

11212

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

14

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
DELEGACION 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

EFICACIA DE AZATIOPRINA EN EL TRATAMIENTO
DE LA DERMATITIS ATOPICA SEVERA

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA

COMO ESPECIALISTA EN

DERMATOLOGIA Y MICOLOGIA MEDICA

P R E S E N T A :

DRA. IRENE EMILIA GARCIA PEÑA



IMSS

MEXICO, D. F.,

ABRIL DEL 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



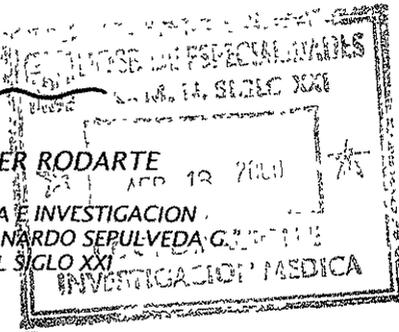
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ndr



DR. NIELS HANSEN WACHER RODARTE

JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

[Handwritten signature]

DRA. ADRIANA E. ANIDES FONSECA

JEFA DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA Y MICOLOGIA MEDICA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN DERMATOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."

Liliana Serrano Jaen

DRA. LILIANA SERRANO JAEN

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN DERMATOLOGIA
ASESORA DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGIA Y MICOLOGIA MEDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

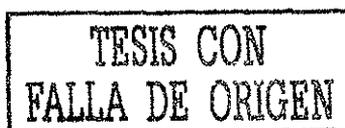
AGRADECIMIENTOS

Este trabajo representa mucho más allá de una revisión de expedientes realizada para llenar un requisito administrativo denominado tesis. Representa para mí el punto final de un primer periodo de adiestramiento en el campo interminable de la Dermatología, una forma de poner a prueba, de la mano del asesor, la experiencia que se supone se ha acumulado a lo largo de 3 años de observar pacientes todos los días. Concluir la residencia no hubiera sido posible sin la invaluable ayuda de aquellos que me dieron clase, de aquellos que con su trabajo diario en la atención de los pacientes me mostraron como ver a la piel, como entender lo que se mira y como analizar más allá de lo visible en cierto momento

Agradezco a los médicos residentes superiores, de base, de confianza y personal paramédico las horas compartidas en los consultorios, su interés en mi progreso como residente dentro y fuera del hospital, así como la paciencia, confianza y ayuda de mi asesora para concluir la tesis. Le agradezco también a mis compañeras residentes de menor grado que con sus preguntas y dudas me motivaron a estudiar un poco más. Seguramente éste es tan solo el primer paso dentro de un camino que la Dermatología ha trazado en mi vida, me dará mucho gusto recordar que lo dí en este hospital acompañada de todos ustedes, además de mi amada familia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

<i>Introducción</i>	5
<i>1 - Antecedentes</i>	6
1.1 - <i>Definición</i>	
1.2- <i>Aspectos históricos</i>	
1.3.- <i>Epidemiología</i>	
1.4.- <i>Genética</i>	
1.5 - <i>Fisiopatogenia</i>	
1.5.1 - <i>Inmunopatología</i>	
1.5.2.- <i>Factores ambientales precipitantes</i>	
1.6 - <i>Cuadro clínico</i>	
1.7 - <i>Diagnóstico</i>	
1.8.- <i>Tratamiento</i>	
<i>2.- Justificación</i>	11
<i>3.- Planteamiento del problema</i>	11
<i>4 - Hipótesis</i>	11
<i>5.- Objetivos</i>	11
<i>6.- Material, pacientes y método</i>	11
6.1.- <i>Diseño del estudio</i>	
6.2.- <i>Universo de trabajo</i>	
6.3.- <i>Descripción de las variables</i>	
6.4.- <i>Definiciones operacionales</i>	
6.5.- <i>Criterios de selección</i>	
6.6 - <i>Procedimientos</i>	
6.7.- <i>Análisis estadístico</i>	
<i>7.- Consideraciones éticas</i>	12
<i>8 - Resultados</i>	13
<i>9.- Discusión</i>	15
<i>10.- Conclusiones</i>	17
<i>11.- Anexo</i>	18
<i>12.- Bibliografía</i>	23



INTRODUCCION

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria de la piel, crónica y recidivante que tiene una prevalencia de 4 a 20% en la población general. Afecta a individuos atópicos genéticamente predispuestos y clínicamente se asocia a rinitis, conjuntivitis o asma alérgicos, así como a títulos elevados de IgE. No existe un marcador biológico propio de esta entidad, el diagnóstico es clínico y su tratamiento representa un reto ya que hasta el momento se desconoce tanto su etiología como el papel exacto que desempeñan cada uno de los factores implicados en su fisiopatología, por lo que no existe un fármaco que la cure.

En vista del impacto que el descontrol de la DA ejerce sobre la calidad de vida de los pacientes, continuamente se está a la búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento. Así, se realizó esta revisión retrospectiva, con el objeto de conocer la eficacia de azatioprina en el tratamiento de la dermatitis atópica severa. Se incluyeron a 10 hombres y 6 mujeres con DA severa que no habían recibido previamente tratamiento con azatioprina, ni tenían otro tratamiento sistémico asociado. La edad promedio fue de 28.62 años (DS +/- 8.66 años). A 5 pacientes se les administró 100 mg/día de azatioprina y a 11, 150 mg/día sin considerar el peso corporal. La duración del tratamiento varió de acuerdo a la respuesta clínica, con un promedio de 8.5 meses.

A los 2 meses de haber iniciado el tratamiento se observó mejoría estadísticamente significativa ($p = 0.002$) de la actividad de la DA, sin relación con la dosis empleada. Antes del corte de 6 meses de tratamiento, 4 pacientes lo habían concluido y los demás mantenían la mejoría. Al suspender el tratamiento 8 (50%) pacientes se encontraban sin lesiones, 4 (25%) con actividad leve, 2 con moderada y 2 con severa, por lo que se consideró que el éxito terapéutico fue de 50%, aunque en realidad tres cuartas partes de los pacientes se beneficiaron significativamente con el uso de este medicamento. No se pudo determinar el momento exacto de la recidiva, sin embargo, la mejoría fue significativa hasta 6 meses después de haber suspendido la AZA ($p = 0.000$).

La cuarta parte de los pacientes presentó efectos secundarios, pero solo en un paciente hubo necesidad de suspender el tratamiento. En tres pacientes fueron efectos a nivel de la médula ósea, en uno fue náusea. Se realizó seguimiento a un año en 11 pacientes, sin encontrarse evidencia clínica de alguna neoplasia como linfoma. Se concluye que la azatioprina es una alternativa eficaz y relativamente barata como tratamiento de la dermatitis atópica severa, queda por determinar el papel de los esteroides como tratamiento coadyuvante en estos pacientes. Es necesario realizar un estudio prospectivo controlado para evaluar en forma más completa la eficacia de este medicamento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES

DEFINICION

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria de la piel, crónica y recidivante que aparece más comúnmente en la infancia. Afecta a individuos atópicos genéticamente predispuestos y clínicamente se asocia a rinitis, conjuntivitis o asma alérgicos, así como a títulos elevados de IgE. No existe un marcador biológico propio de esta entidad, el diagnóstico es clínico y su tratamiento representa un reto ya que hasta el momento se desconoce tanto su etiología como el papel exacto que desempeñan cada uno de los factores implicados en su fisiopatogenia (1,2)

ASPECTOS HISTORICOS

Posiblemente fue Robert Wilan en 1808 quien describió por primera vez a la DA como una enfermedad similar al prurigo, sin embargo, fue hasta 1923 cuando Coca y colaboradores introdujeron el término atopia para describir algunas de las manifestaciones clínicas de hipersensibilidad humana que caracterizaban al asma y la fiebre del heno, incluyendo posteriormente al eccema atópico. En 1930 Sulzberger y colaboradores sugirieron el término dermatitis atópica en lugar del de "neurodermatitis diseminada" para definir a esta enfermedad inflamatoria que parecía tener estrecha relación con el asma y la rinitis alérgica en los pacientes con una diátesis atópica. Actualmente para fines prácticos se emplean como sinónimos los términos dermatitis atópica y eccema atópico (1)

EPIDEMIOLOGIA

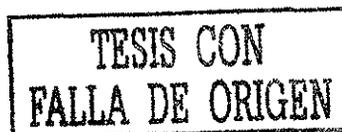
Es una enfermedad cutánea común, tiene una prevalencia estimada de 4 a 20% dependiendo del país y del grupo de edad investigados. No existe diferencia por género (3). La naturaleza crónica y recidivante de la DA repercute negativamente en la economía y la calidad de vida de los pacientes. En Inglaterra, el costo de dos meses de tratamiento de un paciente ambulatorio con DA severa es de 740 libras y de uno hospitalizado es de 1,500 libras, sin contar las pérdidas en asistencia escolar y laboral (4). Los adultos padecen de ansiedad en relación a la discapacidad que les ocasiona la enfermedad para realizar deportes, establecer relaciones sociales e incluso sexuales (5). En casos extremos algunos pacientes desarrollan depresión mayor con ideas suicidas.

