

Factores de riesgo y prevalencia familiar de la dermatitis atópica en España (estudio ELIHO)

A. Blanco Quirós^a, J.M.^a Díaz Castilla^b, M. Balañá Vilanova^c y N. Valveny Llobet^d

^aFacultad de Medicina. Universidad de Valladolid. ^bNovartis Farmacéutica, S.A. Departamento I + D. Barcelona. ^cCDC Spain. Barcelona. ^dInfociencia S.L. Barcelona. España.

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad de etiología desconocida, con clara predisposición genética y una probable participación de factores ambientales. El objetivo del estudio era evaluar los factores de riesgo asociados al diagnóstico y aparición de brotes de DA en niños españoles.

Pacientes y métodos

Estudio observacional, multicéntrico, retrospectivo de casos y control que incluyó una muestra de 4.243 niños menores de 14 años afectados de DA y 978 controles ajustados por edad y sexo. Se recogieron datos de antecedentes familiares y características del entorno familiar en ambos grupos y características clínicas de la DA en los pacientes.

Resultados

Los factores de riesgo significativos para la aparición de DA fueron los antecedentes familiares y las infecciones concomitantes de la piel. La prevalencia de DA en familiares de primer grado fue del 39% y en familiares de segundo grado, del 19% (superior en línea materna que paterna). La edad media de los niños afectados fue de 4,2 (desviación estándar [DE] 3,4) años y la edad media en el diagnóstico fue de 1,5 (DE 2,2) años, con un número medio de brotes de la enfermedad de 2,9 (DE 2,6) en el año previo. En las zonas de España con clima más frío (cantábrico y continental) se observó mayor número de brotes. Los niños con DA presentaron mayor coincidencia de enfermedades cutáneas e infecciosas que los niños control.

Conclusiones

La DA es una enfermedad con una gran predisposición genética, modulada por factores climáticos y que acarrea

alteraciones inmunológicas. Por el contrario no encontramos influencias significativas de factores ambientales domésticos.

Palabras clave:

Dermatitis atópica. Eccema. Epidemiología. Hipersensibilidad. Genética. Clima. Acné. Factores de riesgo.

RISK FACTORS FOR ATOPIC DERMATITIS AND FAMILIAL PREVALENCE IN SPAIN (ELIHO STUDY)

Introduction

Atopic dermatitis (AD) is a cutaneous disease of unknown etiology. It shows a clear genetic predisposition with probable environmental modulation. This study evaluated risk factors associated with diagnosis and flares of AD in Spanish children.

Patients and methods

We performed an observational, multicenter, retrospective case-control study that included 4243 children aged less than 14 years old with AD and 978 controls matched for age and sex. Family history of disease and environmental variables were collected in both groups and clinical history of AD was recorded in the case group.

Results

Significant risk factors for AD were: a family history of the disease and concomitant cutaneous infections. The prevalence of AD in first degree relatives was 39% and that in second degree relatives was 19% (higher in maternal than paternal lines). The mean age of children with AD was 4.2 (SD 3.4) years and the mean age at diagnosis was

Declaración de conflicto de intereses: Este trabajo ha sido realizado con el apoyo económico de Novartis Farmacéutica, S.A.

Correspondencia: Dr. A. Blanco Quirós.
Área de Pediatría. Facultad de Medicina.
Ramón y Cajal, 5. 47005 Valladolid. España.
Correo electrónico: ablanco@ped.uva.es

Recibido en septiembre de 2005.

Aceptado para su publicación en septiembre de 2005.

1.5 (SD 2.2) years, with a mean of 2.9 (SD 2.6) flares during the previous year. Cold weather (Cantabrian and Continental Iberian Peninsula areas) was related to a greater number of flares. Children with AD had a greater number of concomitant cutaneous diseases and infections than children in the control group.

Conclusions

AD is mainly a genetic disease, with climatic factors involved in severity modulation, and with important immunological alterations. In contrast, this study found no domestic environmental factors that were associated with disease onset.

Key words:

Atopic dermatitis. Eczema. Epidemiology. Hypersensitivity. Genetics. Climate. Acne vulgaris. Risk factors.

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es un proceso inflamatorio de la piel caracterizado por intenso prurito y sequedad que presenta una evolución crónica y cursa en forma de brotes. Aunque la pueden sufrir sujetos de todas las edades, son los niños y los adolescentes los que se ven afectados con mayor frecuencia, ya que el 50% de los casos se diagnosticaron durante el primer año de vida^{1,2}. La DA se presenta en la superficie corporal de forma variable, aunque predomina en la cara, el espacio antecubital, el hueco poplíteo, las manos y las muñecas^{3,4}. El mecanismo fisiopatológico es inmunológico y con elevada frecuencia se asocia a asma, rinitis alérgica, alergias alimentarias e infecciones cutáneas recurrentes⁵.

La prevalencia de DA en la población general es difícil de precisar, debido a la falta de criterios diagnósticos estandarizados, validados y de aplicación universal, pero se estima que entre el 10 y el 15% de niños menores de 5 años están afectados de DA⁶. Existen diferencias geográficas en dicha prevalencia⁷, que oscila entre alrededor del 20% en el norte de Europa y Estados Unidos, y el 5% de niños afectados en los países mediterráneos^{8,9}. Todo ello sugiere una influencia de factores ambientales en la aparición de la DA, aunque la presencia de agregación familiar indica, así mismo, una probable predisposición genética. En diferentes estudios genéticos se ha encontrado asociación significativa entre los siguientes *loci* y fenotipos: 3p24-22 para la DA; 18q21 para la DA junto con concentraciones elevadas de IgE específicas de alérgenos, y los *loci* 3q14, 13q14, 15q14-15 y 17q21 para la gravedad de la DA¹⁰. Otros genes candidatos que han mostrado asociación son el gen del síndrome de Wiskott-Aldrich (*Xpl1.23*) y el gen de la IL-4 (*5q31*)¹¹.

