

J. C. Moreno Giménez

Sección de Dermatología
Médico Quirúrgica y
Venereología.
Hospital Universitario Reina
Sofía. Facultad de Medicina.
Córdoba

Revisión

Dermatitis atópica

CONCEPTO

Definir la dermatitis atópica (DA) puede resultar excesivamente simple: es la manifestación cutánea de la atopia. Pero ¿qué es la atopia? Sin duda, su definición no resulta tan fácil. Etimológicamente atopia significa sin (*a*) lugar (*topos*), es decir, raro, extraño. Es clásica la definición de Coca y Cooke (1923), para los que la atopia es una “hipersensibilidad frente a proteínas heterólogas” pero, desde luego, la atopia es algo más, ya que, como se comentará más adelante, al entendimiento de esta enfermedad no sólo se llega a través de mecanismos inmunológicos, sino que en ella participan otros fenómenos no inmunológicos (sequedad cutánea, reactividad cutánea paradójica, microorganismos...) que desempeñan un papel importante en su desarrollo.

Las manifestaciones de la atopia pueden ser muy variadas aunque el asma, la rinoconjuntivitis y la dermatitis atópica, la llamada “triada atópica”, son las universalmente aceptadas; más controvertida es la inclusión de otros cuadros como la urticaria crónica, la jaqueca, las alteraciones gastrointestinales o las crisis epileptiformes¹.

Desde el punto de vista terminológico nos parece que la expresión más adecuada para definir el proceso es el de “dermatitis” ya que, en realidad, la inflamación cutánea es la base de la enfermedad; posteriormente y como consecuencia del rascado o de la actuación de otros factores tanto extrínsecos como intrínsecos, surgen otras complicaciones, como puede ser el propio eczema. Ni clínica ni histológicamente, la manifestación cutánea de la atopia no complicada corresponde a un eczema. En consecuencia, términos como eczematoide precoz y tardío, prurigo-eczema constitucional, eczema del lactante o eczema infantil, consagrados por la literatura clásica o incluso por el uso diario, no son los más adecuados. A este respecto, creo muy acertado el comentario de Fernández Vozmediano *et al.*²: “... el término dermatitis es más genérico que el de eczema, ya que este proceso viene definido por una dermoepidermitis espongi-forme que no siempre encontramos en los pacientes con DA. Por otro lado se prefiere hablar de *atópica* y no de *constitucional*, ya que es posible que aparezca por primera vez en la edad adulta sin antecedentes previos, aunque bien es cierto que puede hacerlo habitualmente como continuación de la fase infantil”.

EPIDEMIOLOGÍA

Los datos que hacen referencia a la incidencia y prevalencia real de la DA son variados e incluso contradictorios; esto ocurre en parte porque es posible que el proceso tenga una clara influencia estacional y geográfica, o bien, porque las series estudiadas por los distintos autores incluyen grupos de población variados pero, fundamentalmente, porque los criterios diagnósticos no tienen un

soporte bioquímico que establezca un diagnóstico definitivo de la enfermedad, lo que supone que los criterios de inclusión pueden ser muy variables. La DA puede afectar a todas las razas, ya que los estudios realizados no demuestran diferencias significativas entre los distintos grupos raciales³; así, Jaafar y Petit⁴ revisaron 14.342 casos que acudieron a las consultas de Dermatología de la Universidad de Malasia, país multirracial, entre los que la incidencia de DA fue del 3,7% y no encontraron diferencias significativas entre las distintas etnias.

Es más frecuente en el sexo femenino en una proporción de 1,5/1⁵. Posiblemente, la DA es la manifestación más precoz de la atopia, ya que a los dos años el 50% de los atópicos la presentan y a los 5 años, el 60%, mientras que en este mismo grupo de edad sólo el 40% tiene síntomas de asma y el 25%, de rinitis vasomotora.

Socialmente la incidencia de DA parece más frecuente en las clases altas, lo cual no puede achacarse, simplemente, a una mayor información y facilidad de consulta de estos grupos de élite⁶.

Sí parece un hecho bien constatado que la DA es un proceso en alza; así lo demuestran estudios epidemiológicos recientes: mientras que antes de los años 60 se consideraba que el 2-3% de los niños escolarizados presentaban DA, entre los años 60-70 esta cifra se incrementó hasta el 4-8% y a partir de los 80, alcanzó el 9-12%⁷. En 1996, la incidencia de DA en Alemania, Suecia y Dinamarca fue del 15,6% y en Italia, del 9%⁸. La prevalencia de DA parece más elevada en las grandes ciudades, sobre todo industrializadas, que en las áreas rurales⁹, lo que puede explicarse por una mayor exposición a atópicos.

ETIOPATOGENIA

La DA es un proceso multifactorial y, para comprender su etiopatogenia, no debe seguirse un criterio simplista, ya que son múltiples los factores que participan en su desarrollo. Es mucha la literatura existente en el momento actual sobre el tema; comentar todos los aspectos implicados sería prolijo y posiblemente poco práctico y, por ello, se revisarán sólo los más importantes.

Factores no inmunológicos

Genética. La susceptibilidad genética a padecer atopia respiratoria se ha ligado al cromosoma 11q13¹⁰. Distintos estudios demuestran la existencia de un patrón autosómico dominante; así Uehara y Kimura¹¹ estudiaron 270

adultos con DA y encontraron que el 60% de sus hijos también se encontraban afectados, de tal manera que la prevalencia de la enfermedad cutánea fue del 81% cuando ambos padres estaban afectados de DA, del 59% cuando sólo uno de los padres la padecía y el otro tenía atopia respiratoria, y del 56% cuando sólo uno de los progenitores presentaba DA. En un estudio noruego¹² realizado en niños con DA se concluyó que el riesgo para padecer la enfermedad era del 57% si la madre se encontraba afectada y del 46% si lo era el padre, lo que se ha tratado de correlacionar con la modificación de la respuesta inmune intraútero o con la lactancia¹³.

Características de la piel del atópico. La piel en el atópico y muy especialmente en la DA, es, como se comentará más extensamente al hablar de la clínica, seca, pruriginosa, irritable, con una marcada tendencia a la parasitación por virus, bacterias y/o hongos. Estas características son consecuencia de la pérdida de la función barrera. En la producción de este hecho participan:

a) **Anomalías en la sudación.** El paciente atópico suda mal y esta disfunción determina la presencia de prurito. Es un hecho habitual para el clínico que el paciente con DA cuente que sufre crisis de prurito con el calor y la sudación. Han existido muchos intentos para explicar la relación sudor/piel seca/prurito, sin que se haya llegado a conclusiones definitivas. Greene *et al.*¹⁴ estudiaron las características de la sudación en los pacientes atópicos y llegaron a la conclusión de que tienen patrones de sudación anormales que son responsables o están relacionados con la enfermedad. Estas alteraciones parecen deberse a un aumento de la respuesta sudorífera a la metilcolina, por lo que podría establecerse que los pacientes atópicos presentan una hiperreactividad a la estimulación colinérgica. Cabría postular que cuando el atópico suda, debido a un déficit en la producción sebácea, se produciría una captación del sudor por la capa córnea, lo que determinaría una oclusión del poro sudoríparo (*acrosiringio*) y, por tanto, una retención de sudor, que sería la causa de pequeñas transgresiones del mismo hacia la dermis, que actuaría estimulando los receptores del prurito. Esta teoría no está demostrada, pero por todos es conocida la tendencia de los pacientes atópicos a producir cuadros de "miliar" por retención sudoral.

b) **Pérdida transepidermica de agua (TEWL).** Baradesca y Maibach¹⁵ estudiaron este factor en los pacientes atópicos y encontraron un aumento en la pérdida transepidermica de agua y una menor capacidad de la capa córnea para retenerla, lo que contribuye a determinar un defecto en la barrera epidérmica.

c) *Alteración en los lípidos cutáneos.* La piel del atópico es seca por la pérdida de agua, a lo que contribuye una alteración en la composición los lípidos que constituyen la envoltura cutáneo lipídica. Rajka¹⁶ demostró, mediante técnicas de absorción, que en la piel de los atópicos existe una disminución de los lípidos procedentes de dicho sistema glandular (ésteres céreos, triglicéridos y escualeno) mientras que aumentan los de origen epidérmico.

Uno de los hechos más interesantes en los enfermos atópicos es la presencia de un déficit sérico enzimático de la D-6-desaturasa, que en condiciones normales permite la degradación del ácido linoléico en ácido gammalinoléico y dihidrogammalinoléico que, posteriormente y por acción de la D-5-desaturasa, se transformaría en ácido araquidónico. Por ello, dietas ricas en ácido linoléico aumentan su concentración pero no la de sus metabolitos (gammalinoléico, dihidrogammalinoléico y ácido araquidónico). Esta alteración metabólica repercutiría en la producción de PGE₁ que es un factor importante en la maduración de las células T tras el nacimiento, y el consiguiente desequilibrio inmunológico¹⁷.

Shäfer y Kragballe¹⁸ han tratado de correlacionar el déficit de lípidos cutáneos con la presencia de piel seca y han comprobado que el contenido de fosfolípidos epidérmicos en el atópico es el doble que en la piel normal, que la actividad de la fosfolipasa A₂ está muy aumentada y la concentración de acetilceramidas disminuida, lo que repercute en la maduración del queratinocito y en el mantenimiento de la TEWL, ya que las ceramidas desempeñan un papel importante en el transporte del ácido linoléico en la epidermis; éstas, y muy especialmente la ceramida-1, están claramente disminuidas en la piel atópica. Por ello, se piensa que el déficit de ceramida sería un factor fundamental en la producción de la piel seca del atópico.

d) *Disminución en el umbral del prurito.* Los pacientes atópicos tienen una mayor facilidad para sufrir prurito y, en ellos, un estímulo pruriginoso hace que la sensación sea más duradera.

