

Educación Médica Continuada

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica

Liliana María Tamayo Quijano
Carlos Julio Montoya Guarín
Helí Salgado Vélez
Ricardo Cardona Villa

RESUMEN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, que con frecuencia antecede a la aparición de la rinitis alérgica y el asma. Esta enfermedad genera una alta morbilidad y costos significativos para su atención, puesto que puede afectar hasta el 20% de los niños; se ha observado un aumento en su prevalencia en las dos últimas décadas. Estudios recientes han demostrado la compleja interrelación de factores genéticos, ambientales, farmacológicos e inmunológicos que contribuyen al desarrollo y severidad de la DA. En esta revisión se examinan los mecanismos celulares, moleculares e inmunológicos involucrados en la patogénesis de la DA, así como las diferentes posibilidades terapéuticas para esta enfermedad.

Palabras clave: dermatitis atópica, alergia, genética, fisiopatología, tratamiento.

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es un trastorno inflamatorio crónico y recurrente de la piel, intensamente pruriginoso, que se presenta con mayor frecuencia en individuos con antecedentes personales y familiares de otras enfermedades atópicas, en especial las alergias respiratorias. Por la predisposición genética inherente a la atopia, alrededor del 50% de los pacientes con DA desarrollan asma o rinitis alérgicas, por lo que la DA constituye un marcador temprano de la diátesis atópica.¹⁻⁶

Esta reacción inflamatoria induce una erupción cutánea de distribución simétrica, con predilección por algunos sitios anatómicos y períodos recurrentes de exacerbación e

involución. Si bien esta enfermedad no pone en riesgo la vida del paciente, sí es causa de angustia para el enfermo y su familia, genera aislamiento y ausentismo escolar, además de costos elevados para el manejo de las exacerbaciones agudas y el tratamiento a largo plazo. En el año de 1992 el costo de atención de la DA en Estados Unidos fue de 364 millones de dólares.⁷

La DA es la enfermedad crónica más frecuente en lactantes y niños^{1,3}; se estima que la han padecido entre el 9 al 14% de todos los nacidos después de 1970, afectando hasta el 20% de los niños de los países desarrollados.⁷⁻⁹ En contraste, hace más de 40 años la prevalencia de la DA en infantes era del 2 al 5% en esos países. Las causas de este aumento en la frecuencia de la DA se desconocen, pero se cree que obedece a los cambios en las costumbres alimentarias, así como al incremento en la exposición a contaminantes ambientales.

Liliana María Tamayo Quijano, Dermatóloga, Profesora Unidad de Alergias, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Carlos Julio Montoya Guarín, Profesor Centro de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Helí Salgado Vélez, Pediatra, Inmunólogo, Profesor Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Ricardo Cardona Villa, Alergólogo, Profesor Unidad de Alergias, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Correspondencia: Liliana M. Tamayo, Laboratorio de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, carrera 51D No. 62-29, oficina 206, teléfono: 510 6057, fax: 263 3509, Medellín, Colombia.

E-mail: ajvv@epm.net.co

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica

De otro lado, esta enfermedad se observa con mayor frecuencia en las clases socioeconómicas elevadas, y en niños de grupos familiares pequeños.⁷

BASES GENÉTICAS DE LA DA

El origen genético de la DA se fundamenta en las estadísticas de los casos familiares: un 42 a un 56% de los pacientes con DA tienen algún familiar en primer grado afectado por la misma enfermedad^{1,3,8}, y un 28% tienen alergia respiratoria. Cuando los dos padres sufren de DA, el 81% de sus hijos también la padecerán, siendo de mayor importancia el antecedente de atopia materna. Cuando uno de los gemelos monocigóticos presenta DA, esta enfermedad afecta al otro en el 86% de los casos, lo que contrasta con el 21% de coincidencia entre los gemelos dicigóticos o hermanos no gemelos.

Existen evidencias de la importancia de la herencia en la génesis de la DA y, como en el caso de otras enfermedades alérgicas, se considera que obedece a un mecanismo de herencia compleja (multifactorial, sin un patrón mendeliano). No se ha logrado establecer relación con un HLA específico, diferente a lo reportado para el asma alérgica.^{3,5}

Se ha propuesto que polimorfismos en varios genes están relacionados con la patogénesis de la DA; los más importantes están en los genes que codifican para la cadena beta del receptor de alta afinidad de la IgE, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), la interleuquina 4 (IL-4) y el receptor de los linfocitos T (TCR). Recientemente se ha informado que existe asociación de la DA con un polimorfismo en el gen para la quimasa de los mastocitos, relación que no existe con el asma y la rinitis alérgica; lo anterior plantea la posibilidad que una variante de la quimasa tenga un efecto específico en la piel y contribuya al riesgo genético de desarrollar DA.^{1,3,4}

Los genes que estarían regulando la respuesta atópica se pueden clasificar en varios grupos:

A. Clase I, con los genes que predisponen a la atopia y a la respuesta generalizada mediada por IgE: la subunidad beta del receptor de alta afinidad de la IgE

(Fc ϵ RI-b, cromosoma 11q12-13), la IL-4 (cromosoma 5) y el receptor de la IL4 (cromosoma 16).

- B. Clase II, con los genes que influyen en la respuesta específica de la IgE: TCR (cromosomas 7 y 14) y el MHC (cromosoma 6).
- C. Clase III, de los genes encargados de las respuestas alérgicas no inflamatorias (como la hiperreactividad bronquial).
- D. Clase IV, de los genes que median las respuestas inflamatorias no mediadas por IgE: el TNF- α (cromosoma 6) y la quimasa de los mastocitos (cromosoma 14).

PATOGÉNESIS DE LA DA

No existe una causa única que explique el origen de la DA, puesto que se han encontrado varios factores relacionados con su desarrollo: genéticos, ambientales, bioquímicos, inmunológicos, metabólicos, farmacológicos y psicosomáticos. Los primeros fueron discutidos previamente.

Factores ambientales

Durante el embarazo, la exposición materna a los alérgenos puede ocasionar la sensibilización alérgica del feto y la aparición de DA en el recién nacido. La nutrición fetal y la prematuridad también se han relacionado con la aparición de la DA.⁷

Otros aspectos como el exceso de jabón, la poca humedad y la polución ambiental pueden empeorar la enfermedad o aumentar la propensión a la sensibilización. De los alérgenos ambientales, los contenidos en el polvo casero parecen ser los de mayor importancia en la exacerbación de los síntomas.^{1,7}

La piel seca de los pacientes con DA favorece la colonización por el *Staphylococcus aureus*, microorganismo implicado en el mantenimiento de la inflamación cutánea. Algunos estudios han sugerido que hongos como el *Pityrosporum* podrían inducir exacerbaciones.⁷ Faltan más estudios que puedan revelar el verdadero papel que pueden tener otros factores en el desarrollo o desencadenamiento de la DA, como la polución ambiental, el humo del cigarrillo, el endurecimiento de las aguas, el uso de pesticidas, la vacuna de la tosferina, el aumento de la edad materna, la lactancia materna, los cambios dietéticos y el uso de los anticonceptivos orales.⁷

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica

Factores bioquímicos y farmacológicos

La piel característicamente seca del paciente con DA, con frecuencia asociada con diferentes grados de iciosis y queratosis pilaris, podría deberse a un aumento en la pérdida de agua transepidérmica y a cambios en la composición de lípidos de la barrera epidérmica. Lo anterior hace la piel más sensible a los irritantes, sustancias que llevarían a un aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias por los queratinocitos epidérmicos.^{6,11} Igualmente, en esta enfermedad se ha encontrado deficiencia en la actividad de la enzima delta-desaturasa, con disminución en los metabolitos del ácido linoléico y linolénico, ácidos grasos esenciales implicados en la estructura y función normal de la barrera epidérmica.

