

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SUBDIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
MEDICINA INTERNA

**ESTUDIO PILOTO COMPARATIVO CONTROLADO SOBRE LA
RESPUESTA CLINICA USANDO TRATAMIENTO ESTANDAR,
VITAMINA D Y PROBIOTICOS VS SOLO EL TRATAMIENTO
ESTANDAR EN DERMATITIS ATOPICA**

TESIS

HJM2037/12R

Para obtener el grado de
Especialista en Medicina Interna

P R E S E N T A

Javier Márquez Villanueva

Asesor (a): Dra. María Isabel Rojo Gutiérrez

Titular del curso: Dr. José Manuel Conde Mercado



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

HOJA DE FIRMAS

JEFE DE ENSEÑANZA:

Dr. Carlos Viveros Contreras

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

Dr. José Manuel Conde Mercado

ASESOR

Dra. María Isabel Rojo Gutiérrez

NUMERO DE REGISTRO DE TESIS

HJM2037/12R

AGRADECIMIENTOS

La fuente para alcanzar las metas, el impulso para seguir adelante a pesar de las adversidades, lo he tenido en mis padres y es para ellos el agradecimiento infinito por todo su apoyo incondicional.

A mis maestros que ocupan un lugar muy especial como fuente de inspiración y ejemplo a seguir por su dedicación y trabajo a favor del aprendizaje.

A mi esposa por su paciencia, tolerancia y apoyo incondicional que me impulsaron a continuar trabajando con dedicación y esfuerzo.

Finalmente a mis amigos y compañeros por hacer del posgrado una etapa de superación profesional y laboral con una convivencia de fraternidad.

Contenido

INTRODUCCION.....	5
HIPOTESIS	13
OBJETIVOS	13
• PRINCIPAL:.....	13
• ESPECIFICOS:.....	13
MATERIALES Y METODOS.....	14
TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACION.....	14
POBLACIÓN	14
CRITERIOS DE SELECCION.....	14
DEFINICION DE LAS VARIABLES	15
TECNOLOGIA USADA Y METODOLOGIA.....	16
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN.	26
CONCLUSIONES.	28
BIBLIOGRAFÍA.....	30
CONSIDERACIONES ETICAS	34
ANEXOS:.....	34
APORTACIÓN SOLICITADAS A LA INSTITUCIÓN PARA EL DESARROLLO DEL PROYECTO	35
GASTO CORRIENTE	35
CONSIDERACIONES FINALES.....	35
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.....	36

**ESTUDIO PILOTO COMPARATIVO CONTROLADO SOBRE LA
RESPUESTA CLINICA USANDO TRATAMIENTO ESTANDAR, VITAMINA D Y
PROBIOTICOS VS SOLO EL TRATAMIENTO ESTANDAR EN DERMATITIS
ATOPICA. Registro HJM 2037/12-R**

INTRODUCCION

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad crónica recurrente, multifactorial, con una incidencia cada vez mayor en el mundo occidental durante los últimos 30 años. La DA se asocia con una disfunción inmunológica, incluyendo defectos en la función de células T (alteración de la relación Th1/Th2-) e IgE mediadora en algunos pacientes. ^{(1; 2) (3)}.

La reciente identificación de las mutaciones de pérdida de función en la filagrina, proteína estructural, como un factor de riesgo muy importante para replicar el eczema, arroja nueva luz sobre los mecanismos de la enfermedad en la patogenia, una enfermedad que hasta ahora había sido en gran parte considerada con etiopatogenia inmunológica principalmente. ^{(5), (6)}.

FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA APARICIÓN DE LA DA

Factores no inmunológicos: Genética. La susceptibilidad genética a padecer atopia se ha ligado al cromosoma 11q13. Distintos estudios demuestran la existencia de un patrón autosómico dominante. ⁽⁸⁾.

Pérdida transepidérmica de agua (TEWL), lo que contribuye a determinar un defecto en la barrera epidérmica.

Alteración en los lípidos cutáneos. Uno de los hechos más interesantes en los enfermos atópicos es la presencia de un déficit sérico enzimático de la 6-desaturasa, que en condiciones normales permite la degradación del ácido linoléico en ácido gammalinolénico y dihidrogammalinolénico que, posteriormente y por acción de la -5-desaturasa, se transformaría en ácido araquidónico. ⁽⁶⁾.

