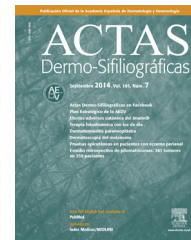




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



CONTROVERSIAS EN DERMATOLOGÍA

¿Se puede prevenir la dermatitis atópica?



E. Gómez-de la Fuente

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España

Recibido el 30 de junio de 2014; aceptado el 14 de diciembre de 2014
Disponible en Internet el 21 de febrero de 2015

PALABRAS CLAVE

Dermatitis atópica;
Prevención;
Marcha atópica

Resumen La dermatitis atópica (DA) se ha convertido en un problema de salud en nuestro medio debido al aumento de su prevalencia, la alteración de la calidad de vida, los gastos que ocasiona y su implicación en la progresión a otras enfermedades atópicas. Además no tiene una cura definitiva, por lo que sería interesante la aplicación de medidas preventivas. En este artículo se revisan los últimos avances implicados en su prevención, tanto primaria (disminución de incidencia), como secundaria (disminución de morbilidad, evitar la progresión de la marcha atópica). Se abordan las diversas estrategias implicadas, entre las que se encuentran la modificación del sistema inmune mediante exposición microbiana, la inducción de tolerancia inmunológica por exposición antigénica y la restauración de la función barrera para frenar la marcha atópica. Estas medidas deberían ser conocidas por los dermatólogos para aplicarlas cuando sea posible, y poder informar adecuadamente a los pacientes y familiares, evitando actuaciones inadecuadas y/o erróneas.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Atopic dermatitis;
Prevention;
Atopic march

Can Atopic Dermatitis Be Prevented?

Abstract Atopic dermatitis has become a health problem in our setting due to its rising prevalence, impact on quality of life, associated costs, and role in the progression to other atopic diseases. Furthermore, atopic dermatitis has no definitive cure and therefore preventive measures are important. In this article, we review the latest advances in both primary prevention (reduction of the incidence of atopic dermatitis) and secondary prevention (reduction of associated morbidity and reduction of the atopic march). We analyze the different preventive strategies available, including modification of the immune system through microbial exposure, induction of immune tolerance through antigen exposure, and restoration of skin barrier function to halt the atopic march. Dermatologists need to be familiar with these strategies in order to apply them where necessary and to accurately inform patients and their relatives to prevent misguided or inappropriate actions.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

Correo electrónico: egomezf@fhalcorcon.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2014.12.007>

0001-7310/© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica cuya prevalencia ha aumentado de forma considerable en los últimos años, suponiendo una importante alteración en la calidad de vida de los pacientes y unos gastos muy elevados. Por otra parte, se ha visto que suele ser la primera manifestación de la denominada «marcha atópica», y que un porcentaje importante de pacientes con DA terminan desarrollando alergia a alimentos, asma y/o rinitis alérgica. Aproximadamente 1/3 de pacientes con DA terminarán desarrollando asma y 2/3 rinitis alérgica, mientras que no hay datos concluyentes del porcentaje que desarrollarán alergia alimentaria^{1,2}. Por todo ello se ha convertido en un verdadero problema de salud en nuestro medio. Por tratarse de una enfermedad crónica, sin un tratamiento curativo, resultaría del máximo interés contar con medidas preventivas efectivas. El presente artículo pretende, mediante la revisión crítica de la evidencia científica disponible, incluyendo los niveles de evidencia (NE)³ de algunas intervenciones (tabla 1) responder a la pregunta ¿existen medidas preventivas eficaces para la DA?

Cuando hablamos de prevención puede hacerse en varios niveles. En este artículo se revisarán las intervenciones en el nivel de prevención primaria y secundaria. Entendemos por prevención primaria el conjunto de actuaciones orientadas a evitar la aparición de una enfermedad, mientras que la prevención secundaria hace referencia a proporcionar un diagnóstico y tratamiento precoz que permita disminuir la morbilidad y/o mortalidad. En el primer caso trataríamos de disminuir la incidencia de la DA, y en el segundo gravedad y complicaciones.