Se ha evidenciado en la DA una alteración en el sistema nervioso autónomo que explica la palidez facial, el dermografismo blanco, la falta de sudoración ante el estímulo con acetilcolina, mayor piloerección por estimulación α -adrenérgica, pronunciada vasoconstricción en

respuesta al frío y manifestaciones paradójicas ante la estimulación con ácido nicotínico e histamina.² Estas anomalías, al igual que el prurito y la inflamación, están asociados con un aumento en la secreción de algunos mediadores vasoactivos como la histamina y los leucotrienos.¹² Además, en los leucocitos de los pacientes con atopía se observa una actividad incrementada de la fosfodiesterasa, con disminución en los niveles celulares de AMP cíclico, aumento en la síntesis de IgE y liberación de histamina por los basófilos.³

Se ha observado que los pacientes con DA tienen una respuesta anormal a los factores irritativos (hiperreactividad cutánea) en comparación con los pacientes no atópicos. Entre los provocadores más comunes de prurito en el paciente atópico tenemos (Cuadro 1): calor y sudoración (96%), humedad (91%), estrés emocional (81%), alimentos vasodilatadores (49%), alcohol (44%), infecciones respiratorias comunes (36%) y polvo casero (35%).

Cuadro 1. Factores desencadenantes de prurito en el paciente con DA

Xerosis cutánea	
Irritantes	Solventes lipídicos (jabones, detergentes, etc.) Desinfectantes (cloro de piscinas) Irritantes ocupacionales Alimentos caseros (jugos de frutas, algunas carnes, etc.)
Alergenos por contacto y aeroalergenos	Polvo casero Lana Animales Pólenes Mohos Descamación humana
Agentes microbianos	Infecciones virales (especialmente del tracto respiratorio superior) <i>Staphylococcus aureus</i> (como patógeno o por superantígenos) Levaduras de <i>Pityrosporum</i> <i>Candida spp</i> (raramente) Dermatofitos (raramente)
Otros	Alimentos – alcohol Tensión emocional Calor y sudor Frío Cambios hormonales

Modificado de: Beltrani VS. J Allergy Clin Immunol 1999; 104:S87-98.

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica

Papel de los alérgenos en la DA

Cerca del 80% de los pacientes con DA tienen aumentada la concentración sérica de IgE y pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata positivas para una variedad de alérgenos inhalados y alimentarios; sin embargo, la alta reactividad de la piel de los sujetos con DA hace que con frecuencia se obtengan resultados falsos positivos con las pruebas cutáneas.^{4,5,13}

En estudios doble ciego controlados con placebo se demostró que entre un 10 al 40% de los niños con DA moderada a severa presentan alergia a alimentos, y su eliminación de la dieta mejora los síntomas de la enfermedad. Los alimentos más frecuentemente implicados son el huevo, leche, soya, trigo, pescado y cacahuets.^{1,3,14,15} Otros estudios evidenciaron que los niños alimentados exclusivamente con leche materna presentaban una incidencia más baja de enfermedades atópicas.^{4, 16-18}

En los niños mayores y en los adultos no son tan importantes los alérgenos alimentarios, mientras sí lo son los alérgenos inhalados y los de contacto; al respecto, se ha demostrado la presencia de IgE contra alérgenos inhalados y células T CD4+ productoras de IL-4 específicas para alérgenos, casos en los que la prueba de parche para aeroalérgenos es útil en el diagnóstico.¹⁹ Un estudio demostró que el 95% de los pacientes con DA tenía anticuerpos IgE contra antígenos del polvo casero, comparado con un 42 % de los pacientes con asma, y el grado de sensibilización estaba directamente relacionado con la severidad de la DA, mientras que había mejoría clínica luego del control de los aeroalérgenos.^{1, 3-5, 16}

Alteración en la inmunidad celular y en los patrones Th1 y Th2

Hay evidencias de que la DA no se debe a un defecto primario de la piel sino más bien a alteraciones en una célula derivada de la médula ósea, pues se ha transmitido la enfermedad con el trasplante de este órgano. Además, en la piel de los pacientes con trastornos graves de la inmunidad celular se observan manifestaciones muy similares a la DA.²⁰

Los resultados de las investigaciones realizadas en pacientes con DA sugieren que existe una inmunorregulación anormal subyacente, que trae como consecuencia una respuesta cutánea polarizada hacia un patrón de citoquinas tipo Th2 en la fase aguda de la enfermedad, que sería la responsable de la elevada producción de IgE,

la eosinofilia y la inflamación cutánea persistente. Esto se ha hecho evidente por la presencia en la piel de linfocitos T CD4+ específicos para alérgenos que secretan grandes cantidades de IL-4 e IL-13, pero que producen bajas concentraciones de interferón gamma (IFN- γ). En contraste, en la fase crónica de la DA hay expresión de citoquinas tipo Th1 como IL-12, IFN- γ y GM-CSF, encargadas de perpetuar el proceso inflamatorio.^{1,5,6,13,16,21-23}

Se están empezando a dilucidar los mecanismos potenciales por los cuales la respuesta de las células T se dirige a la piel. Los linfocitos T de memoria son heterogéneos en su capacidad de migrar y localizarse en los tejidos, diferencia que depende de la expresión en su superficie de ligandos que puedan reconocer distintos receptores vasculares de los tejidos. El ejemplo más claro es el de las células de memoria que migran a la piel, las cuales tienen una buena expresión del CLA (*antígeno del linfocito cutáneo*), ligando para la E-selectina expresada por el endotelio activado de los vasos de la dermis; sin embargo, las células T de memoria de los pacientes asmáticos no expresan este marcador. Sólo con el trauma cutáneo que ocurre durante el rascado se estimula la liberación por los queratinocitos de diferentes citoquinas como la IL-1, el TNF α y la IL-4, que inducen la expresión en el endotelio local de moléculas de adhesión como E-selectina, ICAM-1 y VCAM-1 suficientes para el reclutamiento de linfocitos, macrófagos y eosinófilos.⁵

De otro lado, en las biopsias de piel de pacientes con DA se ha encontrado expresión de RNA mensajero para algunas quimioquinas que pueden ser responsables del infiltrado de eosinófilos, entre las cuales se destacan las eotaxinas 1, 2 y 3, las proteínas quimiotácticas de los monocitos (MCP) 2, 3 y 4, el RANTES, la quimioquina derivada de los macrófagos y la proteína 1 inflamatoria del macrófago (MIP-1); algunas de ellas activan también los basófilos.^{4,24}

La IgE específica para los alérgenos, cuya síntesis es favorecida por las citoquinas IL-4 e IL-13, juega un papel importante en la inducción de la inflamación en la DA. Las células de Langerhans expresan receptores de alta afinidad para la IgE que sirven para capturar los alérgenos, cuyos péptidos son presentados a las células Th2, estimulando su expansión local y una mayor infiltración de células Th2 específicas de alérgenos.²⁵ Además, algunos trabajos han informado que en el suero de pacientes con DA se encuentran autoalérgenos y anticuerpos IgE contra

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica

proteínas intracelulares humanas, lo que explicaría la perpetuación del proceso inflamatorio especialmente en pacientes con cuadros severos de DA.¹

