

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**TESIS DOCTORAL**

**ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE DERMATITIS**  
**ATÓPICA EN ESCOLARES DE 6 -7 Y 13 – 14 AÑOS DE**  
**GRANADA CAPITAL Y COSTA**

**María Victoria Guiote Domínguez**  
**Granada 2006**



# ÍNDICE

<b>Dedicatoria</b>	5
<b>Certificaciones</b>	6
<b>Agradecimientos</b>	7
<b>Abreviaturas</b>	9
<b>I – INTRODUCCIÓN</b>	11
<b>1. Concepto de dermatitis atópica</b>	12
<b>2. Evolución histórica</b>	13
<b>3. Epidemiología</b>	14
<b>3.1. Prevalencia de dermatitis atópica</b>	14
<b>3.2. Estudio ISAAC</b>	16
<b>4. Etiopatogenia</b>	24
<b>4.1. Disfunción inmune en la dermatitis atópica</b>	24
<b>4.2. Factores genéticos</b>	25
<b>4.3. Sexo</b>	27
<b>4.4. Raza</b>	27
<b>4.5. Peso y edad gestacional</b>	27
<b>4.6. Susceptibilidad a las infecciones</b>	28
<b>4.7. Cambios en la función barrera de la epidermis</b>	29
<b>4.8. Factores medioambientales</b>	29
<b>4.8.1. Aeroalergenos</b>	29
<b>4.8.2. Alergenos alimentarios</b>	30
<b>4.8.3. Bacterias y hongos</b>	30
<b>4.8.4. Autoalergenos</b>	31
<b>4.8.5. Factores mecánicos</b>	32
<b>4.8.6. Estrés</b>	32
<b>4.8.7. Clima</b>	32

<b>4.9. La génesis de la dermatitis atópica</b>	35
<b>5. Manifestaciones clínicas</b>	38
<b>5.1. Manifestaciones clínicas mayores</b>	38
<b>5.2. Manifestaciones clínicas menores</b>	40
<b>5.3. Complicaciones</b>	41
<b>6. Diagnóstico</b>	46
<b>7. Tratamiento</b>	48
<b>8. Características climáticas de Granada</b>	63
<b>II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b>	68
<b>1. Justificación</b>	69
<b>2. Objetivos</b>	71
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	72
<b>1. Diseño del estudio</b>	73
<b>2. Selección de la muestra</b>	74
<b>3. Instrumentos de medición</b>	76
<b>4. Aplicaciones estadísticas</b>	81
<b>5. Ejecución del protocolo del estudio</b>	83
<b>IV. RESULTADOS</b>	84
<b>1. Descripción de la muestra</b>	85
<b>2. Síntomas de dermatitis en escolares granadinos</b>	86
<b>3. Síntomas de dermatitis en escolares granadinos según edad</b>	89
<b>4. Síntomas de dermatitis en escolares granadinos según zona geográfica</b>	92
<b>5. Síntomas de dermatitis en escolares granadinos según edad y zona geográfica</b>	95

<b>6. Cruces entre variables</b>	98
<b>6.1. Dermatitis alguna vez <i>versus</i> diagnóstico de dermatitis atópica</b>	98
<b>6.2. Dermatitis en los últimos 12 meses <i>versus</i> diagnóstico de dermatitis atópica</b>	99
<b>6.3. Localización típica de la dermatitis <i>versus</i> otras variables</b>	101
<b>V. DISCUSIÓN</b>	103
<b>1. Prevalencia de dermatitis alguna vez</b>	105
<b>2. Prevalencia de síntomas de dermatitis en los últimos 12 meses</b>	108
<b>3. Prevalencia de dermatitis atópica</b>	111
<b>4. Prevalencia de eczema crónico</b>	116
<b>5. Prevalencia de dermatitis atópica diagnosticada</b>	118
<b>6. Despertar por dermatitis en los últimos 12 meses</b>	121
<b>7. Comparación de la prevalencia de dermatitis atópica entre grupos etarios</b>	124
<b>8. Comparación de la prevalencia de dermatitis atópica entre zonas geográficas</b>	126
<b>9. Cruces entre variables</b>	128
<b>9.1. Cruce entre dermatitis alguna vez y diagnóstico de dermatitis atópica</b>	128
<b>9.2. Cruce entre dermatitis en los últimos 12 meses y diagnóstico de dermatitis atópica</b>	129
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	131
<b>VII. BIBLIOGRAFIA</b>	133

## **DEDICATORIA**

A Mar, mi hija, mi gran amor.

A Ricardo, mi marido, mi otro gran amor.

A mi madre, mi abuelo, mis hermanos y mi sobrina Alejandra.

# **CERTIFICACIONES**

## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mis dos directores de tesis, **María Teresa Gutiérrez Salmerón** y **Antonio Muñoz Hoyos**, ya que sin su ayuda este proyecto nunca hubiera podido realizarse.

A tí **Maite**, mi "maestra" en todo, mi amiga, mi apoyo en momentos difíciles, mi ejemplo a imitar en el terreno personal y profesional.

A **Antonio**, por sus conocimientos, su ayuda, su apoyo y por facilitarme enormemente este trabajo.

A **D. Ramón Naranjo Sintés**, Jefe del Servicio de Dermatología de Granada, por su comprensión y humanidad, que me han permitido recopilar los datos necesarios para que esta tesis "vea la luz".

A. **D. Salvio Serrano Ortega**, mi tutor de residentes, Profesor titular de dermatología y Jefe de la Unidad de Melanomas, un referente en todo, una fuente de sabiduría.

A todos los **adjuntos** del Servicio de Dermatología que me ayudaron en la configuración de este proyecto, mi más sincero agradecimiento.

A todos mis **compañeros de residencia**, por su apoyo incondicional.

A **Elisa** y **Pedro Pablo**, mis mejores amigos, que están siempre que los necesito.

A **Julio padre, Julio hijo, Inés e Inés María**, por vuestro apoyo, cariño, por haberme querido tanto y ayudado a llegar hasta aquí, ya que sin vuestro "impulso" nunca lo hubiera logrado. Gracias por no dejarme desistir nunca.

A mis **cuñados, Coque, Stefan, Claudia y João Paulo**, por ayudarme siempre que lo necesito.

A mis **suegros, Lúcia y Zeca** a los que adoro.

A mis **hermanos, Emiliano y Mar**, a los que tanto quiero y necesito.

A mi **sobrina Alejandra**, a la que quiero como si fuera mi hija y que tanto me hace reír.

A mi **abuelo Fernando**, al que quiero como si fuera mi padre y que tanta falta me hace.

A mi **padre**, ya que gracias a él soy médico y que, aunque no esté aquí para verme, seguro que estaría orgulloso de mí.

A mi **madre**, que me dio la vida y que tantas veces me ha ayudado.

A mi **marido Ricardo**, por su amor, su apoyo, por creer en mí, por facilitarme la vida y hacerme tan feliz.

A **mi hija Mar**, cuya llegada cambió mi vida para siempre y a la que quiero más que a mí.

## ABREVIATURAS

**CMH:** Complejo mayor de histocompatibilidad

**CO:** Monóxido de Carbono

**CO<sub>2</sub>:** Dióxido de Carbono

**CDER:** Centro de evaluación e investigación de fármacos de la FDA

**CMV:** Citomegalovirus

**CGRP:** Péptido relacionado con el gen de la calcitonina

**DA:** Dermatitis atópica

**EEUU:** Estados Unidos de America

**ET:** Error típico

**FcεRI:** Receptor específico de alta afinidad

**FDA:** The Food and Drug Administration

**GM-CSF:** Factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos

**HSV-1:** Herpes virus 1

**HPV:** Papiloma virus

**HTA:** Hipertensión arterial

**ISAAC:** Internacional Study of Asthma and Allergy in Childhood

**IL:** Interleukina

**IgE:** Inmunoglobulina E

**IFN-γ:** Interferon γ

**INE:** Instituto Nacional de Estadística

**IC:** Intervalo de Confianza

**LES:** Lupus eritematoso sistémico

**MCP-1:** Proteína quimiotáctica de monocitos tipo 1

**Mg:** Miligramos

**8-MOP:** 8 metoxipsolarenos

**MEL:** No laser monochromatic excimer light

**NK céls:** Natural Killers céls

**NO<sub>2</sub>**: Óxido nítrico

**OR**: Odd Ratio

**PUVA**: Psolarenos y ultravioleta A

**SPSS**: *Statistical Package for Social Sciences*

**UK**: Reino Unido

**UVA-A**: Ultravioleta A

**UVA-B**: Ultravioleta B

**VEB**: Virus Epstein Barr

**Capítulo I**  
**INTRODUCCIÓN**

---

## **1. Concepto de dermatitis atópica**

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad cutánea frecuente cuya prevalencia se ha incrementado progresivamente en las últimas décadas, sobre todo en los países más desarrollados, lo que sugiere una estrecha relación con determinados estilos de vida<sup>1</sup>, constituyendo un importante problema de salud. En la actualidad se considera la enfermedad cutánea más frecuente de la infancia.

Se caracteriza, entre otras cosas, por una xerosis cutánea importante, sensibilidad especial a determinados irritantes y proteínas, así como por lo que algunos autores llaman "diátesis atópica" y que no es otra cosa que la tendencia al desarrollo de rinitis alérgica, asma y otras manifestaciones sistémicas, posiblemente mediadas por IgE.

En definitiva, nos encontramos ante una enfermedad inflamatoria cutánea crónica mediada inmunológicamente y que afecta a niños con una cierta predisposición genética, que sufrirían reacciones de hipersensibilidad frente a determinados antígenos (alimentos, ácaros, pólenes, etc.), con la consiguiente liberación de mediadores inflamatorios responsables de las típicas lesiones cutáneas.

Su etiología y patogenia siguen sin estar totalmente claras y, por este motivo, asistimos a continuas publicaciones que se centran sobre todo en buscar una posible asociación entre genética, medioambiente y estilos de vida con un objetivo común: desarrollar estrategias de prevención basadas en la evidencia que mejoren en la medida de lo posible la calidad de vida del niño y de su familia.

## 2. Evolución histórica

El término atopia procede del griego "*atopos*", que significa raro, inusual, poco común<sup>2</sup>.

La primera descripción de la dermatitis atópica probablemente se la debemos a Robert Willan en 1808, quien la considera una enfermedad muy similar al prurigo<sup>3</sup>. Posteriormente, en 1891, Brocq y Jacquet proponen el término de neurodermatitis diseminada, destacando una posible base emocional en esta patología. En 1892 es Besnier quien describe por primera vez una asociación entre DA, rinitis y asma alérgico<sup>4</sup>, sugiriendo que la enfermedad tiene una tendencia familiar, destacando también que el prurito juega un papel básico en la enfermedad, pasando desde entonces a denominarse "prurigo de Besnier".

Varias décadas más tarde será Perry quien sigue a sus colegas Coca y Cooke<sup>5</sup> y rescata el término de atopia, tras describir la triada de eczema atópico, rinitis alérgica y asma<sup>6</sup>.

En los años 30, Hill y Sulzberger definen los aspectos cutáneos de la triada de DA y reemplazan los términos de neurodermatitis diseminada y eczema atópico<sup>7</sup> por dermatitis atópica, término que persiste en la actualidad.

A mediados de los 60, Ishazaka y Johansson identifican a la IgE como el anticuerpo responsable de un tipo de reacción inmune inmediata<sup>7,8</sup>.

Ya en los 80, Hanifin y Rajka definen unos criterios que permiten dar uniformidad al concepto clínico de DA<sup>9</sup>. Estos criterios se han redefinido en 1994.

## **3. Epidemiología**

### **3.1. Prevalencia de dermatitis atópica**

Las enfermedades atópicas, tales como asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica, se consideran actualmente como algunas de las patologías crónicas más frecuentes, cuya prevalencia se ha incrementado recientemente en países industrializados<sup>10</sup>. Estudios recientes llevados a cabo, nos informan que en Europa Occidental la prevalencia de síntomas asmáticos, determinada mediante la utilización de cuestionarios escritos, se incrementó un 2.7%<sup>11</sup>. La mayor parte de los datos de prevalencia que se reflejan en los estudios se centran en escolares jóvenes, dado que, en la inmensa mayoría de casos, la DA comienza antes de los 5 años<sup>12</sup>. Si nos basamos en los últimos estudios, las estimaciones de prevalencia de la DA varían desde un 10% a un 20% en escolares en EEUU, noroeste de Europa, Asia y algunas regiones del hemisferio Sur. Otros estudios llevados a cabo en países mediterráneos, Europa del Este y África, arrojaron cifras inferiores<sup>13,14</sup>. Parece existir un ligero predominio femenino en una relación 1,3:1<sup>13</sup>, aunque algunos trabajos reflejan una mayor prevalencia en varones.

Este incremento en la prevalencia sería el resultado de la suma de factores genéticos, medioambientales y estilo de vida, aspectos en los que se suelen centrar la mayoría de los últimos trabajos publicados.

Respecto al papel de la genética, actualmente se está llevando a cabo en Copenhague un estudio prospectivo con niños asmáticos, cuyo objetivo es evaluar la prevalencia de enfermedades atópicas en hijos de madres asmáticas en relación a la población general<sup>10</sup>.

Otro estudio recientemente publicado y que tenía como principal objetivo determinar la asociación entre la lactancia materna y el desarrollo de DA durante los primeros 18 meses de vida, concluyó finalmente que más que

el efecto de la lactancia materna en sí, lo que parece influir realmente en estos niños son los antecedentes maternos y paternos de enfermedades alérgicas<sup>15</sup>. Destacamos también otros trabajos que defienden el papel de la influencia genética como factor de riesgo inmodificable de DA, apoyándose en los siguientes supuestos:

1) La asociación existente entre determinados loci y los fenotipos 3p 24-22, aislados en los sujetos con niveles de Ig E más elevados y específicos frente a determinados alérgenos<sup>16</sup>.

2) La asociación entre los loci 3q 14, 13q 14, 15q 14-15 y 17q- 21, con dermatitis atópica de mayor gravedad<sup>17</sup>.

3) La asociación de los genes del síndrome de Wiskott-Aldrich (Xp11-23) y el gen de la IL-4 (5q31)<sup>18</sup>.

4) Y lo que sería el apartado más ilustrativo de todos, representado por la elevada prevalencia entre los familiares de primer y segundo grado de pacientes atópicos afectados de la denominada "constitución atópica".

Respecto al papel de los factores medioambientales y estilos de vida, se encontrarían bastante interrelacionados entre sí, a tenor de las conclusiones de un trabajo recientemente publicado<sup>19</sup> y que tenía como principal objetivo evaluar las concentraciones y determinantes de NO<sub>2</sub> (óxido nítrico) en hogares de Ashford (UK), Barcelona y Menorca. Entre los resultados obtenidos, destacan unas concentraciones de NO<sub>2</sub> más elevadas en los hogares barceloneses respecto al resto. Si bien, en estas tres ciudades, la principal fuente de NO<sub>2</sub> es el gas procedente de la combustión en cocinas y, en segundo lugar, el procedente del humo del tabaco. Estos hallazgos nos sugieren la importancia de combinar intervenciones institucionales con cambios en los hábitos personales.

No podríamos terminar este apartado sin hacer mención a la denominada "teoría de la higiene", formulada por David Strachan en 1989 para intentar explicar las diferencias tan importantes en cuanto a la prevalencia de DA entre áreas desarrolladas y áreas subdesarrolladas y que afirma que las infecciones en la infancia precoz transmitidas por contactos

poco higiénicos con los hermanos mayores pueden prevenir la atopia (incluida la DA), una enfermedad que parece ser más prevalente entre los niveles socioeconómicos más favorecidos<sup>13</sup>.

No obstante, no todos los autores parecen coincidir con Strachan al no poder justificar esta teoría la baja prevalencia de DA en ciudades de Europa del Este. Un estudio retrospectivo llevado a cabo en Bielorrusia<sup>20</sup> no encuentra relación entre las infecciones precoces gastro-intestinales y respiratorias con el desarrollo posterior de DA, llevado a cabo en niños bielorrusos durante los 12 primeros meses de vida. Como comentario, añadir simplemente dos cuestiones: la primera, el carácter retrospectivo del estudio (casos-control) y la segunda, el limitarse sólo al primer año de vida.

Se han encontrado también resultados de estudios recientes que contrastarían totalmente con la hipótesis higiénica, al encontrar que infecciones precoces parecen aumentar el riesgo de DA en los primeros 18 meses de vida, encontrándose un efecto protector en el número de hermanos (a mayor número de hermanos, menor riesgo de DA)<sup>21</sup>.

### **3.2. Estudio ISAAC**

El estudio ISAAC (*International Study of Asthma and Allergy in Childhood*), es un estudio multicéntrico e internacional cuyo objetivo principal es estudiar la epidemiología del asma y de las enfermedades alérgicas<sup>22</sup>.

La prevalencia real del asma y de enfermedades alérgicas, entre las que se incluye la dermatitis atópica, sigue siendo hasta la fecha desconocida, pese a la gran cantidad de trabajos publicados y los numerosos estudios llevados a cabo, algunos de los cuales aportan resultados opuestos<sup>23</sup>. La razón de este desconocimiento radica en parte en la ausencia de una metodología común, estandarizada y fácilmente aplicable que nos permita poder realizar comparaciones entre los diferentes estudios realizados, ampliando así nuestros conocimientos de una forma más fiable a la vez que abre nuevas líneas de investigación.

Hasta su nacimiento, los criterios de Hanifin y Rajka<sup>24</sup> representaban el método utilizado en numerosos estudios, pese a que nunca llegaron a ser considerados como un método estandarizado<sup>23</sup>.

En 1991, en la Universidad de Wellington, un equipo de investigadores neozelandeses comparó los resultados de una video-conferencia con los obtenidos tras la aplicación de un cuestionario escrito a adolescentes con asma. Para su asombro, los resultados de ambos métodos eran muy similares, concluyendo que el video-cuestionario era un método fiable para realizar mediciones sobre el asma<sup>25,26</sup>. Esta coincidencia vídeo-encuesta, sumado al notable incremento de la prevalencia de enfermedades alérgicas, dieron lugar al nacimiento del ISAAC, estudio destinado a estudiar la etiología del asma, rinoconjuntivitis alérgica y dermatitis atópica en poblaciones diferentes, usando por primera vez una metodología estandarizada, que facilitase, entre otras cosas, una mayor colaboración internacional<sup>22,27</sup> entre los distintos centros participantes.

Nos encontramos ante el primer estudio realizado a gran escala con participación mundial.

Actualmente existen 74 centros ISAAC en gran parte del mundo: Canadá, EEUU, Australia, Nueva Zelanda, Reino Unido, Alemania, Italia, Francia, Polonia, Portugal, China, España, etc<sup>22</sup>.

La organización del ISAAC está constituida por 4 niveles<sup>28</sup>:

**Nivel 1 – Comité Directivo:** cuya responsabilidad consiste en reclutar coordinadores regionales.

**Nivel 2 – Coordinadores Regionales:** son responsables por un amplio número de regiones del mundo.

**Nivel 3 – Coordinadores Nacionales:** responsables normalmente por un solo país.

**Nivel 4 – Centros Colaboradores:** cuya responsabilidad radica en cumplimentar los cuestionarios.

Estos centros ISAAC deben cumplir una serie de requisitos para su consideración, como tales<sup>28</sup>:

- 1) Deben poseer una población variada tanto geográfica, racial como étnicamente.
- 2) Deben contar con uno o más investigadores que sigan la metodología ISAAC.
- 3) Cuando los datos obtenidos sugieran diferencias entre las distintas poblaciones, deben participar activamente en estudios.
- 4) La muestra de niños que forme parte del ISAAC, no deberá de haber sido previamente reclutada para la investigación de enfermedades alérgicas (aunque algunos niños de forma individual hayan podido participar aisladamente en otro tipo de estudios).
- 5) Se pretende conseguir una participación de por lo menos el 90%, de tal modo que si hubo registradas ausencias en los días de la recogida de las encuestas, se volverá a los colegios a la semana y se intentará contactar con los niños ausentes. No obstante, la muestra perdida no será recuperable.

Los principales objetivos que persigue un centro ISAAC son los siguientes:

- 1) Describir la prevalencia y gravedad del asma, rinitis y eczema en niños de diferentes poblaciones y poder hacer comparaciones entre países.
- 2) Obtener mediciones basales que permitan valorar la tendencia futura en cuanto a prevalencia y gravedad de estas enfermedades.
- 3) Servir de sustrato de posteriores investigaciones etiológicas en relación a los factores medio-ambientales, hábitos y estilos de vida que pudieran estar relacionados.

Hasta la fecha, el estudio ISAAC, se subdivide en tres fases o etapas que procedemos a exponer a continuación:

La **1ª fase**<sup>28</sup> se llevó a cabo entre 1992 y 1996, con una participación de 155 centros ISAAC de 56 países. Se basó en la utilización de un sencillo cuestionario, aplicado a escolares de 6-7 y 13-14 años. En el caso del grupo etario más bajo, la cumplimentación del cuestionario era realizada por los padres o, en su defecto, tutores del menor. En el grupo de 13-14 años se solicitó la autocumplimentación del cuestionario previa autorización paterna.

En cuanto a los resultados, se encontraron diferencias muy importantes referentes a la prevalencia de síntomas de asma y enfermedades alérgicas alrededor del mundo, que en un principio resultaron difíciles de explicar en base a los conocimientos de estas enfermedades, situación que motivó el nacimiento de la siguiente fase.

En España, hubo una participación de 30.626 niños de 13-14 años y 19.010 de 6-7 años.

La **2ª fase**<sup>29</sup> se llevó a cabo entre 1998 y 2004 y centró sus objetivos en examinar y determinar los factores de riesgo y factores protectores que hubieran podido contribuir en las diferencias internacionales encontradas en la fase 1, utilizando para ello pruebas diagnósticas y un cuestionario mucho más completo. La población de estudio elegida fueron escolares de 9-11 años (diferentes a los de la fase anterior), justificándose esta elección en el hecho de que los escolares de 10 años son buenos cumplidores de las pruebas requeridas.

Los objetivos a cumplir en esta fase eran los siguientes:

- 1) Asegurar variaciones en la prevalencia y severidad de síntomas de asma, rinitis alérgica y eczema atópico de los niños que viven en distintos países con centros ISAAC.
- 2) Asociación entre potenciales determinantes de la enfermedad y su relación con la severidad de los síntomas.
- 3) Determinar asociaciones con determinados genotipos conocidos o sospechosos de desempeñar un papel en estas enfermedades.

Entre los requisitos, se consideró necesario que el personal ejecutor de las pruebas se sometiera a un entrenamiento, para asegurar la

compatibilidad de los resultados. Por ello fueron sometidos a sesiones de entrenamiento en Linköping (Suecia) y Münster (Alemania).

De forma detallada exponemos el método utilizado en esta fase, el cual consta de cuatro módulos completamente diferenciados:

- A- **Módulo de Cuestionarios Centrales:** contiene los mismos cuestionarios utilizados en la fase anterior.
- B- **Módulo de Cuestionarios Suplementarios:** contiene preguntas adicionales sobre síntomas respiratorios, tratamiento de dermatitis, asma y sobre factores de riesgo.
- C- **Módulo de Examen del Niño:** incluye la realización de pruebas cutáneas por el método *prick-test* a los alérgenos *D. pteronissimus*, *D. farinae*, gato, mezcla de hierbas (*Dactylis*, *Lolium*, *Festuca*, *Poa*, *Phelum*, *Avena*), mezcla de árboles (*Betuna*, *Alnus* y *Corylus*), *Alternaria* y, de forma opcional en España, pólenes de olivo y *Parietaria*. También incluye la exploración física de la piel para buscar estigmas de dermatitis atópica, la realización de una prueba de provocación bronquial con suero salino hipertónico, la determinación de inmunoglobulina E total y Phadiatop así como un estudio genético.
- D- **Módulo Ambiental:** incluye la recogida de polvo doméstico para determinar su contenido en alérgenos y endotoxinas bacterianas.

En España, la segunda fase del ISAAC se ejecuta inicialmente entre 1999 y 2000<sup>30</sup> en Almería y Cartagena, con un grado de participación más bajo que en otros países europeos. Esta circunstancia fue atribuida por los organizadores a la propia idiosincrasia española.

Con posterioridad, se fueron sumando a esta fase el resto de los centros ISAAC españoles.

La **fase 3<sup>a</sup>**<sup>31</sup>, se llevó a cabo entre 2000 y 2003 y consistió esencialmente en una repetición de la 1ª fase, pero utilizando datos más detallados y estandarizados que los usados anteriormente.

En España, el estudio ISAAC nace en Cartagena de la mano de la Unidad de Investigación Clínico-Epidemiológica, considerándose esta ciudad

como el centro de coordinación para España. Además de en Cartagena, hay centros ISAAC en otras ciudades españolas como Barcelona, Bilbao, Castellón, Pamplona, Valladolid, Almería y Cádiz.

La población de interés de un centro ISAAC español está constituida por escolares de una determinada área geográfica. La utilización de escolares es por la mayor accesibilidad de este tipo de población a la hora de efectuar los citados cuestionarios y/o pruebas.

Se procede habitualmente a comparar dos grupos etarios diferentes de una muestra aleatoria: 6-7 años, que representan los primeros años de la infancia, donde existe una mayor prevalencia de enfermedades atópicas y 13-14 años que reflejaría, en el caso del asma, una mayor mortalidad atribuible a esta causa y, en el caso de la dermatitis atópica, una notable mejoría de los síntomas cutáneos objetivándose en buena parte de los casos el hecho de que la dermatitis atópica mejora con la edad.

Un centro ISAAC precisa un mínimo de 10 colegios para que la muestra sea representativa, para disminuir así el error estándar asociado al muestro en conglomerados o *cluster*. Si un colegio rechazara participar en el estudio, se procederá a la elección de otro, también de forma aleatoria.

La minusvalía no será objeto de discriminación de modo que si uno de los centros que resultara ser elegido fuera de minusválidos, se procederá de la misma forma.

El grupo ISAAC español<sup>32</sup> ha comunicado recientemente los resultados obtenidos en el estudio efectuado en sus nueve centros (anteriormente citados), que de una forma resumida serían:

- 10.3% de los escolares tuvo alguna vez dermatitis atópica, siendo un 6.2% los que presentaron síntomas en los 12 meses previos a la encuesta.
- Las formas severas fueron infrecuentes, representando sólo el 0.7%.
- El sexo femenino mostró un riesgo elevado para dermatitis atópica (*odds ratio* de 1.3; IC 95% de 1,28 a 1,37).
- Los resultados fueron diferentes en los nueve centros participantes.

- El porcentaje de cuestionarios validados osciló entre 89.8% y 99,9%.

El cuestionario original del grupo ISAAC fue previamente validado por estudios pilotos previos<sup>33,34,35,36</sup>, siendo la versión española una traducción directa del modelo inglés (véase material y métodos).

La utilización de términos equivalentes para la palabra "*rash*" fue complicada, acordándose finalmente la utilización del término "manchas rojas que pican".

Por consenso, se determinó considerar como dermatitis atópica severa a aquella que alteraba el sueño como mínimo una vez por semana.

De forma detallada, exponemos a continuación la composición del grupo ISAAC en España:

- **Coordinador:** L. García-Marcos. Facultad de Medicina de Murcia, Unidad de Investigación Clínico-Epidemiológica, Cartagena.
- Centro ISAAC **Almería:** J. Batles Garrido. Unidad de Neumología y Alergia Infantil, Centro Periférico de Especialidades, Almería.
- Centro ISAAC **Barcelona:** R. M. Busquets, O. Vall, G. Figueras, J. M. Antó, J. Sunyer. Servicio de Pediatría, Hospital del Mar, Departamento de Epidemiología, IMIM, Universidad Autónoma de Barcelona.
- Centro ISAAC **Bilbao:** A. Delgado, J. Zaballa, C. González, E. Sánchez, A. Burgaleta, M. Morata, I. Molina. Departamento de Pediatría, Universidad del País Vasco, Hospital de Basurto, Bilbao.
- Centro ISAAC **Cádiz:** A. Rabadán. Distrito Bahía, Servicio Andaluz de Salud, Cádiz.
- Centro ISAAC **Castellón:** A. Arrendó, R. Pac, J. Bellido, F. González, L. Safont. UT Epidemiología Dirección Territorial Sanidad, Castellón.
- Centro ISAAC **Cartagena:** J. J. Guillén, A. G. Marco, J. C. Ñiguez, P. Barbero, A. M. Torres, L. García-Marcos. UT Salud Infantil y UT Epidemiología, Dirección Salud Area II, Cartagena.
- Centro ISAAC **Pamplona:** F. Guillén, C. Brun, M. Fernández, B. Martín, I. Aguinaba, B. García, M. A. Zapata, M. A. Martínez, P. Notivol, M. A. Esteban, M. A. Santos. Departamento de Ciencias de la

Salud, Universidad Pública de Navarra. Departamento de Alergología, Clínica Universitaria, Hospital Virgen del Camino.

- Centro ISAAC **Valencia**: A. Llopis, M. M. Morales, M. Gracia, M. C. Jiménez, M. I. Martínez Selva. Unidad de Salud Pública, Higiene y Sanidad Ambiental, Universidad de Valencia.
- Centro ISAAC **Valladolid**: A. Blanco Quirós, J. Castrodeza Sanz, F. Fernández, García-Abril. Áreas de Pediatría y Medicina Preventiva, Facultad de Medicina de Valladolid.

## 4. Etiopatogenia

En la patogenia de la dermatitis atópica es posible encontrar 3 hechos fundamentales, comunes a todos los pacientes con esta enfermedad:

- 1) Desarrollo de respuestas inmunes Th2 anormales contra determinados alérgenos alimentarios, aeroalérgenos, antígenos bacterianos u otros.
- 2) Hiperreactividad de la piel a estímulos inflamatorios inespecíficos.
- 3) Alteración de la función barrera de la capa córnea, causante de la xerosis y de la penetración de alérgenos de gran peso molecular (atópicos).

Para que ocurran tales hechos, es determinante una estrecha relación entre factores genéticos y ambientales, que aislados no tendrían la capacidad de inducir la inflamación cutánea característica de la enfermedad.