Se acaban de publicar distintos trabajos que analizan los factores de riesgo relacionados con la DA. El más nombrado en la mayoría de estos trabajos son los antecedentes familiares de atopia (con mayor riesgo en el

caso de antecedentes maternos que paternos)^{12,13}. Otros factores de riesgo son un elevado nivel sociocultural¹⁴⁻¹⁶, el número de hermanos (inversamente relacionado)^{17,18} y no convivir con animales domésticos¹⁹.

Se presenta un estudio de caso control que analiza los factores de riesgo para la presencia y aparición de brotes de DA en la población española pediátrica. Dada la menor incidencia de DA en países mediterráneos respecto al norte de Europa o Estados Unidos, resulta especialmente interesante la búsqueda de dichos factores desencadenantes en nuestro país, para analizar la existencia de diferencias ambientales o familiares en la etiología de esta enfermedad.

Así mismo, el estudio permite estimar la prevalencia de hipersensibilidad y DA en familiares de primer y segundo orden y compararla con la de otros países europeos²⁰⁻²³, describir las características sociodemográficas y clínicas de los niños afectados y analizar posibles diferencias geoclimáticas en dichas características.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, multicéntrico y nacional de casos y controles con direccionalidad retrógrada y temporalidad histórica (estudio ELIHO).

La población objeto de la investigación fueron todos los niños atendidos en las consultas de pediatría de asistencia primaria en todo el territorio nacional (630 investigadores) entre noviembre de 2003 y marzo de 2004 que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión del estudio. El cálculo del tamaño muestral para el estudio de factores de riesgo se realizó considerando un nivel de significación del 0,05 y una potencia del 90% para detectar una *odds ratio* (OR) de 1,75, con una probabilidad de exposición al factor de 0,15 entre los controles y un coeficiente de correlación para la exposición de 0,5 entre casos y controles. Según estos parámetros el tamaño mínimo de la muestra se estableció en 1.000 casos y 1.000 controles. Así mismo, para determinar la prevalencia en familiares de primer y segundo orden de pacientes afectados se amplió la muestra necesaria de casos a 4.000 (precisión de 0,015 unidades porcentuales en intervalos de confianza del 95%, considerando una proporción estimada de familiares afectados de 0,3).

Cada centro participante reclutó ocho casos y dos controles mediante muestreo consecutivo desde el inicio del estudio. Los criterios de inclusión para los casos fueron tener una edad igual o inferior a 14 años, presentar diagnóstico de DA y haber firmado el consentimiento informado para la participación en el estudio (el propio paciente, si era > 12 años, o su representante legal si era < 12 años). Los criterios diagnósticos para la DA fueron la presencia de prurito y de más de tres de los siguientes criterios: historia de dermatitis en pliegues de flexión, historia de asma o fiebre del heno, historia de piel seca generalizada, inicio del cuadro desde los 2 años

de edad, dermatitis flexural visible²⁴. Los criterios de inclusión para los controles fueron, además de la firma del consentimiento informado, acudir a consulta para revisión pediátrica rutinaria, no presentar diagnóstico de DA y tener la misma edad (en años) y sexo que el primer o segundo caso (según se tratara del primer o segundo control) incluidos en el estudio en el centro correspondiente.

El único criterio de exclusión común para casos y controles fue la ausencia de un progenitor (padre o madre biológicos) que completara el cuestionario de antecedentes familiares y factores ambientales.

La realización del estudio fue aprobada por el Comité Científico de la Fundación Jordi Gol y Gurina y por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Universidad de Valladolid.

Se seleccionaron 5.397 individuos (4.397 casos y 1.000 controles), 5.221 (96,7%) de los cuales (4.242 casos y 978 controles) fueron evaluables para el estudio. El resto se rechazó por incumplimiento de los criterios de inclusión/exclusión o bien por datos ausentes o incorrectos. En cuanto a los datos de antecedentes de DA e hipersensibilidad, se obtuvo información válida (datos no desconocidos ni ausentes) acerca del 98% de padres, el 99% de madres, el 79% de abuelos paternos y el 86% de abuelos maternos, por lo que los datos obtenidos se consideraron representativos.

Los datos se recogieron mediante un cuestionario diseñado *ad hoc* que incluía datos demográficos y geográficos (sexo, número de hermanos, entorno geográfico de la residencia habitual); datos sobre enfermedades concomitantes de la piel e infecciones padecidas (dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, acné; verrugas comunes, impétigo, *molluscum contagiosum*, infección por herpes simple, eccema herpético, ectima, candidiasis, tiña versicolor, otitis, conjuntivitis, infecciones de los tractos respiratorio, gastrointestinal y urinario); antecedentes familiares (padres, hermanos, abuelos y otros) diagnosticados de DA, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis, otitis media, intolerancias alimenticias y alergia. La otitis media, a pesar de ser una enfermedad generalmente infecciosa, se ha incluido por su posible relación con la rinitis alérgica²⁵. Además se recogieron características familiares y del entorno doméstico (edad de gestación, tiempo de lactancia, ingesta de tabaco durante el embarazo, nivel de estudios y situación laboral, número de convivientes, presencia de animales domésticos, tipo de ropa de cama y de vestido, existencia de ventana al exterior, alfombra, aire acondicionado o calefacción en la habitación del niño, tabaquismo habitual en el domicilio, frecuencia de aseo del niño y de limpieza de la habitación). Para los niños con DA (del grupo de casos) se recogieron también las características de la enfermedad, del último brote de DA y el tratamiento administrado.

Métodos estadísticos

Para la descripción de las variables recopiladas en el estudio, las variables con distribución continua se resumieron mediante las medidas de tendencia central y de dispersión (media y desviación estándar [DE]), y las de distribución discreta mediante tablas de frecuencias. Para el estudio de factores de riesgo (casos y controles ajustados), se calcularon las OR univariantes para las variables candidatas y, a continuación, se utilizó un modelo de regresión logística multivariante introduciendo las variables por el método de inclusión por pasos (*stepwise*). Las variables incluidas en el modelo máximo fueron todas las del cuestionario excepto las referentes a características de la enfermedad, del último brote y tratamiento administrados. Se realizaron seis modelos máximos para testar distintas codificaciones de los antecedentes familiares: en el primer modelo se introdujo únicamente la variable *antecedentes familiares de DA*, junto al resto de variables del cuestionario; en los modelos del 2 al 6 se introdujeron las variables especificadas en la tabla 1, junto al resto de variables del cuestionario. Las variables con OR significativa en los modelos máximos fueron seleccionadas para introducirlas de nuevo en los seis modelos finales, tras descartar posibles colinealidades entre ellas.

