

Efectividad y seguridad del oleodestilado de girasol en niños con dermatitis atópica leve

Effectiveness and Safety of Sunflower Oleodistillate in Children with Mild Atopic Dermatitis

ELIZABETH GUEVARA GUTIÉRREZ*, MARÍA DEL ROCÍO FERRUSCO ONTIVEROS*,
GABRIELA BRISEÑO RODRÍGUEZ*, ALEJANDRO GARCÍA VARGAS**,
MARÍA DEL SOCORRO HERNÁNDEZ ARANA*, MERCEDES HERNÁNDEZ TORRES***,
CONRADO ROMO SÁNCHEZ*, DELFINA GUADALUPE VILLANUEVA QUINTERO*

*Departamento de Dermatología Médica, **Departamento de Dermatología Padiátrica, *** Departamento de Dermatopatología
Instituto Dermatológico de Jalisco "Dr. José Barba Rubio", Secretaría de Salud Jalisco. Guadalajara, Jalisco; México.

Fecha de aceptación: julio de 2007

RESUMEN

ANTECEDENTES: LA DERMATITIS ATÓPICA (DA) ES UNA ENFERMEDAD MULTIFACTORIAL, QUE SE CARACTERIZA POR DISMINUCIÓN DE LA CAPACIDAD DE ACUMULACIÓN DE AGUA EN EL ESTRATO CÓRNEO, DISMINUCIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE LÍPIDOS Y ALTERACIÓN EN EL CONTENIDO DE ÁCIDOS GRASOS. EL OLEODESTILADO DE GIRASOL, UN AGENTE EMOLIENTE QUE RESTABLECE LAS CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS CUTÁNEAS, NO HA SIDO PROBADO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DA.

MATERIAL Y MÉTODO: SE REALIZÓ UN ENSAYO CLÍNICO ABIERTO FASE IV DE 8 SEMANAS DE DURACIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DA LEVE, PARA DETERMINAR LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL OLEODESTILADO DE GIRASOL. SE REALIZARON EVALUACIONES EN LAS SEMANAS 4 Y 8 DEL ESTUDIO, DETERMINANDO LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD POR MEDIO DEL SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*), LA CALIDAD DE VIDA MEDIANTE EL ÍNDICE DE CALIDAD DE VIDA EN DERMATITIS ATÓPICA EN INFANTES (ICVDAI) Y SE INTERROGÓ SOBRE LOS EFECTOS ADVERSOS.

RESULTADOS: SE INCLUYERON 52 PACIENTES. EL SCORAD AL INICIO DEL ESTUDIO FUE DE 18.5 ± 4.6 VS. 2.8 ± 5.3 AL FINAL ($p = 0.001$). EL PUNTAJE BASAL DEL PRURITO FUE DE 3.3 ± 2.4 Y EN LA SEMANA 8 DE 0.3 ± 1.0 ($p = 0.001$). EL ICVDAI BASAL FUE DE 8.4 ± 4.9 Y AL FINAL DEL ESTUDIO DE 1.2 ± 2.8 ($p = 0.001$). LOS EFECTOS ADVERSOS MÁS COMUNES EN LA SEMANA 4 FUERON PRURITO EN 15% Y RESEQUEZAD EN 13.4%, AUNQUE AMBOS DISMINUYERON EN LA SEMANA 8 (9.6% Y 7.6%, RESPECTIVAMENTE); MENOS COMUNES FUERON IRRITACIÓN Y ERITEMA.

CONCLUSIONES: EL OLEODESTILADO DE GIRASOL EN PACIENTES CON DA LEVE ES EFECTIVO, PUES DISMINUYE LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD Y MEJORA LA CALIDAD DE VIDA. SUS EFECTOS ADVERSOS SON LOCALES Y AUTO-RESOLUTIVOS.