### 4.1. Disfunción inmune en la dermatitis atópica

En los atópicos, las células T producen cantidades anormalmente altas de IL-4 y IL-5<sup>37</sup>, resultado de un predominio de diferenciación Th2. La producción de anticuerpos por las células B es influenciada por la IL-4, responsable por la síntesis preferencial de cadenas pesadas  $\epsilon$ . Esa parece ser la razón que conduce a una gran producción de IgE, capaz de ligarse a sus receptores específicos de alta ( $Fc\epsilon RI$ ) y baja afinidad (CD23), ampliamente expresados por células B, monocitos y células dendríticas. En respuesta a las citocinas secretadas por las células Th2, los queratinocitos también intervienen, secretando MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein 1*) y RANTES<sup>38</sup>, que determina la atracción de células mononucleares de la sangre periférica y GM-CSF, que contribuye para el mantenimiento de la activación de las células dendríticas de la piel<sup>39</sup>.

Además de la expresión de FcεRI y de CD23, las células dendríticas de los atópicos tienen alta expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II y de moléculas coestimuladoras fundamentales para la presentación antigénica a las células T, como el CD80 y el CD86<sup>37</sup>.

## 4.2. Factores genéticos

Es posible observar el fenotipo atópico en todas las razas y en poblaciones que tienen grandes diferencias genéticas. Sin embargo, los hechos comunes del fenotipo pueden ser condicionados por múltiples y diversos *loci*, algunos bien conocidos en la actualidad (Tabla I). Por ejemplo, diversos polimorfismos y mutaciones en la región cromosómica 5q31-33 presentan clara relación con dermatitis atópica grave. Esta región cromosómica contiene diversos genes responsables de la síntesis de citoquinas del polo Th2 (IL-3, IL-4, IL-5, IL-12p40, IL-13 y GM-CSF)<sup>40,41</sup>. También ahí se encuentra el *locus* del gene SPINK-5, responsable de la síntesis de una serina-proteasa (LEKTI). Ciertas mutaciones del SPINK-5 (en homocigotos) inducen el síndrome de Netherton (ictiosis lineal circunfleja)<sup>42</sup>, mientras determinados polimorfismos del mismo gen ocurren en pacientes con dermatitis atópica y asma<sup>43,44</sup>.

Aunque se sepa que más de la mitad de los atópicos tienen familiares directos con atopía<sup>37</sup>, los rasgos fenotípicos de la atopía no obedecen a patrones de herencia mendeliana. Así pues, se tratan de rasgos traducidos por una herencia poligénica con traducción clínica variable y dependiente de la intervención de factores ambientales.

**Tabla I****Genes relacionados con la dermatitis atópica**

<b>Región cromosómica</b>	<b>Gene(s)</b>
1q21	Loricrina, involucrina, filagrina <sup>45</sup>
3q14-21	CD80, CD86 <sup>45,46,47</sup>
5q31-33	IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12p40, IL-13, GM-CSF, IRF-1, GCR y SPINK-5 <sup>42</sup>
6p21.3	HLA-D <sup>48</sup>
11q13	Cadeia $\beta$ do Fc $\epsilon$ R I <sup>48</sup>
12q13-24	STAT-6 <sup>48</sup>
13q12-14	HMGP-1 <sup>46</sup>
14q11.2	Quimasis mastocitária <sup>48</sup>
15q14-15	? <sup>46</sup>
16p12	IL-4R <sup>49,50</sup>
16q12-13	CARD15 <sup>48</sup>
17p12-17q11	Promotor RANTES, TGF $\beta$ 1 <sup>48</sup>
17q21-25	ILF-1 <sup>45,46</sup>
19q13.3	SCCE <sup>51</sup>
20p	CD25B <sup>45</sup>

Recientemente se ha publicado el estudio ELIHO<sup>52</sup> (observacional, multicéntrico, retrospectivo, de tipo caso-control), cuyo principal objetivo fue analizar los factores de riesgo y prevalencia familiar de dermatitis atópica en España y que incluyó una muestra global de 4243 niños menores de 14 años afectados de DA (casos) y 978 controles ajustados por edad y sexo. Del estudio se concluyó, entre otros supuestos, que la prevalencia de DA en familiares de primer grado ascendería a casi el 38,9%, descendiendo aproximadamente a la mitad (19%) en el caso de familiares de segundo grado. La prevalencia mas elevada de atopia correspondía a hermanos de niños con DA (72 %), hallándose además una clara predominancia de la influencia de la línea materna con respecto a la paterna, aspecto que se traduciría en el hecho de que la DA se gestaría muy precozmente, antes

incluso de que el niño nazca. Tales resultados también han sido puestos de manifiesto en otros trabajos recientemente publicados<sup>53,54,55,56,57,58</sup>.

### **4.3. Sexo**

Encontramos discrepancias entre las diferentes fuentes consultadas, ya que mientras que algunos autores encuentran un riesgo más elevado en varones<sup>46</sup>, otros apoyan una clara predominancia femenina<sup>59,60</sup>. En lo que si parecen coincidir la mayoría es en el papel del sexo en el denominado "contexto atópico", afirmando que el sistema inmune del feto se programaría en función de la exposición hormonal prenatal<sup>60,61</sup>.

### **4.4. Raza**

Existe un claro predominio en pacientes de raza negra y asiáticos<sup>63,64,65</sup>. Tales diferencias raciales se podrían justificar de la siguiente manera:

- a) Diferencias en cuanto a la colonización estafilocócica existente en las diferentes razas<sup>66</sup>.
- b) Diferente sensibilidad a antígenos<sup>67</sup>.
- c) Mayor disfunción de la piel como barrera.
- d) Niveles incrementados de IgE en pacientes de raza negra y asiática, como resultado de la defensa frente a determinados helmintos<sup>68</sup>.

La migración, con la consiguiente exposición a nuevos alérgenos, podría ser la clave para otros autores<sup>69</sup>.

### **4.5. Peso y edad gestacional**

En un trabajo recientemente publicado y cuyo principal objetivo se centra en la investigación de factores predictores de dermatitis atópica en los

primeros seis meses de vida<sup>53</sup>, se objetivó un mayor riesgo de DA en aquellos niños con una edad gestacional mayor, sin encontrar asociación con el peso, defendiendo los autores que la postmaduridad conllevaría una disminución del peso del timo, lo que podría alterar el equilibrio Th1/Th2 a favor de los Th2<sup>70</sup>, de tal forma que la exposición a diferentes citoquinas Th2 durante la gestación transformaría en atópico al sistema inmune del feto.

El papel de una mayor edad gestacional y su relación con la DA también ha sido defendida en otros trabajos<sup>71,72,73</sup>.

#### **4.6. Susceptibilidad a las infecciones**

El paciente atópico tiene una especial susceptibilidad a las infecciones cutáneas por diversos agentes, como es el caso del *Staphylococcus aureus*, del herpesvirus-1 (HSV-1), de los virus del papiloma humano (HPV) y de los poxvirus (molusco contagioso y vaccinia), lo que explica las posibles complicaciones infecciosas del atópico: piodermitis, pustulosis varioliforme de Kaposi-Juliusberg, moluscos contagiosos múltiples y *eczema vaccinatum*. Las razones para esta susceptibilidad son de naturaleza variada. El *Staphylococcus aureus*, por ejemplo, difícilmente coloniza la piel normal, ya que tiene una capacidad muy pequeña de ligarse a las proteínas y lípidos de la capa córnea. Sin embargo, tiene una gran afinidad por la fibronectina<sup>37</sup>. La presencia de lesiones activas de dermatitis atópica y los cambios de la barrera lipídica epidérmica facilitan la colonización por esta bacteria Gram-positiva, influyendo en la potencialización de la inflamación por toxinas superantigénicas o en la impetiginización de las lesiones.

La resistencia a la infección por *Staphylococcus aureus* y por virus también se relaciona con la disminución de la producción de catelicidina (LL-37) y de defensinas (HBD-1 y HBD-2) por los queratinocitos<sup>73</sup>. Estas moléculas tienen acción antibacteriana y son capaces de inhibir la replicación de los herpesvirus y de los ortopoxvirus.

Finalmente, la disminución de la producción de IFN $\gamma$  por los linfocitos Th1 puede igualmente conducir a una alteración de la defensa antiviral<sup>37</sup>.

#### **4.7. Cambios en la función barrera de la epidermis**

La presencia de lípidos en el entorno de los corneocitos es parte fundamental de la función barrera propia de la piel, que tiene su mayor expresión en el control de la pérdida transepidérmica de agua. Los lípidos son producidos en los queratinosomas o cuerpos de Odland, inicialmente como esfingomielina, colesterol-sulfato y lecitina. Las ceramidas, principales responsables por esa función barrera, son sintetizadas en el ambiente intercorneocitario tras una reacción en que interviene la enzima esfingomielina desacilasa. Se ha probado que, en los pacientes con dermatitis atópica, existe una clara disminución de la cantidad de ceramidas en la capa córnea<sup>74</sup> y un incremento de la concentración de esfingosilfosforilcolina, un metabolito intermediario de la reacción<sup>75</sup>. Todo ello conduce a una mayor pérdida transepidérmica de agua (causa de la xerosis) y una permeabilidad anormal a los alérgenos y a los agentes infecciosos.

#### **4.8. Factores medioambientales**

##### **4.8.1. Aeroalérgenos**

Las pruebas epicutáneas con aeroalérgenos en los pacientes atópicos pueden inducir a reacciones de eczema tras 24 a 48 horas, típicas de hipersensibilidad retardada (tipo IV). Los alérgenos más importantes son los ácaros domésticos (*Dermatophagoides pteronissinus* y *Dermatophagoides farinae*)<sup>37,76,77,78</sup>, pero también algunos pólenes<sup>78,79</sup> y pelos de animales<sup>37</sup>. Sin embargo, como no hay pruebas de provocación estándar para esos alérgenos, no es posible saber en qué medida la positividad en pruebas

epicutáneas se relaciona con su capacidad real de desencadenar o agravar la dermatitis atópica. Las evidencias de que pueden ser relevantes, vienen de autores que han verificado una mejora de las lesiones de eczema tras reducción importante de la cantidad de ácaros en el ambiente. La existencia de pruebas epicutáneas positivas asociadas a la presencia de IgE específica para *Dermatofagoides sp*, identificaría los pacientes que podrían mejorarse con el establecimiento de tales medidas<sup>80</sup>.

#### **4.8.2. Alergenos alimentarios**

Los alergenios alimentarios son proteínas presentes en alimentos como la leche, el huevo, la soja, el trigo, el cacahuete o los pescados. Después de los dos años de edad, la importancia de ellos en el desencadenamiento de lesiones de eczema es prácticamente nula<sup>37</sup>. Sin embargo, en cerca de un tercio de los lactantes y niños muy jóvenes, la presencia de cuadros de dermatitis atópica moderada a grave se relaciona con la ingesta de esas proteínas en la dieta<sup>81</sup>. Estos datos se basan no sólo en la identificación de IgE específica para esos alimentos, sino también en pruebas de provocación oral bajo observación médica<sup>81,82</sup>. Efectivamente, un niño atópico puede tener elevación de la IgE específica para varios alimentos sin que ello tenga significado clínico. Solo los datos de la historia clínica y las pruebas de provocación van a confirmar o no la alergia. De hecho, el desarrollo de tolerancia es muy común, explicando la rara interferencia con los brotes de dermatitis atópica en los niños mayores o en los adultos.

#### **4.8.3. Bacterias y hongos**

Es bien conocido el papel del *Staphylococcus aureus* como factor desencadenante de brotes de dermatitis atópica. Esa capacidad, la obtiene de las propiedades superantigénicas de algunas de sus toxinas, como las enterotoxinas A y B y la toxina del shock tóxico-1. Algunos autores han

verificado la presencia de una expansión de la región V $\beta$  del TCR en los linfocitos T CLA+ presentes en lesiones de dermatitis atópica colonizadas por *Staphylococcus aureus*, comprobando una estimulación superantigénica<sup>83</sup>. Otros trabajos han observado que la enterotoxina B tiene la capacidad de inducir la secreción de IL-5 y de IL-13 por los linfocitos T<sup>84</sup>, así como de la expresión del CCL18 por las células dendríticas<sup>85</sup>, considerados como mecanismos de mantenimiento de la inflamación cutánea en la dermatitis atópica.

La relación de hongos del género *Malassezia* con brotes de dermatitis atópica, particularmente en la región facial, es controvertida. Esa idea, defendida en recientes estudios, se basa en la reactividad obtenida en pruebas epicutáneas en algunos pacientes con dermatitis atópica de predominio facial y en la evidencia de producción de IgE específica para ese hongo<sup>80,86,87</sup>. Incluso hay estudios más o menos aislados sobre la utilidad de antifúngicos (por ejemplo, el ketoconazol o el itraconazol) en brotes de dermatitis atópica refractaria<sup>88</sup>, principalmente cuando las lesiones son de localización facial.

La relación de infecciones por *Candida sp* o por dermatofitos con brotes de dermatitis atópica<sup>86</sup> ha sido también defendida, por la razón de que cuando esas infecciones existen en el atópico, las lesiones de eczema se mejoran tras el tratamiento antifúngico.

#### **4.8.4. Autoalergenos**

Trás la identificación de IgE específica contra proteínas humanas (por ejemplo, la proteína Hom s 1) en pacientes con dermatitis atópica grave<sup>89</sup>, se supone que la autosensibilización es un proceso que puede ocurrir en el transcurso de la dermatitis atópica y contribuir en su mantenimiento.

#### **4.8.5. Factores mecánicos**

El prurito del atópico es resultado de la acción de múltiples mediadores sobre los receptores de prurito. La histamina es el mediador más importante, sea directamente, o bien porque su liberación sea inducida de manera indirecta por otras moléculas, como los neuropéptidos, en particular la sustancia P<sup>90</sup>. La IL-1 liberada por células mononucleares y por los queratinocitos también interviene de forma directa en la generación de este síntoma tan característico del paciente atópico.

Además de una consecuencia de la inflamación cutánea, el prurito contribuye en la persistencia de la inflamación, ya que la agresión mecánica del acto de rascar provoca la secreción de IL-1 $\alpha$  capaz de inducir la expresión de moléculas de adhesión por parte del endotelio y, por esa forma, tener un efecto quimiotáctico sobre los leucocitos<sup>91</sup>.

#### **4.8.6. Estrés**

El hecho de que el estrés pueda considerarse un factor de agravamiento de la inflamación cutánea en los pacientes atópicos es conocido por la práctica clínica cotidiana. Hay evidencia de que la exposición al estrés psicosocial conduce a un aumento de los niveles de linfocitos CD8+, células NK y eosinófilos, potencialmente capaces de inducir la inflamación a través de mecanismos efectores inespecíficos<sup>92</sup>.

#### **4.8.7. Clima**

El papel del clima en las enfermedades atópicas puede ser abordado desde muy diversos puntos de vista, desde un frecuente exacerbador de brotes hasta considerarlo incluso un pilar básico del tratamiento de estos pacientes, tal y como procedemos a exponer a continuación:

El papel del clima en la exacerbación de los brotes ha sido estudiado ampliamente y de forma pormenorizada en el estudio ELIHO<sup>52</sup> (anteriormente comentado), como ejercedor de una clara actividad moduladora de los brotes de la muestra analizada (4243 niños menores de 14 años afectados de DA, en España), siendo considerado el principal factor desencadenante de los brotes (64%), seguido del estrés (26%) y de los cambios en los productos de higiene personal (21%). Los autores del trabajo encuentran que en aquellas zonas de España poseedoras de un clima más frío (Cantábrico y Continental), la frecuencia de los brotes era mucho mayor que en las áreas donde el clima era más cálido (Levante y Suroeste), con una frecuencia de brotes mucho menor.

En este trabajo se destaca también la influencia del entorno geográfico, con un mayor número de episodios en las áreas urbanas o suburbanas, respecto a las áreas rurales.

El estudio concluye también que los síntomas de comienzo de DA varían según la zona de España, destacando que en las regiones del Cantábrico es el eritema el síntoma de presentación más frecuente.

Resultados sorprendentes son los encontrados por Weiland *et al*<sup>93</sup> en su estudio realizado entre 1992 y 1996, cuyo principal objetivo era investigar la asociación entre clima y enfermedades atópicas usando datos de 146 centros ISAAC, muchos situados en la zona Oeste de Europa (Austria, Bélgica, Finlandia, Francia, Portugal, Suecia, Alemania, Grecia, Irlanda, Italia, España y Reino Unido), todos poseedores de unas características climáticas comunes representadas por:

- Alta latitud.
- Bajas temperaturas exteriores fuera de las casas.
- Humedad relativa interna (49%).

Concluye Weiland en la existencia de una correlación positiva entre eczema y latitud, y negativa con la temperatura media anual de las casas, así como una asociación inversa entre eczema y humedad relativa dentro de las casas. Tales hallazgos sugieren, por tanto, que el clima modifica la

prevalencia de DA, lo cual conllevaría cambios de salud muy importantes. Tal afirmación concuerda con la documentada en algunos estudios, donde se destacan los efectos nocivos sobre la salud de los niños que viven en áreas metropolitanas con exposición a la polución del aire medio ambiental en invierno y que experimentarían una notable mejoría en los meses de verano<sup>56,94,95</sup>.

Los problemas de salud derivados de una sequedad ambiental importante, fruto de una inadecuada ventilación, han llevado incluso a la aprobación en Japón de una legislación para asegurar el confort y la salud pública de sus trabajadores<sup>96</sup>. En tal legislación se regula la temperatura ambiente, humedad relativa, flujo de aire, polvo, monóxido (CO) y dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), en los edificios de moderna construcción, con el establecimiento de unos parámetros muy estrictos y de obligado cumplimiento, resumidos así:

- Temperatura: 17-28° C.
- Humedad relativa: 40-70%.
- Flujo de aire: < 0,5m/s.
- Polvo: < 0,15 mg/m<sup>3</sup>.
- CO<sub>2</sub>: < 0,1%.
- CO: < 10 ppm.

Tal legislación surge a propósito de los resultados de un estudio efectuado a 200 trabajadores japoneses, donde se objetivó que aquellos que trabajaban en habitaciones mas secas y con una baja humedad ambiental, presentaban mayor cantidad de síntomas cutáneos y una mayor prevalencia de DA que el resto<sup>97</sup>. Sin embargo, estos resultados contrastarían con los hallados en otro trabajo, donde valoran los factores de riesgo medioambientales relacionados con el eczema atópico y no encuentran relación entre éste y la humedad<sup>98</sup>.

La asociación entre clima y dermatitis atópica determina un binomio difícilmente separable, hasta tal punto que, sabiendo la clara influencia que éste ejerce en la modulación de los brotes de DA, ha llevado a plantear un

tratamiento alternativo para estos pacientes basado en la denominada "climatoterapia" y que, según distintos autores, aportaría resultados beneficiosos ya desde las primeras semanas de su seguimiento. Tales beneficios se resumirían en los siguientes supuestos:

- 1) Clara influencia en la inmunidad celular<sup>99</sup>, sobre el cual ejercería un efecto estabilizador<sup>100</sup>.
- 2) Reducción de la actividad de los enzimas lisosómicos de los pacientes atópicos, medidos antes y después de someterse a climatoterapia<sup>101</sup>.
- 3) Incrementos amplios de los intervalos libres de enfermedad de hasta cuatro años, objetivadas en mas del 90% de los pacientes seguidores<sup>102</sup>.
- 4) Complemento idóneo e inócuo del tratamiento de dermatosis crónicas como psoriasis o DA<sup>103</sup>.

Pero no todos los climas serían igualmente saludables y beneficiosos para los pacientes atópicos, destacando sobremanera el clima de alta montaña, sobre todo 1500 metros sobre el nivel del mar, respecto de los otros, junto con la recomendación de realizar actividades al aire libre<sup>104,105,106</sup>.

#### **4.9. La génesis de la dermatitis atópica**

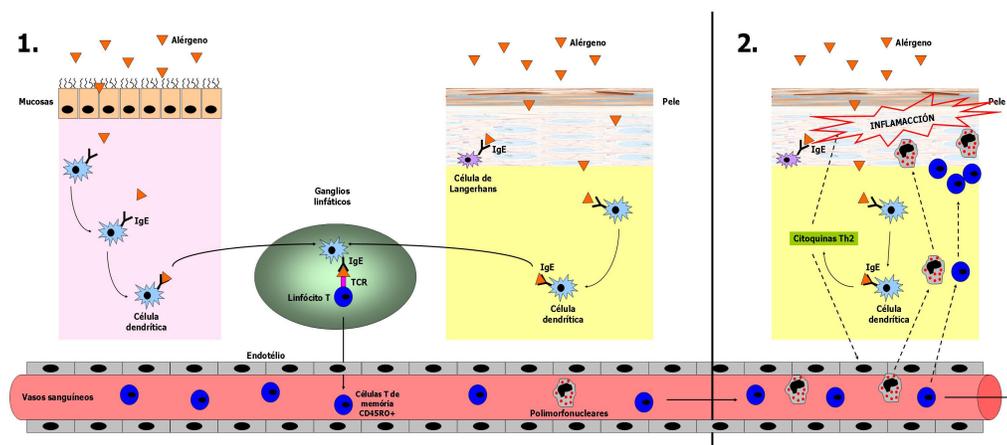
La susceptibilidad genética ofrecida por la presencia de uno o más polimorfismos en determinados genes no parece ser una condición suficiente para la obtención de un fenotipo atópico. De hecho, las anomalías inmunológicas del atópico, particularmente la secreción de citoquinas del tipo Th2 y la producción aumentada de IgE total y específica, son consecuencia de la interacción entre una tendencia genética y varios factores medioambientales, como los referidos anteriormente.

Por razones didácticas, se pueden describir artificialmente 2 fases<sup>107</sup> en la aparición de la dermatitis atópica (Figura 1). La primera, fase de sensibilización, ocurre inmediatamente después del contacto con los

alergenos a través de una de las siguientes vías: respiratoria, digestiva o cutánea. Los alergenos tienen que penetrar a través de la piel o de las mucosas respiratoria o digestiva, lo que es facilitado por los cambios lipídicos de la capa córnea y por la deficiente secreción de IgA, típica de las edades muy precoces de la vida<sup>37,107</sup>. En individuos genéticamente predispuestos, el alérgeno es captado por moléculas de IgE ligadas a receptores FcεRI en la membrana celular de las células dendríticas<sup>108</sup>. Esa ligación induce la liberación de IL-1, IL-6, IL-8 y TNFα por estas células, influenciando su migración a los linfonodos regionales. Ahí, tras un proceso de endocitosis, el alérgeno es ligado a las moléculas del CMH de clase II y presentado a los linfocitos Th0 que tengan un TCRαβ con afinidad para el alérgeno<sup>37,107</sup>. En ese proceso de presentación antigénica, intervienen moléculas coestimuladoras como el CD80 y el CD86<sup>37</sup>. Como consecuencia del contacto con el alérgeno, los Th0 sufren una expansión clonal y una diferenciación en linfocitos Th2, secretores de IL-4, IL-5 y IL-13. Las células B, que reconocen el alérgeno por la presencia de moléculas de IgE en superficie, son inducidas por la IL-4 a producir anticuerpos específicos del tipo IgE<sup>37,107</sup>.

**Figura 1**

**La génesis de la dermatitis atópica**



La segunda fase, fase de expresión, es desencadenada por nuevos contactos con los alérgenos, sea por vía cutánea, respiratoria o digestiva. Una nueva ligación del alérgeno a la IgE de la superficie de las células dendríticas, conduce a una presentación antigénica a las células Th2 de memoria CD45RO+<sup>107</sup>. La manifestación de la enfermedad en la piel es explicada por el hecho de que la IL-4 induce en los linfocitos la expresión del antígeno CLA (*cutaneous leucocyte antigen*) y de la E-caderina, responsables por un *homing* cutáneo<sup>37</sup>. La presencia de eosinofilia en la sangre periférica y en las lesiones cutáneas está relacionada con una mayor producción de esas células y con la quimiotaxia inducida por la IL-5 y el GM-CSF. Los eosinófilos intervienen de manera importante en la inflamación cutánea, contribuyendo con las proteínas contenidas en sus gránulos citoplasmáticos.

## 5. Manifestaciones clínicas

### 5.1. Manifestaciones clínicas mayores

Más de la mitad de los pacientes comenzará a desarrollar síntomas cutáneos durante la lactancia (raro antes de los 2 meses de vida) y casi el 90% lo harán antes de los 5 años<sup>11</sup>.

Clásicamente, la DA se divide en distintos estadios, cada uno de ellos con unas lesiones y un patrón de localización típico, pero todas tienen en común el prurito y la xerosis manifiesta.

La clínica cardinal de la DA está representada por las siguientes características principales:

**A - Prurito:** Es un síntoma característico de la enfermedad, de hecho su ausencia nos debe hacer dudar del diagnóstico de DA. En los pacientes atópicos parecen existir dos tipos de prurito: uno de ellos sería el prurito en sentido estricto, provocado por diferentes estímulos inmunológicos y no inmunológicos, y el segundo de ellos sería el derivado de la disminución del umbral para el picor que tienen estos pacientes y que resulta más evidente en las lesiones. Incluso a las 4-6 horas del estímulo, persistiría con reactivaciones que durarían más de 24 horas, facilitando la liquenificación y el rascado crónico de estos pacientes.

**B - Pápulas "tipo prurigo":** Tipo especial de pápula de pequeño tamaño, redondeada, que se caracteriza por presentar una vesícula diminuta en su superficie. La rotura de la vesícula, origina una erosión que se cubre por una costra hemorrágica. Generan intenso prurito.

**C - Áreas de eczema:** Similares a los de cualquier otra etiología.

**D - Placas de liqenificación:** Se trata de placas de límites poco definidos, debidas al aumento de grosor de la piel, como consecuencia del rascado crónico. Es frecuente su asociación con áreas de eczema y con pápulas "tipo prurigo".

**E - Excoriaciones por rascado:** Puede ser la lesión predominante en algunos pacientes. En casos extremos, el arrancamiento de fragmentos cutáneos con las uñas, produce auténticas úlceras cutáneas.

**F - Xerosis:** Se trata de una característica distintiva del paciente atópico y que perpetúa el prurito, convirtiéndose en uno de los pilares básicos del tratamiento. En cada una de las fases de la DA predominan unas u otras de estas características principales, tal y como exponemos más adelante.

Hay autores que correlacionan la localización de las lesiones con el momento del desarrollo motor en el que el niño se encuentra y que podría justificar las lesiones en cada etapa. Por ejemplo, un lactante que aún no gatea, localizará sus lesiones predominantemente en la cara, cuero cabelludo y zonas de extensión de extremidades, que serían las zonas de mayor contacto con la cuna y que más fricción sufrirían en un momento determinado. Posteriormente, tras el inicio del gateo, cobrarían mayor protagonismo las rodillas como sitio de localización de las lesiones. A partir de los 2 años en adelante, el patrón de localización empezará a parecerse cada vez más al del adulto.

De forma didáctica, por tanto, distinguimos distintos estadios o fases:

**1) Fase del lactante** (desde el nacimiento hasta los 2 años de edad):

La lesión predominante es el eczema agudo, con importante componente exudativo asociado. Se localiza en la cara, progresando desde mejillas, pabellones auriculares, mentón y cuero cabelludo con tendencia a respetar el triángulo nasolabial. Si el brote es muy extenso, se afectan

también las áreas de extensión de extremidades. Los pliegues suelen estar respetados.

**2) Fase infantil** (desde los 2 hasta los 10 años de edad):

En esta etapa predominan las pápulas tipo prúriga y la liquenificación, siendo poco frecuente el eczema. Al contrario que en la fase anterior, el carácter de las lesiones es seco, localizándose habitualmente en flexuras poplíteas y antecubitales, dorso de muñecas, manos, nuca y tronco.

**3) Fase del adolescente y adulto joven** (desde los 10 años en adelante):

Esta etapa puede ser una continuación de etapas anteriores o bien una forma de debut de la enfermedad, conllevando en estos casos un peor pronóstico. En esta etapa, predominan las lesiones liquenificadas en cara y pliegues de todo el cuerpo.

No se sabe con exactitud cómo evoluciona la DA, pero aproximadamente un 80% de los pacientes comenzará a desarrollar síntomas respiratorios durante su etapa infantil, refiriendo muchos de ellos, coincidiendo con la clínica respiratoria, mejoría importante de sus síntomas cutáneos. Esta remisión activa de la clínica cutánea, coincidiendo con el inicio de la respiratoria, nos hace pensar que la DA permanece "silente" durante años, dificultando el conocimiento evolutivo exacto, calculando que aproximadamente un 40% de los pacientes que desarrollan síntomas respiratorios tendrá reactivaciones también de la clínica cutánea a lo largo de su vida<sup>109-110</sup>.

## **5.2. Manifestaciones clínicas menores**

Muchas veces, la DA se presenta de forma aislada, con lesiones crónicas que no se pueden englobar dentro de ninguna de las fases

anteriormente descritas y que se conocen con el nombre de formas *minor* y que suelen aparecer individualmente. Entre ellas destacamos:

- 1) Queratosis folicular: corresponde a un trastorno de la queratinización del folículo piloso que se manifiesta clínicamente por una piel áspera al tacto, sobre todo en cara lateral de antebrazos, muslos y ocasionalmente mejillas.
- 2) Líneas de Dennie-Morgan: se trata de un "doble pliegue" en párpado inferior que puede acompañarse de oscurecimiento en zona palpebral y que daría el típico aspecto de "ojeras".
- 3) *Pitiriasis alba*: máculas hipopigmentadas, sobre todo en la cara, que se tornan más evidentes en pacientes con fototipos más altos.
- 4) Queilitis: gran sequedad labial, a veces con costras y formación de grietas en ambas comisuras labiales.
- 5) Ictiosis vulgar: aparece aproximadamente en 50% de pacientes con DA.
- 6) Hiperlinealidad palmo-plantar: más evidente en los pacientes atópicos con ictiosis vulgar.
- 7) Liquen simple crónico: engrosamiento de la piel debido al rascado crónico.
- 8) Prurigo nodular: fundamentalmente en extremidades inferiores.

