



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

“COMORBILIDADES EN DERMATITIS ATÓPICA”

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRÍA

PRESENTA

MARIANA CARMONA BARRÓN

TUTOR DE TESIS

DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LÓPEZ.

ASESORES METODOLÓGICOS

DRA. PATRICIA CRAVIOTO Q.

CIUDAD DE MÉXICO 2016



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.

“COMORBILIDADES EN DERMATITIS ATÓPICA”

DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS

DIRECTORA DE ENSEÑANZA.

DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POS GRADO.

DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LÓPEZ

TUTOR DE TESIS.

DRA. PATRICIA CRAVIOTO

ASESORA METODOLÓGICA.

INDICE

1. Resumen.....	4
2. Antecedentes	5
4. Objetivo y Métodos	20
6. Resultados	21
7. Discusión.....	22
8. Conclusión	23
9. Bibliografía.....	24

RESUMEN

La dermatitis atópica es una enfermedad compleja mediada tanto por factores genéticos y ambientales que surgen de la desregulación del sistema inmune, la disfunción de la barrera epidérmica, y la inflamación.

El desarrollo de dermatitis atópica a menudo anuncia el inicio de la llamada marcha atópica; un término utilizado para describir el riesgo incrementado que presentan estos pacientes para desarrollar una o más de las enfermedades atópicas tales como asma, alergia alimentaria y rinitis alérgica. Se ha postulado que el 30 % de los niños con dermatitis atópica desarrollan asma y el 35 % rinitis alérgica. Existe un riesgo incrementado en presentar infecciones de repetición en piel ya sea de origen bacteriano y/o viral, infecciones óticas de repetición y problemas visuales. Por otro lado existen estudios que refieren hay predisposición al desarrollo de trastornos de salud mental, como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y ansiedad; así como afectación del estado de ánimo relacionado a mayor gravedad de la enfermedad.

ANTECEDENTES

La dermatitis atópica es una entidad descrita hace varios siglos, el emperador Octavio Augusto ya padecía dermatitis atópica según la crónica del historiador Suetonio; donde se cuenta que Augusto tenía mucho “picor en la piel, rinitis estacional y opresión torácica”; las primeras descripciones médicas fueron reportadas en 1891 por Brocq y Jaquet denominándola “dermatitis diseminada y del sistema nervioso”; un año después Besnier le llamo “prurigo diatésico eccematoide liquenoide“, en 1923 Coca y Cooke sugieren el termino de atopia como “respuesta fuera de lugar” y es hasta 1933 que Hill y Sulzberger establecen el termino dermatitis atópica en reconocimiento a su cercana asociación con alergia respiratoria [1]

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica común de la piel que se caracteriza por prurito intenso con periodos de exacerbación y remisión continua durante su desarrollo. Esta condición se presenta con mayor frecuencia en la etapa preescolar-escolar y puede persistir a lo largo de la edad adulta. La causa exacta de la dermatitis atópica es desconocida, sin embargo refleja una interacción entre factores ambientales y genéticos, que surgen de la desregulación del sistema inmune, la disfunción de la barrera epidérmica y la inflamación. [2]

El desarrollo de dermatitis atópica a menudo anuncia el inicio de la llamada marcha atópica; un término utilizado para describir el riesgo incrementado que presentan estos pacientes para desarrollar una o más de las enfermedades atópicas tales como asma, alergia alimentaria, rinitis alérgica y conjuntivitis alérgica [3] La dermatitis atópica predispone a un individuo a infecciones recurrentes de la piel, ya sean de origen bacteriano y/o viral. Estudios recientes revelan la predisposición del desarrollo de trastornos de salud mental, tales como trastorno por déficit de atención e hiperactividad, ansiedad y depresión [4,5]

Los trastornos del sueño son comunes y se derivan en gran parte del prurito significativo asociado; el sueño se encuentra interrumpido en un 60% de los niños con dermatitis atópica, aumentando hasta un 83% de los casos cuando existen exacerbaciones [6,7]

La dermatitis atópica generalizada afecta negativamente a un niño tanto, o más, que otras enfermedades crónicas de la infancia. Se estima que pediatras y médicos de primer contacto tratan aproximadamente el 30% de los pacientes con dermatitis atópica; por tanto es de suma importancia estar bien informados acerca de esta enfermedad crónica y recurrente, así como de comorbilidades asociadas para el adecuado abordaje, manejo y seguimiento de estos pacientes. [7]

En el siguiente artículo de revisión se presentan las comorbilidades clásicas, así como las recientemente descritas asociadas a la dermatitis atópica.

EPIDEMIOLOGÍA

La dermatitis atópica es la enfermedad inflamatoria, crónica en la piel más común, afectando del 1% a 20% de la población. [9] Tiene un inicio en el 80% de los casos en niños menores de 2 años de edad; no existen diferencias significativas entre géneros en los primeros años de vida, pero es más frecuente en mujeres en el 60% de los casos, a diferencia de los hombres en el 40% después de los 6 años de edad. [10,11] Existe remisión de sintomatología antes de los 5 años en el 40% a 80% de los pacientes y en 60% a 90% a los 15 años de edad. [12,13]

El Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC) proporciona un mapa global que permite la comparación de la prevalencia de dermatitis atópica entre distintos países; encontrando en un estudio realizado a 385,853 participantes entre 6 y 7 años de edad la prevalencia del 0.9% en India hasta el 22.5% en Ecuador y en 663,256 participantes de 13 y 14 años de edad un 0.2 % en China hasta un 24.6% en Colombia; con un incremento evidente en países en desarrollo; en ambos grupos de edad la prevalencia en América Latina fue mayor en comparación con otros países. [9,14]

En México no existe información epidemiológica a nivel nacional sin embargo se encontró un estudio realizado en la ciudad de Morelia, Michoacán donde se identificó una prevalencia del 10.1% en niños de 6 a 10 años de edad y de 5.4% en adolescentes de 11 a 14 años [15]; siendo notorio que la dermatitis atópica se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial.