PALABRAS CLAVE: DERMATITIS ATÓPICA, SEVERIDAD, CALIDAD DE VIDA, TRATAMIENTO, OLEODESTILADO DE GIRASOL

ABSTRACT

BACKGROUND: THE ATOPIC DERMATITIS (AD) IS CHARACTERIZED BY A DECREASE OF THE CORNEUM STRATUM'S CAPACITY TO ACCUMULATE WATER, DECREASED LIPID PRODUCTION AND ALTERATION IN THE CONTENT OF GREASY ACIDS. THE SUNFLOWER OLEODISTILLATED IS AN EMOLLIENT AGENT THAT RESTORES THE CUTANEOUS PHYSIOLOGIC CHARACTERISTICS. HOWEVER, IT HAS NOT BEEN PROVED IN PEDIATRIC PATIENTS.

MATERIAL AND METHOD: WE CONDUCTED A CLINICAL OPEN ESSAY, PHASE IV, THAT LAST 8 WEEKS, IN PEDIATRIC PATIENTS WITH MILD ATOPIC DERMATITIS TO DETERMINATE THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THE SUNFLOWER OLEODISTILLATE. EVALUATIONS WERE REALIZED IN THE 4 AND 8 WEEK OF THE STUDY, THE SEVERITY OF THE ILLNESS WAS DETERMINED BY THE SCORING ATOPIC

DERMATITIS (SCORAD), THE QUALITY OF LIFE WITH THE INFANTS' DERMATITIS QUALITY OF LIFE INDEX (IDQLI), FOR SAFETY ISSUE THE PATIENTS WERE INTERROGATED ABOUT ADVERSE SIDE EFFECTS.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Elizabeth Guevara Gutiérrez. Monte Olimpo # 1413,
Colonia Independencia, CP 44340. Guadalajara, Jalisco; México.
Correo electrónico: albtlacuilo@yahoo.com

RESULTS: 52 PATIENTS WERE INCLUDED. THE SCORAD AT THE BEGINNING WAS 18.5 ± 4.6 VS. 2.8 ± 5.3 AT THE END ($P = 0.001$), THE BASAL SCORE OF PRURITUS WAS 3.3 ± 2.4 , BY THE 8 WEEK WAS 0.3 ± 1.0 ($P = 0.001$). THE BASAL IDQLI WAS 8.4 ± 4.9 AND AT THE END 1.2 ± 2.8 ($P = 0.001$). THE ADVERSE EFFECTS WERE PRINCIPALLY PRURITUS (4 WEEK, 15% AND 8 WEEK, 9.6%) AND XEROSIS (4 WEEK, 13.4% AND 8 WEEK, 7.6%).

CONCLUSIONS: THE USE OF SUNFLOWER OLEODISTILLATED IN PATIENTS WITH MILD ATOPIC DERMATITIS WAS EFFECTIVE, SINCE IT DECREASED THE SEVERITY OF THE ILLNESS AND IMPROVED THE QUALITY OF LIFE. ITS ADVERSE EFFECTS WERE IN THE APPLICATION SITE AND SELF LIMITED.

KEY WORDS: ATOPIC DERMATITIS, SEVERITY, QUALITY OF LIFE, TREATMENT, SUNFLOWER OLEODISTILLATE

Introducción

La dermatitis atópica (DA) se encuentra en una fase de incremento notable en las últimas décadas, sobre todo en los llamados países industrializados, con una prevalencia del 15-20% en la población general, aunque los pronósticos apuntan hacia un incremento del 50% hacia el año 2025.^{1,2}

La DA comprende, además de un intrincado conjunto de alteraciones inmunológicas y una base genética, factores que favorecen su presencia, como la disminución del umbral de excitabilidad para el prurito, provocando que ante un estímulo mínimo se puede desencadenar, con el rascado subsecuente. Dicho prurito es considerado por algunos autores como la manifestación principal de la DA y es exacerbado por la xerosis, la cual constituye una manifestación de carácter crónico.³⁻⁵ Los mecanismos patogénicos responsables de la xerosis son heterogéneos, sin embargo, pueden implicar alteraciones en el metabolismo lipídico epidérmico por tres factores: 1) Defecto en la barrera cutánea con disminución de la capacidad de acumulación de agua en el estrato córneo, lo que permite la penetración de irritantes que causan prurito; 2) Alteraciones en el metabolismo de los ácidos grasos esenciales; y 3) Liberación de mediadores inflamatorios en la piel afectada.^{3,6}