### 5.3. Complicaciones

Se sabe que en el paciente atópico acontecen una serie de complicaciones con mayor frecuencia que la población normal. Entre ellas destacamos:

#### 1) INFECCIONES:

Dentro de las infecciones **bacterianas**, se sabe que el 90% de las lesiones cutáneas de los pacientes atópicos se encuentran colonizadas por *S.*

*aureus*, lo cual podría justificar gran cantidad de las exacerbaciones que presentan estos pacientes, ya que dicho germen podría actuar como un súperantígeno y promover una cascada inflamatoria iniciadora de un brote de lesiones<sup>111</sup>. Un trabajo recientemente publicado en Japón concluye que el *S. aureus* es uno de los factores exacerbadores de las queratoconjuntivitis en pacientes atópicos<sup>112</sup>.

Entre las infecciones **víricas**, se sabe también la mayor prevalencia de verrugas vulgares y moluscos contagiosos que presentan, habitualmente de más difícil control y con mayor tendencia a la diseminación. Destacamos también la mayor tendencia a desarrollar infecciones diseminadas por el virus herpes simple, que darían lugar al eczema herpético ó erupción variceliforme de Kaposi-Juliusberg.

Recientemente, se ha cuestionado también cómo la replicación crónica de citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr (VEB) en edades precoces pudiera afectar al sistema inmune y así jugar un papel importante en el desarrollo de enfermedades alérgicas en la infancia, incluyendo asma bronquial, rinitis y dermatitis atópica. Se ha concluido, tras la realización de un estudio prospectivo que, en ausencia de infecciones por VEB, las infecciones por CMV podrían relacionarse con la sensibilización a alérgenos aerotransportados y alimentarios<sup>113</sup>. Este hallazgo resulta interesante, ya que enlazaría dos complicaciones frecuentes en el atópico, como son el riesgo incrementado a padecer infecciones, con una mayor predisposición al desarrollo de dermatitis alérgicas.

Entre las infecciones **fúngicas**, se destaca también una mayor colonización por *Pytirosporum sp* y *Candida sp*<sup>114</sup>.

## **2) EDEMA:**

Tanto agudo como crónico, sobre todo en extremidades inferiores. En ocasiones puede ser intenso. Cuando es agudo, se acompaña de prurito con importantes excoriaciones por rascado y de piel de tonalidad pálida. Cuando se cronifica, se acompaña de hiperpigmentación manifiesta.

### **3) ERITRODERMIA:**

Se considera una complicación grave, común a otras dermatosis.

### **4) DERMATITIS IRRITATIVAS:**

Frente a fármacos, derivadas de la disminución del umbral de irritación por la mayor inflamación cutánea y que se traduciría en una menor tolerancia a la aplicación de determinados productos tópicos, por ejemplo lociones.

### **5) DERMATITIS DE CONTACTO ALÉRGICAS:**

Frente a excipientes y conservantes y que pueden ser difíciles de diagnosticar con las baterías estándar. Dentro de este apartado destacamos también, las dermatitis de contacto proteicas, que también pueden pasar desapercibidas en las pruebas de parches convencionales y que se evidenciarían por pruebas de punción cutáneas o por la aparición de reacción urticariforme a los 30 minutos después de la prueba de parche en una piel previamente afectada, incluso si la presentación clínica es en forma de eczema crónico. A continuación, exponemos las principales causas de dermatitis de contacto proteica:

- Frutas: plátano, higo, kiwi, limón, piña.
- Cereales: harinas de cebada, centeno, trigo.
- Látex.
- Carnes y pescado: vacuno, cerdo, aves, marisco.
- Ácaros e insectos: escarabajo de la harina de arroz, ácaros del polvo, ácaros de almacenamiento.
- Frutos secos: almendras, avellanas, cacahuetes.
- Especias: alcaravea, curry, eneldo, ajo, pimentón, perejil.
- Verduras: zanahoria, coliflor, apio, pepino, lechuga, champiñón, cebolla, pastinaca, patata.

## 6) DERIVADAS DEL TRATAMIENTO:

Resultan fundamentalmente del empleo de corticoides tanto tópicos como sistémicos<sup>115</sup>. Se ha visto que existe un mayor riesgo de desarrollar complicaciones derivadas del tratamiento corticoideo en los siguientes casos

- Mujeres: por influencia estrogénica, presentan un enlentecimiento del metabolismo de los corticoides.
- Ancianos, niños y adultos jóvenes.
- Pacientes con LES, miositis o artritis reumatoide
- Pacientes con hepatopatía y alcohólicos: por dificultad para metabolizar los corticoides.
- Pacientes con hipoalbuminemia: sufren elevación de la fracción libre de corticoides exógenos.

Pese a todo, el empleo de corticoides a corto plazo resulta ser más seguro que cuando se mantienen durante largos periodos de tiempo, ya que en este último caso se incrementa la frecuencia de efectos secundarios, algunos graves (Tablas II y III).

**Tabla II**

### **Efectos secundarios a corto plazo de los corticoides sistémicos**

Aumento de apetito y ganancia de peso
Amenorrea
Erupciones acneiformes
Hiperglucemia
Infecciones
Retención hidrosalina
Cambios de carácter e insomnio
Intolerancia gastrointestinal

**Tabla III**  
**Efectos secundarios a largo plazo de los corticoides**

<b>Sistema músculo-esquelético</b>	Osteoporosis <sup>116</sup> Osteonecrosis Retraso del crecimiento Atrofia muscular Miopatía
<b>Ojos</b>	Cataratas Glaucoma Exoftalmos <sup>117,118</sup>
<b>Sistema gastrointestinal</b>	Naúseas Vómitos Pancreatitis Esofagitis
<b>Regulación metabólica</b>	Hiperglucemia Hiperlipemia Obesidad <sup>119</sup> Alcalosis potasémica Hipocalcemia Síndrome de Cushing <sup>120,121,122</sup>
<b>Sistema cardiovascular</b>	Hipertensión Edemas Aterosclerosis
<b>Aparato genital femenino</b>	Amenorrea
<b>Sangre</b>	Leucocitosis Linfopenia Eosinopenia
<b>Sistema nervioso</b>	Cambios de carácter Psicosis Crisis epilépticas Pseudotumor cerebral Neuropatía periférica
<b>Piel</b>	Erupción acneiforme Púrpura Atrofia <sup>123</sup> Hirsutismo Hiperpigmentación Estrías
<b>Eje hipotálamo-hipofisario</b>	Supresión del eje Crisis adrenal

## 6. Diagnóstico

Hanifin y Rajka definen unos criterios que permiten dar uniformidad al concepto clínico de DA<sup>9</sup>, destacando características principales y secundarias representadas de la siguiente manera:

### 1) Características principales (presentes 3 de 4):

- Prurito
- Morfología y distribución típica de las lesiones
- Dermatitis crónica y crónicamente recidivante
- Antecedentes personales y familiares de atopia

### 2) Características secundarias (presentes 3):

- Xerosis
- Ictiosis/hiperlinealidad/queratosis folicular
- Reactividad inmediata (tipo 1) en las pruebas cutáneas
- IgE sérica elevada
- Edad precoz de comienzo
- Tendencia a infecciones cutáneas/alteración de la inmunidad celular
- Tendencia a una dermatitis inespecífica de manos y pies
- Eczema del pezón
- Queilitis
- Conjuntivitis recurrente
- Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan
- Queratocono
- Catarata subcapsular anterior
- Ojeras
- Palidez/eritema facial
- Pitiriasis alba

- Pliegues cervicales anteriores
- Prurito con el sudor
- Intolerancia a la lana y a los disolventes lipídicos
- Acentuación perifolicular
- Intolerancia alimentaria
- Curso influido por factores ambientales/emocionales
- Dermografismo blanco/retardado

En 1994 se redefinen los criterios de Hanifin y Rajka y son resumidos en una serie de puntos validados para estudios epidemiológicos, según los cuales para el diagnóstico de DA es preciso la existencia de:

1) Una enfermedad cutánea pruriginosa (ó notificación paterna de rascado o frotamiento en el niño)

2) Tres ó más de los siguientes puntos:

- Antecedentes de afectación de la piel en los pliegues de los codos, rodillas, tobillos y alrededor del cuello (también los mofletes en niños menores de 10 años).
- Antecedentes personales de asma o fiebre del heno (ó de enfermedad atópica en un familiar de primer grado del niño por debajo de los 4 años).
- Antecedentes de xerosis cutánea en el último año.
- Eczema visible en zona de flexión (o eczema que afecta a las mejillas, la frente o la parte externa de las extremidades en niños menores de 4 años).

3) Comienzo antes de los 2 años (no utilizado si el niño es menor de 4 años).

## 7. Tratamiento

De un punto de vista didáctico, las medidas terapéuticas utilizadas en el tratamiento de la DA se describen según lo expuesto en la Tabla IV.

**Tabla IV**  
**Tratamiento de la dermatitis atópica**

<b>MEDIDAS DE APOYO</b>	
<b>AGENTES FARMACOLÓGICOS</b>	Corticoides tópicos
	Corticoides sistémicos
	Antihistamínicos orales
	Inmunomoduladores tópicos
	Antibióticos
	Ciclosporina
	Metotrexate
<b>FOTOTERAPIA</b>	Azatioprina
	Otros
	UVB / UVB 311 nm
<b>TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS</b>	UVA1
	PUVA

### **A) MEDIDAS DE APOYO**

Constituyen un eje muy importante del tratamiento, no sólo durante los brotes sino de por vida. La gran variabilidad de tratamientos disponibles nos lleva a la conclusión de que realmente no disponemos de un tratamiento eficaz, sino un amplio "abanico" de agentes farmacológicos, con más o menos eficacia y efectos secundarios, de los que disponer en los episodios de exacerbación de la clínica. De ahí, el protagonismo que pasarían a cobrar estas medidas de apoyo que, realizadas metódicamente, reducirían el número de brotes en estos pacientes<sup>124</sup>.

Independientemente de la lista de consejos estándar que figuran en cualquier tratado sobre dermatitis atópica, es importante insistir al paciente

acerca de la importancia de "individualizar" estas recomendaciones y adaptarlas de la mejor manera posible a su estilo de vida.

1. Se desaconseja el baño frecuente. Son preferibles las duchas cortas, con agua tibia, diarias. El baño de por sí deslipidiza la piel, pero si se aplica una crema emoliente en los 3 minutos posteriores, puede ser hidratante. Además facilita la eliminación de corticoides tópicos y puede ayudar a eliminar alérgenos.
2. Evitar el uso de sales y aceites de baño, ya que resultan muy irritantes.
3. Uso frecuente de emolientes, cuyo objetivo es restaurar la barrera epidérmica deteriorada que tienen estos pacientes.
4. Usar preferiblemente jabones neutros.
5. Evitar ropas de lana o fibras.
6. Usar preferentemente ropa de algodón.
7. En cuanto a los vehículos, se toleran peor las lociones y cremas que las pomadas.

El intentar reducir al máximo el número de brotes, ha llevado a la realización de estudios muy variados, con resultados modestos, centrados sobre todo en la reducción de los ácaros del polvo doméstico, mediante el uso de filtros especiales denominados filtros HEPA<sup>125,126</sup>, que se utilizarían en la limpieza doméstica junto con el uso de fundas protectoras de cama para el colchón y la almohada. Estas medidas se han mostrado poco eficaces. Algo más útiles han resultado ser estas fundas protectoras cuando se usan en pacientes hospitalizados<sup>127</sup>, ya que parece que consiguen aliviar el prurito y la dermatitis.

Otros estudios llevados a cabo y centrados en la manipulación dietética<sup>128,129,130,131</sup>, basados en el uso de hidrolizados de proteínas de leche de vaca por mujeres embarazadas, han sido poco alentadores, con mayor riesgo de parto prematuro y de recién nacidos de bajo peso.

Es muy importante, por tanto, concienciar al paciente de la importancia de adquirir precozmente hábitos saludables que por otra parte le acompañarán durante toda su vida.

## **B) AGENTES FARMACOLÓGICOS**

A continuación describiremos los principales tratamientos farmacológicos de los que disponemos en el momento actual y que, para incrementar su eficacia, deberán individualizarse según el paciente y su enfermedad.

### **Corticoides tópicos:**

Constituyen el tratamiento de elección de la DA atópica moderada a severa. Por tanto, son un tratamiento de primera línea al que se recurrirá en multitud de brotes a lo largo de la vida del paciente.

Su uso indiscriminado favorece la aparición de notables efectos indeseables que frecuentemente derivan de un mal uso de ellos. De ahí la existencia de trabajos recientemente publicados que concluyen que un porcentaje importante de pacientes con DA no son tratados de forma satisfactoria con corticoides tópicos<sup>132</sup>, relatando, entre otras cosas, que la incidencia de telangiectasias en mejillas se incrementa de forma notoria a partir de los 6 meses de aplicación de corticoides tópicos en la cara. Por tanto, a la hora de elegir el preparado, valoraremos ventajas e inconvenientes, tiempo de administración, vehículo y relación coste-beneficio, evitando la realización de un uso indiscriminado.

Se prefiere el uso de corticoides potentes durante ciclos cortos, aunque la remisión de la clínica no haya sido completa y se precise la continuación de la terapia con agentes menos agresivos y tal vez menos eficaces, combinados con agentes emolientes. Así reduciremos la atrofia cutánea sobre todo de las zonas más vulnerables como son la cara y los pliegues. Parece ser, según las conclusiones de un estudio multicéntrico

retrospectivo, que la atrofia cutánea observada en fosas poplítea y antecubital sería más frecuente en mujeres que en varones<sup>132</sup> y, según otro estudio, menos frecuente con el uso de prednicarbato (derivado no halogenado doble éster de la prednisolona), al cual se le atribuye una relación coste-beneficio favorable, con baja incidencia de atrofia cutánea y gran acción antiinflamatoria<sup>133</sup>. En estas localizaciones más vulnerables es preferible, por tanto, el uso de corticoides menos potentes.

En palmas, plantas, así como en placas liquenificadas, se recomendarían pomadas más potentes, reservando las soluciones para la afectación del cuero cabelludo.

Otro trabajo atribuye buenos resultados al acetónido de triamcinolona al 0,01% en aceite de cacahuete (utilizado durante años para el tratamiento de la psoriasis de cuero cabelludo), incluso en pacientes con sensibilidad al cacahuete, sin efectos adversos locales ni evidencia de supresión del eje adrenal<sup>134</sup>. También se ha especulado mucho sobre si el empleo de corticoides tópicos incrementaba los niveles séricos de leptina (hormona secretada en los adipocitos y relacionada con la obesidad), tal y como parece ser que los corticoides sistémicos producen. Sin embargo, a tenor de lo recientemente publicado<sup>135</sup>, parece que este efecto no ocurre con la vía tópica.

Otros estudios averiguan la eficacia que la terapia dual con corticoides e inmunomoduladores podría tener en tanto que potenciaría la respuesta de ambos y disminuiría los efectos secundarios de los corticoides tópicos<sup>136</sup>.

En la práctica, disponemos de una amplia gama de corticoides tópicos clasificados en siete categorías en base a su potencia<sup>137,138</sup>, tal y como expuesto en la tabla V. La potencia no depende solamente de la actividad intrínseca de cada molécula, sino también de su concentración e del vehículo.

**Tabla V**  
**Clases de corticoides tópicos (115)**

<b>CLASE 1 (superpotente)</b>	- Pomada y crema de propionato de clobetasol al 0,5% - Gel y pomada de dipropionato de betametasona al 0,05% - Pomada de diacetato de diflorasona al 0,5% - Pomada de propionato de halobetasol al 0,05%
<b>CLASE 2 (potencia elevada)</b>	- Pomada de amcinonida al 0,1% - Crema de dipropionato de betametasona al 0,05% - Gel, pomada y crema de desoximetasona al 0,25% - Pomada de diacetato de diflorasona al 0,05% - Gel, pomada y crema de fluocinonida al 0,05% - Crema de halcinonida al 0,1% - Pomada de furoato de mometasona al 0,1%
<b>CLASE 3 (potencia elevada)</b>	- Crema de amcinonida al 0,1% - Pomada de valerato de betametasona al 0,1% - Crema de diacetato de diflorasona al 0,05% - Pomada de propionato de fluticasona al 0,05% - Crema de acetónido de triamcinolona al 0,5% - Pomada de acetónido de triamcinolona al 0,1%
<b>CLASE 4 (potencia media)</b>	- Pomada de acetónido de fluocinolona al 0,025% - Pomada de flurandrenolida al 0,05% - Crema de propionato de fluticasona al 0,05% - Pomada de valerato de hidrocortisona al 0,2% - Crema de furoato de mometasona al 0,1% - Crema de acetónido de triamcinolona al 0,1%
<b>CLASE 5 (potencia media)</b>	- Pomada de dipropionato de aclometasona al 0,05% - Loción de dipropionato de betametasona al 0,05% - Crema de valerato de betametasona al 0,1% - Crema de acetónido de fluocinolona al 0,025% - Crema de flurandrenolida al 0,05% - Crema de butirato de hidrocortisona al 0,2% - Loción de acetónido de triamcinolona al 0,1%
<b>CLASE 6 (potencia baja)</b>	- Crema de dipropionato de aclometasona al 0,05% - Loción de valerato de betametasona al 0,05% - Crema de desonida al 0,05% - Crema de acetónido de fluocinolona al 0,05% - Crema de acetónido de triamcinolona al 0,1%
<b>CLASE 7 (potencia baja)</b>	- Formulaciones tópicas con hidrocortisona, desametaxona y prednisolona

### **Corticoides sistémicos:**

Podrían ser útiles en determinados casos de reagudizaciones severas y durante un determinado periodo de tiempo. Se debe evitar el hacer al paciente cortico-dependiente, sobre todo por los importantes efectos secundarios que podría llegar a padecer, tal y como expusimos en el apartado de complicaciones derivadas del tratamiento. Un trabajo de reciente publicación refiere la importancia de realizar periódicamente una

medición de los niveles de cortisol en pacientes cortico-dependientes, al comentarnos el caso de un psoriasis pustuloso generalizado tipo von Zumbusch como consecuencia de un hipocortisolismo iatrógeno<sup>139</sup>.

### **Antihistamínicos orales:**

Constituyen la base para el tratamiento del prurito, que es el síntoma fundamental de estos pacientes. Resultan más eficaces los que tienen acción sedante, a la hora de romper el "círculo vicioso" de prurito-rascado.

De forma resumida, recordamos que los antihistamínicos pueden dividirse en varias categorías<sup>140</sup>:

- 1) Antihistamínicos H1 de primera generación (con importante acción sedante y anticolinérgica)
  - Clorfeniramina
  - Hidroxizina
  - Doxepina<sup>141</sup>
  
- 2) Antihistamínicos H1 de segunda generación (con mínima acción sedante y anticolinérgica)
  - Loratadina
  - Cetirizina
  - Mizolastina
  
- 3) Antihistamínicos H1 de tercera generación (sin efecto sedante ni anticolinérgico)
  - Fexofenadina<sup>142</sup>
  - Desloratadina
  - Norastemizol
  
- 4) Antagonistas H2 (sin efecto sedante ni anticolinérgico)
  - Cimetidina

Hay autores que defienden que la administración de antihistamínicos orales puede incluso impedir el efecto rebote que acontece tras la supresión de los corticoides, de ahí la importancia de administrarlos conjuntamente<sup>143</sup>.

Otros trabajos resaltan también la ausencia de efectos secundarios y la seguridad de la loratadina, aunque parece que cuando se combina con corticoides tópicos no muestra más efectos beneficiosos que cuando se ingiere aisladamente<sup>144</sup>.

Otros autores defienden la efectividad de la fexofenadina y de la cetirizina (ambos metabolitos de la terfenadina), ya que poseen un efecto antipruriginoso muy prolongado (superior a 24 horas, en el caso de la cetirizina)<sup>145</sup>. También se considera a dicho fármaco idóneo para la prevención de brotes de urticaria en pacientes con DA<sup>146</sup>.

Respecto a la utilización de antihistamínicos en la infancia, parece que los Antihistamínicos H1 de primera generación deben de limitarse sólo a dos situaciones, a tenor de lo publicado recientemente<sup>147</sup>:

- DA/urticarias con pruritos muy severos, siendo la hidroxizina el fármaco de elección.
- Reacción anafiláctica que precise de difenhidramina parenteral.

En el resto de casos, el prurito infantil debe de tratarse con antihistamínicos de 2ª generación como cetirizina, fexofenadina y loratadina<sup>148</sup>.

### **Inmunomoduladores tópicos:**

Su aparición ha revolucionado el tratamiento de la DA<sup>149</sup>. Representados hasta el momento por tacrolimus (disponible desde 2001) y pimecrolimus (disponible desde marzo del 2002), estarían indicados, respectivamente, para DA moderada – severa y leve – moderada<sup>150</sup>. Se tratan de dos macrólidos inhibidores de la calcineurina, que parecen tan eficaces como los corticoides tópicos, pero que, al no interferir en la síntesis de colágeno, no producen la atrofia cutánea asociada al uso prolongado de

éstos, lo que permite su uso durante largos periodos de tiempo<sup>151</sup> y su aplicación en zonas más vulnerables, como cara y pliegues.

Algunos trabajos publicados comentan que la administración secuencial de corticoides tópicos e inmunomoduladores (tacrolimus) resulta ser más eficaz que la administración aislada de corticoides tópicos<sup>152</sup>. Por el contrario, otros autores consideran que los inhibidores tópicos de la calcineurina se deben de utilizar como terapia precoz y los CT tópicos deben reservarse como terapia de rescate<sup>153</sup>. Según trabajos publicados, la utilización precoz de inmunomoduladores (pimecrolimus) aumentaría el intervalo libre de enfermedad. De ahí la importancia que adquirirían en pacientes pediátricos, en los cuales podrían evitar el uso de corticoides tópicos<sup>154</sup>.

Ambos agentes están disponibles en pomada a 0,1 y 0,03% (en el caso del tacrolimus) y en crema al 1% (en el caso del pimecrolimus). Son bien tolerados por el paciente, con escasa absorción sistémica y rapidez de acción, algo más lenta en el caso de pimecrolimus<sup>155</sup>.

Entre los efectos advesos descritos, destacarían sobretodo el escozor y ocasionalmente prurito transitorio<sup>156</sup>. No obstante, pese a su reciente aparición en el mercado, empiezan a tener detractores, que no los consideran en realidad tan eficaces como los corticoides tópicos y con potenciales efectos aún desconocidos<sup>157</sup>. También un trabajo muy recientemente publicado se plantea la posibilidad de que induzcan la aparición de léntigos solares en el sitio de aplicación<sup>158</sup>. Todos estos datos reflejan la necesidad de un mayor número de estudios comparativos sobre todo entre corticoides tópicos e inhibidores tópicos de la calcineurina<sup>159</sup> para el tratamiento de la DA, a la vez que empiezan a aparecer cada vez más trabajos, que los consideran nuevas alternativas para el tratamiento de otras patologías<sup>160</sup>.

En Marzo de 2005, la FDA<sup>161</sup> (*The Food and Drug Administration*) alerta sobre el potencial riesgo de carcinogénesis de tacrolimus y pimecrolimus, basándose en la información sobre estudios animales, casos

en un pequeño número de pacientes y el conocimiento sobre su funcionamiento. Acerca de pimecrolimus, la FDA reconoce que se han efectuado estudios en animales, administrado de forma tópica en ratas, que parecen relacionarlo con el desarrollo de adenomas de células foliculares de tiroides. Así mismo, también se han realizado estudios sobre su potencial efecto carcinogénico cuando administrado de forma oral, encontrándose una relación dosis-dependiente con el desarrollo de linfomas y timomas.

Hasta Diciembre de 2004, la FDA tenía notificación de 10 casos que asociaban pimecrolimus con cáncer, de los cuales 4 eran en niños, 3 en adultos y otros 3 no referidos. De los 10 casos notificados, 6 eran neoplasias cutáneas (carcinomas basocelulares y espinocelulares, linfadenitis granulomatosa), 1 era un linfoma y los restantes no estaban especificados. La media de tiempo desde inicio de tratamiento con Elidel<sup>®</sup> (pimecrolimus) y el diagnóstico de la neoplasia fue de 90 días, con un rango que oscilaba entre 1 semana y 300 días.

Acerca del Protopic<sup>®</sup> (tacrolimus), la FDA alerta también de un posible riesgo de desarrollo de linfomas y neoplasias cutáneas, basándose en las mismas premisas que en el caso del pimecrolimus: información sobre estudios animales, casos en un pequeño número de pacientes y el conocimiento acerca de su funcionamiento.

Pese a la alarma desatada por la FDA, ésta reconoce que se necesitan estudios humanos para conocer con exactitud el riesgo carcinogénico de estos fármacos, recomendando de forma preventiva su uso como agentes de segunda línea, cuando exista un fracaso o contraindicación de otros tratamientos utilizados.

Posteriormente, con fecha de 19 de Enero de 2006, la FDA<sup>161</sup> realiza un nuevo comunicado aprobando el uso de pimecrolimus y tacrolimus como tratamiento de segunda línea de la DA, pero con un nuevo etiquetado en la caja. Dicha etiqueta sólo especifica que estos fármacos son recomendados como segunda línea de tratamiento, a la vez que contraindica su uso en niños menores de 2 años. El aviso informa también a los profesionales de la

salud del desconocimiento de los efectos a largo plazo de dichos fármacos, pese a los estudios efectuados, precisándose aún más tiempo.

Admite la FDA el beneficio de ambos fármacos cuando se usan de forma apropiada, es decir, durante cortos periodos de tiempo, recomendando que si el paciente necesitara largos periodos de tratamiento puede repetir su uso después de un tiempo de descanso. También se le debe avisar al paciente que deberá acudir al médico si sus síntomas empeorasen, desarrollase una infección o si no mejorase tras seis semanas de tratamiento. Según palabras del Dr. Steven Galson, director del centro de evaluación e investigación de fármacos de la FDA (CDER): "Estamos avanzando para proporcionar tanto a los pacientes como a los profesionales de la salud, información sobre los posibles efectos a largo plazo que pudieran existir, así como advertimos de la importancia de hacer un uso de ellos de forma apropiada, tal y como figura en las recomendaciones de la nueva etiqueta de los productos".

Al igual que hacemos eco de la alarma de la FDA y de publicaciones recientes que hablan acerca de neoplasias asociadas a estos inmunomoduladores<sup>162,163,164</sup>, también referimos algunos trabajos posteriores a la notificación de la FDA que siguen apostando por la seguridad de estos fármacos<sup>165,166,167,168</sup>.

### **Antibióticos:**

Resultan fundamentales para el tratamiento de las lesiones cutáneas sobreinfectadas. Se considera de primera elección los antistafilocócicos, ya que el 90% de los atópicos tienen su piel colonizada por *S. aureus*.

### **Ciclosporina:**

Administrada por vía oral a dosis de 3 mg/kg/día, se ha mostrado eficaz en el control de DA recalcitrantes. Induce cambios inmunológicos al disminuir las cifras de eosinófilos, los niveles de E-selectina y de CD30, lo cual ayuda a corregir el desequilibrio entre Th1 y Th2 presente en este tipo

de dermatosis<sup>169</sup>. El riesgo de toxicidad renal y de HTA, limita su uso a casos severos y sólo durante un periodo de tiempo no muy largo. Algunos autores consideran que, pese a que induce un alivio rápido de los síntomas, sus efectos no se mantienen durante mucho tiempo y se objetivan recaídas precoces en el seguimiento de los pacientes tratados<sup>170</sup>. Otros trabajos de reciente publicación, aconsejan la administración de terapia antiinfecciosa previa a la pauta de ciclosporina, con el fin de reducir el riesgo de infecciones asociadas<sup>171</sup>.

Parece que, en términos de relación coste-beneficio, la terapia con ciclosporina A resulta similar a la fototerapia UVA-B, pero consigue una mayor remisión en cuanto a días de enfermedad se refiere<sup>172</sup>. Otros autores consideran, sin embargo, que la ciclosporina resulta ser superior en efectividad a UVB y representa una opción razonablemente segura<sup>173</sup>.

#### **Metotrexate:**

Indicada también para el control de DA graves a dosis de 5 a 25 mg/día, sin olvidar el efecto hepatotóxico que tiene y que va asociado a la dosis total acumulada<sup>174</sup>. Actualmente, se considera que el mejor indicador de toxicidad viene determinado por la concentración plasmática de metotrexate, siendo útil por tanto su detección periódica<sup>175</sup>. Se ha visto que la afectación hepática es más frecuente si existen antecedentes personales y familiares de hepatopatía, consumo de alcohol o de fármacos hepatotóxicos, así como presencia de hepatitis B y/o C. También puede producir molestias gástricas, melanoniquia longitudinal, pancitopenia aguda y fracaso renal<sup>176</sup>.

#### **Azatioprina:**

Al igual que el metotrexate, se reservaría para casos severos que no hayan respondido a otras líneas de tratamiento. Por tanto, no se considera nunca un tratamiento de primera elección<sup>177</sup>.

Se indicaría a dosis de 50-200 mg/día. Consigue el alivio sintomático de estos pacientes, porque, al parecer, reduciría de forma significativa los niveles de IgE sérica<sup>178</sup>.

Entre sus efectos secundarios, destaca el riesgo de mielosupresión, inversamente relacionado con los niveles séricos de la enzima denominada tiopurina metiltransferasa que, según algunos protocolos, se recomienda determinar siempre previo al tratamiento. Según un estudio publicado, pacientes con niveles séricos normales de esta enzima no han presentado mielosupresión como efecto secundario<sup>179</sup>. Otros autores recomiendan también controles sanguíneos y determinación de enzimas hepáticas de forma periódica<sup>180</sup>.