En la DA la mayoría de las alteraciones inmunológicas descritas se localizan exclusivamente en la piel y no originan inmunodeficiencias sistémicas. Otros marcadores de alteración inmunológica encontrados en la DA incluyen:

- Concentración sérica elevada de IgE en cerca del 80% de los afectados.
- Expresión aumentada de L-selectina en los leucocitos, un marcador de activación que se relaciona con la actividad de la enfermedad.²⁶
- Eosinofilia.
- Aumento de la liberación espontánea de histamina por los basófilos.
- Incremento en la expresión de CD23 en las células mononucleares.
- Activación crónica de los macrófagos con aumento en la secreción de GM-CSF, PGE2 e IL-10.
- Incremento en la proporción de los linfocitos Th2.
- Aumento del receptor soluble para IL-2.
- Concentraciones séricas elevadas de las proteínas secretadas por los eosinófilos: proteína catiónica, neurotoxina y proteína básica mayor.
- Respuesta anormal a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada.
- Disminución de la respuesta linfoproliferativa a los mitógenos.
- Defecto en la generación de linfocitos T citotóxicos, con disminución de las células T CD8+.
- Disminución de la capacidad fagocítica y quimiotáctica de los neutrófilos y monocitos.
- Aumento de la susceptibilidad a las infecciones cutáneas por virus y bacterias, además de infecciones crónicas por dermatofitos.

HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Los hallazgos histopatológicos dependen de la cronicidad de las lesiones. En los cuadros agudos se encuentra gran espongiosis de la epidermis (edema intercelular) y balonamiento de los queratinocitos; también es frecuente un infiltrado mononuclear en la dermis, especialmente con linfocitos T activados del fenotipo CD3+/CD4+/HLA-DR+ que expresan el receptor CLA, y con escasos monocitos y macrófagos. En las lesiones crónicas la epidermis está hiperqueratósica con aumento de la red

de crestas y mínima espongiosis; hay aumento de las células de Langerhans en la epidermis, y en la dermis predomina el infiltrado de macrófagos con fibrosis de la dermis superior.^{4,16,20,24}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La DA tiene una evolución crónica con períodos de remisión y exacerbación. El prurito intenso y la hiperreactividad cutánea son las características cardinales de la enfermedad. El prurito usualmente se intensifica en la noche, y los pacientes tienen un umbral de rascado disminuido para los irritantes, alérgenos y factores ambientales (como la temperatura y la humedad). La gran mayoría de los pacientes tiene una piel seca (73-98%) y es controvertido si esto corresponde a una manifestación subclínica de inflamación o a una ictiosis vulgar.^{4,6,16,27-29}

Por lo general las manifestaciones clínicas se inician en la lactancia, luego de los dos meses de vida; 65% de los casos de DA son evidentes en el primer año de vida y un 80% antes de los siete años de edad.^{18,28} El cuadro clínico varía mucho según la edad del paciente, el grupo étnico, la cronicidad de la enfermedad y la aparición de factores agravantes como la sobreinfección. Los pacientes que desde la lactancia presentan formas severas pueden tener manifestaciones clínicas hasta la edad adulta, aunque, de aquellos que padecen formas moderadas o leves de DA, un 40% está libre de síntomas a los 5 años y un 90% a los 10 años. Los factores que indican mal pronóstico son: comienzo temprano, enfermedad severa en la infancia, historia personal o familiar de asma y rinitis alérgica, y la localización atípica de las lesiones según la edad.^{2,3,9,20,30}

Los rasgos clínicos de la enfermedad varían con el tiempo para un mismo individuo (Figuras 1-4) y se caracterizan por presentar tres tipos de lesiones:

- Agudas o eczematosas: lesiones muy pruriginosas con eritema, pápulas y vesículas confluentes que al romperse forman costras mieliséricas y exudan una secreción serosa.
- Subagudas: con eritema, pápulas descamativas y escoriaciones, sin humedad.
- Crónicas: engrosamiento de la piel o liquenificación secundaria al rascado, con costras hemáticas; la piel es generalmente xerótica en las áreas no comprometidas.

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica



Figura 1. Placas de eczema subagudo en pliegues poplíteos de un paciente en edad escolar.

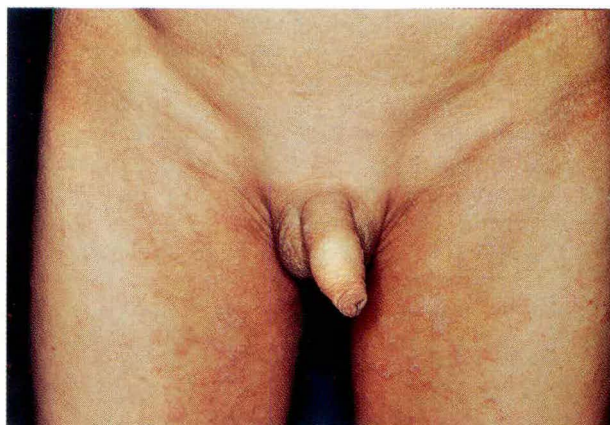


Figura 2. Múltiples placas liquenificadas (eczema crónico) con descamación y xerosis en la cara interna de los muslos.

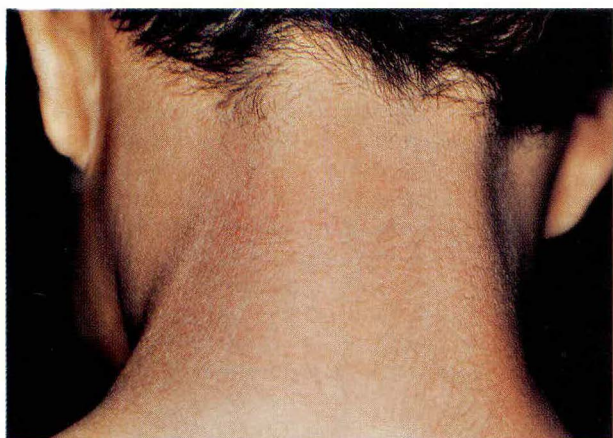


Figura 3. Xerosis, hiperlinealidad y prominencia folicular en el área posterior del cuello.

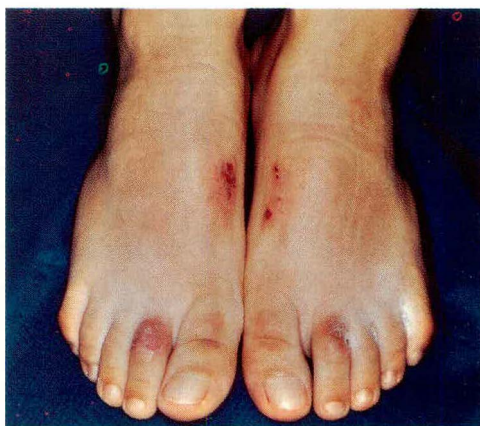


Figura 4. Placas de eczema agudo en el dorso del pie y artejos, bilaterales y simétricas, en paciente con una DA; se debe descartar una dermatitis de contacto.