Alteración en la fosfodiesterasa. Existe una actividad elevada de la fosfodiesterasa (PDE) del AMPc leucocitario¹⁹, lo que determina un efecto anormal sobre la respuesta inflamatoria e inmune y una mayor tendencia a la liberación de histamina por los basófilos y producción de IgE *in vitro*²⁰.

Respuesta vascular paradójica. La piel del atópico es habitualmente pálida, lo cual se debe a que los pacientes presentan una serie de peculiaridades vasculares características, como el dermografismo blanco: al rozar la piel de un

individuo normal con un objeto romo se produce una reacción dermográfica típica con la presencia de una línea roja; sin embargo, cuando se realiza sobre una piel atópica aparece una línea blanca que persiste durante más de diez minutos. Este hecho aparece exclusivamente sobre la piel atópica, en los momentos de brote y es reversible cuando se realiza tratamiento con corticoides, por lo que se considera como un signo de mal pronóstico²¹. Otras sustancias vasodilatadoras, como el ácido nicotínico, también producen una respuesta vascular paradójica. Todos estos hechos hacen pensar que se trata de un epifenómeno postinflamatorio más que de una alteración propia de la atopia.

Factores inmunológicos

La influencia de los factores inmunológicos en la etiopatogenia de la DA es un hecho incontestable. Son muchos los estudios que demuestran su participación pero también son grandes las lagunas existentes para permitir establecer su papel real en el desarrollo de la enfermedad. Si se realiza una biopsia de una DA se comprobará la presencia de linfocitos T (CD4) que expresan antígenos de clase II; asimismo, se encontrarán células de Langerhans, eosinófilos, mastocitos y granulocitos. También se ha demostrado la participación de distintos mediadores de la inflamación (interleucinas) y de inmunoglobulinas (Ig E, Ig G).

Linfocitos T. Los estudios más recientes se han basado en la participación de distintos subtipos de linfocitos T en la DA y se ha establecido la presencia de subpoblaciones de linfocitos CD4+: Th1, Th2²². Los Th1 median la producción de interleucina-2 (IL-2), interferon gamma (IFN-g) y factor de necrosis tumoral (TNF), activando los macrófagos y favoreciendo la reacción de hipersensibilidad retardada. Los Th2 liberan IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, que activan las células B. En situación normal, existe un equilibrio entre ambas subpoblaciones celulares, ya que cada una de ellas actúa ejerciendo una acción inhibitoria sobre la otra. En la DA existe un predominio de las células Th2, por lo que en estos pacientes hay una mayor producción de IL-4 y disminución de IFN-g, lo que desencadena una mayor producción de IgE²³. Otra consecuencia que puede derivarse de este hecho es la depresión en las reacciones de hipersensibilidad tipo IV, lo cual limitaría el valor de las pruebas epicutáneas en estos pacientes. Esto contrasta con el reciente interés que han despertado este tipo de pruebas al comprobar que los antígenos que habitualmente desencadenan reacciones inmunológicas tipo I (ácaros y polvo casero) pueden provocar también reaccio-

nes similares al tipo IV, con incremento de eosinófilos y basófilos en el infiltrado.

En la DA se aprecia un incremento en la activación y proliferación de las células T, lo que contribuye a la producción de reacciones inflamatorias. Como ya se ha comentado, en el infiltrado celular de las lesiones cutáneas de DA existe un predominio de células CD4+ que, asimismo, se ven incrementadas, tanto activadas como inactivadas, en sangre circulante. Este incremento de linfocitos CD4+ va unido a una disminución de linfocitos supresores CD8+. Esta desproporción CD4/CD8 se ha tratado de correlacionar con la gravedad de la enfermedad que, por tanto, se encontraría ligada a una proliferación de células CD4+^{24,25}.

Inmunoglobulinas. Clásicamente la dermatitis atópica se ha asociado con una hiperproducción de IgE que, como ya se ha comentado, se debe a un desequilibrio entre la producción de IL-4 e IFN- γ a favor de la primera ya que, como ha quedado demostrado, la IL-4 es un potente estimulador de IgE a través de los linfocitos B; la IL-4 está aumentada en los pacientes con DA grave, por lo que el incremento de su concentración se ha correlacionado con la gravedad del proceso²⁶. A pesar de todo, el incremento de la IgE no es un hecho constante en la DA, ni todos los pacientes que presentan aumento de esta inmunoglobulina pueden ser catalogados como atópicos; de hecho, Shegal y Jain²⁷ han encontrado que el 20% de los pacientes de su serie tienen cifras normales de IgE. Por tanto, la presencia de una hiper IgE no es un criterio diagnóstico de DA, aunque puede ser un signo evocador.

Otra inmunoglobulina ligada a la reacción atópica es la IgG que ha tratado de ligarse a distintas expresiones de la enfermedad, de modo que la IgG₄ se ha intentado relacionar con la hipersensibilidad a alimentos y la IgG₁ a los alérgenos inhalados²⁸.

Células de Langerhans. Distintos estudios de inmunohistoquímica han demostrado un incremento en las células de Langerhans, con un aumento en su actividad como célula presentadora de antígenos, en la piel lesionada de pacientes con DA. Las células de Langerhans epidérmicas expresan un receptor Fc de baja afinidad para IgE (CD 23) que, tras ligar al alérgeno a la pared celular, determina la liberación de IgE así como la activación y proliferación de células T y la consiguiente producción de linfocinas. Como consecuencia de esta reacción, los eosinófilos son atraídos hacia el lugar de la lesión cutánea, donde liberan su contenido celular y determinan una reacción inflamatoria²⁹.

Eosinófilos. Los pacientes con DA desarrollan con

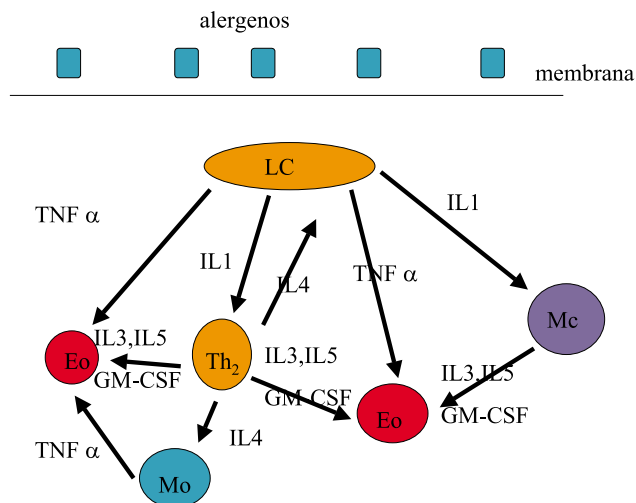


Fig. 1. Vía de activación de los eosinófilos (tomado de Eckman I, Stiller MJ. Recent developments in the pathogenesis and treatment of atopic dermatitis. Current Opinion in Dermatology 1995: 3-99). Eo: eosinófilos; GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; LCs: células de Langerhans; Th2: linfocitos Th2; MCs: mastocitos.

elevada frecuencia una eosinofilia periférica, así como cifras elevadas de proteína eosinófila catiónica (ECP) relacionadas de forma directa con la gravedad de la enfermedad. Estos datos apoyan la participación del eosinófilo en la patología de la DA³⁰.

Los eosinófilos se encuentran, en los pacientes atópicos, en un estado de preactivación gracias a la exposición a células T activadas productoras de IL-3, IL-5 y factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF) que tiene una potente, y selectiva, acción como factor quimiotáctico sobre los eosinófilos. Los mastocitos y las células de Langerhans pueden también liberar IL-5 e IL-3 y GM-CSF, así como factores quimiotácticos para los eosinófilos, lo que repercute en una mayor atracción de los mismos sobre el lugar de la reacción³¹. En la Figura 1 se recoge el mecanismo de activación de los eosinófilos.

Factores extrínsecos

Dentro de este grupo nos ocuparemos de una serie de factores capaces de provocar, desencadenar o agravar una DA. Al respecto, es interesante la revisión que Morren *et al.*³² realizan sobre el tema y que Rothe y Grant³ resumen, tal y como se recoge en la Tabla I.

Dieta. El papel de la dieta en la DA es muy controvertido, dada la variedad de comentarios contrapuestos que existen en la literatura y que posiblemente vayan liga-

dos a las propias peculiaridades de esta enfermedad; por ello, es difícil ser dogmático sobre el tema. Muchas de las opiniones antagónicas se deben a la experiencia de los distintos especialistas sobre el tema; posiblemente pediatras y alergólogos ven más problemas de intolerancia, o “alergia”, alimentaria que los dermatólogos. Además, hay un hecho que condiciona esta cuestión y es que el paso del tiempo mejora la influencia de la dieta sobre la DA, es decir, existe un fenómeno de *hardening* que lleva a una tolerancia progresiva de los distintos alimentos que, en un momento determinado, fueron capaces de relacionarse con la enfermedad. Por último, no se pueden olvidar las características individuales válidas para un caso determinado, pero que en modo alguno pueden extrapolarse a la totalidad.

