



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado

**Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de Alta Especialidad
Centro Médico Nacional La Raza
Hospital Dr. Gaudencio González Garza**

T E S I S

para obtener el título de posgrado en la especialidad de:

PEDIATRÍA MÉDICA

Título

“COMORBILIDAD EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA”

Presenta:

Dr. Itsu Mayram López Azúa

Asesor temático:

Dra. Nanette Alcántara Solís

Asesor metodológico:

MC Dr. Francisco Cruz Olivo

Julio 2014

Facultad de Medicina





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA **09/07/2014**

DRA. NANETTE ALCANTARA SOLIS

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Comorbilidad en niños con Dermatitis Atópica

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3502-102

ATENTAMENTE

DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Dra. Nanette Alcántara Solís
Asesora de Tesis
Dermatóloga
Servicio Dermatología Pediátrica
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional La Raza

Dr. MC Francisco Cruz Olivo
Asesor Metodológico de Tesis
Pediatra
Servicio de Medicina Interna
Pediátrica
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Luz Arcelia Campos Navarro
Directora de Educación e Investigación en Salud
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Luz Elena Bravo Ríos
Titular del Curso de Pediatría Médica
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Guillermo Careaga Reyna
Director de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional La Raza

DEDICATORIA

Mi mas sincero y profundo agradecimiento...

A ese ser supremo que nos guía, ilumina y nos da la fortaleza para seguir adelante, aun en los momentos mas difíciles y oscuros de nuestras vida.

A mi mamá, quien siempre ha sido y será mi mas grande ejemplo de vida, por todo su cariño y entrega, por su fortaleza y nobleza de corazón.

A mi papá, por sus enseñanzas de vida y por mostrarme que la mejor manera de hacer las cosas es con dedicación y entrega.

A mi hermano, esa maravillosa persona que siempre ha sido mi apoyo y en muchas ocasiones mi guía, por su sencillez y practicidad en la vida.

A mis profesores, por ser guía y ejemplo de profesionalismo, pues sin ustedes no habría logrado obtener todo el conocimiento que he adquirido.

A mis amigos, que son mi familia por elección, por sus lecciones de amistad y compañerismo, por estar ahí en los buenos y en los malos momentos sonriendo.

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Nanette Alcántara Solís

Médico adscrito al servicio de Dermatología Pediátrica del Hospital “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza.

Dirección: avenida Jacarandas s/n Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco

CP: 02990, México, Distrito Federal

Teléfono: 57821088 ext.24059

Celular: 5525614787

Email: nalcantaras@hotmail.com

INVESTIGADOR ASOCIADO

M en C Dr. Francisco Cruz Olivo

Médico adscrito al servicio de Medicina Interna Pediátrica del Hospital “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza.

Dirección: avenida Jacarandas s/n Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco

CP: 02990, México, Distrito Federal

Teléfono: 57821088 ext. 23498

Celular: 5521285095

Email: olivofc@gmail.com.mx

Dr. Itsu Mayram López Azúa

Residente de 4er año de pediatría médica del hospital “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza.

Dirección: avenida Jacarandas s/n Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco

CP: 02990, México, Distrito Federal

Teléfono: 5782108

Celular: 5564238608

Email: itsu.lopez@hotmail.com

Resumen.....	1
I. Marco Teórico.....	2
1. Antecedentes.....	2
2. Asma y rinitis alérgica.....	2
3. Alergia alimentaria.....	5
4. Infecciones.....	6
5. Salud mental.....	6
6. Obesidad.....	8
7. Dermatitis atópica.....	8
II. Justificación.....	13
III. Metodología.....	14
IV. Resultados.....	15
V. Discusión.....	25
VI. Conclusiones.....	27
VII. Bibliografía.....	28

RESUMEN

TÍTULO: Comorbilidad en niños con dermatitis atópica.

CONTEXTO: La Dermatitis Atópica (DA) es una enfermedad crónica de la piel con episodios de recaída o exacerbación, de tipo inflamatorio y asociada a prurito; que ocurre a menudo en familias con otros antecedentes de enfermedades atópicas. La DA puede ser el primer paso en el desarrollo de otras enfermedades atópicas como la denominada marcha atópica que incluye alergia alimentaria (AA), rinitis alérgica (RA) y asma (A); susceptibilidad incrementada a infecciones (bacterianas, virales y micóticas), trastornos neuroconductuales entre los que se incluyen trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), ansiedad, epilepsia y depresión; también se ha descrito la asociación con obesidad; cuyos mecanismos para muchos de estas patologías permanecen aún desconocidos y en estudio.

METODOLOGÍA: Se realizó un estudio no experimental, bajo un diseño transversal, retroactivo, observacional y descriptivo en el servicio de Dermatología Pediátrica del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional "La Raza" del IMSS. Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de DA referido en la libreta de control de la consulta externa en el periodo de junio del 2013 a Febrero del 2014, con edad de 1 año a 15 años 11 meses al momento de acudir a consulta. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, obteniéndose los siguientes datos: nombre, número de seguridad social, sexo, edad, fecha y edad al momento del diagnóstico de Dermatitis Atópica (DA); severidad de la DA al momento del diagnóstico, edad de ablactación, antecedentes familiar de atopia y la presencia de alguna de las siguientes comorbilidades: asma, rinitis alérgica, alergia alimentaria, alergia a la proteína de la leche de vaca, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, epilepsia, autismo, depresión, ansiedad y obesidad.

Se realizó una base de datos en Microsoft Excel registrándose las variables mencionadas previamente; se analizaron los datos por medio de estadística descriptiva con frecuencias, porcentajes, media, desviación estándar y rangos a través del software SPSS v. 19.

RESULTADOS: Se incluyeron 154 pacientes, 72 hombres (46.75%) y 82 mujeres (53.25%), del total de pacientes 87 (56.45%) presentaron alguna comorbilidad asociada a la DA. La severidad de la DA al momento del diagnóstico reportada en los expedientes fue leve en 119 casos (77.27%), en 26 casos moderada (16.88%) y en 9 casos severa (5.85%), para los casos leve predominó la frecuencia en el género masculino, sin embargo para los casos de DA moderada y severa predominaron los casos en el género femenino. La mayor prevalencia de casos de DA corresponde a menores de 3 años con un total de 65 pacientes (46.75%), aunque en general los lactantes y preescolares como grupos etarios ocupan el mayor porcentaje de casos (59.74%). La frecuencia encontrada de comorbilidades fue la siguiente: alergia alimentaria en 25 pacientes (16.14%) correspondiendo en 14 de esos 25 pacientes con APLV (9.09%); trastornos neuroconductuales en 20 pacientes (12.97%), 9 con ansiedad (5.84%), 7 con depresión (4.53%), TDAH en 5 pacientes (3.24%) y 4 con epilepsia (2.59%); 18 pacientes con rinitis alérgica (11.68%), 10 pacientes con obesidad (6.49%), 9 pacientes con asma (5.84%) y ningún paciente con autismo.

CONCLUSIONES: La frecuencia de comorbilidades asociadas a la dermatitis atópica (DA) en niños en nuestro medio fue significativa (56.45%), en más de la mitad de los casos existe un antecedente familiar positivo de atopia y el diagnóstico se realizó en promedio a los 1.2 años de vida, con una edad promedio de 5 meses de edad para ablactación, las 2 principales comorbilidades asociadas fueron la alergia alimentaria y la rinitis alérgica, sin embargo cabe destacar que se corrobora la presencia de trastornos neuroconductuales en un 12.97% de los casos, siendo los principales ansiedad, depresión, TDAH y epilepsia.

I. MARCO TEÓRICO

1. ANTECEDENTES:

La Dermatitis Atópica (DA), eccema atópico, neurodermatitis o eccema endógeno es una enfermedad crónica de la piel con episodios de recaída o exacerbación, de tipo inflamatorio y asociada a prurito; que ocurre a menudo en familias con otros antecedentes de enfermedades atópicas como asma o rinoconjuntivitis alérgica^(1,8). La Dermatitis atópica es una de las enfermedades más comunes de la piel que afecta hasta un 20% de los niños y un 1-3% de los adultos a nivel mundial^(2,3,4).

En México la DA se refiere con una frecuencia que afecta a 3-20% de la población general y hasta en 10-20% en la población pediátrica en personas de cualquier raza, predominando en niños y adolescentes, 60% de los pacientes comienzan con sintomatología antes del primer año de vida y el 85% en los primeros 5 años de vida⁽³⁾. En la consulta pediátrica por problemas de la piel se encuentra entre los primeros 5 lugares con un 13-17%, siendo un poco más frecuentes en mujeres⁽³⁾. Sin embargo existe un amplio rango de las prevalencia encontradas en diversos estudios realizados por diversas instituciones de salud de este país, que sitúan esta enfermedad entre un 3.2 – 37% de la población pediátrica; pero no se cuenta con un estudio realizado de la prevalencia encontrada ni de las comorbilidades asociadas a la dermatitis atópica en un hospital de referencia de alta especialidad como lo es el Centro Médico Nacional La Raza (CMNR) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

La dermatitis atópica a menudo es el primer paso en el desarrollo de otra enfermedades atópicas como la denominada marcha atópica que incluye alergia alimentaria(AA), rinitis alérgica (RA) y asma (A); en general la primera en presentarse es la dermatitis atópica, seguida en poco tiempo de alergia alimentaria, luego asma y finalmente rinitis alérgica^(6,8,9) así mismo con otras enfermedades como son susceptibilidad incrementada a infecciones (bacterianas, virales y micóticas), trastornos mentales entre los que se incluyen trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), ansiedad, depresión; también se ha descrito la asociación con obesidad⁽¹⁰⁾; cuyos mecanismo para muchos de éstas patologías permanecen aún desconocidos y en estudio.

2. ASMA Y RINITIS ALÉRGICA

De forma similar a la DA, la prevalencia mundial de asma se encuentra en aumento, especialmente en los países en desarrollo⁽³⁰⁾, en estudios de cohorte se demuestra de forma consistente que los niños con DA se encuentran con riesgo incrementado de desarrollar asma y rinitis alérgica a lo largo de su vida⁽³¹⁾, siendo los principales factores de riesgo asociado para ello una DA severa o persistente, sensibilización de IgE y defectos de la filagrina^(9,17,32,33); en un estudio realizado

por Gustafsson y col. en niños con DA severa, encontraron que un 50% desarrolló asma y un 75% rinitis alérgica⁽³⁴⁾.

En una revisión sistematizada de estudios de cohorte se cuantificó el riesgo de desarrollar asma en niños con DA⁽⁶⁾, encontrando una prevalencia en rangos entre 14.2 y 52.7%, con un riesgo que persiste más allá de los 6 años de edad. En el estudio de salud longitudinal de Tasmania se demostró que el riesgo persistía hasta la edad adulta, sin embargo en el estudio respiratorio de niños de Tucson no se confirmaron éstos hallazgos⁽³⁸⁾.

RINITIS ALÉRGICA

La rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria que afecta a la mucosa nasal, con un mecanismo fisiopatológico mediado por inmunoglobulina E con actividad de eosinófilos, células cebadas y linfocitos, los síntomas son de aparición súbita y de forma recurrente tras la exposición a los alérgenos causales.

Se ha asociado de forma importante a conjuntivitis de tipo alérgico y asma, con reportes que indican que hasta un 70-90% de pacientes con asma desarrollan rinitis alérgica, inversamente un 21-28% de los pacientes con rinitis alérgica desarrollan asma.

La prevalencia de esta afección en México es incierta, sin embargo en el único estudio confiable realizado a nuestra población mediante el estudio ISAAC fase III⁽¹¹⁾ en 18 centros de la República Mexicana, se encontró una prevalencia de 4-12.5% para niños de 6 a 7 años y de 7.5-16% para adolescentes de 13-14 años.

Dentro de los criterios para su diagnóstico, los más aceptados a nivel internacional son los descritos según la guía ARIA⁽¹²⁾ (Allergic Rhinitis and it's Impact on Asthma) que son:

Síntomas sugestivos de rinitis alérgica (2 o más de los siguientes síntomas por lo menos durante 1 hora, en la mayoría de los días):

- Rinorrea hialina
- Estornudos, especialmente en accesos
- Prurito nasal
- Obstrucción nasal
- Conjuntivitis

Posteriormente se debe realizar prueba de alérgenos cutáneos o Prick-test y si es ésta es positiva se debe correlacionar con los síntomas para confirmar una rinitis alérgica.

ASMA

Enfermedad crónica del sistema respiratorio caracterizada por una respuesta exagerada de broncoconstricción, que puede ser reversible y que aparece en respuesta a uno o más factores desencadenantes. La prevalencia en México se desconoce de forma exacta, sin embargo de acuerdo al estudio ISAAC en su fase III ⁽¹²⁾ se reporta una prevalencia para la república mexicana de 21.8%.