#### **Otros fármacos:**

- **Interferon  $\gamma$ :** se ha utilizado en DA severas, pero su uso se encuentra limitado debido a la escasez de respuesta y a su elevado coste. Parece que su mecanismo de acción radicaría en su capacidad para inducir una hiposensibilización a los ácaros del polvo doméstico y facilitar una desviación de la respuesta inmune<sup>181</sup>.
- **Inhibidores de la fosfodiesterasa:** corrigen la regulación de los nucleótidos cíclicos<sup>182</sup>. Un estudio que compara su eficacia con hidrocortisona tópica concluyó que el cipamtylline (inhibidor de la fosfodiestearasa), resultó ser menos efectivo que dicho corticoide<sup>183</sup>.
- **Anticuerpos monoclonales anti-IgE**<sup>184</sup>.
- **Proteínas de fusión y anticuerpos monoclonales:** bloquean las señales coestimuladoras de linfocitos T, las citoquinas o sus receptores<sup>185,186,187</sup>.
- **Antileucotrienos:** hasta la fecha, sólo eran utilizados para el tratamiento del asma. Sin embargo, dado que los leucotrienos juegan un papel en la patogenia de la DA, algunos autores consideran que podría extenderse su uso a esta patología<sup>188</sup>.

### **C) FOTOTERAPIA**

Es una buena alternativa para DA moderadas – severas resistentes a otras formas de tratamiento<sup>189</sup>. Representada por varias modalidades terapéuticas que comprenden el uso de radiación UVB (290-320 nm), UVA (320-400nm), UVB de banda estrecha (311-313 nm) y UVA1 (340-400nm). El UVA es generalmente utilizado tras la administración oral o tópica de un psolareno (fotoquimioterapia PUVA)<sup>190</sup>.

La diana de UVA con/sin psolarenos son las células de Langerghans y los eosinófilos, mientras que el UVB ejerce su efecto bloqueando la presentación antigénica a través de las células de Langerghans y modulando la producción de citoquinas por los queratinocitos.

La fototerapia contribuye a la mejoría clínica de estos pacientes, ya que combate el prurito, reduciendo el número de fibras nerviosas epidérmicas y dérmicas CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina) positivas, involucradas en su etiopatogenia<sup>191</sup>.

Se ha demostrado la eficacia de fototerapia con UVA-1 de gran longitud de onda (340-400 nm)<sup>192</sup>. Parece ser, según los últimos trabajos publicados, que dosis muy bajas de UVA-1 ofrecen similares resultados que dosis medianas y que dosis muy elevadas<sup>193,194,195</sup>.

También se han mostrado útiles el UVB de banda estrecha<sup>196</sup> y el PUVA (fotoquimioterapia con psolarenos). Según un trabajo recientemente publicado<sup>197</sup>, en el que se ha realizado PUVAterapia a una larga lista de pacientes con DA recalcitrantes, éste ha sido bien tolerado, administrando 8-MOP a dosis de 0.5-0.6 mg/kg y exposición a UVA dos horas después, a una dosis de 3-8 J/cm<sup>2</sup>.

Otro trabajo de reciente publicación, acerca de la terapia combinada UVA/UVB con corticoides tópicos, concluye que dicha combinación reduce la dosis total de UVB, así como la duración del tratamiento, pero no influye en la duración de la remisión ni en la frecuencia de efectos secundarios<sup>198</sup>.

La fototerapia tiene efectos secundarios a corto plazo, como eritema, dolor, prurito e hiperpigmentación, y a largo plazo, como el fotoenvejecimiento cutáneo y la carcinogénesis cutánea.

Otra fuente de luz no láser denominada "MEL" (no láser *monochromatic excimer light*) con 308 nm hasta ahora utilizado sólo en psoriasis, se presenta como una alternativa útil para formas de DA localizadas<sup>199,200</sup>.

## **D) TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS**

La inexistencia de un tratamiento realmente eficaz ha llevado a algunos investigadores a utilizar "tratamientos alternativos" con el objetivo de intentar el alivio sintomático de estos pacientes. Entre estos "tratamientos", cabe destacar el papel de las hierbas medicinales, ampliamente utilizadas sobre todo en China y Japón con diferentes resultados<sup>201-202</sup>. Algunos autores desaconsejan la utilización de hierbas chinas debido a su potencial hepatotoxicidad, así como por los molestos efectos secundarios que producen a nivel gástrico. Sin embargo, dermatólogos japoneses aconsejan medidas dietéticas combinadas con una hierba medicinal denominada *Kampo*, constituída por raíz de *astragalus*, *liquorice*, *jujube*, *ginseng* y raíz angélica, entre otras, con resultados bastante efectivos<sup>203</sup>.

Más protagonismo cobra la ingesta de suplementos dietéticos con lípidos. Se han hecho estudios con suplementos de aceite de extracto de *Primula nocturna* (rico en ácido linoleico y  $\gamma$ -linolénico, deficientes en estos pacientes), que no mostraron ninguna diferencia clara frente a los suplementos de aceite de borraja, aceite de oliva, aceite de pescado, ni frente a la combinación de ambos<sup>204,205,206,207</sup>. Parece ser que, desde el punto de vista lipídico, lo realmente importante es la composición en términos cualitativos y no cuantitativos, siendo eficaces aquellos compuestos con un contenido equimolar de ceramidas, colesterol y ácidos grasos libres.

En términos más anecdóticos, destacamos el papel de la hipnoterapia, la biorretroalimentación y la realización de masajes corporales<sup>208</sup>, difundidos por otros sectores.

Finalizamos este apartado mencionando el papel de la inmunoterapia en el tratamiento de la DA, aunque un trabajo muy recientemente publicado concluye su inutilidad en la DA<sup>209</sup>. Sin embargo, otros autores reivindican su puesto como un escalón seguro y eficaz para estos pacientes<sup>210,211</sup>.

## 8. Características climáticas de Granada

Granada se sitúa en la zona más central de las Cordilleras Béticas (cordilleras de origen alpídico), aspecto que la dotará de un relieve característico. Su principal sistema montañoso está representado sin duda por Sierra Nevada, dotada con las cimas más altas de toda la Península Ibérica: Mulhacén con 3481 metros y Veleta con 3392 metros, al igual que once picos montañosos más con una altura superior a los 3000 metros y que van a convertir a Granada en una de las provincias de mayor altitud media<sup>212</sup>.

Granada comprende un total de 12531 Km<sup>2</sup>, de los cuales más del 95% van a superar los 400 metros sobre el nivel del mar.

La principal característica del clima granadino es su variedad, explicada en parte por su emplazamiento inmediato al Mediterráneo y por su diversidad morfológica y orográfica. Tales aspectos determinan el denominado "clima mediterráneo".

Granada, al igual que Andalucía en su conjunto, forma parte de la "España seca", término atribuido a las zonas que reciben menos de 600 litros de lluvia anuales. No obstante, existen algunas islas de humedad, que coinciden en su mayoría con las zonas más montañosas, como por ejemplo Sierra Nevada, donde anualmente se registran precipitaciones que rebasan los 600 metros.

Granada destaca sobre todo por dos aspectos: escasez pluvial y sequedad estival. La escasez de lluvias alcanza su grado máximo en los meses de Julio y Agosto, hecho que, sumado a las altas temperaturas de estos meses, vá a traducirse en un bajo índice de humedad, a diferencia de los meses de primavera y otoño, que reciben el 50-75% de las precipitaciones totales anuales. Las precipitaciones tenderán a ser más intensas en los denominados meses equinociales, acumulándose en otoño y primavera entre el 50-75% del total anual de lluvias. Parece que tal

concentración de lluvias se relaciona directamente con los vientos del Atlántico y con las borrascas. En general, las tres cuartas partes de toda la superficie granadina reciben menos de 500 litros de lluvia por año.

Otra característica del clima de Granada son los denominados contrastes de temperatura, representados por inviernos rigurosos con fríos intensos y temperaturas muy elevadas en verano, encontrándose entre las más altas de toda la Península Ibérica.

Existen importantes diferencias climáticas entre las distintas comarcas granadinas, sobre todo entre la Costa y las depresiones interiores, pero también entre aquellas y los grandes macizos montañosos, como Sierra Nevada y La Sagra, aunque con algunas connotaciones diferentes. Representa, por tanto, la Costa Mediterránea (la que se extiende desde La Herradura hasta el Pozuelo) la de mayor temperatura.

Granada llega a alcanzar en verano una de las temperaturas más altas de toda España. La temperatura media anual es de 14,8° C, temperatura que alcanza una amplia amplitud anual entre los - 6.7° C en Enero y los 25,5° C en Agosto. Desataca pues un verano caluroso y seco, con un elevado número de días despejados y sol: 137 durante todo el año, esencialmente en el estío, con 22 en Julio y 20 en Agosto. En invierno, al quedar sometida a la depresión a los vientos del Norte, se alcanzan temperaturas medias inferiores a 10° C en los meses de Noviembre a Marzo y temperaturas mínimas por debajo de 0° C. Totalmente opuesto a lo anterior se encuentra la Costa granadina, dotada de una extensión total de 517,9 Km<sup>2</sup> y que comprende los municipios de Almuñécar, los tres Guájares, Lújar, Itrabo, Jete, Lentegí, Mólvizar, Motril, Otívar, Salobreña y Vélez de Benaudalla. Se convierte así en una de las comarcas de mayor densidad de población.

Al poseer un emplazamiento al pie de la Cordillera Penibética, que ejerce un efecto protector frente a los vientos del Norte, la dotan de un típico clima templado y cálido, considerándose la comarca más soleada de toda la Península Ibérica, con una media anual de 3000 horas de sol, 138 días despejados al año y sólo 62 días de lluvia. Presenta dos conjuntos diferentes,

claramente diferenciados: el Occidental, que comprende desde el cabo Sacratif a la Herradura, representando lo que sería la costa en su sentido más estricto, y El Oriental, situado entre Calahonda y el Pozuelo.

En la Costa del Sol dominan las altas temperaturas, con una media anual de 17,6° C en Motril (12,4° C en Enero y 24,3° C en Agosto) y la ausencia de heladas y nieves. Las temperaturas medias mínimas son en Enero y Diciembre, con 7,7° C y 8,2° C de media, respectivamente.

El verano costero es muy caluroso, aunque no tanto como en zonas del interior, con cifras de hasta 39,1° C de media en Agosto. Cielos despejados y temperaturas suaves contrastan con una aridez extrema, con un registro de 315 litros de agua en Motril y 320 en Albuñol, cifras escasas y mal distribuidas, con 35 días de lluvias en invierno y primavera y sólo 3 días en verano.

Motril destaca por poseer un invierno húmedo y un estío seco (con meses que registran menos de 30 litros de precipitaciones). Tal escasez de lluvia tiene que superar la fuerte evaporación que sufre Motril por sus elevadas temperaturas.

Se considera a la Costa del Sol como a la comarca más soleada de la Península y de Europa, con más de 3000 horas de sol, 138 días despejados y sólo 62 días de lluvia anuales.

Otro aspecto importante del clima granadino son las heladas, que llegan a afectar a buena parte del territorio, que sufrirá temperaturas inferiores a 0° C, sobre todo en los meses de Diciembre, Enero y Febrero. Estas nevadas son más intensas en las zonas más montañosas, donde llegan a permanecer incluso más de 200 días, hasta pasado el mes de Mayo, momento en que la nieve inicia su fusión y comienza a desvanecerse.

La vegetación granadina también resulta determinante en su climatología, predominando las formaciones arbustivas y arborescentes. Serán vegetaciones con hojas duras, preparadas para soportar la sequía y conseguir el máximo aprovechamiento de las aguas subterráneas. Destacan por encima de todas, la encina y el alcornoque. La encina prevalece en el

interior y el alcornoque en la zona de la Alpujarra baja, Tejeda y Almirajara. En las zonas más montañosas, además de la encina y el alcornoque, destacan el pino carrasco o de Alepo, mientras que en las zonas más costeras lo típico es encontrar plantas de caña de azúcar, algodón, banano, caqui y chirimoyo.

Granada se divide en las siguientes comarcas:

- La Alpujarra
- La Costa
- El Valle de Lecrín
- El Temple
- El Marquesado
- El Altiplano
- La Vega de Granada
- El Poniente Granadino
- Los Montes

Dentro de la comarca de La Costa encontramos los siguientes núcleos urbanos, clasificados en dos categorías: con playa e interior tal y como exponemos a continuación.

#### **Núcleos Urbanos con Playa:**

- La Herradura
- Almuñécar
- Salobreña
- Motril
- Calahonda
- Castell de Ferro
- La Rábida

#### **Núcleos Urbanos de Interior:**

- Otívar
- Jete
- Lenteja

- Los Guájares
- Itrabo
- Molvizar
- Vélez Benaudalla
- Gualchos

## Capítulo II

# JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

---

## 1. Justificación

Como es conocido, la DA y otras enfermedades inmunoalérgicas se relacionan con una etiología de tipo multifactorial, consideración que nos introduce de pleno en el terreno de la Epidemiología, ya que mediante sus aportaciones, esta disciplina permite incorporar nuevos conocimientos para una mejor comprensión de un problema que interesa estudiar, fundamentalmente mediante la aclaración de factores de riesgo, prevalencia, etc.

Por otra parte, la relación e implicación de nuestro grupo de trabajo con el Proyecto ISAAC, animan a seguir trabajando en líneas de investigación dirigidas precisamente a profundizar en el conocimiento de estas enfermedades. De hecho, el Estudio Internacional sobre el Asma y Enfermedades Alérgicas (ISAAC), en su fase 1, define los siguientes objetivos: 1) Definir la prevalencia y gravedad del asma, DA y rinitis en niños que viven en diferentes poblaciones, y hacer comparaciones entre países. 2) Obtener mediciones basales para la valoración de la tendencia futura en la prevalencia y gravedad de estas enfermedades. 3) Proporcionar un marco para posterior investigación etiológica con relación a los factores que afectan a estas enfermedades, de tipo genético, de estilo de vida, de ambiente y de cuidados médicos.

La ubicación de nuestro Servicio en Granada, con una peculiaridad medioambiental que la hace distinta incluso al resto de las provincias de Andalucía, fue un claro aliciente que nos motivó para continuar trabajando en esta interesante línea de investigación. Además, la alta prevalencia de DA existente (no en vano es la enfermedad cutánea más frecuente en la infancia) nos motivó a realizar este estudio con el objetivo de conocer aproximadamente la situación existente en nuestra capital, dado que hasta la fecha no ha sido realizado ningún estudio sobre la prevalencia de DA en nuestra provincia.

Por otro lado, la conocida influencia que el clima ejerce en muchas enfermedades cutáneas, nos animó a plantear también, como hipótesis de trabajo, el comparar nuestros resultados en la costa con los del interior de la capital (con notables diferencias climáticas entre ambas regiones), para verificar si tal influencia se manifiesta en los escolares de 6-7 y 13-14 años de ambas zonas.

## 2. Objetivos

Planteamos las siguientes hipótesis de trabajo:

### **HIPÓTESIS PRINCIPAL:**

- Estimar la prevalencia y gravedad de la dermatitis atópica en niños de 6-7 años y 13-14 años de la provincia de Granada, a partir de una muestra representativa.

### **HIPÓTESIS OPERATIVAS:**

- Realizar un análisis mediante la aplicación de encuestas validadas, de la prevalencia de los síntomas de la DA en Granada capital y costa.
- Analizar si existen diferencias en cuánto a la prevalencia, comparando las zonas costeras con el interior de la capital.

**Capítulo III**  
**MATERIAL Y MÉTODOS**

---

## **1. Diseño del estudio**

Para estudiar la prevalencia de dermatitis atópica en la infancia y adolescencia se ha utilizado un diseño observacional descriptivo transversal de base escolar.

## 2. Selección de la muestra

El estudio fue inicialmente aprobado por la Comisión de Ética e Investigación del Hospital Clínico Universitario "San Cecilio" de Granada, mediante la solicitud de los correspondientes permisos que fueron requeridos a los Delegados de las Consejerías de Salud y Educación.

La población de estudio es el alumnado de 6 ó 7 años y el de 13 ó 14 años de Granada. Una vez concedidos los permisos, se ha procedido a contacto telefónico con los Directores de todos los colegios de Granada y provincia, con el propósito de concertar una cita con los profesores y, finalmente, con los padres de los alumnos incluidos en este rango de edades. Se les comunicó a los directores de los centros elegidos, la importancia del estudio, así como la posible relevancia de los resultados, ya que se pretendía conocer la prevalencia de dermatitis atópica en Granada capital y provincia y analizar diferencias en cuánto a la prevalencia obtenida entre niños escolarizados en zonas costeras con respecto a niños del interior, con el compromiso de comunicar a los padres los resultados obtenidos tras la finalización de nuestro estudio.

La unidad de muestreo utilizada fueron los colegios públicos y privados dependientes del Ministerio de Educación y Ciencia de la provincia de Granada, que tuvieran escolarizados niños con los rangos de edad comprendidos entre 6-7 y 13-14 años (grupo de edades del estudio ISAAC I). Dichos centros fueron elegidos de forma aleatoria a nivel de Granada y provincia.

El tamaño de muestra fue calculado en base al total de niños (diferenciados en cuanto al sexo) censados en Granada y provincia, de edades comprendidas entre 6-7 y 13-14 años, rango de edades objeto de nuestro estudio. Dichos datos del censo fueron obtenidos a través de la página *web* del INE<sup>213</sup> (Instituto Nacional de Estadística). La muestra es representativa según edad y está formada por 381 alumnas y alumnos. Este

tamaño de muestra proporciona error global de  $\pm 3,85\%$  sobre estimaciones de prevalencia de dermatitis de un 20%, considerando un nivel de significación del 0,05.

Se ha proporcionado una carta informativa donde figuraba una autorización que debía ser firmada por los padres de los niños de la muestra ó, en su defecto, por sus respectivos tutores. A la semana de la entrega de dicha carta, los niños de 13-14 años autorizados por sus padres rellenarían el cuestionario validado en el estudio ISAAC y se recogerían los cuestionarios de los niños de 6-7 años, debidamente cumplimentados por sus padres. Al cabo de varios días, se efectuaría una segunda visita a los colegios para dar la oportunidad de participar a los niños que se encontrasen ausentes en nuestra visita anterior.

La elección de niños escolarizados fue debido a que éstos son los más accesibles que cualquier otro tipo de población.

El ámbito geográfico ha sido el correspondiente a 3 centros educativos del municipio de Granada y a otros 3 pertenecientes a dos municipios de la costa granadina (Motril y Almuñécar), mientras que el ámbito temporal ha sido de octubre a diciembre de 2005.

### 3. Instrumentos de medición

Como instrumento de medición, se ha utilizado el "cuestionario central para dermatitis" que el estudio ISAAC utilizó en su primera fase. Se trata de un cuestionario escrito, cumplimentado directamente por el alumnado de 13-14 años (con previa autorización de los padres). Con respecto al alumnado de 6-7 años, el cumplimiento del cuestionario ha sido efectuado por los padres.

El cuestionario recoge información sobre antecedentes de dermatitis ("alguna vez" y "en los últimos 12 meses"), localización típica de las lesiones, edad de comienzo de la dermatitis (pregunta destinada exclusivamente al alumnado de 6-7 años), desaparición de la dermatitis en los últimos 12 meses, despertar por la noche a causa de la dermatitis y diagnóstico de dermatitis atópica.

A continuación, se transcriben íntegramente dichos cuestionarios:

#### **CUESTIONARIO CENTRAL PARA DERMATITIS**

##### **A - Cuestionario para niños de 6-7 años**

1. ¿Há tenido alguna vez manchas rojas en la piel que pican, y aparecen y desaparecen por lo menos durante seis meses?

**Sí ( )**

**No ( )**

**SI HAS CONTESTADO "NO", POR FAVOR PASA A LA PREGUNTA 7**

2. ¿Há tenido su hijo alguna vez estas manchas que pican en los últimos doce meses?

**Sí ( )**

**No ( )**

**SI HAS CONTESTADO "NO", POR FAVOR PASA A LA PREGUNTA 7**

3. Estas manchas rojas que pican, ¿le han salido alguna vez en estos lugares?
- Pliegues de los codos
  - Detrás de las rodillas
  - Empeine del pie
  - Bajo las nalgas
  - Alrededor del cuello, ojos u orejas
- Sí ( )**  
**No ( )**
4. ¿A qué edad le salieron a su hijo por 1ª vez esas manchas rojas que pican?
- Antes de los 2 años ( )**  
**De 2 a 4 años ( )**  
**5 ó más años ( )**
5. ¿Alguna vez estas manchas han desaparecido completamente en los últimos doce meses?
- Sí ( )**  
**No ( )**
6. ¿Cuántas veces ha tenido su hijo que levantarse por la noche porque esas manchas rojas le picaban, en los últimos doce meses?
- Nunca ( )**  
**< 1 noche por sem ( )**  
**≥ 1 vez por sem ( )**
7. ¿Há tenido su hijo alguna vez eczema ó dermatitis atópica?
- Sí ( )**  
**No ( )**

### **B - Cuestionario para niños de 13-14 años**

1. ¿Has tenido alguna vez manchas rojas en la piel, que pican y aparecen y desaparecen por lo menos durante seis meses?
- Sí ( )**  
**No ( )**

**SI HAS CONTESTADO "NO", POR FAVOR PASA A LA PREGUNTA 6**

2. ¿ Has tenido alguna vez estas manchas rojas, que pican en los últimos doce meses?

**Sí ( )**

**No ( )**

**SI HAS CONTESTADO "NO", POR FAVOR PASA A LA PREGUNTA 6**

3. Estas manchas rojas que pican, ¿te han salido alguna vez en estos lugares?

Pliegues de los codos

Detrás de las rodillas

Empeine del pie

Bajo las nalgas

Alrededor del cuello, ojos u orejas

**Sí ( )**

**No ( )**

4. ¿Alguna vez estas manchas han desaparecido completamente, en los últimos doce meses?

**Sí ( )**

**No ( )**

5. ¿Cuántas veces ha tenido su hijo que levantarse por la noche porque esas manchas rojas le picaban, en los últimos doce meses?

**Nunca ( )**

**< 1 noche por sem ( )**

**≥ 1 vez por sem ( )**

6. ¿ Há tenido su hijo alguna vez eczema ó dermatitis atópica?

**Sí ( )**

**No ( )**

Tal y como hemos comentado en otros apartados de esta tesis, el cuestionario del ISAAC fue validado previamente en varios estudios pilotos, siendo la presente versión española una traducción directa del modelo inglés, utilizado en la primera fase del ISAAC.

En todas las ciudades españolas en donde se ha aplicado, se ha intentado siempre utilizar un formato similar, así como el mismo tipo de letra.

Dada la dificultad para encontrar equivalentes a la palabra inglesa *rash*, se decidió por consenso utilizar el término “manchas rojas que pican”.

- **La pregunta número 1:** Tiene como objetivo diferenciar una dermatitis atópica leve de un eczema no atópico y de otras dermatosis inflamatorias. Fue investigada previamente en un estudio realizado en el Reino Unido, siendo contestada positivamente en el 91% de las dermatitis atópicas, pero tuvo sin embargo sólo una especificidad del 44% en el grupo etario de 5-19 años.
- **La pregunta número 2:** Pretende reducir al máximo los problemas de una posible detección incompleta y selectiva.
- **La pregunta número 3:** Contribuye a incrementar la especificidad de la 1ª pregunta. Obtuvo una especificidad del 81% en el estudio piloto del Reino Unido.
- **La pregunta número 4:** También contribuye a incrementar la especificidad de la 1ª pregunta junto con la anterior; se observó que cuando se tenía en cuenta de forma simultánea tanto la localización típica de áreas flexoras, así como la edad de comienzo antes de los 5 años de edad, la especificidad pasaba de 81% (medida sólo con la pregunta 3) a 92%. Esta pregunta no se incluye en el cuestionario de 13-14 años.
- **Las preguntas números 5 y 6:** Han sido utilizadas como medida de gravedad y de morbilidad de la DA, respectivamente. Por acuerdo

internacional, se consideró como grave a aquella dermatitis atópica que despertaba al niño al menos una vez por semana.

- **La pregunta número 7:** Planteó dudas a los organizadores debido a la variación en la denominación de la enfermedad según la región. No obstante, se supone que el diagnóstico de DA ha sido realizado por un médico.

## 4. Aplicaciones estadísticas

Una vez procesada la información a través de la hoja de cálculo Excel™ de Microsoft Office™ 2000 se exportó al *software* SPSS™ (versión 14.0), con el que se realizó la depuración de los datos, la codificación y etiquetación de las variables y el análisis estadístico.

Para el análisis de las diferencias porcentuales entre las variables de estudio según zona geográfica y edad, se utilizaron tablas de contingencia con el estadístico de  $\chi^2$  (*chi-cuadrado*) de Pearson. En el caso de tener muestra insuficiente se utilizaron pruebas exactas mediante el método de Montecarlo.

Para conocer la asociación entre las categorías de las variables cruzadas se calcularon los residuos tipificados corregidos.

Para asegurar la representatividad de la muestra, además de considerar en el diseño muestral la estratificación por zona (capital o costa) y edad (6-7 ó 13-14 años), se calcularon factores de corrección utilizando como datos poblacionales los del Censo de 2001 (edad año a año de los municipios de Granada, Motril y Almuñécar). Los factores de corrección, en función de las estimaciones a obtener, están representados en las Tablas VI, VII y VIII.

**Tabla VI**  
**Factores de corrección para estimaciones totales**

<b>Zona geográfica</b>	<b>Grupo de edad</b>	<b>Factor de corrección</b>
Granada capital	6-7 años	1,56
	13-14 años	1,42
Granada costa	6-7 años	0,56
	13-14 años	0,53

**Tabla VII**  
**Factores de corrección para estimaciones según zona geográfica**

<b>Zona geográfica</b>	<b>Grupo de edad</b>	<b>Factor de corrección</b>
Granada capital	6-7 años	1,05
	13-14 años	0,96
Granada costa	6-7 años	1,03
	13-14 años	0,98

**Tabla VIII**  
**Factores de corrección para estimaciones según edad**

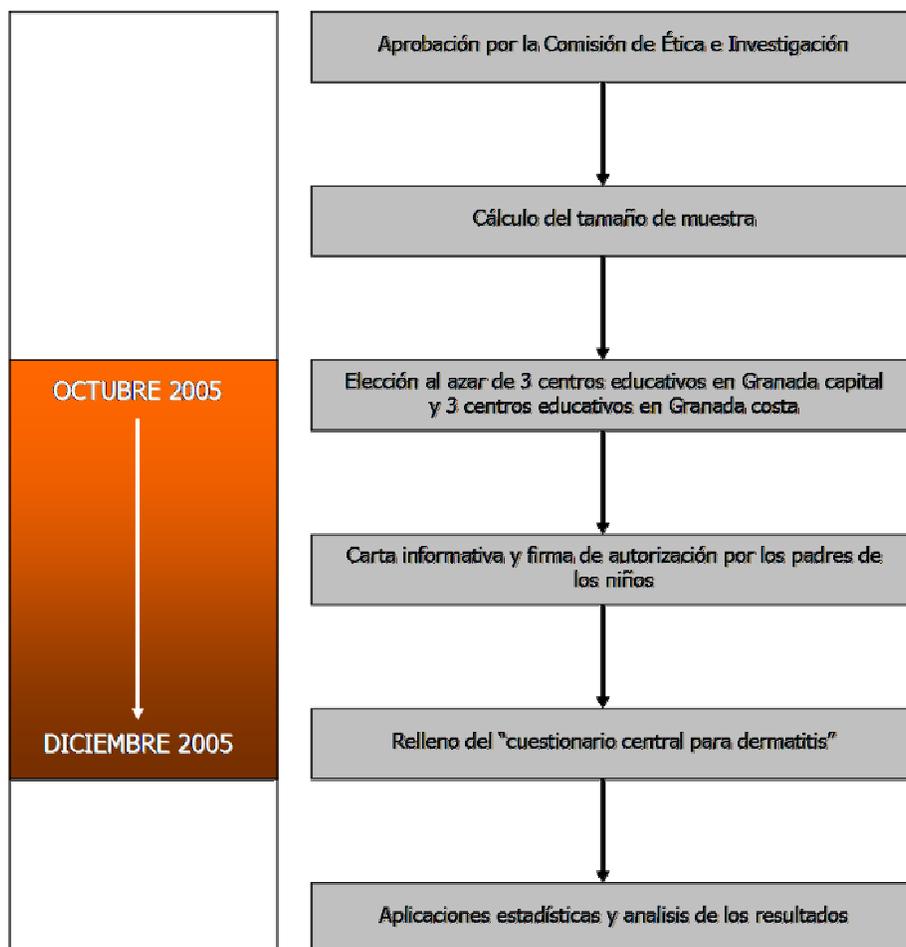
<b>Zona geográfica</b>	<b>Grupo de edad</b>	<b>Factor de corrección</b>
Granada capital	6-7 años	1,5
	13-14 años	1,46
Granada costa	6-7 años	0,54
	13-14 años	0,55

En todo el análisis, se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando  $p \leq 0,05$  y diferencias casi significativas cuando  $0,05 < p \leq 0,1$ .

## 5. Ejecución del protocolo del estudio

El estudio ha sido realizado de acuerdo con el protocolo descrito y resumido en la Figura 2.

**Figura 2**  
**Protocolo del estudio**



**Capítulo IV**  
**RESULTADOS**

---

## 1. Descripción de la muestra

De acuerdo a la metodología descrita, se recogió una muestra compuesta por 381 individuos, de los que un 48,8% son del municipio de Granada y un 51,2% son de la zona costera de la provincia (Motril o Almuñécar). En cuanto a la edad, un 45,4% tienen 6 ó 7 años y un 54,6% tienen 13 ó 14 años (Tabla IX).

**Tabla IX**

**Distribución de la muestra según edad y zona geográfica del centro escolar**

			Edad		Total
			6-7 años	13-14 años	
Zona geográfica	Granada capital	N	83	103	186
		%	44,6	55,4	100
	Granada costa	N	90	105	195
		%	46,2	53,8	100
<b>Total</b>		<b>N</b>	173	208	<b>381</b>
		<b>%</b>	45,4	54,6	<b>100</b>

## 2. Síntomas de dermatitis en escolares granadinos

La prevalencia de "dermatitis alguna vez" entre la población de 6-7 años ó 13-14 años es de un 16,7% (ET=1,93) y, en el caso de "dermatitis en los últimos 12 meses", de un 11,5%. La edad de comienzo de la dermatitis (entre los niños de 6 ó 7 años) fue con una edad menor de 2 años en un 53%, entre 2 y 4 años un 32,3% y con 5 ó más años un 10,4% (Tabla X).