Existe una actividad elevada de la fosfodiesterasa (PDE) del AMPc leucocitario, lo que determina un efecto anormal sobre la respuesta inflamatoria e

inmune y una mayor tendencia a la liberación de histamina por los basófilos y producción de IgE in vitro.⁽⁹⁾

FACTORES INMUNOLOGICOS

Linfocitos T. Los defectos inmunológicos de la DA son múltiples y complejos. Se presenta un aumento de la inmunidad humoral con la subsiguiente depresión de la inmunidad celular. Existe una estimulación de las células B que está representada principalmente con el aumento de la producción de IgE que conlleva a una reacción de hipersensibilidad inmediata tipo I, activación de macrófagos que liberan leucotrienos (B4) y activación de células T que secretan citocinas y provoca liberación de mediadores de la inflamación. Los Th1 median la producción de interleucina-2 (IL-2), interferon gamma (IFN-g) y factor de necrosis tumoral (TNF), activando los macrófagos y favoreciendo la reacción de hipersensibilidad retardada. Los Th2 liberan IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, IL-13, que activan las células B. En situación normal, existe un equilibrio entre ambas subpoblaciones celulares, ya que cada una de ellas actúa ejerciendo una acción inhibitoria sobre la otra. En la DA existe un predominio de las células Th2, por lo que en estos pacientes hay una mayor producción de IL-4 y disminución de IFN-g, lo que desencadena una mayor producción de IgE. Las células de Langerhans se incrementan en la piel lesionada de pacientes, aumentando su actividad determinando una reacción inflamatoria, además de los monocitos, eosinófilos, macrófagos y mastocitos.^{(10) (11) (12) (13)}. Existe una disregulación inmunológica, manifestada por la alteración en las células CD4+ CD25+, las cuales representan una población de T reguladoras, las cuales surgen durante la vida fetal, por lo que desde la lactancia se puede actuar sobre ellas.⁽¹⁴⁾

FACTOR INFECCIOSO

Uno de los más implicados en la patogenia de la DA es el *Staphylococcus Aureus* en el 90% de los casos que produce distintos tipos de exotoxinas que inducen hipersensibilidad tipo I mediada por IgE y actúan como superantígenos que estimulan al complejo mayor de histocompatibilidad clase II, a los macrófagos epidérmicos y a las células de Langerhans para producir IL-1, TNF (Factor de Necrosis tumoral) e IL-2 . Se ha detectado además Ig E contra *Staphylococcus Aureus*.⁽¹⁵⁾.

CUADRO CLINICO

Por una parte hay manifestaciones más o menos constantes derivadas de las características propias de la piel, sequedad, prurito e hiperreactividad, a las cuales, en algún momento, y con intensidad y frecuencia variable, pueden sumarse lesiones más molestas y llamativas, prurigo y eccemas, que exigirán la instauración de un tratamiento concreto y orientado a las características clínicas del brote existente en ese momento.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE DA⁽⁴⁾.

El diagnóstico de la DA se establece a partir de criterios clínicos establecidos por Hanifin y Rajka desde 1983.⁽⁴⁾

CRITERIOS MAYORES

Prurito. Morfología y distribución característica, liquenificación en flexuras en adultos (Afectación cara, flexuras y superficies de extensión en niños y jóvenes, combinación de estos patrones en niños y adultos). Carácter crónico y recidivante. Historia personal o familiar de atopia

CRITERIOS MENORES

Xerosis-Ictiosis/exageración pliegues palmares/queratosis pilar-Reactividad cutánea inmediata (Tipo I) a los test cutáneos-Elevación valores séricos de IgE-Edad precoz de comienzo-Tendencia a infecciones cutáneas y déficit de la

inmunidad celular-Tendencia a dermatitis inespecíficas de pies y manos-Eczema de pezón-Queilitis-Conjuntivitis recidivante-Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan-Queratocono-Catarata subcapsular anterior-Ojeras u oscurecimiento periocular-Palidez facial o eritema en cara-Pitiriasis alba-Pliegues en parte anterior de cuello-Prurito provocado por la sudoración-Intolerancia a la lana y los solventes de las grasas-Acentuación peri folicular-Intolerancia a algunos alimentos-Evolución influenciada por factores ambientales y emocionales-Dermografismo blanco.