Las medidas preventivas deben basarse en un adecuado conocimiento de la etiopatogenia de una enfermedad, lo que representa una limitación debido a que en el caso de la DA esta no es del todo conocida. Existen una serie de factores genéticos, entre los que destacan las mutaciones o pérdida de función del gen de la filagrina, que interactúan

Tabla 1 Sistema de jerarquización de los niveles de evidencia

Nivel de evidencia	
1a	Metaanálisis de ensayos clínicos controlados, aleatorizados, bien diseñados
1b	Ensayo controlado aleatorizado individual
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes
2b	Ensayo clínico aleatorizado controlado de baja calidad individual. Estudio de cohortes individual
3a	Revisión sistemática de estudio de casos y controles
3b	Estudio de casos y controles individual
4	Series de casos, estudios de cohortes y casos control de baja calidad
5	Documentos u opiniones de expertos

Fuente: Sackett y Wennberg³.

con unos factores ambientales, interacción que resultará en las distintas manifestaciones clínicas de la DA (fig. 1)^{4,5}. Estos factores genéticos no pueden explicar por sí mismos el aumento de prevalencia de la DA, como demuestra el hecho de que los inmigrantes de países en vías de desarrollo adquieren la prevalencia del país que los acoge, o el gradiente rural/urbano dentro de un mismo país⁶. Así pues, hay una serie de factores ambientales que favorecerán el desarrollo de un fenotipo atópico, mientras que otros serán protectores. Dichos factores actúan básicamente en etapas muy precoces del desarrollo (últimos meses del embarazo y primer año de vida), como demuestra el hecho de que más del 60% de las DA se manifiesten en el primer año de vida: es en estos momentos donde deberían centrarse las medidas preventivas.

Prevención primaria

Exposición microbiana. Teoría higienista

La teoría higienista postula que una exposición reducida a ciertos microorganismos, en periodos clave del desarrollo, conduce a una modificación inmunológica que favorece la adquisición o mantenimiento de un fenotipo atópico⁷. En este sentido destaca el papel de la flora intestinal, pues el tubo digestivo contiene al menos el 60% de los linfocitos, y resulta crucial en el desarrollo de sensibilizaciones y en la tolerancia inmunológica.

Pro(pre)bióticos

El intestino en el útero es estéril, pero se coloniza rápidamente tras el parto. En los niños con DA hay una menor diversidad de la flora intestinal, con disminución de *Bifidobacterium* spp. y aumento de *S. aureus*⁸. Podríamos hacernos la pregunta de si la adición de pro(pre)biótico podría cambiar la flora intestinal modulando la reactividad del sistema inmune para prevenir la DA. A este respecto hay numerosa literatura, con resultados contradictorios y con una gran heterogeneidad entre los diversos estudios (criterios diagnósticos, metodología, cepas, dosis, etc.) de forma que resulta muy difícil la comparación entre ellos y las conclusiones de los metaanálisis. Así, actualmente, la posición de numerosos autores y de la Organización Mundial de Alergia es que son necesarios más estudios, por lo

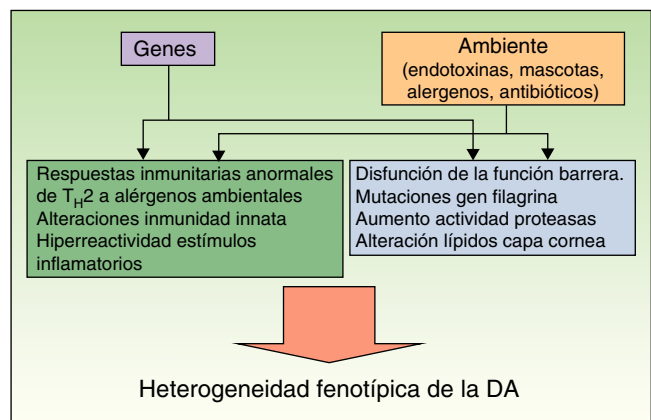


Figura 1 Etiopatogenia de la dermatitis atópica (DA).

que resultaría prematuro emitir recomendaciones en este sentido⁹⁻¹¹. No obstante, es un camino en el que continúa investigándose. Cabe destacar un trabajo reciente¹², en el que se revisan 26 estudios aleatorizados (nivel de evidencia [NE] 1a) que llega a la conclusión de que los probióticos son útiles en la prevención de la DA, pero solo si se administran de forma secuencial, en los últimos meses del embarazo y en los primeros meses de vida. No serían útiles si se administran únicamente tras el parto.

Endotoxinas

Existen ciertas situaciones que diversos estudios epidemiológicos han ligado a un efecto protector frente a la DA. Como se comentó anteriormente, se caracterizan por una exposición (sobre todo durante el embarazo y en el primer año de vida) a determinados microorganismos que pueden disminuir el riesgo de DA por modificación del sistema inmune. Esta disminución del riesgo puede deberse a endotoxinas, un grupo de lipopolisacáridos presentes en las paredes de las bacterias gram negativas.