FISIOPATOLOGIA

Estudios de concordancia en gemelos, demostraron que los factores genéticos son el determinante principal para el desarrollo de la dermatitis atópica, estimando una contribución a la enfermedad del 80%. [16] Muchos de los loci susceptibles en pacientes con dermatitis atópica se encuentran cerca o dentro de los genes críticos para la inmunidad innata, la inflamación mediada por Th2 y la función de barrera de la piel; destacando la importancia de estas vías en la patogénesis de la dermatitis atópica.[17]

La Dermatitis Atópica es asociada tanto a la disrupción de la barrera epitelial, como a la inflamación alérgica de la piel de los hospederos en quienes sus antecedente genéticos resultan en una predisposición al desarrollo de atopia. La dermatitis atópica y la alergia alimentaria se presentan en los primeros años de vida y son los pasos iniciales de la llamada marcha atópica. [18] La disfunción inmune, incluyendo la inmunidad innata defectuosa, la sensibilización alérgica, y la regulación positiva de un patrón de inflamación TH2, se cree desempeñan un papel central en el desarrollo de la dermatitis atópica. [19] La filagrina es una proteína polifuncional presente en la epidermis que se somete a un proceso proteolítico complejo durante la descamación de la misma. Este proceso contribuye a los distintos papeles que tiene la Filagrina en mantener la barrera de la piel durante su ciclo de vida, culminando en la liberación de Factor Natural de Hidratación, que contribuye a la retención de agua y la hidratación de la piel; en la última década se ha demostrado que distintas mutaciones con pérdida de la función en la filagrina, dan lugar a la deficiencia de la proteína, con niveles reducidos de Factor Natural de Hidratación, con incremento en la severidad de la dermatitis atópica, ictiosis y niveles incrementados de IgE.[20,21] Muchos pacientes con dermatitis atópica tienen altos niveles séricos de (IgE) representante de hiperreactividad inmune; su aumento se debe a la inflamación de la piel mediada por Th2, y los niveles de IgE disminuyen significativamente con la mejora del control de la inflamación de la piel. Sin embargo, los niveles de anticuerpos IgE no son específicos ni sensibles al diagnóstico de dermatitis atópica. La teoría del desequilibrio inmunológico argumenta que la dermatitis atópica es resultado de un desequilibrio en las células T, en particular los tipos de

células T cooperadoras 1, 2, 17, y 22 y también las células T reguladoras. En el estado alérgico predomina el estado de diferenciación Th2 de células T CD4 + nativas. Esto provoca un aumento en la producción de interleucinas, principalmente IL-4, IL-5 e IL-13, que entonces conduce a un aumento del nivel de IgE, y la correspondiente diferenciación Th1 es inhibido. [22]

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

La dermatitis atópica se caracteriza por ser una enfermedad crónica, recurrente, donde su manifestación clínica predominante es el prurito; con inicio en los primeros 5 años de vida en el 90% de los pacientes, con una distribución característica según el grupo de edad , siendo la piel cabelluda, cara y regiones extensoras las principalmente afectadas en lactantes y preescolares, así como región flexoras en escolares principalmente. El prurito es universal, y la presencia de Xerosis es una característica común en estos pacientes. Las lesiones agudas se caracterizan por pápulas pruríticas con eritema, excoriaciones, y exudado seroso, mientras que la dermatitis atópica crónica se caracteriza por áreas de liquenificación y nódulos fibróticos, a menudo acompañados de lesiones agudas. Debido a la ausencia de lesiones patognomónicas, se han establecido criterios diagnósticos, los mas ampliamente citados son los de "Hanifin y Rajka" [23] con sus modificaciones subsecuentes; incluyendo los criterios diagnósticos del grupo de trabajo del Reino Unido para la dermatitis atópica. Tabla 1. [24]

La dermatitis atópica se produce en el primer año de vida en el 60% de los casos, y a la edad de cinco años, en casi el 85% de los casos. Existen tres etapas de acuerdo a la edad de presentación: Etapa de Lactante (1 mes hasta 2 años de edad), del preescolar y escolar (a partir de 2 años a 12 años de edad), y la etapa adulta para los mayores de 12 años. La etapa del lactante se caracteriza por lesiones eritematosas, papulovesiculares, exudación y costras de localización predominante en superficies de extensión, mejillas o piel cabelluda, con diseminación al área del pañal. La etapa del preescolar y escolar se caracteriza por menos exudación y a menudo demuestra placas liquenificadas en una distribución a la flexión, especialmente en las fosas antecubital y poplítea, cara palmar de la muñeca, tobillos y cuello. La etapa del adulto es

considerablemente más localizada y liquenificada, tiene una distribución similar a la etapa del preescolar o escolar, puede estar situado principalmente en manos y pies [25].