En los pacientes con DA de larga evolución pueden observarse lesiones de los tres estadios (Figuras 1, 2, 4); se han definido los sitios anatómicos más comprometidos de acuerdo con la edad de presentación:

- Período infantil (0-2 años): es el clásico eczema infantil que se inicia en los primeros 6 meses de vida; las lesiones son de tipo agudo (piel llorosa), aunque pueden

existir algunas de carácter crónico. Se localizan preferentemente en cuero cabelludo y la cara (mejillas, frente, mentón), respetando el triángulo central de ella y la zona del pañal; también suelen encontrarse lesiones en los pliegues del cuello, codos y fosas poplíteas. La impetiginización secundaria es frecuente. Hay formas clínicas raras para la edad con compromiso de palmas y plantas con liquenificación, que no deben

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica

confundirse con una tiña pedis. La forma eritrodérmica es poco frecuente pero muy molesta y pruriginosa.

- Período pre-escolar y escolar (2-12 años): con compromiso de las áreas de flexión de los grandes pliegues del cuello, codos y fosas poplíteas; con frecuencia se encuentran afectadas las muñecas y tobillos, así como también los párpados y el área peribucal. En general, las lesiones son bilaterales, simétricas y crónicas, y toda la piel es seca, con pápulas foliculares. En esta etapa el prurito es más intenso y conduce a un círculo vicioso de rascado-liquenificación-prurito-rascado.
- Período del adolescente y adulto: con una distribución un poco similar al escolar, pero predomina el eczema liquenificado flexural; hay compromiso de párpados, muñecas, tobillos, cuello y superficies flexoras. Las lesiones generalmente son de carácter crónico con diverso grado de liquenificación.

En algunos pacientes pueden encontrarse manifestaciones clínicas especiales como el eczema del borde palpebral, fisuras infra y retroauriculares, fisuras nasales, dactilitis y dermatosis plantares. En el último caso se debe descartar una dermatitis de contacto cuando hay compromiso del dorso del pie, se inicia en el talón o empeora al usar calzado nuevo (Figura 4); esta dermatitis puede asociarse con queilitis y eczema del pezón y de la región vulvar.

Variantes morfológicas de la DA

- Pityriasis alba: se ha encontrado en un 35 a 44% de los pacientes con DA, con una incidencia máxima entre los 6 y 12 años; afecta más frecuentemente la cara, cuello y tronco superior. Usualmente se presenta luego de una exposición excesiva al sol, por lo que se ha denominado pseudoleucoderma atópica.
- Variante folicular: más frecuente en japoneses y negros, caracterizada por pápulas foliculares color piel agregadas o dispersas, localizadas principalmente en la zona lateral del tronco, el cuello y la superficie extensora de las rodillas.
- Variante papular liquenoide: erupción simétrica que afecta el dorso de las manos, los codos y las rodillas; consiste en pápulas planas, redondas o poligonales de diferente tamaño con descamación escasa.
- Tipo prurigo: pápulas eritematosas con excoriación superficial, cubiertas por costras hemorrágicas, localizadas en la superficie extensora de extremidades y asociadas con lesiones maculares hipo o hiperpigmentadas residuales.

- Patrón numular o discoide: placas en forma de moneda, bien definidas, con frecuencia infiltradas y secas, localizadas especialmente en el tronco y la superficie extensora de las extremidades.
- Eczema dishidrótico: observado entre el 7-35% de los pacientes con DA, con lesiones consistentes en vesículas pequeñas y claras que afectan palmas, plantas y la zona lateral de los dedos; con mayor frecuencia se afectan las plantas que las palmas.
- Eritrodermia: <1% de los casos de DA se presentan como una eritrodermia; en los lactantes menores debe descartarse una inmunodeficiencia.
- Estigmas del atópico: son signos físicos menores característicos, aun cuando no específicos, de la DA: piel seca, hiperlinealidad palmoplantar, pliegue infraorbitario (Dennie-Morgan), dermatografismo blanco, palidez facial, queilitis, pigmentación periorbitaria, signo de Hertoghe (pérdida de las cejas por rascado), queratosis pilaris, baja implantación del cabello, signo de la mariposa (por incapacidad para rascarse la espalda), disfunción emocional y retardo del crecimiento.^{30,31}

Factores agravantes de la DA

- Clima: por lo general los síntomas empeoran durante el invierno, posiblemente por disminución de la humedad; en una menor proporción puede encontrarse una DA fotoagradada (12-15%).
- Sudoración: causa exacerbación del eczema en la mayoría de los pacientes.
- Textiles: es frecuente la intolerancia a la lana en los pacientes con DA, asociada con prurito en un 68-78% de ellos.
- Irritantes: jabones, detergentes, exposición prolongada al agua, saliva, pañales, humo de cigarrillo y desca-mación de las mascotas.
- Aeroalergenos: hasta el 43% de los pacientes presenta exacerbaciones de los síntomas al contacto con el polvo casero, y un 23% puede presentar urticaria de contacto o reacciones eczematosas al contacto con la epidermis de animales.^{6,19}
- Alimentos: entre los más implicados están la leche, huevo, soya, trigo, maní y pescados.^{14,18}
- Se han encontrado exacerbaciones durante la primavera o el verano, posiblemente por el contacto con pólenes.
- Entre 22-80% de los pacientes presentan empeoramiento de las lesiones cutáneas por tensión emocional, nerviosismo o conflictos intrafamiliares (Cuadro 1).

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica

Manifestaciones infecciosas

Los individuos con DA están propensos al desarrollo de infecciones recurrentes de la piel ocasionadas por bacterias, virus y hongos. Las infecciones virales generalmente se localizan sólo en la piel e incluyen verrugas vulgares, molusco contagioso y herpes simple. Las afecciones micóticas también son superficiales y debidas principalmente a *Trichophyton rubrum* y *Pityrosporum ovale* (se han encontrado anticuerpos IgE específicos para este hongo hasta en 2/3 de los pacientes con DA); se observan con mayor frecuencia en la dermatitis de la cara, cabeza y cuello, con reducción de la severidad del cuadro clínico luego del tratamiento con antifúngicos tipo azoles.^{1,3,16,32}

En la DA son muy frecuentes las infecciones por *Staphylococcus aureus*, germen que se encuentra colonizando la piel de estos pacientes hasta en el 90% de los casos, cifra muy alta comparada con sólo un 5% de los pacientes sanos; además, se ha demostrado que hay una correlación directa entre la actividad de la enfermedad y el grado de colonización por *S. aureus*.^{3,6,13,27,32,33} En un mismo paciente se pueden encontrar distintos tipos de *S. aureus*, siendo más frecuentes los tipos 1 y 3 y más escaso el tipo 2 que se ha relacionado con el síndrome de piel escaldada estafilocócica. En los pacientes con DA se encuentran valores séricos altos de anticuerpos IgE contra esta bacteria, moléculas que pueden inducir la liberación de histamina por las células cebadas. En consecuencia, se ha considerado la infección por *S. aureus* como un factor importante exacerbador de la DA. El mecanismo mejor fundamentado para explicar esta acción es la producción de exotoxinas (TSST-1, SEB y SEA) con actividad de superantígenos, proteínas que llevan a una activación exagerada de la respuesta inmune con inflamación crónica de la piel. También se ha comprobado la presencia de anticuerpos tipo IgE específicos para estas exotoxinas, que pueden inducir la degranulación de mastocitos y basófilos para iniciar una respuesta inflamatoria.