Desde el punto de vista cutáneo los alimentos pueden intervenir de tres formas distintas sobre la DA:

a) Son capaces de inducir fenómenos irritativos locales. Muchos niños atópicos no pueden tomar alimentos,

fundamentalmente frutas, ácidos, porque les producen escozor sobre los labios o sobre las zonas del cuerpo en que gotean. Es un fenómeno ligado a la propia sensibilidad cutánea del atópico frente a sustancias irritantes.

b) La toma de determinados alimentos es capaz de inducir cuadros de urticaria e incluso de shock anafiláctico, mediados por un mecanismo tipo I. Su diagnóstico es fácil, ya que los propios pacientes, o sus familiares, correlacionan la aparición del cuadro con la toma de un determinado alimento, conservante o colorante.

c) Los alimentos pueden inducir el agravamiento del cuadro cutáneo y, por supuesto, su suspensión una influencia clara sobre el desarrollo de la enfermedad. La valoración de este hecho es altamente dificultosa, comenzando por la dudosa valoración de las pruebas usadas en la detección de estos alimentos. De hecho, los *prick-test* o RAST frente a distintos tipos de alérgenos alcanzan una positividad entre el 51 y el 85%³³⁻³⁵ pero estos test no siempre tienen una clara correlación con la evolución clí-

Tabla I. Factores capaces de provocar, desencadenar o agravar una dermatitis atópica (DA)

Factores desencadenantes	Efectos sobre la DA
Irritantes y contactantes	Alteran la función barrera (solventes, desinfectantes...) Incrementan las reacciones tipo IV a los alérgenos más comunes (níquel, cobalto, b. Perú, perfumes ...), así como a los corticoides tópicos Incrementan reacción tipo I al látex
Aeroalérgenos (polvo de casa, pólenes, mohos, ácaros...)	Mejoría de la DA en ambientes libres de polvo doméstico <i>Patch-test</i> positivos a ácaros y a otros aeroalérgenos Mejorías y empeoramiento estacionales
Alimentos	Aunque distintos tipos de dietas han sido referidos como útiles los datos son muy controvertidos y difíciles de estandarizar Reacciones de hipersensibilidad, incluso por contacto, a alimentos pueden desencadenarse en la DA
Microorganismos (<i>S. aureus</i> , <i>M. furfur</i> , levaduras, virus...)	<i>Staphylococcus aureus</i> agrava la DA y generalmente existe una superpoblación en (S. los enfermos con DA. Es capaz de inducir formación de anticuerpos-IgE y reacción por superantígenos En la dermatitis de cabeza y cuello puede, a veces, demostrarse anticuerpos IgE frente a <i>Malassezia</i> con buena respuesta a antifúngicos
Hormonas	Exacerbaciones y remisiones en embarazo, menopausia, menstruación
Estrés	Situaciones de ansiedad, depresión, mala adaptación familiar o laboral pueden cronificar la DA
Clima	Se observan variaciones estacionales o con el cambio de lugares de residencia

nica, posiblemente debido a que los alérgenos empleados casi nunca coinciden con los productos derivados de su metabolismo; por tanto, la validez de estos resultados debe ser críticamente valorada en cada caso y debe comprobarse su verdadera significación clínica.

Posiblemente, la mejor técnica para evaluar la intolerancia alimentaria es el análisis de los cambios producidos por alimentos mediante el estudio a doble ciego placebo-control (DBPCFC). No obstante, Gillet y Guillet³⁶, mediante esta técnica, no consiguieron encontrar ninguna alergia alimentaria en 162 pacientes con DA de intensidad media o moderada y, sin embargo, detectaron uno o más alimentos en el 96% de 88 enfermos con forma grave de la enfermedad, por lo que concluyen que la alergia alimentaria en niños con atopía es un signo de mal pronóstico y casi exclusivo de las formas graves.

Aunque han sido muchos los trabajos que tratan de demostrar el beneficio de una dieta restrictiva en la DA, los resultados son muy variables y difíciles de interpretar, dadas las diferencias de población, en cuanto a edad, grado de intensidad e historia natural de la enfermedad, con tendencia a remitir espontáneamente en un alto porcentaje. En este sentido, es importante la aportación, en 1978, de Atherton *et al.*³⁷ que demostraron que una dieta exenta de leche y huevos determinaba un efecto altamente beneficioso en el 70% de sus enfermos; sin embargo, este mismo beneficio no ha sido demostrado por otros estudios, con igual diseño^{35,38,39} y en los que sólo se alcanzó efecto beneficioso en el 25 % de las series.

Más recientemente se han realizado diversos estudios en niños con DA grave en los que se ha dado una dieta restrictiva con progresiva reintroducción de alimentos; quizás, el más interesante, por su largo seguimiento, es el de Devlin *et al.*⁴⁰ que, en las primeras semanas de dieta, encontraron un claro beneficio en el 61% de los pacientes pero, curiosamente, la DA no varió tras la introducción progresiva de los supuestos alérgenos y, lo que es más importante, al cabo de 12 meses de tratamiento no se observó diferencia entre el grupo de pacientes sometido a dieta y el control. Igualmente, se comprobó que la dieta puede ayudar, cuando lo consigue, a la mejoría de la DA pero muy rara vez es capaz de aclararla por completo.

Ya en 1936, Grulee y Sanford⁴¹ establecieron el papel profiláctico de la lactancia materna en la prevención de la DA. Este tema ha despertado un gran interés en diversos grupos de trabajo, lo cual ha fructificado en la realización de variados estudios sobre el efecto de la lactancia materna, el uso de leche de vaca o, incluso, la

utilización de dietas exentas de alérgenos en la alimentación materna durante la gestación, pero, una vez más, los resultados han sido muy variados y controvertidos, por lo que resulta muy difícil extraer conclusiones prácticas⁴²⁻⁴⁵.

Para concluir este espinoso tema nos parecen muy interesantes y por ello las reproducimos, las opiniones de Halbert y Wetson³⁵: a) la alergia alimentaria afecta sólo a un grupo muy reducido de pacientes con DA y fundamentalmente a los que presentan formas graves de la enfermedad; b) en pacientes atópicos con conocida alergia alimentaria, la supresión de estos alimentos puede resultar, en un principio, beneficiosa sobre la DA (aclarándola, no curándola), pero en pocas ocasiones estos beneficios se mantienen a largo plazo, y c) la utilización de lactancia materna prolongada y el retraso en la administración de alimentos potencialmente alergizantes tiene escasos efectos sobre la DA y sus beneficios se limitarían sólo al primer año de vida.

Por tanto y desde el punto de vista personal, pienso que la dieta tiene una pobre, si no nula, influencia en la DA; no obstante me parece lícito la suspensión, en casos puntuales, de alimentos puntuales, cuando existe una sospecha clínica o hay pruebas que abogan hacia una intolerancia determinada, pero es absurdo mantenerlas de forma irracional si no se demuestra su efectividad sobre el cuadro cutáneo.

Recientemente se ha abogado por la utilización de alimentos ricos en ácidos grasos esenciales, omega-ácidos, generalmente aceite de pescado, sin que se haya demostrado sus efectos beneficiosos⁴⁶.

Aeroalérgenos. El hecho de que la DA tenga variaciones estacionales y de que estos pacientes presenten una clara mejoría cuando se les cambia de unos ambientes a otros, ha hecho sospechar, desde siempre, el papel del medio ambiente en el desarrollo de la enfermedad. Su asociación con procesos atópicos de vías respiratorias, ha determinado que los aeroalérgenos (pólenes, polvo de casa, ácaros, pelos de animal...) se hayan considerado en la etiopatogenia de la DA. Muchos han sido los estudios realizados sobre el tema⁴⁷⁻⁴⁹, pero me parece especialmente interesante el reciente trabajo de Darsow *et al.*⁵⁰ que describe los resultados de un estudio multicéntrico aleatorio y a doble ciego en pacientes con DA y en el que se considera la relevancia y aspectos técnicos de las pruebas epicutáneas con aeroalérgenos. Recopilan, a través de 7 centros, 253 pacientes adultos en los que se realizaron pruebas epicutáneas a distintas concentraciones de aeroalérgenos (*Dermaphagoides pteronyssinus*, epitelio de gato, césped y póle-

nes de abedul y artemisa) que se compararon con el *prick* cutáneo y RAST. Las pruebas epicutáneas demostraron una concordancia muy significativa con la historia clínica, *prick* cutáneo y RAST para *D. pteronyssinus*, epitelio de gato y polen de gramíneas y presentaron una mayor especificidad, en cuanto a relevancia clínica, en comparación con el *prick* y el RAST. Este trabajo reviste, en mi opinión, una doble interés: de un lado, la demostración palpable de que los areoalergenos pueden influir en el desarrollo de la DA y de otro, la importancia de las pruebas epicutáneas con aeroalergenos en el diagnóstico de estos procesos. Se necesitan mayores estudios que establezcan, desde el punto de vista clínico, el papel de los aeroalergenos como desencadenantes o agravantes en la DA. La explicación de esta respuesta inmunológica sería que las IgE específicas se unirían a receptores específicos de las células de Langerhans de la piel y activarían secundariamente a células T que darían respuestas del tipo de reacción inmunológica retardada.

Microorganismos. Los defectos inmunológicos presentes en los enfermos atópicos les hacen más susceptibles a padecer enfermedades infectocontagiosas. Distintos microorganismos como virus (virus del herpes simple, tanto 1 como 2, o varicela zoster), hongos y, fundamentalmente, bacterias pueden complicar la evolución de los pacientes con DA. Dos microorganismos han sido fundamentalmente implicados en la patogenia de la DA: *Staphylococcus aureus* y *M. furfur*, que se han mostrado capaces de desarrollar DA a través de mecanismos mediados por IgE.