Un 92% de la población de estudio con dermatitis atópica padecida en los últimos 12 meses, tuvo localización típica de las lesiones. Sobre toda la población, este porcentaje de localización típica se dio en un 10,9%. Por otra parte, un 45,3% de esta población aseguró la "desaparición de la dermatitis" en los últimos 12 meses, mientras que un 29,4% afirmó lo contrario (y un 25,3% no supo o no quiso responder). Sobre toda la población este porcentaje de desaparición de la dermatitis se dio en un 7,7%.

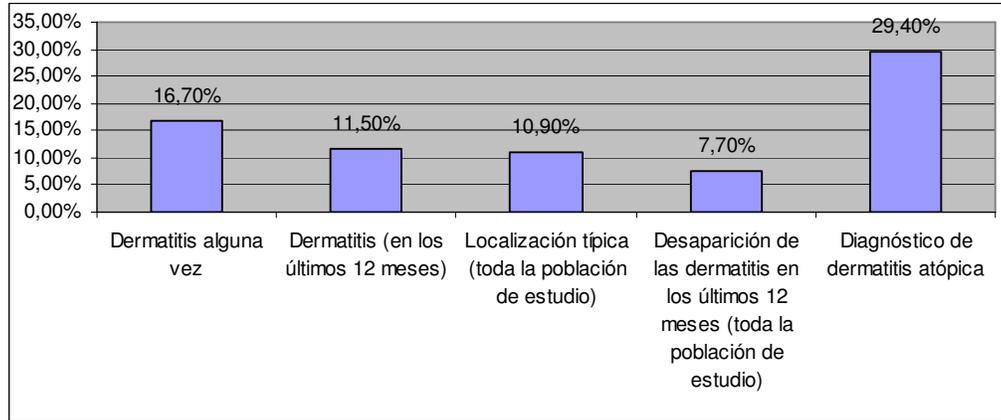
Un 60,7% dijo no despertarse a causa de la dermatitis, mientras que un 11,8% dijo despertarse menos de una vez a la semana y un 2,2% una ó más veces a la semana (un 25,3% no supo o no quiso responder). Sobre toda la población de estudio, un 10,3% dijo no despertarse a causa de la dermatitis, mientras que un 2% dijo despertarse menos de una vez a la semana y un 0,4% una ó más veces a la semana (un 4,3% no supo o no quiso responder esta pregunta).

Finalmente, un 29,4% de la población escolar granadina estudiada afirma tener el diagnóstico de dermatitis atópica.

**Tabla X**  
**Dermatitis en escolares granadinos**

		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Dermatitis alguna vez</b>	No	316	83,0
	Sí	63	16,7
	Perdido	1	0,3
<b>Dermatitis en los últimos 12 meses</b>	No	19	29,7
	Sí	44	68,8
	Perdido	1	1,5
<b>Dermatitis en los últimos 12 meses (referente a toda la población)</b>	No	19	5,0
	Sí	44	11,5
	Perdido	1	0,3
	No dermatitis	317	83,2
<b>Localización típica de dermatitis</b>	No	2	5,5
	Sí	42	92,0
	Perdido	1	2,5
<b>Localización típica de dermatitis (referente a toda la población)</b>	No	2	0,7
	Sí	42	10,9
	Perdido	1	0,3
	No dermatitis	336	88,1
<b>Edad de comienzo (niños de 6-7 años)</b>	< 2 años	13	52,0
	2 a 4 años	8	32,0
	≥ 5 años	3	12,0
	Perdido	1	4,0
<b>Desaparición de la dermatitis en los últimos 12 meses</b>	No	19	29,4
	Sí	29	45,3
	Perdido	16	25,3
<b>Desaparición de la dermatitis en los últimos 12 meses (referente a toda la población)</b>	No	19	5,0
	Sí	29	7,7
	Perdido	16	4,3
	No dermatitis	316	83,0
<b>Despertar por dermatitis atópica en los últimos 12 meses</b>	Nunca	39	60,7
	< 1 vez/semana	8	11,8
	≥ 1 vez/semana	1	2,2
	Perdido	16	25,3
<b>Despertar por dermatitis atópica en los últimos 12 meses (referente a toda la población)</b>	Nunca	39	10,3
	< 1 vez/semana	8	2,0
	≥ 1 vez/semana	1	0,4
	Perdido	16	4,3
	No dermatitis	316	83,0
<b>Diagnóstico de dermatitis atópica</b>	No	268	70,3
	Sí	112	29,4
	Perdido	1	0,3

**Figura 2**  
**Dermatitis en escolares granadinos**



### **3. Síntomas de dermatitis en escolares granadinos según edad**

La tabla XI y la Figura 3 muestran los resultados obtenidos, relacionando los síntomas de dermatitis con la edad de la población de estudio. Se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la prevalencia de dermatitis alguna vez, localización típica, desaparición de la dermatitis en los últimos 12 meses y diagnóstico de dermatitis atópica.

La prevalencia de dermatitis alguna vez entre los niños de 6-7 años fue de un 21,1% (Tabla XI). En el grupo de 13-14 años, la prevalencia ha sido significativamente menor, con un resultado de 12,7% ( $OR_{6-7 \text{ años}} = 1,87$ ; I.C. 95% = [1,08-3,24]). También esta población tiene menor prevalencia de dermatitis en los últimos 12 meses, aunque las diferencias con la población de 6-7 años no sean significativas. Los niños de 13-14 años tienen igualmente menor prevalencia de dermatitis con localización típica (87,2% frente al 95,7% de los niños de 6-7 años, si consideramos los niños con dermatitis en los últimos 12 meses, y 8,3% frente al 13,8%, si consideramos toda la población de estudio). En la población de 6-7 años con dermatitis no se encontraron localizaciones atípicas, aunque sí muestras perdidas, pudiendo afectar ligeramente al resultado de esta variable.

En los niños de 13-14 años se observó menor porcentaje de desaparición de la dermatitis (4,9% frente al 10,8%, si consideramos toda la población de estudio;  $OR_{6-7 \text{ años}} = 5,32$ ; I.C. 95% = [1,48-19,06]), existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de edad. Debe destacarse el alto porcentaje de muestras perdidas entre la población de 6-7 años (36,6%), aspecto que puede afectar al resultado que se ha obtenido para esta variable y a la de despertar a causa de la dermatitis.

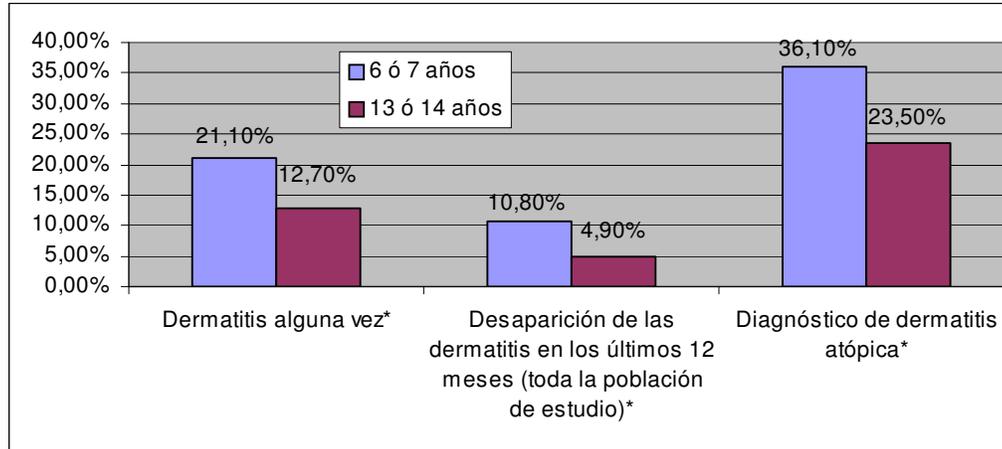
Finalmente, la población con 6-7 años tiene una prevalencia de dermatitis atópica significativamente superior a la de la población con 13-14 años (36,1% frente al 23,5%;  $OR_{6-7 \text{ años}} = 1,85$ ; I.C. 95% = [1,18-2,89]).

**Tabla XI**  
**Dermatitis en escolares granadinos según edad**

		<b>6-7 años</b>	<b>13-14 años</b>
<b>Dermatitis alguna vez*</b>	No	78,3%	87,3%
	Sí	21,1%	12,7%
	Perdido	0,6%	0,0%
<b>Dermatitis en los últimos 12 meses</b>	No	34,2%	33,1%
	Sí	63,2%	76,9%
	Perdido	2,6%	0%
<b>Dermatitis en los últimos 12 meses (referente a toda la población)</b>	No	7,5%	2,9%
	Sí	13,9%	9,6%
	Perdido	0,6%	0%
	No dermatitis	78,0%	87,5%
<b>Localización típica de dermatitis</b>	No	0,0%	12,8%
	Sí	95,7%	87,2%
	Perdido	4,3%	0,0%
<b>Localización típica de dermatitis (referente a toda la población)</b>	No	0%	1,2%
	Sí	13,8%	8,3%
	Perdido	0,6%	0%
	No dermatitis	85,6%	90,4%
<b>Desaparición de la dermatitis en los últimos 12 meses*</b>	No	13,7%	53,1%
	Sí	49,7%	38,6%
	Perdido	36,6%	8,3%
<b>Desaparición de la dermatitis en los últimos 12 meses (referente a toda la población)*</b>	No	3,0%	6,8%
	Sí	10,8%	4,9%
	Perdido	7,9%	1,1%
	No dermatitis	78,3%	87,3%
<b>Despertar por dermatitis atópica en los últimos 12 meses</b>	Nunca	56,6%	66,9%
	< 1 vez/semana	6,9%	19,3%
	≥ 1 vez/semana	0,0%	5,5%
	Perdido	36,6%	8,3%
<b>Despertar por dermatitis atópica en los últimos 12 meses (referente a toda la población)</b>	Nunca	12,3%	8,5%
	< 1 vez/semana	1,5%	2,5%
	≥ 1 vez/semana	0%	,7%
	Perdido	7,9%	1,1%
	No dermatitis	78,3%	87,3%
<b>Diagnóstico de dermatitis atópica*</b>	No	63,3%	76,5%
	Sí	36,1%	23,5%
	Perdido	0,6%	0,0%

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ )

**Figura 3**  
**Dermatitis en escolares granadinos según edad**



#### **4. Síntomas de dermatitis en escolares granadinos según zona geográfica**

La tabla XII y la Figura 4 ilustran los resultados relacionados con la dermatitis según la zona geográfica del centro escolar muestreado, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre la capital granadina y su costa.

Debe señalarse que, en base a los datos obtenidos, la prevalencia de dermatitis es similar entre Granada capital y su costa. Sin embargo, el porcentaje de localizaciones típicas es menor en la costa (83,9% frente al 95,5% de la capital, si consideramos los niños con dermatitis en los últimos 12 meses, y 10,7% frente al 11%, si consideramos toda la población de estudio). El porcentaje de desaparición de la dermatitis en los últimos 12 meses también ha resultado inferior en la costa (36,2% frente al 48,8% de la capital, si consideramos los niños con dermatitis, y 6,1% frente al 8,3%, si consideramos toda la población de estudio).

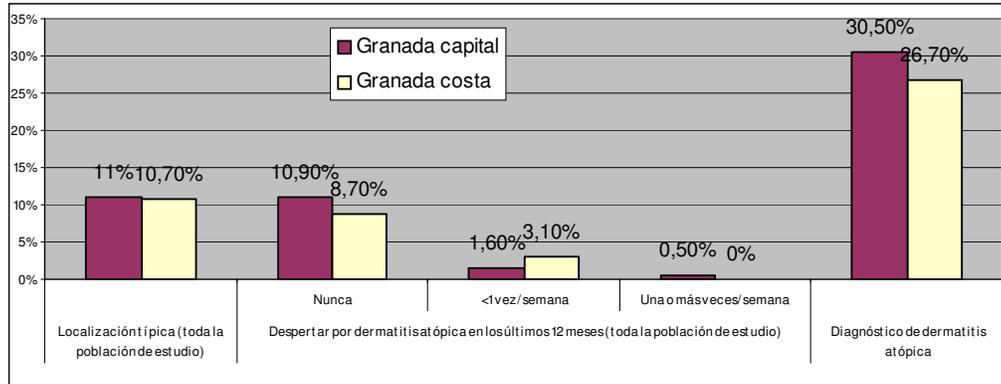
Por último, la edad de comienzo de la dermatitis y el porcentaje de niñas y niños que se despiertan a causa de la dermatitis es mayor en la costa (18,1% frente al 12,4% de la capital, si consideramos los niños con dermatitis, y 3,1% frente al 2,1%, si consideramos toda la población de estudio).

**Tabla XII**  
**Dermatitis en escolares granadinos según zona geográfica**

		<b>Capital</b>	<b>Costa</b>
<b>Dermatitis alguna vez</b>	No	83,0%	83,1%
	Sí	17,0%	15,8%
	Perdido	0,0%	1,1%
<b>Dermatitis en los últimos 12 meses</b>	No	34,4%	19,4%
	Sí	65,6%	74,2%
	Perdido	0%	6,4%
<b>Dermatitis en los últimos 12 meses (referente a toda la población)</b>	No	5,9	3,1%
	Sí	11,5%	11,7%
	Perdido	0%	1,1%
	No dermatitis	82,6%	84,1%
<b>Localización típica de dermatitis</b>	No	4,5%	7,8%
	Sí	95,5%	83,9%
	Perdido	0,0%	8,2%
<b>Localización típica de dermatitis (referente a toda la población)</b>	No	0,5%	1%
	Sí	11%	10,7%
	Perdido	0%	1,1%
	No dermatitis	88,5%	87,2%
<b>Edad de comienzo (niños de 6-7 años)</b>	< 2 años	53,8%	50,0%
	2 a 4 años	38,5%	10,0%
	≥ 5 años	7,7%	20,0%
	Perdido	0,0%	20,0%
<b>Desaparición de la dermatitis en los últimos 12 meses</b>	No	27,9%	33,2%
	Sí	48,8%	36,2%
	Perdido	23,3%	30,6%
<b>Desaparición de la dermatitis en los últimos 12 meses (referente a toda la población)</b>	No	4,7%	5,6%
	Sí	8,3%	6,1%
	Perdido	4,0%	5,2%
	No dermatitis	83,0%	83,1%
<b>Despertar por dermatitis atópica en los últimos 12 meses</b>	Nunca	64,2%	51,3%
	< 1 vez/semana	9,4%	18,1%
	≥ 1 vez/semana	3,0%	0,0%
	Perdido	23,3%	30,6%
<b>Despertar por dermatitis atópica en los últimos 12 meses (referente a toda la población)</b>	Nunca	10,9%	8,7
	< 1 vez/semana	1,6%	3,1%
	≥ 1 vez/semana	0,5%	0%
	Perdido	4,0%	5,2%
	No dermatitis	83,0%	83,1%
<b>Diagnóstico de dermatitis atópica</b>	No	69,5%	72,3%
	Sí	30,5%	26,7%
	Perdido	0,0%	1,1%

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ )

**Figura 4**  
**Dermatitis en escolares granadinos según zona geográfica**



## **5. Síntomas de dermatitis en escolares granadinos según edad y zona geográfica**

La Tabla XIII y la Figura 4 exponen los resultados obtenidos al relacionar los síntomas de dermatitis con la edad y zona geográfica de la población de estudio, observándose, para la población de 6-7 años, diferencias estadísticamente casi significativas en la prevalencia de "dermatitis alguna vez", en la desaparición de la dermatitis y en el diagnóstico de dermatitis atópica entre Granada capital y costa.

La prevalencia de "dermatitis alguna vez" entre los niños de 6-7 años de Granada capital es de un 24,1%, mientras que, en los niños del mismo rango de edad procedentes de Granada costa, es de un 13,3%. Respecto a los de 13-14 años, la prevalencia es de 10,7% en Granada capital y de 18,1% en Granada costa (Tabla XIII). Este comportamiento es similar para la prevalencia de dermatitis en los últimos 12 meses y para el diagnóstico de dermatitis atópica, siendo mayor en Granada capital que en la costa para la población de 6-7 años y menor para la población de 13-14 años.

Considerando toda la población de estudio, el porcentaje de localización típica más alto se dió en los niños de Granada capital con 6-7 años (15,7%), seguido de los de Granada costa con 13-14 años (12,4%).

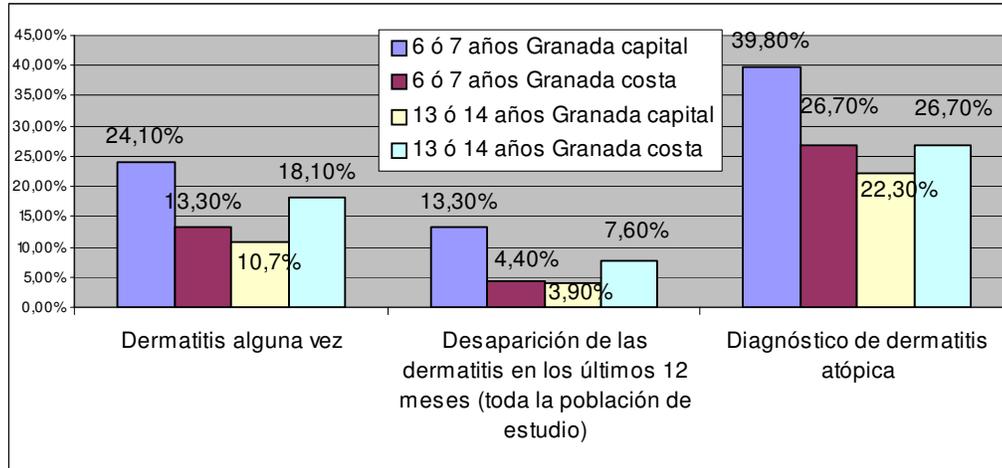
Respecto al resto de variables de estudio, el alto porcentaje de muestras perdidas entre la población de 6-7 años, tanto de Granada capital como de la costa, puede afectar a las estimaciones obtenidas.

**Tabla XIII**  
**Dermatitis en escolares granadinos según edad y zona geográfica**

		6-7 años		13-14 años	
		Capital	Costa	Capital	Costa
<b>Dermatitis alguna vez</b>	No	75,9%	84,4%	89,3%	81,9%
	Sí	24,1%*	13,3%*	10,7%	18,1%
	Perdido	0%	2,2%	0%	0%
<b>Dermatitis en los últimos 12 meses</b>	No	5,0%	16,7%	27,3%	21,1%
	Sí	95,0%	66,6%	72,7%	78,9%
	Perdido	0%	16,7%	0%	0%
<b>Dermatitis en los últimos 12 meses (referente a toda la población)</b>	No	1,2%	2,2%	2,9%	3,8%
	Sí	15,7%	8,9%	7,8%	14,3%
	Perdido	0%	2,2%	0%	0%
	No dermatitis	82,1%	86,7%	89,3%	81,9%
<b>Localización típica de dermatitis</b>	No	0,0%	0,0%	12,5%	13,3%
	Sí	100,0%	80,0%	87,5%	86,7%
	Perdido	0,0%	20,0%	0,0%	0,0%
<b>Localización típica de dermatitis (referente a toda la población)</b>	No	0%	0%	1%	1,9%
	Sí	15,7%	8,9%	6,8%	12,4%
	Perdido	0%	2,2%	0%	0%
	No dermatitis	84,3%	88,9%	92,2%	85,7%
<b>Desaparición de la dermatitis en los últimos 12 meses</b>	No	10,0%	28,6%	63,6%	36,8%
	Sí	55,0%*	28,6%*	36,4%	42,1%
	Perdido	35,0%	42,9%	0,0%	21,1%
<b>Desaparición de la dermatitis en los últimos 12 meses (referente a toda la población)</b>	No	2,4%	4,4%	6,8%	6,7%
	Sí	13,3%*	4,4%*	3,9%	7,6%
	Perdido	8,4%	6,7%	10,7%	3,8%
	No dermatitis	75,9%	84,4%	89,3%	81,9%
<b>Despertar por dermatitis atópica en los últimos 12 meses</b>	Nunca	60,0%	42,9%	72,7%	57,9%
	< 1 vez/semana	5,0%	14,3%	18,2%	21,1%
	≥ 1 vez/semana	0,0%	0,0%	9,1%	0,0%
	Perdido	35,0%	42,9%	0,0%	21,1%
<b>Despertar por dermatitis atópica en los últimos 12 meses (referente a toda la población)</b>	Nunca	14,5%	6,7%	7,8%	10,5%
	< 1 vez/semana	1,2%	2,2%	1,9%	3,8%
	≥ 1 vez/semana	0%	0%	1,0%	0%
	Perdido	8,4%	6,7%	0%	3,8%
	No dermatitis	75,9%	84,4%	89,3%	81,9%
<b>Diagnóstico de dermatitis atópica</b>	No	60,2%	71,1%	77,7%	73,3%
	Sí	39,8%*	26,7%*	22,3%	26,7%
	Perdido	0,0%	2,2%	0,0%	0,0%

\* Diferencias estadísticamente casi significativas (0,05 < p < 0,1)

**Figura 5**  
**Dermatitis en escolares granadinos según edad y zona geográfica**



## 6. Cruces entre variables

A continuación se incluyen algunos resultados producto del cruce entre las variables del estudio.

### 6.1. Dermatitis alguna vez *versus* diagnóstico de dermatitis atópica

El 96,9% de la población que declaró haber tenido "dermatitis alguna vez" tiene diagnóstico de dermatitis atópica, mientras que este diagnóstico ha sido afirmado en el 15,8% de niños que declararon no haber tenido dermatitis (Tabla XIV). El índice *Kappa* sobre el acuerdo observado entre tener o no "dermatitis alguna vez" y el diagnóstico de dermatitis atópica fue moderadamente alto (0,62).

**Tabla XIV**  
**Declaración de dermatitis alguna vez según diagnóstico de dermatitis atópica**

		Diagnóstico de dermatitis atópica		Total
		No	Sí	
Dermatitis alguna vez	No	84,2%	15,8%	100%
	Sí	3,1%	96,9%	100%
Total		70,3%	29,4%	99,7%*

\* 1 caso perdido

La tabla XV muestra los mismos resultados estratificados por grupo de edad. El índice *Kappa* sobre el acuerdo observado, respecto a tener o no "dermatitis alguna vez" y el diagnóstico de dermatitis atópica fue moderadamente alto: 0,61 y 0,62, respectivamente para niños de 6-7 y 13-

14 años). El acuerdo fue casi total cuando dijeron haber tenido "dermatitis alguna vez" (97,2% *versus* 96,3%). Por otro lado, se observa que los niños y niñas de 6-7 años tienen un porcentaje superior de casos que dijeron no tener dermatitis alguna vez y, sin embargo, tienen diagnóstico de dermatitis atópica (20% frente al 12,6% observado en los niños de 13-14 años).

**Tabla XV**  
**Declaración de dermatitis alguna vez según diagnóstico de dermatitis atópica**

Grupo de edad			Diagnóstico de dermatitis atópica	
			No	Sí
6-7 años	Dermatitis alguna vez	No	80,0%	20,0%
		Sí	2,8%	97,2%
	Total		63,7%	36,3%
13-14 años	Dermatitis alguna vez	No	87,4%	12,6%
		Sí	3,7%	96,3%
	Total		76,6%	23,4%

## 6.2. Dermatitis en los últimos 12 meses *versus* diagnóstico de dermatitis atópica

El 95,5% de la población que declaró haber tenido dermatitis en los últimos 12 meses tiene diagnóstico de dermatitis atópica, mientras que este diagnóstico ha sido afirmado en el 20,8% de niños que declararon no haber tenido dermatitis en los últimos 12 meses (Tabla XVI). El índice *Kappa* sobre el acuerdo observado entre tener o no dermatitis en los últimos 12 meses y el diagnóstico de dermatitis atópica fue más bajo que el obtenido para dermatitis alguna vez, siendo de 0,45.

**Tabla XVI**  
**Declaración de dermatitis en los últimos 12 meses según**  
**diagnóstico de dermatitis atópica**

		Diagnóstico de dermatitis atópica		Total
		No	Sí	
Dermatitis en los últimos 12 meses	No	79,2%	20,8%	100%
	Sí	4,5%	95,5%	100%
Total		70,3%	29,4%	99,7%*

\* 1 caso perdido

La tabla XVI muestra los mismos resultados estratificados por grupo de edad. El índice *Kappa* sobre el acuerdo observado, respecto a tener o no dermatitis en los últimos 12 meses y el diagnóstico de dermatitis atópica fue más bajo que el obtenido para dermatitis alguna vez (0,41 y 0,48 para 6-7 años y 13-14 años, respectivamente). El acuerdo fue casi total cuando dijeron haber tenido dermatitis en los últimos 12 meses (95,8% *versus* 95%). Por otro lado se observa, al igual que para la dermatitis alguna vez de la tabla XV, que los niños y niñas de 6-7 años tienen un porcentaje superior de casos que dijeron no tener dermatitis en los últimos 12 meses y, sin embargo, tienen diagnóstico de dermatitis atópica (27% frente al 15,9% observado en los de 13-14 años).

**Tabla XVII**  
**Declaración de dermatitis en los últimos 12 meses según**  
**diagnóstico de dermatitis atópica y grupo de edad**

Grupo de edad			Diagnóstico de dermatitis atópica	
			No	Sí
6-7 años	Dermatitis en los últimos 12 meses	No	73,0%	27,0%
		Sí	4,2%	95,8%
	Total			63,4%
13-14 años	Dermatitis en los últimos 12 meses	No	84,1%	15,9%
		Sí	5,0%	95,0%
	Total			76,6%

### 6.3. Localización típica de la dermatitis *versus* otras variables

Localización no típica de la dermatitis sólo tiene 2 a 3 casos cuando se cruza por despertar, desaparición ó diagnóstico, según las Tablas XVIII, XIX y XX.

**Tabla XVIII**  
**Declaración de localización típica de dermatitis según desaparición**  
**de la dermatitis en los últimos 12 meses**

			Desaparición de la dermatitis en los últimos 12 meses		Total
			No	Sí	
Localización típica de dermatitis en los últimos 12 meses	No	n %	2 66,7%	1 33,3%	3 100,0%
	Sí	n %	13 31,0%	29 69,0%	42 100,0%
Total		n %	15 33,3%	30 66,7%	45 100,0%

**Tabla XIX**

**Declaración de localización típica de dermatitis según despertar por dermatitis en los últimos 12 meses**

			Despertar por dermatitis atópica			Total
			Nunca	<1 noche por semana	≥1 noche por semana	
Localización típica de dermatitis en los últimos 12 meses	No	n %	1 50,0%	0 0%	1 50,0%	2 100,0%
	Sí	n %	34 81,0%	8 19,0%	0 0%	42 100,0%
Total		n %	35 79,5%	8 18,2%	1 2,3%	44 100,0%

**Tabla XX**

**Declaración de localización típica de dermatitis según diagnóstico de dermatitis atópica**

			Diagnóstico de dermatitis atópica		Total
			No	Sí	
Localización típica de dermatitis en los últimos 12 meses	No	n %	1 33,3%	2 66,7%	3 100,0%
	Sí	n %	1 2,4%	40 97,6%	41 100,0%
Total		n %	2 4,5%	42 95,5%	44 100,0%

**Capítulo V**  
**DISCUSIÓN**

---

En el momento actual, asistimos a un incremento de la prevalencia a nivel mundial de enfermedades atópicas ya detectado en la primera fase del estudio ISAAC en 1996, con importantes diferencias entre países<sup>215,216</sup>. Tal incremento ha sido objeto de múltiples intentos de justificación, apostando la mayor parte de autores por una compleja interrelación de variados factores, entre ellos la predisposición genética<sup>217,218</sup>, junto con determinados factores medioambientales y diferentes estilos de vida<sup>219</sup>, ligados fuertemente a un incremento de la polución<sup>220</sup> (más evidente en determinadas áreas industrializadas y zonas con alta densidad de tráfico<sup>221</sup>), disminución de infecciones<sup>222</sup>, así como hábitos dietéticos diversos.

El comportamiento dietético viene siendo estudiado desde los años 30, relacionándose algunas enfermedades inflamatorias cutáneas con un déficit de ácidos grasos omega-6 y con el metabolismo del ácido linoleico<sup>223,224,225,226</sup>.

Tal y como se ha comentado en otros apartados, la falta de una metodología estandarizada, dificulta enormemente el poder realizar comparaciones de prevalencias entre países<sup>227,228,229,230,231,232,233,234</sup>.

Con el objetivo de resolver este problema nace el ISAAC (*Internacional Study of Asthma and Allergy in Childhood*) para estudiar la epidemiología del asma y las enfermedades alérgicas y poseedor de tres fases hasta la fecha, basado en un sencillo cuestionario (traducido a múltiples lenguas), fácilmente aplicable y reproducible y cuya población de interés se centra en escolares, por representar un colectivo de fácil acceso.

Uno de los principales objetivos del ISAAC se centra en conocer la prevalencia y gravedad del asma, rinitis y eczema en niños de distintas poblaciones y hacer comparaciones entre países; por ello la importancia de conocer datos epidemiológicos resulta crucial para poder obtener un mayor conocimiento de los principales factores de riesgo, hábitos, estilos de vida y factores socio-demográficos que nos faciliten un mejor abordaje de esta patología, cuyo notable incremento la convierten en un verdadero problema de salud pública.

## 1. Prevalencia de dermatitis alguna vez

En nuestro estudio, la prevalencia de dermatitis alguna vez encontrada en escolares de 6-7 años de Granada capital fue del 24,1%, mientras que, en la costa granadina (para ese mismo rango de edad), fue del 13,3%. En el caso de adolescentes de 13-14 años de Granada capital, obtuvimos una prevalencia del 10,7%, frente al 18,1% obtenido en la costa granadina en escolares de 13-14 años.