GENETICA

Las enfermedades atópicas resultan de un patrón poligénico de herencia. Se ha postulado que la DA se hereda en forma autosómica dominante (6). La anomalía hereditaria aparece en el sistema inmune cutáneo traducida por la activación incrementada de linfocitos T y la sobreproducción de IgE por parte de las células B que dan lugar a una inmunidad celular deficiente. Los posibles genes involucrados en la transmisión de la atopia son sujeto de investigación activa. Como candidatos destacan los genes localizados en 5q31.1 que codifican para IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, factor estimulante de colonias granulocíticas y de macrófagos así como los del cromosoma 11q13 que corresponden al receptor de alta afinidad para IgE (7).

FISIOPATOGENIA

Aún se desconoce la causa exacta que origina la DA (1). Con frecuencia parece ser que los factores ambientales son necesarios para desencadenarla. El síntoma cardinal de la dermatosis es el prurito. Los pacientes tienen un umbral reducido al prurito y una duración más prolongada de lo normal del estímulo pruriginoso ya que los estímulos mecánicos cercanos a las áreas de eccema son percibidos como prurito en lugar de sensación táctil. Se piensa que existe un procesamiento central alterado de la sensibilidad mecanoreceptora. Como resultado, se desencadena un círculo vicioso de prurito-rascado-prurito con empeoramiento de las lesiones de eccema (8,9). Así, la inmunopatología heredada y los factores ambientales ocasionan la aparición del eccema atópico.



I) INMUNOPATOLOGIA

La anomalía en el sistema inmune consiste en un defecto en la hipersensibilidad retardada. El trastorno inmunológico parece estar confinado a la piel. El paso inicial está dado por la actividad incrementada de las células de Langerhans epidérmicas, que estimulan a los linfocitos CD4+ periféricos en ausencia de algún antígeno conocido. Esta actividad es debida en parte a la presentación de péptidos propios indicando que existe un componente de autoreactividad verdadera, pero se considera que la señal que estimula a los linfocitos T también podría ser secundaria a la presentación de un antígeno extraño procesado, como el polvo casero, o a la unión directa con un superantígeno microbiano como los péptidos de la cápsula de *S. aureus*. Ambos mecanismos dan como resultado la activación de linfocitos T CD4+ (7,10)

Sin embargo, existe un desequilibrio de la respuesta inmune celular con expresión principal de la respuesta humoral TH2 y producción de altos niveles de IL-4, IL-5 e IL-10, pero prácticamente nada de IFN γ . La IL-4 es un potente inductor de linfocitos B productores de IgE, la IL-5 induce eosinofilia y la IL-10 deprime la respuesta inmune celular, probablemente a nivel de la presentación celular de antígenos. Esta hiperactividad de la respuesta inmune humoral se manifiesta en los pacientes con DA, ya que tienen niveles muy altos de IgE circulante, eosinofilia y se complican fácilmente con infecciones bacterianas, virales o micóticas (11)

El conocimiento de la polarización de la respuesta inmune hacia el extremo TH2 ha permitido establecer bases racionales para la intervención terapéutica con IFN γ recombinante humano con objeto de disminuir la respuesta inmune humoral y promover la inmunidad celular TH1. También ha sido posible la participación de algunos fármacos inmunomoduladores como la azatioprina y la ciclosporina que ejercen su mecanismo de acción en los linfocitos T y sobre las señales intracelulares de activación (11,12)

II) FACTORES AMBIENTALES PRECIPITANTES

Se han reconocido numerosos factores que desencadenan el prurito.

1 - Agentes irritantes: detergentes, jabones, lana, frío y solventes de lípidos.

2 - Aeroalergenos: el más importante es el polvo casero (8)

3 - Agentes microbianos: las toxinas que *S. aureus* libera pueden funcionar como superantígenos capaces de unirse al Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II (CMH II) en las CPA. Los superantígenos estimulan preferentemente a los linfocitos TH2. También se ha documentado la participación de levaduras como *Candida* y *Malassezia spp*, y en menor proporción la de algunos dermatofitos como los del género *Trichophyton* (13)

4 - Alimentos: numerosos reportes señalan que el huevo, cacahuates, leche, soya, pescado y trigo son factores desencadenantes, sobre todo en niños

5 - Hormonas: se ha implicado a la menstruación, embarazo, parto y menopausia (8)

6 - Factores emocionales: el estrés diario puede precipitar el prurito y el rascado (14)

7 - Sudoración: se sabe que el sudor causa prurito, se desconoce el mecanismo

8 - Clima: la exposición a UV y la baja humedad, así como el viento frío durante el invierno (15)

9 - Exposición materna a alérgenos durante la lactancia (8).

CUADRO CLINICO

Es una dermatosis de evolución crónica y recidivante, con remisiones parciales o totales. Se calcula que 60% de los pacientes desarrollan la enfermedad dentro del primer año de vida y 30% lo hacen entre 1 a 5 años de edad, puede persistir hasta la adolescencia o la edad adulta y en un pequeño porcentaje aparece por primera vez después de los 30 años. Se caracteriza por placas de eccema. La fase aguda muestra eritema, pápulas y vesículas; la subaguda exudado, fisuras y costras, la crónica está constituida por escama, liquenificación, hiper o hipopigmentación. El prurito intenso es el síntoma cardinal de la enfermedad (1,16)

Como complicaciones pueden aparecer blefaritis crónica, queratoconjuntivitis atópica, queratocono, cataratas y desprendimiento de retina (17). Las infecciones bacterianas, virales y micóticas también pueden complicar la evolución de la DA. La infección diseminada por virus del herpes simple, denominada eccema herpeticum, es una complicación seria. La progresión de la dermatosis sin



tratamiento puede ocasionar un estado de generalización de la enfermedad conocido como eritrodermia, que se acompaña de ataque al estado general, fiebre, adenomegalias y desequilibrio hidroelectrolítico que en pacientes susceptibles puede ser de gravedad (1)

DIAGNOSTICO

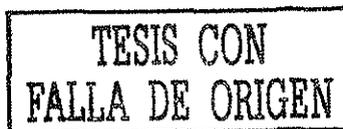
Es clínico. En 1980 Hanifin y Rajka desarrollaron criterios clínicos mayores y menores (tabla 1) para tratar de establecer el diagnóstico de una enfermedad de nomenclatura inconsistente (18) En general los criterios más aceptados que han sido validados en diferentes contextos son historia de involucro flexural, historia de piel seca, inicio antes de los 2 años de edad, historia personal de asma, historia de una piel pruriginosa y dermatitis flexural visible (19,20)

Tabla 1 - Criterios de Hanifin y Rajka para el diagnóstico de la dermatitis atópica

CRITERIOS MAYORES
➤ Piel pruriginosa
➤ Dermatitis flexural en adultos
➤ Dermatitis de la cara y superficies extensoras en niños
➤ Dermatitis de evolución crónica y recidivante
➤ Historia familiar y/o personal de atopia cutánea o respiratoria

CRITERIOS MENORES
➤ Facie atópica palidez facial o eritema, parches de hipopigmentación, hiperpigmentación infraorbitaria, pliegue infraorbitario, queilitis, conjuntivitis recurrente y pliegues cervicales anteriores
➤ Factores desencadenantes de dermatitis alimentos, factores emocionales, factores ambientales e irritantes cutáneos.
➤ Complicaciones de la dermatitis atópica. susceptibilidad incrementada a infecciones bacterianas y virales, inmunidad celular deficiente, IgE elevada, queratocono, catarata subcapsular anterior
➤ Otros inicio en la infancia, piel seca, ictiosis, hiperlinealidad palmar, queratosis pilar, dermatitis de las manos y de los pies, eccema del pezón, dermatografía blanca y resalte perifolicular

Tomado de Hanifin JM, Rajka G Diagnostic features on atopic dermatitis Acta Derm Venereol (Stockh) 1980,(suppl 92) 44-7



TRATAMIENTO

Hasta el momento no existe un medicamento que cure la dermatitis atópica, por lo que el objetivo del tratamiento es lograr el control de la actividad de la dermatosis y mantener la remisión durante el mayor tiempo posible, con los menores efectos secundarios. La elección del tipo de manejo depende de la extensión y la severidad de la dermatosis. Cuando se trata de formas leves con poca superficie corporal afectada (SCA) es a base de emolientes, antihistamínicos, esteroides tópicos y formación de hábitos para el cuidado de la piel.