Los criterios diagnósticos para el asma según la Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento del Asma, así como del Consenso Mexicano de Asma, donde el diagnóstico se realiza por criterios clínicos y con pruebas de función pulmonar que ayudan en la confirmación del diagnóstico, son los siguientes:

Signos objetivos de obstrucción bronquial que suceden de forma recurrente:

- a) Sibilancias
- b) Signos de dificultad respiratoria
- c) Espiración prolongada
- d) Disminución del murmullo vesicular

Los datos de obstrucción bronquial son reversibles o parcialmente reversibles, con síntomas asociados como:

- a) Tos
- b) Disnea
- c) Opresión torácica
- d) Polipnea

Estudios de función pulmonar:

- Espirometría: con medición del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y la capacidad vital forzada (FVC), lo normal es que se encuentre con un valor de VEF1 mayor del 80% del predictivo, así como una relación VEF1/FVC mayor del 85%, los valores por debajo de lo esperado indican un proceso obstructivo de la vía aérea.

Para el diagnóstico de asma en menores de 18 años (Guías NAEPP) se basa en:

- 1) Síntomas episódicos de obstrucción del flujo aéreo o hiperreactividad de la vía aérea
- 2) Obstrucción al flujo aéreo que es reversible
- 3) Diagnósticos alternativos excluidos

Métodos recomendados para el diagnóstico de asma:

- 1) Historia clínica detallada
- 2) Exploración física completa con mayor enfoque en la vía aérea

- 3) Espirometría que demuestre un patrón obstructivo en niños mayores de 5 años ; con una FEV1 mayor del 80% del predicho y una relación FEV1/FVC mayor del 85%; la reversibilidad se evalúa como un incremento en la FEV1 >12% del basal o un incremento del 10% del FEV1 predicho después de la inhalación de un broncodilatador de acción corta
- 4) Exclusión de diagnósticos alternativos.

3. ALERGIA ALIMENTARIA

La relación entre la alergia alimentaria y las lesiones eccematosas de la DA es controversial, sin embargo está bien establecido el incremento en la prevalencia de las reacciones de hipersensibilidad tipo I a los alimentos en los pacientes con DA. En una revisión sistemática llevada a cabo por Chafen y col. concluyeron que la literatura respecto a alergia alimentaria en general, aunque demasiada, carecía de uniformidad en la definición de la enfermedad⁽⁵⁵⁾; estudios iniciales referían una prevalencia de 37 a 39% de las reacciones de tipo I a los alérgenos alimentarios en pacientes con DA ^(56,57) e incluso un estudio reportaba hasta 60% ⁽⁵⁸⁾, sin embargo esto estudios se realizaron sólo en los pacientes de centros hospitalarios de tercer nivel y diagnosticados con DA severa. En un estudio reciente del 2005-2006 llevado a cabo en Estados Unidos llamado Encuesta Nacional de Salud y Evaluación Nutricional (NHANES) realizado a población general reportó que no existe un prevalencia incrementada de eccema en aquellos pacientes con alergia alimentaria⁽⁶⁰⁾; pero el riesgo de alergia alimentaria es significativamente mayor en pacientes con DA moderada a severa⁽⁶⁰⁾.

Aunque el riesgo de alergia alimentaria es significativamente mayor en pacientes con DA moderada a severa el resultado de 2 estudios recientes reportan una morbilidad incrementada como resultado de una mala interpretación de las pruebas de alergia por parte de los médicos, Fleisher y col. encontraron un 89% de pruebas de reto alimentario negativas para reacciones de hipersensibilidad tipo I en pacientes con DA que debido a pruebas de alergia cutánea estaban evitando algún alimento de su dieta, adicionalmente se exploraron intencionadamente reacciones de agudización de la DA a las 24hrs y a la semana de la prueba encontrándose aún negativas, el 66% de los pacientes tenía DA moderada a severa.⁽⁶¹⁾ Así mismo en un estudio realizado por Singara y col. en donde se evaluaron de forma subsecuente a 186 paciente con DA de los cuales un 24% se encontraban con una dieta sin consumo de lácteos por consejo de sus médicos ⁽⁶³⁾, se les realizó de forma intencionada una evaluación inmunológica en la que se llevaron a cabo pruebas cutáneas de alergia o evaluación sérica por inmunoensayo, encontrando que sólo el 9% de los pacientes tuvieron reacciones positivas ante las pruebas de reto a los alimentos.

Estos trabajos de investigación tienen implicaciones clínicas importantes, pues a partir de ellos se sugiere que no se inicien dietas de restricción alimentaria en niños con DA sin previa confirmación por pruebas inmunológicas. El Instituto Nacional de Enfermedades Alérgicas e Infecciosas publicó en el 2011 sus guías

para el diagnóstico y manejo de la alergia alimentaria tras una extensa investigación en la literatura ⁽⁶⁷⁾, en dichas guías el panel de expertos, conformados por alergólogos y dermatólogos, recomiendan realizar exámenes para alergia sólo a los niños con DA que cumplan 2 de las siguientes condiciones: que el paciente no responda de manera adecuada a la terapéutica optimizada para su piel, o bien en aquellos quienes presentan antecedentes de reacciones alimentarias de tipo I como edema de labios, vómito o urticaria en las siguientes 2 horas tras haber ingerido el alimentos desencadenante. Los principales alimentos alergénicos referidos por dicho panel fueron huevo, cacahuete, leche, trigo y soya.

4. INFECCIONES

Los pacientes con DA son susceptibles a una variedad de infecciones cutáneas que pueden ser de etiología bacteriana, viral e incluso micótica; los defectos en la inmunidad mediada por células como una respuesta disminuida de linfocitos Th1, defectos en la barrera epidérmica como alteración de los péptidos antimicrobiano y deficiencias en la filagrina pueden explicar dicha susceptibilidad ^(70,58).

Las infecciones estafilocócicas de la piel son las complicaciones infecciosas más frecuentes en los pacientes con DA debido a su alta prevalencia, con reportes de hasta un 90% de colonización por *Staphylococcus aureus* en pacientes con DA, ya sea a nivel de las narinas o del resto de la piel, sin embargo no se cuentan aún con estudios respecto de la prevalencia de la colonización e infección por agentes metilcilina resistentes. El tratamiento para lesiones con sospecha de infección por *S.aureus* en pacientes con DA debe reservarse para lesiones que presentan datos clínicos de infección, sugiriendo esquemas cortos de 5 días de antibióticos orales para lograr el control del proceso infeccioso y disminuir la incidencia de resistencia antimicrobiana ⁽⁷⁹⁾; en un estudio reciente en el que se utilizó hipoclorito de sodio diluido en el agua para bañarse, mejoró los resultados de la enfermedad al reducir presumiblemente la colonización por *S. aureus*⁽⁸¹⁾.

Al momento se cuenta con información limitada de las infecciones virales en pacientes con DA ^(21,82,83) pues sólo existen reportes de casos de pacientes que presentaron manifestaciones clínicas exageradas ante infecciones virales como molusco contagioso, eccema secundario a vacunación y eccema herpético. En cuanto a las infecciones de etiología micótica en pacientes con DA se refiere solo una susceptibilidad incrementada a infecciones por dermatofitos, pero sin encontrar riesgo incrementado de onicomycosis en los estudios más recientes ⁽⁹⁹⁾

5. SALUD MENTAL

Desde principios de 1900 existe una asociación reconocida entre la DA y el estado mental o emocional del paciente, ya que inicialmente a la DA se le llamó “neurodermatitis”⁽¹⁰⁴⁾, considerándola la clásica enfermedad psicosomática^(105,106); sin embargo fue hasta la década de 1980 que se llevaron a cabo estudios

controlados que confirmaron alteraciones psicológicas en los niños con DA respecto a aquellos que no presentaban dicha enfermedad, correlacionándose también esto con la severidad de la enfermedad ^(107,108,109); incluso demostrando afección del estatus mental y emocional de los padres ⁽¹¹⁰⁾. Fue en 1991 que Roth y col. encontraron que los niños con DA tenían problemas de atención e inquietud, cumpliendo con los criterios diagnósticos para trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) con tasas más altas que la población control ⁽¹¹¹⁾; pero es hasta hace muy poco que se llevan a cabo estudios que confirman la asociación entre DA y TDAH en grandes poblaciones ⁽¹¹²⁾.

Schmitt y col. realizaron el primer estudio poblacional evaluando la relación entre DA y TDAH encontrando una asociación significativa (OR 1.47, P<0.001) ⁽¹¹²⁾, posteriormente este mismo grupo de investigadores confirmaron dicha asociación en un estudio transversal realizado en otra población (OR 1.54, P>0.001), con una fuerte asociación en los niños con problemas del sueño ⁽¹¹³⁾. En una revisión sistemática de todos los estudios transversales realizados en Europa se encontró que el 9% del total de casos de TDAH en dicho continente son atribuibles a DA ⁽¹¹⁴⁾.

Muchos estudios han reportado asociación de atopía con ansiedad, depresión y autismo ^(108,119,120) con 3 estudios transversales recientes que encontraron una fuerte asociación entre el antecedente de enfermedades atópicas y la presencia de autismo ^(121,123), sin embargo la mayoría de los estudios realizados se han llevado a cabo en población adulta, existiendo sólo un estudio grande en Estados Unidos que confirma la asociación entre DA y otros trastornos mentales como ansiedad, depresión y alteración de la conducta en población pediátrica ⁽¹¹⁷⁾.

Los trastornos crónicos del sueño secundario al prurito nocturno y el efecto de las citocinas pro-inflamatorias en el desarrollo cerebral son las dos principales hipótesis para explicar el mecanismo por el cual ocurren estos trastornos, pues se ha demostrado que la alteración del patrón normal del sueño tiene efectos negativos sobre el estado de salud mental que incluyen la conducta, el desarrollo escolar, la atención y el estado de ánimo ^(126,128). De manera similar patrones alterados del sueño se han encontrado de forma significativa en pacientes adolescentes con depresión, ansiedad, TDAH y autismo ^(129,130).

La presencia de citocinas y su unión a receptores cerebrales sostiene que dichas sustancias juegan un papel primordial en el desarrollo neuronal y psicológico, pues estudios previos han demostrado la asociación entre la presencia de citosinas pro-inflamatorias y depresión, ansiedad y autismo ^(132,133,134), existiendo incluso una hipótesis reciente respecto a la presencia de una “tormenta de citocinas” en el desarrollo fetal temprano que promueven el desarrollo de autismo.

6. OBESIDAD

Niveles séricos elevados de IL-6, TNF- α y la presencia de marcadores de inflamación como la proteína C reactiva sugieren que la obesidad es un estado pro-inflamatorio⁽¹⁴²⁾, por lo que muchos estudios asocian a la obesidad con el desarrollo de enfermedades tanto autoinmunes como atópicas⁽¹⁴⁶⁻¹⁴⁷⁾. Así mismo estudios previos han reportado la presencia de un retraso en el crecimiento en pacientes con DA, especialmente en aquellos con un grado severo⁽¹⁵²⁻¹⁵⁷⁾; recientemente 2 estudios han encontrado una asociación entre la obesidad en los niños y el desarrollo de DA, con un estudio de casos y controles en el que se encontró que la obesidad que inicia antes de los 2 años de edad y que dura más de 2.5 años está asociada al desarrollo de DA⁽¹⁵⁹⁾; pero no todos los estudios han encontrado la correlación entre obesidad y DA^(149,161,162) por lo que investigaciones de cohorte basadas en la población general son necesarias para confirmar dicha asociación.

7. DERMATITIS ATÓPICA

El término atopia (del griego *a* + *topos*, “sin lugar”) fue acuñado en 1923 por Coca sugiriendo “fuera de lugar” para calificar a aquellas enfermedades “raras” como el eccema, la rinitis alérgica o el asma que eran distintas de la anafilaxia y la alergia; sin embargo fue hasta 1933 que Hill y Sulzberger le llaman dermatitis atópica. Dicha enfermedad afecta a una piel con predisposición genética, seca e hipersensible en la que actúan factores inmunitarios y de otro tipo que determinan reacciones anormales a múltiples estímulos endógenos y ambientales como son:

- **Constitucionales y genéticos:** suele ser una afección genética – familiar, pero no se ha precisado el mecanismo de herencia, en los pacientes atópicos o con hipersensibilidad tipo I se han encontrado los antígenos de histocompatibilidad HLA-9, HLA-3, HLB-12y HLB-w40; con reporte de una asociación entre 40-70% con rinitis, asma y dermatitis atópica.
- **Inmunitarios:** hasta en el 80% de los pacientes con DA se encuentran cifras elevadas de IgE, lo que orienta hacia un origen atópico, encontrando además relación entre la IgE y alteraciones en el cromosoma 11q; así como una disminución transitoria de IgA en los primeros meses de vida. Respecto a la inmunidad celular se ha encontrado disminución de los linfocitos T y por lo tanto una gran susceptibilidad a infecciones. Existe además na alteración en el equilibrio Th1 –Th2 con predominio de la respuesta Th2 en la fase aguda (Interleucina-4, interleucina-5 e interleucina-10, y en la fase crónica vira hacia Th1 (IL-2, IFN- γ y TNF- α). Se observan cambios funcionales en diversas células como: de Langerhans, queratinocitos, eosinófilos y mastocitos; además se sospecha que los linfocitos T liberen citocinas e intervengan en la patogenia del prurito. Existe prurito nocturno en todas las fases del sueño y se ha observado que algunos neuropéptidos

como la sustancia P podrían liberar mediadores de las células cebadas, capaces de producir vasodilatación y prurito.