La prevalencia familiar de atopia se calculó mediante el porcentaje (sobre el total de respuestas válidas) de familiares de primer y segundo grados afectados por cada una de las enfermedades atópicas por separado y conjuntamente, separando también la línea materna de la paterna. Las diferencias entre dichos porcentajes se evaluaron mediante pruebas de la chi cuadrado (χ^2).

Para analizar la existencia de posibles patrones geográficos o climáticos en las características de la enfermedad y en el tratamiento pautado, se agruparon las provincias españolas del siguiente modo: zona levantina (provincias de las comunidades autónomas de Cataluña, Valencia, Baleares y Murcia), zona suroeste (Andalucía y Extremadura), zona centro (Madrid, Castilla y León, Castilla-La Mancha, La Rioja y Aragón), zona cantábrica (Galicia, Asturias, País Vasco y Navarra), y se compararon los resultados entre ellas mediante pruebas de la χ^2 o análisis de la varianza.

Para todas las pruebas estadísticas se consideró una significación de 0,05. El análisis de los datos se realizó utilizando el paquete estadístico SAS, versión 8.2.

RESULTADOS

Características sociodemográficas y clínicas de los niños españoles con DA. Diferencias geoclimáticas

En las tablas 2 y 3 se describen las características sociodemográficas y clínicas de los 4.243 niños afectados por DA que se incluyeron en el estudio (casos). Se observó una distribución similar en ambos géneros, con una edad media en el diagnóstico de DA de 1,5 años (DE 2,2),

TABLA 1. **Odds ratio** univariantes e intervalos de confianza del 95 % para todos los factores de riesgo evaluados en el presente estudio

Variable	Casos		Controles		Odds ratio (IC 95%)	p
	Respuestas positivas*	Porcentaje**	Respuestas positivas*	Porcentaje**		
DA en embarazo = Sí	195	4,60	8	0,80	5,97 (2,94-12,16)	< 0,0001
Animales domésticos = Sí	519	12,24	174	17,79	0,66 (0,55-0,80)	< 0,0001
Alfombra en la habitación = Sí	1184	29,54	445	46,78	0,48 (0,41-0,55)	< 0,0001
Aseo del niño \geq 4 veces/semana	3.549	86,46	910	93,43	0,45 (0,34-0,58)	< 0,0001
Dermatitis seborreica = Sí	610	14,38	72	7,36	2,17 (1,68-2,79)	< 0,0001
Acné = Sí	1.159	27,33	85	8,69	4,05 (3,21-5,11)	< 0,0001
Dermatitis de contacto = Sí	487	11,48	39	3,98	3,20 (2,29-4,46)	< 0,0001
Herpes simple = Sí	254	5,99	40	4,08	1,53 (1,09-2,15)	0,0140
Eccema herpético = Sí	95	2,24	6	0,61	3,79 (1,66-8,68)	0,0007
<i>Molluscum contagiosum</i> = Sí	297	7,00	39	3,98	1,86 (1,32-2,61)	0,0003
Impétigo = Sí	988	23,29	94	9,61	2,93 (2,34-3,66)	< 0,0001
Ectima = Sí	37	0,87	1	0,10	8,79 (1,20-64,13)	0,0096
Candidiasis = Sí	628	14,80	112	11,45	1,38 (1,11-1,71)	0,0033
Otitis = Sí	2.111	49,75	445	45,50	1,24 (1,08-1,42)	0,0028
Infecciones respiratorias = Sí	3.144	74,10	676	69,12	1,37 (1,18-1,59)	< 0,0001
Conjuntivitis = Sí	1289	30,38	225	23,00	1,50 (1,28-1,77)	< 0,0001
Infecciones urinarias = Sí	327	7,71	99	10,12	0,76 (0,60-0,96)	0,0224
Ropa de cama (únicamente fibras naturales)	2.252	61,45	390	44,72	1,97 (1,70-2,29)	< 0,0001
Ropa del niño (únicamente fibras naturales)	2.340	60,80	351	38,44	2,48 (2,14-2,88)	< 0,0001
Antecedentes familiares de DA = Sí	1.930	45,49	115	11,75	6,42 (5,24-7,87)	< 0,0001
Antecedentes familiares de hipersensibilidad = Sí	3.276	77,21	500	51,12	3,39 (2,94-3,91)	< 0,0001
Antecedentes de DA en familiares de primer grado = Sí	1.590	37,47	94	9,61	5,78 (4,63-7,21)	< 0,0001
Antecedentes de DA en familiares de segundo grado = Sí	736	17,35	36	3,68	5,62 (3,99-7,91)	< 0,0001
Antecedentes de hipersensibilidad en familiares de primer grado = Sí	2.806	66,13	384	39,26	3,13 (2,72-3,61)	< 0,0001
Antecedentes de hipersensibilidad en familiares de segundo grado = Sí	1.900	44,78	275	28,11	2,14 (1,84-2,49)	< 0,0001
Antecedentes paternos de DA = Sí	723	17,04	32	3,27	6,21 (4,33-8,92)	< 0,0001
Antecedentes maternos de DA = Sí	963	22,70	41	4,19	6,87 (4,98-9,46)	< 0,0001
Antecedentes paternos de hipersensibilidad = Sí	1.863	43,91	241	24,64	2,47 (2,11-2,89)	< 0,0001
Antecedentes maternos de hipersensibilidad = Sí	2.142	50,48	280	28,63	2,62 (2,26-3,05)	< 0,0001
Número de hermanos	1,56 (1,18)	2,182	1,37 (1,20)	590	1,17 (1,07-1,27)	0,0003

Se presentan únicamente aquellas variables que han presentado una *odds ratio* > 1.