A nivel nacional, comparando con los resultados obtenidos por el grupo ISAAC español en 9 centros<sup>1</sup>, observase una prevalencia media de dermatitis alguna vez del 9,4% para escolares de 13-14 años, con un valor máximo de 10,8% en Cádiz, seguido muy de cerca por Cartagena con 10,5% y un valor mínimo en Castellón, con el 7%. Los resultados obtenidos por nosotros en escolares de 13-14 años en Granada capital (10,7%), serían prácticamente idénticos a los obtenidos en la provincia de Cádiz (10,8%) y también a los observados en Cartagena (10,5%).

Tales resultados objetivados en Cartagena, contrastarían con los encontrados por Martín Fernández-Mayoralas *et al*<sup>235</sup>, en los que siguiendo la metodología del ISAAC, encuentran una prevalencia de dermatitis alguna vez del 7,6%, para escolares de 13-14 años de la ciudad de Cartagena, cifra bastante inferior a la nuestra.

También a nivel nacional, Fuertes Fernández-Espinar *et al*<sup>236</sup>, en su estudio con la metodología del ISAAC, centrado en escolares de 6-8 años de la zona urbana de Huesca, objetivan una prevalencia de dermatitis alguna vez del 11,9%, algo inferior a la obtenida en nuestro estudio en escolares de de 6-7 años de la costa granadina (13,3%).

A nivel internacional, un estudio llevado a cabo por Montefort *et al*<sup>237</sup> en escolares de 13-15 años de la isla de Malta, refiere que la prevalencia de dermatitis alguna vez encontrada fue del 12,8%, no concordante con la objetivada en nuestro estudio, al igual que la hayada en las ciudades suecas

de Linkoping (26,7%) y Estocolmo (23,8%), así como las publicada por Bjorksten *et al*, utilizando la metodología ISAAC en las ciudades finlandesas de Kuopio (23,8%), Helsinki (27%) y en la región de Laponia (28,5%). Estas últimas tienen valores muy superiores a los nuestros, tanto del interior como de la costa en el rango de 13-14 años<sup>238</sup>. Estos resultados podrían justificarse por la conocida teoría higienista (anteriormente comentada) formulada en 1989 por Strachan y cuyo objetivo es justificar el por qué los países con un mayor grado de desarrollo son los que presentan cifras de prevalencia más alta de atopia. Tal teoría también podría justificar los resultados encontrados en la ciudad uzbekistana de Tashkent (5,7%) y en la albanesa de Tirana (2,8%)<sup>238</sup>, que resultaron ser muy inferiores a los encontrados por nosotros en costa e interior en el grupo de 13-14 años. Sin embargo, hemos encontrado cifras de prevalencia de dermatitis alguna vez muy similares a las nuestras (referentes a la población de adolescentes de 13-14 años de Granada capital) en las ciudades alemanas de Münster (13,1%) y Greifswald (11,9%)<sup>239</sup>, así como en las ciudades polacas de Poznan (11,7%) y Cracovia (12,4%) y en la ciudad uzbekistana de Samarkand (11,2%)<sup>238</sup>.

Un estudio turco realizado por Inanir *et al*<sup>240</sup>, siguiendo una metodología no ISAAC, realizado en niños de 6-14 años, obtiene prevalencias de dermatitis alguna vez muy dispares, con cifras que oscilan entre 0,7% atribuido a dermatitis por infecciones fúngicas, un 2,2% en el caso de las atribuidas a escabiosis y un máximo de 12,5 % en el caso de dermatitis atribuidas a queratosis pilar. Estas cifras no serían comparables a las nuestras, ya que nosotros no tenemos desglosadas las cifras de prevalencia de dermatitis alguna vez en distintas enfermedades dermatológicas. Aún así nos ha parecido interesante reseñarlo.

Banac *et al*<sup>241</sup>, en un trabajo ejecutado en niños de 6-7 años y 13-14 años de la región croata de Primorsko-Goranska siguiendo la metodología del ISAAC, obtienen unas cifras de prevalencia de dermatitis alguna vez del 9,2% y del 8,6%, respectivamente, no coincidentes en absoluto con las nuestras. Suponemos que estas diferencias pueden radicar en factores

medioambientales y estilos de vida distintos a los nuestros, que dado que no vienen reflejados en el trabajo, nos es imposible discutir.

En la ciudad rusa de Níkel, Dotterud *et al*<sup>242</sup>, objetivan una prevalencia de dermatitis alguna vez del 10,4% en niños de 7-17 años, pese a la no utilización de una metodología ISAAC, cifra bastante similar a la obtenida por nosotros en Granada capital en escolares de 13-14 años.

Resultados muy similares a los nuestros en escolares de 6-7 años de la costa, son los obtenidos en las ciudades alemanas de Münster (13,6%) y Greifswald (11%)<sup>239</sup>, así como en la ciudad estona de Tallín (15,3%)<sup>238</sup>. Muy parecidos a los resultados obtenidos en Granada capital de ese mismo rango de edad, son aquellos observados en la ciudad sueca de Estocolmo (28,1%)<sup>238</sup>, basados en una metodología ISAAC.

Resultados inferiores a los de nuestro estudio en escolares de 6-7 años, tanto de la costa como del interior, los encontramos en la ciudad polaca de Poznan (9,3%), en la ciudad georgiana de Tbilisi (7%) y en la ciudad albanesa de Tirana (4,9%)<sup>238</sup>. Un resultado sólo discretamente inferior al de Granada capital en el rango de 6-7 años, lo encontramos en el Noreste de Inglaterra por el grupo de Shamssain *et al*<sup>243</sup>.

## **2. Prevalencia de síntomas de dermatitis en los últimos 12 meses**

En nuestro estudio, la prevalencia de síntomas de dermatitis en los últimos 12 meses objetivados en niños de 6-7 años de Granada capital fue del 15,7%, descendiendo en la costa granadina hasta el 8,9% en el grupo de niños de ese mismo rango de edad.

Para el grupo de 13-14 años de Granada capital, la prevalencia de dermatitis en los últimos 12 meses fue del 7,8%, ascendiendo a 14,3% en la costa granadina para escolares de 13-14 años.

El grupo ISAAC español<sup>1</sup> publica los resultados obtenidos en 9 ciudades analizadas (Cartagena, Barcelona, Bilbao, Castellón, Pamplona, Valladolid, Valencia, Cádiz y Almería), encontrando una prevalencia media de síntomas de dermatitis en los últimos 12 meses en escolares de 13-14 años del 6,2%. El valor de prevalencia más alto se objetivó en Cartagena, con un 7,6%, seguido muy de cerca por Cádiz, con un 7,2 %, mientras que el valor mínimo de prevalencia fue observado en Castellón, con un 4,1%. Comparando nuestros resultados con los de estas 9 ciudades, encontramos que nuestra prevalencia de dermatitis en los últimos 12 meses en Granada capital en escolares de 13-14 años (7,8%), resulta prácticamente idéntica a la objetivada en Cartagena (7,6%), mientras que la encontrada en escolares de 13-14 años de la costa granadina (14,3%) duplica a cualquiera de los valores encontrados en las 9 ciudades del estudio ISAAC. Por tanto, esto nos permite afirmar que los adolescentes de 13-14 años de la costa granadina presentan una prevalencia de síntomas de dermatitis en los últimos 12 meses mucho más elevada que cualquiera de las 9 ciudades anteriormente citadas.

Nuestras cifras de prevalencia de dermatitis en los últimos 12 meses en escolares de 13-14 años de la capital granadina (7,8%) también coinciden con las objetivadas en Cartagena por el grupo de Fernández-Mayoralas *et*

*aí*<sup>235</sup>, que, siguiendo una metodología ISAAC, obtiene una prevalencia muy similar a la nuestra (7,6%).

En Huesca, Fuertes-Fernández Espinar<sup>236</sup>, con una metodología ISAAC, obtiene unas cifras de prevalencia actual de síntomas cutáneos del 8,5% en niños de 6-8 años, cifras que resultan muy similares a las encontradas en los escolares de 6-7 años de la costa granadina de nuestro estudio.

A nivel internacional, Banac *et al*<sup>241</sup> obtienen en la región croata de Primorsko-Goranska, siguiendo metodología ISAAC, una prevalencia de dermatitis en los últimos 12 meses del 6,1 % para el grupo de 6-7 años y de 4,8% para el grupo de 13-14 años. Estas cifras resultan totalmente discordantes con las nuestras y por tanto no comparables, sin embargo encontramos una prevalencia de síntomas de dermatitis en los últimos 12 meses de 7,4 % en la ciudad polaca de Poznan (238), así como en la ciudad alemana de Greifswald (8,4%)<sup>235</sup>, porcentajes muy similares a los de escolares de 13-14 años de Granada capital.

En el grupo de 6-7 años de la costa granadina, encontramos resultados casi solapables a los nuestros en la ciudad alemana de Münster (8,2%). Cifras prácticamente idénticas a las obtenidas en Granada capital las observamos en la zona noreste de Inglaterra<sup>243</sup>, donde la prevalencia de síntomas de dermatitis objetivada fue del 15,7%.

Con valores muy superiores a los nuestros, tanto de la costa como del interior en el grupo de 6-7 años, se encuentra la ciudad sueca de Estocolmo (21,9%), mientras que con cifras inferiores de prevalencia de dermatitis en el último año, encontramos a Poznan (6,5%), Kutaísi (6,1%), Tbilisi (5%) y Tirana (4%)<sup>238</sup>.

Mortz *et al*<sup>244</sup> obtiene unos resultados del 6,7% en escolares de 12-16 años de la ciudad danesa de Odense, cifras que resultan algo inferiores a las de nuestros escolares de 13-14 años de Granada capital, al igual que las objetivadas en la ciudad albanesa de Tirana (1,8%), Moscú (3,9%), las ciudades georgianas de Kutaísi (4,6%) y Tbilisi (3,3%) y las uzbekistanas Samarcanda (6,7%) y Tashkent (3,2%), donde los porcentajes encontrados

por Bjorksten *et al*<sup>211</sup> resultan inferiores a los de nuestro estudio, tanto en la costa como en el interior en el rango de 13-14 años. Los citados autores también encuentran en su estudio valores muy superiores a los nuestros en dicho rango de edad, en las ciudades suecas de Linkoping (19,9%) y Estocolmo (17,2%), también en las ciudades finlandesas de Kuopio (17,3%), región de Laponia (21,2%), Helsinki (21,8%) y Turku/Pori (18,6%).

### 3. Prevalencia de dermatitis atópica

En nuestro estudio, la prevalencia de eczema de características atópicas fue del 15,7% para los niños encuestados de 6-7 años y de 6,8 % para los de 13-14 años de Granada capital. En las zonas costeras objeto de nuestro estudio, la prevalencia de eczema atópico fue del 8,9% para los niños de 6-7 años y del 12,4% para los de 13-14 años.

El grupo ISAAC español<sup>1</sup> publica la prevalencia de DA en niños de 13-14 años en 9 ciudades españolas (Cartagena, Barcelona, Bilbao, Castellón, Pamplona, Valladolid, Valencia, Cádiz y Almería), con un valor mínimo del 4,1% en Valencia y un valor máximo en Cartagena del 6,3%, seguido de Almería con una prevalencia del 5,9%<sup>1</sup>.

Nuestra prevalencia para niños de 13-14 años de Granada capital (6,8%), resulta bastante similar a la obtenida en Cartagena, mientras que la prevalencia obtenida en niños de 13-14 años de la costa granadina resulta muy superior (12,4%) a la obtenida en cualquiera de las ciudades del estudio ISAAC español.

Aparentemente, en Granada (capital y costa) existe una alta prevalencia de eczema atópico en niños de 13-14 años, sobre todo en las zonas costeras estudiadas. Por otro lado, sería esperable que la prevalencia de DA fuera más alta en el grupo de 6-7 años, según lo que se conoce sobre la evolución natural de la enfermedad. Sin embargo, las aparentes diferencias de prevalencia encontradas entre los dos grupos etarios no han resultado ser estadísticamente significativas.

A nivel nacional, Fuertes Fernández-Espinar *et al*<sup>236</sup> obtiene una prevalencia de eczema de localización típica de 6,8% en niños de 6-7 años de la ciudad de Huesca, tras la realización de un estudio con una metodología distinta al ISAAC, resultados que discrepan bastante de los obtenidos por nosotros en escolares de 6-7 años de Granada capital (15,7%) y de la Costa (8,9%). Sin embargo, no podemos afirmar que si este autor

hubiese utilizado una metodología y dimensión muestral idéntica a la nuestra, tales diferencias no hubieran existido.

A nivel internacional, Dotterud *et al*<sup>242</sup>, utilizando una metodología diferente a la del ISAAC, obtiene una prevalencia del 15,5 % en niños de 8-17 años de Níquel (Rusia) y zona Ártica, sólo comparables a nuestro estudio en el caso de los escolares de Granada capital de 6-7 años, donde la prevalencia obtenida fue del 15,7%. También encontramos cifras de prevalencia de DA muy similares a las nuestras de la capital granadina en escolares de 6-7 años del Noreste de Inglaterra (13,8%)<sup>243</sup>, al igual que ocurre en las ciudades alemanas de Münster y Greifswald<sup>239</sup> y en la ciudad de Hong-Kong<sup>245</sup>. En estas ciudades, las prevalencias objetivadas de eczema en localizaciones típicas resultan ser muy similares a las obtenidas por nosotros en la costa granadina, con cifras de 7,1% y 9,1% en las ciudades alemanas y de 9,2 % en la ciudad china.

Con resultados muy parecidos a los encontrados por nosotros en la costa granadina para el grupo de 6-7 años, se sitúa la prevalencia de DA de la ciudad letona de Riga (7,9%) y de la polaca de Cracovia (8,6%)<sup>238</sup>, mientras que, con porcentajes muy inferiores a los nuestros, tanto en la costa como en el interior, encontramos a las ciudades chinas de Urumqi (2,8%) y Pekín (2%), a tenor de los resultados publicados por el grupo de trabajo de Zhao *et al*<sup>245</sup>, seguidor de la metodología ISAAC.

En este último campo, se puede comprobar que la prevalencia en áreas geográficas tan dispares no puede ser atribuible exclusivamente a variables climáticas y socio-económicas. Probablemente, el aspecto multifactorial de la constitución atópica y el análisis de cada uno de elementos que la constituyen, podrían esclarecer mejor las diferencias.

Por otra parte, también podría ser de interés conocer, en estos lugares descritos, la prevalencia de otras enfermedades con el mismo mecanismo fisiopatológico, como podría ser el asma bronquial, la rinitis y/o la conjuntivitis alérgica.

Banac *et al*<sup>241</sup>, utilizando la metodología ISAAC en dos muestras diferentes de 6-7 años y 13-14 años de niños de la región de Primorsko-Goranska (Croacia), obtiene una prevalencia del 5,4% y del 3,4%, respectivamente, resultados no concordantes en absoluto con los nuestros.

Prevalencias muy superiores a las nuestras son las obtenidas en Singapur por Tay *et al*<sup>246</sup> en niños de 7, 12 y 16 años, que serían del 22,7, 17,9 y 21,5 %, respectivamente, pese a la utilización de una metodología distinta a la del ISAAC. Sin embargo, si resultan mas similares a las nuestras la prevalencia obtenida en Turquía por Inanir *et al*<sup>240</sup> en niños de 6-14 años, con un resultado del 6,8 %, prácticamente solapable al obtenido en nuestro grupo de 13-14 años del interior de Granada capital (6,8%).

Marks *et al*<sup>247</sup>, en su estudio con metodología no ISAAC, llevado a cabo en niños de primaria y secundaria del Estado de Victoria en Australia, obtienen prevalencias muy elevadas y no comparables a las nuestras en niños de 7-9 años, con unas cifras de prevalencia globales del 18,7% y también, en el caso de niños de 13-15 años, con una prevalencia de DA del 15,4%.

Algo mas similares a las nuestras son las obtenidas por Dotterud *et al*<sup>242</sup> en niños de 7-17 años de la región de Níkel (Rusia), que, sin utilizar una metodología ISAAC, encuentra una prevalencia del 7,9%, similar a la obtenida en nuestro estudio para niños de 13-14 años de Granada capital (6,8%) .

Casi solapables a nuestra prevalencia en el interior para niños de 13-14 años, son las encontradas por Kim *et al*<sup>248</sup> en su estudio llevado a cabo en varias regiones coreanas, con una prevalencia de eczema atópico del 6,7% en escolares de la ciudad de Chunchon y del 6,5% para escolares de la misma edad pertenecientes a la ciudad de Seoul.

Yamada *et al*<sup>249</sup> obtiene una prevalencia de DA en niños de 13-14 años de la ciudad brasileña de São Paulo del 12,5 %, prácticamente idéntica a la nuestra obtenida en escolares de 13-14 años de la costa granadina (12,4%). De igual forma ocurre en la ciudad finlandesa de Kuopio (14,5%) y

en la sueca de Estocolmo (14,8%), donde Bjorksten *et al*<sup>238</sup> encuentra prevalencias de DA muy parecidas a las nuestras en la costa granadina para el grupo de escolares de mayor edad. Este grupo de trabajo también objetiva prevalencias muy similares a las de nuestro estudio en la capital granadina en la ciudad estona de Tallín (6,8%), en la rumana de Cluj (6,3%) y en la letona de Riga (5,9%).

Prevalencias de DA muy elevadas son las observadas por Remes *et al*<sup>250</sup> en niños de 13-14 años, utilizando una metodología ISAAC en cuatro ciudades finlandesas: Kuopio, Helsinki, Turku y Pori, con unas cifras de prevalencia de eczema atópico del 15, 19, 16 y 18% respectivamente, no concordantes con las nuestras. También resultan ser muy superiores, tanto en la costa como en el interior, las objetivadas en Laponia (18,6%) por Bjorksten *et al*<sup>238</sup>.

Sugiura *et al*<sup>251</sup>, en un estudio sin metodología ISAAC realizado en escolares japoneses, obtiene prevalencias en niños de 5-6 años del 24% y en adolescentes de 13-15 años del 14 %, cifras que prácticamente duplican a las objetivadas por nosotros y por tanto no comparables.

En Zagreb, el grupo de trabajo coordinado por Stipic-Markovic<sup>252</sup>, siguiendo una metodología ISAAC, determina la prevalencia de DA en escolares de 10 años, obteniendo unas cifras de 7,8%, que podrían asemejarse a las obtenidas por nosotros en niños de 13-14 años de Granada capital.

Trás seguir una metodología ISAAC, el grupo de trabajo de Bjorksten *et al*<sup>238</sup>, concluyen que las ciudades de Poznan, Kutaísi, Tbilisi y Tirana, presentan cifras de prevalencia de DA inferiores a las de nuestro estudio tanto en la costa como en el interior, objetivables en ambos grupos de edad, con los siguientes resultados:

- Poznan (Polonia): 5,2% (6-7 años) y 5,1% (13-14 años).
- Kutaísi (Georgia): 5,2% (6-7 años) y 2,8% (13-14 años)
- Tbilisi (Georgia): 4% (6-7 años) y 2,2 % (13-14 años)
- Tirana (Albania): 3,2% (6-7 años) y 1% (13-14 años)

A modo de conclusión, teniendo en cuenta la variación a nivel mundial de los síntomas de DA para adolescentes de 13-14 años publicada por el grupo ISAAC mundial<sup>20</sup>, podemos decir que nuestros resultados obtenidos en dicho rango de edad (6,8% en Granada capital y 12,4% en la costa), podrían ser comparados de la siguiente forma:

- 1) Con valores de prevalencia de eczema atópico similares a los de nuestro estudio en el grupo de 13-14 años de Granada capital, encontramos a Portugal, India, Corea del sur, México y Uzbekistán.
- 2) Valores similares a los objetivados en la costa granadina, los tenemos en Italia, Brasil, Malasia y Thailandia.
- 3) Prevalencia de DA inferior a las nuestras en el grupo de 13-14 años son las hayadas en Albania, China, Indonesia, Taiwán, Irán y Rusia.
- 4) Prevalencias de DA superiores a las nuestras, se encuentran en Finlandia, Reino Unido, Suecia, Irlanda y Nueva Zelanda.

## 4. Prevalencia de eczema crónico

La estimación de la prevalencia de eczema crónico corresponde a la pregunta "desaparición de la dermatitis en los últimos 12 meses", que se utilizó como medida de cronicidad de la enfermedad con dos posibles interpretaciones:

- Porcentaje de escolares que contestaron "sí" a la pregunta del cuestionario (niños que afirmaron que su dermatitis había desaparecido en los últimos 12 meses).
- Porcentaje de respuestas negativas encontradas (niños que afirmaron que su dermatitis no había desaparecido en los últimos 12 meses), porcentaje que se corresponde con la prevalencia de eczema crónico.

A continuación expondremos nuestros resultados de ambas formas.

En nuestro estudio, el porcentaje de escolares con desaparición de la dermatitis en los últimos 12 meses, basado en los que contestaron "sí" a la pregunta del cuestionario, fue del 13,3%, en el caso de escolares de 6-7 años de Granada capital, y del 4,4% en la costa, mientras que en adolescentes de 13-14 años, dicha prevalencia en la capital alcanzó el 3,9%, ascendiendo al 7,6% en la costa.

Tal y como comentábamos más arriba, otra manera de exponer estos resultados obtenidos es en base al porcentaje de respuestas negativas contestadas, cifras que se corresponderían con la prevalencia de eczema crónico, con los siguientes resultados. La prevalencia de eczema crónico en escolares de 6-7 años fue del 2,4% en la capital y del 4,4% en la costa. En adolescentes de 13-14 años, la prevalencia fue del 6,8 en la capital % y del 6,7% en la costa.

A nivel nacional, el estudio ISAAC español<sup>1</sup> publica sus resultados basándose en el porcentaje de respuestas positivas, con una prevalencia media del 5,1%, alcanzándose un valor máximo en Cartagena del 5,9%,

seguido muy de cerca de Valencia, con una prevalencia del 5,8%, y un valor mínimo en Castellón del 3,6%. Nuestra prevalencia de desaparición de dermatitis en los últimos 12 meses en la costa, resulta ser superior (7,6%) a cualquiera de las 9 ciudades del estudio ISAAC, mientras que los resultados obtenidos en la capital (3,9%), se asemejarían bastante a los resultados de Castellón (3,6%) y Pamplona (4,5%) para los escolares de 13-14 años.

Los resultados publicados en Huesca por Fuertes Fernández-Espinar<sup>236</sup> en escolares de 6-8 años, expresados en forma de prevalencia de eczema crónico, fueron del 6,3%, muy superior al obtenido en nuestros escolares de similar rango tanto de la costa como del interior.

A nivel internacional, Goh *et al*<sup>253</sup>, en Singapur, encuentran una prevalencia de eczema crónico del 12 %, tanto en el grupo de 6-7 años como en el de 12-15 años (edades objeto de su estudio), cifra muy superior a las encontradas por nosotros. Algo similar ocurre en adolescentes de 13-14 años (tanto de la costa como del interior), donde el porcentaje de desaparición de dermatitis en los últimos 12 meses, fue muy superior al nuestro en las ciudades suecas de Linkoping (16,6%) y Estocolmo (15,3%), las ciudades finlandesas de Kuopio (15,6%), región de Laponia (18,9%), Helsinki (18,7%) y Turku/Pori (15,9%) (238). También encontramos cifras muy inferiores a las nuestras en el grupo de mayor edad, en la ciudad polaca de Cracovia (1,9%), la albanesa de Tirana (1%), la georgiana de Tbilisi (2,3%) y la uzbequistanesa de Tashkent (2,6%).

Porcentajes de desaparición de dermatitis muy similares a las nuestras de Granada capital en adolescentes de 13-14 años, las encontramos en Moscú (4%) y en la ciudad georgiana de Kutaísi (3,1%) y muy parecidos a los de la costa los observamos en la ciudad rumana de Cluj (7,4%), en Tallín (8,4 %) (238) y en Múnster (8,1%)<sup>239</sup>. En el caso del grupo de menor edad, hemos encontrado resultados similares a los obtenidos en la costa en Greiswald (3,4%)<sup>239</sup>, Poznan (5%), Kutaísi (4%), Tbilisi (4%) y Tirana (4,8%), mientras que cifras muy superiores tanto a las de la costa como a las del interior, las encontramos en Estocolmo (19,3%)<sup>238</sup>.

## 5. Prevalencia de dermatitis atópica diagnosticada

La prevalencia de DA diagnosticada en Granada capital fue del 39,8% para escolares de 6-7 años, con un discreto descenso en la costa al 26,7% para escolares de la misma edad. Sin embargo, en el caso de los escolares de 13-14 años de la capital, obtuvimos una prevalencia de DA diagnosticada del 22,3% frente a un 26,7% obtenido en adolescentes de 13-14 años de la costa granadina.

Comparándonos con otros estudios a nivel nacional, la prevalencia media de DA diagnosticada por el grupo ISAAC español<sup>1</sup>, fue del 10,3%, con un valor máximo en Valencia del 15% y un valor mínimo en Castellón del 6,8%. Como podemos observar, nuestras prevalencias de DA diagnosticadas en adolescentes de 13-14 años tanto del interior como de la costa parecen ser bastante superiores a las cifras obtenidas en cualquiera de las 9 ciudades del grupo ISAAC español, por tanto Granada (capital y costa) presenta una prevalencia de DA diagnosticada aparentemente muy elevada frente al resto de ciudades españolas. Respecto a este último supuesto, creemos que existen varias posibles explicaciones:

- 1- Existencia de un posible sobrediagnóstico de la enfermedad, basado en la intervención de personal médico no especializado o personal no médico.
- 2- Existencia de factores de confusión relacionados con la pequeña dimensión de la muestra y de las distintas fuentes informadoras (los padres en el grupo de 6-7 años y los propios adolescentes en el caso de 13-14 años).
- 3- Existencia de factores climáticos atribuibles a Granada capital (elevada amplitud térmica) y costa (escasez pluvial) que podrían interferir sobre el estado de hidratación cutánea y su función barrera, favoreciendo la penetración de alérgenos ambientales y el desarrollo de enfermedades atópicas.

También a nivel nacional, nuestros resultados resultan muy superiores a los encontrados en Huesca por el grupo de Fuertes Fernández-Espinar<sup>236</sup> en niños de 6-8 años, donde la prevalencia de DA diagnosticada fue del 8,3%.

A nivel internacional, encontramos resultados muy inferiores a los nuestros en Singapur (12%)<sup>253</sup>, en ambos grupos de edad. En 2 ciudades alemanas<sup>239</sup>, los resultados también han sido muy inferiores a los nuestros en escolares de 5-8 años (14,7% en Münster y 9,9% en Greifswald) y de 12-15 años (10,6% en Münster y 5,9% en Greifswald), así como los objetivados en la ciudad estona de Tallín (11,2% en el grupo de 6-7 años y 13,4% en el de 13-14 años)<sup>238</sup>, en la ciudad letona de Riga (5,5% en el grupo de 6-7 años y 5,4% en el de 13-14 años), en la ciudad georgiana de Kutaisi (4,7% en el grupo de 6-7 años y 1,8% en el de 13-14 años) y en la ciudad albana de Tirana (1,5% en el grupo de 6-7 años y 1,3% en el de 13-14 años), seguidores todos de la metodología ISAAC.

Resultados muy superiores a los nuestros en adolescentes de 13-14 años, tanto de la costa como del interior, los encontramos en las ciudades suecas de Linköping (46,9%) y Estocolmo (48,8 %) <sup>238</sup>.

Resultados prácticamente idénticos a los obtenidos por nosotros en el grupo de 6-7 años de la costa, los encontramos en el Nordeste de Inglaterra<sup>243</sup> por el grupo de Shamsain *et al*, con una prevalencia de DA diagnosticada del 27,8%. Idénticos son también los resultados obtenidos en las ciudades polacas de Cracovia (20,8%) y Poznan (19,4%). En Estocolmo (35,7%)<sup>238</sup> también se observó un resultado muy similar al nuestro en escolares de 6-7 años de Granada capital.

También muy similares a las nuestras, pero en adolescentes de 13-14 años, tanto de la costa como del interior, son los encontrados Kuopio (22,8%), Laponia (24,1%), Helsinki (25,9%) y Turku/Pori (23,6%)<sup>238</sup>.

Nos llama la atención la discordancia encontrada en nuestro estudio entre la prevalencia de DA (basada en la localización típica de la dermatitis) y la prevalencia de DA diagnosticada (basada en un diagnóstico realizado por

un médico). Por ejemplo, la prevalencia de DA en 6-7 años en Granada capital fue del 15,7%, mientras que la prevalencia de DA diagnosticada en el mismo rango de edades fue del 39,8%, observándose este hallazgo tanto en la costa como en adolescentes de 13-14 años. Esta discordancia nos lleva a plantearnos que en Granada pudiera existir un sobrediagnóstico de DA cuya razón pudiera estar en el hecho de que muchos de estos diagnósticos fuesen realizados por personal no médico ó por médicos no familiarizados con la enfermedad, atribuyendo el diagnóstico de cualquier "mancha roja en la piel" a una DA. Pensamos que también pudiera interferir un factor de confusión atribuible al pequeño tamaño muestral utilizado.

## **6. Despertar por dermatitis en los últimos 12 meses**

En nuestro estudio, los resultados obtenidos referentes a la gravedad de la DA basada en el número de veces que el niño precisó levantarse por la noche, se resumen de la siguiente manera:

El 14,5% de los niños de 6-7 años de Granada capital, manifestó no haber tenido que levantarse nunca por la noche a causa del picor, mientras que en la costa el porcentaje descendió al 6,7%.

El 1,2% de los escolares de la capital de dicho grupo, expresó haberse levantado menos de 1 vez por semana, ascendiendo dicho porcentaje al 2,2% en las zonas costeras.

El 0% de los encuestados de 6-7 años, tanto de la costa como del interior, manifestó no haberse tenido que levantarse por lo menos 1 vez por semana.

En el caso de los adolescentes de 13-14 años, el 7,8% del grupo de la capital, no precisó levantarse nunca por la noche, alcanzando un 10,5% en la costa.

El 1,9 % de los escolares de Granada capital, tuvieron que levantarse menos de 1 vez por semana, ascendiendo hasta el 3,8 %, en el caso de los escolares encuestados de la costa.