Esto en parte, explica la susceptibilidad aumentada que estos pacientes presentan a todos aquellos agentes irritantes que actúan directa o indirectamente sobre la piel, por ello se requiere aplicar sustancias que restablezcan la turgencia cutánea. En este aspecto, los emolientes permiten mantener la integridad de la piel, pues al disminuir el prurito, evitan su excoiación, tienen una acción protectora frente a las infecciones al mejorar las funciones de barrera y presentan una actividad anti-inflamatoria, ya que previenen la liberación de mediadores pro-inflamatorios.⁷

Entre los agentes emolientes se encuentra un derivado del aceite de girasol, el oleodestilado de girasol, el cual es

un agonista del receptor- α activado de los peroxisomas proliferativos (PPAR, por sus siglas en inglés: *peroxysome proliferator-activated receptor*), que actúa sobre el ADN celular y permite la activación de enzimas productoras de los lípidos clave, como las ceramidas 1, 3 y 6, además de colesterol, los cuales refuerzan la barrera cutánea.⁸ Esto sugiere que el oleodestilado de girasol, tiene un mecanismo de acción que podría contribuir al control de la DA sin embargo, la utilidad de este producto no ha sido comprobada en pacientes pediátricos con DA. Por lo tanto, se realizó este estudio para determinar la efectividad clínica y seguridad del oleodestilado de girasol en pacientes pediátricos con DA leve, con base en parámetros clínicos de extensión e intensidad de la enfermedad, así como en la mejora de la calidad de vida.

Material y método

Se realizó un ensayo clínico abierto fase IV de 8 semanas de duración en 52 pacientes pediátricos con DA leve que acudieron a la Consulta Externa del Instituto Dermatológico de Jalisco "Dr. José Barba Rubio" de la Secretaría de Salud Jalisco. El diagnóstico de la enfermedad se realizó con base en los criterios diagnósticos de Hanifin y Rajka, validados para la DA.⁹

Se incluyeron pacientes de 12 años de edad o menores, con diagnóstico clínico de DA leve (SCORAD ≤ 25 puntos), sin tratamiento sistémico para la DA en las 4 semanas previas y sin tratamiento tópico en las 2 semanas previas al inicio del estudio. Se excluyeron aquellos pacientes que durante el estudio desarrollaron DA moderada o severa, a quienes presentaron hipersensibilidad al oleodestilado de girasol y a los que no se apegaron al tratamiento. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la institución.

Para determinar la extensión e intensidad de la DA, se utilizó el índice SCORAD,¹⁰ el cual tiene una escala de

o a 103 puntos, en la cual, a mayor puntaje, mayor severidad de la enfermedad. Para determinar la calidad de vida de los pacientes antes y después del tratamiento, se utilizó el Índice ICVDAI,¹¹ cuyo puntaje máximo posible es de 30, y en el que a mayor puntaje más afectada la calidad de vida. El prurito fue evaluado por medio de una escala visual análoga del 1 al 10, en la que a mayor puntaje, mayor prurito. Se consideró efectividad del oleodestilado de girasol, cuando éste produjo disminución del SCORAD, reducción del prurito y mejoría en el índice de calidad de vida, medidos entre la semana basal y la semana 8 de tratamiento. Respecto a los efectos adversos atribuibles al uso del oleodestilado de girasol, se interrogó sobre la presencia de irritación, prurito, eritema y resequead.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les indicó para el baño diario, como sustituto de jabón, el uso del oleodestilado de girasol crema lavante (Stelatopia® crema lavante al 0.1%) y la aplicación cada 8 horas de oleodestilado de girasol crema emoliente (Stelatopia® crema emoliente al 2%). El estudio tuvo una duración de 8 semanas, con evaluaciones de forma basal y en las semanas 4 y 8 del tratamiento. En cada una de las visitas, se determinó el SCORAD y el ICVDAI, además en las visitas de las semanas 4 y 8, se interrogó sobre los efectos adversos atribuibles al tratamiento.