Ningún examen de laboratorio por si solo refuerza o excluye el diagnóstico de dermatitis atópica. Aunque la inmunoglobulina E se encuentra elevada hasta en un 80% de pacientes afectados, este hallazgo es altamente inespecífico, ya que este desorden de la piel, puede coexistir con enfermedades alérgicas que por si solas elevan la Ig E. Las pruebas cutáneas aunque puedan ser positivas en el 65% de los casos, son poco confiables dado que estos pacientes presentan una hiperreactividad cutánea intrínseca, con disminución al umbral del prurito y a estímulos externos, tanto físicos como químicos. [26]

La dermatitis atópica sigue un curso crónico recurrente durante meses o años. La mayoría de los pacientes se encuentran libres de enfermedad en la edad adulta, pero en aproximadamente el 30 % la enfermedad persiste.[27,29]

Los desencadenantes comunes incluyen el calor, sudoración, ansiedad, frustración y las infecciones. Además, en un subgrupo de pacientes con enfermedad moderada a severa, refractaria a la terapia estándar, la alergia a los alimentos puede jugar un papel importante en las exacerbaciones, en particular en los niños más pequeños. [30]

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Un gran número de enfermedades pueden presentarse en forma eccematosas y pueden ser motivo de realizar un mal diagnóstico de dermatitis atópica. En la Tabla 2 se mencionan los principales diagnósticos diferenciales a continuación:

Tabla 1. Características clínicas de la Dermatitis Atópica

Crterios mayores

1. Prurito
2. Morfología característica y localización
 - Participación facial y de zonas extensoras en lactantes; participación de zonas flexoras con liquenificación en adultos.
3. Curso crónico y/o recurrente
4. Antecedentes personales o familiares de atopia, incluyendo asma, rinitis alérgica o dermatitis atópica.

Crterios menores

1. Edad temprana de inicio
2. Xerosis
3. Hiperlinealidad palmar, ictiosis, queratosis pilar
4. Reactividad inmediata en pruebas cutáneas, niveles elevados de IgE
5. Infecciones cutáneas, incluyendo S. Aureus y Herpes simple
6. Eccema del pezón
7. Queilitis
8. Pitriasis Alba
9. Dermografismo positivo
10. Acentuación perifolicular
11. Cataratas subcapsulares anteriores
12. Picor al sudar
13. Dermatitis no especifica de mano y/o pie
14. Conjuntivitis recurrentes
15. Pliegue de Dennie-Morgan
16. Queratocono
17. Eritema facial o palidez

Adaptado Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Dermatovener Suppl (Stockholm) 1980;92:44–7.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de Dermatitis Atópica

- Dermatitis de contacto
- Dermatitis seborreica
- Reacción medicamentosa
- Psoriasis de la infancia
- Escabiasis
- Deficiencias nutricionales: zinc/biotina
- Acrodermatitis enteropática
- Síndrome de Netherton
- Ictiosis vulgar
- Síndrome de Omenn
- Linfoma cutáneo de células T
- Inmunodeficiencias primarias
- Síndrome Hipereosinofílico variedad Linfocítica.

Lyons Jonathan J, Milner Joshua D, Stone Kelly D. Atopic Dermatitis in Children Immunol Allergy Clin N Am 35 (2015) 161–183

COMORBILIDADES

ASMA Y RINITIS ALÉRGICA

La comprensión de la etiología y progresión de la dermatitis atópica y alergia respiratoria puede dilucidar las estrategias de prevención y gestión tempranas orientadas hacia la reducción de la carga mundial de asma y enfermedades alérgicas [31,32] Existe un interés incrementado en determinar las causas de la dermatitis atópica y alergias respiratorias, especialmente a la luz de la creciente prevalencia y la carga económica asociada con estas condiciones.

Hoy en día, la mayor parte de la investigación en la comprensión de la relación entre la dermatitis atópica y alergia respiratoria se ha centrado en el establecimiento de mecanismos causales a través de la existencia de la supuesta marcha atópica de los síntomas alérgicos. La marcha atópica término referido a la progresión temporal de los síntomas durante la infancia de la dermatitis atópica con el asma a la rinitis alérgica [32-35]. Esta hipótesis se basa en la observación de que los signos clínicos de la dermatitis atópica con frecuencia ocurren temprano en la vida y a menudo el asma y rinitis alérgica se producen más tarde. A pesar de la clara asociación temporal que une a la dermatitis atópica con la progresión a asma y rinitis alérgica, no hay ninguna prueba definitiva de que la marcha atópica es causal para el posterior desarrollo del asma y rinitis [36]

Resultados sistemáticos de estudios de cohorte muestran consistentemente que niños con dermatitis atópica tienen un mayor riesgo para el futuro desarrollo de asma y rinitis alérgica [37]. Los factores de riesgo para el desarrollo de asma en los niños con dermatitis atópica incluyen: dermatitis atópica persistente o más grave, la sensibilización IgE, y la deficiencia de filagrina [32,39,40]. Gustafsson y colaboradores encontraron que en los niños con dermatitis atópica severa, 50% desarrolló asma y el 75% desarrolló rinitis alérgica [41].