Animales de granja y leche no pasteurizada

Se ha postulado que los niños que viven en granjas tienen menos riesgo de DA, aunque no hay evidencia de que simplemente el hecho en sí de vivir en granjas sea protector⁵. Posiblemente se deba a la toma de leche no pasteurizada (rica en *lactobacilli*) y el contacto con animales de granja, máxime si la exposición se da tanto durante el periodo prenatal como posnatal. Este efecto protector se ha visto incluso en personas en ambiente urbano que toman leche no pasteurizada (NE 3b)¹³.

Mascotas

La presencia de mascotas durante el primer año de vida puede tener un efecto protector frente a la DA. Diversos trabajos muestran un efecto protector uniforme con el perro (NE: 2a)¹⁴, sin embargo con el gato es menos claro, con resultados contradictorios¹⁵. Si se tienen en cuenta las mutaciones en el gen de la filagrina se ha visto un riesgo mayor en aquellos niños con mutación, lo que sugiere que la alteración de la función barrera puede facilitar la sensibilización al epitelio de gato y el desarrollo de DA^{16,17}.

Infección por helmintos

Algunos artículos muestran una asociación inversa entre DA e infección por helmintos, lo que podría explicar, al menos en parte, las diferencias entre países desarrollados-subdesarrollados y el gradiente rural-urbano (NE 3b)^{18,19}. Una mayor evidencia de esta asociación la proporcionan diversos estudios intervencionistas donde se demuestra un aumento del riesgo cuando se trata a las mujeres embarazadas con antihelmintos en zonas endémicas (NE 1b)²⁰. Las bases inmunológicas para este efecto protector no están claras, aunque se cree que puede ser por el efecto antiinflamatorio debido a un aumento de producción de IL-10²¹.

Infecciones y vacunas

Hay varios trabajos con respecto a diferentes infecciones (virales o bacterianas) antenatales o durante la infancia con resultados contradictorios. Algunos encuentran un aumento

leve del riesgo para DA²², otros un papel protector²³ y otros no encuentran asociación, relacionando el posible incremento de riesgo con el uso de antibióticos²⁴.

Lo mismo sucede con las vacunas; mientras que algunos estudios sugirieron un leve aumento del riesgo, estudios más modernos no han encontrado asociación con DA.

Antibióticos

Aunque puede resultar difícil discriminar entre el uso de antibióticos y la infección por la que se pautan, son varios los trabajos que han unido el uso de antibióticos con un riesgo aumentado de DA. Recientemente Tsakok et al. han realizado una revisión sistemática de 20 estudios, encontrando una asociación positiva entre el uso de antibióticos y el riesgo subsiguiente de desarrollar DA, sobre todo si se administraban antibióticos de amplio espectro²⁵. Esta asociación se ha mantenido tanto en los 7 estudios transversales como en los 13 longitudinales analizados. El riesgo estaba presente cuando se administraba tanto durante el periodo prenatal como posnatal, siendo el riesgo acumulativo, es decir, cuantos más ciclos de antibióticos recibían mayor era el riesgo de desarrollar una DA. Una vez más se postula que este incremento del riesgo pueda deberse a una alteración de la microflora, que conduciría a una alteración del sistema inmune. De este modo, y hasta disponer de una evidencia más robusta, parece razonable recomendar que los antibióticos, sobre todo los de amplio espectro, sean prescritos con cautela (NE 2a, 3a).

Modificaciones dietéticas

En este apartado podrían incluirse las siguientes recomendaciones o actuaciones descritas en la literatura:

- La modificación de la dieta materna, con reducción de supuestos alimentos «alergénicos», suplementos de omega-3 y de ácidos grasos y de vitamina D.
- La modificación de las fórmulas infantiles, con fórmulas hidrolizadas, leche de soja, suplementos minerales o vitamínicos (vitamina D), etc.
- La promoción de la lactancia materna.

De nuevo hay estudios controvertidos y contradictorios, en parte debido a la gran heterogeneidad en los diseños, y continúa investigándose en este campo. No es extraño que en las consultas los pacientes, o los padres, nos pregunten qué alimentos deben evitar, o si pueden tomar algún suplemento que les ayude a mejorar su enfermedad. De acuerdo con lo expresado anteriormente, y hasta que no haya más ensayos, una vez más, y tal y como demuestran los metaanálisis, con sus sesgos inherentes, no pueden hacerse recomendaciones de rutina^{9,26}.