Los enfermos con DA presentan una colonización cutánea por *S. aureus* muy superior a la población normal^{51,52}, bacterias capaces de producir distintos tipos de exotoxinas. Se ha propuesto que estos microorganismos pueden influir en la DA a través de dos mecanismos: 1) inducción de hipersensibilidad, mediada por IgE, por los propios microorganismos o sus exotoxinas⁵³, y 2) mediar reacciones de superantígenos⁵⁴.

Desde el punto de vista práctico el papel de *S. aureus* en el, al menos, empeoramiento de la DA es un hecho real⁵² que se constata con la buena respuesta de estos pacientes al tratamiento antibiótico, si bien, el problema radica en evitar una nueva colonización.

El género *Malassezia*, antiguamente conocido como *Pityrosporum ovale* u *orbiculare*, ha sido implicado en la patogenia de la DA, concretamente en una forma peculiar que se caracteriza por afectar preferentemente cabeza y cuello (*head and neck dermatitis*) en jóvenes adultos; en estos pacientes, se ha demostrado la presencia de anticuer-

pos IgE frente a *Malassezia*, tienen *prick test* y/o RAST positivos frente a extractos de esta levadura y responden de forma rápida a los antimicóticos⁵⁵⁻⁵⁷.

Otros factores. Distintos factores ambientales como la sequedad excesiva, aumento o disminución de la temperatura o humedad, así como la exposición a sustancias irritantes, sensibilizantes o capaces de inducir prurito son factores que pueden contribuir al empeoramiento de la DA y por tanto, será necesario tenerlos presente en el control y tratamiento de estos pacientes.

CLÍNICA

La DA es una dermatosis inflamatoria que causa prurito. Por tanto, la clínica se manifestará en forma de una inflamación cutánea, de cronología y topografía bien definidas, que se asocia con lesiones secundarias inducidas por el rascado (excoriaciones, liquenificación, autoeczematización, infecciones secundarias, etc. ...). Las lesiones van desde el simple eritema, hasta la presencia de lesiones liquenificadas, pasando por la presencia de pápulas, vesículas, exudación, costras y descamación.

Clásicamente, la DA se divide desde el punto de vista clínico en dos etapas: DA precoz, que se manifiesta en la primera infancia, por lo que también se conoce como DA infantil, y DA tardía, que aparece en la segunda infancia y comprende los periodos juvenil (hasta los 12 años), adolescente (hasta los 23 años) y del adulto.

Necesariamente, una forma puede ser, pero no siempre lo es, continuidad de la anterior, por lo que el cuadro cutáneo de la DA puede aparecer a cualquier edad sin que haya venido precedido de manifestaciones previas.

DA precoz

Clásicamente se ha establecido su inicio a partir de los tres meses. Es habitual la frase lapidaria: "una dermatitis antes de los tres meses es seborreica y a partir de los tres meses atópica". Pues bien, hoy se sabe que la DA puede aparecer a cualquier edad y lo que es más, la dermatitis seborreica puede ser una forma de inicio de la DA. La edad de comienzo es variable y no se correlaciona con la predisposición genética o la gravedad de la enfermedad. El 75% de los casos aparecen en los seis primeros meses de vida y especialmente entre la 6ª y la 12ª semana².

Hay tres datos que ayudan a establecer el diagnóstico entre estos dos procesos: la presencia de antecedentes familiares de atopia, el prurito y las localizaciones típicas

de la enfermedad. Los antecedentes de la enfermedad son muy habituales, no sólo en su forma cutánea, ya que pueden aparecer otras formas de atopía: rinitis, conjuntivitis, asma ... El prurito es intenso e incoercible, los niños con DA comienzan desde pequeños a rascarse y lo hacen de forma continua, fundamentalmente al desnudarlos o incluso durante el sueño⁵⁸ ante la desesperación de sus padres y familiares; es la causa fundamental de las complicaciones de la enfermedad. Las lesiones se localizan en esta primera etapa en la cara, especialmente en mejillas, con una distribución centrífuga de manera que implican pómulos, frente, cuero cabelludo, mentón y pabellones auriculares, respetando las zonas centrales (nariz, surcos paranasales) (Fig. 2). En situaciones graves, el cuadro progresa y puede afectar a tronco, extremidades, pliegues e incluso generalizarse por todo el organismo hasta dar formas eritodérmicas (eritrodermia atópica de Hill) (Fig. 3).

En este periodo, necesariamente debe establecerse el diagnóstico diferencial con la dermatitis seborreica, lo que a veces resulta literalmente imposible (en muchas ocasiones, no son nada más que formas de transición o situaciones en las que se superponen ambas enfermedades); los datos que pueden abogar a establecer este diagnóstico son el comienzo precoz (neonatal), la ausencia de antecedentes de atopía, la ausencia de prurito y las localizaciones en retroauricular, en área del pañal, en cuero cabelludo (costra láctea) o en los pliegues.

DA tardía

Puede ser continuidad de la forma precoz o surgir sin la existencia previa de dermatosis. Sus manifestaciones clínicas son semejantes a las ya comentadas, si bien predomina la liquenificación: piel endurecida, seca, con marcada evidencia de los pliegues cutáneos y signos de rasgado (Fig. 4). La localización varía, de modo que abandona

la cara para centrarse fundamentalmente en los pliegues (los antecubitales y los poplíteos –Fig. 5– son los que generalmente se afectan); no obstante pueden existir formas extensas con participación de otras estructuras cutáneas y, naturalmente, formas generalizadas, eritodérmicas.

La DA es una enfermedad crónica que evoluciona por brotes y que afecta profundamente al joven y adolescente, así como a muchos adultos. Resulta difícil para ellos saber que padecen una enfermedad que puede ser “para toda la vida” lo que influye en su desarrollo psíquico, determinando unas peculiaridades que posteriormente se comentarán.

Otras manifestaciones de la atopía cutánea

Las manifestaciones de la enfermedad pueden ser mucho más complejas, con expresiones muy variables que incluyen formas muy intensas y extensas hasta otras mínimas (formas frustres) difíciles de diagnosticar y que pueden pasar completamente desapercibidas. Comentaremos brevemente estas otras manifestaciones cutáneas de la atopía.



Fig. 2



Fig. 3

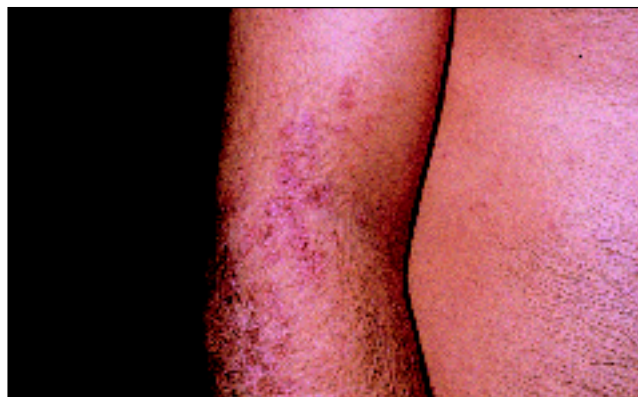


Fig. 4



Fig. 5.

Piel seca. Es un rasgo muy común no sólo en la DA sino de la mayoría de los atópicos. Puede adquirir expresiones muy variables, desde manifestaciones leves, como hiperqueratosis folicular más marcada al nivel de la raíz de los miembros (los atópicos tienen “piel de gallina”, rasposa, más evidente en las zonas proximales de los miembros) (Fig. 6), hasta formas extensas con piel cubierta de escamas que se desprenden con el rascado o cuando el paciente se desnuda y que hace difícil el diagnóstico diferencial con la ictiosis vulgar. La piel seca es pruriginosa, susceptible a infecciones secundarias y es además irritable, de ahí la necesidad de cuidar de forma extrema las medidas de hidratación e higiene, así como aconsejar a los pacientes sobre la elección de trabajo, lo que en el momento actual resulta extremadamente complicado.

Dermatitis palmo-plantar juvenil. También conocida como “síndrome de los pies secos-manos secas”, es una forma cada vez más frecuente de manifestación de atopia. Puede hacerlo en cualquier etapa de la DA, por lo que quizás el término juvenil no es el más adecuado. En nuestra experiencia es más frecuente en las edades infantiles. Se caracteriza por la presencia de descamación al nivel de las mencionadas zonas, que suelen comenzar por los pulpejos (“pulpitis”) y que se extienden a toda la superficie palmar o plantar; estas zonas se vuelven secas y desarrollan profundas fisuras en las que suele ser habitual el sangrado y la infección secundaria (Fig. 7). Son muy molestas e impiden al niño en muchas ocasiones desarrollar una actividad escolar normal y para el adulto son un serio inconveniente para su trabajo. Su evolución es crónica, si bien suelen tener sus peores momentos en las estaciones frías (¿factor circulatorio?) y empeoran con el empleo de calcetines de lana y calzado deportivo. No es rara su asociación con el eccema dishidrótico.

Pitiriasis alba (“Dartros volante”). Es una forma muy frecuente en niños atópicos y posiblemente también



Fig. 6.