ALERGIA ALIMENTARIA

Desde el primer informe documentado de alergia alimentaria condicionante de dermatitis atópica en 1915 [42], los padres y los pacientes con dermatitis atópica siguen implicando a los alimentos en los brotes de la enfermedad, una idea apoyada por el hecho de que la alergia alimentaria es más común en niños con dermatitis atópica en un 30% en comparación con 4% a 10% de la población pediátrica general. [43] Sin embargo, es posible que la disfunción de la barrera epidérmica en la dermatitis atópica actúa como un requisito previo a la penetración de proteínas de los alimentos y la sensibilización subsiguiente.[44] Por lo tanto, podría ser más probable que la dermatitis atópica es involucrada en la patogénesis de la alergia a los alimentos en lugar del consumo oral que conduce a la exacerbación de la misma.

Determinar la prevalencia exacta de reacciones alimentarias clínicamente significativas en pacientes con dermatitis atópica ha sido difícil. Los primeros estudios en pacientes con dermatitis atópica demostraron una prevalencia de 37-39% de reacciones de tipo I a alérgenos alimentarios [45,46] Estos estudios sobreestiman la verdadera prevalencia de la alergia alimentaria, ya que fueron realizados en centros de atención de tercer nivel donde participan pacientes con dermatitis atópica más grave. En un estudio de 512 niños menores de 15 meses con una historia de dermatitis atópica, la exposición al antígeno de cacahuete en el polvo del hogar se asoció con un riesgo dos veces mayor que la sensibilización de cacahuete y la alergia al mismo. [47]

Además los resultados positivos de las pruebas de alergia, así como los niveles elevados de IgE específica en suero o pruebas de punción de piel en los niños con dermatitis atópica no pueden ser clínicamente relevantes. De hecho, el 40% y el 90% de los niños con dermatitis atópica de moderada a severa son sensibilizados a uno o mas alérgenos de alimentos o polen, basados en los resultados positivos de las pruebas epicutáneas. [48] Del mismo modo, casi el 80% de los niños con dermatitis atópica han elevado niveles de IgE específicos. Sin embargo, sólo del 35% al 40% de los niños sensibilizados a alimentos presentan signos clínicos y síntomas de la alergia a los alimentos de acuerdo con estudios doble ciego de desafío alimentario controlado

con placebo. [49]

Múltiples estudios han demostrado la conexión entre la ingesta alimentaria, desarrollo de síntomas y el aumento de la liberación de mediadores presentes en la dermatitis atópica. Como ejemplo, Sampson demostró que pacientes con dermatitis atópica e IgE específica positiva para algún alérgeno alimentario, tras someterse a una prueba de provocación oral muestran aumento de las concentraciones séricas de histamina en comparación a controles. Posteriormente demostró que la ingesta crónica del alérgeno alimentario se asocia a una mayor liberación de histamina de manera espontánea por basófilos en cultivos celulares de pacientes con dermatitis atópica *versus* controles. Otros estudios han demostrado el aumento de mediadores de eosinófilos frente a la exposición a alérgenos alimentarios [49-51]

INFECCIONES

Los pacientes con dermatitis atópica son susceptibles a desarrollar una variedad de infecciones cutáneas, incluyendo bacterias, virus y hongos. Los defectos en la inmunidad mediada por células, tales como las respuestas Th1 se cree que son responsables de esta predisposición. Más recientemente, los defectos en la barrera de la piel, tales como perfiles de péptidos antimicrobianos alterados y la deficiencia de la filagrina, también pueden explicar esta susceptibilidad [52-53] Utilizando una muestra poblacional de escolares de la ciudad de Ishigaki, Japón, se confirmó que niños con dermatitis atópica tienen una mayor prevalencia de impétigo contagioso. Ellos no encontraron una asociación entre dermatitis atópica y molusco o infecciones de herpes. [54]

La colonización por *Estafilococo aureus* es alta en la piel afectada, pero la piel clínicamente normal también tiene recuentos altos de colonias. Las infecciones secundarias manifestadas como impétigo, foliculitis, abscesos o celulitis, son complicaciones frecuentes en el manejo de esta enfermedad. Además la colonización por *Estafilococo aureus*, productor de superantígenos, exacerba la enfermedad con aumento generalizado de IgE y producción de IgE específica dirigida contra exotoxinas de estafilocócicas.

Los dermatofitos y diversas especies de *Malassezia* infectan a los individuos atópicos y pueden estimular la producción de IgE específica. De este modo, la falla en la barrera de permeabilidad favorece infecciones secundarias y recíprocamente la colonización de patógenos y la infección agravan la anomalía de la barrera epidérmica. [55]

PATOLOGÍA OCULAR

Comorbilidades oculares que se producen en pacientes con dermatitis atópica incluyen queratoconjuntivitis atópica y queratoconjuntivitis vernal. La queratoconjuntivitis es una enfermedad ocular alérgica crónica que se presenta con mayor frecuencia en adultos con antecedentes de dermatitis atópica. La queratoconjuntivitis vernal se produce con mayor frecuencia en los niños que viven en climas cálidos y secos subtropicales. El prurito ocular, ardor, lagrimeo y secreción de moco como síntomas comunes. [56].