Lactancia materna

Tradicionalmente se ha considerado la lactancia materna como un pilar frente al desarrollo de DA y alergias, de hecho la Organización Mundial de la Salud recomienda alimentación exclusiva con lactancia materna los 6 primeros meses de vida. No obstante, estudios recientes y diversos metaanálisis han mostrado que este planteamiento, con respecto a la

reducción de DA y alergias puede ser erróneo. Los datos de la fase 2 del *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), sobre más de 51.000 niños, no encontraron evidencia de que la alimentación basada en lactancia materna exclusiva prevenga la DA²⁷. De modo similar, un metaanálisis de 27 estudios prospectivos tampoco encontró protección frente a la DA²⁸. La lactancia materna se considera el alimento más completo, por sus propiedades nutricionales y sobre el sistema inmune, y estos estudios no cambian esta noción, únicamente destacan que no es una estrategia útil frente a la prevención de atopia, y así hay que tenerlo en cuenta a la hora de informar a los pacientes (NE 2a). La razón puede ser, una vez más, la mayor colonización e infecciones intestinales con lactancia artificial, pero otra explicación podría encontrarse en mecanismos de tolerancia inmunológica. Una idea arraigada en nuestro medio es la introducción tardía de alimentos sólidos para prevenir alergias. Pero por contra, diversos trabajos nos muestran que una introducción precoz, en contraposición a una evitación alérgica estricta, puede inducir fenómenos de tolerancia inmunológica más que sensibilizaciones^{29,30}. En este sentido están en marcha diversos ensayos clínicos para comprobar el efecto de lactancia materna exclusiva frente a lactancia e introducción precoz de alimentos, cuyos resultados probablemente resultarán esclarecedores a este respecto³¹.

Polvo doméstico

Un porcentaje significativo de pacientes con DA están sensibilizados al polvo doméstico, y algunos presentan brotes tras su exposición³². No obstante, una revisión sistemática no ha encontrado evidencia de mejoría cuando se reducen sus niveles³³. Incluso algunos estudios encuentran un aumento paradójico del riesgo de DA en aquellas familias que lo evitan, de forma similar a lo que ocurre cuando se evitan las endotoxinas^{34,35}. Así pues, de forma práctica no debe recomendarse la evitación estricta del polvo doméstico como estrategia de prevención o de tratamiento, pues resulta difícil, poco práctico y posiblemente erróneo.

Prevención secundaria

Pueden considerarse como prevención secundaria aquellas medidas encaminadas a la disminución del número e intensidad de los brotes, y las encaminadas a evitar o disminuir la marcha atópica. Probablemente estas estrategias influyan la una en la otra. Además, en ocasiones estas medidas también pueden estar implicadas en estrategias de prevención primaria, pues los factores de riesgo, genéticos y ambientales están presentes antes y después del desarrollo de la enfermedad.

Modificación de la marcha atópica

Se entiende por marcha atópica la historia natural de las manifestaciones atópicas, de las cuales la DA suele ser la primera, con la aparición posterior de alergia a alimentos, asma y rinitis alérgica. Esta evolución es un fenómeno real, pero existe cierto debate con respecto a si es causal o se trata de comanifestaciones de un fenotipo atópico que comparte

factores de riesgo ambientales y genéticos^{36,37}. Con el descubrimiento del gen de la filagrina, y su pérdida de función como factor de riesgo en la DA, ha tomado gran importancia el papel de la pérdida de la función barrera de la epidermis en la DA. Se ha visto que la mutación en este gen se asocia a asma en pacientes con DA, pero no en aquellos en los que el gen está mutado pero no sufren DA^{38,39}. Esto sugiere la importancia de la función barrera de la capa córnea en la sensibilización a alérgenos. La asociación de la gravedad de la DA con una mayor alteración de la función barrera y con un mayor porcentaje de sensibilizaciones posteriores va a favor de un mecanismo causal^{37,40-42}. Se postula que una epidermis con una función barrera defectuosa permite el paso de microorganismo y alérgenos, produciéndose una sensibilización epicutánea que inicia la marcha atópica^{36,39,43}.

Si asumimos que la marcha atópica es causal y que se debe, al menos en parte, a una barrera cutánea defectuosa, si fuésemos capaces de restaurarla se podría evitar o al menos disminuir. Pero ¿cómo puede conseguirse esto?

Restauración de la barrera cutánea defectuosa

Los 2 pilares básicos en este campo son los emolientes y el control de la inflamación. La inflamación en la DA produce una serie de citoquinas que van a influir negativamente en la expresión de filagrina y en la síntesis de ciertos lípidos presentes en la capa córnea, conduciendo a una mayor eliminación de agua transepidérmica y a una mayor pérdida de la función barrera⁴⁴⁻⁴⁶. Por ello resulta importante a la hora de restaurar la barrera epidérmica el control de los brotes.