*Para variables cualitativas: n° respuestas positivas; para variables continuas: media (DE).

**Para variables cualitativas: porcentaje sobre total respuestas válidas; para variables continuas: número total de respuestas válidas.

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; DA: dermatitis atópica.

y una edad media actual de 4,2 años (DE 3,4). La antigüedad media del diagnóstico fue de 1,7 años (DE 3). El número medio de hermanos fue 1 (DE 0,94), y el entorno geográfico, en la mayor parte urbano o suburbano (87%). Con respecto a la aparición de enfermedades concomitantes de la piel e infecciones (fig. 1), destacó mayor prevalencia de todas ellas comparando con la población de niños control, excepto para las verrugas comunes, la tiña versicolor y las infecciones gastrointestinales y urinarias

(diferencias no significativas, $p > 0,05$, con respecto al grupo control, excepto para las infecciones urinarias, más frecuentes en controles, $p = 0,022$). Sobre las infecciones respiratorias, cabe destacar que, además de observarse mayor porcentaje de niños con al menos una infección respiratoria en los casos que en los controles (74% frente a 67%; $p < 0,0001$), las infecciones recurrentes fueron más frecuentes en los niños con DA que en los controles, tanto en el período de 0 a 3 años (51,6% frente a

TABLA 2. Características sociodemográficas de las poblaciones del estudio. Diferencias no significativas entre casos y controles

	Casos (n = 4.243)	Controles (n = 978)
Sexo		
Niños	1.952 (46%)	450 (46%)
Niñas	2.291 (54%)	528 (54%)
Edad		
Media (DE)	4,2 (3,4) años	4,2 (3,4) años
0-2 años	1.612 (38%)	382 (39%)
> 2-4 años	1.018 (24%)	235 (24%)
> 4-6 años	679 (16%)	157 (16%)
> 6-8 años	382 (9%)	68 (7%)
> 8-10 años	255 (6%)	68 (7%)
> 10-12 años	212 (5%)	49 (5%)
> 12-14 años	85 (2%)	19 (2%)
Nº hermanos		
Media (DE)	1 (0,94)	1 (0,92)
Mediana (rango, P ₂₅ , P ₇₅)	1 (0-15, 0, 1)	1 (0-7, 0, 1)
0 hermanos	1273 (30%)	303 (31%)
1 hermano	2037 (48%)	450 (46%)
2 hermanos	721 (17%)	176 (18%)
≥ 3 hermanos	212 (5%)	49 (5%)
Entorno geográfico		
Rural	551 (13%)	127 (13%)
Suburbano (muchos jardines)	764 (18%)	176 (18%)
Suburbano (pocos jardines)	467 (11%)	98 (10%)
Urbano	2.461 (58%)	577 (59%)

DE: desviación estándar.

TABLA 3. Características clínicas de los niños españoles afectados por dermatitis atópica

Edad de diagnóstico	
Media (DE)	1,56 (2,27) años
Mediana (rango, P ₂₅ , P ₇₅)	1 (0-15, 0, 2)
Brotos en el último año:	
Media (DE)	2,9 (2,6) brotos
Mediana (rango, P ₂₅ , P ₇₅)	2 (0-50, 1, 4)
0 brotos	212 (5%)
1 brote	891 (21%)
2 brotos	1.188 (28%)
3 brotos	764 (18%)
4 brotos	509 (12%)
≥ 5 brotos	679 (16%)
Signos o síntomas iniciales de la DA*	
Piel seca/xerosis	3.649 (86%)
Prurito	3.522 (83%)
Cambio de temperatura de la piel	721 (17%)
Eritema/enrojecimiento	3.352 (79%)
Otros	382 (9%)
Factores desencadenantes de brotes*	
Productos de limpieza de la casa	170 (4%)
Productos de higiene personal	891 (21%)
Cambios climáticos	2.716 (64%)
Cambios alimenticios	636 (15%)
Estrés de los padres	679 (16%)
Estrés del niño/a	1.103 (26%)
Otros	2.800 (66%)

*Preguntas con opción de respuesta múltiple.
n = 4.243.

DA: dermatitis atópica; DE: desviación estándar.