Cuando la afección es moderada pero incapacitante o severa, al tratamiento tópico y sintomático se añade el sistémico. El fármaco que se ha reportado con mayor frecuencia en la literatura mundial es la ciclosporina. La dosis máxima a la que se ha empleado, incluso en niños, es de 5 mg/kg/día con muy buena respuesta por disminución significativa de las lesiones en dos semanas de tratamiento, sin embargo, el problema fundamental de este medicamento ha sido la elevada frecuencia de recidivas a corto plazo -recidiva de 50% a dos semanas de haber suspendido la ciclosporina- (21). Por eso en diferentes estudios se ha intentado el uso prolongado de ciclosporina a fin de prevenir la precocidad de las recidivas. Los problemas asociados al uso prolongado han sido los efectos secundarios ya que el fármaco es nefrotóxico, causa azoemia, hiperkalemia, hipomagnesemia e hipertensión arterial, por lo que se requiere de una monitorización muy estrecha de los pacientes (21,22). Otro inconveniente es su costo: un frasco de 50 ml (5 gr) de ciclosporina cuesta \$4,995.00 y sirve solo para 14 días de tratamiento de un paciente de 70 kg, a dosis de 5 mg/kg/d.

Existen otros tratamientos sistémicos que no alcanzan los niveles de eficacia de la ciclosporina: desde el interferón α y la piridoxina que no mejoran en absoluto la dermatosis (23,24); los anticuerpos monoclonales CD4+, complejos antígeno anticuerpo y timopentina que tienen utilidad como coadyuvantes del tratamiento (25,26,27), hasta el interferón γ que tiene mejoría significativa, con el inconveniente del costo elevado (28). La fototerapia usando rayos ultravioleta B (UVB) tiene buenos resultados, con mejoría en 68% de los indicadores de la severidad de la dermatosis y recidiva hasta los 6 meses. Este tratamiento debe ofrecerse con cautela ya que su administración en forma repetida al mismo paciente incrementa el riesgo de carcinogénesis (29).

En Dermatología se utiliza azatioprina (AZA) para el tratamiento de enfermedades ampollas autoinmunes y otras dermatosis como psoriasis, eritema polimorfo recidivante, pitiriasis rubra pilaris, pioderma gangrenoso y formas severas de eccema endógeno diseminado (1). Basados en el uso exitoso de este medicamento para el tratamiento del eccema endógeno (30), en nuestro servicio, como en otras partes del mundo (31), se ha utilizado AZA en las formas severas o incapacitantes de DA. No obstante, existe un sorprendente silencio en torno a este medicamento, ya que existen escasos reportes en la literatura que involucran a grupos pequeños de pacientes y hasta el momento no se ha definido ningún protocolo que otorgue lineamientos acerca de su uso en DA.

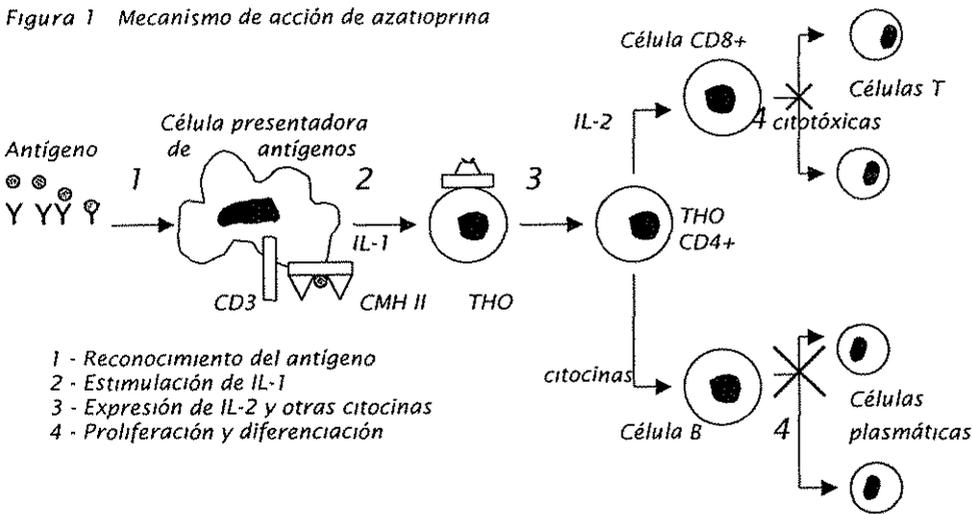
La azatioprina es un derivado de la 6-mercaptopurina por adición de un anillo imidazólico, es un análogo de adenina e hipoxantina. El medicamento se absorbe rápida y casi totalmente del intestino y tiene una amplia distribución en el cuerpo, atraviesa incluso la barrera hematoencefálica. El examen de los niveles séricos de azatioprina no es útil ya que es convertida en 3 horas a 6-mercaptopurina mediante la enzima xantina oxidasa. Es más efectiva en el rango de 1 a 2.5 mg/kg/día tanto en niños como en adultos. La dosis máxima usada en Dermatología es de 150 mg/día (32).

Su mecanismo de acción se basa en la interferencia con la producción de bases púricas, por lo que altera la síntesis del DNA y RNA. Afecta primero a las células de recambio rápido, como las derivadas de la médula ósea. Algunas funciones de las células T se inhiben mediante la acción de AZA en la membrana linfocitaria, la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B, así como su proliferación, están disminuidas (figura 1). In vitro las células B son muy sensibles a la acción de AZA, las células TH en cambio son muy resistentes. Los efectos adversos más comunes son depresión de la médula ósea, náusea, vómito e infecciones oportunistas (33).

El potencial oncogénico de azatioprina ha sido motivo de amplias discusiones. En estudios longitudinales en pacientes transplantados que reciben AZA se han documentado linfomas, sarcoma



Figura 1 Mecanismo de acción de azatioprina



Tomado de Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 1996

de Kaposi, carcinoma renal, carcinoma del cérvix uterino y vulva, así como cáncer de piel, sin embargo, en estudios comparativos con la población general no se ha encontrado diferencia significativa de la incidencia de estas neoplasias en relación a los pacientes transplantados (32, 33) El costo en un paciente que tome 150 mg/día es de \$ 993 60 por 90 tabletas.

En 1995 Buckley y cols, describieron su experiencia en el tratamiento de 10 pacientes con DA severa y refractaria. Se les administró AZA a dosis de 100 a 150 mg/día como dosis inicial y posteriormente a 50-100 mg/día como dosis de sostén. El tratamiento se siguió por 12 meses con remisión completa en 5 pacientes, sin recidiva a un año de seguimiento. Tres pacientes tuvieron desaparición de lesiones, pero se tornaron refractarios en 18 a 24 meses de seguimiento. Un paciente tuvo respuesta moderada y en otro no hubo mejoría (34).

En 1996 Lear y cols, realizaron una revisión retrospectiva en el uso de AZA en 34 pacientes con DA. Su evolución promedio era de 12 años con un rango de 1 a 40 años, la mayoría recibieron como dosis inicial 50 mg/día y la duración promedio fue de 7 meses. De 26 pacientes que respondieron, 18 lo hicieron al mes de tratamiento y 2 en 6 meses. Ocho (22.9%) de los 35 pacientes tuvieron efectos secundarios, pero ninguno tuvo que suspender el tratamiento. Durante el año postratamiento los pacientes tuvieron menos hospitalizaciones y requirieron menos del uso de esteroides tópicos y antibióticos que antes del tratamiento con AZA (35).

En 1997 se publicó una encuesta acerca del uso de AZA en Inglaterra, encontrándose que 75% de los dermatólogos entrevistados la usaban para tratar principalmente penfigoide ampuloso, penfigo vulgar y eccema atópico. En los dos primeros se usaba como agente ahorrador de esteroides, en tanto que en DA era como monoterapia. Solo 13% la prescribía de acuerdo al peso corporal, la mayoría (85%) pensaba que era bien tolerada y ninguno monitorizaba la actividad de la metiltransferasa de tiopurina para prevenir la mielosupresión severa. Los efectos secundarios más comunes fueron síntomas gastrointestinales. Aunque 45% de los médicos observó mielosupresión significativa, los autores del artículo no definen "significativa" ni mencionan si tuvo relación o no con la duración del tratamiento (31).