- **Neurovegetativos:** Se han demostrado las siguientes alteraciones vegetativas: a) dermatografismo blanco en un 75%, generado por frotación de un instrumento romo y dependiente de la respuesta anormales a la acetilcolina hística, b) blanqueamiento o fenómeno de palidez tardía, que se presenta en el 70% y se produce por inyección de acetilcolina o derivados de la misma; c) la prueba de la histamina desencadena exacerbación o prurito, trastornos por vasoconstricción y vasodilatación periférica.
- **Metabólicos:** la deficiencia de algunos minerales como el zinc o la vitamina A o vitamina B8; o las cifras altas de noradrenalina conducen a cambios electroencefalográficos.
- **Psicológicos:** toman una gran importancia, pues este tipo de pacientes son inteligentes, aprehensivos, hiperactivos, posesivos e introvertidos, lábiles a diversos estímulos emocionales y con tendencia a la depresión, algunos con tendencia a la autoagresión. Sin embargo el comportamiento de los pacientes atópicos es normal cuando están libres de lesiones. Las madres de éstos pacientes se ha encontrado que son sobreprotectoras, rígidas, dominantes y perfeccionistas.
- **Barrera cutánea:** las alteraciones encontradas en la barrera epidérmica se deben a la espongiosis y apoptosis de queratinocitos, así como a disminución o anomalía de lípidos en el estrato córneo, que conlleva a pérdida de agua y entrada de toxinas ambientales, agentes biológicos, irritantes y alérgenos que explican la presencia de la piel seca e irritada.

Existen factores capaces de exacerbar el padecimiento como son: cambios de temperatura, algunas telas sintéticas o de lana, jabones y detergentes, sudoración excesiva. Así mismo existen algunos factores considerados como factores predisponentes: alimentarios (leche, nueces, huevo), algunos colorantes (principalmente el rojo y el amarillo), los ácaros del polvo, el ejercicio, la luz solar, fatiga, estrés, emociones cambiantes y vendajes elásticos. Se está estudiando la susceptibilidad a *Staphylococcus aureus* y *Malassezia furfur* por mutaciones de la filagrina, cifras bajas de esfingosina y deficiencia de péptidos antimicrobianos (catelicidinas y defensinas- β) todo ello aumenta la colonización bacteriana del estrato córneo, lo cual podría iniciar la respuesta inflamatoria.

La aparición secuencial de dermatitis atópica, rinitis alérgica y asma se conoce como marcha atópica y se cree que el tratamiento adecuado de la primera, evitaría la aparición de las subsecuentes. Correlacionando la gravedad de la dermatitis atópica con el riesgo incrementado de presentar asma. Este padecimiento inicia en la lactancia hasta en un 80% de los afectados pero no se pueden llegar a

observar todas las fases, secuencia o gravedad en todos los pacientes. La triada atópica se caracteriza por dermatitis atópica, rinitis y asma(60-80%).

Existen 3 fases cronológicas: del lactante, del escolar y del adulto:

1. Fase del lactante: inicia en la cara, entre las primeras 2 semanas y los 2 meses de edad, predomina en las mejillas y respeta el triángulo central de la cara; constituida por placas mal delimitadas con eritema, pápulas y dermatitis aguda (eccema del lactante) con costras hemáticas. Puede extenderse a la piel cabelluda (descamación seborreica), pliegues retroauriculares y de flexión, tronco y nalgas o ser generalizada. Aparece por brotes y en general cuando se resuelve las lesiones desaparecen sin dejar huella a los 2 años de edad.
2. Fase del escolar: aparece entre los 4 los 14 años, edad en que cede espontáneamente; las lesiones afectan pliegues de flexión en codos, huecos poplíteos, cuello, muñecas, párpados o región peribucal, hay placas eccematosas o liquenificadas, el prurito es intenso y la dermatitis evoluciona por brotes; puede acompañarse de adenopatías múltiples, eritrodermia y dificultad para regular la temperatura corporal, insomnio e irritabilidad.
3. Fase del adulto: es menos frecuente, ocurre de los 15 a los 23 años, se manifiesta en las superficies de flexión de las extremidades, cuello, nuca, dorso de las manos o genitales; con placas de liquenificación o eccema.

Para el diagnóstico de la dermatitis atópica se han establecido muchos criterios tanto clínicos como de laboratorio, pero no existen biomarcadores absolutos para este diagnóstico, puesto que la elevación de la IgE total o IgE específica para alérgenos o la detección de IgE en las pruebas cutáneas de sensibilización no están presentes en absolutamente todos los individuos con esta patología. Se ha tratado de denominar como DA “intrínseca” a los pacientes con DA no asociada a IgE, mientras que los pacientes con DA asociada a IgE se le denomina con “DA extrínseca”, pero esto en la vida práctica carece de utilidad.

Dentro de los criterios clínicos validados contamos con los de Hanifin y Rajka que son:

Criterios absolutos	Criterios mayores	Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prurito ▪ Topografía y morfología característica ▪ Tendencia a la cronicidad y recidiva 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antecedentes personales o familiares de atopia ▪ Positividad inmediata a pruebas cutáneas ▪ Dermografismo blanco 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Xerosis ▪ Ictiosis ▪ Aumento de las líneas palmares ▪ Pitiriasis alba ▪ Queratosis pilar ▪ Palidez facial ▪ Hiperpigmentación

- Blanqueamiento tardío ante colinérgicos
- Catarata anterior o subcapsular orbitaria
- Doble pliegue en el párpado inferior (pliegue de Dennie-Morgan)
- Pérdida del tercio externo de la ceja (signo de Hertoghes)
- Dermatitis de los párpados
- Queratoconjuntivitis
- IgE sérica alta
- Queratocono
- Dermatitis inespecífica de las manos
- Piodermitis frecuentes
- Eccema del pezón
- Fisuras periauriculares o infrauriculares
- Dermatitis plantar juvenil

Para el diagnóstico se requiere la presencia de los criterios absolutos + 2 o más de los criterios mayores o la presencia de los criterios absolutos + 3 o más de los criterios menores.

El grado de afección puede expresarse numéricamente utilizando el índice de gravedad de dermatitis atópica (ADSI) en donde se valoran prurito, eritema, exudación, excoriación y liquenificación en una escala de 0-5 con una puntuación de 0 a 15. También se ha medido la intensidad de la enfermedad con base en criterios objetivos y subjetivos estandarizados (SCORAD) considerando edema o pápulas, liquenificación, exudado y excoriaciones en una escala del 0 al 100; en ambas entre más elevada la puntuación de los elementos evaluados, mayor es la severidad de la dermatitis atópica.

El tratamiento de la DA se basa en el hecho de que es una enfermedad potencialmente controlable, pero no curable. Las recomendaciones generales son permanecer en un clima seco y templado, uso de ropa holgada de algodón, no usar ropa de lana o fibras sintéticas, la ropa que está en contacto con la piel debe lavarse con jabón neutro y sin usar detergentes, blanqueadores ni suavizantes, evitar la exposición excesiva a la luz solar, pero sobre todo a pomadas, jabones o cosméticos.

Al momento de bañarse los pacientes con DA deben utilizar agua tibia y sustitutos de jabón, sin friccionar la piel; y en caso de acudir a alguna piscina se recomienda bañarse posterior a ello e inmediatamente usar aceite o crema hidrosoluble. Como

medidas locales en la piel eccematosa se emplean fomentos con agua de vegeto (subacetato de plomo con agua bidestilada) o solución de Burow y después se aplica una pasta al agua. En el caso de una piel con xerosis y liquenificación es imprescindible el uso de lubricantes, hidratantes y emolientes, utilizando pastas oleosas o linimento olocalcáreo, cold cream, cremas con urea o bien pomadas con alquitrán de hulla por periodos cortos de 4 a 6 semanas ésta última; existen productos comerciales preparados con ungüentos o cremas reparadoras de la barrera lipídica como palmidrol o bloqueadores de selectinas.

Para el prurito se utilizan antihistamínicos por vía sistémica, los de primera generación con efecto sedante como la difenhidramina en 2 a 3 veces al día, clorfeniramina de 3 a 6 veces al día, hidroxicina de 2 a 4 veces al día; también pueden usarse otros antihistamínicos como la loratadina, cetirizina o acrivastina una vez al día. Los glucocorticoides son los fármacos más utilizados por la mejoría rápida y notoria que producen, sin embargo la gran cantidad de efectos adversos y el empeoramiento posterior constituyen las más grandes contraindicaciones; en caso de usarse se utilizan los de baja potencia como hidrocortisona al 0.5%,1% o 2% durante periodos breves, máximo 7 días consecutivos y en niños se recomienda nunca aplicarse en el área de la cara.

En casos de corticoestropeo la talidomida otorga un excelente resultado, sin embargo también se han utilizado inmunomoduladores como la ciclosporina A, interferones, interleucinas y timoestimulinas; una vez logrado el control de la fase aguda se pueden utilizar inhibidores de calcineurina como tacrolimus o pimecrolimus que suprimen selectivamente la activación de los linfocitos T y por lo tanto las citocinas inflamatorias; en casos graves se han utilizado biológicos como el efalizumab o el omalizumab.

II. JUSTIFICACIÓN

La presencia de comorbilidades en pacientes con DA ha sido recientemente estudiada, es poco claro aún la relación/co-existencia que patologías como obesidad o trastornos neuroconductuales (como Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad - TDAH) guardan en pacientes con DA; en otras poblaciones se han encontrado resultados diferentes acerca de esta asociación, nuestra nueva comprensión de la importancia de la barrera de la piel en DA nos permitirá ayudar a entender los posibles mecanismos implicados en el desarrollo de la comorbilidades asociadas a la marcha atópica.

La identificación de nuevas condiciones de comorbilidad es necesaria para establecer nuevas líneas de investigación.

III. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio no experimental, bajo un diseño transversal, retrolectivo, observacional y descriptivo en el servicio de Dermatología Pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS. Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica referido en la libreta de control de la consulta externa en el periodo de junio del 2013 a Febrero del 2014, con edad de 1 año a 15 años 11 meses al momento de acudir a consulta, con el objetivo de conocer las comorbilidades asociadas a la patología de base.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, obteniéndose los siguientes datos: nombre, número de seguridad social, sexo, edad, fecha y edad al momento del diagnóstico de Dermatitis Atópica (DA); severidad de la DA al momento del diagnóstico, edad de ablactación, antecedentes familiar de atopia y la presencia de alguna de las siguientes comorbilidades: asma, rinitis alérgica, alergia alimentaria, alergia a la proteína de la leche de vaca, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, epilepsia, autismo, depresión, ansiedad y obesidad.

Una vez captada la información del expediente clínico en la hoja de recolección, se realizó la base de datos en Microsoft Excel registrándose las variables mencionadas previamente; se analizaron los datos por medio de estadística descriptiva con frecuencias, porcentajes, media, desviación estándar y rangos a través del software SPSS v. 19.

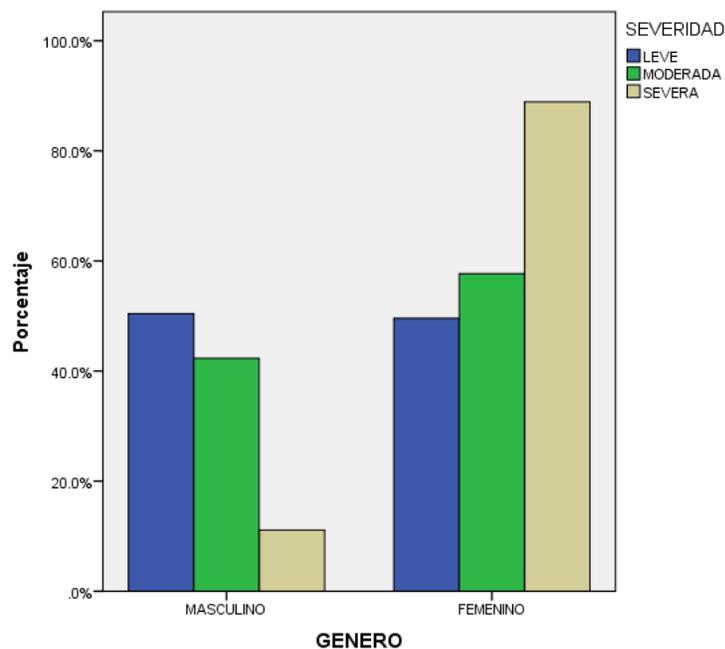
IV. RESULTADOS

General

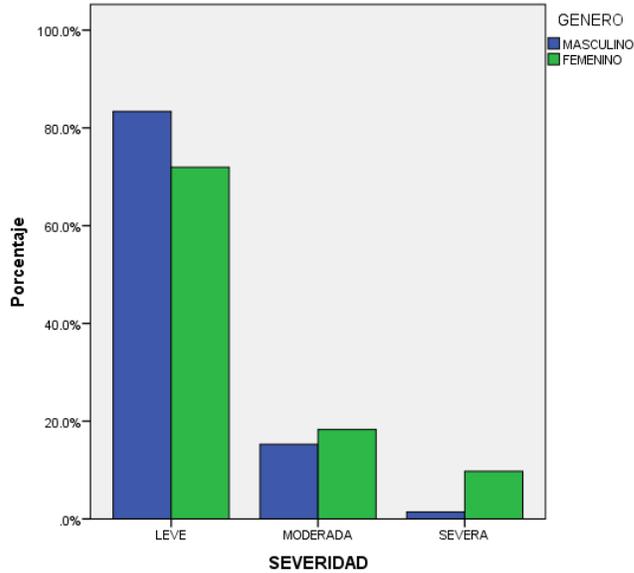
Dentro del objetivo general a determinar por este trabajo de investigación se encuentra la frecuencia de comorbilidades en el paciente pediátrico con dermatitis atópica la cual se encontró que es de 56.45%, es decir de un total de 154 pacientes 87 presentaron alguna comorbilidad asociada a la DA. En cuanto al género 72 pacientes correspondieron al género masculino, equivalente a un 46.75% y 82 pacientes correspondieron al género femenino, equivalente a un 53.25%. (Gráfica 1)

La severidad de la dermatitis atópica reportada en los expedientes en 119 casos fue leve (77.27%), 26 casos fueron moderados (16.88%) y 9 casos severos (5.85%) (Gráfica 2). Haciendo una asociación en cuanto a la severidad y género se encontró la siguiente relación: para los casos leve predominó la frecuencia en el género masculino, sin embargo para los casos de DA moderada y severa predominaron los casos en el género femenino.