Disminución de la intensidad/severidad de los brotes

Se sabe que en la DA existe una inflamación subclínica, con alteraciones histológicas e inmunológicas en la piel no afecta de estos individuos con DA⁴⁷. Varios estudios muestran una disminución del número e intensidad de los brotes cuando se trata esta inflamación subclínica mediante tacrolimus tópico, tanto en adultos como en niños, en pautas de 2-3 días por semana (NE 1b)^{48,49}. Este denominado «tratamiento proactivo» no es exclusivo de los inhibidores de la calcineurina, sino que también se ha visto con corticoides tópicos usados 2 días en semana (NE 1b)^{50,51}. Quedaría por dilucidar cuál sería la pauta más conveniente siguiendo criterios clínicos y económicos, lo cual no es el objetivo de esta revisión. Con respecto a la modificación de los síntomas respiratorios con dichos tratamientos apenas existen trabajos. Hay 2 publicaciones que hacen referencia al mismo grupo de pacientes, con DA moderada-severa, tratados con tacrolimus pomada durante un año ante mínimos síntomas y hasta una semana después de la curación del brote y evaluados a los 4 y 10 años^{52,53}. Los autores encuentran una disminución de la gravedad de las manifestaciones cutáneas y una mejoría en los síntomas respiratorios. No obstante, no es un trabajo carente de sesgo, pues es un estudio abierto que carece de un grupo control, por lo que no se pueden sacar conclusiones claras (NE 4). Además, se estudian pacientes adultos con DA y síntomas respiratorios ya establecidos. Lo ideal sería estudiar pacientes pediátricos y valorar la influencia de estos tratamientos precoces en las subsiguientes manifestaciones de la enfermedad atópica. Hubo un ensayo con pimecrolimus tópico con dicho diseño, pero

desgraciadamente el estudio finalizó precozmente por pérdida de pacientes y no se pudieron sacar conclusiones⁵⁴. Dicho ensayo clínico coincidió con la alerta de la FDA del riesgo de neoplasias asociadas a inhibidores de la calcineurina, y es una posible explicación a la pérdida de pacientes y la finalización prematura del estudio.

Emolientes

La hidratación cutánea con emolientes es clásicamente la piedra angular en el manejo de la DA⁵⁵. Además de reducir la pérdida de agua transepidermica disminuyen el prurito, aumentan la eficacia de los corticoides tópicos y reducen su uso^{56,57}. Esto ha cobrado todavía más importancia tras el descubrimiento del papel de la filagrina y de otras proteínas de la capa córnea y del mayor conocimiento de la composición lipídica de dicha capa córnea. Al igual que la inflamación influye en una mayor alteración de la función barrera, una correcta hidratación puede disminuir la inflamación observada en la piel xerótica de los pacientes con DA^{40,58,59}.

Cuando utilizamos emolientes podemos elegir entre aquellos denominados «no fisiológicos», es decir, no presentes de forma natural en la piel (vaselina, lanolina...) o «emolientes fisiológicos». Estos últimos están compuestos por lípidos presentes en la capa córnea, y que se han mostrado defectuosos en pacientes con DA, como las ceramidas, colesterol o ácidos grasos libres. Estos podrían penetrar el estrato córneo, ser captados por los queratinocitos, procesados en cuerpos lamelares y ser resecretados a la capa córnea de una manera más natural. Pero esto es la teoría, pues son pocos los estudios disponibles, los cuales incluyen un número no muy elevado de pacientes y con un seguimiento no demasiado largo. Además, a día de hoy apenas hay resultados de ensayos comparativos aleatorizados entre los distintos emolientes, aunque existen numerosos estudios en marcha con estos productos.

Emolientes como prevención primaria. Actualmente los esfuerzos en el desarrollo de emolientes están centrados en la restauración de la función barrera y la mejoría de los síntomas de la DA, siendo escasos los trabajos en prevención primaria. Simpson et al.⁶⁰ estudiaron 22 neonatos de familias de alto riesgo para el desarrollo de DA en los cuales utilizaron un emoliente (o/w) desde el nacimiento. No usaron grupo control, por lo que no pueden sacarse conclusiones claras, pero sugieren una disminución de la incidencia al compararlos con controles históricos (NE 4). Más recientemente, Inoue et al. estudiaron 147 neonatos, en esta ocasión con grupo control, no encontrando diferencias en cuanto a incidencia, pero sí en cuanto a severidad, la cual resultó menor en los niños tratados con emolientes 2 veces al día⁶¹. No obstante, realizan una única medida a los 4 meses de edad, lo que debe considerarse un periodo insuficiente en una enfermedad como la DA (NE 3b). En cualquier caso es un camino que está siendo investigado con algunos ensayos clínicos en marcha, aunque será necesario más tiempo y un mayor número de estudios para sacar conclusiones.