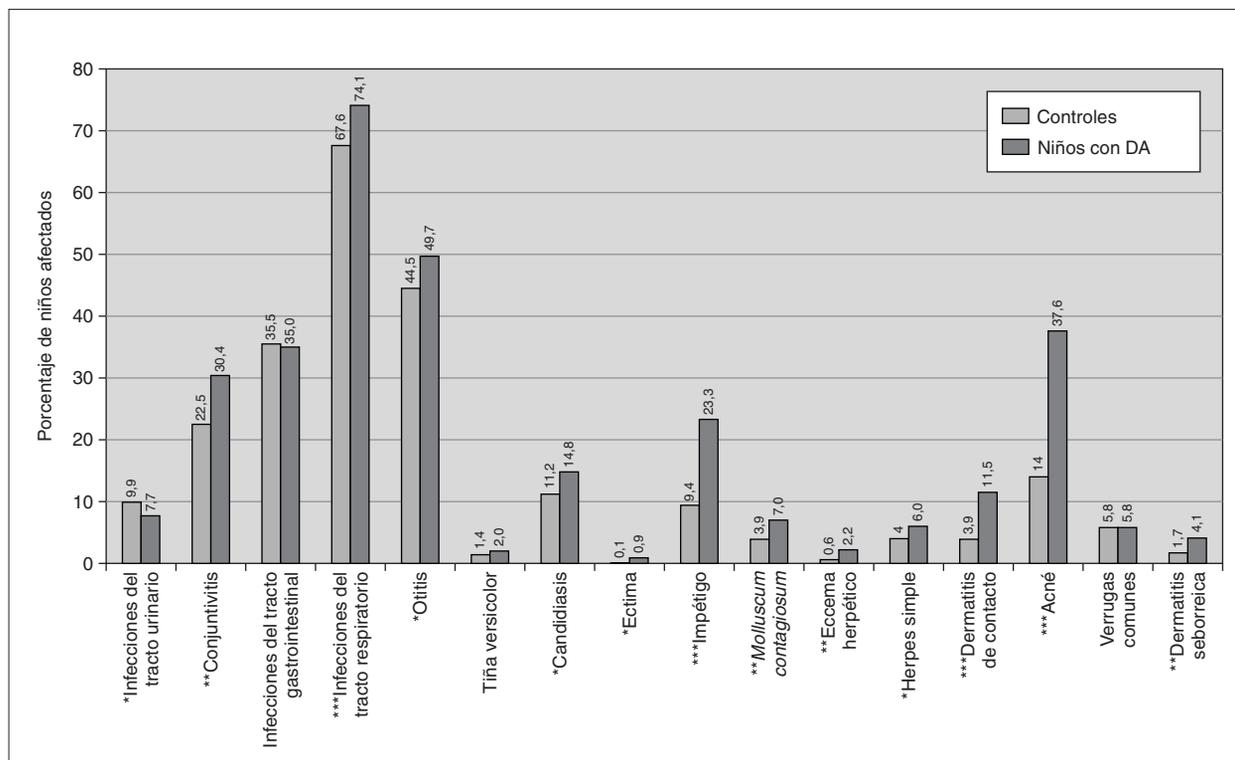


Figura 1. Prevalencia de enfermedades concomitantes de la piel e infecciones en niños con dermatitis atópica (DA) y controles ajustados. Diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles para las variables indicadas: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$.

32,6%; $p < 0,0001$), como en los mayores de 3 años (42,5% frente a 27,9%; $p < 0,0001$).

El número medio de brotes en el año previo a la inclusión en el estudio fue de 2,9 (DE 2,6). Los síntomas más comunes al iniciarse el último brote fueron: piel seca (86%), prurito (83%) y eritema (79%). Otros signos iniciales comunicados fueron lesiones por rascado, descamación, irascibilidad y nerviosismo. El principal factor desencadenante de los brotes fue el cambio climático (64%), seguido del estrés (26%) y de cambios en los productos de higiene personal (21%).

En la tabla 4 se describen los tratamientos administrados con ocasión del último brote de los pacientes, que incluyeron fundamentalmente corticoides tópicos y emolientes. Entre los principios activos más usados destacan, entre los corticoides tópicos, prednicarboato (17%), hidrocortisona (12%) y metilprednisolona (12%); entre los antihistamínicos, hidroxizina (13%), y entre los inhibidores tópicos de la calcitonina, pimecrolimus (12%).

En el estudio de las diferencias geoclimáticas para todas estas variables, se observó menor número de brotes en el último año en las zonas de levante y suroeste con respecto a las zonas cantábrica y continental (2,8 [DE 2,6] y 2,9 [DE 3] brotes, frente a 3,3 [DE 2,9] y 3,6 [DE 3,7], respectivamente; $p < 0,0001$). En cuanto a los signos iniciales de la DA, en la zona cantábrica se recogió eritema con mayor frecuencia (85% frente al 73-78% en el resto de zonas; $p < 0,0001$), mientras que en los factores desencadenantes de los brotes, la zona suroeste destacó por atribuir mayor influencia a los cambios en los productos de higiene personal (29% respuestas afirmativas frente al 17-19% en el resto de zonas; $p < 0,0001$) y a los cambios climáticos (71% respuestas afirmativas por 59-64% en el resto de zonas; $p < 0,0001$).

Prevalencia de DA y atopía en familiares de primer y segundo grados de niños afectados por DA

En la tabla 5 se detallan las prevalencias de DA, asma, rinitis, conjuntivitis, otitis, intolerancias alimentarias, alergia y atopía en general en padres, madres, hermanos, familiares de primer grado y familiares de segundo grado de los pacientes estudiados. También se informa de las prevalencias según sean los familiares de ascendencia paterna y materna. La prevalencia de DA en familiares de primer grado asciende casi al 38,9%, y desciende aproximadamente a la mitad en familiares de segundo grado (19%). Esta prevalencia se incrementa cuando se consideran antecedentes de atopía en general hasta el 68,7% en los familiares de primer grado y el 49,2% en los de segundo grado (no desciende tanto de manera proporcional en este caso como en la DA, aunque la diferencia sigue siendo significativa). En familiares de primer grado el asma, la rinitis y la alergia no alimentaria son las enfermedades atópicas concomitantes más frecuentes, con prevalencias del 26,1, 26,4 y 23,7%, respectivamente. La mayor prevalencia observada en la tabla corresponde a la

TABLA 4. Tratamientos administrados para la dermatitis atópica en el último brote

Tratamiento	Porcentaje (n = 4.243)
Frecuencia global de cada tipo de tratamiento (solo o en combinación)	
Corticoides tópicos	51
Emolientes y otros	40
Antihistamínicos	29,7
Inhibidores tópicos de la calcitonina	16
Corticoides orales	3,9
Tratamientos más frecuentes*	
Sin tratamiento	30
Corticoides tópicos	13,15
Emolientes-otros + corticoides tópicos	11,01
Antihistamínicos + emolientes-otros + corticoides tópicos	10,32
Antihistamínicos + corticoides tópicos	7,66
Emolientes-otros	5,49
Tacrolimus	4,83
Antihistamínicos + emolientes-otros + tacrolimus + corticoides tópicos	1,96
Emolientes-otros + tacrolimus	1,86
Antihistamínicos + emolientes-otros	1,67
Antihistamínicos	1,58
Tacrolimus + corticoides tópicos	1,51
Otros	8,96

*Se muestran los tratamientos o combinaciones de tratamientos con una frecuencia igual o superior al 1,5%.

de atopía en los hermanos de niños con DA (72%). Con respecto a la diferencia entre antecedentes maternos y paternos, los primeros son bastante más frecuentes para la mayoría de las variantes estudiadas.

Estudio de factores de riesgo para la aparición de dermatitis atópica

En la tabla 1 se presentan las *odds ratio* e intervalos de confianza del 95% de todos los factores de riesgo evaluados en este estudio (análisis univariante). En la tabla 6 aparecen los resultados de los seis modelos finales obtenidos en el análisis multivariante.