Gráfica 1. Distribución de los casos de DA por género y grado de severidad.

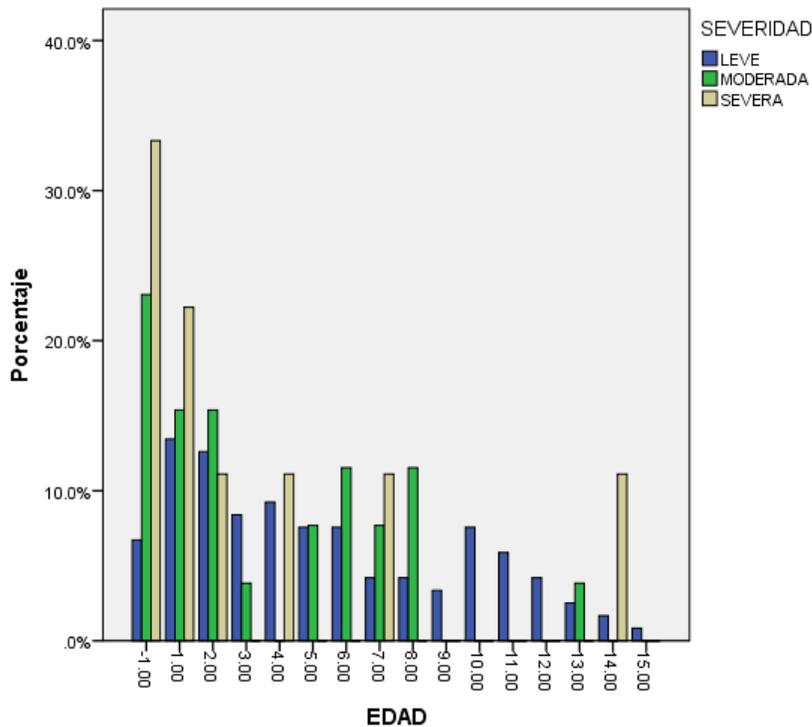


Gráfica 2. Severidad de la DA en relación al género, expresada en porcentajes.



En cuanto a la edad, se encontró que la mayor prevalencia de casos de DA corresponde a menores de 3 años con un total de 65 pacientes (46.75%), pero en general los lactantes y preescolares como grupos etarios ocupan el mayor porcentaje de casos (59.74%)(Gráfica 3).

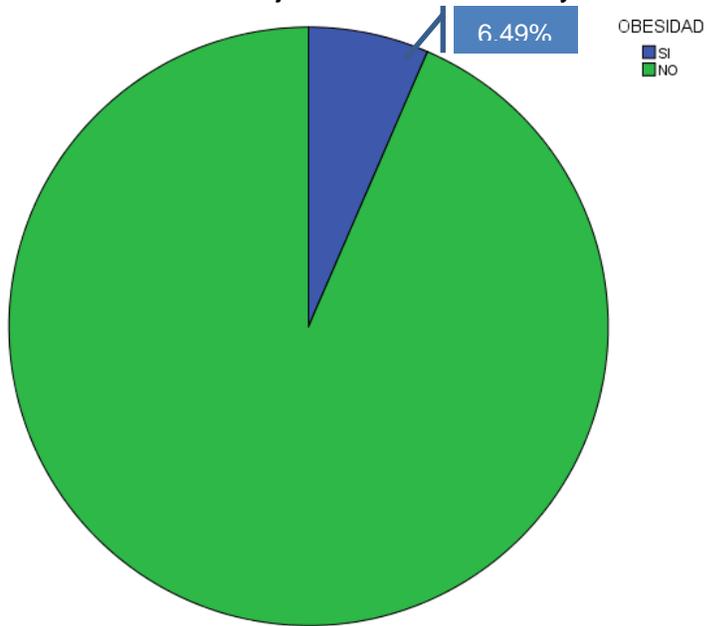
Gráfica 3. Distribución de casos de DA en edad en años y su grado de severidad.



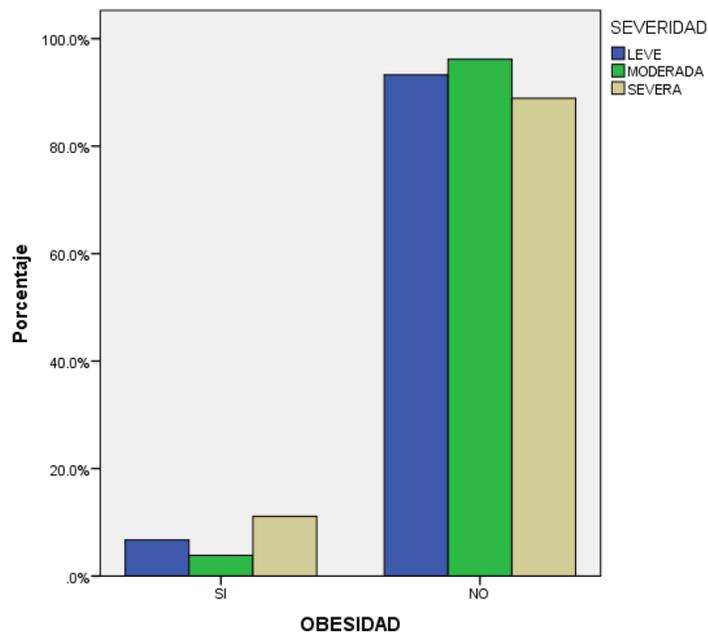
Objetivos Específicos

La frecuencia encontrada de obesidad en niños con DA que fueron atendido en la UMAE Dr. GGG del IMSS fue del 6.49%(Gráfica 4). Además se observó que el número de casos con DA severa fue mayor en aquellos niños que presentaban obesidad (Gráfica 5).

Gráfica 4. Porcentaje de casos con DA y obesidad en niños.

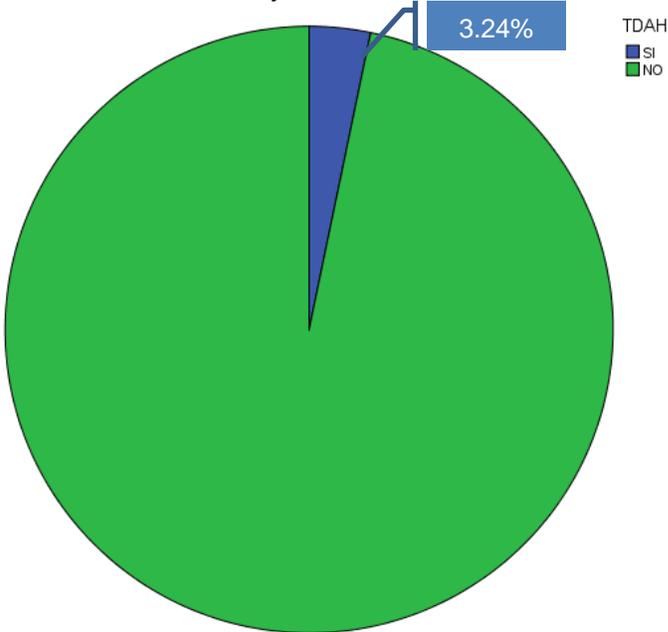


Gráfica 5. Severidad de la DA en relación con la obesidad.

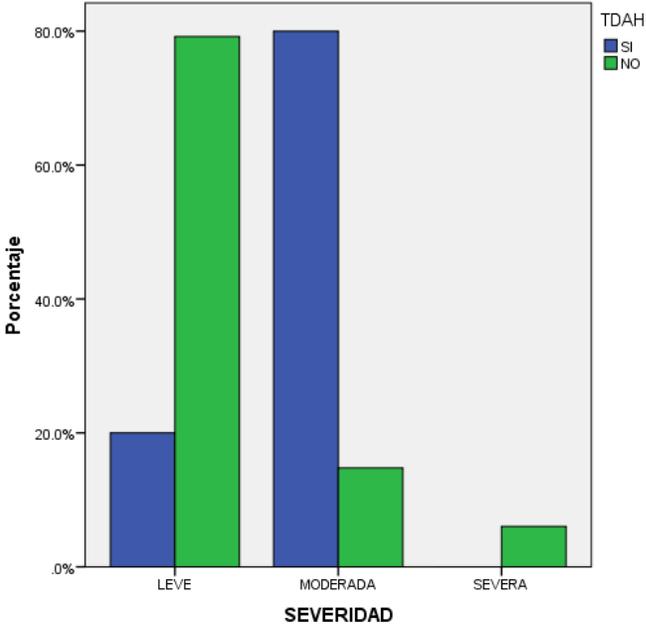


La frecuencia encontrada de TDAH en niños con DA que fueron atendido en la UMAE Dr. GGG del IMSS fue del 3.24% (Gráfica 6), además se observó que los casos de TDAH se asociaron a casos leves y moderados de severidad de la DA (Gráfica 7).

Gráfica 6. Porcentaje de casos con TDAH asociado a DA en niños.

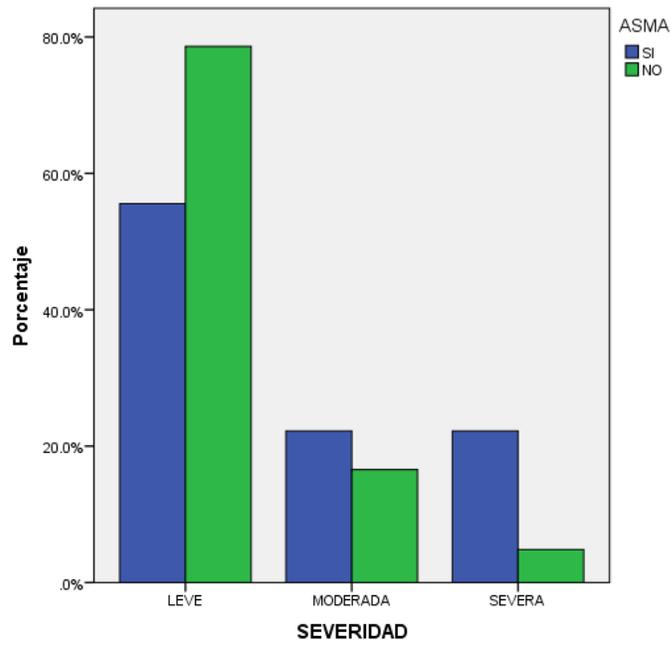


Gráfica 7. Asociación entre la severidad de la DA y los casos de TDAH expresada en porcentaje.



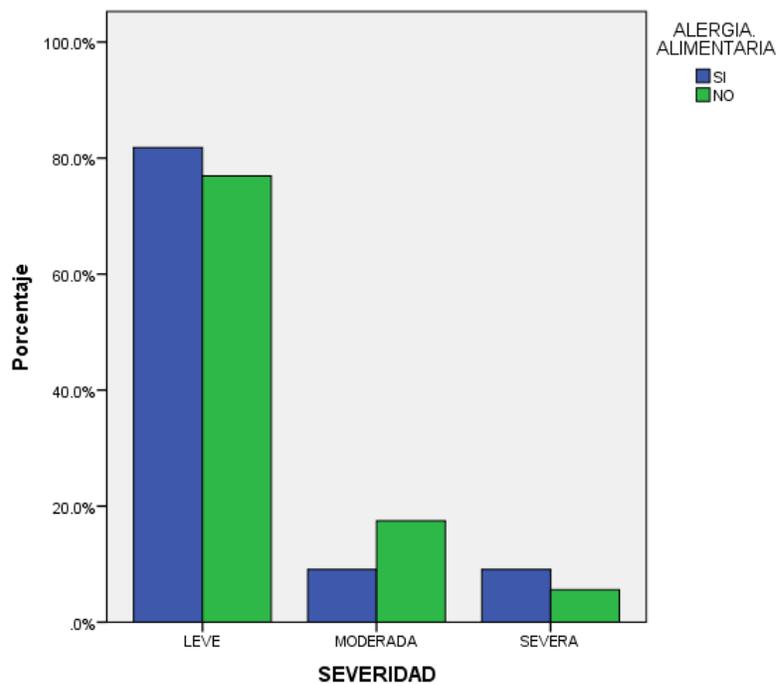
La frecuencia encontrada de asma en niños con DA que fueron atendido en la UMAE Dr. GGG del IMSS fue del 5.84%, correspondiendo la mayoría de casos a niños con DA leve (Gráfica 8).