JUSTIFICACION

Es claro el impacto que la naturaleza crónica y recidivante del eccema atópico ejerce en la calidad de vida de los pacientes que lo padecen. La azatioprina se utiliza desde 1990 en el servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HE CMN S XXI) como tratamiento de la dermatitis atópica moderada o severa. En la literatura mundial solo existen hasta la fecha dos series retrospectivas publicadas acerca del uso de este fármaco en DA. En México no existe ningún artículo acerca de su uso, ni lineamientos que guíen su administración en los pacientes dermatológicos, por lo que consideramos trascendente revisar nuestra experiencia acerca de la eficacia de azatioprina en el tratamiento de la dermatitis atópica severa en población adulta mexicana.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la efectividad de azatioprina en el tratamiento de la dermatitis atópica severa?

HIPOTESIS

La azatioprina es eficaz en el tratamiento de la dermatitis atópica.

OBJETIVOS

- 1 - Conocer la eficacia de azatioprina en el tratamiento de la dermatitis atópica severa.
- 2 - Establecer lineamientos para el uso de azatioprina como tratamiento de la dermatitis atópica.

MATERIAL, PACIENTES Y METODO

I) Diseño del estudio

El estudio consiste en una serie de casos. Es descriptivo y observacional, basado en la revisión de expedientes clínicos.

II) Universo de trabajo

Consistió en todos los expedientes de los pacientes con el diagnóstico de dermatitis atópica vistos en el servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de Enero de 1990 a Diciembre de 1999 que recibieron tratamiento con azatioprina.

III) Descripción de las variables

- a) Variable independiente: azatioprina
- b) Variable dependiente: eficacia

IV) Definiciones operacionales

- a) Eficacia: se definió como el tiempo en el que mejoraba la dermatosis 6 meses y como el tiempo de recidiva 2 meses.



JUSTIFICACION

Es claro el impacto que la naturaleza crónica y recidivante del eccema atópico ejerce en la calidad de vida de los pacientes que lo padecen. La azatioprina se utiliza desde 1990 en el servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HE CMN S XXI) como tratamiento de la dermatitis atópica moderada o severa. En la literatura mundial solo existen hasta la fecha dos series retrospectivas publicadas acerca del uso de este fármaco en DA. En México no existe ningún artículo acerca de su uso, ni lineamientos que guíen su administración en los pacientes dermatológicos, por lo que consideramos trascendente revisar nuestra experiencia acerca de la eficacia de azatioprina en el tratamiento de la dermatitis atópica severa en población adulta mexicana.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la efectividad de azatioprina en el tratamiento de la dermatitis atópica severa?

HIPOTESIS

La azatioprina es eficaz en el tratamiento de la dermatitis atópica.

OBJETIVOS

- 1 - Conocer la eficacia de azatioprina en el tratamiento de la dermatitis atópica severa.
- 2 - Establecer lineamientos para el uso de azatioprina como tratamiento de la dermatitis atópica.

MATERIAL, PACIENTES Y METODO

I) Diseño del estudio

El estudio consiste en una serie de casos. Es descriptivo y observacional, basado en la revisión de expedientes clínicos.

II) Universo de trabajo

Consistió en todos los expedientes de los pacientes con el diagnóstico de dermatitis atópica vistos en el servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de Enero de 1990 a Diciembre de 1999 que recibieron tratamiento con azatioprina.

III) Descripción de las variables

- a) Variable independiente: azatioprina
- b) Variable dependiente: eficacia

IV) Definiciones operacionales

- a) Eficacia: se definió como el tiempo en el que mejoraba la dermatosis 6 meses y como el tiempo de recidiva 2 meses.



JUSTIFICACION

Es claro el impacto que la naturaleza crónica y recidivante del eccema atópico ejerce en la calidad de vida de los pacientes que lo padecen. La azatioprina se utiliza desde 1990 en el servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HE CMN S XXI) como tratamiento de la dermatitis atópica moderada o severa. En la literatura mundial solo existen hasta la fecha dos series retrospectivas publicadas acerca del uso de este fármaco en DA. En México no existe ningún artículo acerca de su uso, ni lineamientos que guíen su administración en los pacientes dermatológicos, por lo que consideramos trascendente revisar nuestra experiencia acerca de la eficacia de azatioprina en el tratamiento de la dermatitis atópica severa en población adulta mexicana.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la efectividad de azatioprina en el tratamiento de la dermatitis atópica severa?

HIPOTESIS

La azatioprina es eficaz en el tratamiento de la dermatitis atópica.

OBJETIVOS

- 1 - Conocer la eficacia de azatioprina en el tratamiento de la dermatitis atópica severa.
- 2 - Establecer lineamientos para el uso de azatioprina como tratamiento de la dermatitis atópica.

MATERIAL, PACIENTES Y METODO

I) Diseño del estudio

El estudio consiste en una serie de casos. Es descriptivo y observacional, basado en la revisión de expedientes clínicos.

II) Universo de trabajo

Consistió en todos los expedientes de los pacientes con el diagnóstico de dermatitis atópica vistos en el servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de Enero de 1990 a Diciembre de 1999 que recibieron tratamiento con azatioprina.

III) Descripción de las variables

- a) Variable independiente: azatioprina
- b) Variable dependiente: eficacia

IV) Definiciones operacionales

- a) Eficacia: se definió como el tiempo en el que mejoraba la dermatosis 6 meses y como el tiempo de recidiva 2 meses.



JUSTIFICACION

Es claro el impacto que la naturaleza crónica y recidivante del eccema atópico ejerce en la calidad de vida de los pacientes que lo padecen. La azatioprina se utiliza desde 1990 en el servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HE CMN S XXI) como tratamiento de la dermatitis atópica moderada o severa. En la literatura mundial solo existen hasta la fecha dos series retrospectivas publicadas acerca del uso de este fármaco en DA. En México no existe ningún artículo acerca de su uso, ni lineamientos que guíen su administración en los pacientes dermatológicos, por lo que consideramos trascendente revisar nuestra experiencia acerca de la eficacia de azatioprina en el tratamiento de la dermatitis atópica severa en población adulta mexicana.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la efectividad de azatioprina en el tratamiento de la dermatitis atópica severa?

HIPOTESIS

La azatioprina es eficaz en el tratamiento de la dermatitis atópica.

OBJETIVOS

- 1 - Conocer la eficacia de azatioprina en el tratamiento de la dermatitis atópica severa.
- 2 - Establecer lineamientos para el uso de azatioprina como tratamiento de la dermatitis atópica.

MATERIAL, PACIENTES Y METODO

I) Diseño del estudio

El estudio consiste en una serie de casos. Es descriptivo y observacional, basado en la revisión de expedientes clínicos.

II) Universo de trabajo

Consistió en todos los expedientes de los pacientes con el diagnóstico de dermatitis atópica vistos en el servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de Enero de 1990 a Diciembre de 1999 que recibieron tratamiento con azatioprina.

III) Descripción de las variables

- a) Variable independiente: azatioprina
- b) Variable dependiente: eficacia

IV) Definiciones operacionales

- a) Eficacia: se definió como el tiempo en el que mejoraba la dermatosis 6 meses y como el tiempo de recidiva 2 meses.



JUSTIFICACION

Es claro el impacto que la naturaleza crónica y recidivante del eccema atópico ejerce en la calidad de vida de los pacientes que lo padecen. La azatioprina se utiliza desde 1990 en el servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HE CMN S XXI) como tratamiento de la dermatitis atópica moderada o severa. En la literatura mundial solo existen hasta la fecha dos series retrospectivas publicadas acerca del uso de este fármaco en DA. En México no existe ningún artículo acerca de su uso, ni lineamientos que guíen su administración en los pacientes dermatológicos, por lo que consideramos trascendente revisar nuestra experiencia acerca de la eficacia de azatioprina en el tratamiento de la dermatitis atópica severa en población adulta mexicana.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la efectividad de azatioprina en el tratamiento de la dermatitis atópica severa?

HIPOTESIS

La azatioprina es eficaz en el tratamiento de la dermatitis atópica.

OBJETIVOS

- 1 - Conocer la eficacia de azatioprina en el tratamiento de la dermatitis atópica severa.
- 2 - Establecer lineamientos para el uso de azatioprina como tratamiento de la dermatitis atópica.

MATERIAL, PACIENTES Y METODO

I) Diseño del estudio

El estudio consiste en una serie de casos. Es descriptivo y observacional, basado en la revisión de expedientes clínicos.

II) Universo de trabajo

Consistió en todos los expedientes de los pacientes con el diagnóstico de dermatitis atópica vistos en el servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de Enero de 1990 a Diciembre de 1999 que recibieron tratamiento con azatioprina.

