

Hiperreactividad bronquial secundaria al esfuerzo físico en pacientes con dermatitis atópica

Nataly P. Córdor-Salazar ⁽¹⁾, Manuel de J. Encalada-Orozco ⁽²⁾, María de L. Tacuri-Tenesaca ⁽³⁾, Eduardo Garzón-Aldás ⁽⁴⁾.

Resumen

Contexto: La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel que constituye un factor de riesgo para el desarrollo de asma. La gravedad de la DA puede ser un determinante de hiperreactividad bronquial (HRB) secundaria al ejercicio físico.

Objetivo: Comparar la HRB secundaria al esfuerzo físico en pacientes con DA y sujetos sanos. Evaluar la asociación entre DA e HRB secundaria al esfuerzo físico.

Diseño: Caso-control no pareado.

Lugar y sujetos: 130 pacientes con DA, sin asma ni enfermedades pulmonares, atendidos en el Hospital Dermatológico Gonzalo González (grupo casos) y 130 controles comunitarios.

Mediciones principales: Características de la DA y severidad, factores de riesgo para DA; parámetros espirométricos (FEV1 y PEFr) basales y posteriores a esfuerzo físico.

Resultados: Los casos con DA tuvieron más antecedentes alérgicos en familiares, síntomas de rinitis en el último año y antecedentes de haber nacido pre o post-termino, siendo factores que se asociaron con la DA. En el análisis univariado se observó una tendencia de riesgo asociado entre la DA y la HRB secundaria al esfuerzo físico (OR: 4.19; IC95%: 0.86-20.44; p=0.05) con significancia limítrofe, sin embargo en el análisis multivariado esta asociación no fue estadísticamente significativa (OR: 3.66; IC95%: 0.50-26.47; p=0.19). A mayor severidad de DA se observó menores valores espirométricos del FEV1 antes y después del ejercicio, además se obtuvo valores más altos de FEV1 cuando la edad de presentación de los síntomas de DA fue a los 5 o más años de edad, pero estas asociaciones no fueron significativas.

Conclusión: La asociación entre DA e HRB aparentemente es débil, pero sugiere que los pacientes con DA tendrían un mayor riesgo de HRB secundaria al esfuerzo físico. Estudios prospectivos en grupos poblacionales más grandes podrían evaluar la relación a largo plazo.

Rev Fac Cien Med (Quito) 2013; 38: 17-26.

1 Médico, especialista en Dermatología; Tratante, Clínica San Francisco (Latacunga)

2 Médico, especialista en Dermatología; Tratante, Hospital de las Fuerzas Armadas del Ecuador

3 Médico, especialista en Cirugía Dermatológica; Tratante, Hospital General Luis Vernaza

4 Médico, especialista en Dermatología; Tratante, Hospital Dermatológico Gonzalo González. Docente Escuela de Medicina, Universidad Central del Ecuador.

Correspondencia:

Dra. Nataly Córdor Salazar.

Email:

natalycordor@hotmail.com

Palabras clave

Dermatitis Atópica, Pruebas de función pulmonar, Espirometría, Hiperreactividad bronquial, Broncoconstricción inducida por ejercicio.

Recibido:

24 - Octubre - 2011

Aceptado:

27 - Julio - 2012

Bronchial hyperreactivity secondary to physical effort in patients with atopic eczema

Abstract

Background: Atopic eczema (AE) is a chronic inflammatory disease of skin which is a risk factor for developing asthma. Severity of AE could be a determinant for exercise-induced bronchial hyperresponsiveness (EIBH).

Objective: To compare the EIBH in patients with AE and healthy subjects and to evaluate the association between AD and EIBH.

Design: Unpaired case-control study. The case group consisted of patients with clinical diagnosis of AE and the control group consisted of individuals as similar as possible without the diagnosis of AE.

Subjects and setting: 130 cases of AD without asthma or lung diseases who were attended at the Gonzalo Gonzalez Dermatological Hospital and 130 community controls.

Main measurements: Characteristics and severity of AE, risk factors for AE, spirometric parameters (FEV1 and PEFr) basal and after physical effort.

Results: Cases with AE had more family history of allergies, as well as rhinitis symptoms in the last year, and a history of had been born pre- or post-term, which were factors associated with AE. Univariate analysis showed a trend of risk between the AE and EIBH with borderline significance (OR: 4.19; 95%CI: 0.86 - 20.44; p=0.05), however in multivariate analysis this association was not statistically significant (OR: 3.66; 95%CI: 0.50 - 26.47; p=0.19). Higher values of FEV1 were observed within patients with a late onset of AE symptoms (5 or more years of age), but these associations were not statistically significant.

Conclusion: There is a weak association between the AE and EIBH but suggests that patients with AE have a greater risk of EIBH. Prospective studies in larger population groups must evaluate the long-term relationship.

Keywords

Atopic Eczema, Respiratory function tests, Spirometry, Bronchial hyperreactivity, Exercise-induced bronchoconstriction.



Artículo con licencia Creative Commons 4.0 Internacional para Reconocimiento - No comercial - Sin obras Derivadas

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad caracterizada por la presencia de inflamación cutánea crónica [1-3]. Cursa con episodios recurrentes de inflamación de la piel, una alteración de la función de la barrera epidérmica que culmina en una piel seca y la sensibilización mediada por IgE a los alérgenos alimentarios y ambientales [4]. La prevalencia de DA ha aumentado de forma constante en los últimos años, duplicado o triplicado sus cifras en países industrializados durante las pasadas tres décadas y llegando a afectar del 15% al 30% de niños y 2% al 10% de adultos [1, 5]. En Quito-Ecuador la prevalencia de DA se ha reportado del 10.9% en niños de 6 a 7 años y 11.7% en adolescentes de 13 a 14 años [3].