SALUD MENTAL

Un vínculo reconocido entre dermatitis atópica y el estado emocional y mental se remonta a principios de 1900, cuando fue denominada "neurodermatitis". En la década de 1950, se consideró un trastorno clásico "psicosomático". Estudios controlados a partir de la década de 1980 confirmaron que los niños con dermatitis atópica presentan trastornos psicológicos con más frecuencia que sus pares sanos. La asociación de la dermatitis atópica con trastornos psicosociales y otros trastornos psiquiátricos pueden ser influenciados por la gravedad de la enfermedad percibida y otros factores que afectan negativamente la calidad de vida, como la pérdida de sueño, prurito incapacitante, y la vergüenza social [57]

Los resultados de una revisión sistemática de 2010 de 20 estudios que incluyen más de 170.000 personas y varios estudios observacionales posteriores sugieren una asociación entre la dermatitis atópica y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) [58]. Los mecanismos que subyacen a la dermatitis atópica y TDAH son desconocidos. Los trastornos del sueño secundario a prurito nocturno, los niveles elevados de estrés psicológico, y los efectos de las citosinas proinflamatorias en el desarrollo del cerebro son las hipótesis principales para explicar esta

asociación.[59]

Un análisis de datos de más de 90.000 niños de la Encuesta Nacional de Salud Infantil de 2007 en los Estados Unidos encontró que entre los niños con dermatitis atópica la prevalencia de la depresión y los trastornos de ansiedad fue significativamente más alta que entre sus pares sin dermatitis atópica (6,5% frente a 3,4% y 7,3% a un 4,1%, respectivamente) y mostró una tendencia creciente al aumentar la gravedad de dermatitis atópica. [58]

OBESIDAD

Una revisión sistemática de 30 estudios observacionales encontraron que el sobrepeso y la obesidad están asociados con un aumento de la prevalencia de la dermatitis atópica en poblaciones de Asia y América del Norte. Sin embargo, los mecanismos que subyacen a esta asociación son en gran parte desconocidos. La presencia de obesidad predijo un curso de dermatitis atópica más severa. En un estudio transversal de pacientes que acuden a una clínica de alergia, la prevalencia de obesidad fue mayor en el subgrupo de pacientes con dermatitis atópica con sensibilización alérgica concomitante que aquellos pacientes sin antecedentes de dermatitis atópica [60].

TRATAMIENTO

Una amplia variedad de modalidades de tratamiento se han descrito para la dermatitis atópica. Una combinación de terapia emoliente, antiinflamatoria, y antimicrobiana se considera óptima para la mayoría de los pacientes[61,62]. La prevención se obtiene mejor al tratar de reducir la sequedad de la piel, principalmente a través de uso diario de cremas hidratantes para la piel o emolientes y el evitar usos de irritantes específicos e inespecíficos tales como alérgenos y ropa que no este hecha de algodón. Cuando se reduce la sequedad, el deseo de rascarse disminuirá y el riesgo de infección de la piel disminuye. Evitar los baños largos, calientes previene la sequedad de la piel, pero cuando se toma un baño, un emoliente debe aplicarse directamente después para asegurar una piel húmeda y aumentar la función de barrera de la piel.

Las cremas hidratantes son el tratamiento primario para la enfermedad leve y debe ser

parte del régimen en pacientes con enfermedad moderada y grave. Son también un componente importante en la prevención de exacerbaciones.[63]

Las cremas hidratantes son, por lo tanto, una piedra angular de la dermatitis atópica, y esta terapia debe ser incluida en todos los pacientes, independientemente de la asociación con otros tratamientos, ya sean tópicos o sistémicos.

Esta medida de tratamiento, más la educación del paciente, son puntos clave en la mejoría de la dermatitis atópica.

Los antihistamínicos se usan ampliamente como un complemento terapéutico en pacientes con dermatitis atópica para tratar tanto el prurito y la irritación de los ojos.[64] La evidencia que apoya su uso es relativamente débil, ya que no se han realizado grandes ensayos aleatorizados controlados con placebo con conclusiones definitivas. [65] Sin embargo, los antihistamínicos sedantes parecen ser más eficaces; algunos ejemplos son: difenhidramina, hidroxicina, y ciproheptadina), aunque su principal beneficio es probable que sea la sedación.

Los esteroides tópicos son el tratamiento de primera línea en dermatitis atópica.

Los corticosteroides tópicos se utilizan tanto para la enfermedad inflamatoria activa como para la prevención de recaídas.[66]

Para los pacientes con dermatitis atópica leve se sugieren esteroides de potencia baja en crema o pomada de corticosteroides. Los corticosteroides tópicos se aplican una o dos veces al día durante dos a cuatro semanas. Los emolientes se deben utilizar libremente varias veces al día en combinación con corticosteroides tópicos.

El uso proactivo intermitente de corticosteroides tópicos como terapia de mantenimiento (1-2 veces/semana) en las áreas que comúnmente se exacerbaban es recomendada para ayudar a prevenir las recaídas y es más eficaz que el uso de emolientes solos. [67]

Inhibidores tópicos de calcineurina (TCI) son medicamentos de segunda clase en la terapia antiinflamatoria y este grupo de medicamentos fueron introducidos en el 2000.

Son producidos naturalmente por las bacterias *Streptomyces* e inhiben la activación de células T, el bloqueo de la producción de citocinas proinflamatorias y mediadores de la reacción inflamatoria en la DA.