III) Descripción de las variables

- a) Variable independiente: azatioprina
- b) Variable dependiente: eficacia

IV) Definiciones operacionales

- a) Eficacia: se definió como el tiempo en el que mejoraba la dermatosis 6 meses y como el tiempo de recidiva 2 meses.



- b) La mejoría se define como disminución de la actividad de la dermatosis. Se calificó como parcial si desaparecían 50% o más de las lesiones y total si desaparecían todas.
- c) La actividad de la dermatosis se calificó como leve, moderada o severa, siendo leve = menos de 10% de la superficie corporal afectada (SCA), moderada = 10-30% de la SCA y severa más de 30% de la SCA.
- d) La recidiva se define como la aparición de lesiones nuevas después de haber suspendido el tratamiento. Se calificó como leve, moderada o severa, al igual que la actividad y se le asignaron los mismos valores para su análisis estadístico.

V) Criterios de selección

- a) Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años vistos en la consulta externa de Dermatología del HE CMN S XXI, con el diagnóstico de dermatitis atópica que recibieron tratamiento con azatioprina.
- b) Criterios de no inclusión: pacientes que hubieran recibido esteroides sistémicos de modo concomitante a la AZA, pacientes con trasplantes, insuficiencia renal o hepática.
- c) Criterios de exclusión: pacientes que previamente hubieran tomado azatioprina.

VI) Procedimientos

Se revisaron todos los expedientes de los pacientes con DA que se encontraron en el archivo clínico y se seleccionaron aquellos que tuvieron tratamiento con azatioprina. Se registraron nombre, edad, sexo, filiación, fecha de inicio y de término del tratamiento con azatioprina, evolución mensual, dosis de inicio, dosis de seguimiento y dosis antes de suspender el medicamento, causa de la suspensión del tratamiento, cambio de tratamiento y causas, severidad de la dermatosis al término del tratamiento; esteroides tópicos, antibióticos y antihistamínicos usados; complicaciones durante el tratamiento y efectos secundarios del uso de AZA. Del período posttratamiento se valoró tiempo de remisión, número de recidivas, duración, severidad y tratamiento de las recidivas, tratamientos con esteroides tópicos, antibióticos y antihistamínicos durante los siguientes 6 meses.

VII) Análisis estadístico

Para evaluar mejoría y remisión obtenidos en escala ordinal se estimaron mediana, Q_{25} y Q_{75} , a los 2 y 6 meses del tratamiento, así como a los 2 y 6 meses después de haber suspendido el tratamiento. Las diferencias se calcularon con prueba de Wilcoxon, cualquier valor $p \leq 0.05$ se considerará estadísticamente significativo.

CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio fue retrospectivo, no involucró la manipulación de ningún paciente o del fármaco para propósitos de la investigación y el proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación Clínica de la División de Enseñanza del HE CMN S XXI.



- b) La mejoría se define como disminución de la actividad de la dermatosis. Se calificó como parcial si desaparecían 50% o más de las lesiones y total si desaparecían todas.
- c) La actividad de la dermatosis se calificó como leve, moderada o severa, siendo leve = menos de 10% de la superficie corporal afectada (SCA), moderada = 10-30% de la SCA y severa más de 30% de la SCA.
- d) La recidiva se define como la aparición de lesiones nuevas después de haber suspendido el tratamiento. Se calificó como leve, moderada o severa, al igual que la actividad y se le asignaron los mismos valores para su análisis estadístico.

V) Criterios de selección

- a) Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años vistos en la consulta externa de Dermatología del HE CMN S XXI, con el diagnóstico de dermatitis atópica que recibieron tratamiento con azatioprina.
- b) Criterios de no inclusión: pacientes que hubieran recibido esteroides sistémicos de modo concomitante a la AZA, pacientes con trasplantes, insuficiencia renal o hepática.
- c) Criterios de exclusión: pacientes que previamente hubieran tomado azatioprina.

VI) Procedimientos

Se revisaron todos los expedientes de los pacientes con DA que se encontraron en el archivo clínico y se seleccionaron aquellos que tuvieron tratamiento con azatioprina. Se registraron nombre, edad, sexo, filiación, fecha de inicio y de término del tratamiento con azatioprina, evolución mensual, dosis de inicio, dosis de seguimiento y dosis antes de suspender el medicamento, causa de la suspensión del tratamiento, cambio de tratamiento y causas, severidad de la dermatosis al término del tratamiento; esteroides tópicos, antibióticos y antihistamínicos usados; complicaciones durante el tratamiento y efectos secundarios del uso de AZA. Del período posttratamiento se valoró tiempo de remisión, número de recidivas, duración, severidad y tratamiento de las recidivas, tratamientos con esteroides tópicos, antibióticos y antihistamínicos durante los siguientes 6 meses.

VII) Análisis estadístico

Para evaluar mejoría y remisión obtenidos en escala ordinal se estimaron mediana, Q_{25} y Q_{75} , a los 2 y 6 meses del tratamiento, así como a los 2 y 6 meses después de haber suspendido el tratamiento. Las diferencias se calcularon con prueba de Wilcoxon, cualquier valor $p \leq 0.05$ se considerará estadísticamente significativo.

CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio fue retrospectivo, no involucró la manipulación de ningún paciente o del fármaco para propósitos de la investigación y el proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación Clínica de la División de Enseñanza del HE CMN S XXI.



RESULTADOS

Se revisaron 46 expedientes de pacientes con dermatitis atópica. 4 tuvieron actividad leve, 4 moderada y 38 severa. El tratamiento tópico tuvo buenos resultados en los dos primeros grupos. De los de actividad severa 6 rechazaron el tratamiento con AZA, 7 lo abandonaron por causa desconocida, 4 tenían tratamiento combinado con prednisona y 5 aún no lo han concluido. Por lo tanto, se incluyeron 16 pacientes: 10 hombres y 6 mujeres. La edad promedio fue de 28.62 años (DS +/- 8.66 años). La evolución pretratamiento era de 19.68 años (rango de 5 a 39 años) y en 13 pacientes (81.25%) la actividad habitual había sido severa. 6 de ellos habían cursado al menos con una generalización y 4 al menos con un episodio de eritrodermia. Solo 3 habían tenido una dermatosis de actividad moderada antes de usar azatioprina.

Todos habían utilizado esteroides tópicos de baja potencia por largo tiempo, en 2 se documentó el uso de betametasona tópica. Diez (62.5%) habían tomado prednisona en algún momento del curso de su evolución en dosis que varió desde 5 hasta 100 mg/día, cinco (31.25%) recibieron esteroides de depósito mensual. Cuatro pacientes (25%) tenían complicaciones relacionadas con el tratamiento o la evolución de la dermatitis atópica: una con Síndrome de Cushing, uno con catarata, una paciente con queratocono más catarata y otro con desepitelización corneal. Ocho pacientes (50%) tenían asma bronquial y rinitis alérgica asociadas. En 7 (43.75%) no se identificaron antecedentes familiares de atopia.

Al iniciar el tratamiento con azatioprina todos los pacientes tenían actividad severa: cuatro (25%) estaban eritrodérmicos, tres (18.75%) tenían generalización, cinco (31.25%) tenían 60-70% de la superficie corporal afectada y los 4 restantes (25%) tenían involucrado más de 30% con diseminación cuando menos a tres segmentos corporales. Tres pacientes (18.75%) tenían impetiginización. Cuatro (25%) requirieron de manejo intrahospitalario. Cinco (31.25%) pacientes tomaron 100 mg/día de azatioprina como dosis inicial. A los otros 11 (68.75%) se les dio 150 mg/día, sin tomar en cuenta el peso corporal. La dosis de sostén fue la misma que la inicial en todos los pacientes.

La gráfica 1 muestra la evolución global de la actividad de la dermatitis atópica en los pacientes, desde antes de iniciar el tratamiento, hasta 6 meses después de haberlo suspendido. Al mes de haber iniciado la mitad de los pacientes continuaban igual (gráfica 2), independientemente de la dosis de azatioprina. Sin embargo, a los dos meses 12 personas (75%) ya habían experimentado mejoría de las lesiones, que de acuerdo a los datos de la tabla 1, es estadísticamente significativa ($p = 0.002$). En 3 de ellos, las lesiones habían desaparecido completamente (gráfica 2). Cuatro pacientes concluyeron el tratamiento antes del corte de 6 meses por mejoría. De los 12 que continuaron, 11 también habían mejorado: 5 tenían actividad leve, 2 moderada y 4 estaban sin lesiones. Un paciente persistía con actividad severa (gráfica 3).