Estudios previos han demostrado una asociación temporal entre la DA y el asma, llevando a la necesidad de confirmar estos datos a través de estudios de factores de riesgo epidemiológicos y funcionales como la hiperreactividad bronquial (HRB) [6-11]. De acuerdo con la teoría de la marcha atópica, la DA es la primera manifestación clínica de atopia, precediendo al asma y rinitis alérgica que parecerían presentarse posteriormente en la vida [12-14]. Las enfermedades alérgicas comparten aspectos comunes a nivel fisiopatológico, por lo que se postula que los signos y síntomas de estas enfermedades son manifestaciones de la misma patología en distintos órganos diana [12, 15, 16].

De lo anteriormente expuesto se colige lo importante que resulta esclarecer la existencia o no de una asociación independiente entre DA e HRB secundaria al ejercicio como indicador de asma, especialmente por el potencial beneficio que tendrían los pacientes diagnosticados de DA al entrar en programas preventivos de salud respiratoria, situación en la cual el dermatólogo debería jugar un papel protagónico. El presente estudio buscó determinar si existe una asociación entre la HRB secundaria al esfuerzo físico y la DA en pacientes no diagnosticados de asma ni de enfermedades pulmonares crónicas que comprometan la fisiología respiratoria a largo plazo.

Población de estudio

Se realizó un estudio caso-control no pareado. El grupo de estudio estuvo conformado por 130 pacientes con edades entre 6 a 20 años que acudieron espontáneamente a la

Sujetos y métodos

consulta externa de Dermatología del Hospital Dermatológico Gonzalo González entre enero y febrero del 2011 y que fueron diagnosticados de DA sin asma ni enfermedades pulmonares crónicas. El grupo control se conformó con 130 sujetos voluntarios, de 6 a 20 años, reclutados por invitación en el Colegio Nacional Mixto Manuel Córdova Galarza y la Escuela Fiscal Mixta Odilo Aguilar Pazmiño, todos sin diagnóstico de DA, asma, ni enfermedades pulmonares crónicas. La elección de este grupo de comparación fue tomada en base a la potencial dificultad de seleccionar pacientes de ese grupo de edad que acudan al Hospital Dermatológico Gonzalo González sin patología dermatológica o con algún trastorno de la piel que no esté relacionado con la DA.

Encuestas

Una vez que cada participante o el representante legal otorgaron su consentimiento informado para participar del estudio, todos los sujetos fueron entrevistados por uno de los investigadores, quienes aplicaron varios cuestionarios: uno de elegibilidad, diseñado para seleccionar pacientes sin asma ni enfermedades pulmonares crónicas; otro para diagnóstico de DA en base a los criterios del Reino Unido; una escala de severidad de los pacientes con diagnóstico de DA basada en el SCORAD Index descrito por el "Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis"; una parte del cuestionario ISSAC [3], el cual fue modificado y capturó información relevante sobre factores de riesgo para enfermedades alérgicas.

Test de esfuerzo

Todos los participantes fueron inicialmente sometidos a un examen físico clínico para medir frecuencia cardíaca y respiratoria basal, peso, talla, índice de masa corporal; más auscultación cardíaca y pulmonar. Cada participante fue instruido en forma individual en la técnica a ser empleada por medio de una demostración verbal y práctica. En resumen, los individuos en posición sentada, realizaron tres espiraciones forzadas en el medidor del espirómetro bajo condiciones de reposo, registrándose el mejor de los tres valores de volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) y pico de flujo espiratorio máximo (PEFR); luego realizaron ejercicio físico por medio de carrera libre durante 6 minutos, en forma suave y sostenida durante 5 minutos y medio, para incrementar la carga de trabajo al máximo en los últimos

30 segundos. Se valoró nuevamente la frecuencia cardiaca al finalizar esta actividad y en caso de duplicarse respecto a la inicial fue considerada como indicador de esfuerzo máximo. Cinco minutos posteriores al cese del ejercicio se realizaron otras tres espiraciones forzadas en posición sentada, registrándose el mejor de los tres valores de FEV1 y PEFr. El espirómetro estuvo programado con la norma KNUDSON y los participantes debieron presentar un mínimo de 70% del FEV1 y 60% de PEFr como valores basales obligatorios para continuar con el resto de la prueba.

Análisis Estadístico

Los datos fueron ingresados independientemente por tres investigadores en bases de datos individuales, las mismas que fueron comparadas y depuradas previamente al inicio del análisis estadístico. Para la comparación entre los grupos casos y controles, se llevaron a cabo análisis descriptivo, análisis univariado y análisis multivariado. En el análisis descriptivo las características estudiadas fueron tratadas en su mayoría como variables binarias. Las variables continuas, edad, peso, talla e índice de masa corporal y los parámetros espirométricos FEV1, PEFr fueron utilizados tanto en sus valores originales así como transformados a logaritmo natural. Para calcular las diferencias entre los dos grupos cuando las variables comparadas eran continuas se utilizó la prueba T de Student y cuando las variables analizadas eran de naturaleza categórica, se empleó el test de Chi-cuadrado. El análisis univariado se realizó por medio del test estadístico de Mantel-Haenszel. La variable HRB secundaria al esfuerzo físico fue definida por la caída del valor del FEV1 $\geq 10\%$ comparando el valor basal con el valor post-ejercicio. El análisis multivariado de la asociación de la HRB secundaria al esfuerzo físico con el diagnóstico de DA fue estimado por medio de regresión logística múltiple y expresado mediante el odds ratio (OR) y su intervalo de confianza al 95% (IC95%), los confusores evaluados se seleccionaron en base a la literatura existente y a la disponibilidad de la suficiente cantidad de individuos en los dos grupos para poder tener una comparación aceptable.