También se ha demostrado que el tacrolimus afecta la activación de los mastocitos y disminuyen el número y capacidad del estímulo hacia las células dendríticas.[68,69,70]

La dermatitis atópica que se clasifica como moderada y grave, que no responde al tratamiento de primera elección, que son los cuidados de la piel y el uso de esteroide tópico, requiere de tratamiento sistémico; cabe mencionar que la mayoría de los pacientes controla la enfermedad con las medidas generales y administración de medicamentos tópicos y sólo una minoría de pacientes requiere de tratamientos sistémicos.[71]

La evidencia sobre la eficacia y seguridad de la fototerapia e inmunosupresores sistémicos para los niños es limitada, por lo que debemos usarlos ya que otras opciones de manejo han fracasado y cuando la enfermedad tiene un impacto significativo en la calidad de vida.

Numerosos estudios documentan la eficacia de la fototerapia para la DA. La fototerapia es un tratamiento de segunda línea, después del fracaso de los tratamientos de primera línea (emolientes, esteroides tópicos, e inhibidores tópicos de la calcineurina).

Varios estudios documentan la seguridad y eficacia del uso de la fototerapia con radiaciones UVA y UVB que informen, a largo plazo, sobre consecuencias del uso de la fototerapia en niños con DA. Un aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma se ha informado en los niños que recibieron PUVA como tratamiento para psoriasis; la fototerapia es considerada como un tratamiento para niños con DA en los casos que no responden a medidas tópicos de tratamiento apropiado y en estos casos la selección de longitud de onda y curso del tratamiento deben ser individualizados. [(79)

La literatura sugiere que la ciclosporina, metotrexato (MTX), micofenolato mofetil (MMF) y azatioprina (AZA) son fármacos que se utilizan frecuentemente y son eficaces en el tratamiento de la DA mientras que otros agentes (inhibidores de leucotrienos,

inhibidores de la calcineurina oral) disponen de datos limitados.[72] Los fármacos biológicos son relativamente nuevos y la falta de datos disponibles impide una recomendación para su uso en DA. Los agentes inmunomoduladores sistémicos están indicados cuando la dermatitis atópica del paciente tiene un impacto físico, emocional y social negativo. La ciclosporina es efectiva y se recomienda como una opción de tratamiento para los pacientes con DA refractarios al tratamiento tópico convencional. La azatioprina, el metotrexato y el mofetil micofenolato son recomendados como agentes sistémicos para el tratamiento de la DA refractaria. La administración de suplementos de folato es recomendada durante el tratamiento con metotrexato. El interferón gamma es moderadamente eficaz y de forma variable puede considerarse como una terapia alternativa para dermatitis atópica refractario en adultos y niños que no han respondido, o tienen contraindicaciones para el uso de otras terapias sistémicas o fototerapia.[73] El emoliente y el tratamiento con esteroides tópicos continúa siendo, en la actualidad, la piedra angular en el tratamiento de la dermatitis atópica. Para pacientes que afectan su calidad de vida y que presentan lesiones en grandes extensiones de su superficie corporal, los tratamientos sistémicos son una opción terapéutica efectiva, adecuándolos a su peso, edad, situación económica y efectos adversos esperados; respecto a las nuevas opciones terapéuticas con agentes biológicos, es mínimo lo reportado en la literatura como tratamiento en dermatitis atópica, sin embargo se esperan nuevas investigaciones acerca del tema.

OBJETIVOS

- Revisión y reconocimiento de las distintas comorbilidades presentes documentadas en pacientes pediátricos con diagnóstico de dermatitis atópica.
- Descripción de la asociación de la dermatitis atópica y las distintas comorbilidades alérgicas y no alérgicas presentes.
- Lograr la identificación oportuna de las diferentes comorbilidades presentes para el tratamiento integral y multidisciplinario de la dermatitis atópica en el paciente pediátrico.

MÉTODOS:

Se realizó una revisión de la literatura, actualizada y se concentró la información encontrada, detallando las distintas comorbilidades documentadas asociadas a esta enfermedad inflamatoria crónica de la piel, se incluyeron revisiones de comorbilidades específicas tanto alérgicas como no alérgicas, se llevó a cabo una búsqueda electrónica a través de PUBMED para todos los artículos publicados y analizados.

RESULTADOS

La comorbilidad se define como la coexistencia médica de dos enfermedades con etiología diferente en una misma persona. La asociación entre la dermatitis atópica y la comorbilidad es a menudo compleja y multifactorial, por lo que resulta difícil demostrar una relación directa. La presencia de comorbilidades en dermatitis atópica es interesante por varias razones: 1) provee una perspectiva preventiva para identificar a los pacientes con alto riesgo de padecer enfermedades peligrosas para la vida; 2) el tratamiento de la enfermedad y su comorbilidad puede estar encaminado a mejorarlas simultáneamente; 3) puede haber contraindicaciones en el manejo tanto de la dermatitis como de las enfermedades coexistentes.