Gráfica 8: Relación entre la severidad de la DA y los casos de asma en niños.

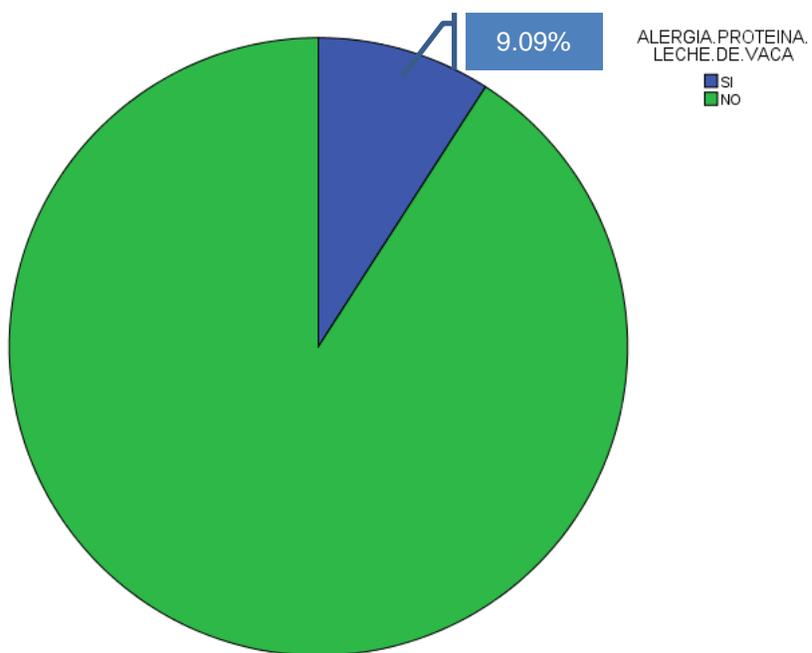


La frecuencia encontrada de alergia alimentaria en niños con DA que fueron atendido en la UMAE Dr. GGG del IMSS fue del 16.14%, la mayoría de los casos asociados a una DA leve (Gráfica 9). La alergia a la proteína de la leche de vaca es la principalmente asociada, con un 9.09% del total de pacientes con alergia (Gráfica 10), en estos niños la DA fue de mayor grado de severidad (Gráfica 11).

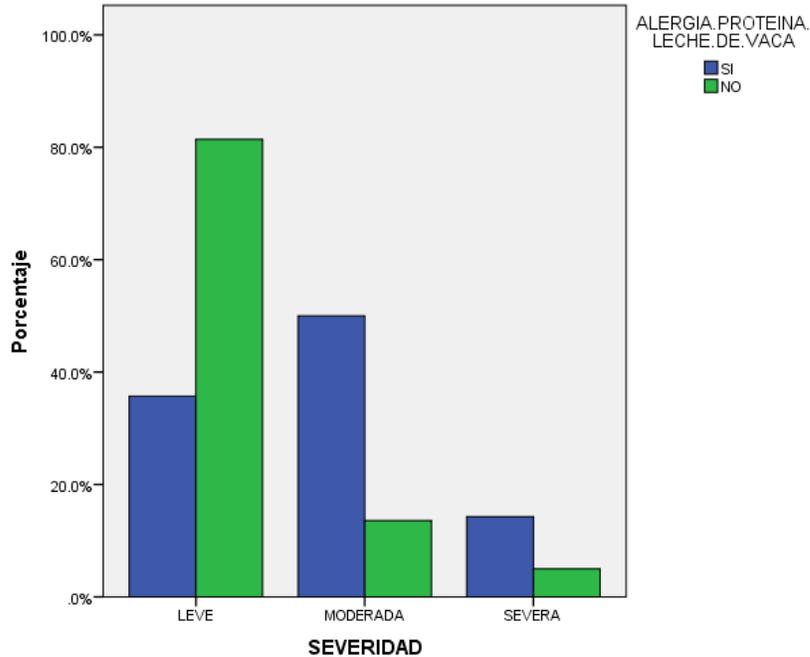
Gráfica 9. Severidad de la DA en relación a la presencia de alergia alimentaria.



Gráfica 10. Porcentaje de casos con APLV del total de pacientes estudiados.

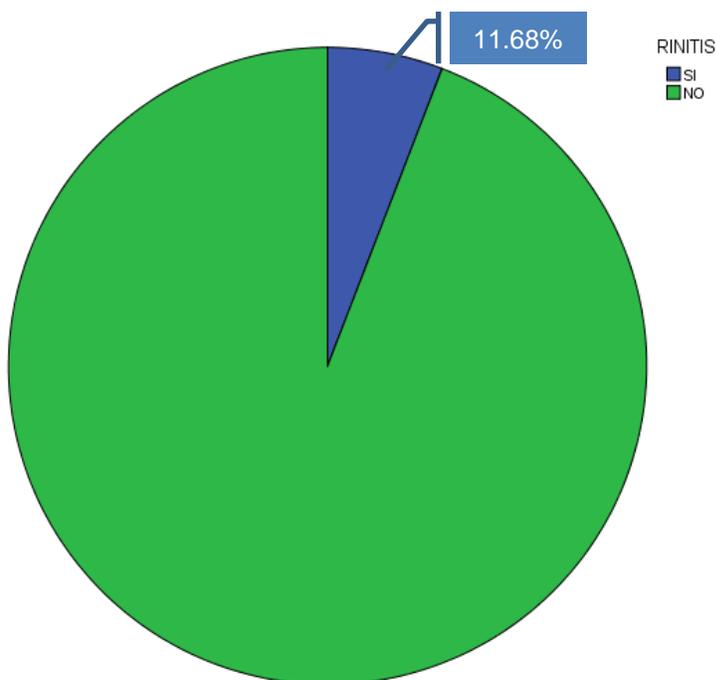


Gráfica 11. Severidad de la DA en relación a la presencia de alergia a la proteína de la leche de vaca.

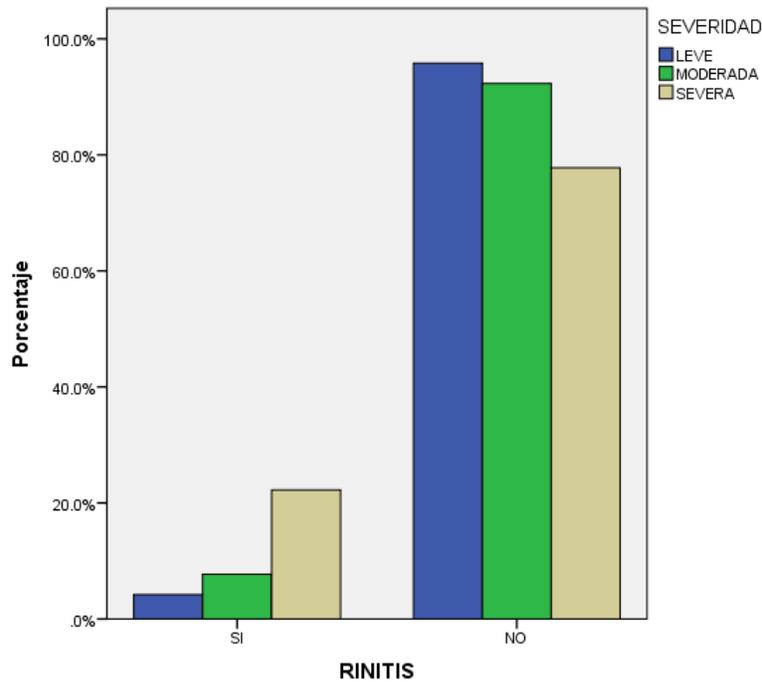


La frecuencia encontrada de rinitis alérgica en niños con DA que fueron atendido en la UMAE Dr. GGG del IMSS fue del 11.68% (Gráfica 12), así mismo se observó que fue mayor el número de niños con DA severa en aquellos niños que presentaron RA (Gráfica 13).

Gráfica 12. Porcentaje de casos de RA en niños con DA.

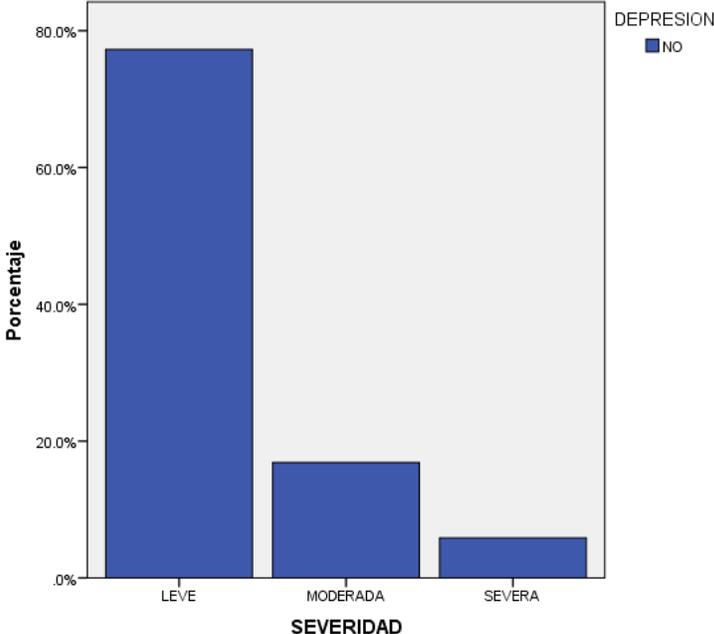


Gráfica 13. Severidad de la DA en relación a la presencia de rinitis alérgica en niños.

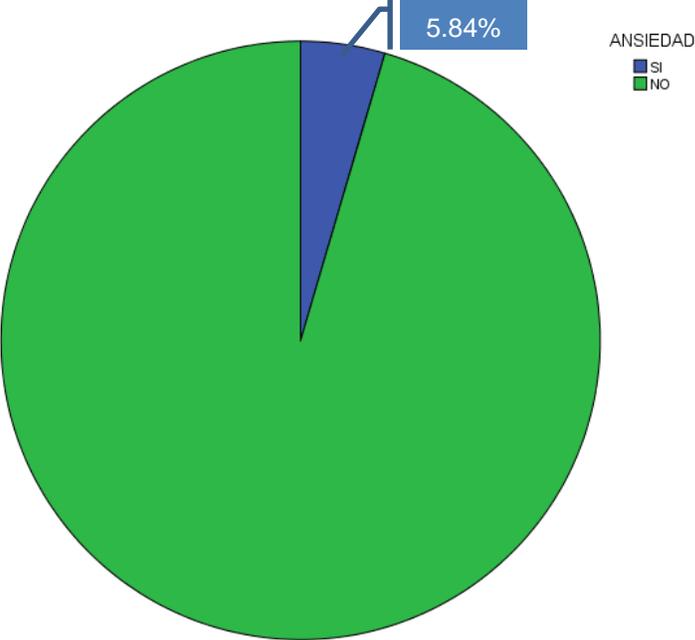


La frecuencia encontrada de trastornos neuroconductuales en niños con DA que fueron atendido en la UMAE Dr. GGG del IMSS fue del 12.97%, correspondiendo un 4.53% al diagnóstico de depresión (Gráfica 14), un 5.84% al de ansiedad (Gráfica 15) y presentándose este diagnóstico en casos de DA leve y moderada (Gráfica 16), un 2.59% a epilepsia con predominio en los casos severos de la DA (Gráfica 17); no encontrando ningún caso de autismo asociado a la DA.

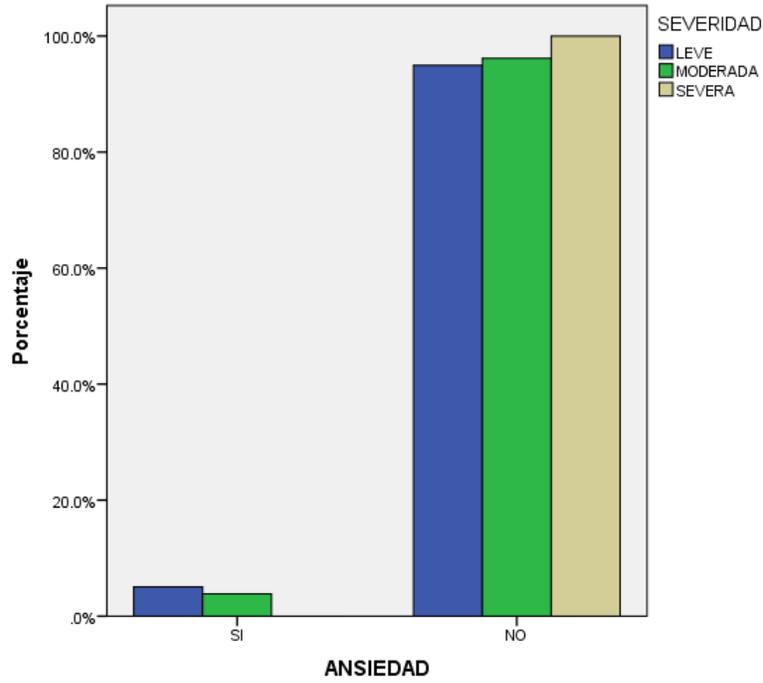
Gráfica 14. Distribución de los casos de depresión de acuerdo al grado de severidad de la DA en niños.