Fig. 7.

en los que no lo son. Se caracteriza por la presencia de lesiones circunscritas, descamativas, con tendencia a la hiperqueratosis folicular, que dan a la piel afectada un color blanquecino (los clásicos “empeines”). Son más evidentes en las épocas soleadas y generalmente el propio médico los diagnostica de “hongos”, lo que en modo alguno co-



Fig. 8.



Fig. 9.



Fig. 10.

responde a la realidad. Se localizan generalmente en cara y miembros, si bien pueden hacerlo en cualquier zona del organismo. Aunque son más frecuentes en niños puede afectar a jóvenes y adultos. En muchas ocasiones es la única manifestación, forma frustrante, de atopía y su problema es puramente estético (Fig. 8).

Queilitis descamativa. Tanto la descamación de los labios como la dermatitis perioral son dos formas de DA

difíciles de controlar ya que a la propia cronicidad de la enfermedad se suma el difícil autocontrol del paciente para “mordisquearse los labios” o humedecer la zona con la lengua (Fig. 9). En realidad esta tendencia a una inflamación mínima que se traduce en una descamación, con leve eritema, persistente y de difícil control, es un rasgo que con cierta frecuencia presenta el paciente atópico en distintas áreas de su organismo: párpados (blefaritis), orificios nasales (régades de los orificios nasales), pliegue retroauricular (intertrigo retroauricular), o areola mamaria (eccema de pezón).

Dermatitis friccional. Se caracteriza por la presencia de lesiones papulosas, a veces papulovesiculosas, siempre pruriginosas, que se localizan en zonas de roce continuo, por lo que se les ha conocido con el nombre de “dermatitis del bidé” o con el término menos afrancesado y en mi opinión más descriptivo de “dermatitis del tobogán”, ya que aparece generalmente en glúteos y parte posterior de las piernas de niños que tienden a arrastrar por superficies duras dichas zonas.

Pliegue de Dennie-Morgan. Supone simplemente la presencia de un edema en párpado inferior que pone de manifiesto la presencia de un segundo o tercer pliegue palpebral (Fig. 10). Durante mucho tiempo se consideró como un signo diagnóstico de la enfermedad pero diversos estudios han demostrado que puede encontrarse en el 49% de la población normal, si bien es más predominante en atópicos (75%)⁵⁹ por lo que en la actualidad puede considerarse tan sólo como un signo evocador. En el mismo sentido, la presencia de pliegues y fisuras infraauriculares ha sido propuesta por Tada *et al.*⁶⁰ como signo diagnóstico de la DA, ya que aparece en el 82% de todas las DA frente a 1 de 30 controles. La presencia de pliegues en la zona anterior de cuello no ha presentado significado diagnóstico en el estudio de Rudki *et al.*⁵⁹.

Características psíquicas del paciente atópico

Es difícil definir una alteración tipo en los pacientes con DA, pero creo que sí se puede establecer un perfil psicológico. Es imposible dilucidar si es la alteración psíquica la que influencia la enfermedad o, al contrario, es la enfermedad la que determina ciertos patrones de comportamiento en los pacientes atópicos. Con respecto al primer punto está demostrado la influencia, a veces positiva o negativa, del ingreso sobre la evolución de la DA⁶¹ y cómo los que alcanzan mejoría empeoran al volver a sus domicilios en relación con ciertos condicionantes sociales. Otros factores como estrés,

matrimonio, servicio militar o el embarazo, entre otros, pueden influir negativamente sobre el desarrollo de la enfermedad.

La inquietud, agresividad, ansiedad, irritabilidad... son datos habituales en los pacientes atópicos y no es raro que los utilicen para conseguir de los demás aquello que desean⁶².

El niño atópico es un niño inquieto, con alteraciones del sueño⁵⁸, travieso, vivo, "que no para nunca" y que tiene a sus padres totalmente desesperados. En el colegio es el líder y el número uno de la clase durante los primeros años; posteriormente, la falta de concentración le hace retroceder a los últimos puestos. Los acontecimientos que lo rodean (nuevos hermanos, divorcio de los padres, nuevos ambientes...) tienen influencia, generalmente negativa, sobre la evolución de la enfermedad.

Los progenitores de los atópicos sufren también las consecuencias de la enfermedad, ya que presentan dificultades emocionales con sus hijos. Las madres, padres u otros familiares que conviven con el niño atópico son menos espontáneos y presentan un aumento en la capacidad de irritabilidad⁶³ y tienen actitudes muy variadas con respecto a la educación de sus hijos que va desde la sobreprotección a la permisibilidad. En determinados casos, la cronicidad y gravedad de la DA puede relacionarse con el deterioro de las relaciones materno (o paterno)-filiales.

Estos aspectos siempre deben ser considerados en el tratamiento y control de los enfermos atópicos.

DIAGNÓSTICO

Al no existir criterios bioquímicos que establezcan de forma fehaciente el diagnóstico de certeza se debe recurrir al manejo de criterios clínicos. Los universalmente aceptados son los establecidos en 1983 por Hanifin y Rajka⁶⁴ que se recogen en la Tabla II. Estos criterios han sido estudiados por muy diversos autores, que han validado su fiabilidad⁵⁹.

COMPLICACIONES

En la mayoría de las ocasiones son consecuencia del prurito o de la susceptibilidad a padecer infecciones por bacterias (impetiginización, foliculitis) o virus (*eccema herpético* o erupción variceliforme de Kaposi). Algunos cuadros, como la muerte súbita, son más frecuentes en los

Tabla II. Criterios diagnósticos de la dermatitis atópica

CRITERIOS MAYORES

- Prurito
- Morfología y distribución característica
 - * Liquenificación en flexuras en adultos
 - * Afectación cara, flexuras y superficies de extensión en niños y jóvenes
 - * Combinación de estos patrones en niños y adultos
- Carácter crónico y recidivante
- Historia personal o familiar de atopia

CRITERIOS MENORES

- Xerosis
- Ictiosis/exageración pliegues palmares/queratosis pilar
- Reactividad cutánea inmediata (Tipo I) a los test cutáneos
- Elevación valores séricos de IgE
- Edad precoz de comienzo
- Tendencia a infecciones cutáneas y déficit de la inmunidad celular
- Tendencia a dermatitis inespecíficas de pies y manos
- Eczema de pezón
- Queilitis
- Conjuntivitis recidivante
- Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan
- Queratocono
- Catarata subcapsular anterior
- Ojeras o oscurecimiento periocular
- Palidez facial o eritema en cara
- Pityriasis alba
- Pliegues en parte anterior de cuello
- Prurito provocado por la sudoración
- Intolerancia a la lana y los solventes de las grasas
- Acentuación perifolicular
- Intolerancia a algunos alimentos
- Evolución influenciada por factores ambientales y emocionales
- Dermografismo blanco

Han de cumplirse tres o más criterios mayores y tres o más criterios menores.

pacientes atópicos que en el resto de la población y su origen se ha relacionado con la existencia de shock anafiláctico; afortunadamente, es un cuadro poco frecuente.

ASOCIACIONES

Son múltiples los procesos asociados con la DA. Algunos lo son a otras manifestaciones de atopia o son consecuencia de ser una enfermedad de carácter inmunitario; otros son simplemente asociaciones cuya vinculación no está aún definitivamente establecida. Comentarlos todos sería excesivamente prolijo y pesado tanto para el lector como para el autor; por ello, he preferido resumirlos en

Tabla III. Enfermedades asociadas con dermatitis atópica

Asma bronquial	Urticaria
Rinitis	Jaquema
Trastornos gastrointestinales	Lengua geográfica
Catarata	Otitis media
Queratocono	Alopecia areata
Ictiosis vulgar	Vitiligo

Tabla IV. Trastornos genéticos y metabólicos asociados a dermatitis atópica

Displasia ectodérmica hidrótica
Síndrome de Netherton
Fenilcetonuria
Enteropatía gluten-sensible
Síndrome de Hurler
Síndrome de Dubowitz
Amiloidosis cutáneas
Síndrome de Wiscott-Aldrich
Síndrome hiper-IgE
Síndrome de Job
Enfermedad granulomatosa crónica
Síndrome de Louise Bar
Agammaglobulinemia ligada al sexo (Enfermedad de Bruton)
Inmunodeficiencia ligada al sexo con hiper-IgM
Deficiencia selectiva de IgA
Síndrome de Shwachman
Síndrome de Down

las Tablas III y IV y remitirles a la bibliografía correspondiente^{1,65,66}.

PRONÓSTICO

La variedad en la expresividad, intensidad y extensión de la DA ha hecho necesario establecer parámetros que valoren la gravedad de la enfermedad. En la actualidad, el criterio universalmente aceptado es el llamado SCORAD (*Scoring index of Atopic Dermatitis*)⁶⁷, que valora distintos parámetros: extensión de las lesiones y síntomas objetivos y subjetivos; resulta especialmente útil a la hora de realizar ensayos clínicos.

La evolución de la enfermedad es impredecible, pero en la mayoría de las ocasiones tiende a desaparecer o a mejorar con el paso del tiempo. Hay diversos intentos que

han tratado de establecer criterios que ayuden a determinar la evolución de la enfermedad. El primer trabajo al respecto, realizado por Vicker⁶⁸ a través del seguimiento de dos mil pacientes afectos de DA, destacó lo siguiente: 1) factores adversos: comienzo tardío (después de los 15 meses), patrón invertido, eccema con aspecto discoide y problemas sociales y discordia entre los padres; 2) factores favorables: comienzo precoz, patrón seborreico y uso de medicación apropiada, de forma apropiada.