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

TRATAMIENTO

El tratamiento de la dermatitis atópica implica una serie de medidas habituales y por otro, un tratamiento cuando se produzca un brote, que a su vez será personalizado y adecuado a las características de las lesiones clínicas presentes en ese momento.

Medidas higiénicas generales

Baños. Es siempre una pregunta obligada si debe y cómo debe bañarse un atópico. Siguiendo las recomendaciones de Hanifin, dependiendo de la intensidad de la enfermedad es preferible el baño, en las formas intensas y pruriginosas, que la ducha, que debe reservarse para las situaciones en que la piel ha mejorado en cuanto a eritema, prurito y descamación; el baño debe darse durante 10 minutos o menos.

Medidas generales. Debe aconsejarse el uso de ropas que no aumenten la sensación de picor y por tanto, deben ser ligeras, no comprimir y a ser posibles no contener fibras ni lana; se recomiendan prendas de algodón y lino.

Educación sanitaria. El enfermo y/o sus familiares deben ser nuestros principales aliados, deben conocer la enfermedad, la necesidad de atenderla de forma conveniente, las posibilidades terapéuticas, y debemos de hacerlos responsables de los cuidados a que deben someter su piel.

Tratamiento tópico, corticoesteroides, su uso está absolutamente recomendado en los pacientes con DA. En su elección hay que considerar la necesidad de emplearlos durante plazos largos de tiempo y por tanto, se deben utilizar los que tengan escasos efectos secundarios. Los corticoides de nueva generación proporcionan buenos resultados, potencia aceptable y tienen una baja absorción.

Terapias antipruriginosas clásicas (lociones de alcanfor, mentol). Pueden ayudar a controlar la sensación de prurito y beneficiar la evolución de la enfermedad. Los antihistamínicos tópicos no deben usarse dada su capacidad sensibilizante.

Tratamiento general

Antihistamínicos. No son suficientes para el tratamiento de la DA, pero sí pueden resultarnos de utilidad como tratamiento complementario. Entre los antihistamínicos de nueva generación la loratadina, terfenadina, deben darse en las situaciones de brote. ⁽¹⁶⁾.

Interferón. El tratamiento con interferon g, a dosis de 5 ug por m² y día durante tres meses proporciona buenos resultados con escasos efectos secundarios.

Ciclosporina. Es sin duda una buena opción en el tratamiento de las formas graves de la DA, pero la recidiva al dejar el tratamiento y los importantes efectos secundarios que puede desencadenar, limitan su empleo. No obstante, su uso, a dosis de 3-5 mg por kg/día, puede proporcionar una rápida mejoría que permite el uso de terapias alternativas menos agresivas. ⁽¹⁷⁾.

Tacrolimus. Es un macrólido hidrofóbico 10-100 veces más activo que la ciclosporina. Su indicación es la profilaxis en el rechazo de órganos y sus efectos secundarios son semejantes, aunque en menor intensidad, a los de la ciclosporina. Su ventaja radica en la posibilidad de su uso tópico ya que la concentración del 0,1% ha demostrado una extraordinaria eficacia en los pacientes con DA.

PROBIÓTICOS: De acuerdo a la definición de la FAO y OMS son microorganismos vivos que administrados en cantidad suficiente ejercen un efecto fisiológico beneficioso en el huésped. Los estudios en animales demuestran que su consumo causa un aumento de citoquinas regulatorias, como IL10 y factor de crecimiento transformante beta (TGFB) a nivel intestinal, y un aumento de la respuesta Th1, disminuyendo la relación de citocinas Th2 /Th1. ^{(18), (19; 20; 21; 12)}