Dentro de lo encontrado observamos que los pacientes con dermatitis atópica presentan un incremento de IgE y eosinofilia periférica, lo que a su vez estimula la respuesta alérgica del sistema respiratorio ocasionando la llamada marcha atópica, que es la asociación con asma y rinitis alérgica; aunque se reconoce que existe una fuerte asociación entre la dermatitis atópica y alergia respiratoria, la asociación no es una condición suficiente para entender que estas condiciones están causalmente relacionadas. Teniendo en cuenta los distintos perfiles observados de la dermatitis atópica, el asma y la rinitis alérgica, se puede inferir que las manifestaciones del desarrollo de los síntomas alérgicos en el tiempo son heterogéneos. Respecto a la relación de la alergia alimentaria y las lesiones eccematosas en la dermatitis atópica es controvertido, ya que la determinación exacta de la prevalencia de reacciones alimentarias clínicamente significativas en pacientes con dermatitis atópica ha sido difícil. Por otro lado la alteración en la función de barrera de la piel en los pacientes atópicos incrementa la colonización bacteriana y las infecciones cutáneas por bacterias, hongos y virus; siendo las infecciones por *S. Aureus* aquellas que exacerbaban el proceso inflamatorio alérgico, encontrándose con mayor prevalencia en la literatura.

Es controversial si la dermatitis atópica tiene un efecto protector en el desarrollo de enfermedades malignas, pues la inmunovigilancia parece disminuir la incidencia de gliomas y leucemia linfoblástica aguda en estos pacientes; sin embargo algunos de los tratamientos comentados anteriormente tales

como el uso de ciclosporina, así como la fototerapia podrían favorecer el desarrollo de este tipo de enfermedades; siendo importante el conocimiento del mismo para su uso o desuso en el paciente con dermatitis atópica.

CONCLUSIÓN

Nuestra nueva comprensión de la importancia de la barrera de la piel en el desarrollo de dermatitis atópica nos permite entender los posibles mecanismos implicados en el desarrollo de las comorbilidades asociadas con la marcha atópica.

Las comorbilidades emergentes en dermatitis atópicas identificadas por la investigación epidemiológica incluyen trastornos de salud mental desde trastornos del sueño hasta trastorno por déficit de atención e hiperactividad, así como la obesidad; estas asociaciones recién descritas necesitan confirmación de investigación más sofisticada utilizando diseños de los estudios de cohortes y definiciones de enfermedades validadas.

Es importante la identificación de nuevas comorbilidades, sin embargo a futuro considero importante la investigación de posibles estrategias para prevenir el desarrollo coexistente con la dermatitis atópica. Además de considerar importante la evaluación de los posibles efectos que las estrategias de tratamiento o prevención pueden tener en el desarrollo de las condiciones comórbidas posteriores.

BIBLIOGRAFIA

1. Hill LW, Sulzberger MB. Yearbook of dermatology and syphilology. Chicago: Year Book Medical Publishers 1933: 1-70
2. Sierra Wolter, Harper N. Price. Atopic Dermatitis. *Pediatr Clin N Am.* 61 (2014) 241–260
3. Simpson L Eric. Comorbidity in Atopic Dermatitis. *Curr Dermatol Rep.* 2012 March 1; 1(1): 29–38
4. 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.
5. 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.
6. Chamlin SL, Mattson CL, Frieden IJ, Williams ML, Mancini AJ, Cella D, et al. The price of pruritus: sleep disturbance and cosleeping in atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005; 159:745–750.
7. Camfferman D, Kennedy JD, Gold M, Martin AJ, Winwood P, Lushington K. Eczema, sleep, and behavior in children. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine.* 2010; 6:581–588.
8. Valeant Pharmaceuticals North America. Data on file, 2012.
9. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI, Group IPTS. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(6):1251-1258.
10. Grize L, Gassner M, Wüthrich B, Bringolf-Isler B, et al. Trends in prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in 5-7-year old Swiss children from 1992 to 2001. *Allergy* 2006;61:556-562.
11. Weber AS, Haidinger G. The prevalence of atopic dermatitis in children is influenced by their parents' education: results of two cross-sectional studies conducted in Upper Austria. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1028-1035
12. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:99-106.
13. Williams HC. Is the prevalence of atopic dermatitis increasing *Clin Exp Dermatol* 1992;17:385-391.
14. 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.
15. Rodriguez Orozco A, Nuñez Tapia RM. Prevalencia de Dermatitis atópica en niños de 6 a 14 años de edad en Morelia, Michoacan. *Rev. Aler.Mex* 2007; 54(1):20-23
16. Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, et al. Importance of genetic factors in the etiology of atopic dermatitis: a twin study. *Allergy Asthma Proc* 2007;28(5): 5359