En 1985, Rystedt⁶⁹ considera como signos de mal pronóstico: presencia durante la infancia de cuadros graves; existencia de antecedentes familiares (la historia natural de la enfermedad en otros familiares puede informarnos sobre la evolución de la DA); presencia de otras manifestaciones de atopia; sexo femenino; edad joven (la persistencia del cuadro más allá de los 15-20 años es un signo de cronicidad); presencia de piel seca y persistente en el adulto; personalidad del paciente y psicología de los padres.

Desde luego hay que tener siempre presente que estos datos son simplemente orientadores y que no existe ninguno que establezca de forma fidedigna qué evolución va a tener el paciente con DA que tenemos delante en nuestra consulta.

TRATAMIENTO

No existe en el momento actual un tratamiento curativo para la DA; no obstante, se dispone de una serie de medidas que ayudan a atenuar la enfermedad y permiten a los pacientes llevar una vida normal. La dermatitis atópica es uno de los retos terapéuticos con los que se encuentra el dermatólogo, alergólogo o pediatra en la práctica diaria. Los tratamientos encaminados a su control no son todo lo eficaces que desearíamos, máxime en las formas graves, que suponen un gran problema terapéutico. En la mayoría de las ocasiones el tratamiento debe apoyarse en una serie de medidas:

Medidas higiénicas generales

Baños. Es siempre una pregunta obligada si debe y cómo debe bañarse un atópico. Siguiendo las recomendaciones de Hanifin⁷⁰, dependiendo de la intensidad de la enfermedad es preferible el baño, en las formas intensas y pruriginosas, que la ducha, que debe reservarse para las situaciones en que la piel ha mejorado en cuanto a eritema, prurito y descamación; el baño debe darse durante 20 mi-

nutos (hasta que los pulpejos de los dedos estén arrugados) y es adecuado añadir al agua sustancias emolientes que calmen el prurito y suavicen la piel; los más usados son los coloides de avena, pero ciertos alquitranes (actualmente muy controvertidos) o aceites minerales o vegetales pueden resultar útiles. El jabón debe mantener un pH ácido, carecer de sustancias irritantes y sensibilizantes, por lo que los llamados *syndets* (jabones sin jabón) son los más adecuados. El poseer acción antiséptica ayuda a evitar la superpoblación de estafilococo dorado, por lo que el uso de clorhexidina puede resultar útil. La esponja usada debe ser suave y no producir irritación sobre la piel.

La piel debe secarse de forma cuidadosa usando siempre toallas suaves; no se debe frotar ni usar secadores de aire caliente, que contribuyen a deshidratar aún más la piel. Tras el aseo debe aplicarse una crema emoliente, lo que no debe hacerse de forma inmediata sino unos minutos después del baño. Hay multitud de productos en el mercado, quizás, los más útiles sean los que contienen ácidos omega (aceite de onagra, ácido lenoleico y/o linoléico) o ceramidas en su composición.

Medidas generales. Debe aconsejarse el uso de ropas que no aumenten la sensación de picor y por tanto, deben ser ligeras, no comprimir y a ser posibles no contener fibras ni lana; se recomiendan prendas de algodón y lino. Hay que cuidar eliminar la etiquetas que habitualmente traen los vestidos y que tienen una acción muy irritante sobre la piel atópica.

El calor es mal tolerado por los pacientes atópicos, ya que sudan mal y aumenta la sensación de picor; por ello, es recomendable que sean comedidos en el ejercicio físico y que procuren evitar los ambientes calurosos y excesivamente secos. La temperatura adecuada para estos enfermos es de 18°C y la humedad, del 50%⁷¹.

Los pacientes atópicos deben evitar el contacto con sustancias sensibilizantes e irritantes, lo que debe ser tenido en cuenta a la hora de instaurar tratamientos tópicos. Esto es algo que hay que considerar cuando un paciente que realiza un tratamiento local experimenta un empeoramiento de su proceso. Las sustancias a evitar, tópicamente, son fundamentalmente: antihistamínicos, neomicina, sulfamidas y perfumes, sin olvidar que algunos corticoides tópicos, así como algunos conservantes o estabilizantes pueden desencadenar intolerancia local.

Con respecto a la dieta, ya se ha comentado cómo resulta difícil establecer la existencia de un alimento o alimentos responsables del cuadro de DA; si mediante las pruebas *in vitro* se detecta una intolerancia a algún alimento determinado

hay que comprobar si realmente tiene influencia sobre la evolución de la enfermedad. Por lo tanto, creemos que lo más sensato es establecer dietas restrictivas, aunque por sí solas no son suficientes para curar el proceso, tan sólo cuando existe evidencia de su influencia sobre el mismo. El uso de alimentos o suplementos dietéticos ricos en ácidos grasos insaturados aportan escasos beneficios, son terapias caras que precisan dosis elevadas y no son bien aceptadas por los pacientes. La utilización de dietas hipoalérgicas en madres embarazadas de niños con alto riesgo de padecer DA es un tema controvertido que precisa de estudios más completos.

Educación sanitaria. Es un paso fundamental en el manejo de los pacientes con DA. El enfermo y/o sus familiares deben ser nuestros principales aliados, deben conocer la enfermedad, la necesidad de atenderla de forma conveniente, las posibilidades terapéuticas, y debemos de hacerlos responsables de los cuidados a que deben someter su piel. Deben comprender que la evolución de la enfermedad depende no sólo del médico sino que ellos tienen un papel fundamental en su control. Algunos especialistas realizan talleres para pequeños grupos de pacientes, y familiares, con DA en los que se educan y comentan las características de la enfermedad, con muy buenos resultados. Contar con el apoyo y la confianza del enfermo y sus familiares es un paso fundamental en el tratamiento de la enfermedad.

Tratamiento tópico

Corticoides. El uso de corticoides está absolutamente recomendado en los pacientes con DA. Su manejo necesita experiencia, de manera que será necesario, dependiendo de la clínica, localización y tipo de piel, elegir entre los de menor o mayor potencia, valorando sus beneficios así como sus efectos secundarios y buscar un equilibrio entre ambos. En su elección hay que considerar la necesidad de emplearlos durante plazos largos de tiempo y por tanto, se deben utilizar los que tengan escasos efectos secundarios. Los corticoides de nueva generación proporcionan buenos resultados, potencia aceptable y tienen una baja absorción⁷².

El empleo conjunto de corticoides y antibióticos, especialmente mupirocina y ácido fusídico, puede ser útil en aquellos casos en los que se sospecha infección secundaria y siempre en periodos cortos de tiempo.

Terapias antipruriginosas clásicas (lociones de alcanfor, mentol). Pueden ayudar a controlar la sensación de prurito y beneficiar la evolución de la enfermedad. Como ya se ha comentado, los antihistamínicos tópicos no deben usarse dada su capacidad sensibilizante. No obstante, dife-

rentes estudios^{73,74} demostraron la utilidad de la doxepina al 5% por su importante efecto antipruriginoso; sin embargo, con el paso del tiempo se ha demostrado también cierta capacidad sensibilizante de dicha sustancia⁷⁵, por lo que su uso debe hacerse, al menos, con precaución.

El uso de algunos tratamientos tópicos como cromoglicato disódico al 10% o cafeína anhidra entre el 10-30%, que tuvieron gran interés en los últimos diez años, lo han perdido ya que no han demostrado mayor eficacia que el placebo.

Tratamiento general

Antihistamínicos. No son suficientes para el tratamiento de la DA, pero sí pueden resultarnos de utilidad como tratamiento complementario. Su eficacia radica tanto en su acción antihistamínica como sedante; por ello, seguimos pensando que los más útiles son el clorhidrato de hidroxicina y el de ciproheptadina. Entre los antihistamínicos de nueva generación la loratadina, terfenadina, acrivastina y cetiricina⁷⁶ han demostrado tener una mayor eficacia. La asociación de estos medicamentos a estabilizadores de membrana como ketotifeno, cuando se sospecha participación de aeroalergenos, o cromoglicato disódico, cuando se piensa en la participación de alimentos, pueden potenciar su efecto.

Los antihistamínicos deben darse en las situaciones de brote y se debe educar a los padres y a los pacientes en la manera que deben usarse y que ellos mismos los empleen según sus necesidades.

Corticoides. No son el tratamiento de elección en la DA, pero creo es lícito recurrir a ellos en situaciones concretas, cuando otras medidas no son suficientes. Su empleo durante cortos periodos de tiempo puede ayudar a disminuir la intensidad de la enfermedad y facilitar la instauración de medidas menos agresivas.

Interferón. El desequilibrio existente entre las poblaciones linfocitarias Th₁/Th₂ a favor de estas últimas determina que los pacientes con DA presenten un déficit en la producción de interferon γ y, por lo tanto, parece razonable que la administración de esta sustancia puede beneficiar a los pacientes afectados de la enfermedad. Distintos estudios demuestran que el tratamiento con interferon γ a dosis de 5 mg por m² y día durante tres meses proporciona buenos resultados con escasos efectos secundarios⁷⁷.

Antagonistas de los leucotrienos. Los leucotrienos son productos mediadores de la inflamación que se producen en la cascada del ácido araquidónico a través de la vía de la lipoxigenasa; por tanto, los inhibidores de la misma

pueden tener utilidad fundamentalmente en el asma, pero también en la DA. Carucci *et al.*⁷⁸ publican su experiencia en 4 casos de dermatitis atópica rebelde a todas las terapias intentadas y con buena y rápida respuesta al uso de un inhibidor de los leucotrienos: zafirlukast (200 mg/12 horas). Los efectos secundarios fueron nulos y al suspender la medicación no apareció fenómeno de taquifilaxis. Personalmente no hemos podido corroborar dichos resultados.