La duración del tratamiento varió de acuerdo a la respuesta clínica, con un promedio de 8.5 meses (rango de 4 a 18 meses). Se logró la remisión completa en la mitad de los pacientes y 4 (25%) terminaron con actividad leve, 2 con moderada y 2 con severa. En los pacientes de remisión completa y de actividad leve, el criterio para suspender el tratamiento fue mejoría. En los de moderada se suspendió por máximo beneficio. En un paciente de actividad severa se suspendió porque evolucionó a eritrodermia y en el otro por leucopenia de 2,200. La tabla 2 muestra la actividad de la dermatosis al terminar el tratamiento por intervalos de tiempo de 5 meses.

Al segundo mes de haber suspendido el tratamiento, 8 pacientes (50%) mantuvieron la mejoría completa y 8 recidivaron (gráfica 3), sin embargo, la actividad de la recidiva fue significativamente



menor en relación a la basal con una $p = 0.000$ (tabla 1) ya que en 6 pacientes era leve. El paciente de actividad severa permanecía igual y ya había iniciado tratamiento con ciclosporina. A los 6 meses del período postratamiento solo 2 pacientes se mantenían sin lesiones y 14 habían recidivado, pero en 12 pacientes (85.71%) la recidiva era leve, por lo que la mejoría continuó siendo significativa (tabla 1 y gráfica 1).

En 11 pacientes pudo realizarse seguimiento un año después de haber terminado el tratamiento. 1 se mantuvo sin lesiones, 7 tenían actividad leve, 2 moderada y 1 severa, el último había concluido la ciclosporina y se encontraba tomando un segundo ciclo de AZA. Todos los demás se encontraban con tratamiento tópico. La gráfica 4 compara la severidad habitual de los pacientes antes del tratamiento con azatioprina y la severidad a un año de haberla suspendido. A pesar de las recidivas, puede apreciarse una tendencia a la disminución de la severidad después del uso del medicamento, que por el tamaño tan pequeño de la muestra no es significativa.

No se pudo estimar si existía diferencia en la evolución clínica de los pacientes con dosis de 100 mg y los de 150 mg/día de azatioprina. Tampoco fue posible determinar si existió diferencia en la respuesta clínica de los pacientes con historia previa de dermatitis atópica de actividad moderada contra los de actividad severa. La tabla 3 muestra los efectos secundarios que se observaron por el uso de azatioprina. Puede verse que no existe relación con la dosis ni el tiempo de administración del medicamento. Con excepción del paciente número 14 que tuvo leucopenia moderada, los efectos fueron leves y permitieron continuar con el tratamiento.

Todos los pacientes tuvieron eosinofilia al comienzo del tratamiento, sin relación con la actividad de la dermatosis. Durante el tratamiento, el rango de eosinofilia se incrementó de un modo muy sutil (gráfica 5), pero el promedio de eosinófilos disminuyó al igual que el de leucocitos (gráfica 6) sin que la diferencia fuera significativa. A ninguno se le realizó seguimiento con IgE o mediciones de la actividad de la metiltransferasa de tiopurina. Como tratamiento coadyuvante todos usaron emolientes, 9 tomaron hidroxicina en dosis de 20 a 60 mg/día y uno usó astemizol 10 mg/día. Seis pacientes emplearon esteroides tópicos como 17 butirato de hidrocortisona, halcinónido y acetónido de fluocinolona por períodos variables de tiempo. La tabla 4 demuestra que no existe tendencia alguna entre la aplicación del esteroide tópico y la mejoría de los pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

De acuerdo a los resultados, la azatioprina a dosis de 100 a 150 mg/día logra disminuir significativamente la actividad de la dermatitis atópica desde el segundo mes de su administración. Al terminar el tratamiento las lesiones habían desaparecido completamente en la mitad de los pacientes, por lo que el éxito terapéutico fue de 50%, sin embargo, 4 pacientes más (25%) terminaron con actividad leve. Estas cifras implican que la tercera parte de los pacientes se beneficia significativamente con el uso de este medicamento. Los resultados son muy similares a los observados en la serie de 10 casos publicada por Buckley y cols³⁴.

A diferencia de Lear y cols³⁵, no observamos mejoría significativa desde el primer mes de tratamiento, sino a partir del segundo (gráfica 1), independientemente de la dosis usada, lo que orienta a pensar que debe esperarse un mínimo de 8 semanas para observar resultados clínicos significativos del uso de este medicamento (tabla 1) en los pacientes con dermatitis atópica severa. En la tabla 2 puede apreciarse que la actividad de la DA había disminuido a leve, o había desaparecido, en casi la mitad de los pacientes entre los 4 y 8 meses de tratamiento, sin embargo, entre los 9 y los 13 meses, 4 pacientes más que antes ya habían mejorado alcanzaron la remisión completa, lo que sugiere que podría prolongarse el tratamiento hasta por un año en aquellas personas que tienen mejoría parcial con el propósito de lograr la remisión completa.

No es factible determinar el momento exacto de recidiva de la dermatosis ya que no todos los pacientes concluyen sin actividad. No obstante, hasta los 6 meses postratamiento la severidad es significativamente menor en relación a la actividad basal (tabla 1) y permite mantener a los pacientes únicamente con tratamiento tóxico. El seguimiento a un año de algunos pacientes, muestra que la actividad de su dermatosis es menor en relación a la que solían tener antes del tratamiento con AZA (gráfica 4), sin que estos datos puedan corroborarse estadísticamente.

La remisión de la actividad toma más tiempo con azatioprina que con ciclosporina (dos semanas contra dos meses), pero al suspender el tratamiento con AZA se mantiene la mejoría estadísticamente significativa hasta por 6 meses en comparación a las 6 semanas con ciclosporina reportadas por Granlund y cols²¹. De hecho, los mismos autores describen recidivas de actividad similar a la basal desde las 2 semanas de haber suspendido el tratamiento en 42% de sus pacientes tratados durante 6 semanas con ciclosporina²¹.

Queda por determinar si la eficacia de azatioprina es un efecto que se logra por su sola administración, o por la combinación de azatioprina y esteroides tópicos. En la tabla 4 no se aprecia diferencia aparente entre el grupo que usó esteroides del que no lo usó, sin embargo, se necesita un mayor número de pacientes para descartar la participación de los esteroides tópicos en la mejoría de los pacientes, aunque definitivamente, el papel que pudieran jugar los esteroides tópicos en mejorar la actividad de un paciente con dermatitis atópica severa, es limitado². Lo mismo puede decirse del uso de antibióticos y antihistamínicos.

Lear y cols³⁵, solo observaron efectos secundarios gastrointestinales como náusea, en tanto que en nuestra serie, 3 pacientes tuvieron alteraciones hematológicas y solo uno reportó náusea. No existe una correlación directa entre el tiempo de administración del medicamento y la aparición de efectos secundarios. Comparando con ciclosporina, cuando se usa por períodos prolongados de tiempo (48 semanas), la recidiva de todos los pacientes es a 2 meses y aunque la actividad es significativamente menor que la basal, los efectos secundarios obligan a suspender el tratamiento en 21% de los pacientes²², contra solo 1 paciente (6%) de 16 en nuestra serie.

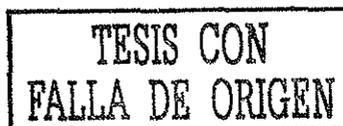
La discusión acerca del potencial oncogénico de AZA continúa. En ninguno de los 11 pacientes que se



siguió a un año se ha detectado alguna neoplasia como linfoma. Consideramos que efectivamente este riesgo existe en las personas que están bajo periodos largos de tratamiento, como los pacientes trasplantados que toman azatioprina por años. En el caso de los pacientes con DA en quienes se administra el medicamento por periodos de 4 a 13 meses, no puede asegurarse lo mismo, por lo que será necesario diseñar estudios de seguimiento a largo plazo exclusivamente con esta población para confirmar o descartar su potencial oncogénico en estos pacientes.

Notablemente la AZA se usa en el servicio a dosis de 100 a 150 mg/día, sin importar el peso del paciente y sin efectos secundarios relevantes. Comenzó a utilizarse en 1990 a dosis de 100 mg/día, tal vez como medida precautoria contra los posibles efectos secundarios de un medicamento del cual no se tenía experiencia clínica previa. A partir de 1995 se comenzó a administrar a dosis de 150 mg/día, posiblemente basados en la experiencia que ya se había adquirido en 5 años. Aunque no se encontraron diferencias entre los pacientes que recibieron 100 y 150 mg/día, cabe mencionar que tiempo después, 3 de los 5 que tuvieron 100 mg/día requirieron de un nuevo ciclo de AZA contra solo 1 de 11 que recibieron 150 mg/día.