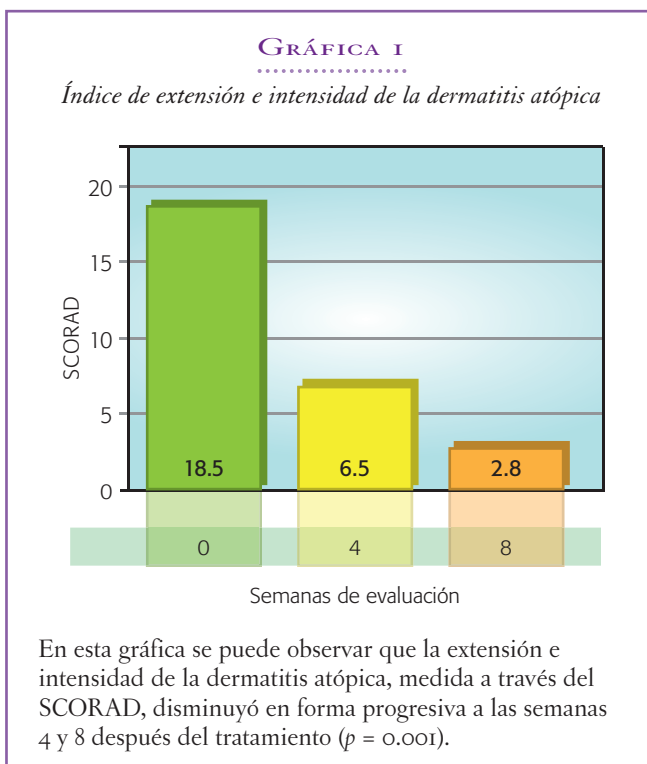
Para el análisis de los resultados se empleó el paquete estadístico SPSS (versión 11.0) y se determinaron mediante estadística descriptiva, las medidas de tendencia central y de dispersión. Como prueba paramétrica para evaluar los cambios antes y después del tratamiento, se empleó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa, cuando el valor de p observado fue < 0.05 .

Resultados

Se incluyeron en el estudio a 52 pacientes, de los cuales 27 (52%) correspondieron al género femenino y 25 (48%) al masculino, con una diferencia no significativa entre grupos ($p > 0.05$). El promedio de edad de los pacientes incluidos fue de 40 ± 32 meses (rango 1-132).

Índice de extensión e intensidad de la enfermedad

Al inicio del estudio, el SCORAD promedio de los pacientes fue de 18.5 ± 4.6 , mientras que a la visita de control a la semana 4 disminuyó a 6.5 ± 7.8 y para el fin del estudio (semana 8) el puntaje promedio fue de 2.8 ± 5.3 ($p = 0.001$) (Gráfica 1).



Prurito

En lo que respecta al prurito, el puntaje observado en la visita basal fue de 3.3 ± 2.4 , mientras que en la visita a las 4 semanas fue de 1.1 ± 2.1 y en la visita de la semana 8, el puntaje observado fue de 0.3 ± 1.0 ($p = 0.001$) (Gráfica 2).