Sobre el grupo de estudio (casos) también se efectuó un análisis descriptivo, consistente en el cálculo de los porcentajes de las diversas variables inherentes a la historia de dermatitis atópica. La severidad fue presentada en forma de promedio aritmético y geométrico, y en forma categórica de

acuerdo al puntaje obtenido agrupando a los individuos en categorías de leve, moderada y severa. En el análisis univariado se utilizaron las variables FEV1 antes del ejercicio como variable continua y también la variable severidad usando los valores transformados a su logaritmo natural del puntaje de severidad. En el caso de la edad de inicio se utilizaron las tres categorías en las que la variable fue recogida. Las asociaciones univariadas fueron exploradas por medio del test de regresión lineal simple. Alternativamente se usó el análisis de varianza (ANOVA) para detectar diferencias entre los promedios de los valores de FEV1 basal en los distintos grupos de severidad. En este caso el estadístico analizado fue el estadístico F y su correspondiente valor p. El análisis multivariado para asociación existente entre la severidad de la dermatitis atópica con los valores basales de FEV1, y la edad de inicio de los síntomas de dermatitis atópica y los valores de FEV1, se realizó por medio de regresión lineal múltiple y el estadístico analizado fue el coeficiente de regresión.

En todos los análisis descritos se consideró como un test significativo a un valor p de cada estadístico analizado (Odds ratio, T-test, Chi-cuadrado, estadístico F, coeficiente de regresión) igual o menor a 0.05. Todos los análisis fueron realizados por medio del programa estadístico STATA 10.

Resultados

Características del grupo de estudio (casos)

Entre los participantes el 54.62% fueron del sexo femenino, el promedio de edad fue de 10.6 años con un rango entre 6 y 20 años. El 100% de los pacientes tuvieron síntomas de DA alguna vez en la vida, al igual que síntomas en el último año. La edad en la que se manifestó la DA por primera vez varió en porcentajes de acuerdo a tres categorías: antes de los 2 años (23.08%), entre los 2 y los 4 años (27.69%) y a los 5 años o luego (49.23%). El 80% de los pacientes tuvo diagnóstico médico previo de DA, 34.62% diagnóstico médico previo de rinitis alérgica y ningún paciente presentó diagnóstico previo de asma.

La DA fue el diagnóstico médico previo más prevalente en las mujeres (83.10%), mientras que la rinitis alérgica lo fue en los hombres (42.37%). El 83.85% de los pacientes presentaron afectación flexural visible. Basándose en la escala de severidad, el 36.15% tenían

Tabla 1. Características de la dermatitis atópica en el grupo de estudio (casos).

Variable	n=130 (%)
Edad [media (rango)]	10.66 (6-20)
Sexo masculino	59 (45.38)
Síntomas de DA	
Alguna vez en la vida	130 (100)
En el último año	130 (100)
Localización de los síntomas en último año	
Codos	79 (60.77)
Rodillas	93 (71.54)
Alrededor de los ojos	56 (43.08)
Cuello	89 (68.46)
Tobillo	37 (28.46)
Orejas	41 (31.54)
Glúteos	58 (44.62)
Edad de debut de la DA	
Antes de los 2 años	30 (23.08)
Entre los 2 y 4 años	36 (27.69)
Igual o mayor a los 5 años	64 (49.23)
Antecedentes personales de atopía	
Diagnostico previo de DA	104 (80)
Diagnostico previo de rinitis atópica	45 (34.62)
Diagnostico previo de asma	---
Examen Físico	
Eczema flexural visible	109 (83.85)
Score severidad DA [media aritmética (rango)]	22.18 (5.1-86)
Score severidad DA [media geométrica (rango)]	19.45 (5.1-85.99)
Severidad DA por categorías	
Leve	47 (36.15)
Moderada	75 (57.69)
Grave	8 (6.15)

Datos se presentan como número (porcentaje) salvo que se especifique lo contrario.