Los pacientes presentaron eosinofilia antes del tratamiento, tal y como está escrito en la literatura¹, sin embargo, no observamos correlación alguna con la actividad de la DA, ni con la mejoría durante el tratamiento. El rango de eosinófilos aumentó discretamente mientras los pacientes tomaban AZA (gráfica 5) y este efecto aparente se debe a la disminución de linfocitos que produce el medicamento, que sin ser significativa hace que las células de las demás series aparezcan como más numerosas. El análisis de los promedios muestra que en general todas las líneas celulares tienden a disminuir con el tratamiento, sin ser significativo.



CONCLUSIONES

- 1 *La azatioprina constituye una alternativa eficaz y relativamente barata para el tratamiento de la dermatitis atópica severa, ya que reduce significativamente la actividad desde los 2 meses de tratamiento y hasta 6 meses después de haberla suspendido*
- 2 *La mayoría de los pacientes mejoran definitivamente entre los 4 y los 9 meses de tratamiento Solo en algunos casos particulares puede considerarse hasta un año de tratamiento*
- 3 *Se propone estandarizar la dosis de AZA a 150 mg/día en un adulto, independientemente del peso corporal, ya que sus efectos secundarios son mínimos y rara vez obligan a suspender el tratamiento*
- 4 *La mayoría de los efectos secundarios afectan la médula ósea por lo que los pacientes deben ser monitorizados en forma continua*
- 5 *Es necesario realizar estudios prospectivos para evaluar en forma más completa la eficacia de este medicamento, la participación de los tratamientos coadyuvantes como los esteroides tópicos, así como su potencial oncogénico*



ANEXO

Tabla 1 Respuesta al tratamiento con azatioprina y evolución postratamiento en los pacientes con dermatitis atópica

ACTIVIDAD BASAL <i>Md (percentil 25-75)</i>	TRATAMIENTO		POSTRATAMIENTO	
	<i>2 meses Md (percentil 25-75)</i>	<i>6 meses Md (percentil 25-75)</i>	<i>2 meses Md (percentil 25-75)</i>	<i>6 meses Md (percentil 25-75)</i>
3 (3 - 3) ^a	2 (1 - 2.75) ^b	1 (0 - 1) ^c	0.5 (0 - 1) ^d	1 (1 - 1) ^e

Actividad 1 = leve, 2 = moderada, 3 = severa, 0 = sin actividad

Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon a-b p = 0.002; a-c no se realizó; a-d p = 0.000; a-e p = 0.000
Fuente: archivo clínico del hospital de Especialidades del CMN S XXI, IMSS

Tabla 2 Duración del tratamiento con azatioprina por intervalos de tiempo y severidad de la dermatitis atópica al término

<i>Intervalos de tiempo (meses)</i>	SEVERIDAD DE LA ACTIVIDAD			
	<i>Sin actividad</i>	<i>Leve</i>	<i>Moderada</i>	<i>Severa</i>
4 - 8	3	4	1	1
9 - 13	4	0	1	0
14 - 18	1	0	0	1

Fuente: archivo clínico del hospital de Especialidades del CMN S XXI, IMSS



Tabla 3 Efectos secundarios al uso de azatioprina observados en 4 pacientes con dermatitis atópica

Número de paciente	Efecto secundario	Tiempo de tratamiento	Dosis de azatioprina
2	Náusea e hiporexia	Un mes	100 mg/día
6	Anemia. 4.1 millones*	11 meses	150 mg/día
13	Leucopenia 2,900 [#]	3 meses	150 mg/día
14	Leucopenia: 2,200 ^{#a}	16 meses	100 mg/día

* eritrocitos por mm³

leucocitos por mm³

a se le suspendió azatioprina en ese momento

Fuente: archivo clínico del hospital de Especialidades del CMN S XXI, IMSS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

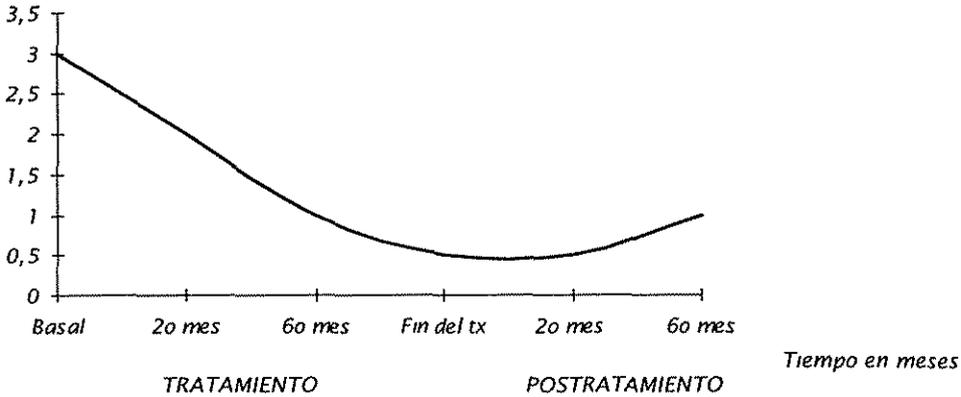
Tabla 4 Actividad de la dermatitis atópica al terminar el tratamiento y su relación con el uso de esteroides tópicos

ACTIVIDAD AL SUSPENDER AZATIOPRINA					
ESTEROIDE TOPICO	Sin lesiones	Leve	Moderada	Severa	TOTAL
Sí	3	1	1	1	6 (37.5%)
No	5	3	1	1	10 (62.5%)

Fuente: archivo clínico del hospital de Especialidades del CMN S XXI, IMSS

Gráfica 1. Respuesta al tratamiento con azatioprina y evolución postratamiento

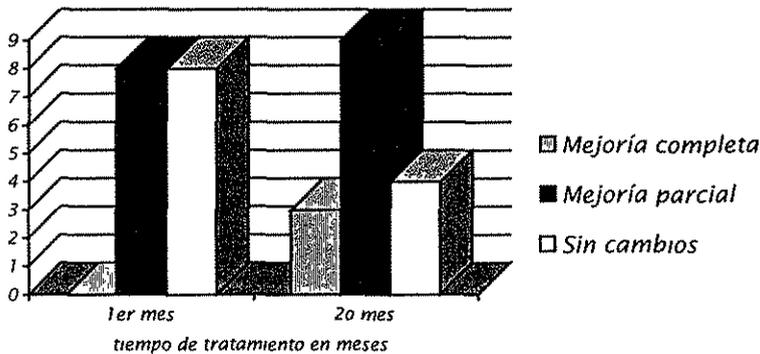
Mediana de la severidad



Fuente: archivo clínico del hospital de Especialidades del CMN SXXI, IMSS

Gráfica 2. Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica durante el periodo inicial de tratamiento

número de pacientes

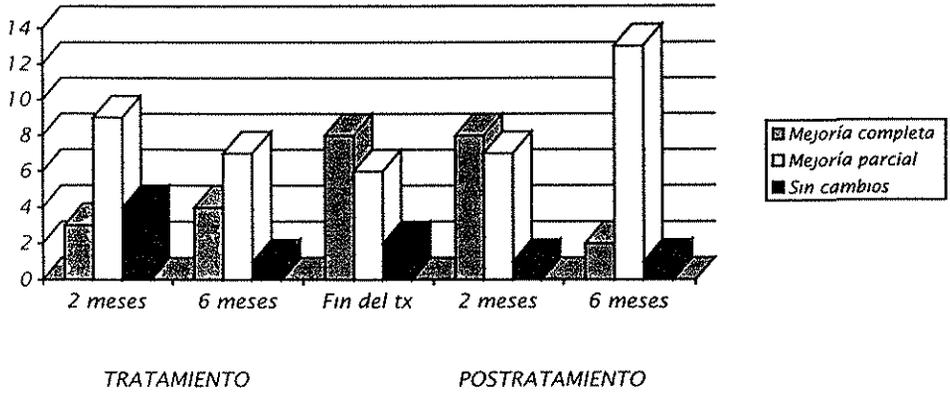


Fuente: archivo clínico del hospital de Especialidades del CMN SXXI, IMSS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