Los factores de riesgo más elevado ($OR > 5,0$) corresponden a los antecedentes familiares de DA, tanto maternos como paternos, y sin diferencia significativa entre ambos. Con respecto a los antecedentes de otras enfermedades atópicas, las OR tanto de familiares de primer y segundo grados como maternas o paternas fueron el 50% inferiores a las respectivas OR de los antecedentes de DA. Esto indica que la presencia de un familiar con DA confiere el doble de riesgo de padecer esta enfermedad que la presencia de un familiar con asma, rinitis, conjuntivitis, otitis o intolerancia alimentaria.

DISCUSIÓN

El análisis clínico de los niños españoles con DA revela una elevada incidencia de enfermedades concomitan-

TABLA 5. Prevalencias de los antecedentes patológicos familiares de los casos con dermatitis atópica según tipo de parentesco y ascendencia (paterna o materna)

Antecedentes familiares	DA (%)	Asma (%)	Rinitis (%)	Conjuntivitis (%)	Otitis (%)	Intolerancia a los alimentos (%)	Alergia (%)	Atopia (%)
Padre	13,25	10,27	13,45	4,06	1,02	2,33	11,12	36,04
Madre	20,34	10,80	14,83	5,43	1,03	3,25	15,66	45,12
Hermanos	21,00	12,54	7,15	3,53	3,76	3,22	5,57	72,20
Familiares primer grado*	38,93	26,08	26,45	10,28	5,19	7,47	23,75	68,71
Familiares segundo grado*	19,08	23,36	12,58	5,19	2,00	3,27	12,94	49,26
Familiares paternos	18,52**	18,99	16,30**	6,05	1,72	3,46**	14,22**	47,75**
Familiares maternos	24,57**	19,49	18,34**	6,84	1,86	4,39**	19,36**	54,64**

*Diferencias significativas entre familiares de primer grado y segundo grado ($p < 0,001$) en todas las columnas.

**Diferencias significativas entre familiares paternos y maternos.

DA: dermatitis atópica.

TABLA 6. Odds ratio e intervalos de confianza del 95 % de los factores de riesgo significativos para la aparición de dermatitis atópica en los 6 modelos finales del análisis de regresión logística múltiple

Variable	Odds ratio (IC 95%)
Modelo 1 (casos = 3.941; controles = 937)	
Antecedentes familiares de DA = Sí	5,71 (4,62-7,06)
Alfombra en la habitación = Sí	0,52 (0,44-0,61)
Aseo del niño ≥ 4 veces por semana	0,48 (0,36-0,64)
Acné = Sí	3,79 (2,97-4,85)
Dermatitis seborreica = Sí	2,16 (1,63-2,86)
Dermatitis de contacto = Sí	2,66 (1,83-3,86)
Impétigo = Sí	2,47 (1,92-3,18)
<i>Molluscum contagiosum</i> = Sí	1,48 (1,01-2,17)
Infecciones urinarias = Sí	0,72 (0,55-0,95)
Antecedentes familiares de hipersensibilidad* = Sí	2,88 (2,46-3,37)
Modelo 3 (casos = 3.941; controles = 937)	
Antecedentes de DA en familiares de primer grado* = Sí	4,58 (3,63-5,77)
Antecedentes de DA en familiares de segundo grado* = Sí	3,98 (2,76-5,72)
Modelo 4 (casos = 3.941; controles = 937)	
Antecedentes de hipersensibilidad en familiares de primer grado* = Sí	2,56 (2,19-3,00)
Antecedentes de hipersensibilidad en familiares de segundo grado* = Sí	1,53 (1,29-1,81)
Modelo 5 (casos = 3.941; controles = 937)	
Antecedentes paternos de DA* = Sí	5,27 (3,61-7,68)
Antecedentes maternos de DA* = Sí	5,82 (4,17-8,11)
Modelo 6 (casos = 3.941; controles = 937)	
Antecedentes paternos de hipersensibilidad* = Sí	2,03 (1,71-2,40)
Antecedentes maternos de hipersensibilidad* = Sí	2,10 (1,78-2,48)

*Para los modelos de 2 a 6 únicamente se presentan las odds ratio de las variables referentes a antecedentes familiares, dado que las odds ratio del resto de variables no presentan diferencias significativas respecto a las obtenidas con el modelo 1.

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; DA: dermatitis atópica.

tes de la piel y de infecciones, lo que se puede explicar por los mecanismos fisiopatológicos inmunitarios asociados a esta enfermedad, que pueden predisponer al niño a padecer infecciones, especialmente cutáneas, y

enfermedades inflamatorias de la piel como dermatitis seborreica o dermatitis de contacto. Este resultado corrobora dos estudios previos^{26,27} que relacionan las infecciones con la DA. La diferencia entre la prevalencia de infecciones respiratorias en casos y controles no es cuantitativamente muy importante (7%), a pesar de ser tener importancia estadística. Este hecho no excluye una posible relación entre este tipo de infecciones y los mecanismos fisiopatológicos asociados a la DA. Por lo que respecta a la mayor presencia de infecciones urinarias en los controles, ésta podría deberse a la selección de los controles entre los niños asistentes a revisión pediátrica, que no requería una ausencia de enfermedad como motivo de visita.

El acné, otra enfermedad cutánea con factores endógenos y exógenos, aparece como factor de riesgo significativo en el modelo de regresión logística, por lo que parece presentar una clara asociación clínica con la DA.

Con respecto a los factores desencadenantes de los brotes de DA, destacan los climáticos. La media de brotes en el último año fue más elevada en las zonas más frías de la Península (cantábrica y continental) que en las zonas más cálidas (suroeste y levante). Weiland et al²⁸, en un estudio realizado en 12 países europeos, también comunicaron una correlación negativa entre la temperatura media anual y la prevalencia de los síntomas de DA.