17. Morar N, Willis-Owen SA, Moffatt MF, et al. The genetics of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(1):24–34 [quiz: 35–6]. PubMed PMID: 16815134.
18. Lyons Jonathan J, Milner Joshua D, Stone Kelly D. Atopic Dermatitis in Children *Immunol Allergy Clin N Am* 35 (2015) 161–183
19. Levin J, Friedlander SF, Del Rosso JQ. Atopic dermatitis and the stratum corneum: part 1: the role of filaggrin in the stratum corneum barrier and atopic skin. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013;(6):16–22.
20. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 2006;38(3): 337–42
21. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR, et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet* 2007;39(5):650–4
22. K. Eyerich and N. Novak, “Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm,” *Allergy*, 2013, (68) 974– 982.
23. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1980;92:44–7.
24. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, et al. The U.K. Working Party’s diagnostic criteria for atopic dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994;131(3):383–96
25. Rudikoff D, Lebowitz M. Atopic dermatitis. *Lancet* 1998; 351:1715.
26. Hanifin JM. Atopic dermatitis. In: Middleton E, Jr Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, editors. *Allergy: principles and practice*. 4th Ed. St. Louis- Mosby, 1993: 1581-1604
27. Williams HC, Strachan DP. The natural history of childhood eczema: observations from the British 1958 birth cohort study. *Br J Dermatol* 1998; 139:834.
28. Burr ML, Dunstan FD, Hand S, et al. The natural history of eczema from birth to adult life: a cohort study. *Br J Dermatol* 2013; 168:1339.
29. Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy* 2013; 68:498.
30. Schneider L, Tilles S, Lio P, et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(2):295–9.e1-27
31. Galli E, Gianni S, Auricchio G, Brunetti E, Mancino G, Rossi P. Atopic dermatitis and asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28(5): 540–3.
32. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(2):99–106.
33. Wahn U. What drives the allergic march? *Allergy.* 2000;55:591–9.
34. Wahn U, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bauer CP. The natural course of sensitisation and atopic disease in infancy and childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 1997;8:16–20. One of the first epidemiological studies to investigate the existence of the atopic march using longitudinal data.
35. Saunes M, Oien T, Dotterud CK, Romundstad PR, Storro O, et al. Early eczema and the risk of childhood asthma: a prospective, population-based study. *BMC Pediatr.* 2012;12:168.

36. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*. 2014;69:17–27.
37. Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am*. Aug; 2010 30(3):269–80.
38. 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.
39. Ili 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.
40. Meijer A. Asthma predictors in infantile atopic dermatitis. *J Asthma Res*. Mar; 1975 12(3):181–8.
41. Gustafsson D, Sjöberg 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.
42. Schloss OM. Allergy to common foods. *Trans Am Pediatr Soc* 1915;27:62-8.
43. Suh KY. Food allergy and atopic dermatitis: separating fact from fiction. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29(2):72-8.
44. Tain Carmen, Goldman Ran D., Dietary exclusion for childhood atopic dermatitis *Le Médecin de famille canadien* 2015(61):609-611
45. 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.
46. Burks W, James JM, Hiegel A, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatrics*. Jan; 1998 132(1):132–136.
47. Brough HA, Liu AH, Sicherer S, et al. Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:164.
48. Campbell DE. Role of food allergy in childhood atopic dermatitis. *J Paediatr Child Health* 2012;48(12):1058-64.
49. Greenhawt M. The role of food allergy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc* 2010;31(5):392-7
50. Hanifin JM, Chan SC, Cheng JB, et al: Type 4 phospho- diesterase inhibitors have clinical and in vitro effects in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 51-6.
51. Sampson HA, Jolie PL: Increased plasma histamine concentrations after food challenges in children with atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1984; 311: 372-4.
52. 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.
53. 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
54. 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.
55. Busi Florinda, Barrera epidérmica en Dermatitis Atópica, *Rev Asoc Col*

Dermatol.2008;16:293-301

56. Pattnaik L, Acharya L. A comprehensive review on vernal keratoconjunctivitis with emphasis on proteomics. *Life Sci* 2015; 128:47.
57. Slattery MJ, Essex MJ, Paletz EM, et al. Depression, anxiety, and dermatologic quality of life in adolescents with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:668.
58. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:428.
59. Chen MH, Su TP, Chen YS, et al. Is atopy in early childhood a risk factor for ADHD and ASD? a longitudinal study. *J Psychosom Res* 2014; 77:316.
60. Silverberg JI, Silverberg NB, Lee-Wong M. association between atopic dermatitis and obesity in adulthood. *Br J Dermatol*. Oct.2011 :16, 1365-2133
61. Wollenberg A, Schnopp C. Evolution of conventional therapy in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:351–368. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A, Werfel T, Oranje A et al. Difficult to control atopic dermatitis. *World Allergy Organ J* 2013;6:6.
62. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A, Werfel T, Oranje A et al. Difficult to control atopic dermatitis. *World Allergy Organ J* 2013;6:6.
63. Draelos ZD. An evaluation of prescription device moisturizers. *J Cosmet Dermatol*. 2009; 8: 40-43.
64. Nuovo J, Ellsworth AJ, Larson EB. Treatment of atopic dermatitis with antihistamines: lessons from a single-patient, randomized clinical trial. *J Am Board Fam Pract*. 1992; 5: 137-141.
65. Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 1999; 135: 1522-1525
66. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71 (1): 116-132.
67. Hoare C, LiWan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess*. 2000; 4: 1-191. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71 (1): 116-132.
68. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimier S, Lawrence ID, Leung DY, Hanifin JM. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children: pediatric tacrolimus study group. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102: 637-644.
69. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, Langley RG, Chirill R, Marshall K et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46: 495-504.
70. Kang S, Lucky AW, Pariser D, Lawrence I, Hanifin JM. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44 (1 Suppl): S58-S64.
71. Baumer JH. Atopic eczema in children, NICE. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*.

2008; 93: 93-97.

72. Meduri NB, Vandergriff T, Ras totherapy in the management of atopic dermatitis: a systematic review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007; 23: 106-112.
73. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess*. 2000; 4: 1-191.