Ciclosporina. Es sin duda una buena opción en el tratamiento de las formas graves de la DA⁷⁹, pero la recidiva al dejar el tratamiento y los importantes efectos secundarios que puede desencadenar, limitan su empleo. No obstante, su uso, a dosis de 3-5 mg por kg. y día, puede proporcionar una rápida mejoría que permite el uso de terapias alternativas menos agresivas.

Tacrolimus. Es un macrólido hidrofóbico 10-100 veces más activo que la ciclosporina. Su indicación es la profilaxis en el rechazo de órganos y sus efectos secundarios son semejantes, aunque en menor intensidad, a los de la ciclosporina. Su ventaja radica en la posibilidad de su uso tópico ya que la concentración del 0,1% ha demostrado una extraordinaria eficacia en los pacientes con DA⁸⁰. Su único efecto secundario es la producción de escozor en las primeras aplicaciones, lo que no evita la continuidad del tratamiento.

Ascomicina. Es un inhibidor de las citocinas que ha demostrado, experimentalmente, cierta utilidad en la DA⁸¹. Su empleo aún no está bien establecido y las series estudiadas son muy cortas.

Antimicrobianos. La presencia de una superpoblación de estafilococo dorado tanto en la piel afecta como sana de los pacientes con DA justifica plenamente su uso, además con buenos resultados, en la reagudización de la enfermedad⁸².

Fototerapia. Es sin duda, y muy especialmente la radiación ultravioleta B (UVB) y más concretamente la banda de 311 nm, el tratamiento de elección en los pacientes con DA grave⁸². La posibilidad de efectos secundarios hace necesario un estrecho seguimiento de los pacientes.

Inhibidores de la fosfodiesterasa. Los intentos realizados hasta el momento actual de inhibir la acción, incrementada, de la fosfodiesterasa (papaverina, cafeína, teofilina) no han surtido los efectos apetecidos; no obstante, se encuentran en vía de utilización nuevos preparados como la imidazolidinona (Ro 20-17249) y CP 80633 que pueden abrir nuevas perspectivas⁸³.

Inmunoglobulinas intravenosas. Si bien sus principales indicaciones son la enfermedad de Kawasaki, dermatomiositis y enfermedades ampollas autoinmunes, se han

empleado, en DA, a dosis de 1-2 g por Kg y día, dos días al mes, pero sus resultados no han sido tan buenos como los deseados y su elevado precio hace que en la actualidad no deba considerarse su empleo⁸⁴.

Otras terapias

Hierbas medicinales chinas. Su uso ha sido muy difundido⁸⁵ y sus resultados no tan buenos como los que en un principio se esperaban; ello, unido a su sabor desagradable y a la descripción de casos de hepatitis citolítica, ha limitado su empleo. No obstante, hay un intento de mejorar estos productos y optimizarlos para su mejor manejo si bien los últimos estudios no parecen muy esperanzadores⁸⁶.

Hipnosis. Algunos trabajos comentan su utilidad. Lógicamente no hay trabajos de grandes series que apoyen su empleo⁸⁷.

Timopentina. Es un pentapéptido sintético con una secuencia semejante a la timopoyetina. Ha sido usada en el tratamiento de la DA en virtud de su capacidad para estimular la producción de interleucina 2 e IFN- γ , pero su empleo en pacientes de DA grave no ha demostrado una significativa eficacia; eso sí, sin efectos secundarios⁸⁸.

Complejos alérgenos-anticuerpos. Distintos estudios han valorado el potencial beneficio de la administración de estos complejos en el tratamiento de la DA. Leroy *et al.*⁸⁹ han realizado un estudio a doble ciego en un grupo de pacientes con DA y demostrada sensibilidad a *Dermatophagoides pteronyssimus* que se trataron con inyecciones intradérmicas de complejos que contenían anticuerpos específicos autólogos y alérgenos de *D. pteronyssinus*, con un resultado muy eficaz. Es, pues, una medida terapéutica esperanzadora, pero que necesita mayores trabajos de investigación. No obstante, es una terapia cara y limitada a casos muy concretos.

Aunque no hay, al menos en la actualidad, posibilidades de curación, es posible que el futuro sea optimista para el tratamiento de esta enfermedad que, en sus formas graves, pone a prueba a los distintos especialistas y en muchas ocasiones determina que su tratamiento se convierta en arte.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Camacho F. Dermatitis atópica. En: Armijo M, Camacho F, ed. Tratado de Dermatología. Madrid: Aula Médica 1998; 143-170.
2. Fernández Vozmediano JM, Manrique A, Alonso F. Dermatitis atópica. Madrid: Jarpyo ed., 1994.
3. Rothe MJ, Grant-Kels JM. Atopic dermatitis: an update. J Am Acad Dermatol 1996; 35: 1-13.

4. Jaafar RB, Petit JHS. Atopic eczema in a multiracial country (Malaysia). Clin Exp Dermatol 1993; 18: 496-449.
5. Kuster W, Petersen M, Christofer E. A family study of atopic dermatitis. Clinical and genetic characteristics of 188 patients and 2.151 family members. Arch Dermatol Res 1990; 282: 98-102.
6. Williams HC, Strachan DP, Hay RJ. Childhood eczema: disease of the advantaged. Br J Dermatol 1994; 308: 1132-1135.
7. Larsen FS, Hanifin JM. Secular change in the occurrence of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol 1992; 176: 7-12.
8. Rajka G. Contributions and discussion presented at the 5th international Symposium on Atopic Dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockh) (suppl) 1996; 196: 1-119.
9. Poysa L, Korppi M, Peitikainen M, Remes K, Juntunen-Backman K. Asthma, allergic rhinitis and atopic eczema in Finnish children and adolescents. Allergy 1991; 46: 161-165.
10. Coleman R, Trembath RC, Harper JI. Chromosome 11q13 and atopy underlying atopic eczema. Lancet 1993; 341: 1121-1122.
11. Uehara M, Kimura C. Descendant family history of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockh) 1993; 73: 62-63.
12. Dotterud LK, Kvammen B, Lund E, et al. Prevalence and some clinical aspects of atopic dermatitis in the community of Sor-Varanger. Acta Derm Venereol (Stockh) 1995; 75: 50-53.
13. Cookson WO, Young RP, Sanford AJ, Moffat MF, Shirakawa T, Sharp PA, et al. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. Lancet 1992; 340: 381-384.
14. Greene RM, Winkermann RK, Opfer-Gehrking TL, Low PA. Sweeting patterns in atopic dermatitis patients. Arch Dermatol Res 1989; 281: 373-376.
15. Baradesca E, Maibach HI. Transepidermal water loss and skin surface hydration in the non invasive assesment of stratum corneum function. Derm Beruf Umwelt 1990; 38: 50-53.
16. Rajka G. Clínica de la dermatitis atópica. Monogr Dermatol 1992; 5: 419-427.
17. Melnik CB, Plewig G. Is the origin of atopy linked to deficient conversion of 6-fatty acids to prostaglandin E? J Am Acad Dermatol 1989; 21: 557-563.
18. Schäfer L, Kragballe K. Abnormalities in epidermal lipid metabolism in patients with atopic dermatitis. J Invest Dermatol 1991; 96: 10-15.
19. Hanifin JM. Pharmacological abnormalities in atopic dermatitis. Allergy 1989; 44 (Suppl.): 41-46.
20. Hanifin JM, Butler JM, Chan SC. Immunopharmacology of the atopic diseases. J Invest Dermatol 1985; 85: 161s-164s.
21. Wong SS, Edward C, Marks R. A study of white dermographism in atopic dermatitis. J Dermatol Sci 1996; 11: 140-153.
22. Fiorentino D, Bond M, Mosmann T. Two types of mouse T-helper cell: IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. J Exp Med 1989; 170: 2081-2095.
23. Romagnani S, Maggi E, del Prete G, Parronchini P, Tiri A, Macchia D, et al. Regulatory mechanism of in vitro IgE synthesis. Allergy 1989; 44 (suppl 9): 9-15.
24. Bos J, Wierenga E, Smith J, Van der Heijden FL, Kapseberg ML, et al. Immune dysregulation in atopic eczema. Arch Dermatol 1992; 128: 1509-1512.
25. Sowden J, Powell R, Alñlen B. Selective activation of circulating