DA: dermatitis atópica.

un grado leve, 57.69% enfermedad moderada, y 6.15% enfermedad grave. La enfermedad moderada fue la más común tanto para hombres como mujeres; **tabla 1.**

Comparación general entre casos y controles

Los casos y controles fueron similares en términos de edad y si bien existió una mayor proporción de hombres en el grupo control, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En los dos grupos más del 85% de los sujetos vivían en el área urbana, pero hubo una mayor proporción de individuos del grupo casos residentes en la zona rural. Alrededor del doble de individuos del grupo con DA nacieron pre-términos o post-términos en comparación con los controles. Los casos tuvieron familiares con asma, rinitis y DA en proporciones significativamente mayores que los controles, así como tuvieron una frecuencia significativamente mayor de síntomas de rinitis alérgica (sea actual o pasada) así como de diagnóstico médico. De igual manera reportaron mayor alergia a diferentes sustancias o alimentos explorados en comparación con el grupo control; **tabla 2.**

Los grupos casos y controles no presentaron diferencias significativas en relación al peso y talla. Existió una débil evidencia de que los grupos eran algo diferentes en términos del índice de masa corporal, donde los casos tuvieron un promedio algo mayor que el grupo de comparación, sin embargo estas diferencias no alcanzaron una significancia estadística. La HRB medida como una caída de los valores del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) superior al 10%, fue mayor en los casos en relación a los controles. Sin embargo, cuando la HRB fue definida en términos de una caída del pico de flujo espiratorio (PEFR) mayor al 10% o al 15% comparando los valores basales versus los post-ejercicio, no hubo diferencias entre los dos grupos; **tabla 3.**

Análisis univariado de factores asociados al diagnóstico de dermatitis atópica

Los factores asociados positivamente con el diagnóstico de dermatitis atópica fueron: asistir a una escuela privada (OR=102), haber nacido pre o post-termino, tener familiares con antecedentes alérgicos ya sea de asma, rinitis o DA individualmente o de manera conjunta, vivir cerca de fábricas (OR=19), presentar síntomas de rinitis ya sean pasados o recientes (último año) o tener diagnóstico médico de rinitis. La hiperreactividad bronquial (HRB) medida en base a la caída del 10% o más del FEV1 estuvo asociada positivamente con el hecho de tener diagnóstico de DA. Cuando la HRB se definió en términos del PEFR ya sea caída del 10 o del 15% no hubo diferencia entre los dos grupos; **tabla 4**.

Análisis multivariado de la asociación entre hiperreactividad bronquial y dermatitis atópica

Luego de tomar en cuenta el efecto que sobre la asociación de la hiperreactividad bronquial y dermatitis atópica podría tener la edad, el sexo, el momento del parto del individuo, contacto con tabaco, antecedentes alérgicos de los padres y los síntomas de rinitis en el último año, se encontró que si bien el OR obtenido siguió siendo positivo, la asociación ya no fue estadísticamente significativa. Por el contrario, tener cualquier antecedente alérgico en familiares ($p < 0,0001$) así como síntomas de rinitis en el último año ($p = 0,001$), permanecieron como factores significativamente asociados a la DA; **tabla 5**. Haber nacido post-termino continuó siendo un factor asociado a DA, aunque algo más débil (OR=2.88, IC95%: 0.83-9.95; $p = 0,09$).

Tabla 2. Características principales de los casos y los controles.

	Grupo casos [n=130 (%)]	Grupo control [n=130 (%)]	p
Sexo masculino	59 (45.38)	69 (53.08)	0.21
Edad en años [media (rango)]	10.6 (6 - 20)	10.7 (6 - 20)	0.94
Grupos de edad			
6-8 años	50 (38.46)	48 (36.92)	
9-10 años	25 (19.23)	26 (20.0)	
11-15 años	33 (25.38)	34 (26.15)	
16-20 años	22 (16.92)	22 (16.92)	0.99
Ciudad de residencia			
Quito	116 (89.23)	130 (100)	0.25
Otras (diferente a Quito)	14 (10.77)	--	
Zona de residencia			
Urbana	112 (86.15)	127 (97.69)	
Rural	18 (13.85)	3 (2.31)	0.001
Escuela a la que asiste			
Pública	68 (52.71)	129 (99.23)	<0.000
Privada	54 (41.86)	1 (0.77)	1
Fiscomisional	7 (5.43)	--	
No estudia	1 (0.76)	--	
Nacimiento			
Normal	89 (68.46)	100 (76.92)	
Por cesárea	41 (31.54)	30 (23.08)	0.12
Edad gestacional al nacer			
A término	88 (67.69)	109 (83.85)	
Pre-término	26 (20.0)	15 (11.54)	
Post-término	16 (12.31)	6 (4.62)	0.008
Duración de lactancia recibida			
0 a 6 meses	28 (21.54)	33 (25.38)	
7 a 12 meses	37 (28.46)	41 (31.54)	
Más de 12 meses	65 (50.0)	56 (43.08)	0.52
Tabaquismo			
En el individuo	--	4 (3.08)	
Actualmente en el hogar	26 (20.0)	24 (18.46)	
En el pasado (más de 1 año) en el hogar	41 (31.54)	41 (31.54)	0.73

Datos se presentan como número (porcentaje) salvo que se especifique lo contrario.

Tabla 3. Características antropométricas y espirométricas de los casos y los controles.

Parámetros	Grupo casos [n=130]	Grupo control [n=130]	P
Peso (kg)	35.25	33.89	0.47
Talla (cm)	134.47	134.78	0.89
Índice de Masa Corporal	18.62	17.7	0.06
FEV1 basal	2.32	2.23	0.46
FEV1 post-ejercicio	2.28	2.26	0.85
PEFR basal	5.31	5.58	0.31
PEFR post-ejercicio	5.15	5.54	0.15
HRB basado en 10% caída FEV1	8 (6.15%)	2 (1.54%)	0.05
HRB basado en 10% caída PEFr	20 (15.38%)	22 (16.92%)	0.73
HRB basado en 15% caída PEFr	9 (6.92%)	9 (6.92%)	1.0

Datos se presentan como media aritmética o como número (porcentaje).
FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo. **PEFR:** pico de flujo espiratorio.
HRB: hiperreactividad bronquial.