Nuestros resultados de prevalencia familiar confirman la relación entre el grado de parentesco y la existencia de antecedentes de enfermedades atópicas coincidiendo con los hallados en otros países²⁰. La mayor influencia de los antecedentes heredados por línea materna es coincidente con lo comunicado por algunos autores²⁹, aunque otros no observan diferencias en función del sexo^{30,31}. A pesar de ello, las prevalencias familiares obtenidas son inferiores a las halladas en países europeos con mayor incidencia de DA, como Suecia, donde la prevalencia de atopia en padres de niños con DA fue del 64%²⁰ (frente al 40% encontrado en nuestro estudio). En cambio, las OR asociadas a los antecedentes familiares de DA parecen ser

superiores a las descritas en estudios similares: en Estados Unidos la OR para los antecedentes exclusivamente de la madre fue de 2,7 (1,7-4,1)²⁹ y en Suecia la OR para los antecedentes de ambos padres fue de 2 (1,5-2,8) y de 2,1 (1,4-3,3) para los hermanos³⁰. En conjunto, no podemos concluir que la participación de la herencia en la DA de los niños españoles sea mayor o menor que en otros países con mayor incidencia, pero es evidente que el componente hereditario tiene gran importancia y constituye el factor de riesgo más significativo para la DA en nuestro país, corroborando así los estudios realizados en otros lugares.

En cuanto a la exposición a factores ambientales, no constatamos una implicación significativa de ciertos factores sugeridos como protectores en estudios previos, como lactancia materna^{26,32} o la presencia de mascotas o perros^{19,33}, y cuyo efecto se intentaba explicar por su influencia positiva en el desarrollo inmunitario posnatal del niño. En cambio, sí han aparecido como factores protectores (OR < 1) la presencia de alfombras en la habitación del niño y mayor número de aseos a la semana. Estos resultados parecen claramente debidos a la teoría de la tolerancia de Bornehag et al³⁴, según la cual las características del entorno doméstico susceptibles de ser fácilmente modificables –como son la ropa de vestir³⁵, la ropa de la cama del niño, la existencia de alfombras³⁶, de calefacción³⁴ o aire acondicionado en su habitación, su frecuencia de aseo¹⁵ o de la limpieza de su habitación– podrían ser modificadas en función de la tolerancia del individuo a las mismas, por lo que los padres del niño con problemas permanentes de salud, como son las enfermedades atópicas, asma, alergia, etc., evitarían esos factores modificables, con la consiguiente disminución de su prevalencia. Esto explicaría que un menor número de pacientes con DA tuviera alfombras en la habitación, y su frecuencia de aseo fuera inferior a la de los controles.

No encontramos influencia del tabaco sobre el desarrollo de la DA en los niños y no son significativas las OR para las madres fumadoras durante el embarazo ni para el tabaquismo habitual en el domicilio de residencia. Otros estudios^{26,27,35,37} concluyeron que no hay asociación entre el número de cigarrillos fumados en casa y un mayor riesgo de padecer DA en los niños. El elevado peso de los antecedentes familiares en la aparición de DA y la poca influencia de los factores ambientales encontrada por nosotros también han sido recogidos por Girolomoni et al³⁸ en Italia.

Como factores limitantes del presente estudio es necesario tener en cuenta que al recopilar los datos mediante un cuestionario que incluye variables retrospectivas (infecciones padecidas, etc.) y características presentes del entorno doméstico pueden haberse introducido dos tipos de sesgos en los resultados: por un lado una infraestimación de infecciones y otras enfermedades padecidas anteriormente, especialmente en controles, cuyos padres pueden haber olvidado la presencia de problemáticas previas

en un niño actualmente sano, y, por otro lado, las características del entorno doméstico pueden haberse modificado en los casos con posterioridad al diagnóstico de DA y precisamente debido al mismo. Estos sesgos podrían explicar los resultados obtenidos en cuanto a alfombras y aseo, por lo que no consideramos que se pueda atribuir una relación de causalidad con respecto a la enfermedad para estos factores. En cuanto a la infraestimación de infecciones en controles, pueden haber incrementado cuantitativamente las OR descritas para estas variables, aunque la asociación entre infecciones y DA (en mayor o menor intensidad) resulta bastante indiscutible desde el punto de vista clínico.

En conclusión, el factor genético es claramente el más relevante: aparece una elevada prevalencia de la enfermedad entre los familiares de primer grado y segundo grados de niños con DA, sobre todo en la línea materna. En segundo lugar están los factores infecciosos, quizá de base inmunitaria, pues los niños afectados por DA sufren infecciones y otras enfermedades dermatológicas con mayor frecuencia que los niños sin DA (74% frente al 67% de infecciones respiratorias; 37% frente al 14% de acné, y 23% frente al 9% de impétigo), aunque también es posible que estos hallazgos sean consecuencia de la fisiopatología de la DA y no una causa desencadenante. En cuanto a los factores climáticos, influyen de manera más destacada en la aparición de los brotes de la enfermedad, es decir, modulando su gravedad, como demuestra la comparación de las distintas zonas climáticas de España. Por último, los factores ambientales domésticos son los menos relevantes y ninguna de las variables analizadas (excepto dos probablemente modificadas con posterioridad), presentaron una influencia destacable.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración a Novartis Farmacéutica, S.A. por el patrocinio del estudio ELIHO; a Infociencia, S.L. por su colaboración en la gestión del mismo, y a los 630 investigadores participantes como miembros del Grupo de estudio ELIHO.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rajka G. Natural history and clinical manifestations of atopic eczema. *Clin Rev Allergy*. 1986;4:326.
2. Johnson ML, Roberts J. Prevalence of dermatologic disease in the United States: a review of the National Health and Nutrition Examination Survey, 1971-1974. *Am J Ind Med*. 1985;8:451-60.
3. Zambrano A, Zambrano E. Dermatitis atópica. *Tratado de Pediatría Extrahospitalaria*, 2001; p. 764-9.
4. Muñoz López F. Dermatitis atópica en la edad infantil. Valoración de la gravedad y tratamiento. *Jano*. 2002;62:52-7.
5. Bielsa I. Dermatitis atópica. *FMC*. 2002;9:719-29.
6. Larsen FS, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clinics*. 2002;22:1-25.
7. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalen-