- CD4+ lymphocytes in severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 228-232.
26. Renz H, Jujo K, Bradley K, Domenico J, Gelfand EW, Leung I, et al.- Enhanced IL-4 production and IL-4 receptor expression in atopic dermatitis and their modulation by interferon-gamma. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 403-408.
27. Shegal VN, Jain S. Atopic dermatitis: Clinical criteria. *Int J Dermatol* 1993; 32: 628-637.
28. Aalberse RC. IgG subclasses in atopic dermatitis. En: Ruzicka T, Ring J, Przybilla B ed. *Handbook of atopic eczema*. Berlin: Springer-Verlag ED. 1991; 166-172.
29. Cooper K. Atopic dermatitis: Recent trends in pathogenesis and therapy. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 128-137.
30. Kapp A. The role of eosinophils in the pathogenesis of atopic dermatitis: eosinophil granule proteins as markers of disease activity. *Allergy* 1993; 48: 1-5.
31. Brujinzeel P, Kuijper P, Rihs S, Betz S, Waringd RA, Koenderman L. Eosinophil migration in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 137-142.
32. Morren MA, Przybilla B, Bamelis M, Heykants B, Reynaers A, Degreef H. Atopic dermatitis: triggering factors. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 467-473.
33. Sampson HA, McCask CC. The food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985; 107: 669-675.
34. Burks AW, Mallory SB, Williams LW, Shirrell MA, et al. Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1988; 113: 447-451.
35. Halbert AR, Wetson W. Atopic dermatitis: Is it an allergic disease. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 1008-1018.
36. Gillet G, Guillet M. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1992; 128: 187-192.
37. Atherton DJ, Soothill JF, Sewell M, Wells RS, Chilvers CE. A double blind controlled cross over trial of an antigen avoidance diet in atopic dermatitis. *Lancet* 1978; 1: 401-403.
38. Neild VS, Marsden RA, Bailes JA, Bland JM. Egg and milk exclusion diets in atopic eczema. *Br J Dermatol* 198; 115: 117-123.
39. Casimir GJA, Duchateau J, Gossart B, Cuvalier P, Vandaele F, Vis HL. Atopic dermatitis: role of food and house dust mite allergens. *Pediatrics* 1993; 92: 252-256.
40. Devlin J, David TJ, Stanton RHJ. Six food diet for childhood atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1991; 71: 20-24.
41. Grulee CG, Sanford HN. The influence of breast and artificial beeding on infantile eczema. *J Pediatr* 1936; 9: 223-225.
42. Kramer MS. Does breast feeding help protect against atopic disease? Biology, methodology, and a golden jubilee of controversy. *J Pediatr* 1988; 112: 181-190.
43. Saarinen UM, Backman G, Kajosaari M, Siimes MA. Prolonged breast feeding as prophylaxis for atopic disease. *Lancet* 1979; 2: 163-166.
44. Halken S, Host A, Hansen LG, Osterballe O. Effect of an allergy prevention programme on incidence of atopic symptoms in infancy: a prospective study of 159 "high risk" infants. *Allergy* 1992; 47: 545-553.
45. Gustafsson D, Lowhagen T, Andersson K. Risk of developing atopic disease after early feeding with cow's milk based formula. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1008-1010.
46. Berth-Jones J, Graham-Brown RAC. Placebo controlled trial of essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis. *Lancet* 1993; 341: 1557-1560.
47. Colloff MJ. Exposure to house dust mites in homes of people with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 322-327.
48. Riley G, Sebers R, Rains N, Crane J, Fitharris P. House dust mite allergen on skin and sheets. *Lancet* 1998; 351: 649-650.
49. Fitzharris P, Riley G. House dust mites in atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1999; 38: 173-175.
50. Darsow U, Vieuf D, Ring J. Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: a randomized, double-blind multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 187-193.
51. Lever R, Hadley K, Downey D, Mackie R. Staphylococcal colonization in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin therapy. *Br J Dermatol* 1988; 119: 189-198.
52. Higaki S, Morohashi M, Yamagishi T, Hasegawa Y. Comparative study of staphylococci from the skin of atopic dermatitis patients and from healthy subjects. *Int J Dermatol* 1999; 38: 265-269.
53. Leung DYM, Harbeck R, Bina P, Reiser RF, Yang E, Norris DA, et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1993; 92: 1374-1380.
54. McFadden JP, Noble WC, Camp RDR. Superantigenic exotoxin-secreting potential of staphylococci isolated from atopic eczematous skin. *Br J Dermatol* 1993; 128: 631-632.
55. Broberg AW, Faergemann J, Johansson S, Johansson SG, Strannegard IL, Svejgaard E. *Pityrosporum ovale* and atopic dermatitis in children and young adults. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992; 72: 187-192.
56. Wessels MW, Dockes G, Van Ieperen-Van Dijk AG, Koers WJ, Young E. IgE antibodies to *Pityrosporum ovale* in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1991; 125: 227-232.
57. Moreno JC, Valverde F, Vélez A, Fernández JC. Dermatitis de la cara y del cuello. *Piel* 1998; 13: 369-370.
58. Stores G, Burrows A, Crawford C. Psychological sleep disturbance in children with atopic dermatitis: a case control study. *Pediatr Dermatol* 1988; 15: 324-325.
59. Rudzki E, Samochocki Z, Rebandel P, Saciuk E, Galecki W, Raetz A, et al. Frequency and significance of the major and minor features of Hanifin and Rajka among patients with atopic dermatitis. *Dermatology* 1994; 189: 41-46.
60. Tada J, Toi Y, Akiyama H, Arata J. Infraauricular fissures in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1994; 74: 129-131.
61. Hunecke P, Bosse K, Finckh H. Krankheitsverlauf und psychosoziale ereignisse wahrend der stationaren behandlung atopischer ekzematiker. *Z Hautkr* 1990; 65: 428-434.
62. Ginsburg IH, Prytowsky JH, Kornfield DS, Wolland H. Role of emotional factor in adults with atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1993; 32: 656-660.
63. Prochazka P, Von Uslar A. Power relations in mother-child interactions in neurodermatitis constitucionalis atopica (atopic dermatitis). *Z Hutkr* 1989; 64: 863-866.
64. Hanifin JM, Rajka G. Diagnosis features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh) (Suppl)* 1980; 92: 44-47.

65. Jeremias FJ, Giménez Camarasa JM. Trastornos genéticos y metabólicos asociados a dermatitis atópica. *Monogr Dermatol* 1992; 5: 440-447.
66. Giménez Camarasa JM, Jeremias FJ. Trastornos genéticos y metabólicos asociados a dermatitis atópica. En: Fernández Vozmediano JM ed. *Dermatitis atópica*. Madrid. Jarpyo ed, 1994; 79-90.
67. Kunz B, Oranje AP, Labreze L, Stalder JF, Ring J, Taibb A. Clinical validation and guiliness for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on atopic dermatitis. *Dermatology (Switzerland)* 1997; 195: 10-19.
68. Vickers CFH. Factors influencing the prognosis of infantile eczema. *Brit Assoc Dermatol Sheffield* 1970.
69. Rystedt I. Long term follow-up in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1985; 65: 117-120.
70. Hanifin JM. Breaking the cycle. How I manage difficult cases of atopic dermatitis. *Fitzpatrick's J Clin Dermatol* 1994; 1: 13-26.
71. Giménez Camarasa JM. Tratamiento de la dermatitis atópica. *Monogr Dermatol* 1992; 5: 448-454.
72. Lane A. Efficacy and safety of topical steroids in paediatric atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997; 88 (suppl. 1): S24-S27.
73. Drake LA, Fallon JD, Sober A. Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. The Doxepin Study Group. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 613-616.
74. Drake LA, Millikan LE. The antipruritic effect of 5% doxepin cream in patients with eczematous dermatitis The Doxepin Study Group. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1403-1408.
75. Bilbao I, Aguirre A, Vicente JM, Raton JA, Zabala R, Díaz-Pérez JL. Allergic contact dermatitis due to 5% doxepin cream. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 254-255.
76. Doherty V, Sylvester D, Kennedy C, Hervey SG. Treatment of itching in atopic eczema with antihistamines with low sedation profile. *BMJ* 1989; 298: 96.
77. Stevens SR, Hanifin JM, Hamilton T, Tofte SJ, Cooper KD. Long-term effectiveness and safety of recombinant human interferon gamma therapy for atopic dermatitis despite unchanged serum IgE levels. *Arch Dermatol* 1998; 134: 613-616.
78. Carucci JA, Washenik K, Weinstein A, Shupack J, Cohen DE. The leukotriene antagonist zafirlukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 785-786.
79. Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, Tan B, Goodyear H, Lewis-Jones S, et al. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 1016-1021.
80. Alaiti S, Kang S, Fiedler VC, Ellis CN, Spurlin DV, Fader D, et al. Tacrolimus (FK506) ointment for atopic dermatitis: a phase I study in adults and children. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 69-76.
81. Van Leent EJ, Graber M, Thurston M, Wafmaar A, Spuls PI, Bos JD. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 305-307.
82. Wult HC, Bech-Thomsen N. A UVB phototherapy protocol with very low dose increments as a treatment of atopic dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1998; 14:1-146.
83. Cooper KD, Kang K, Chan SC, Hanifin JM. Phosphodiesterase inhibition by Ro 10-1724 reduces hyper-IgE synthesis by atopic dermatitis cells in vitro. *J Invest Dermatol* 1985; 84: 477-482.
84. Wakin M, Alazard M, Yafima A, Speights D, Saxon A, et al. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 53-58.
85. Sheeham P, Atherton. DJ. A controlled trial of traditional Chinese medicinal plants in widespread non-exudative atopic eczema. *Br J Dermatol* 1994; 130: 488-493.
86. Fung A, Loock P, Chong LY, But PPH, Wrong E. A controlled trial of traditional Chinese herbal medicine in Chinese patients with recalcitrant atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1999; 38: 387-392.
87. Stewart AC, Thomas SE. Hypnotherapy as a treatment for atopic dermatitis in adults and children. *Br J Dermatol* 1995; 132: 488-493.
88. Stiller M, Shupack J, Kenny C, Jondrean L, Cohen DE, Soter NA. A double blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of thymepentim as adjunctive treatment in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 597-602.
89. Leroy B, Boden G, Lachapelle J, Jacquemin MA, Saint-Remy JMR. A novel therapy for atopic dermatitis with allergen-antibody complexes: a double blind, placebo controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 232-239.