Tabla 4. Análisis univariado de la relación entre hiperreactividad bronquial y dermatitis atópica.

Factor Analizado	Grupo casos [n=130 (%)]	Grupo control [n=130 (%)]	OR (IC95%)	p
HRB basado en 10% caída FEV1				
Negativo	122 (93.85)	128 (98.46)	1	
Positivo	8 (6.15)	2 (1.54)	4.19 (0.86-20.44)	0.05
HRB basado en 10% caída PEFR				
Negativo	110 (84.62)	108 (83.08)	1	
Positivo	20 (15.38)	22 (16.92)	0.89 (0.46-1.72)	0.736
HRB basado en 15% caída PEFR				
Negativo	121 (93.08)	121 (93.08)	1	
Positivo	9 (6.92)	9 (6.92)	1 (0.38-2.60)	1

HRB: hiperreactividad bronquial. FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo. PEFR: pico de flujo espiratorio. OR: odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%.

Tabla 5. Análisis multivariado de la relación entre hiperreactividad bronquial y dermatitis atópica.

Factor Analizado	OR crudo (IC95%)	p	OR ajustado (IC95%)	p
Cualquier antecedente alérgico en familiares				
Negativo	1		1	
Positivo	18.62 (9.93-34.91)	<0.0001	15.67 (7.6-32.18)	<0.0001
No conoce	NA			
HRB basado en 10% caída FEV1				
Negativo	1		1	
Positivo	4.19 (0.86-20.44)	0.05	3.66 (0.50-26.47)	0.19

HRB: hiperreactividad bronquial. FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo. OR: odds ratio. IC95%: intervalo de confianza al 95%.

Valores espirométricos del FEV1 antes y después del ejercicio y severidad de la dermatitis atópica

De los 130 pacientes con DA un 35.15% se ubicó en la categoría de severidad leve, 57.69% en categoría moderada, 6.15% en la categoría grave. El análisis univariado entre el "score" de severidad y valores espirométricos del FEV1 antes del ejercicio demostró en base a la regresión lineal, que conforme el "score" de severidad se incrementa, los valores de FEV1 disminuyen; **figura 1**.

La asociación entre el porcentaje de caída en el FEV1 antes y después del ejercicio y el "score" de severidad analizado con un principio similar al anterior (regresión lineal), mostró que por cada unidad de incremento en la escala de severidad de DA el porcentaje de caída de FEV1 (antes versus después

del ejercicio) se incrementa en 1.61, pero esta asociación no fue estadísticamente significativa. La regresión lineal multivariada (tomando en cuenta edad y sexo) mostró que la asociación entre el incremento del score de severidad y decremento del FEV1 se mantiene, y sigue siendo no estadísticamente significativa.

Valores espirométricos del FEV1 antes del ejercicio y edad de inicio de la dermatitis atópica

Los individuos que presentaron los síntomas de DA más tardíamente (mayor o igual a los 5 años) tuvieron mejores valores del FEV1 antes del ejercicio que los individuos que presentaron síntomas ya sea antes de los 2 años o entre 2 a 4 años; **tabla 6**.

Diferencias en los valores de FEV1 antes del ejercicio de acuerdo con la edad de inicio de la dermatitis atópica

Por medio de la prueba de ANOVA se evaluó si los valores de FEV1 antes del ejercicio eran diferentes entre los tres grupos de edad de inicio de los síntomas de DA, existiendo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0008$) entre los valores de FEV1 y la edad de aparición. El test de regresión lineal mostró cierta evidencia ($p=0.06$) de que por cada aumento en la categoría de edad (de apareamiento de los síntomas de DA, el valor de FEV1 antes del ejercicio se incrementa en 0.20 unidades; **figura 2**. En la regresión lineal multivariada, después de realizar el ajuste por edad y sexo, la asociación entre FEV1 y edad de aparición de los síntomas de DA desapareció ($p=0.99$).

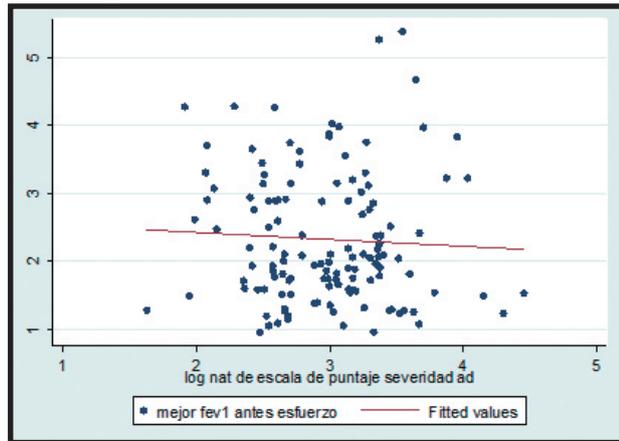


Figura 1. Análisis univariado de la asociación entre valores espirométricos del FEV1 antes del ejercicio y severidad de la dermatitis atópica, medida por la técnica de regresión lineal para ver la asociación de las dos variables (eje Y indica severidad de DA y eje X valores el FEV1 antes del ejercicio).