Conclusiones y reflexiones

Resulta imposible prevenir el desarrollo de una enfermedad tan compleja y multifactorial como la DA eliminando un solo

Tabla 2 Estrategias implicadas en la prevención de la dermatitis atópica

Prevención primaria
<i>Exposición microbiana</i>
Pro(pre)bióticos
Endotoxinas
Mascotas
Leche no pasteurizada
Reducir el uso de antibióticos de amplio espectro
Tolerancia inmunológica
Alérgenos ambientales
Alimentos
Prevención secundaria
Control eficaz de los brotes
Reestablecimiento de la barrera epidérmica
Tratamiento de la inflamación subclínica
Emolientes

factor de riesgo. Es imprescindible un abordaje integral en el que estén incorporados diversos profesionales sanitarios y las autoridades públicas, y que permita la promoción de las distintas estrategias de prevención. Por desgracia, estas estrategias todavía no están bien establecidas y no se pueden recomendar hoy en día de forma rutinaria, dado que no hay el suficiente nivel de evidencia (tabla 2). Esto no significa necesariamente que no funcionen, únicamente que pueden ser necesarios más estudios, muchos de los cuales ya están en marcha. El ejemplo más claro es el uso de pro(pre)bióticos como prevención primaria, el cual ha mostrado resultados esperanzadores en algunos ensayos clínicos. Otras medidas simplemente resultan poco prácticas y no son aplicables en el ámbito poblacional. Aunque la infección por helmintos o las endotoxinas de ciertas bacterias disminuyen el riesgo de DA, resulta inconcebible infectar a las mujeres embarazadas o a los niños con este propósito. En su lugar se están tratando de aislar los componentes de la pared de los helmintos y diversos lipopolisacáridos bacterianos para administrarlos de forma exógena. Algunos estudios han mostrado resultados, tanto en ratones como en humanos, pero estos son todavía escasos, aunque es un camino a estudiar^{62,63}.

Resulta muy interesante tratar de frenar la marcha atópica; se ha visto una clara correlación temporal y una plausibilidad biológica. Quedan pendientes, no obstante, estudios de intervención que confirmen la causalidad y la posibilidad real de frenarla. Si se consiguiese evitar dicha progresión mediante el control de la inflamación (clínica y subclínica) y la restauración de la función barrera se lograría una auténtica modificación del curso de la enfermedad.

Otro punto de controversia sería en quién focalizamos las medidas preventivas. La elevada prevalencia de la DA y sus implicaciones en el desarrollo de otras enfermedades atópicas justificarían medidas en la población general. No obstante, como se ha comentado, estas medidas no están bien definidas y muchos de los ensayos clínicos se han centrado en pacientes de riesgo (familiares de primer grado de individuos atópicos). Por otra parte, es a estos individuos a los que los dermatólogos tenemos más fácil acceso, y en los cuales podremos establecer las medidas adecuadas, o al menos, a través del conocimiento de la etiopatogenia y los

avances en epidemiología informar adecuadamente y evitar la desinformación y medidas inadecuadas y erróneas.

Por último, probablemente con el desarrollo de los estudios genéticos y la aparición de nuevos biomarcadores puedan establecerse distintos subtipos o fenotipos de pacientes con DA, y así establecer de manera más personalizada no solo medidas terapéuticas, sino también preventivas.