Los pacientes con DA también pueden ser portadores del *Streptococcus* β -hemolítico (grupos A, C y G); en algunos estudios se han aislado de la piel *Streptococcus* del grupo A hasta en el 60% de los niños con un cuadro agudo de la enfermedad.³⁴

Complicaciones de la DA

Las complicaciones de la DA pueden ser cutáneas o afectar otros sistemas; entre las más comunes están: impétigo e infecciones de tejidos blandos por *S. aureus*;

infecciones virales diseminadas (verrugas vulgares, molusco contagioso, herpes simple y herpes zoster), dermatitis de contacto tanto alérgica como irritativa (dermatitis del pañal, dermatitis perioral por saliva) o secundaria al contacto de la piel con diferentes sustancias (níquel, antibióticos, antisépticos, antihistamínicos, esteroides, preservativos y perfumes); eritrodermia por uso inadecuado de esteroides locales y sistémicos; alteraciones oculares (queratoconjuntivitis alérgica, blefaritis, cataratas, uveítis, queratocono, desprendimiento de retina).^{35,36}

Relación entre la DA y la alergia respiratoria

Se encuentra una relación importante entre la DA y las alergias respiratorias. Desde las primeras descripciones la DA se ha incluido en la tríada de enfermedades atópicas, junto al asma y la rinitis. El asma se desarrolla en el 50% de los pacientes con DA, mientras que la rinitis alérgica se encuentra en el 75% de ellos. Así, se considera a la DA del lactante como el aviso de alto riesgo de desarrollar asma en los próximos dos años, indicando la necesidad de tomar medidas urgentes de control de alérgenos e irritantes inespecíficos.^{5,6,37} Además, los niños con DA severa están más predispuestos a desarrollar asma, mientras que la presencia de asma en un niño con DA empeora el pronóstico en cuanto a la mejoría de la enfermedad.³⁰

Debido a que las primeras evidencias mostraban mecanismos comunes en la patogenia de las dos entidades (sensibilización a alérgenos inhalados y alimentarios, un patrón Th2 de producción de citoquinas, eosinofilia en sangre y tejidos, y células T infiltrantes específicas para alérgenos), se llegó a postular que representaban la continuidad en la expresión fenotípica de individuos genéticamente predispuestos, fenómeno denominado marcha alérgica; sin embargo, estudios recientes muestran en las dos entidades poblaciones diferentes de linfocitos T, según su capacidad de residenciarse en tejidos selectivos como la piel o la mucosa bronquial.

DIAGNÓSTICO DE LA DA

Pese a los avances en la comprensión de la patogénesis de la DA, no existen pruebas objetivas de laboratorio, y el diagnóstico de esta enfermedad se fundamenta en un conjunto de signos clínicos, la historia personal y familiar de alergia y los estudios de alergia

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica

(eosinofilia tisular y sanguínea más pruebas encaminadas a determinar la reactividad específica de la IgE ante un antígeno utilizando las pruebas epicutáneas o el RAST); en casos especiales puede ser necesaria la correlación con los hallazgos histopatológicos. Hanifin y Rajka fueron los primeros en proponer criterios diagnósticos para la dermatitis atópica (Cuadro 2). Utilizando 4 criterios mayores y 33 menores, el diagnóstico de DA podría hacerse si estaban presentes en el paciente 3 criterios mayores y 3 menores,

sistema que hasta la fecha se considera el estándar de oro para el diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, algunos autores opinan que, además de los signos y síntomas de atopia, debería incluirse para el diagnóstico la sensibilización mediada por la IgE. Para otros, basados en criterios hechos para estudios epidemiológicos poblacionales, se puede hacer el diagnóstico si se presentan tres criterios esenciales: historia personal o familiar de atopia, prurito y eczema (Cuadro 3).²

Cuadro 2. Criterios de Hanifin y Rajka (1980) para el diagnóstico de la DA

CRITERIOS MAYORES (tres o más)	CRITERIOS MENORES (tres o más)
<p>Prurito Distribución y morfología típicas - compromiso flexural en adultos - superficies extensoras y cara en niños Dermatitis crónica y recurrente Antecedentes familiares de atopia (asma, rinitis, conjuntivitis, dermatitis atópica)</p>	<p>Inicio de los síntomas a edad temprana Xerosis cutánea Ictiosis - queratosis pilaris - hiperlinealidad palmar Eritrodermia Pitiriasis alba - Dermografismo blanco Acentuación perifolicular Hipersensibilidad a alimentos Intolerancia a lana, solventes lipídicos y alimentos Pliegue infraorbitario (Dennie-Morgan) Conjuntivitis recurrente - cataratas - queratocono Ojeras Susceptibilidad a infecciones cutáneas Alteraciones en la inmunidad celular Pruebas cutáneas inmediatas positivas (tipo I o por IgE) IgE sérica elevada Evolución influida por factores emocionales y ambientales Lengua geográfica Eczema de manos y pies Palidez facial Prurito secundario a sudoración Queilitis Eczema del pezón</p>

Modificado de: Sosa M, Orea M, Florez G. Revista Alergia México 2001; 48:15-24.

Cuadro 3. Criterios del Reino Unido (UK Working Party, 1994) para el diagnóstico de la DA*

- Debe tener una condición pruriginosa de la piel en el último año, \pm 3 de los siguientes:
-
- Historia de dermatitis flexural
 - Antecedente personal de rinitis o asma (o historia de un familiar en primer grado con enfermedad atópica para los menores de 4 años)
 - Xerosis generalizada en el último año
 - Inicio de los síntomas antes de los 2 años (no para los menores de 4 años)
 - Signos de dermatitis flexural (o compromiso de cara o cuero cabelludo en menores de 2 años)
- * Estos criterios tienen una sensibilidad del 80% y una especificidad del 97%

Modificado de: Williams HC. Textbook of Pediatric Dermatology, Oxford, Blackwell Science 2000:161-168.

En un estudio reciente se evaluaron 221 pacientes menores de 2 años con DA, para conocer cuáles de los criterios menores de Hanifin y Rajka eran los más frecuentes. Los resultados mostraron que la xerosis (100%), la evolución de la enfermedad según los cambios del medio ambiente (87%) y el eritema facial (54%) se presentaron en más del 50% de los pacientes, mientras que otros 29 criterios menores se encontraron con una frecuencia \leq 3 %, siendo por lo tanto de poca ayuda para el clínico.³⁸

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la DA incluye otros procesos eczematosos como la dermatitis de contacto, la dermatitis seborreica y las erupciones debidas a medicamentos. En la infancia se deben descartar enfermedades como psoriasis, escabiosis, inmunodeficiencias primarias, síndrome hipereosinofílico y los trastornos metabólicos y nutricionales. En los pacientes adultos se debe diferenciar la DA del linfoma cutáneo de células T o la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Cuadro 4).^{1,3,30,31}

TRATAMIENTO

Anteriormente, debido a la escasa comprensión de la fisiopatología de la DA, el tratamiento estaba fundamen-

talmente dirigido a cortar el ciclo prurito-rascado-lesión-prurito y al control antigénico y de los irritantes disparadores de las fases agudas. Ahora, cuando se reconoce en la DA la presencia de un trastorno en la regulación de la respuesta inmune, están empezando a ganar terreno diferentes estrategias de inmunomodulación, que dan una luz de esperanza para un mejor control, a largo término, de esta compleja dermatitis.

El manejo de la DA requiere de un programa multifacético dirigido a reducir la sequedad e inflamación de la piel, a eliminar los factores desencadenantes, controlar los factores irritativos inespecíficos y tratar la inflamación aguda y/o crónica (ver Flujograma).³⁹⁻⁴¹

Medidas generales

- Educación al paciente y la familia sobre la evolución de la enfermedad, pronóstico y necesidad de adhesión al tratamiento.
- Evitar factores que desencadenan o exacerbaban los síntomas: alimentos relacionados con cada paciente en particular, evaluados por pruebas cutáneas y de provocación o por antecedentes de relación con el agravamiento (huevo, leche, trigo, soya, mariscos, etc.); control de alérgenos inhalados, factores emocionales, exposición prolongada a la luz solar, humo de cigarrillo y sudoración.