Discusión

En varios estudios transversales se han encontrado una mayor prevalencia de HRB secundaria al esfuerzo físico en pacientes con DA [9, 11]. Entre estos se han observado que los pacientes con DA presentan una prevalencia de HRB mayor al 50%. Sin embargo en una revisión sistemática de estudios prospectivos [17] no se encontró asociación significativa entre DA y el desarrollo posterior de asma, cabe recalcar que este último trabajo no evaluó la presencia de HRB secundaria al esfuerzo físico, sino por el contrario midió el riesgo de asma tardío en pacientes con DA temprana lo cual difiere de la metodología utilizada en nuestro estudio [17].

Nuestro estudio mostró en el análisis univariado que existe una tendencia de riesgo asociado con significancia limítrofe entre la DA y la HRB secundaria al esfuerzo físico (OR: 4.19; IC95%: 0.86-20.44; $p=0.05$), sin embargo luego del análisis multivariado esta asociación ya no es estadísticamente significativa (OR: 3.66; IC95%: 0.50-26.47; $p=0.19$), lo cual concuerda con lo reportado por van der Hulst et al. [17]. Este resultado podría explicar que no existe una simple progresión lineal de DA a asma sino que esta asociación es más compleja ya que depende de una gran variedad de factores de riesgo asociados tales como: genéticos, ambientales, psicológicos en un mismo paciente [18 - 22]. Posiblemente un poder estadístico insuficiente de nuestro estudio y el no poder controlar todos los factores asociados como: determinación de mutación de filagrina, IgE sérica específica, pruebas de sensibilidad cutánea

Tabla 6. Edad de aparición de los primeros síntomas de dermatitis atópica y valores del FEV1 antes del ejercicio.

Edad de aparición	Número (%)	FEV1 (media geométrica)
Antes de los 2 años	30 (23.08)	2.1
Entre los 2 y 4 años	36 (27.69)	1.76
Mayor o igual 5 años	64 (49.23)	2.41

FEV1: Volumen espiratorio forzado en 1 segundo.

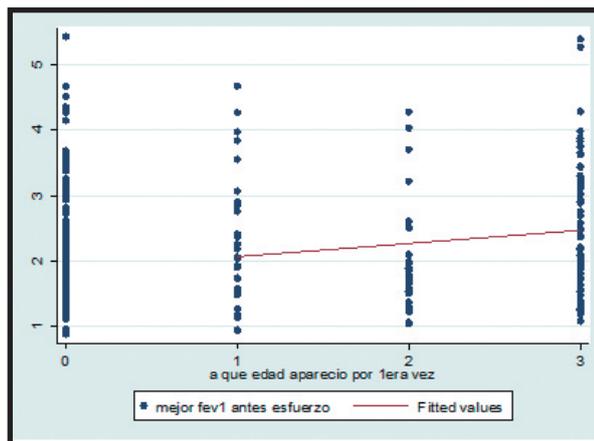


Figura 2. Regresión lineal para las diferencias en los valores espirométricos del FEV1 antes del ejercicio y edad de inicio de los síntomas de dermatitis atópica (categoría 1 [menos de 2 años], categoría 2 [entre 2 y 4 años], categoría 3 [mayor o igual a los 5 años]).

entre muchas otras, no permitió confirmar los resultados del análisis univariado en relación a la presencia de HRB en pacientes con DA.

En nuestro trabajo encontramos que los factores de riesgo más asociados a DA son tener cualquier antecedente alérgico en familiares así como síntomas de rinitis en el último año; haber nacido post-termino es un factor débilmente asociado a la DA (OR=2.88, IC95%: 0.83-9.95; $p=0.09$). Adicionalmente, hay una asociación no significativa entre la severidad de DA y disminución del FEV1 basal y post-ejercicio.

Estudios internacionales^[3, 23] han demostrado que los antecedentes de historia familiar positiva de enfermedades alérgicas, están relacionados con una mayor probabilidad de tener DA. Se ha reportado un 50% a 68% de historia familiar en individuos con DA comparado con un 35% de niños sin DA^[24]. Por otro lado el asma y la rinitis alérgica en uno de los padres parece ser un factor de menor importancia en el desarrollo de la DA en los hijos; resulta interesante que en nuestro trabajo el patrón encontrado difiere de las descripciones previas, puesto que los pacientes con DA presentaron un mayor porcentaje de antecedentes familiares de rinitis alérgica seguido de DA y en menor medida de asma, lo que sugiere que presentar cualquier antecedente de enfermedades atópicas es un factor importante en el desarrollo de eccema atópico.

Estudios longitudinales^[3, 25] proveen evidencia de que la rinitis alérgica puede desarrollarse en los primeros años de vida y puede ser una manifestación temprana de la predisposición atópica. Nuestros resultados concuerdan con lo hallado en el estudio ISAAC^[3] en el que se encontró que la asociación entre síntomas de rinitis en el último año y DA es más prevalente que la asociación entre otras enfermedades alérgicas, lo cual estaría justificado porque los pacientes atópicos pueden desarrollar en el tiempo y bajo ciertas circunstancias una secuencia de enfermedades alérgicas desde la DA pasando por la rinitis alérgica para terminar en el asma^[12, 15].