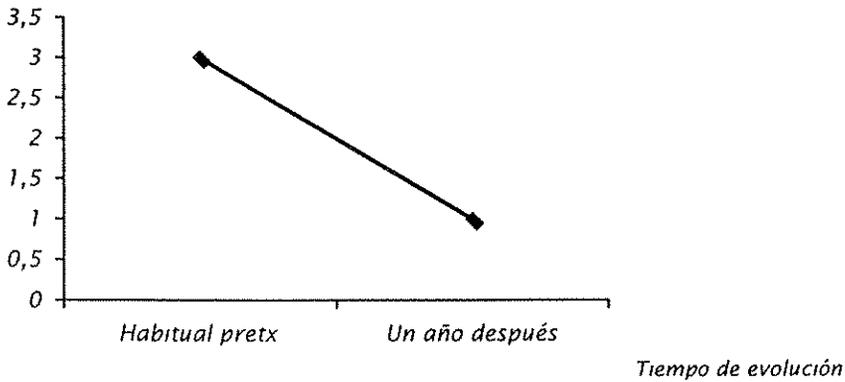
Gráfica 3 Comparación de la evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica durante el tratamiento y después del tratamiento con azatioprina

Numero de pacientes



Fuente archivo clínico del hospital de Especialidades CMN S XXI, IMSS

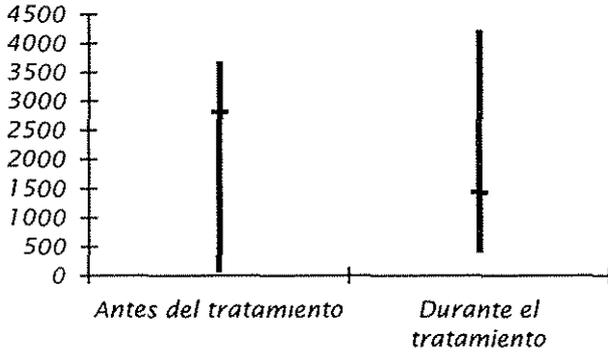
Gráfica 4 Comparación de la actividad habitual pretratamiento con la actividad a un año de haber suspendido azatioprina



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Gráfica 5 Comparación de la eosinofilia antes y durante el tratamiento con azatioprina

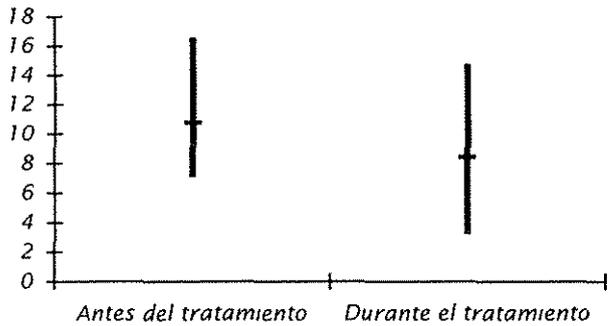
Número de eosinófilos



Fuente archivo clínico del hospital de especialidades del CMN S XXI, IMSS

Gráfica 6 Leucocitos antes y durante el tratamiento con azatioprina

Leucocitos x 1,000



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fuente archivo clínico del hospital de especialidades del CMN S XXI, IMSS

BIBLIOGRAFIA

- 1 Leung DYM, Tharp M and Boguniewicz M Atopic Dermatitis in Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine Vol I, fifth edition 1999, chapter 124, p 1464-80
- 2 Lynn A Drake, Ceilley Roger, Cornelison Raymond et al Guidelines of care for atopic dermatitis Journal of the American Academy of Dermatology 1992;26(3) 485-88
- 3 Marks R, Kilkenny M, Plunkett A and Merlin K The prevalence of common skin conditions in Australian school students 2 atopic dermatitis Br J Dermatol 1999,140 468-73
- 4 Herd R, Tidman M, Prescott R and Hunter J The cost of atopic eczema British Journal of Dermatology 1996;135 20-3.
- 5 Linnet J and Jemec G B E An assessment of anxiety and dermatology life quality in patients with atopic dermatitis Br J Dermatol 1999,140 268-72
- 6 Uehara Masami and Kimura Chikako Descendant family history of atopic dermatitis Acta Derm Venereol (Stockh) 1993;73 62-3
- 7 Cooper Kevin D Atopic dermatitis recent trends in pathogenesis and therapy Journal of Investigative Dermatology 1994;102 128-37
- 8 Morren MA, Przybilla B, Bamelis M, Heykants B, Reynaers A and Degreef H Atopic dermatitis triggering factors J Am Acad Dermatol 1994,31 467-73
- 9 Hagermark O and Wahlgren CF. Itch in atopic dermatitis the role of histamine and other mediators and the failure of antihistamine therapy Dermatological Therapy 1996;1 75-82
- 10 Krasteva M, Jullien D, Choquet G, Nicolas JF Physiopathologie de la dermatite atopique Ann Dermatol Venereol 1998,125 785-9
- 11 Aebischer I and Stadler BM TH1-TH2 cells in allergic responses: at the limits of a concept Advances in Immunology 1996;61 341-75
- 12 Guilhou JJ Eczéma atopique de la pathogénie a la thérapeutique Ann Dermatol Venereol 1988;115 1073-77
- 13 Campbell DE and Kemp AS Proliferation and production of IFN γ and IL-4 in response to Staphylococcus aureus and Staphylococcal superantigen in childhood atopic dermatitis Clin Exp Immunol 1997;107 392-7
- 14 Crossen John R Psychological assessment and treatment of patients with atopic dermatitis Dermatological Therapy 1996;1.94-103
- 15 Rothe M and Grant-Kels J Atopic dermatitis an update. J Am Acad Dermatol 1996;35 1-13
- 16 Hanifin J and Chan S Diagnosis and treatment of atopic dermatitis Dermatological Therapy 1996;1 9-18
- 17 Sehgal V and Jain S Atopic dermatitis ocular changes. Int J Dermatol 1994;33(1) 11-5
- 18 Hanifin JM, Rajka G Diagnostic features of atopic dermatitis Acta Derm Venereol (Stockh) 1980, (suppl 92) 44-7
- 19 Williams HC, Burney PGJ, Hay RJ et al The UK working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis I Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis Br J Dermatol 1994,131 383-96
- 20 Williams HC, Burney PGJ, Strachan D and Hay R J The UK working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis II Observer variation of clinical diagnosis and signs of atopic dermatitis Br J Dermatol 1994;131 397-405
- 21 Grandlund H, Erkkö P, Sinisalo M and Reitamo S Cyclosporin in atopic dermatitis time to relapse and effect of intermittent therapy Br J Dermatol 1995,132 106-112
- 22 Berth-Jones J, Graham-Brown RAC, Marks R et al Long-term efficacy and safety of ciclosporin in severe adult atopic dermatitis Br J Dermatol 1997;136 76-81
- 23 Jullien D, Nicolas JF, Frappaz A and Thivolet J Alpha interferon treatment in atopic dermatitis Acta Derm Venereol (Stockh) 1993,73 130-2



- 24 Mabin DC, Hollis S, Lockwood J and David TJ Pyridoxine in atopic dermatitis *Br J Dermatol* 1995;133 764-7
- 25 Robinet E, Stamm C, Nicolas JF, et al CD4 monoclonal antibody administration in atopic dermatitis *J Am Acad Dermatol* 1997;36 582-8
- 26 Leroy BP, Boden G, Lachapelle JM, et al A novel therapy for atopic dermatitis with allergen-antibody complexes: a double-blind, placebo-controlled study *J Am Acad Dermatol* 1993;28 232-9
- 27 Stiller MJ, Shupack JL, Kenny C, et al A double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of thymopentin as an adjunctive treatment in atopic dermatitis *J Am Acad Dermatol* 1994;30 597-602
- 28 Reinhold U, Kukel S, Brzoska J and Kreysel HW Systemic interferon gamma treatment in severe atopic dermatitis *J Am Acad Dermatol* 1993;29 58-63
- 29 George SA, Bilsland DJ, Johnson BE and Ferguson J Narrow-band (TL-01) UVB air-conditioned phototherapy for chronic severe adult atopic dermatitis *Br J Dermatol* 1993;128 49-56
- 30 Morrison JGL and Schulz EJ Treatment of eczema with cyclophosphamide and azathioprine *Br J Dermatol* 1978;98 203-7
- 31 Tan BB, Lear JT, Gawkrödger DJ and English JSC Azathioprine in dermatology a survey of current practice in the UK *Br J Dermatol* 1997;136.351-5
- 32 Younger IR, Harris WS and Colver GB Azathioprine in dermatology *J Am Acad Dermatol* 1991;25 281-6
- 33 Dutz JP and Ho VC Immunosuppressive agents in dermatology *Dermatologic Clinics* 1998;16(2) 235-51
- 34 Buckley DA, Baldwin P and Rogers S Azathioprine in severe adult atopic eczema *Br J Dermatol* 1995;133(suppl 45) 18
- 35 Lear JT, English JSC, Jones P and Smith AG Retrospective review of the use of azathioprine in severe atopic dermatitis *J Am Acad Dermatol* 1996;35(4) 642-3

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN