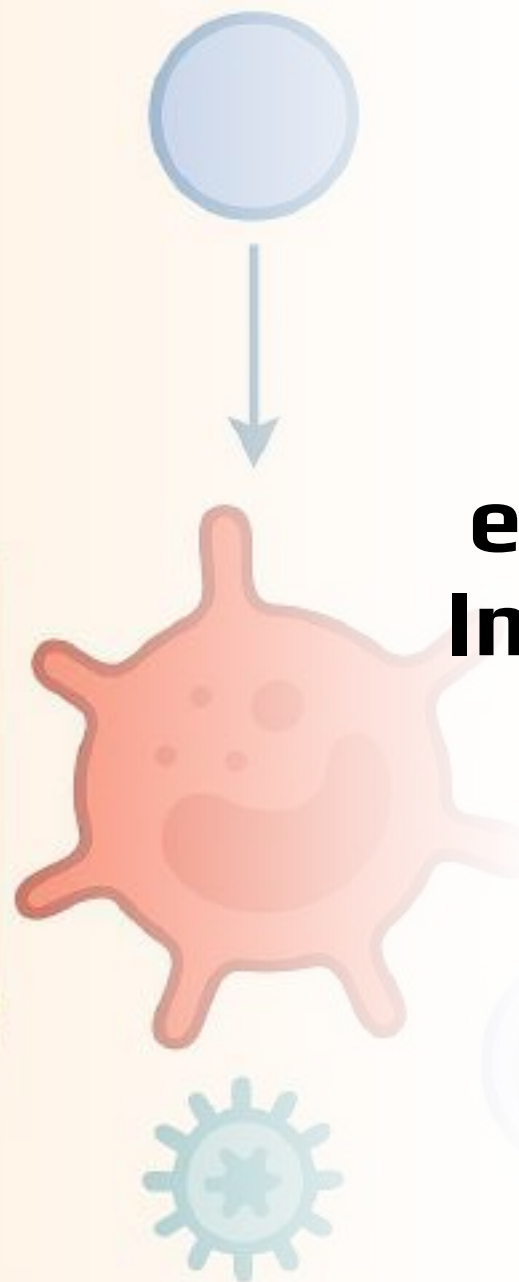
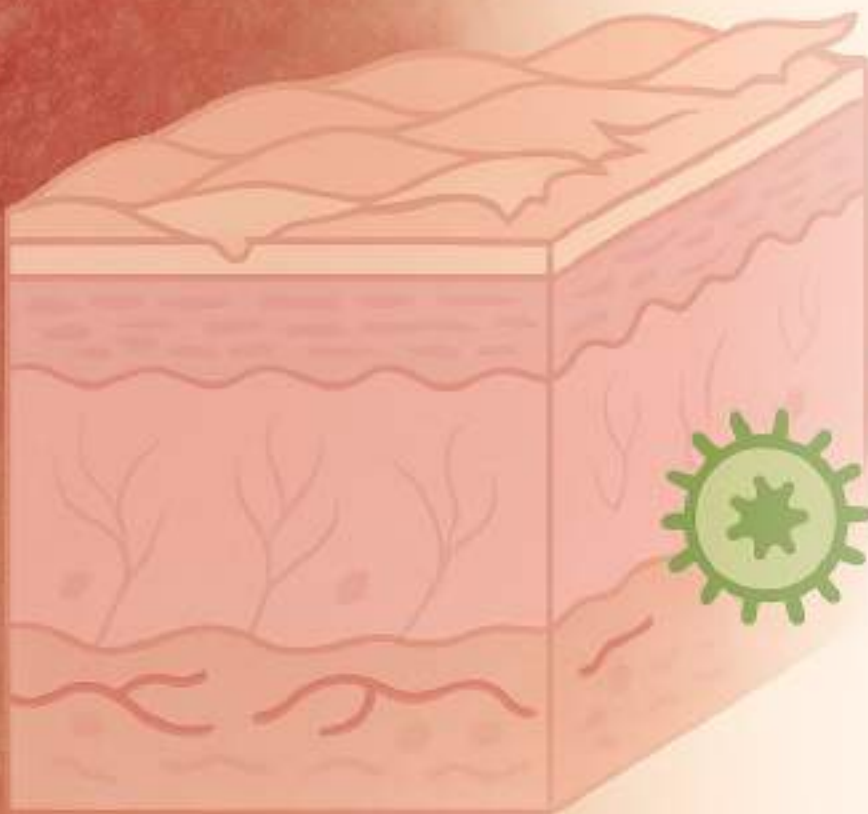
La **clasificación en fenotipos y endotipos** permite comprender mejor la enfermedad y guiar un manejo más ajustado a cada paciente.

Los **biomarcadores son el puente** entre lo que vemos en la clínica y lo que ocurre a nivel inmunológico, aportando herramientas para estratificación y seguimiento.

Factores como la **edad, la etnia y el microbioma** influyen de manera significativa en la expresión de la enfermedad y en la respuesta terapéutica.

La **medicina de precisión es el objetivo futuro**, donde las decisiones terapéuticas se basarán en la biología individual del paciente y no solo en la clínica.





Fenotipos y endotipos de DA: Implicancia clínica en el manejo

Javier Arellano
Profesor Asociado de Dermatología –UCHILE

Jefe de Servicio –Hospital Clínico San Borja –
Arriarán

Research Fellow, Inmunodermatología CHU
Rennes; FR

Msc Enfermedades Autoinmunes Sistémicas -
MCE Epidemiología