Conflicto de intereses

El autor declara que no tiene ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:565–9.
- Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30:269–80.
- Sackett DL, Wennberg JE. Choosing the best research design for each question. *BMJ*. 1997;315:1636.
- Eyerich K, Novak N. Immunology of atopic eczema: Overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy*. 2013;68:974–82.
- Bussmann C, Weidinger S, Novak N. Genetics of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9:670–6.
- Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy*. 2014;69:3–16.
- Flohr C, Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr Probl Dermatol*. 2011;41:1–34.
- Ouwehand AC, Isolauri H, He F, Hashimoto H, Benno Y, Salminen S. Differences in bifidobacterium flora composition in allergic and healthy infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:144–5.
- Foisy M, Boyle RJ, Chalmers JR, Simpson EL, Williams HC. The prevention of eczema in infants and children: An overview of Cochrane and non-Cochrane reviews. *Evid Based Child Health*. 2011;6:1322–39.
- Özdemir Ö, Erol AYG. Preventive and therapeutic probiotic use in allergic skin conditions: Experimental and clinical findings. *Biomed Res Int*. 2013;2013:932391, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/932391>.
- Fiocchi A, Burks W, Bahna SL, Bielory L, Boyle RJ, Cocco R, et al. Clinical use of probiotics in pediatric allergy: A world allergy organization position paper. *World Allergy Organ J*. 2012;5:148–67.
- Panduru M, Panduru NM, Salavastru CM, Tiplica GS. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: A meta-analysis of randomized controlled studies. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2015;29:232–42.
- Loss G, Apprigh S, Waser M, Kneifel W, Genuneit J, Buchele G, et al. The protective effect of farm milk consumption on childhood asthma and atopy: The GABRIELA study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:766–73.
- Langam SM, Flohr C, William HC. The role of furry pets in eczema: A systematic review. *Arch Dermatol*. 2007;143:1570–7.
- Epstein TG, Bernstein DI, Levin L, Khurana HG, Ryan PH, Reponen T, et al. Opposing effects of cat and dog ownership and allergic sensitization on eczema in an atopic birth cohort. *J Pediatr*. 2011;158:265–71.
- Bisgaard H, Simpson A, Palmer CN, Bønnelykke K, McLean I, Mukhopadhyay S, et al. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: Filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *PLoS Med*. 2008;24:e131, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0050131>.
- Schuttelaar ML, Kerkhof M, Jonkman MF, Koppelman GH, Brunekreef B, de Jongste JC. Filaggrin mutations in the onset of eczema, sensitization, asthma, hay fever and the interaction with cat exposure. *Allergy*. 2009;64:1758–65.
- Elliot AM, Mpairwe H, Quigley MA, Nampijja M, Muahngi I, Oweka-Onyee J, et al. Helminth infection during pregnancy and development of infantile eczema. *JAMA*. 2005;294:2032–4.
- Schäfer T, Meyer T, Ring J, Wichmann HE, Heinrich J. Worm infestation and the negative association with eczema (atopic/non atopic) and allergic sensitization. *Allergy*. 2005;60:1014–20.
- Mpairwe H, Webb EL, Muhangi L, Ndibazza J, Akishule D, Nampijja M, et al. Treatment during pregnancy is associated with increased risk of infantile eczema: Randomised-controlled trial results. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:305–12.
- Flohr C, Quinnell RJ, Britton J. Do helminth parasites protect against atopy and allergic disease. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:20–32.
- McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: A birth cohort study using the West Midlands General Practice Database. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:827–32.
- Zutavern A, von Klot S, Gehring U, Kraus-Etschmann S, Heinrich J. Pre-natal and post-natal exposure to respiratory infection and atopic disease development: A historical cohort study. *Respir Res*. 2006;7:81.
- Schmitt J, Schmitt NM, Kirch W, Meurer M. Early exposure to antibiotics and infections and the incidence of atopic eczema: A population-based cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:292–300.
- Tsakok T, McKeever TM, Yeo L, Flohr C. Does early life exposure to antibiotics increase the risk of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;169:983–91.
- Flohr C, Mann J. New approaches to the prevention of childhood atopic dermatitis. *Allergy*. 2014;69:56–61.
- Flohr C, Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A, Strachan DP, Williams HC. Lack of evidence for a protective effect of prolonged breastfeeding on childhood eczema: Lessons from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase two. *Br J Dermatol*. 2011;165:1280–9.
- Yang YW, Tsai CL, Yu DY. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Dermatol*. 2009;161:373–83.
- Du Toit G, Katrz Y, Sasieni P, Meshner D, Maleki SJ, Fisher HR, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanuts allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:984–91.
- Sarivachii M, Droste J, Dom S, Wieringa M, Hagendorens M, Stevens W, et al. Early exposure to solid foods and the development of eczema in children up to 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:74–81.
- Enquiring About Tolerance Study [consultado 22 Jun 2014]. Disponible en: <http://www.eatstudy.co.uk>
- Ring J, Darwson U, Behrendt H. Role of aeroallergens in atopic eczema: Proof of concept with the atopy patch test. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:549–52.
- Garritsen FM, Ter Haar NM, Spuls PI. House dust mite reduction in the management of atopic dermatitis. A critically appraised topic. *Br J Dermatol*. 2013;168:688–91.
- Harris JM, Williams HC, White C, Moffat S, Mils P, Newman AJ, et al. Early allergen exposure and atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2007;156:698–704.
- Gehring U, de Jongste JC, Kerkhof M, Oldewening M, Postma D, van Strien RT, et al. The 8-year follow-up of the PIAMA intervention study assessing the effect of mite-impermeable mattress covers. *Allergy*. 2012;67:248–56.