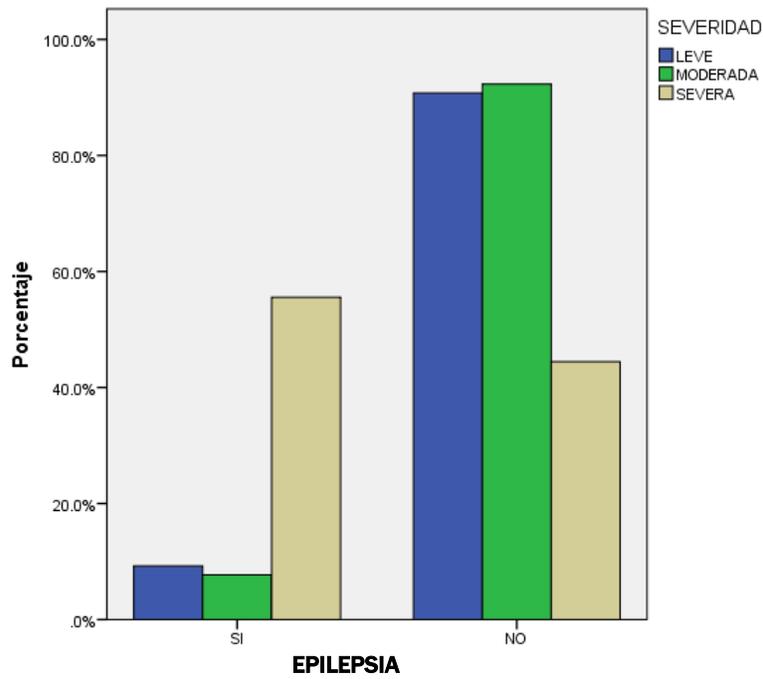
Gráfica 15. Porcentaje de casos de ansiedad en niños con DA.



Gráfica 16. Casos de ansiedad de acuerdo a la severidad de la DA en niños.



Gráfica 17. Casos de epilepsia asociados a la severidad de la DA en niños.



V. DISCUSIÓN

La dermatitis atópica a menudo es el primer paso en el desarrollo de otra enfermedades atópicas como la denominada marcha atópica que incluye alergia alimentaria(AA), rinitis alérgica (RA) y asma (A); en general la primera en presentarse es la dermatitis atópica, seguida en poco tiempo de alergia alimentaria, luego asma y finalmente rinitis alérgica ^(6,8,9) así mismo con otras enfermedades como son susceptibilidad incrementada a infecciones (bacterianas, virales y micóticas), trastornos neuroconductuales entre los que se incluyen trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), ansiedad, depresión; también se ha descrito la asociación con obesidad⁽¹⁰⁾; cuyos mecanismo para muchos de éstas patologías permanecen aún desconocidos y en estudio.

En un estudio realizado por el Departamento de Dermatología en la Universidad de Ciencias y Salud de Portland, Oregon en Estados Unidos y publicado en la revista Current Dermatology Report en Junio del 2013 donde se hace una revisión de las comorbilidades asociadas a la dermatitis atópica en el paciente pediátrico reportan una prevalencia de las diversas enfermedades asociadas a la dermatitis atópica, entre las que se describen se encuentran la prevalencia de asma en los pacientes pediátricos con dermatitis atópica, refieren un prevalencia entre 14.2 – 52.1% en una revisión de estudios de cohorte. Para México la prevalencia reportada de asma en niños con DA es de 21.8% según el estudio ISAAC fase III, pero realizado sólo con pacientes escolares y adolescentes. En nuestro estudio la prevalencia reportada es del 5.84%, menor a los reportado tanto mundial como a nivel nacional.

En cuanto a la prevalencia de rinitis alérgica según un reporte del 2013 de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología refieren afecta entre 10-30% de la población mundial y en Estados Unidos el 10% de los menores de 18 años han sido diagnosticados con RA; en México se reportó una prevalencia de 4 – 12.5% para niños y una de 7.5 – 16% para adolescentes en el estudio ISAAC fase III, en nuestro estudio se encontró una prevalencia de 11.68% en los pacientes pediátricos con DA.

La prevalencia mundial de alergia alimentaria en pacientes pediátricos de acuerdo con un estudio realizado entre 2009-2010 con 38,480 pacientes de 0 a 18 años por la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología fue del 8%, siendo el cacahuete el alérgeno más frecuente, seguido por la proteína de la leche; no existen estudios de prevalencia de alergia alimentaria en pacientes pediátricos con DA en México. En nuestro estudio se encontró una prevalencia de alergia alimentaria en pacientes pediátricos con DA del 16.14%, con una prevalencia de 9.09% de APLV.

La prevalencia entre TDAH y DA reportada en una revisión sistemática de todos los estudios transversales realizados en Europa fue de 9%; no contamos con

estudios de prevalencia en México de TDAH y su asociación con DA, pero en nuestro estudio encontramos una prevalencia de 3.24%.

Así mismo no existen datos reportados de prevalencia entre ansiedad, depresión y autismo con dermatitis atópica, y lo mismo pasa entre obesidad y dermatitis atópica ni a nivel mundial o en México, en nuestro estudio la prevalencia encontrada de ansiedad en niños con DA es de 5.84%. Para la depresión asociada con DA en niños la prevalencia que encontramos es de 4.54%; no encontramos casos diagnosticados de autismo asociado a DA en pacientes pediátricos en nuestro estudio. En cuanto a la prevalencia encontrada entre obesidad y DA fue de 6.49%.

VI. CONCLUSIONES

En nuestro estudio realizado con una muestra de 154 pacientes pediátricos atendidos en el servicio de consulta externa de Dermatología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza se encontró una frecuencia de comorbilidades asociadas a la DA de 56.45% y de éste porcentaje un 46.75% corresponde al sexo masculino y un 53.25% al sexo femenino. En cuanto a la severidad de la dermatitis atópica al momento del diagnóstico 77.27% corresponde a casos leves, 16.88% a casos moderados y 5.85% a casos severos. En un 55.8% existe el antecedente familiar de atopia, el diagnóstico de DA se realizó en promedio a los 1.2 años y la ablactación en estos pacientes fue llevada a cabo en promedio a los 5 meses. Las principales comorbilidades asociada a la DA en niños fue la alergia alimentaria y la rinitis alérgica con un 16.14% y 11.68% respectivamente, y aunque el asma forma parte también de la denominada marcha atópica se encontró con una menor prevalencia de lo reportado en la literatura, cabe señalar que sí se encontró una asociación entre trastornos neuroconductuales y DA, como trastorno por déficit de atención e hiperactividad con un 3.24% de prevalencia, ansiedad con una prevalencia del 5.84% y para depresión un 4.54%, no encontrando casos asociados de autismo en estos pacientes. La prevalencia encontrada entre obesidad y DA en pacientes pediátricos fue del 6.49%.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrew C. Krakowski, Lawrence F. Eichenfield and Magdalene A. Dohil Atopic Dermatitis in the Pediatric Population *Pediatrics* 2008;122;812 DOI: 10.1542/peds.2007-2232
1. María Isabel Tatto-Cano y col. Prevalencia de asma, rinitis y eczema en escolares de la ciudad de México Salud Pública de México Vol.39 No.6 noviembre-diciembre de 1997
2. Johansson SGO, Hourihane JO, Bousquet J et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813–824.
3. Williams HC, ed. Atopic Dermatitis. The Epidemiology, Causes and Prevention of Atopic Eczema. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2000
4. Arenas-Guzmán Roberto. Dermatitis atópica. En: Arenas-Guzmán Roberto. Dermatología Atlas, diagnóstico y tratamiento; México. McGraw-Hill. 4ª Edición. 2009:92-9
5. Ruiz-Maldonado R. Dermatitis atópica. En: Ruiz-Maldonado R. Tamayo-Sánchez L. Durán McKinster C, Orozco-Covarrubias ML. Dermatología en la consulta pediátrica. Diagnóstico y tratamiento. México. Editores de Textos Mexicanos. 2008:47-58
6. Hywel CW. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2005; 352(22):2314-24
7. Hanifin JM. Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1984 Feb; 73(2):211-26
8. Haniffin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol* 1980 (Suppl) 92: 44-7.
9. Simpson EL, Haniffin JM. Atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:115-28
10. Haniffin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol* 1980 (Suppl) 92: 44-7.
11. Eric L. Simpson, M.D., M.C.R. Comorbidity in Atopic Dermatitis. *Curr Dermatol Rep.* 2012 March 1; 1(1): 29–38
12. Williams H, Stewart A, vonMutius E, et al. (International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups). Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol.* Apr; 2008 121(4):947–954.e15. [PubMed: 18155278]
13. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guidelines 2010 – v. 9/8/2010
14. Odhiambo FO, Hamel MJ, Williamson J, et al. Intermittent preventive treatment in infants for the prevention of malaria in rural Western Kenya: a

- randomized, double-blind placebo-controlled trial. PLoS One. 2010; 5(4):e10016. [PubMed: 20368815]
15. H. Reddel, P. Barnes, E. Bateman, A. Becker, E. Bel, J. DeJongste, J. Drazen y col. Global Strategy for Asthma management and prevention, 2012
 16. Ben-Gashir MA, Seed PT, Hay RJ. Quality of life and disease severity are correlated in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2004; 150:284–290. [PubMed: 14996099]
 17. Beattie PE, Lewis-Jones MS. An audit of the impact of a consultation with a paediatric dermatology team on quality of life in infants with atopic eczema and their families: further validation of the Infants' Dermatitis Quality of Life Index and Dermatitis Family Impact score. *Br J Dermatol.* Dec;2006 155(6):1249–1255. [PubMed: 17107397]
 18. Su JC, Kemp AS, Varigos GA, et al. Atopic eczema: Its impact on the family and financial cost. *Arch Dis Child.* Feb; 1997 76(2):159–162. [PubMed: 9068310]
 19. van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* Sep; 2007 120(3):565–569. [PubMed:17655920]
 20. Hayashida S, Furusho N, Uchi H, et al. Are lifetime prevalence of impetigo, molluscum and herpes infection really increased in children having atopic dermatitis? *J Dermatol Sci.* Dec; 2010 60(3):173–178. [PubMed: 20971618]
 21. Zheng T, Yu J, Oh MH, et al. The atopic march: Progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* Apr; 2011 3(2):67–73. [PubMed: 21461244]
 22. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: The atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Aug; 2010 105(2):99–106. [PubMed: 20674819]
 23. Williams, HC. Atopic dermatitis – The epidemiology, causes and prevention of atopic eczema. Cambridge University Press; 2000.
 24. Slattery MJ, Essex MJ, Paletz EM, et al. Depression, anxiety, and dermatologic quality of life in adolescents with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* Sep; 2011 128(3):668–671. [PubMed:21684588]
 25. Schmitt J, Romanos M, Schmitt NM, et al. Atopic eczema and attention-deficit/hyperactivity disorder in a population-based sample of children and adolescents. *JAMA.* Feb 18; 2009 301(7):724–726. [PubMed: 19224748]
 26. Flohr C, Weiland SK, Weinmayr G, et al. The role of atopic sensitization in flexural eczema: findings from the International Study of Asthma and allergies in childhood Phase Two. *J AllergyClin Immunol.* Jan; 2008 121(1):141–147. [PubMed: 17980410]

27. Flohr C, Pascoe D, Williams HC. Atopic dermatitis and the “hygiene hypothesis”: too clean to be true? *Br J Dermatol.* Feb; 2005 152(2):202–216. [PubMed: 15727630]
28. Simpson EL. Atopic dermatitis: a review of topical treatment options. *Curr Med Res Opin.* Mar;2010 26(3):633–640. [PubMed: 20070141]
29. Schram ME, Tedia AM, Tedja R, et al. Is there a rural/urban gradient in the prevalence of eczema? A systematic review. *Br Journal Dermatol.* 2010; 162(5):964–973.
30. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* Apr; 2006 38(4):441–446. [PubMed: 16550169]
31. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med.* Oct; 2011 365(14):1315–1327. [PubMed: 21991953]
32. van den Oord RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitization and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *Br Med J.* Jul 9.2009 339:b2433.[PubMed: 19589816]
33. O’Regan GM, Kemperman PM, Sandilands A, et al. Raman profiles of the stratum corneum define 3 filaggrin genotype-determined atopic dermatitis endophenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* Sep;2010 126(3):574–80.e1. [PubMed: 20621340]
34. Gruber R, Elias PM, Crumrine D, et al. Filaggrin genotype in ichthyosis vulgaris predicts abnormalities in epidermal structure and function. *Am J Pathol.* May; 2011 178(5):2252–2263.[PubMed: 21514438]
35. Fallon PG, Sasaki T, Sandilands A, et al. A homozygous frameshift mutation in the mouse *Flg* gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming. *Nat Genet.* May; 2009 41(5):602–608.[PubMed: 19349982]
36. Lee KH, Cho KA, Kim JY, et al. Filaggrin knockdown and Toll-like receptor 3 (TLR3) stimulation enhanced the production of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) from epidermal layers. *Exp Dermatol.* Feb; 2011 20(2):149–151. [PubMed: 21255094]
37. Ziegler SF, Artis D. Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity. *Nat Immunol.* Apr; 2010 11(4):289–293. [PubMed: 20300138]
38. Demheri S, Morimoto M, Holtzman M, et al. Skin-derived TSLP triggers progression from epidermal-barrier defects to asthma. *PLoS Biol.* May 19.2009 7(5):e1000067. Epub 2009 May 19.[PubMed: 19557146]
39. Wang L, Lin JY, Hsieh KH, et al. Epicutaneous exposure of protein antigen induces a predominant Th2-like response with high IgE production in mice. *J Immunol.* Jun 1; 1996 156(11):4077–4082.[PubMed: 8666772]