Calidad de vida

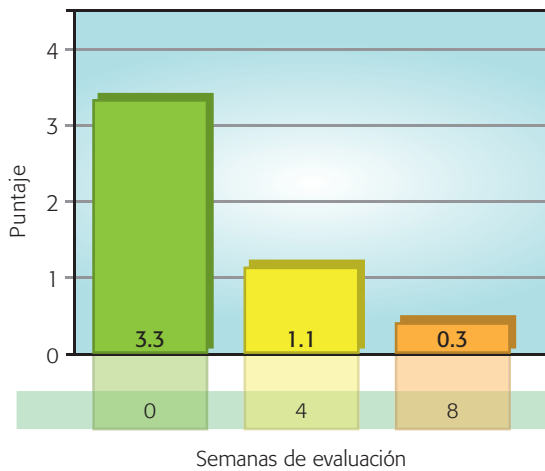
El ICVDAI, mostró un puntaje de 8.4 ± 4.9 en la visita basal, mientras que a la semana 4 fue de 2.0 ± 3.4 y para el final del estudio el puntaje observado fue de 1.2 ± 2.8 ($p = 0.001$) (Gráfica 3).

Efectos adversos

Dentro de los efectos adversos observados, todos fueron locales y auto-resolutivos. Incluyeron: 1) Irritación, la cual ocurrió en el 5.7% de los pacientes en la semana 4, mientras que en la semana 8 esta permaneció sin cambios. 2) Prurito, causado ante la aplicación del producto; se presentó en la semana 4 en el 15%, mientras que a la visita de la semana 8 fue del 9.6%. 3) Eritema, se observó a la semana 4 en el 3.8% de los pacientes, mientras que a la semana 8 ocurrió en el 9.6%. 4) Resequead se presentó en la semana 4 en el 13.4% de los pacientes, mientras que al final del estudio ocurrió en el 7.6%. 5) Otras manifestaciones referidas por los pacientes, incluyeron: pápulas y ardor en el 3.8% de los pacientes en la

GRÁFICA 2

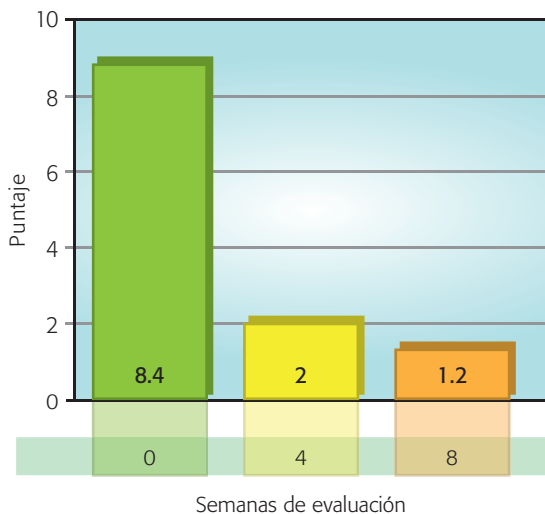
Escala de evaluación del prurito en la dermatitis atópica



El prurito, que fue evaluado a través de una escala visual análoga, con una puntuación del 1 al 10 —en la que a mayor puntuación, mayor prurito—, disminuyó de manera importante a las semanas 4 y 8 después del tratamiento ($p = 0.001$).

GRÁFICA 3

Índice de la calidad de vida en dermatitis atópica



El índice de calidad de vida —medido con el ICVDAl— en una escala de 0 a 30, en la que a mayor puntaje, el paciente presenta una peor calidad de vida, mejoró de manera estadísticamente significativa a las semanas 4 y 8 después del tratamiento ($p = 0.001$).

semana 4, mientras en la semana 8 el 3,8% presentaron ardor y piel oleosa.