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica

- Eliminar factores irritantes: baño con agua caliente y jabones (u otros detergentes o cepillos para estre-garse); lana, nylon, ropa oclusiva o sofocante; polvo casero; ambientes cálidos o secos; cubiertas de plástico en colchones o almohadas.
 - El baño debe hacerse sin jabón o utilizando sustitutos de los mismos (cremas acuosas o aceites emulsifi-cados); se pueden utilizar antisépticos con el ánimo de disminuir la población de *Staphylococcus*. Luego del baño, se debe aplicar una crema hidratante en los primeros minutos y no frotar la piel durante el secado porque aumenta el prurito.
 - Lavar la ropa con detergentes suaves y enjuagar muy bien para evitar residuos.
 - Mantener las uñas cortas y limpias.⁴²
- Terapia básica**
- Lubricación, teniendo en cuenta el vehículo apropia-do; en las formas inflamatorias agudas se recomiendan preparaciones hidrofílicas, y luego de la mejoría se pasa a preparados lipofílicos que pueden aplicarse en la noche para mejor tolerancia.⁴²
 - Esteroides tópicos: son críticos para reducir la infla-mación cutánea al inhibir las diferentes subpoblaciones de linfocitos T ayudadores. La potencia, concentración y el vehículo se deciden de acuerdo con la localización y el tipo de las lesiones. En los brotes agudos de la DA se recomiendan los esteroides tópicos de mediana o alta potencia, aplicados por 7 a 10 días, remplazán-dolos luego por un esteroide tópico de media o baja potencia, utilizado por 2-3 semanas. Se debe tener en cuenta que la aplicación difusa y prolongada de esteroides tópicos potentes en los niños puede llevar a la supresión del eje hipófisis-adrenal.^{40,43,44} Se debe emplear el esteroide de más baja potencia que pueda controlar el eczema; los ungüentos son las presenta-ciones más efectivas por su efecto oclusivo y emoliente. En el cuero cabelludo o en sitios pilosos se usan presentaciones en gel o lociones.^{40,42,45}
 - Los antihistamínicos son útiles por su acción sedante y anticolinérgica (por eso se prefieren los de primera generación), y se recomienda utilizarlos por largo tiempo cuando hay mucho prurito. Algunos antihistamínicos tópicos como la doxepina pueden ser útiles para el

Cuadro 4. Diagnóstico diferencial de los trastornos eczematosos

Enfermedades inflamatorias

Dermatitis atópica
Dermatitis seborreica
Psoriasis
Dermatitis de contacto irritativa
Eczema numular

Trastornos endocrinos y metabólicos

Deficiencia de biotina e histidina
Fibrosis quística
Síndrome de Netherton
Acrodermatitis enteropática
Deficiencia de ácidos grasos esenciales

Enfermedades proliferativas

Histiocitosis de células de Langerhans
Linfomas

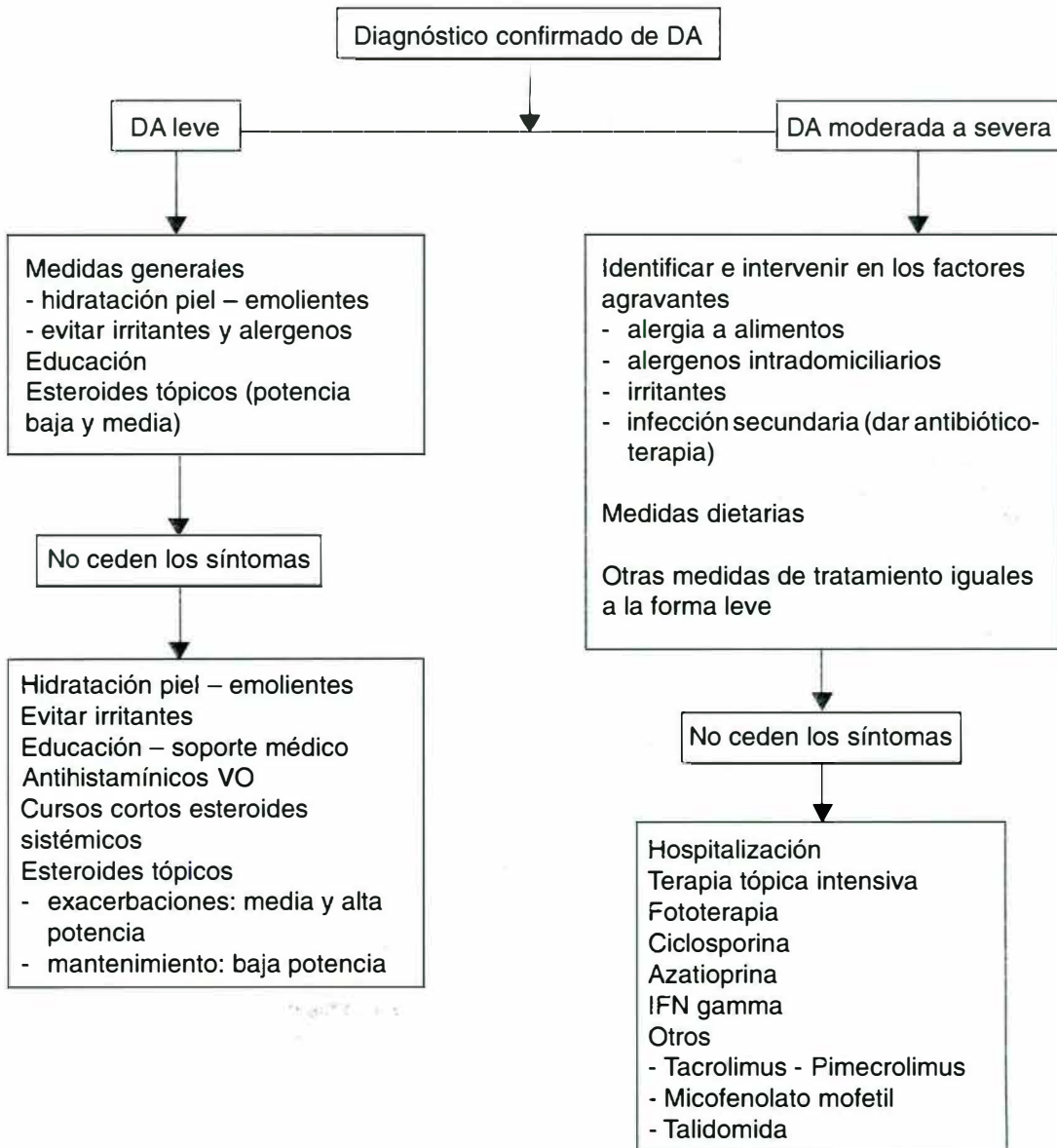
Enfermedades infecciosas

Escabiosis
Tiña corporis
Infección por el VIH

Inmunodeficiencias primarias

Síndrome de Wiskott-Aldrich
Deficiencia selectiva de IgA
Síndrome de Hiper-IgE
Deficiencia selectiva de IgM
Agamaglobulinemia congénita
Inmunodeficiencia ligada al X con hiper-IgM
Ataxia telangiectasia
Enfermedad granulomatosa crónica
Síndrome de Schwachmann

Flujograma para el tratamiento de la dermatitis atópica (DA)



Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica

manejo del prurito en áreas localizadas de la piel^{41,46,47}, no obstante hay algunos reportes sobre el riesgo de desencadenar una dermatitis de contacto con su uso.