Existen pocos reportes sobre la relación entre el momento del parto y la DA, todos ellos con resultados diversos, lo que mantiene la controversia respecto del tema. Olesen et al. sugieren que el parto post-termino y el alto peso al nacer incrementan el riesgo de DA^[26], lo cual concuerda con los resultados de nuestro estudio en el que se observó una asociación positiva entre parto post-término y DA. Las causas

de esta asociación se desconocen pero puede indicar que existen factores genéticos asociados a DA que podrían influir en la prolongación del tiempo de gestación^[26, 27]. Un estudio prospectivo publicado por Kvenshagen^[28], manifiesta que existe mayor riesgo de desarrollo de DA en niños prematuros, sin embargo otro estudio conducido por Stanczyk-Przyluska^[29] menciona que el riesgo de DA en niños a término fue el doble que en prematuros.

Caffarelli et al.^[11] investigaron la prevalencia de HRB secundaria al esfuerzo físico en niños con DA, encontrando que no existía relación entre la severidad de la DA y la presencia de HRB secundaria al ejercicio físico. Este resultado de cierta manera podría compararse con los hallazgos de nuestra investigación en la que buscamos una asociación entre el grado de severidad de DA y valores espirométricos del FEV1 basales y caídas luego del ejercicio, tomando en cuenta todos los valores de caídas (sean menores o mayores al 10%) en el grupo de estudio (casos), encontrando en el análisis univariado dos resultados: primero que a mayor "score" de severidad hay menor valor del FEV1 basal; segundo, que a mayor "score" de severidad es mayor el valor de la caída del FEV1 luego del ejercicio. A pesar de lo interesante de estos resultados, al realizar el análisis multivariado las asociaciones desaparecen, concordando con lo reportado por Caffarelli^[11].

Una posible explicación a estos hallazgos podría ser que pacientes con DA severa pueden presentar tras la prueba de esfuerzo una respuesta asmática tardía (2-12 horas)^[30], circunstancia que no fue determinada en nuestro estudio ya que la espirometría se realizó solo 5 minutos luego del ejercicio; además, dada la etiología multifactorial del asma, podríamos pensar que los pacientes con DA severa quizá no presentaban otros factores de riesgo como historia familiar, sensibilización IgE, mutación de la flagrina (estos dos últimos no fueron valorados en nuestro estudio), elementos importantes para el desarrollo de HRB en atópicos^[16, 18]. Estos resultados difieren de los reportes que existen a favor de esta asociación comunicados por van den Oord et al.^[23] y Wüthrich et al.^[31].

Varios estudios han reportado que existe una mayor prevalencia de DA en la niñez^[32, 33]. Kay et al.^[33] encontraron que el 85% de los pacientes con DA presentaron por primera vez sus síntomas después de los 5 años de edad, lo cual concuerda con nuestros resultados. Tras reali-

zar una búsqueda exhaustiva no hemos podido encontrar estudios que asocien la edad de inicio de DA con valores basales de FEV1. La asociación positiva encontrada en el análisis univariado acerca de que los niños que iniciaron más tempranamente los síntomas de DA (antes de los 5 años) tuvieron valores basales del FEV1 menores en comparación con quienes empezaron los síntomas más tardíamente (luego de los 5 años) podría sugerir que la inflamación crónica de la vía aérea conduce a un estado de remodelación que en algún momento puede llegar a ser no del todo reversible. Sin embargo, luego de realizar el análisis multivariado esta asociación disminuye su valor estadístico posiblemente por la pérdida de poder del estudio debido al tamaño de la muestra, pero si buscamos una explicación a esta falta de asociación podríamos decir que quizá la DA temprana por sí sola no constituye un factor de riesgo importante para modificar la respuesta bronquial y que requiere de otros determinantes^[32]. Hemos propuesto esta hipótesis ante la falta de estudios que estén a favor o en contra de la asociación entre edad de inicio de DA y valores basales del FEV1.

Las fortalezas del estudio realizado incluyen la utilización de una medida objetiva para hiperreactividad bronquial (test de esfuerzo), una selección de los pacientes de acuerdo a criterios estandarizados de dermatitis atópica basados en cuestionarios del estudio ISAAC, los grupos fueron comparables entre sí y se realizó un entrenamiento para realizar las pruebas espirométricas. Para la medición de HRB se utilizó un mismo equipo y medición estandarizada, se registraron además factores asociados con DA los cuales fueron tomados en cuenta en el análisis. El número de pacientes seleccionados pudo reducir el poder de nuestro estudio para detectar diferencias entre el grupo casos y grupo control. Además, la medición de alergias no fue ideal, ya que se realizó por medio de interrogatorio a los sujetos o sus representantes legales, que además de sobredimensionar los síntomas de alergia, puede ser susceptible de sesgos de memoria. Más precisión posee la medición de IgE sérica específica o de sensibilidad cutánea a alérgenos ambientales y éstos merecerían ser realizados en próximas investigaciones. Otra limitante fue que se realizó una sola medición de HRB secundaria al esfuerzo físico y que esta fue concomitante a la medición de DA lo que en teoría dificulta hacer una conclusión a largo plazo.

En estudios previos, al igual que en este trabajo, se ha encontrado que los pacientes con DA tendrían un mayor riesgo de HRB se-

cundaria al esfuerzo físico manifestado por la caída del FEV1 >10%. En vista que el dermatólogo es el médico que valora inicialmente a los pacientes con DA, tiene un rol importante en detectar los factores de riesgo que sugieran la progresión de la marcha atópica hacia el asma, e iniciar un tratamiento preventivo antes de que se establezcan complicaciones respiratorias y de ser necesario referir al especialista adecuado.