Discusión

La estrategia terapéutica en los pacientes con DA debe ser multidisciplinaria. Como parte de dicha estrategia, el papel de las medidas generales es pieza clave para el control de la enfermedad, siendo el objetivo principal del tratamiento el control del prurito y de la xerosis. Por ello se requiere aplicar sustancias que restablezcan la turgencia cutánea. En este aspecto, los emolientes permiten mantener la integridad de la piel, pues al disminuir el prurito evitan su excoriación, tienen una acción protectora frente a las infecciones al mejorar la función de barrera y presentan una actividad anti-inflamatoria, ya que previenen la liberación de mediadores pro-inflamatorios.⁷

Se han empleado múltiples emolientes en pacientes con DA, sin embargo, es importante el uso de aquellos que actúan sobre las alteraciones propias de la enfermedad, como son los defectos en la función de barrera de la piel con modificación de las pérdidas de agua trans-epidérmica y la reducción de la composición lipídica de la epidermis, en especial del contenido de ácidos grasos esenciales, como el ácido linoléico y las ceramidas.¹²⁻¹⁴

De hecho, cada día tiene más importancia la composición lipídica de la barrera epidérmica y, en especial, el contenido de ácidos grasos esenciales. Al parecer, los pacientes atópicos muestran un aumento en los fosfolípidos epidérmicos y una disminución del metabolismo del ácido γ -linoléico y del ácido araquidónico, encontrándose niveles disminuidos de ceramida 1 (esterificada del ácido linoléico) y de ceramida 3.^{3, 6}

Esto es relevante si tomamos en consideración que, por un lado, al ácido linoléico¹⁵ se le ha atribuido la responsabilidad del mantenimiento de la estructura y funcionamiento correcto del estrato córneo, mientras que a la ceramida 1, se le considera la principal transportadora de este ácido graso esencial en la epidermis y el principal lípido del estrato córneo. Por lo tanto, una insuficiencia de ceramidas en el estrato córneo, produce una alteración de las propiedades físicas a ese nivel, como lo son la función de barrera y el control de la pérdida transepidérmica de agua, constituyéndose en un factor etiológico de la piel seca en los pacientes atópicos.^{12, 13, 15}

Esto explica que, el oleodestilado de girasol —el cual es rico en ácido linoleico (62.60% de su composición)¹⁴ y permite la activación de enzimas productoras de los lípidos como las ceramidas y el colesterol—⁸ haya probado su efi-



Foto 1. Izquierda, basal. Derecha, a las 8 semanas.



Foto 2. Izquierda, basal. Derecha, a las 8 semanas.



Foto 3. Izquierda, basal. Derecha, a las 8 semanas.

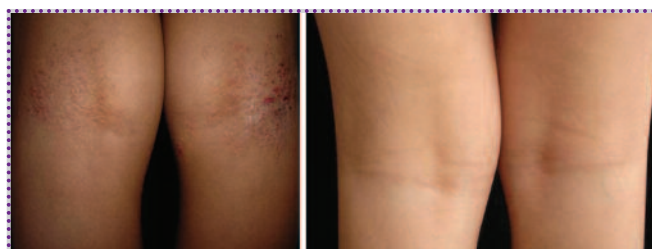


Foto 4. Izquierda, basal. Derecha, a las 8 semanas.

cacia al reducir la extensión e intensidad de la DA leve en pacientes pediátricos, pues logró disminuir, de forma estadísticamente significativa, el SCORAD y el prurito, además de mejorar, por ende, el ICVDAI.

En cuanto a la seguridad del oleodestilado de girasol, es importante mencionar que los efectos adversos que presentaron los pacientes, fueron locales, mínimos y auto-resolutivos, siendo los más comunes, el prurito y la resequead, que se presentaron en el 15% y 13.4% de los casos, mismos que disminuyeron en la semana 8 al 9.6% y 7.6%, respectivamente; seguidos de irritación y eritema.

Estos efectos adversos, son similares a los reportados con otros emolientes, pues Kantor y cols.¹⁶ —quienes compararon un emoliente aceite en agua contra otro agua en aceite, como terapia adyuvante en 30 pacientes con DA—, reportaron sensación de quemadura en uno de ellos, cuan-

do el emoliente aceite en agua fue aplicado. En otro estudio realizado por Hanifin y cols.¹⁷ se reporta 12% de sensación de picazón y quemadura al aplicar el emoliente, mientras en el realizado por Wilhelm y cols.¹⁸ en 80 pacientes con ecema atópico donde utilizaron un emoliente con urea, a cuatro de ellos les aquejó una sensación de quemadura.