- Tratamiento de las infecciones: en las causadas por *S. aureus* y *Streptococcus* β -hemolítico, el manejo con antibióticos tópicos o sistémicos se hará de acuerdo con la extensión y severidad del cuadro a tratar; eventualmente es de utilidad cultivar las secreciones para conocer si hay coinfección y sensibilidad a los antibióticos, puesto que la resistencia a éstos es creciente. No se recomienda emplear antibióticos profilácticos en la DA; en cambio, se aconseja usar soluciones antisépticas que disminuyan la colonización por *S. Aureus*, pero que no sean irritantes o sensibilizantes.⁴⁶ El aciclovir se recomienda para el tratamiento de la infección por el virus del *herpes simplex* y de casos diseminados de eczema herpético. Los derivados imidazólicos son los recomendados para el tratamiento de las dermatomicosis.

Recursos para pacientes de difícil manejo

- En pacientes de difícil control se debe pensar en hospitalización; el sólo cambio de hábitat muchas veces mejora el enfermo. Se debe evitar el prurito usando emolientes, compresas húmedas, esteroides tópicos y antihistamínicos vía oral. Los apósitos oclusivos con esteroides o sólo con emolientes deberán utilizarse inicialmente 2 veces al día y luego 1 vez en la noche.⁴⁸ También se indica la hospitalización de los pacientes con eritrodermia, con apariencia tóxica o con enfermedad diseminada severa que no hayan respondido al tratamiento adecuado.¹
- Esteroides sistémicos: en lo posible deben evitarse; si se requieren, se usan por poco tiempo, a dosis adecuadas y haciendo un desmonte progresivo hacia el tratamiento tópico para evitar los efectos de rebote.³³
- Terapia con luz ultravioleta, tanto A (UVA: 320-400 nm) como B (UVB: 290-320 nm) y de banda corta (UVB: 311-313 nm), o la fotoquimioterapia con psoralenos. Todos han mostrado buenos resultados por sus efectos inmunomoduladores, pero se recomiendan sólo en pacientes con mala respuesta al manejo clásico; su uso se limita por los riesgos de carcinoma y las recaídas al suspender el tratamiento. Los psoralenos tópicos más UVA pueden ser igualmente efectivos, sin los riesgos de la terapia sistémica, y especialmente útiles en los pacientes con eczema crónico de manos refractario a otras terapias.^{1,43,46,49,50}

- Fotoféresis: se ha empleado en pacientes con DA crónica que no han respondido a las terapias inmunosupresoras convencionales; producen tanto mejoría clínica como reducción de los valores sanguíneos de eosinófilos, proteína catiónica e IgE total; incluso se ha empleado con éxito como monoterapia en algunos pacientes con enfermedad intratable.⁵¹
- Ciclosporina A: es un agente inmunosupresor que actúa inhibiendo la calcineurina, una enzima dependiente de calcio indispensable para iniciar la transcripción génica, impidiendo en este caso la transcripción de genes para citoquinas como la IL-2. Su uso se restringe a casos refractarios por su potente capacidad inmunosupresora y la toxicidad renal. En los niños se utiliza en forma intermitente para el manejo de las crisis por períodos máximos de dos meses.^{1,43}
- Azatioprina: se ha empleado como agente único para el manejo de la dermatitis atópica refractaria; sin embargo, se requieren más estudios controlados.⁴²
- Talidomida: es un derivado del ácido glutámico, inhibidor del TNF α al degradar su RNA mensajero; además, tiene una acción inmunorreguladora sobre los tipos de linfocitos T ayudadores. Se utiliza en los casos de DA moderada a severa, dando buenos resultados en el control del prurito y las lesiones en piel. La dosis es de 200 mg al día durante 3 meses, con mantenimiento de 50-100 mg/día.²⁶
- Timopentina: aumenta la producción de IL-2 e IFN- γ , disminuyendo la acción de las células Th2 y la producción de IgE; las dosis altas son inmunosupresoras, pero las dosis bajas subcutáneas estimulan el sistema inmune. Siempre debe emplearse como tratamiento concomitante a los esteroides tópicos y/o los antihistamínicos; el mayor inconveniente es su elevado costo.⁴²
- Tacrolimus (FK506): es un macrólido inmunosupresor con actividad similar a la ciclosporina A; múltiples células involucradas en la patogénesis de la DA tienen receptores intracelulares para esta molécula, entre ellas: mastocitos, basófilos, eosinófilos, queratinocitos y células de Langerhans. Varios estudios han mostrado resultados promisorios con su uso tópico.^{1,52,53}
- Pimecrolimus (SDZ ASM981): este derivado del macrolactam ascomycin es un medicamento antiinflamatorio que también actúa inhibiendo la calcineurina, pero sin los efectos secundarios de la ciclosporina y los esteroides. Se ha empleado por la vía tópica en la DA leve a moderada de adultos y niños desde los tres meses de edad, por períodos de 3-12 meses,

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica

produciendo concentraciones bajas en sangre, independiente de la superficie corporal tratada (hasta el 90%). Como efecto adverso más importante se ha encontrado sensación de quemadura y calor en el sitio de aplicación. El pimecrolimus al 1% ha sido aprobado para el manejo de la DA en los pacientes no inmunocomprometidos >2 años que no respondieron al tratamiento convencional.^{1, 54-56}

- Interferón gamma: inhibe la proliferación de las células Th2, la síntesis de IgE y la eosinofilia, produciendo mejoría de la DA en los pacientes tratados; sin embargo, por su elevado costo continúa en evaluación.²⁷
- Micofenolatomofetil: este inhibidor de la síntesis de purinas se ha utilizado en pacientes con DA resistentes a otras terapias, pero se requieren más estudios para avalar su uso rutinario.
- Gamaglobulina intravenosa: puede tener efectos inmunomoduladores, puesto que interactúa directamente con los antígenos de los agentes infecciosos o con las toxinas producidas por ellos; además, reduce la expresión de IL-4 en la DA. Sin embargo, los estudios se han hecho con grupos muy pequeños de pacientes y sin controles, por lo que se requieren trabajos controlados para definir el beneficio real de esta terapia.⁵⁷
- Las terapias futuras deberán dirigirse hacia citoquinas específicas, como los anticuerpos monoclonales bloqueadores de la IL-5 o el uso del receptor soluble

de IL-4; en el momento se han hecho estudios en el asma, encontrándose resultados seguros y efectivos.^{1,27}

- Entre las terapias experimentales y no probadas encontramos: inmunoterapia para desensibilización alérgica, hierbas chinas, ácidos grasos esenciales, modificadores de leucotrienos (zafirlukast, montelukast y zileuton), cromolin tópico e hipnoterapia.^{1,18,58,59}

SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease that frequently predates the development of allergic rhinitis and asthma. It is an important skin condition with significant cost and morbidity. Its prevalence has been rising in the last two decades, and it can affect as many as 20% of children. Recent studies have demonstrated the complex relationship among genetic, environmental, pharmacological, and immunologic factors that contribute to the development and severity of AD. The current review will examine the cellular and molecular mechanisms that contribute to AD, as well as the immunologic triggers involved in its pathogenesis. These insights provide new opportunities for therapeutic intervention of this common skin disease.