El 1% de los encuestados de la capital de dicho grupo, manifestó haberse levantado por lo menos 1 vez por semana, mientras que dicho porcentaje en la costa fue del 0%.

A modo de conclusión, observamos que tanto en el grupo de 6-7 años como en el de 13-14 años, predominan las formas más leves de DA, tanto en el interior como en la costa, apreciándose en el grupo de 13-14 años unos porcentajes nada despreciables de formas moderadas (levantarse menos de 1 vez por semana), con valores mayores en la costa (3,8%) que en el interior (1,9%). Pese al claro predominio de las formas más leves en ambos

grupos de edad, señalamos que la frecuencia de formas moderadas en adolescentes de 13-14 años, se observan con mayor frecuencia, sobre todo en la costa.

A nivel nacional, nuestros resultados coinciden con los del grupo ISAAC español<sup>1</sup>, donde predominaron las formas más leves en las 9 ciudades, con una prevalencia media de 5,3%, alcanzándose un valor máximo en Valencia, donde el 7,9% de los escolares de 13-14 años, manifestó no haber tenido que levantarse nunca, seguido de Barcelona con un 7,8%, objetivándose los porcentajes más bajos en Valladolid con un 4%, Castellón con 4,1% y Almería con 4,2%. Nuestro porcentaje de escolares de la capital que refirieron no haber tenido que levantarse nunca a causa del picor, coincide con el observado en Barcelona, mientras que el de la costa (10,5%), resulta superior al encontrado en cualquiera de las ciudades del estudio.

A nivel internacional, nuestros resultados coinciden con los encontrados en Singapur por Tay *et al*<sup>246</sup>, donde la mayoría de las formas de DA encontradas se corresponden con formas leves-moderadas, utilizando como medida de gravedad la extensión de la superficie corporal afectada en escolares de 7, 12 y 16 años.

También coinciden con nosotros Sugiura *et al*<sup>251</sup>, donde en su estudio realizado en escolares japoneses de, respectivamente, 5-6 años, 7-9 años, 10-12 años, 13-15 años y 16-18 años, predominan las formas leves en el 85% de los casos, considerando como medida de gravedad (al igual que en Singapur), el porcentaje de superficie cutánea afectada.

En el australiano estado de Victoria, predominan sin embargo las formas moderadas, seguidas de las leves, representando las formas severas sólo una pequeña minoría de casos, a tenor de los datos publicados por Marks *et al*<sup>247</sup>, donde se utiliza como parámetro de gravedad el tipo de tratamiento realizado en escolares de 4-6 años, 7-9 años, 10-12 años, 13-15 años y 16-18 años.

No concuerdan con nuestros resultados los encontrados en las ciudades alemanas de Münster y Greifswald<sup>239</sup>, donde parecen predominar formas más moderadas en los dos rangos de edades, expresadas solamente como “despertar 1 vez por semana”, valor límite utilizado en nuestro cuestionario para diferenciar las formas moderadas de las severas.

Bjorksten *et al*<sup>238</sup>, observan en su estudio que en el caso de escolares de 6-7 años, las formas más severas de DA se observan precisamente en las ciudades de mayor prevalencia de eczema atópico, como Estocolmo y Riga (Letonia) y las formas más leves parecen corresponder a las ciudades donde la prevalencia es menor, como la ciudad polaca de Poznan, las ciudades georgianas de Kutaísi y Tbilisi y la ciudad albanesa de Tirana.

## **7. Comparación de la prevalencia de dermatitis atópica entre grupos etarios**

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en cuanto a la pregunta de "dermatitis alguna vez" (21,1% *versus* 12,7%) en los grupos de 6-7 y 13-14 años, respectivamente. A modo de recordatorio, el objetivo de esta pregunta era diferenciar una dermatitis atópica de otras dermatosis no inflamatorias y eczemas no atópicos, pese a su baja especificidad.

En cuanto a las preguntas destinadas a incrementar la especificidad de la pregunta anterior (dermatitis en los últimos 12 meses y localización típica de dermatitis atópica), no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

Referente a la pregunta de "desaparición de la dermatitis en los últimos 12 meses", utilizada como medida de cronicidad de la enfermedad, hemos obtenido también diferencias estadísticamente significativas (10,8% *versus* 4,9%) en los grupos de 6-7 y 13-14 años, respectivamente.

No presentaron, sin embargo, significación estadística los resultados de las preguntas "despertar por dermatitis atópica" (utilizada como marcador de gravedad de la enfermedad), mientras que en la última pregunta del cuestionario "diagnóstico de dermatitis atópica", las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas (36,1% *versus* 23,5%) en los grupos de 6-7 y 13-14 años, respectivamente. Se supone, que referente a esta pregunta, el diagnóstico de dermatitis atópica ha sido hecho por un médico y que los padres de los niños (en el caso de 6-7 años) ó los propios niños (los de 13-14 años) lo han oído mencionar.

Las diferencias estadísticamente significativas encontradas en las preguntas de dermatitis alguna vez, diagnóstico de DA y eczema crónico, son congruentes con la literatura y con la afirmación de que la dermatitis atópica mejora con la edad.

Nuestros resultados coinciden con los encontrados por Banac *et al*<sup>241</sup> en la región croata de Primorsko-Goranska, donde las cifras más altas de síntomas cutáneos, correspondieron al grupo de menor edad. También coinciden con nosotros Sugiura *et al*<sup>251</sup> en su trabajo realizado en escolares japoneses, en el que observan claramente el descenso de DA a medida que pasan los años, comparando distintos grupos etarios a lo largo de 20 años de seguimiento. Estos autores no utilizan una metodología ISAAC, ya que el diagnóstico de DA lo establecen en base a la aplicación de los criterios de Hanifin y Rajka. Tal descenso en similar rango de edad es objetivado por Saeki *et al*<sup>254</sup>, también en la población japonesa de ocho ciudades (Hokkaido, Iwate, Tokio, Gifu, Osaka, Hiroshima, Kochi y Fukuoka), con significación estadística.

En consonancia con nuestros resultados se encuentra también Kim *et al*<sup>248</sup>, con resultados de prevalencia mayores en los grupos etarios más bajos de tres ciudades coreanas (Seoul, Chunchon y Ulsan), en su comparación realizada en escolares de respectivamente 6-8, 10-12 y 16-18 años.

Coincidimos también con datos australianos de Marks *et al*<sup>247</sup> donde el diagnóstico de DA basado en el examen clínico resultó ser mayor en los niños de menor edad (4-9 años).

No coinciden con nosotros otros autores como Yamada *et al*<sup>249</sup>, al encontrar resultados superiores en niñas de 13-14 años de la ciudad brasileña de São Paulo, al comparar con el grupo de 6-7 años.

Discordancia respecto a nuestro estudio es objetivada por Goh *et al*<sup>253</sup>, con cifras de prevalencia de síntomas cutáneos más altas en el grupo de mayor edad (12-15 años) de adolescentes de Singapur. Otros autores, como Tay *et al*<sup>246</sup>, discrepan de nosotros al no objetivar en escolares de Singapur una mejoría de los síntomas con la edad, encontrando cifras de prevalencia mayores en el grupo de 16 años respecto al de 12 años.

## 8. Comparación de la prevalencia de dermatitis atópica entre zonas geográficas

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las preguntas del cuestionario en ambos grupos de edad. A pesar de ello, en el grupo de 6-7 años, las diferencias han sido casi significativas ( $0,05 < p \leq 0,1$ ) en las preguntas "dermatitis alguna vez", "desaparición de la dermatitis en los últimos 12 meses" y "diagnóstico de DA". Así, el 24,1% de los niños de 6-7 años de Granada capital han tenido dermatitis alguna vez frente al 13,3% de la costa granadina. El 13,3 % de los escolares de 6-7 años de la capital han contestado de forma afirmativa a la pregunta "desaparición de la dermatitis en los últimos 12 meses", frente al 4,4% de la costa. El 39,8% de los niños de 6-7 años de la capital, fueron diagnosticados de DA alguna vez, frente al 26,7% de la Costa.

Parece que en nuestro estudio, las diferencias climáticas entre costa e interior son claramente superadas por factores genéticos y constitucionales, capaces de explicar la ausencia de significación estadística en ninguna de las preguntas del cuestionario.

A diferencia de nosotros, Montnemery *et al*<sup>215</sup> encuentra en su estudio una asociación estadísticamente significativa en cuanto a la prevalencia de eczema, con unas cifras mayores en los habitantes de la costa de Malmöe (Suecia) que aquellos que residen en el interior. También discrepan de nuestros resultados los objetivados por Duhme *et al*, al comparar la ciudad costera de Greifswald con la de Münster<sup>239</sup>, esta última situada en el interior y situadas ambas en Alemania. Su estudio refleja diferencias estadísticamente significativas a favor de la ciudad de Munster (interior), en las preguntas de "localización típica", "desaparición de la dermatitis en los últimos 12 meses" y en la de "diagnóstico de DA" en los dos grupos etarios estudiados (5-8 años y 12-15 años). Diferencias significativas a favor de la

ciudad de Münster también se observaron en la pregunta de "dermatitis alguna vez", pero sólo en el grupo de 5-8 años.

Pese a la influencia de los factores medioambientales en la DA, nos llama la atención los pocos trabajos encontrados en la literatura que comparan costa e interior, existiendo sin embargo más estudios que comparan otros factores medioambientales, como área rural *versus* urbana, destacando desde trabajos que no encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la prevalencia de DA entre distritos urbanos y rurales, a trabajos recientes que sí que las encuentran a favor de la vivienda en zona urbana, en ciudades tan diferentes como Jimma (Etiopía)<sup>255</sup> ó Seoul (Corea)<sup>248</sup>. En el caso de Seoul, esta mayor prevalencia de DA en áreas urbanas se corresponde con los grupos de edad más bajos (6-8 años), invirtiéndose a favor de la vivienda en zonas rurales (Chunchon, Corea) a partir de los 10 años.

Varios autores hacen referencia a la influencia de vivir en áreas industriales, encontrando prevalencias más bajas en las áreas industrializadas frente a las que no lo son (caso de las ciudades industriales de Níkel en Rusia<sup>242</sup> ó Ulsan en Corea<sup>248</sup>).

## 9. Cruces entre variables

Nos ha parecido relevante incluir algunos resultados producto del cruce entre algunas variables del estudio. Conforme a los resultados de las tablas XIV a XX, se han cruzado entre sí las siguientes variables:

- 1- Dermatitis alguna vez y diagnóstico de dermatitis atópica
- 2- Dermatitis en los últimos 12 meses y diagnóstico de dermatitis atópica
- 3- Localización típica y desaparición de la dermatitis en los últimos 12 meses
- 4- Localización típica y despertar por dermatitis en los últimos 12 meses
- 5- Localización típica y diagnóstico de dermatitis atópica

De estos resultados, nos parece interesante discutir lo que respecta a los dos primeros cruces, teniendo en cuenta que los demás han conducido a un número de casos insuficiente para obtener relevancia.

### 9.1. Cruce entre dermatitis alguna vez y diagnóstico de dermatitis atópica

El 96,9% de la población que declaró haber tenido dermatitis alguna vez tiene diagnóstico de dermatitis atópica, mientras que dicho diagnóstico se objetiva en el 15,8% de la población que declaró no haber tenido dermatitis alguna vez. La concordancia observada y analizada mediante el índice estadístico *Kappa* es moderadamente elevada (0,62). Estos resultados apuntan para una situación de posible sobrediagnóstico de DA efectuado por personal sanitario en la población estudiada, hecho ya sospechado durante la etapa inicial de discusión de los resultados (comparación de prevalencia de localización típica con diagnóstico de dermatitis atópica).

Teniendo en cuenta que la fuente informadora ha sido distinta en ambos grupos etarios (padres en el grupo de 6-7 años y niños en el de 13-14 años), nos ha parecido importante analizar una posible influencia de tal

diferencia de fuentes en la concordancia entre ambas respuestas. Así, según la tabla XV, la concordancia ha sido casi total cuando dijeron haber tenido dermatitis alguna vez (97,2% y 96,3%, respectivamente en los grupos de 6-7 y 13-14 años). Por otro lado, se observa que niños y niñas de 6-7 años tienen un porcentaje superior de casos que dijeron no tener dermatitis alguna vez, teniendo diagnóstico de DA (20% frente al 12,6% observado en el grupo de 13-14 años). Sin embargo, a pesar de estas ligeras diferencias, el índice *Kappa* ha sido prácticamente igual en ambos grupos (0,61 y 0,62, respectivamente en el grupo de 6-7 y 13-14 años). Por eso concluimos que no parece existir una influencia aparente de la fuente informadora en la concordancia entre respuestas.

## **9.2. Cruce entre dermatitis en los últimos 12 meses y diagnóstico de dermatitis atópica**

El 95,5% de la población que declaró haber tenido dermatitis en los últimos 12 meses, tiene diagnóstico de DA, mientras que dicho diagnóstico se objetiva en el 20,8% de la población que declaró no haber tenido dermatitis en los últimos 12 meses. El índice *Kappa* obtenido ha sido más bajo que el verificado en el cruce anterior (0,45). Podemos sospechar que el porcentaje elevado de niños que declararon no haber tenido dermatitis en los últimos 12 meses pero tienen diagnóstico de DA, se debe a que una parte importante de esos niños tendrán posiblemente una historia no reciente de dermatitis (más de 12 meses).

También hemos efectuado este cruce de forma separada por grupos etarios, verificándose una concordancia casi total en los niños que han afirmado haber tenido dermatitis en los últimos 12 meses y han declarado tener diagnóstico de DA (95,8% y 95%, respectivamente en el grupo de 6-7 y 13-14 años). Por otro lado, se observa que el porcentaje de niños de 6-7 años que declararon no tener dermatitis en los últimos 12 meses y sin

embargo tienen diagnóstico de DA es superior a lo que ocurre en el grupo de 13-14 años (27% y 15,9%, respectivamente). Considerando que, según la evolución conocida de la enfermedad, es menos probable encontrar DA activa en el grupo de 13-14 años frente al de 6-7 años, estos resultados parecen un poco paradójicos, ya que la concordancia entre estas respuestas ha sido más baja en el grupo de 6-7 años (índice *Kappa* de 0,41 frente a 0,48 verificado en el grupo de 13-14 años). Resulta difícil explicar este hallazgo, pero podemos sospechar de la posible influencia que tiene la distinta fuente informadora entre grupos, así como de la existencia de factores de confusión, como por ejemplo el número relativamente limitado de sujetos de la muestra.

**Capítulo VI**  
**CONCLUSIONES**

---

1. El impacto que el estudio ISAAC ha tenido acerca del conocimiento de la prevalencia de DA a nivel mundial, animó la realización de nuestro proyecto en Granada capital y costa, utilizando este protocolo validado y fiable, permitiéndonos comparar nuestros resultados con los obtenidos en otros trabajos realizados con idéntica metodología.
2. La DA ha resultado ser más prevalente en niños de 6-7 años que en los adolescentes de 13-14 años, concordando con la tendencia de la enfermedad a mejorar con la edad.
3. No se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de DA en la población de capital y la población de la costa, sin embargo considerando sólo el grupo de 6-7 años residente en la capital, la prevalencia objetivada de síntomas cutáneos ha resultado ser mayor.
4. Las formas predominantes de la enfermedad han sido las formas leves en todos los grupos estudiados en cuanto a edad y zona geográfica.

**Capítulo VII**  
**BIBLIOGRAFIA**

---

1. Kefei K, Polster A, Nedorost T, Stevens S, Cooper K. Dermatitis atópica. In: Dermatología. Bologna J, Jorizzo J, Rapini R (eds). Madrid: Elsevier, 2004;199-214
2. Jaffe R. Atopic dermatitis. Prim Care 2000;27:503-513
3. Willian R. On cutaneous diseases. London: Johnson; 1808
4. Besnier E. Première note et observations préliminaires pour servir d'introduction à étude des prurigos diathésiques. Ann Dermatol Syphiligraphie 1892;634-648
5. Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. J Immunol 1923;8:163-192
6. Hill LW, Sulzberger MB. Evolution of atopic dermatitis. Arch Derm 1935;32:451-463
7. Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physico-chemical properties of reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. J Immunol 1966;97:75-85
8. Johanson SG, Bennich H. Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. Immunology 1967;13:381-394
9. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic eczema. Acta Dermatovener 1980;92:44-47
10. Bisgaard H. The Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood (COPSAC): design, rationale, and baseline data from a longitudinal birth cohort study. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;93:381-389

11. Weiland SK, Husing A, Strachan DP, Rzehak P, Pearce N. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup Environ Med* 2004;61:609-615
12. Rajka G. *Essential Aspects of Atopic Dermatitis*. Berlin: Springer-Verlag; 1989
13. Schultz-Larsen F, editor. The prevalence of atopic dermatitis. Proceedings of the International Symposium on Atopic Dermatitis; 2001 Sep 29-30; Portland, Oregon, United States of America, 2001
14. Sugiura H, Umemoto N, Deguchi H, Murata Y, Tanaka K, Sawai T, et al. Prevalence of childhood and adolescent atopic dermatitis in a Japanese population: Comparison with the disease frequency examined 20 years ago. *Acta Derm Venereol* 1998;78:293-294
15. Benn CS, Wohlfahrt J, Aaby P, Westergaard T, Benfeldt E, Michaelsen KF, et al. Breastfeeding and risk of atopic dermatitis by parental history of allergy during the first 18 months of life. *Am J Epidemiol* 2004;160:217-223
16. Bradley M, Soderhall C, Luthman H, Wahlgren CF, Kockum I, Nordenskjold M. Susceptibility *loci* for atopic dermatitis on chromosomes 3, 13, 15, 17 and 18 in Swedish population. *Hum Mol Genet* 2002;11:1539-1548
17. Soderhall C, Bradley M, Kockum I, Luthman H, Wahlgren CF, Nordenskjold M. Analysis of association and linkage for the interleukin-4 and interleukin-4 receptor b;alpha; regions of Swedish atopic dermatitis families. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1199-1202

18. Schultz LF. Genetic epidemiology of atopic dermatitis. In: Williams HC, editor. *Atopic Dermatitis: The epidemiology, causes and prevention of atopic eczema*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. p. 113-124
19. Garcia Algar O, Pichini S, Basagana X, Puig C, Vall O, Torrent M, et al. Concentrations and determinants of NO<sub>2</sub> in homes of Ashford, UK, and Barcelona and Menorca, Spain. *Indoor Air*. 2004;14:298-304
20. Kramer MS, Guo T, Platt RW, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Collet JP, et al. Does previous infection protect against atopic eczema and recurrent wheeze in infancy? *Clin Exp Allergy* 2004;34:753-756
21. Benn CS, Melbye M, Wohlfahrt J, Bjorksten B, Aaby P. Cohort study of sibling effect, infectious diseases, and risk of atopic dermatitis during first 18 months of life. *BMJ* 2004;328:1223
22. ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *The Lancet* 1998;35:1225-1232
23. Verlato G, Corsico A, Villani S, Cerveri I, Migliore E, Accordini S, et al. Is the prevalence of adult asthma and allergic rhinitis still increasing? Results of an Italian study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1232-1238
24. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1989;144:50-54
25. Shaw RA, Crane J, Pearce N, Burgess CD, Bremmer K, Woodman K, et al. Comparison of a video questionnaire with the IUATLD written questionnaire for measuring asthma prevalence. *Clin Exp Allergy* 1992;22:561-568

26. Lai CK, Chan JK, Chan A, Wong G, Ho A, Choy D, et al. Comparison of the ISAAC video questionnaire (AVQ3.0) with the ISAAC written questionnaire for estimating asthma associated with bronchial hyperreactivity. *Clin Exp Allergy* 1997;27:540-5
27. Grupo ISAAC España. Proyecto ISAAC: La necesidad de colaboración internacional. *An Esp Pediatr* 1994;40:3-4
28. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martínez F, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8:483-491
29. Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, Cookson WOC, von Mutius E, Strachan DP and the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase II Study Group. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 2004;24:406-412
30. García-Marcos Álvarez L, Martínez Torres A, Batlles Garrido J, Morales Suárez-Varela M, García Hernández A, Escribano Montaner A. Internacional Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase II: metodología y resultados de participación en España. *An Esp Pediatr* 2001;55:400-405
31. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:10-16
32. Grupo ISAAC Español. Prevalencia de síntomas sugestivos de rinitis alérgica y de dermatitis atópica en adolescentes (Estudio ISAAC España). *An Esp Pediatr* 1999;51:369-376

33. Salome CM, Peat JK, Britton WJ, Woolcock AJ. Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian school children. Relation to respiratory symptoms and diagnosed asthma. *Clin Allergy* 1987;17:271-281
34. Burney PG, Laitinen LA, Huckauf H, Tattersfield AE, Chinn S. Validity and repeatability of the IUATL Bronchial Symptoms Questionnaire: an international comparison. *Eur Resp J* 1989;2:940-945
35. Clifford RD, Radford M, Howell JB, Holgate ST. Prevalence of respiratory symptoms among 7 and 11 year old children and association with asthma. *Arch Dis Child* 1989;64:1118-1125
36. Jenkins MA, Clarke JR, Carlin JB, Robertson CF, Hopper JL, Dulton MF. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. *Int J Epidemiol* 1996;25:609-616
37. Leung D, Eichenfield L, Boguniewicz M. Atopic dermatitis (atopic eczema). In: Freedberg I, Eisen A, Wolf K, Austen K, Goldsmith L, Katz S, eds. *Dermatology in General Medicine*, 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2003: 1180-1194
38. Giustizieri ML, Mascia F, Frezzolini A, De Pita O, Chinni LM, Giannetti A, et al. Keratinocytes from patients with atopic dermatitis and psoriasis show a distinct chemokine production profile in response to T cell-derived cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:871-877
39. Pastore S, Fanales-Belasio E, Albanesi C, Chinni LM, Giannetti A, Girolomoni G. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor is

overproduced by keratinocytes in atopic dermatitis. Implications for sustained dendritic cell activation in the skin. *J Clin Invest* 1997;99:3009-3017

40. He JQ, Chan-Yeung M, Becker AB, Dimich-Ward H, Pare P, et al. Genetic variants of the IL13 and IL4 genes and atopic diseases in at-risk children. *Genes Immun* 2003;4:385-389

41. Rafatpanah H, Bennett E, Pravica V, McCoy MJ, David TJ, Hutchinson IV, et al. Association between novel GM-CSF gene polymorphisms and the frequency and severity of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:593-598

42. Bitoun E, Micheloni A, Lamant L, Bonnart C, Tartaglia-Polcini A, Cobbold C, et al. LEKTI proteolytic processing in human primary keratinocytes, tissue distribution and defective expression in Netherton syndrome. *Hum Mol Genet* 2003;12:2417-2430

43. Kabesch M, Carr D, Weiland SK, von Mutius E. Association between polymorphisms in serine protease inhibitor kazal type 5 and asthma phenotypes in a large German population sample. *Clin Exp Allergy* 2004;34:325-327

44. Kato A, Fukai K, Oiso N, Hosomi N, Murakami T, Ishii M. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in the Japanese population. *Br J Dermatol* 2003;148:665-669

45. Cookson WO, Ubhi B, Lawrence R, Abecasis BR, Walley AJ, Cox HE, et al. Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet* 2001;27:372-373

46. Bradley M, Soderhall C, Luthman H, Wahlgren CF, Kockum I, Nordenskjold M. Susceptibility loci for atopic dermatitis on chromosomes 3, 13, 15, 17 and 18 in a Swedish population. *Hum Mol Genet* 2002;11:1539-1548
47. Lee YA, Wahn U, Kehrt R, Tarani L, Businco L, Gustafsson D, et al. A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. *Nat Genet* 2000;26:470-473
48. Cookson WO. The genetics of atopic dermatitis: strategies, candidate genes and genome screens. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S7-9
49. Soderhall C, Bradley M, Kockum I, Luthman H, Wahlgren CF, Nordenskjold M. Analysis of association and linkage for the interleukin-4 and interleukin-4 receptor b alpha regions in Swedish atopic dermatitis families. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1199-1202
50. Hosomi N, Fukai K, Oiso N, Kato A, Ishii M, Kunimoto H, et al. Polymorphisms in the promoter of the interleukin-4 receptor alpha chain gene are associated with atopic dermatitis in Japan. *J Invest Dermatol* 2004;122:843-845
51. Vasilopoulos Y, Cork MJ, Murphy R, Williams HC, Robinson DA, Duff GW, et al. Genetic association between an AACC insertion in the 3'UTR of the stratum corneum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2004;123:62-66
52. Blanco Quirós A, Díaz Castella JM, Balañá Vilanova M, Valveny Llobet N. Factores de riesgo y prevalencia familiar de la dermatitis atópica en España (estudio ELIHO). *An Pediatric (Barc)*. 2005;63:480-488

53. Megan M, Moore MD, Sherryl L, Rifas-Shiman MPH, Rich-Edwards J, Kleinman K, et al. Perinatal Predictors of Atopic Dermatitis occurring in the first six months of life. *Pediatrics* 2004;113:468-474
54. Ruiz RG, Kemeny DM, Price JF. Higher risk of infantile atopic dermatitis from maternal atopy than from paternal atopy. *Clin Exp Allergy* 1992;22:762-766
55. Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, Weiss ST, Gold DR. Parental history and the risk for childhood asthma: does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:176-181
56. Gurkan F, Davutoglu M, Bicili M, Dagli A, Haspolat K. Asthmatic children and risk factors at a province in the southeast of Turkey. *Allergol Immunopathol* 2002;30:25-29
57. Chhabra SK, Gupta CK, Chhabra P, Rajpal S. Prevalence of bronchial asthma in schoolchildren in Delhi. *J Asthma* 1998;35:291-296
58. Martinez FD. Maternal risk factors in asthma. *Ciba Found Symp* 1997;206:233-239
59. Williams H, Robertson C, Stewart A. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:125-138
60. Schultz Larsen F, Diepgen T, Svensson A. The occurrence of atopic dermatitis in Northern Europe: an international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:760-764

61. Xu B, Jarvelin MR, Hartikainen AL, Pekkanen J. Maternal age at menarche and atopy among offspring at the age of 31 years. *Thorax* 2000;55:691-693
62. Xu B, Jarvelin MR, Pekkanen J. Prenatal factors and occurrence of rhinitis and eczema among offspring. *Allergy* 1999;54:829-836
63. Golding J, Peters TJ. The epidemiology of childhood eczema: I. A population based study of associations. *Pediatric Perinat Epidemiol* 1987;1:67-79
64. Janumpally SR, Feldman SR, Gupta AK, Fleischer AB. In the United States, blacks and Asian/Pacific Islanders are more likely than whites to seek medical care for atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2002;138:634-637
65. Williams HC, Pembroke AD, Forsdyke H, Boodoo G, Hay RJ, Burney PGJ. London-born black Caribbean children are at increased risk of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:212-217
66. Noble WC. Carriage of *Staphylococcus aureus* and beta haemolytic streptococci in relation to race. *Acta Derm Venereol* 1974;54:403-405
67. Sugino K, Imokawa G, Maibach HI. Ethnic difference of stratum corneum lipid in relation to stratum corneum lipid in relation to stratum corneum function. *J Invest Dermatol* 1993;100:594
68. Worth RM. Atopic dermatitis among Chinese infants in Honolulu and San Francisco. *Hawaii Med J* 1962;22:31-35
69. Godfrey KM, Barker DJP, Osmond C. Disproportionate fetal growth and raised IgE concentration in adult life. *Clin Exp Allergy* 1994;24:641-648

70. Queille-Roussel C, Raynaud F, Saurat JH. A prospective computerized study of 500 cases of atopic dermatitis in childhood. *Acta Derm Venereol* 1985;S114:87-92
71. Olesen AB, Ellingsen AR, Olesen H, Juul S, Thestrup PK. Atopic dermatitis and birth factors: historical follow-up by record linkage. *BMJ* 1997;314:1003-1008
72. David TJ, Ewing CI. Atopic eczema and preterm birth. *Arch Dis Child* 1988;63:435-436
73. Howell MD, Jones JF, Kisich KO, Streib JE, Gallo RL, Leung DY. Selective killing of vaccinia virus by LL-37: implications for eczema vaccinatum. *J Immunol* 2004;172:1763-1767
74. Imokawa G, Abe A, Jin K, Higaki Y, Kawashima M, Hidano A. Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *J Invest Dermatol* 1991;96:523-526
75. Okamoto R, Arikawa J, Ishibashi M, Kawashima M, Takagi Y, Imokawa G. Sphingosylphosphorylcholine is upregulated in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis. *J Lipid Res* 2003;44:93-102
76. Tupker RA, De Monchy JG, Coenraads PJ, Homan A, van der Meer JB. Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1064-1070
77. Ingordo V, Dalle Nogare R, Colecchia B, D'Andria C. Is the atopy patch test with house dust mites specific for atopy dermatitis? *Dermatology* 2004;209:276-283

78. Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, Wollenberg A, Przybilla B, Wutrich B, et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy* 2004;59:1318-1325
79. Kimura M, Obi M, Saito M. Japanese cedar-pollen-specific IL-5 production in infants with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;135:343-347
80. Scalabrin DM, Bavbek S, Perzanowski MS, Wilson BB, Platts-Mills TA, Wheatley LM. Use of specific IgE in assessing the relevance of fungal and dust mite allergens to atopic dermatitis: a comparison with asthmatic and nonasthmatic control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1273-1279
81. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998;101:E8
82. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:S114-122
83. Strickland I, Hauk PJ, Trumble AE, Picker LJ, Leung DY. Evidence of superantigen involvement in skin homing of T cells in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1999;112:249-253
84. Lehmann HS, Heaton T, Mallon D, Holt PG. Staphylococcal enterotoxin-B-mediated stimulation of interleukin-13 production as a potential aetiologic factor in eczema in infants. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;135:306-312
85. Pivarcsi A, Gombert M, Dieu-Nosjean MC, Lauerma A, Kubitza R, Meller S, et al. CC chemokine ligand 18, an atopic dermatitis-associated and dendritic

cell-derived chemokine, is regulated by staphylococcal products and allergen exposure. *J Immunol* 2004;173:5810-5817