40. Spergel JM, Mizoguchi E, Brewer JP, et al. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice. *J Clin Invest.* 1998; 101:1614–1622. [PubMed: 9541491]
41. Herrick CA, MacLeod H, Glusac E, et al. Th2 responses induced by epicutaneous or inhalational protein exposure are differentially dependent on IL-4. *J Clin Invest.* 2000; 105:765–775. [PubMed:10727445]
42. Briot A, Lacroix M, Robin A, et al. Par2 inactivation inhibits early production of TSLP, but not cutaneous inflammation, in Netherton syndrome adult mouse model. *J Invest Dermatol.* Dec; 2010 130(12):2736–2742. [PubMed: 20703245]
43. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Thorax.* Sep; 2007 62(9):758–766. [PubMed: 17504817]
44. Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am.* Aug; 2010 30(3):269–80. [PubMed: 20670812]
45. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* May; 2004 113(5):925–931. [PubMed:15131576]
46. Meijer A. Asthma predictors in infantile atopic dermatitis. *J Asthma Res.* Mar; 1975 12(3):181–8. [PubMed: 1194191]
47. Gustafsson D, Sjoberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy.* 2000; 55:240–245. [PubMed: 10753014]
48. Ponińska J, Samoliński B, Tomaszewska A, et al. Filaggrin gene defects are independent risk factors for atopic asthma in a Polish population: a study in ECAP cohort. *PLoS One.* Feb 18.2011 6(2):e16933. [PubMed: 21365004]
49. Palmer CN, Ismail T, Lee SP, et al. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol.* Jul; 2007 120(1):64–8. [PubMed:17531295]
50. Burgess JA, Dharmage SC, Byrnes GB, et al. Childhood eczema and asthma incidence and persistence: a cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol.* Aug; 2008 122(2):280–285. [PubMed: 18572229]
51. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, et al. Wheezing and bronchial hyperresponsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet.* Sep; 2008 72(9643):1058–1064. [PubMed: 18805334]

52. Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* Feb; 2011 127(2):355–360.[PubMed: 21281866]
53. Martin PE, Matheson MC, Gurrin L, et al. Childhood eczema and rhinitis predict atopic but not nonatopic adult asthma: a prospective cohort study over 4 decades. *J Allergy Clin Immunol.* Jun;2011 127(6):1473–9.e1. [PubMed: 21458851]
54. Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA.* May; 2010 303(18):1848–1856. [PubMed: 20460624]
55. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics.* Mar.1998 101(3):E8. [PubMed: 9481027]
56. Burks W, James JM, Hiegel A, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatrics.* Jan; 1998 132(1):132–136.
57. Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 133 patients. *J Pediatr.* 1985; 107:669–675. [PubMed: 4056964]
58. Haniffin JM, Boguniewicz M, Eichenfield LF, et al. A long-term study of safety and allergic comorbidity development in a randomized trial of pimecrolimus cream in infants with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* Apr.2010 130(Supplement 1):S55. Abstract #328.
59. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* Oct; 2010 126(4):798–806.e13. [PubMed: 20920770]
60. Leung DY, Gao PS, Grigoryev DN, et al. Human atopic dermatitis complicated by eczema herpeticum is associated with abnormalities in IFN- γ response. *J Allergy Clin Immunol.* Apr;2011 127(4):965–73.e1. 5. [PubMed: 21458658]
61. Rowlands D, Tofte SJ, Hanifin JM. Does food allergy cause atopic dermatitis? Food challenge testing to dissociate eczematous from immediate reactions. *Dermatol Ther.* Mar-Apr; 2006 19(2):97–103. [PubMed: 16669992]
62. Sinagra JL, Bordignon V, Ferraro C, et al. Unnecessary milk elimination diets in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* Jan-Feb;2007 24(1):1–6. [PubMed: 17300640]
63. Tierney EP, Sage RJ, Shwayder T. Kwashiorkor from a severe dietary restriction in an 8-month infant in suburban Detroit, Michigan: case report

- and review of the literature. *Int J Dermatol*. May; 2010 49(5):500–506. [PubMed: 20534082]
64. Ladoyanni E, Cheung ST, North J, et al. Pellagra occurring in a patient with atopic dermatitis and food allergy. *Eur Acad Dermatol Venereol*. Mar; 2007 21(3):394–396.
 65. Huang LT, Yang W, Wu CL. Vitamin D deficiency rickets due to inappropriate feeding: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan*. May-Jun; 2000 41(3):151–154. [PubMed: 10920549]
 66. NIAID-sponsored Expert Panel. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol*. Dec; 2010 126(6 Suppl):S1–S58. [PubMed: 21134576]
 67. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. Oct; 2002 347(15):1151–1160. [PubMed: 12374875]
 68. Cai SC, Chen H, Koh WP, et al. Filaggrin mutations are associated with recurrent skin infection in Singaporean Chinese patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. Jul. 2011 :25. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10541.x. [Epub ahead of print].
 69. Lin YT, Wang CT, Chiang BL. Role of bacterial pathogens in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. Dec; 2007 33(3):167–77. [PubMed: 18163223]
 70. Howell MD, Boguniewicz M, Pastore S, et al. Mechanism of HBD-3 deficiency in atopic dermatitis. *Clin Immunol*. Dec; 2006 121(3):332–338. [PubMed: 17015038]
 71. Leyden JJ, Kligman AM. The role of microorganisms in diaper dermatitis. *Arch Dermatol*. Jan; 1978 114(1):56–59. [PubMed: 145828]
 72. Nishijima S, Namura S, Higashida T, et al. *Staphylococcus aureus* in the anterior nares and subungual spaces of the hands in atopic dermatitis. *J Int Med Res*. May; 1997 25(3):155–158. [PubMed: 9178147]
 73. Nakata K, Inoue Y, Harada J, et al. A high incidence of *Staphylococcus aureus* colonization in the external eyes of patients with atopic dermatitis. *Ophthalmology*. Dec; 2000 107(12):2167–2171. [PubMed: 11097590]
 74. Klein PA, Greene WH, Fuhrer J, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in outpatients with psoriasis, atopic dermatitis, or HIV infection. *Arch Dermatol*. Nov; 1997 133(11):1463–1465. [PubMed: 9371040]
 75. Chung HJ, Jeon HS, Sung H, et al. Epidemiological characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from children with eczematous atopic dermatitis lesions. *Clin Microbiol*. Mar; 2008 46(3):991–995.

76. Balma-Mena A, Lara-Corrales I, Zeller J, et al. Colonization with community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in children with atopic dermatitis: a cross-sectional study. *Int J Dermatol*. Jun; 2011 50(6):682–688. [PubMed: 21595661]
77. Matiz C, Tom WL, Eichenfield LF, et al. Children with atopic dermatitis appear less likely to be infected with community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the San Diego experience. *Pediatr Dermatol*. Jan-Feb;2011 28(1):6–11. [PubMed: 21070347]
78. Drusano GL, Liu W, Brown DL, et al. Impact of short-course quinolone therapy on susceptible and resistant populations of *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis*. Jan; 2009 199(2):219–226. [PubMed:19049435]
79. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, et al. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br J Dermatol*. Jul; 2010 163(1):12–26. [PubMed: 20222931]
80. Huang JT, Abrams M, Tlougan B, et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics*. 2009; 123(5):e808–e814. [PubMed: 19403473]
81. Currie JM, Wright RC, Miller OW. The frequency of warts in atopic patients. *Cutis*. 1971; 8:244–245.
82. Solomon LM, Telner P. Eruptive molluscum contagiosum in atopic dermatitis. *Can Med Assoc J*. Nov; 1966 95(19):978–979. [PubMed: 5922914]
83. Aragon TJ, Ulrich S, Fernyak S, et al. Risks of serious complications and death from smallpox vaccination: a systematic review of the United States experience, 1963-1968. *BMC Public Health*. Aug 11.2003 3:26. [PubMed: 12911836]
84. Naleway AL, Belongia EA, Greenlee RT, et al. Eczematous skin disease and recall of past diagnoses: implications for smallpox vaccination. *Ann Intern Med*. Jul; 2003 139(1):1–7.[PubMed: 12834312]
85. Moses AE, Cohen-Poradosu R. Images in clinical medicine. Eczema vaccinatum—a timely reminder. *N Engl J Med*. 2002; 346(17):1287. [PubMed: 11923488]
86. Vora S, Damon I, Fulginiti V, et al. Severe eczema vaccinatum in a household contact of a smallpox vaccinee. *Clin Infect Dis*. May; 2008 46(10):1555–1561. [PubMed: 18419490]
87. Kennedy JS, Greenberg RN. IMVAMUNE: modified vaccinia Ankara strain as an attenuated smallpox vaccine. *Expert Rev Vaccines*. Jan; 2009 8(1):13–24. [PubMed: 19093767]

88. Jordan R, Leeds JM, Tyavanagimatt S, et al. Development of ST-246R for treatment of poxvirus infections. *Viruses*. Nov; 2010 2(11):2409–2435. [PubMed: 21994624]
89. Tay YK, Khoo BP, Goh CL. The epidemiology of atopic dermatitis at a tertiary referral skin center in Singapore. *An Pac J Allergy Immunol*. Sep; 1999 17(3):137–141.
90. Sanderson IR, Brueton LA, Savage MO, et al. Eczema herpeticum: a potentially fatal disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. Mar; 1987 294(6573):693–694.
91. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, et al. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49:198–205.[PubMed: 12894065]
92. Frisch S, Siegfried EC. The clinical spectrum and therapeutic challenge of eczema herpeticum. *Pediatr Dermatol*. Jan-Feb;2011 28(1):46–52. [PubMed: 21261703]
93. Beck LA, Boguniewicz M, Hata T, et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol*. Aug; 2009 124(2):260–269. [PubMed: 19541356]
94. Gao PS, Rafaels NM, Hand T, et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol*. Sep; 2009 124(3):507–513.[PubMed: 19733298]
95. Gao PS, Rafaels NM, Mu D, et al. Genetic variants in thymic stromal lymphopoietin are associated with atopic dermatitis and eczema herpeticum. *Allergy Clin Immunol*. Jun; 2010 125(6):1403–1407.
96. De Benedetto A, Slifka MK, Rafaels NM, et al. Reductions in claudin-1 may enhance susceptibility to herpes simplex virus 1 infections in atopic dermatitis. *Allergy Clin Immunol*. Jul;2011 128(1):242–246.e5.
97. Svejgaard E, Faergeman J, Jemec G, et al. Recent investigations on the relationship between fungal skin diseases and atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989; 144:140–142.[PubMed: 2678863]
98. Svejgaard EL, Nilsson J. Onychomycosis in Denmark: prevalence of fungal nail infection in general practice. *Mycoses*. Apr; 2004 47(3-4):131–135. [PubMed: 15078429]
99. Rajka, G. *Essential Aspects of Atopic Dermatitis*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg; New York:1989.
100. Hanifin JM, Lobitz WC. Newer concepts of atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 1977; 113:663–670. [PubMed: 67825]