Key words: atopic dermatitis, allergy, genetics, pathophysiology, treatment.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leung DYM, Boguniewics M. Atopic dermatitis. En: Austen KF, Frank MM, Atkinson JP, et al. *Samter's Immunologic Diseases*. Fidadelfia: Lippincott Williams and Wilkins 2001:877-889.
2. Beltrani VS. The clinical spectrum of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:S87-98.
3. Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic dermatitis. En: Middleton E. *Allergy. Principles and Practice* 2000:1123-1134.
4. Leung DYM. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:860-876.
5. Leung DYM. Allergic and immunologic skin disorders. *JAMA* 1997; 278:1914-1923.
6. Nicol NH. Managing atopic dermatitis in children and adults. *The Nurse Practitioner* 2000; 25:59-69.
7. Williams HC. Epidemiology of atopic dermatitis. En: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*, Oxford, Blackwell Science 2000:161-168.
8. Kristal L, Klein PA. Atopic dermatitis in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47:877-895.
9. Hanifin J, Chan S. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Dermatologic Therapy* 1996; 1:9-18.
10. Cox H, Cookson WOM, Harper J. Genetics of atopic dermatitis. En: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*, Oxford, Blackwell Science 2000:169-177.
11. Archer CB. Pharmacological mechanisms in atopic dermatitis. En: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*, Oxford, Blackwell Science; 2000:186-193.

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica

12. Bos JD. Immunology of atopic dermatitis. En: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*, Oxford, Blackwell Science 2000:178-185.
13. Leung DYM. Pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:S99-108.
14. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:S114-122.
15. David TJ, Patel L, Ewing TI, et al. The role of diet in atopic dermatitis. En: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*, Oxford, Blackwell Science 2000:231-236.
16. Leung DYM. Atopic dermatitis: the skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:302-318.
17. Borkowski T, Sampson HA. A combined dermatology and allergy approach to the management of suspected food allergy. *Dermatologic Therapy* 1996; 1:38-50.
18. Sampson HA, Sicherer SH. Eczema and food hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 1999; 19:495-517.
19. Ring J, Darsow U, Abeck D. The atopy patch test as a method of studying aeroallergens as triggering factors of atopic eczema. *Dermatologic Therapy* 1996; 1:51-60.
20. Charlesworth EN. Atopic eczema and the allergist. *Allergy Asthma Proc* 1999; 20:305-310.
21. Nakagawa S, Aiba S, Tagami H. Decreased frequency of interferon- γ -producing CD4+ cells in the peripheral blood of patients with atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 1998; 7:112-118.
22. Nakazawa M, Sugi N, Kawaguchi H, et al. Predominance of type 2 cytokine-producing CD4+ and CD8+ cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:673-682.
23. Kimura M, Tsuruta S, Yoshida T. Unique profile of IL-4 and IFN- γ production by peripheral blood mononuclear cells in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:238-244.
24. Parnia S. Chemokines and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:892-894.
25. Poulsen LK. Differential IgE regulation in atopic dermatitis and inhalant allergy. *Allergy Clin Immunol Intern* 1998; 10:12-15.
26. Sosa M, Orea M, Florez G. Nuevos conceptos en dermatitis atópica. *Revista Alergia México* 2001; 48:15-24.
27. Leung DYM. Atopic dermatitis: immunobiology and treatment with immune modulators. *Clin Exp Immunol* 1997; 107:25-30.
28. Hebert A, Mays S. Atopic dermatitis of infancy. *Dermatol Ther* 1996; 1:61-64.
29. Klobenzer CS. Itching and the atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:S109-113.
30. Kunz B, Ring J. Clinical features and diagnostic criteria of atopic dermatitis. En: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*, Oxford, Blackwell Science 2000:199-214.
31. Vásquez LA. *Dermatitis Atópica*. Medicina UPB 2002; 19:59-72.
32. Lever R. Infection in atopic dermatitis. *Dermatol Ther* 1996; 1:32-37.
33. Harrigan E, Rabinowitz LG. Atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin NA* 1999; 19:383-396.
34. Lever R. Microbiology of atopic dermatitis. En: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*, Oxford, Blackwell Science 2000:194-198.
35. Goodyear H. Eczema herpeticum. En: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*, Oxford, Blackwell Science 2000:242-246.
36. Uehara M, Omoto M, Sugiura H. Diagnosis and management of the red face syndrome. *Dermatologic Therapy* 1996; 1:19-23.
37. Warner JO. Environmental allergens in atopic dermatitis. En: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*, Oxford, Blackwell Science 2000:238-241.
38. Bohme M, Svensson A, Kull I, et al. Hanifin's and Rajka's minor criteria for atopic dermatitis: Which do 2-year-old exhibit? *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:785-790.
39. Nicol NH. Atopic dermatitis: the itch continues. En: *Atopic Dermatitis; New Orleans: 57th AAA Annual Meeting* 2001.
40. Ringel M. Un enfoque práctico para tratar las dermatitis. *Patient Care* 1999:14-27.
41. Cerio R. Therapy of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997; 8:S6-10.
42. Bingham EA. Guidelines to management of atopic dermatitis. En: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*, Oxford, Blackwell Science 2000:215-230.
43. Bigby M. A thorough systematic review of treatment for atopic eczema. *Arch Dermatol* 2001; 137:1635-1636.
44. Williams REA. The antibacterial-corticosteroid combination: what is its role in atopic dermatitis? *Am J Clin Dermatol* 2000; 1:211-215.

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica

45. Lane AT. Efficacy and safety of topical steroids in paediatric atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997; 8:S24-27.
46. Abeck D, Strom K. Optimal management of atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1:41-46.
47. Drake LA, Fallon JD, Sober A. Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:613-616.
48. Tang WYM, Chan HHL, Lam VMF, et al. Outpatient, short term, once daily, diluted, 0.1% mometasone furoate wet wraps for childhood atopic eczema. *J Dermatol Treatm* 1999; 10:157-163.
49. Krutmann J, Diepgen TL, Luger TA, et al. High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis: results of a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:589-593.
50. Krutmann J. Phototherapy for atopic dermatitis. *Dermatol Ther* 1996; 1:24-31.
51. Richter HI, Billmann-Eberwein P, Grewe M, et al. Successful monotherapy of severe and intractable atopic dermatitis by photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:585-588.
52. Nghien P. Immunomodulators: introducing old friends. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:111-113.
53. Fleischer A. Treatment of atopic dermatitis: role of tacrolimus ointment as a topical noncorticosteroidal therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:S126-130.
54. Raewyn P. Pimecrolimus: an effective long-term therapy for atopic dermatitis. *Inpharma Weekly* 2002; 1329:15-17.
55. Ranaweera A. Pimecrolimus long-term management of inflammatory skin diseases. *Inpharma Weekly* 2001;1281:11-12.
56. Wellington K, Blair J. Topical pimecrolimus: a review of its clinical potential in the management of atopic dermatitis. *Drugs* 2002; 62:817-840.
57. Jolles S, Hughes J, Rustin M. The treatment of atopic dermatitis with adjunctive high-dose intravenous immunoglobulin: a report of three patients and review of the literature. *Br J Dermatol* 2002; 142:551-554.
58. Wedi B, Kapp A. Pathophysiological role of leukotrienes in dermatological diseases: potential therapeutic implications. *BioDrugs* 2001; 15:729-743.
59. Rustin M, Poulter L. Chinese herbal therapy in atopic dermatitis. *Dermatol Ther* 1996; 1:83-93.