86. Faergemann J. Atopic dermatitis and fungi. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:545-563

87. Aspres N, Anderson C. Malassezia yeasts in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Australas J Dermatol* 2004;45:199-205

88. Ikezawa Z, Kondo M, Okajima M, Nishimura Y, Kono M: Clinical usefulness of oral itraconazole, an antimycotic drug, for refractory atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 2004;14:400-406

89. Valenta R, Natter S, Seiberler S, Wichlas S, Maurer D, Hess M, et al. Molecular characterization of an autoallergen, Hom s 1, identified by serum IgE from atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol* 1998;111:1178-1183

90. Vieira R, Figueiredo A. Pruritus: from etiopathogeny to diagnostic and therapeutic strategies. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003;31:45-56

91. Lee RT, Briggs WH, Cheng GC, Rossiter HB, Libby P, Kupper T. Mechanical deformation promotes secretion of IL-1 alpha and IL-1 receptor antagonist. *J Immunol* 1997;159:5084-5088

92. Schmid-Ott G, Jaeger B, Adamek C, Koch H, Lamprecht F, Kapp A, et al. Levels of circulating CD8(+) T lymphocytes, natural killer T cells and eosinophils increase upon acute psychosocial stress in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:171-177

93. Weiland SK, Husing A, Strachan DP, Rzehak P, Pearce N. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup Environ Med* 2004;61:609-615
94. Rudzki E, Romanski B, Czubalski K. Changeability of respiratory tract and skin symptoms in patients with asthma-prurigo syndrome under the influence of emotional and environmental factors. *Przegl Lek* 1998;55:242-245
95. Asgari MM, Dubois A, Asgari M, Gent J, Beckett WS. Association of ambient air quality with children's lung function in urban and rural Iran. *Arch Environ Health* 1998;53:222-30
96. Yano E. The law for maintenance of sanitation in buildings in Japan. In: Lester N, Perry R, Reynolds L, eds. *Quality of the indoor environment*. London: Publications Division, Selper Ltd, 1992:97-103
97. Mikiya S, Shingo F, Eiji Y. Adverse Environmental Health Effects of Ultra-low Relative Humidity Indoor Air. *J Occup Health* 2003;45:133-136
98. Yang CY, Cheng MF, Hsieh YL. Effects of indoor environmental factors on risk for atopic eczema in a subtropical area. *J Toxicol Environ Health A* 2000;61:245-253
99. Drosner M. Climate therapy and change in cellular immunity. *Z Hautkr* 1988;63:104-107
100. Engst R, Vocks E. High-mountain climate therapy for skin diseases and allergies mode of action, therapeutic results and immunologic effects. *Rehabilitation (Stuttg)* 2000;39:215-222

101. Michailov P, Lalova A, Zankov N, Paskaleva I, Kremenski I. Dynamics of lysosomal enzymes in patients with allergic dermatoses before and after high altitude climate therapy. *Hautarzt* 1981;32:417-419
102. Porta B, Barandun J, Wuthrich B. Atopic neurodermatitis therapy in high altitude climate. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2000;89:1147-1153
103. Vocks E, Engst R, Karl S. Dermatologic climate therapy definition, indications and public health necessity. *Rehabilitation (Stuttg)* 1995;34:148-153
104. Guhring H. Complex high altitude climate therapy for children and adolescents with neurodermitis constitutionalis atopical. *Kinderarztl Prax* 1992;60:150-155
105. Menger W. Indications and successes of climate therapy of children. *Offentl Gesundheitswes* 1989;51:470-476
106. Schun A, Kneist W, Schnizer W, Schobel G, Streicher U, Fischer A. Training and conditioning in atopic patients following high altitude climate therapy. *Z Hautkr* 1988;63:108-136
107. Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM, editors. *Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles*. Paris: Masson, 1999:51-63
108. Cooper D, Hales J, Camp R. IgE-dependent activation of T cells by allergen in atopic dermatitis: pathophysiologic relevance. *J Invest Dermatol* 2004;123:1086-1091

109. Graham-Brown RAC. Atopic dermatitis: predictions, expectations, and outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:561-563
110. Williams HC, Strachan DP. The natural history of childhood eczema: observations from the British 1958 birth cohort study. *Br J Dermatol* 1998;139:834-839
111. Skov L, Baadsgaard O. Bacterial superantigens and inflammatory skin diseases. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:57-61
112. Tabuchi K, Inada N, Shoji J, Sawa M, Kato H. The relationship between *Staphylococcus aureus* and atopic keratoconjunctivitis. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2004;108:397-400
113. Sidorchuk A, Wickman M, Pershagen G, Lagarde F, Linde A. Cytomegalovirus infection and development of allergic diseases in early childhood: interaction with EBV infection? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1434-1440
114. Back O, Scheynius A, Johansson SGO. Ketoconazole in atopic dermatitis: therapeutic response is correlated with decrease in serum IgE. *Arch Dermatol Res* 1995;287:448-451
115. Nesbitt L. Corticoides. In: *Dermatología*. Bologna J, Jorizzo J, Rapini R (eds). Madrid: Elsevier, 2004;1979-1989
116. Gozzi TG, Simm PJ, Cameron FJ. Spontaneous recovery of steroid-induced osteopenia. *J Paediatr Child Health* 2006;42:68-69

117. Garay-Aramburu, Bilbao-Urtiaga A, Cuesta-García M, Larrauri-Arana A. A case of triamcinolone induced pseudo-endophthalmitis after vitrectomy. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005;80:615-617
118. Yang CS, Chen MJ, Chou CK, Hsu WM. Refractory severe ocular hypertension after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmologica* 2005;219:413-415
119. Malone M. Medications associated with weight gain. *Ann Pharmacother* 2005;39:2046-2055.
120. Johnson SR, Marion AA, Vrhoticky T, Emmanuel PJ, Lujan-Zilbermann J. Cushing syndrome with secondary adrenal insufficiency from concomitant therapy with ritonavir and fluticasone. *J Pediatr* 2006;148:386-388
121. Iglesias P, González J, Díez JJ. Acute and persistent iatrogenic Cushing's syndrome after a single dose of triamcinolone acetonide. *J Endocrinol Invest* 2005;28:1019-1023
122. Godwe JS, Davidson JE, Deely S, Sills J, Cleary AG. Secondary Cushing's syndrome in children with juvenile idiopathic arthritis following intra-articular triamcinolone acetonide administration. *Rheumatology* 2005;44:1457-1458
123. Aviles-Izquierdo JA, Longo-Imedio MI, Hernanz-Hermosa JM, Lazaro-Ochaita P. Bilateral localized lipoatrophy secondary to a single intramuscular corticosteroid injection. *Dermatol Online J* 2006;12:17
124. Mack S. Atopic dermatitis: an overview for the nurse practitioner. *J Am Acad Nurse Pract* 2004;16:451-454

125. Beck HI, Bjerring P, Harving H. Atopic dermatitis and the indoor climate. The effect from preventive measures. *Acta Derm Venereol* 1989;69:162-165
126. Colloff MJ, Lever RS, McSharry C. A controlled trial of house dust mite eradication using natamycin in homes of patients with atopic dermatitis: effect on clinical status and mite populations. *Br J Dermatol* 1989;121:199-208
127. Fukuda H, Imayama S, Okada K. The mite-free room (MFR) for the management of atopic dermatitis: Living in the MFR improved first the itch and then the dermatitis. *Aerugi* 1991;40:626-632
128. Chandra RK, Puri S, Suraiya C, Cheenma PS. Influence of maternal food antigen avoidance during pregnancy and lactation on incidence of atopic eczema in infants. *Clin Allergy* 1986;16:563-569
129. Chandra RK, Puri S, Hamed A. Influence of maternal diet during lactation and use of formula feeds on development of atopic eczema in high risk infants. *Br Med J* 1989;299:228-230
130. Lovergrove JA, Hampton SM, Morgan JB. The immunological and long-term atopic outcome of infants born to women following a milk-free diet during late pregnancy and lactation: a pilot study. *Br J Nutr* 1994;71:223-238
131. Hide DW, Matthews S, Tariq S, Arshad SH. Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy* 1996;51:89-93
132. Furue M, Terao H, Rikihisa W, Urabe K, Kinukawa N, Nose Y, et al. Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2003;148:128-133

133. Gupta AK, Chow M. Prednicarbate (Dermatop): a review. *J Drugs Dermatol* 2004;3:553-556
134. Paller AS, Nimmagadda S, Schachner L, Mallory SB, Kahn T, Willis I, et al. Fluocinolone acetonide 0.01% in peanut oil: therapy for childhood atopic dermatitis, even in patients who are peanut sensitive. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:569-577
135. Bostanci I, Atli O, Celebi N, Tasar A, Alpkrakoc E, Dallar Y. Serum leptin level in children with atopic dermatitis-treated topical steroids. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:267-269
136. Torok HM, Maas-Irslinger R, Slayton RM. Clocortolone pivalate cream 0,1% used concomitantly with tacrolimus ointment 0,1% in atopic dermatitis. *Cutis* 2003;72:161-166
137. Yohn JJ, Weston WL. Topical glucocorticosteroids. *Curr Prob Dermatol* 1990;2:38-63
138. Cornell RC, Stoughton RB. Correlation of the vasoconstrictor assay and clinical activity. *Arch Dermatol* 1985;121:63-67
139. Augey F, Dissard C, Normand I, Daumont M. Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch) following iatrogenic hypocortisolism. *Eur J Dermatol* 2004;14:415-417
140. Greaves M. Mediadores del prurito. In: *Dermatología*. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (Eds). Madrid: Elsevier, 2004;85-93

141. Sabroe RA, Kennedy CT, Archer CB. The effects of topical doxepin on responses to histamine, substance P and prostaglandin E2 in human skin. *Br J Dermatol* 1997;137:386-390
142. Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol* 2003;148:1212-1221
143. Tamura T, Matsubara M, Hasegawa K, Ohmori K, Karasawa A. Olopatadine hydrochloride suppresses the rebound phenomenon after discontinuation of treatment with a topical steroid in mice with chronic contact hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2005;35:97-103
144. Chunharas A, Wisathsarewong W, Wananukul S, Viravan S. Therapeutic efficacy and safety of loratadine syrup in childhood atopic dermatitis treated with mometasone furoate 0.1 per cent cream. *J Med Assoc Thai* 2002;85:482-487
145. Purohit A, Duvernelle C, Melac M, Pauli G, Frossard N. Twenty-four hours of activity of cetirizine and fexofenadine in the skin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:387-392
146. Simons FE. Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:703-706
147. Simons FE. H1-antihistamines in children. *Clin Allergy Immunol* 2002;17:43

148. Stevenson J, Cornah D, Evrard P, Vanderheyden V, Billard C, Bax M, et al. Long-term evaluation of the impact of the H1-receptor antagonist cetirizine on the behavioural, cognitive and psychomotor development of very young children with atopic dermatitis. *Pediatr Res* 2002;52:251-7
149. Johnson SM, Kincannon JM, Dudney DL. Topical treatment for atopic dermatitis in the 21<sup>st</sup> century. *J Ark Med Soc* 2004;101:86-90
150. Weinberg JM. Formulary review of therapeutic alternatives for atopic dermatitis: focus on pimecrolimus. *J Manag Care Pharm* 2005;11:56-64
151. Alomar A, Berth-Jones J, Bos JD, Giannetti A, Reitamo S, Ruzicka T, et al. The role of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004;151:3-27
152. Nakahara T, Koga T, Fukagawa S, Uchi H, Furue M. Intermittent topical corticosteroid/tacrolimus sequential therapy improves lichenification and chronic papules more efficiently than intermittent topical corticosteroid/emollient sequential therapy in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 2004;31:524-528
153. Boguniewicz M. Topical treatment of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:631-644
154. Papp K, Staab D, Harper J, Potter P, Puig L, Ortonne JP, et al. Effect of pimecrolimus cream 1% on the long-term course of pediatric atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 2004;43:978-983
155. Kaufmann R, Folster-Holst R, Hoger P, Thaci D, Loffler H, Staab D, et al. Onset of action of pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic eczema in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1183-1188

156. Pascual JC, Fleisher AB. Tacrolimus ointment (Protopic) for atopic dermatitis. *Skin Therapy Lett* 2004;9:1-5

157. No authors listed. Pimecrolimus: new preparation. Me-too: too many risks, not beneficial enough in atopic dermatitis. *Prescrire Int* 2004;13:209-212

158. Hickey JR, Robson A, Barker JN, Smith CH. Does topical tacrolimus induce lentiginos in children with atopic dermatitis? A report of three cases. *Br J Dermatol* 2005;152:152-154

159. Roos TC, Geuer S, Roos S, Brost H. Recent advances in treatment strategies for atopic dermatitis. *Drugs* 2004;64:2639-2666

160. Kymionis GD, Tsilimbaris MK, Iliaki OE, Christodoulakis E, Siganos CS, Pallikaris IG. Treatment of atopic eyelid disease using topical tacrolimus following corticosteroid discontinuation in a patient with open-angle glaucoma. *Cornea* 2004;23:828-830

161. [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

162. Langeland T, Engh V. Topical use of tacrolimus and squamous cell carcinoma on the penis. *Br J Dermatol* 2005;152:183-185

163. Bunker CB, Neill S, Staughton RC. Topical tacrolimus, genital lichen sclerosis and risk of squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2004;140:1169

164. Niwa Y, Terashima T, Sumi H. Topical application of the immunosuppressant tacrolimus accelerates carcinogenesis in mouse skin. *Br J Dermatol* 2003;149:960-967
165. Rodríguez Orozco AR, Ruiz Reyes H, Marin Hernandez D. Safety of topical tacrolimus and pimecrolimus in children with atopic dermatitis. *Rev Alerg Mex* 2005;52:171-176
166. Tran C, Lubbe J, Sorg O, Doelker L, Carraux P, Antille C, et al. Topical calcineurin inhibitors decrease the production of UVB-induced thymine dimmers from hairless mouse epidermis. *Dermatology* 2005;211:341-347
167. Schachner LA, Lamerson C, Sheehan MP, Bouguniewicz M, Mosser J, Raimer J, et al. Tacrolimus ointment 0,03% is safe and effective for the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in pediatric patients: results from a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Pediatrics* 2005;116:334-342
168. Hultsch T, Kapp A, Spergel J. Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology* 2005;211:292
169. Cordero Miranda MA, Casas Becerra B, Reyes Ruiz NI, Avila Castañón L, del Rio Navarro BE, Sienra Monge JJ. Cyclosporin A in atopic dermatitis. *Rev Alerg Mex* 2002;49:129-134
170. Lee SS, Tan AW, Giam YC. Cyclosporin in the treatment of severe atopic dermatitis: a retrospective study. *Ann Acad Med Singapore* 2004;33:311-313

171. Bunikowski R, Mielke M, Brautigam M, Renz H, Wahn U. Effect of oral cyclosporin A in children with *Staphylococcus aureus*-colonized vs *S. aureus*-infected severe atopic dermatitis. *Pediatric Allergy Immunol* 2003;4:55-59
172. Salo H, Pekurinen M, Granlund H, Nuutinen M, Erkko P, Reitamo S. An economic evaluation of intermittent cyclosporin A therapy versus UVAB phototherapy in the treatment of patients with severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2004;84:138-141
173. Granlund H, Erkko P, Remitz A, Langeland T, Helsing P, Nuutinen M, et al. Comparison of cyclosporine and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2001;81:22-27
174. Polo Romero FJ, Blasco Colmenarejo MM, Tirado Miranda R, Navarro Martínez A. Advanced liver fibrosis secondary to methotrexate treatment. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:617-618
175. Fernández-Megía MJ, Alos Alminana M, Terol Castera MJ. Managing methotrexate toxicity: a case report. *Fam Hosp* 2004;28:371-374
176. Nagao J, Tsukuda M, Yoshida T, Sakuma N, Matsuda H, Mikami Y. A case of head and neck squamous cell carcinoma suffering from acute renal failure after methotrexate administrator. *Gan To Kagaku Ryoho* 2005;32:821-823
177. Yoshida N, Shimizu Y, Kitaichi K, Hiramatsu K, Takeuchi M, Ito Y, et al. Differential effect of phosphodiesterase inhibitors on IL-13 release from peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol* 2001;126:384-389
178. Kuanprasert N, Herbert O, Barnetson RS. Clinical improvement and significant reduction of total serum IgE in patients suffering from severe

atopic dermatitis treated with oral azathioprine. *Australas J Dermatol* 2002;43:125-127

179. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002;147:324-330

180. Murphy LA, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol* 2002;147:308-315

181. Noh G, Lee KY. Pilot study of IFN-gamma-induced specific hyposensitization for house dust mites in atopic dermatitis: IFN-gamma-induced immune deviation as a new therapeutic concept for atopic dermatitis. *Cytokine* 2000;12:472-476.

182. Hanifin JM, Chan SC, Cheng JB, Tofte SJ, Henderson WR Jr, Kirby DS, et al. Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and in vitro anti-inflammatory effects in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1996;107:51-56

183. Griffiths CE, Van Leent EJ, Gilbert M, Traulsen J. Randomized comparison of the type 4 phosphodiesterase inhibitor cipamfylline cream, cream vehicle and hydrocortisone 17-butyrate cream for the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002;147:299-307

184. Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-Ig E antibody. Rhu Mab-E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1966-1973

185. González-Ramos A, Wallner BP, Voorhees JJ, Cooper KD. APC-targeted immunointervention in psoriasis: blockade of LFA3\_CD2 and ICAM1-LFA1 ligand pairing blocks autoreactivity to lesional epidermis. *J Invest Dermatol* 1992;98:556
186. Olsen E, Duvic M, Frankel A, Kim Y, Martin A, Vonderheid E, et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:376-388
187. Berad JL, Velez RL, Freeman RB, Tsunoda SM. A review of interleukin-2 receptor antagonists in solid organ transplantation. *Pharmacotherapy* 1999;19:1127-1137
188. Riccioni G, Di Ilio C, Conti P, Theoharides TC, D Annunzio. Advances in therapy with antileukotriene drugs. *Ann Clin Lab Sci* 2004;34:379-387
189. Rivard J, Lim HW. Ultraviolet phototherapy for pruritus. *Dermatol Ther* 2005;18:344-354
190. Leung D, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic Dermatitis (Atopic Eczema). In: Fitzpatrick's Dermatology in general medicine (6<sup>th</sup> ed.). Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (Eds). New York: McGraw-Hill, 2003; 1180-1194
191. Wallengren J, Sundler F. Phototherapy reduces the number of epidermal and CGRP-positive dermal nerve fibres. *Acta Derm Venereol* 2004;84:111-115
192. Wetzig T, Sticherling M, Simon JC, Hegenbart U, Niederwieser D, Al-Ali HK. Medium dose long-wavelength ultraviolet A (UVA1) phototherapy for the

treatment of acute and chronic graft-versus-host disease of the skin. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:515-519

193. Grundmann-Kollman M, Tanew A. New trends in dermatological phototherapy and photochemotherapy. *Hautarzt* 2004;55:1159-1167

194. Tzaneva S, Seeber A, Schwaiger M, Honigsmann H, Tanew A. High-dose versus medium-dose UVA1 phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:503-507

195. Kowalzik L. UVA1 for atopic dermatitis: medium dose superior to low dose. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:548

196. Samson Yashar S, Gielczyk R, Scherschun L, Lim HW. Narrow-band ultraviolet B treatment for vitiligo, pruritus, and inflammatory dermatoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003;19:164-168

197. Uetsu N, Horio T. Treatment of persistent severe atopic dermatitis in 113 Japanese patients with oral psolaren photo-chemotherapy. *J Dermatol* 2003;30:450-457

198. Valkova S, Velkova A. UVA/UVB phototherapy for atopic dermatitis revisited. *J Dermatolog Treat* 2004;15:239-244

199. Aubin F, Vigan M, Puzenat E, Blanc D, Drobacheff C, Deprez P, et al. Evaluation of a novel 308-nm monochromatic excimer light delivery system in dermatology: a pilot study in different chronic localized dermatoses. *Br J Dermatol* 2005;152):99-103

200. Baltas E, Csoma Z, Bodai L, Ignacz F, Dobozy A, Kemeny L. Treatment of atopic dermatitis with the xenon chloride excimer laser. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:657-660

201. Sheehan MP, Rustin MH, Atherton DJ, Buckley C, Harris DW, Brostoff J, et al. Efficacy of traditional Chinese herbal therapy in adult atopic dermatitis. *Lancet* 1992;340:13-17

202. Fung AY, Look PC, Chong LY, But PP, Wong E. A controlled trial of traditional Chinese herbal medicine in Chinese patients with recalcitrant atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1999;38:387-392

203. Kobayashi H, Mizuno N, Teramae H, Kutsuna H, Ueoku S, Onoyama J, et al. Diet and Japanese herbal medicine for recalcitrant atopic dermatitis: efficacy and safety. *Drugs Exp Clin Res* 2004;30:197-202

204. Rasmussen JE. Advances in nondietary management of children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 1989;6:210-215

205. Guenther L, Wexler D. Efamol in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:860

206. Berth-Jones J, Graham-Brown RAC. Placebo-controlled trial of essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis. *Lancet* 1993;341:1557-1560

207. Henz BM, Jablonska S, van de Kerkhof PC, Stingl G, Balszcyk M, Vandervalk PG, et al. Double-blind, multicentre analysis of the efficacy of borage oil in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 1999;140:685-688

208. Sokel B, Kent CA, Lansdow R. A comparisson of hypnotherapy and biofeedback in the treatment of childhood atopic eczema. *Contemp Hypnosis* 1993;10:145-154
209. Huggings JL, Looney RJ. Allergen immunotherapy. *Am Fam Physician* 2004;70:689-696
210. Juji F, Kobayashi S, Ito S, Sugawara N, Kano H, Yasueda H, et al. Immunotherapy by Japanese cedarpollen in atopic dermatitis. *Aerugi* 2003;52:1081-1088
211. Pajno GB, Peroni DG, Barberio G, Boner AL. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma and eczema. *Chem Immunol Allergy* 2003;82:77-88
212. referencia libro geografía
213. [www.ine.es](http://www.ine.es)
214. ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *The Lancet* 1998;351:1225-1232
215. Montnemery P, Nihlen U, Lofdahl CG, Nyberg P, Svensson A: Prevalence of self-reported eczema in relation to living environment, socio-economic status and respiratory symptoms assessed in a questionnaire study. *BMC Dermatology* 2003;3:6
216. Weiss ST. Epidemiology and heterogeneity of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:5-8

217. Broberg A, Svensson A, Borres MP, Berg R. Atopic dermatitis in 5-6 year old Swedish children. Cumulative incidence, point prevalence and severity scoring. *Allergy* 2000;55:1025-1029
218. Aberg N, Hesselmar B, Aberg B, Eriksson B. Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991. *Clin Exp Allergy* 1995;25:815-819
219. Rea JN, Newhouse ML, Hail T. Skin disease in Lambeth; a community study of prevalence and use of medical care. *Br J Prev Soc Med* 1976;30:107-114
220. Meding B, Jarvholm B. Hand eczema in Swedish adults: changes in prevalence between 1983 and 1996. *Br J Invest Dermatol* 2002;118:719-723
221. Stewart W, Mitchell A, Pearce N, Strachan D, Weiland K. The relationship of per capita gross national product to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children (ISAAC). *Int J of Epidemiol* 2001;30:173-179
222. Eberling-Konig B, Przybilla B, Kuhl P, Pechak J, Gebefugi I, Klein-Schmidt J, et al: Influence of airborne nitrogen dioxide or formaldehyde on parameters of skin function and cellular activation in patients with atopic eczema and control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:141-133
223. Wjst M, Reitmeir P, Dold S, Wulff A, Nicolai T, von Loeffelholz-Colberg EF, et al. Road traffic and adverse effects on respiratory health in children. *BMJ* 1993;307:596-600
224. Strachan DP. Socioeconomic factors and the development of allergy. *Toxicol Let* 1996;86:199-203

225. Camelo-Nunes I, Wandalsen G, Melo K, Naspitz CK, Solé D. Prevalence of atopic eczema and associated symptoms in school children. *J Pediatr* 2004;80:60-64
226. Horrobin DF. Essential fatty acid metabolism and its modification in atopic eczema. *Am J Clin Nutr* 2000;71:367-372
227. Charpin D, Kleisbauer J, Lanteaume A. Asthma and allergy to house dust mites in populations living in high altitudes. *Chest* 1988;93:758-761
228. Peat JK, Woolcock AJ. Sensitivity to common allergens: relation to respiratory symptoms and bronchial hyper-responsiveness in children from three different climatic areas of Australia. *Clin Exp Allergy* 1991;21:573-581
229. Charpin D, Birnbaum J, Haddi E. Altitude and allergy to house dust mites. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:983-986
230. Bjornsson E, Plaschke P, Norman E. Symptoms related to asthma and chronic bronchitis in three areas of Sweden. *Eur Respir J* 1994;7:2146-2153
231. Peat JK, Toelle BG, Gray EJ. Prevalence and severity of childhood asthma and allergic sensitisation in seven climatic regions of New South Wales. *Med J Aust* 1995;163:22-26
232. Echechipia S, Ventas P, Audicana M. Quantitation of major allergens in dust samples from urban populations collected in different seasons in two climatic areas of the Basque region (Spain). *Allergy* 1995;50:478-482

233. Munir AKM, Bjorksten B, Einarsson R. Mite allergens in relation to home conditions and sensitization of asthmatic children from three climatic regions. *Allergy* 1995;50:55-64

234. Hales S, Lewis S, Slater T. Prevalence of adult asthma symptoms in relation to climate in New Zealand. *Environ Health Perspect* 1998;106:607-610

235. Martín Fernández-Mayoralas D, Martín Caballero JM, García-Marcos Alvarez L. Prevalencia de la dermatitis atópica en escolares de Cartagena y su relación con el sexo y la contaminación. *An Esp Pediatr* 2004;60:555-560

236. Fuertes Fernández-Espinar J, Meriz Rubio J, Pardos Martínez C, López Cortés V, Ricarte Díez JL, González Pérez-Yarza E: Prevalencia actual de asma, alergia e hiperrespuesta bronquial en niños de 6-8 años. *An Esp Pediatr* 2001;54:18-26

37. Montefort S, Lenicker HM, Caruna S, Agius Muscat H. Asthma, rhinitis and eczema in Maltese 13-15 year-old schoolchildren prevalence, severity and associated factors (ISAAC). *Clin Exp Allergy* 1998;28:1089-1099

238. Bjorksten B, Dumitrascu D, Foucard T, Khetsuriani N, Khaitov R, Leja M, et al: Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Eastern Europe. *Eur Respir J* 1998;12:432-437

239. Duhme H, Weiland SK, Rudolph P, Wienke A, Kramer A, Keil U: Asthma and allergies among children in West and East Germany : a comparison between Munster and Greifswald using the ISAAC phase I protocol. *Eur Respir J* 1998;11:840-847

240. Inanir I, Sahin M, Gunduz K, Dinc G, Turel A, Ozturkcan S. Prevalence of skin conditions in primary school children in Turkey: differences based on socioeconomic factors. *Pediatr Dermatol* 2002;19:307-311
241. Banac S, Tomulic L, Ahel V, Rozmanic V, Simundic N, Zubovic S, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in Croatian children is increasing: Survey study. *Croat Med J* 2004;45:721-726
242. Dotterud LK, Odland JO, Falk ES. Atopic dermatitis and respiratory symptoms in Russian and northern Norwegian school children: a comparison study in two arctic areas and the impact of environmental factors. *JEADV* 2004;18:131-136
243. Shamssain MH, Shamsian N. Prevalence and severity of asthma, rhinitis and atopic eczema: the north east study. *Arch Dis Child* 1999;81:313-317
244. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindselev-Jensen C, Andersen KE. Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense adolescence cohort study on atopic diseases and dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;144:523-532
245. Zhao T, Wang HJ, Chen J, Xiao M, Duo L, Liu G, et al: Prevalence of childhood asthma, allergic rhinitis and eczema in Urumqi and Beijing. *J Paediatr Child Health* 2000;36:128-133
246. Tay YK, Kong KH, Khoo L, Goh CL, Giam YC. The prevalence and descriptive epidemiology of atopic dermatitis in Singapore school children. *Br J Dermatol* 2002;146:101-106

247. Marks R, Kilkenny M, Plunkett A, Merlin K. The prevalence of common skin conditions in Australian school students. *Br J Dermatol* 1999;140:468-473
248. Kim CW, Park CJ, Kim JW, Koo DW, Kim KW, Kim TY. Prevalence of atopic dermatitis in Korea. *Acta Derm Venereol* 2000;80:353-356
249. Yamada E, Vanna AT, Naspitz CK, Sole D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): validation of the written questionnaire (eczema component) and prevalence of atopic eczema among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002;12:34-41
250. Remes ST, Korppi M, Kajosaari M, Koivikko A, Soininen L, Pekkanen J. Prevalence of allergic rhinitis and atopic dermatitis among children in four regions of Finland. *Allergy* 1998;53:682-689
251. Sugiura H, Umemoto N, Deguchi H, Murata Y, Tanaka K, Sawai T, et al. Prevalence of childhood and adolescent atopic dermatitis in a Japanese population: Comparison with the disease frequency examined 20 years ago. *Acta Derm Venereol* 1998;78:293-294
252. Stipic-Markovic A, Pevac B, Pevac MR, Custovic A. Prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, conjunctivitis and atopic eczema: ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) in a population of schoolchildren in Zagreb. *Acta Med Croatica* 2003;57:281-285
253. Goh DY, Chew FT, Quek SC, Lee BW. Prevalence and severity of asthma, rhinitis and eczema in Singapore schoolchildren. *Arch Dis Child* 1996;74:131-135

254. Saeki H, Iizuka H, Mori Y, Akasaka T, Takagi H, Kitajima Y, et al. Prevalence of atopic dermatitis in Japanese elementary schoolchildren. *Br J Dermatol* 2005;152:110-114

255. Yemaneberhan H, Flohr C, Lewis SA, Bekele Z, Parry E, Williams HC, et al. Prevalence and associated factors of atopic dermatitis symptoms in rural and urban Ethiopia. *Clin Exp Allergy* 2004;34:779-785