- ce of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998;351:1225-32.
8. Thestrup-Pedersen K. Treatment principles of atopic dermatitis. *JEADV*. 2002;16:1-9.
 9. Consenso Nacional de Dermatitis Atópica en la Infancia. Comité de la SAP. *Arch Argent Pediatr*. 1999;97:285-8.
 10. Bradley M, Soderhall C, Luthman H, Wahlgren CF, Kockum I, Nordenskjöld M. Susceptibility loci for atopic dermatitis on chromosomes 3, 13, 15, 17 and 18 in a Swedish population. *Hum Mol Genet*. 2002;11:1539-48.
 11. Soderhall C, Bradley M, Kockum I, Luthman H, Wahlgren CF, Nordenskjöld M. Analysis of association and linkage for the interleukin-4 and interleukin-4 receptor b; alpha; regions in Swedish atopic dermatitis families. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:1199-202.
 12. Schultz LF. Genetic epidemiology of atopic dermatitis. En: Williams HC, editor. *Atopic Dermatitis: The epidemiology, Causes and Prevention of Atopic Eczema*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. p. 113-24.
 13. Buser K, Von Bohlen F, Werner P, Gernhuber E, Robra BP. The prevalence of neurodermatitis among school children in the Hannover administrative district. *Dtsch Med Wochenschr*. 1993;118:1141-5.
 14. Buser K, Werner S, Volk P. Illness and social status. The special case of neurodermatitis. *Gesundheitswesen*. 1998;60:311-6.
 15. Williams HC, Strachan DP, Hay R. Childhood eczema: disease of the advantaged? *BMJ*. 1994;308:1132-5.
 16. Werner S, Buser K, Kapp A, Werfel T. The incidence of atopic dermatitis in school entrants is associated with individual life-style factors but not with local environmental factors in Hannover, Germany. *Br J Dermatol*. 2002;147:95-104.
 17. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299:1259-60.
 18. Benn CS, Melbye M, Wohlfahrt J, Bjorksten B, Aaby P. Cohort study of sibling effect, infectious diseases, and risk of atopic dermatitis during first 18 months of life. *BMJ*. 2004;328:1223.
 19. Gern JE, Reardon CL, Hoffjan S, Nicolae D, Li Z, Roberg KA, et al. Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:307-14.
 20. Luoma R, Koivikko A. Occurrence of atopic diseases in three generations. *Scand J Soc Med*. 1982;10:49-56.
 21. Remes ST, Korppi M, Majosaari M, Koivikko A, Soininen L, Pekkanen J. Prevalence of allergic rhinitis and atopic dermatitis among children in four regions of Finland. *Allergy*. 1998;53:682-9.
 22. Broberg A, Svensson A, Borres MP, Berg R. Atopic dermatitis in 5-6 year old Swedish children: cumulative incidence, point prevalence, and severity scoring. *Allergy*. 2000;55:1025-9.
 23. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Burden of allergic disease in the UK: secondary analysis of national databases. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:520-6.
 24. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The UK working party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III independent hospital validation. *Br J Dermatol*. 1994;131:406-16.
 25. Mucha SM, Baroody FM. Relationship between atopy and bacterial infections. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003;3:223-7.
 26. Kerkhof M, Koopman LP, Van Strien RT, Wijga A, Smit HA, Aalberse RC, et al. PIAMA Study Group. Risk factors for atopic dermatitis in infants at high risk of allergy: the PIAMA study. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1336-41.
 27. Martín Fernández-Mayoralas D, Martín Caballero JM, García-Marcos Álvarez L. Prevalencia de la dermatitis atópica en escolares de Cartagena y su relación con el sexo y la contaminación. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60:555-60.
 28. Weiland SK, Husing A, Strachan DP, Rzehak P, Pearce N, ISAAC Phase Study Group. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis and atopic eczema in children. *Occup Environ Med*. 2004;61:609-15.
 29. Moore MM, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Kleinman KP, Camargo CA Jr, Gold DR, et al. Perinatal predictors of atopic dermatitis occurring in the first six months of life. *Pediatrics*. 2004;113:468-74.
 30. Bohme M, Wickman M, Lennart NS, Svartengren M, Wahlgren O. Family history and risk of atopic dermatitis in children up to 4 years. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1226-31.
 31. Wadonda-Kabondo N, Sterne JAC, Golding J, Kennedy CTC, Archer CB, Dunnill MGS, the ASPAC Study Team. *Arch Dis Child*. 2004;89:917-21.
 32. Laubereau B, Brockow I, Zirngibl A, Koletzko S, Gruebl A, Von Berg A, et al. Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis on the first 3 years of life. Results from the GINI-birth cohort study. *J Pediatr*. 2004;144:602-7.
 33. Zirngibl A, Franke K, Gehring U, Von Berg A, Berdel D, Bauer CP, et al; GINI study group. Exposure to pets and atopic dermatitis during the first two years of life. A cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13:394-401.
 34. Bornehag CG, Sundell J, Hagerhed L, Janson S; DBH Study Group. Pet-keeping in early childhood and airway, nose and skin symptoms later in life. *Allergy*. 2003;58:939-44.
 35. Luoma R. Environmental allergens and morbidity in atopic and non-atopic families. *Acta Paediatr Scand*. 1984;73:448-53.
 36. Stipic-Markovic A, Pevec B, Radulovic Pevec M, Custovic A, Predovic J. Allergic diseases in relationship with environmental factors in a population of school children in Zagreb, Croatia. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2004;55:221-8.
 37. Stabell Benn C, Wohlfahrt J, Aaby P, Westergaard T, Benfeldt E, Michaelsen KF, et al. Breastfeeding and risk of atopic dermatitis, by parental history of allergy, during the first 18 months of life. *Am J Epidemiol*. 2004;160:217-23.
 38. Girolomoni G, Abeni D, Masini C, Sera F, Ayala F, Belloni-Fortina A, et al. The epidemiology of atopic dermatitis in Italian schoolchildren. *Allergy*. 2003;58:420-5.