36. Dharmage SC, Lowe AJ, Metheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*. 2014;69:17–27.
37. Flohr C, Perkin M, Logan K, Marrs T, Radulovic S, Campbell LE, et al. Lack atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol*. 2014;134:345–50.
38. Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38:441–6.
39. Irvine AD, McLean WHI, Leung DYM. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Eng J Med*. 2011;365:1315–27.
40. Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, Sheu MY, Fowler AJ, Fluhr JW, et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: Changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:198–208.
41. Hon KL, Wong KY, Leung TF, Chow CM, Ng PC. Comparison of skin hydration evaluation sites and correlations among skin hydration, transepidermal water loss, SCORAD, index, Nottingham Eczema Severity Score, and quality of life in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9:45–50.
42. Henderson J, Northstone K, Lee SP, Liao H, Zhao Y, Pembrey M, et al. The burden of disease associated with filaggrin mutations: A population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:872–7.
43. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, Baurecht H, Depner M, Rodriguez E, et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1203–9.
44. Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 cytokines and atopic dermatitis. *J Clin Cell Immunol*. 2011;2:Pii:110. doi: 10.4172/2155-9899-1000110.
45. Hatano Y, Terashi H, Arakawa S, Katagiri K. Interleukin-4 suppresses the enhancement of ceramide synthesis and cutaneous permeability barrier functions induced by tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in human epidermis. *J Invest Dermatol*. 2005;124:786–92.
46. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, Debenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:150–5.
47. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest*. 2004;113:651–7.
48. Thaçi D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, Moss C, Boccaletti V, Cainelli T, et al. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: Results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol*. 2008;159:1348–56.
49. Wollenberg A, Reitamo S, Atzori F, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 1% tacrolimus ointment. *Allergy*. 2008;63:742–50.
50. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van Hoogheem O, Allegra F, et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: Randomised, double blind, parallel group study. *BMJ*. 2003;326:1367.
51. Peserico A, Städtler G, Sebastian M, Fernandez RS, Vick K, Bieber T. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: A multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Br J Dermatol*. 2008;158:801–7.
52. Virtanen H, Remitz A, Malmberg P, Ryttilä P, Metso T, Haahtela T, et al. Topical tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis—does it benefit the airways? A 4-year open follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1464–6.
53. Mandelin JM, Remitz A, Virtanen HM, Malmberg LP, Haahtela T, Reitamo S. A 10-year open follow-up of eczema and respiratory symptoms in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus for the first 4 years. *J Dermatolog Treat*. 2010;21:167–70.
54. Safety and efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopic disease modification [consultado 22 Jun 2014]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00124709>
55. Garnacho-Saucedo G, Salido-Vallejo R, Moreno-Jimenez JC. Actualización en dermatitis atópica. Propuesta de algoritmo de actuación. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:4–16.
56. Cork MJ, Britton J, Butler L, Young S, Murphy R, Keohane SG. Comparison of parent knowledge, therapy utilization and severity of atopic eczema before and after explanation and demonstration of topical therapies by a specialist dermatology nurse. *Br J Dermatol*. 2003;149:582–9.
57. Szczepanowska J, Reich A, Szepietowski JC. Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: A randomized comparative study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:614–8.
58. Hon KL, Leung AKC. Barrier therapy in atopic dermatitis: An overview. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14:389–99.
59. Valdman-Grinshpoun Y, Ben-Amitai D, Zvulunov A. Barrier-restoring therapies in atopic dermatitis: Current approaches and future perspectives. *Dermatol Res Pract*. 2012;2012:923134, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/923134>.
60. Simpson EL, Berry TM, Brown PA, Hanifin JM. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:587–93.
61. Inoue Y, Nakagawara R, Kambara T, Tanaka K, Seki K, Enomoto H, et al. Prevalence of atopic dermatitis in Japanese infants treated with moisturizer since birth and its relation to FLG mutations. *Eur J Dermatol*. 2013;23:288–9.
62. Hino T, Suzuki K, Ohkawara S, Miwa T, Asanuma N. Effects of oral administration of *Butyrivibrio fibrisolvens* MDT-1 on the development and healing of atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Eur J Dermatol*. 2012;22:211–7.
63. Lau S, Gerhold K, Zimmermann K, Ockeloen CW, Rossberg S, Wagner P, et al. Oral application of bacterial lysate in infancy decreases the risk of atopic dermatitis in children with 1 atopic parent in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1040–7.