Los hallazgos obtenidos sugieren la importancia de realizar un estudio similar en mayor población o un estudio de seguimiento prospectivo con el objetivo de evaluar la relación a largo plazo. Esto beneficiaría directamente al paciente con DA que está predispuesto a tener alteraciones respiratorias, puesto que despertaría el interés en la búsqueda de factores de riesgo para el desarrollo de asma y se realizaría una valoración neumológica basal a quienes lo ameriten, además de un manejo integral y preventivo.

Agradecimiento

A las autoridades del Hospital Dermatológico Gonzalo Gonzales por las facilidades brindadas para la realización del estudio, al igual que al personal médico por su colaboración durante el reclutamiento de los pacientes. Al Dr. Pablo Endara por su apoyo técnico y en el análisis estadístico.

Conflicto de interés

Ninguno declarado por los autores

Financiamiento

Fondos propios de los autores.

Referencias

1. Bieber T. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2008; 358: 1483-94.
2. Bielsa I. Dermatitis atópica. *FMC* 2002; 9: 719-29.
3. Barba S, Lascano G, Naranjo P, Landázuri N, Morales M, Álvarez F, et al. ISAAC III: la dermatitis atópica en Quito y el Ecuador. *Revista Ecuatoriana de Medicina y Ciencias Biológicas* 2011; XXXI (1 y 2): 7 - 23.
4. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361: 151-60.
5. Williams H, Flohr C. How epidemiology has cha-

- lenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 209-13.
6. Waltraud E, Markus J, Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355: 2226-35.
 7. Paluchowska E, Jahnz-Rózyk K, Faber M, Samochocki Z. Pulmonary function tests and bronchial reactivity with histamine in patients with atopic dermatitis and bronchial asthma. *Pol Merkuriusz Lekarski* 1996; 1: 313-15.
 8. Bercedo A, Redondo C, Lastra L, Gómez M, Mora E, Pacheco M. Prevalencia de asma bronquial, rinitis alérgica y dermatitis atópica en adolescentes de 13-14 años de Cantabria. *Bol Pediatr* 2004; 44: 9-19.
 9. Del Río Navarro B, Aguilar G, Sienra J. Hiperreactividad en 30 niños sin asma con dermatitis atópica. *Bol Med Hosp Infant Méx* 1998; 55: 637-42.
 10. Bohme M, Lannerö E, Wickman M, Nordvall SL, Wahlgren CF. Atopic dermatitis and concomitant disease patterns in children up to two years of age. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 98-103.
 11. Caffarelli C, Bacchini PL, Gruppi L, Bernasconi S. Exercise-induced bronchoconstriction in children with atopic eczema. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 655-61.
 12. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112 (6 Suppl): S118-27.
 13. Ricci G, Patrizi A, Baldi E, Menna G, Tabanelli M, Masi M. Long term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 765-71.
 14. Wüthrich B, Schmid-Grendelmeier P. Natural course of AEDS. *Allergy* 2002; 57: 267-68.
 15. Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30: 269-80.
 16. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3: 67-73.
 17. 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: 565-69.
 18. Palmer CN, 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: 441-46.
 19. Marenholz I, Nickel R, Rüschemeyer F, Schulz F, Esparza-Gordillo J, Kerscher T, et al. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 866-71.
 20. Stemmler S, Parwez Q, Petrasch-Parwez E, Epplen JT, Hoffjan S. Two common loss-of-function mutations within the filaggrin gene predispose for early onset of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 722-4.
 21. Ying S, Meng Q, Corrigan CJ, Lee TH. Lack of filaggrin expression in the human bronchial mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1386-88.
 22. Morar N, Cookson WO, Harper JI, Moffatt MF. Filaggrin mutations in children with severe atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1667-72.
 23. van den Oord RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitization and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b2433.
 24. Diepgen TL, Blettner M. Analysis of familial aggregation of atopic eczema and other atopic diseases by Odds Ratio regression models. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 977-81.
 25. Choi SH, Yoo Y, Yu J, Rhee CS, Min YG, Koh YY. Bronchial hyperresponsiveness in young children with allergic rhinitis and its risk factors. *Allergy* 2007; 62: 1051-56.
 26. Olesen AB, Ellingsen AR, Olesen H, Juul S, Thestrup-Pedersen K. Atopic dermatitis and birth factors: historical follow up by record linkage. *BMJ* 1997; 314: 1003-08.
 27. Steffensen F, Sørensen H, Gillman M, Rothman K, Sabroe S, Fischer P, et al. Low birth weight and preterm delivery as risk factors for asthma and atopic dermatitis in young adult males. *Epidemiology* 2000; 11: 185-88.
 28. Kvenshagen B, Jacobsen M, Halvorsen R. Atopic dermatitis in premature and term children. *Arch Dis Child* 2009; 94: 202-05.
 29. Stanczyk-Przyłuska A, Ligenza I, Wlazłowski J, Chlebna-Sokol D. Evaluation of allergic prevalence in prematurely born children. *Pneumonol Alergol Pol* 2005; 73: 36-40.
 30. Buffum WP, Settignano GA. Prognosis of asthma in childhood. *Am J Dis Child* 1966; 112: 214-17.
 31. Wüthrich B, Cozzio A, Roll A, Senti G, Kündig T, Schmid-Grendelmeier P. Atopic eczema: genetics or environment? *Ann Agric Environ Med* 2007; 14: 195-201.
 32. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, Wahn U. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 925-31.
 33. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 35-39.