Además de su efecto inmunomodulador en la mucosa intestinal, serían capaces de regular la respuesta alérgica en pacientes atópicos. ^(22; 19) Está demostrado un efecto protector del desarrollo de dermatitis atópica, al administrar probióticos, aumentando los valores de INFg y de IL 10 por las células dendríticas. ⁽²³⁾ Sin embargo sus efectos dependen del tipo de cepa y la dosis utilizada. La dificultad de tomar en cuenta factores de confusión, las diferentes características y potencialidades de los diferentes probióticos, y la comprensión aún insuficiente de cómo probióticos específicos pueden contrarrestar los diferentes tipos de inmunidad, la disfunción en las enfermedades alérgicas en vivo, es algo que está pendiente dilucidar. ^{(22) (24) (25) (26), (27)}. A pesar de las varias permutaciones del medio ambiente, huésped, la cepa probiótica, la enfermedad y el diseño del estudio, se ha verificado la utilidad de probióticos. ⁽²⁴⁾

VITAMINA D : La vitamina D contenida en pescados grasos, salmón, sardinas, arenque, yema de huevo, queso y leche fortificada, actúa en la inmunidad innata y adquirida. Los linfocitos B, T, macrófagos y células dendríticas tienen la capacidad para sintetizarla y además expresan el receptor de vitamina D. Esto otorga a la vitamina D una actividad autocrina y paracrina en la regulación inmunológica. A nivel de inmunidad innata cumple un rol antimicrobiano en respuesta a la injuria, mediada por la expresión de catelicidina y del TLR 2. ⁽²⁸⁾ A nivel de la inmunidad adquirida, el receptor de vitamina D está presente en linfocitos B, T y células dendríticas. Su activación induce una respuesta inmune de tipo tolerogénica, aumentando los linfocitos T reguladores e inhibiendo la respuesta Th1. Se ha demostrado que la activación del receptor de vitamina D por agonistas, participa en la regulación inmunológica a través de linfocitos reguladores CD4+CD25+Foxp3+. Bajos niveles de vitamina D aumentan la hiperreactividad de

linfocitos B, y en forma opuesta, su aporte causa apoptosis de linfocitos B.⁽²⁹⁾ La necesidad de fotoprotección es básica en estos pacientes, y debe considerar la mantención de niveles plasmáticos adecuados de vitamina D. Estudios epidemiológicos demuestran un aumento del déficit de vitamina D en las últimas décadas. Este déficit se ha relacionado con una menor exposición solar, mayor utilización de filtros solares, y una baja ingesta de alimentos que la contienen, como pescados grasos. Actualmente se postula que la vitamina D puede inducir la expresión de catelicidina y ayudar a estimular una respuesta inmune adecuada. El tratamiento tópico con vitamina D3 podría afectar la expresión de catelicidina antibacteriana humana (hCAP18) en DA, con la aplicación de 1,25 (OH) vitamina D3 en áreas de piel lesionales y no lesionales en un subgrupo de pacientes con DA activa, pero no clínicamente infectados. Hay una importante regulación al alza de hCAP18 mRNA en piel lesional así como en la DA no lesional. Así, el tratamiento con la vitamina D3 mejora la producción de hCAP18 en la piel de DA.⁽³⁰⁾

PRONÓSTICO

La variedad en la expresividad, intensidad y extensión de la DA ha hecho necesario establecer parámetros que valoren la gravedad de la enfermedad. En la actualidad, el criterio universalmente aceptado es el llamado SCORAD de las siglas en inglés (*Scoring index of Atopic Dermatitis*), que valora distintos parámetros: extensión de las lesiones y síntomas objetivos y subjetivos; resulta especialmente útil para valoración objetiva y calidad de vida. La evolución de la enfermedad es impredecible, pero en la mayoría de las ocasiones tiende a desaparecer o a mejorar con el paso del tiempo. En estudios recientes se ha demostrado el beneficio de agregar al tratamiento la vitamina D ya que mejora el SCORAD en comparación con el placebo⁽³¹⁾.

DESCRIPCION DE SCORAD.

El sistema de medición de severidad en DA (SCORAD), descrito por el Consensus report of the European task force on atopic dermatitis, en 1993, se basa en la selección de hallazgos clínicos de la DA. El índice consiste en la medición de la extensión de la enfermedad y de la intensidad de seis síntomas objetivos y dos

síntomas subjetivos, la intensidad de cada uno de los seis datos objetivos tiene una gradación en una escala del 0-3. Los dos síntomas subjetivos son medidos en una escala análoga visual del 0-10. La extensión de la enfermedad es determinada por el porcentaje de área comprometida en cada una de las áreas.