101. Akaza N, Akamatsu H, Sasaki Y, et al. Cutaneous *Malassezia* microbiota in atopic dermatitis patients differ by gender and body part. *Dermatology*. 2010; 221(3):253–260. [PubMed: 20924162]
102. Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, et al. The role of *Malassezia* in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol*. Jan; 2009 60(1):125–136. [PubMed: 18834647]
103. Brunsting LA. Atopic dermatitis (disseminated neurodermatitis) of young adults. Analysis of precipitating factors in one hundred and one cases and report of ten cases with associated juvenile cataract. *Arch Derm Syphilol*. 1936; 34(6):935–957.
104. Alexander, F. *Psychosomatic Medicine*. New York: 1950.
105. Graham DT, Wolf S. The relationship of eczema to attitudes and to vascular reactions of the human skin. *J Lab Clin Med*. 1953; 42:238–254. [PubMed: 13069870]
106. Faulstich ME, Williamson DA, Duchmann EG, et al. Psychophysiological analysis of atopic dermatitis. *J Psychosom Res*. 1985; 29(4):415–417. [PubMed: 4057129]
107. Absolon CM, Cottrell D, Eldridge SM, et al. Psychological disturbance in atopic eczema: the extent of the problem in school-aged children. *Br J Dermatol*. Aug; 1997 137(2):241–245.[PubMed: 9292073]
108. Chamlin SL. The psychosocial burden of childhood atopic dermatitis. *Dermatol Ther*. Mar; 2006 19(2):104–107. [PubMed: 16669993]
109. Daud LR, Garralda ME, David TJ. Psychosocial adjustment in preschool children with atopic eczema. *Arch Dis Child*. Dec; 1993 69(6):670–676. [PubMed: 8285781]
110. Roth N, Beyreiss J, Schlenzka K, et al. Coincidence of attention deficit disorder and atopic disorders in children: empirical findings and hypothetical background. *J Abnorm Child Psychol*. Feb; 1991 19(1):1–13. [PubMed: 2030244]
111. Schmitt J, Romanos M, Schmitt NM, et al. Atopic eczema and attention-deficit/hyperactivity disorder in a population-based sample of children and adolescents. *JAMA*. Feb; 2009 301(7):724–726. [PubMed: 19224748]
112. Romanos M, Gerlach M, Warnke A, et al. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder and atopic eczema modified by sleep disturbance in a large population-based sample. *J Epidemiol Community Health*. Mar; 2010 64(3):269–273. [PubMed: 19692717]

113. Schmitt J, Buske-Kirschbaum A, Roessner V. Is atopic disease a risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder? A systematic review. *Allergy*. Dec; 2010 65(12):1506–1524. [PubMed:20716320]
114. Schmitt J, Chen CM, Apfelbacher C, et al. Infant eczema, infant sleeping problems, and mental health at 10 years of age: The prospective birth cohort study LISApplus. *Allergy*. Mar; 2011 66(3):404–411. [PubMed: 21029113]
115. Schmitt J, Apfelbacher C, Chen CM, et al. Infant-onset eczema in relation to mental health problems at age 10 years: Results from a prospective birth cohort study (German Infant Nutrition Intervention plus). *J Allergy Clin Immunol*. Feb; 2010 125(2):404–410. [PubMed: 20159252]
116. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Psychiatric comorbidity in pediatric eczema. *J Invest Dermatol*. Apr.2011 131(Supplement 1):S41. Abstract #246.
117. Slattery MJ, Essex MJ, Paletz EM, et al. Depression, anxiety, and dermatologic quality of life in adolescents with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. Sep; 2011 128(3):668–671.[PubMed: 21684588]
118. Hashizume H, Takigawa M. Anxiety in allergy and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. Oct; 2006 6(5):335–339. [PubMed: 16954786]
119. Boso M, Comelli M, Emanuele E, et al. Seasonal fluctuations in problem behaviors among young adults with autism and intellectual disability. *Med Sci Monit*. May; 2010 16(5):CR213–CR216.[PubMed: 20424547]
120. Magalhaes ES, Pinto-Mariz F, Bastos-Pinto S, et al. Immune allergic response in Asperger syndrome. *J Neuroimmunol*. Nov 30; 2009 216(1-2):108–112. [PubMed: 19840888]
121. Mostofa GA, Hamza RT, El-Shahawi HH. Allergic manifestations in autistic children: Relation to disease severity. *Journal of Pediatric Neurology*. 2008; 6(2):115–123.
122. Sacco R, Curatolo P, Manzi B, et al. Principal pathogenetic components and biological endophenotypes in autism spectrum disorders. *Autism Res*. Oct; 2010 3(5):237–252. [PubMed:20878720]
123. Yang YW, Tseng KC, Chen YH, et al. Associations among eczema, asthma, serum immunoglobulin E and depression in adults: a population-based study. *Allergy*. Jun; 2010 65(6):801–802. [PubMed: 19886915]
124. Dieris-Hirche J, Gieler U, Kupfer JP, et al. [Suicidal ideation, anxiety and depression in adult patients with atopic dermatitis]. *Hautarzt*. Aug; 2009 60(8):641–646. [PubMed: 19399379]

125. Yokomaku A, Misao K, Omoto F, et al. A study of the association between sleep habits and problematic behaviors in preschool children. *Chronobiol Int*. Jul; 2008 25(4):549–564. [PubMed:18622815]
126. Hiscock H, Canterford L, Ukoumunne OC, et al. Adverse associations of sleep problems in Australian preschoolers: national population study. *Pediatrics*. Jan; 2007 119(1):86–93.[PubMed: 17200274]
127. Gregory AM, Van der EJ, Willis TA, et al. Parent-reported sleep problems during development and self-reported anxiety/depression, attention problems, and aggressive behavior later in life. *Arch Pediatr Adolesc Med*. Apr; 2008 162(4):330–335. [PubMed: 18391141]
128. Owens JA, Maxim R, Nobile C, et al. Parental and self-report of sleep in children with attentiondeficit/ hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*. Jun; 2000 154(6):549–555. [PubMed:10850500]
129. Ivanenko A, Johnson K. Sleep disturbances in children with psychiatric disorders. *Semin Pediatr Neurol*. Jun; 2008 15(2):70–78. [PubMed: 18555193]
130. Deverman BE, Patterson PH. Cytokines and CNS development. *Neuron*. Oct; 2009 64(1):61–78. [PubMed: 19840550]
131. Kiecolt-Glaser JK, Belury MA, Andridge R. Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students: A randomized controlled trial. *Brain Behav Immun*. Nov; 2011 25(8):1725–1734. [PubMed: 21784145]
132. Pollak Y, Yirmiya R. Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for “depression due to a general medical condition,” immunotherapy and antidepressive treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*. Dec; 2002 5(4):389–399. [PubMed: 12466037]
133. Zimmerman AW, Jyonouchi H, Comi AM, et al. Cerebrospinal fluid and serum markers of inflammation in autism. *Pediatr Neurol*. Sep; 2005 33(3):195–201. [PubMed: 16139734]
134. Liezmann C, Klapp B, Peters EM. Stress, atopy and allergy: A re-evaluation from a psychoneuroimmunologic persepective. *Dermatoendocrinol*. Jan; 2011 3(1):37–40. [PubMed:21519408]
135. Buehler MR. A proposed mechanism for autism: an aberrant neuroimmune response manifested as a psychiatric disorder. *Med Hypotheses*. Jun; 2011 76(6):863–870. [PubMed: 21421290]
136. Vena JE, Bona JR, Byers TE, et al. Allergy-related diseases and cancer: an inverse association. *Am J Epidemiol*. Jul; 1985 122(1):66–74. [PubMed: 4014202]

137. Wang H, Diepgen TL. Atopic dermatitis and cancer risk. *Br J dermatol.* Feb; 2006 154(2):205–210. [PubMed: 16433786]
138. Merrill RM, Isakson RT, Beck RE. The association between allergies and cancer: what is currently known? *Ann Allergy Asthma Immunol.* Aug; 2007 9(2):102–116. quiz 117-119.[PubMed: 17718097]
139. Vajdic CM, Falster MO, de Sanjose S, et al. Atopic disease and risk of non-Hodgkin's lymphoma; an InterLymph pooled analysis. *Cancer Res.* 2009; 69:6482–6489. [PubMed:19654312]
140. Arana A, Wentworth CE, Fernandez-Vidaurre C, et al. Incidence of cancer in the general population and in patients with or without atopic dermatitis in the U.K. *Br J Dermatol.* 2010; 163:1036–1043. [PubMed: 20545690]
141. Hwang CY, Chen YJ, Lin MW, et al. Prevalence of atopic dermatitis, allergic rhinitis and asthma in Taiwan: a national study 2000 to 2007. *Acta Derm Venereol.* Nov; 2010 90(6):589–594.[PubMed: 21057741]
142. Wedgeworth E, Powell AM, Flohr C. Eczema and cancer risk: a critical appraisal and review of the literature. *Br J Dermatol.* Sep; 2011 165(3):457–62. discussion 462-463. [PubMed:21884041]
143. Wedgeworth E, Powell AM, Flohr C. Incidence of cancer in the context of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* Apr; 2011 164(4):896–897. authors' reply 897-898. [PubMed: 21275936]
144. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol.* Jan; 2004 25(1):4–7. [PubMed: 14698276]
145. Procaccini C, Carbone F, Galgani M, et al. Obesity and susceptibility to autoimmune diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* May; 2011 7(3):287–294. [PubMed: 21595595]
146. Yoo S, Kim HB, Lee SY, et al. Association between obesity and the prevalence of allergic diseases, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in Korean adolescents. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011; 154(1):42–48. [PubMed: 20664276]
147. Figueroa-Munoz JI, Chinn S, Rona RJ. Association between obesity and asthma in 4-11 year old children in the UK. *Thorax.* 2001; 56:133–137. [PubMed: 11209102]
148. von Kries R, Hermann M, Grunert VP, et al. Is obesity a risk factor for childhood asthma? *Allergy.* 2001; 56:318–322. [PubMed: 11284799]
149. von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, et al. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax.* 2001; 56:835–838.[PubMed: 11641506]

150. Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, et al. Obesity and the prevalence of allergic diseases in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol*. Sep; 2008 19(6):527–534. [PubMed: 18221473]
151. Palit A, Handa S, Bhalla AK, et al. A mixed longitudinal study of physical growth in children with atopic dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. May-Jun;2007 73(3):171–175. [PubMed: 17558049]
152. Kristmundsdottir F, David TJ. Growth impairment in children with atopic eczema. *J R Soc Med*. Jan; 1987 80(1):9–12. [PubMed: 3560137]
153. Massarano AA, Hollis S, Devlin J, et al. Growth in atopic eczema. *Arch Dis Child*. 1993; 68:677–679. [PubMed: 8323339]
154. Pike MG, Chang CL, Atherton DJ, et al. Growth in atopic eczema: a controlled study by questionnaire. *Arch Dis Child*. 1989; 64:1566–1569. [PubMed: 2604416]
155. Patel L, Clayton PE, Addison GM, et al. Linear growth in prepubertal children with atopic dermatitis. *Arch Dis Child*. 1998; 79:169–172. [PubMed: 9797602]
156. Patel L, Clayton PE, Jenney ME, et al. Adult height in patients with childhood onset atopic dermatitis. *Arch Dis Child*. 1997; 76:505–508. [PubMed: 9245847]
157. Ellison JA, Patel L, Kecojevic T, et al. Pattern of growth and diposity from infancy to adulthood in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. Sep; 2006 155(3):532–538. [PubMed: 16911277]
158. Silverberg JI, Kleiman E, Lev-Tov H, et al. Association between obesity and atopic dermatitis in childhood: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol*. May; 2011 127(5):1180–1186.e1.[PubMed: 21411132]
159. Silverberg JI, Silverberg NB, Lee-Wong M. association between atopic dermatitis and obesity in adulthood. *Br J Dermatol*. Oct.2011 :16. Doi: 10.1111/j. 1365-2133. 2011.10694.x. [Epub aheadof print].
160. Vlaski E, Stavric K, Isjanovska R, et al. Overweight hypothesis in asthma and eczema in young adolescents. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006; 34:199–205. [PubMed: 17064649]
161. Violante R, del Rio Navarro BE, Berber A, et al. Obesity risk factors in the ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) in Mexico City. *Rev Alerg Mex*. 2005; 52:141–145. [PubMed: 16268181]
162. Tesoro de la Lengua Castellana o Española (1611). Madrid: Ediciones Turner; 1984. (edición 15)
163. M. Haspelmath, M. S. Dryer, D. Gil, B. Comrie. (2005). *WALSin: The World Atlas of Languages Structures*. Oxford University Press
164. Obesidad y sobrepeso, OMS, nota descriptiva no. 311, Mayo del 2012

165. Michanie, Claudio: "Diferencias del trastorno por déficit de atención en el niño y el adulto: consideraciones diagnósticas y terapéuticas". En Moizeszowicz, Julio (ed.): *Psicofarmacología Psicodinámica IV - Actualizaciones 2004*. Buenos Aires: el autor, 2004. 59-82. ISBN 987-43-8089-6
166. Plaza Martin AM, Alergia a la proteína de la leche de vaca, protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría, *Inmunología y alergia, AEPED* 2007 55:66
167. Olivier CE. Food Allergy. *J Allergy Ther* 2013; S3:004
168. Robbins Pathologic Basis of Disease. Publicado por W.B. Saunders Company; 5ta edición (2999); pág 689-701. ISBN 0-7216-7335
169. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5 Suppl):S147-334
170. International League Against Epilepsy. Epileptic Disorder: A chronic neurological condition characterized by recurrent epileptic seizures. July 23 2009
171. Guerra, Daniel J. (2011). «The Molecular Genetics of Autism Spectrum Disorders: Genomic Mechanisms, Neuroimmunopathology, and Clinical Implications». *Autism Research and Treatment*.
172. Caballo Vicente , Manual para el diagnóstico y tratamiento cognitivo-conductual de los trastornos psicológicos, Siglo XXI de España Editores, 2002 12:34
173. Miguel Tobal, J.J 1990 La ansiedad En J. Mayor y J.L. Pinillos Eds Tratado de Psicología General (Vol 3) Motivación y emoción. Madrid: Alhambra.