Cabe mencionar que, todos los pacientes que iniciaron el estudio lo completaron, no hubo falta de apego al tratamiento ni evolución hacia una enfermedad más severa.

Así pues, podemos concluir que, el oleodestilado de girasol, es seguro y útil en la mejoría clínica de los pacientes pediátricos con DA leve, por lo que puede constituir una alternativa en el tratamiento de estos casos y como adyuvante en la DA moderada o severa, requiriéndose estudios comparativos y controlados para corroborar estos resultados.

REFERENCIAS

1. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. *The prevalence of childhood atopic eczema in general population.* J Am Acad Dermatol 1994; 30: 35-39.
2. Eseverri JL, Cozzo M, Marin AM, Botey J. *Epidemiology and chronology of allergic diseases and their risk factors.* Allergol Immunopathol 1998; 26: 90-97.
3. Manku MS, Horrobin DF, Morse NL, Wright S, Burton JL. *Essential fatty acids in the plasma phospholipids of patients with atopic eczema.* Br J Dermatol 1984; 110: 643-648.
4. Ziboh VA, Chapkins RS. *Biologic significance of polyunsaturated fatty acids in the skin.* Arch Dermatol 1987; 123: 1686-1690.
5. Botey J, Botey E, Eseverri LJ, Marin A. *Dermatitis atópica: prurito, fisiología y terapéutica.* Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1993; 8: 43-47.
6. Marin A, Dordal MT, Eseverri JL, Botey J. *Ácidos grasos omega 6 y omega 3 en la modificación de la respuesta inflamatoria de la piel.* Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1993; 8: 29-38.
7. Einchenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. *Consensus Conference on Pediatric Atopic Dermatitis.* J Am Acad Dermatol 2003; 49: 1088-1095.
8. Dubusquoy L, Piccardi N, Msika P, Auwerx J, Chambon P. *Sunflower oleodistillate: a new natural PPAR (alpha activator with anti-inflammatory properties.* J Invest Dermatol 2005; 124 (suppl 4): 59.
9. Hanifin JM, Rajka G. *Diagnostic features of atopic dermatitis.* Acta Derm Venereol 1980; 92: 44-47.
10. European Task Force on Atopic Dermatitis. *Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD Index.* Dermatology 1993; 186: 23-31.
11. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. *The Infants' Dermatitis Quality of Life Index.* Br J Dermatol 2001; 144: 104-110.
12. Imokawa G, Abe A, Jin K, Higaki M, Hidano A. *Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis. An etiologic factor in atopic dry skin?* J Invest Dermatol 1991; 96: 523-526.
13. Melnik B, Hollmann J, Plewig G. *Decreased stratum corneum ceramides in atopic individuals, a pathobiochemical factor in xerosis?* Br J Dermatol 1988; 119: 547-549.
14. Giménez-Amáu A. *Effects of linoleic acid supplements on atopic dermatitis. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1996; 55: 49.
15. Sardesai VM. *The essential fatty acids.* Nutr Clin Pract 1992; 7: 179-186.
16. Kantor I, Milbauer J, Posner M, Weinstock IM, Simon A, Thormahlen S. *Efficacy and safety of emollients as adjunctive agents in topical corticosteroid therapy for atopic dermatitis.* Today Ther Trends 1993; 11: 157-166.
17. Hanifin JM, Hebert AA, Mays SR, Paller AS, Sherertz EF, Wagner AM et al. *Effects of a low-potency corticosteroid lotion plus a moisturizing regimen in the treatment of atopic dermatitis.* Curr Ther Res Clin Exp 1998; 59: 227-233.
18. Wilhelm KP, Scholermann A. *Efficacy and tolerability of a topical preparation containing 10% urea in patients with atopic dermatitis.* Aktuel Dermatol 1998; 24: 26-30.