HIPOTESIS

La respuesta clínica con el tratamiento estándar adicionado con la vitamina D y los probióticos, es mejor que con el tratamiento estándar solo en DA

OBJETIVOS

- PRINCIPAL:

comparar la respuesta clínica usando tratamiento estándar, vitamina d y probióticos vs solo tratamiento estándar en dermatitis atópica.

- ESPECIFICOS:

Determinar si con el uso de vitamina d y probióticos se disminuye la necesidad de esteroides.

MATERIALES Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACION

Estudio piloto de 30 pacientes, comparativo, controlado.

POBLACIÓN

Población objetivo, pacientes que ingresan al hospital Juárez de México.

Al no contarse con evaluación de SCORAD en pacientes con terapia estándar, previamente, no se calcula el tamaño de muestra.

CRITERIOS DE SELECCION.

-Inclusión

- Ingresar por alguno de los servicios participantes al hospital Juárez de México
- Firmar hoja de consentimiento informado
- Diagnostico de dermatitis atópica reciente o previo, clasificado como SCORAD leve y moderado.

-Criterios de no inclusión:

- Inmunoterapia antígeno especifica actualmente o en los últimos 3 meses.
- Pacientes gestantes, mal apego al tratamiento actual
- Reacción adversa o alergia conocida a probióticos y/o a vitamina D.
- Menores de 6 meses y mayores de 50 años.

-Criterios de eliminación:

- Incumplimiento con el seguimiento durante el estudio
- Retiro voluntario del consentimiento informado
- Embarazo durante el tiempo del protocolo
- Pacientes que por gravedad requieran esteroides sistémicos y otros tratamientos inmunosupresores.

DEFINICION DE LAS VARIABLES

Variables dependientes:

- SCORAD: es un valor numérico que se da a la gravedad de la enfermedad y valora distintos parámetros: como la extensión de las lesiones, síntomas objetivos y subjetivos; resultando en un valor que va del 0-14 leve, del 15-al 39 moderado y del 40 en adelante grave.
- Tratamiento estándar (base): son la medidas iniciales y necesarias realizadas con el propósito de evitar sintomatología, consisten en: baño diario con agua tibia, uso de emoliente tópico y esteroides tópicos de baja potencia, si se requieren.
- Uso de esteroides tópicos: en caso de severidad de las lesiones, se agrega hidrocortisona al 1%, 1 vez al día. Se evaluara el número de días que los requiera en el tratamiento.

Variables independientes:

- Sexo: es el género de cada paciente y puede ser masculino o femenino es una variable de tipo nominal.
- Edad: se define como el número de años cumplidos en el momento de la revisión inicial de cada paciente. Evaluada en años cumplidos y es de tipo ordinal.

TECNOLOGIA USADA Y METODOLOGIA

Método de muestreo: Los pacientes que cumplan los criterios de selección y ninguno de eliminación se repartirán en forma aleatoria en 2 grupos (A) y (B), que también se dividirán por edad de 6 meses a 12 años y de 13 a 50 años, en ambos grupos, que recibirán:

Grupo A

Tratamiento estándar además de Vitamina D a razón de 200 a 800UI que encuentran en presentación de gotas o tabletas de acuerdo a la edad, 6 meses a menos de 13 años 200UI, 13 años o más 800UI. Todos los días de la semana por 12 semanas. Probióticos en presentación de *Bacillus casei* cepa Shirota a razón de 1×10^8 UFC diaria, vía oral, en producto lácteo fermentado, 5 días de la semana por 12 semanas.

Grupo B

Solo el manejo estándar.

En ambos grupos se realizar revisión cada mes con evaluación del apego y medición de SCORAD, durante 3 meses.

Los pacientes que requieran tratamiento con esteroides tópicos por severidad se evaluarán semanalmente, mientras reciban en esteroide.

La distribución se realizará con aleatorización simple con tabla de números. Posteriormente, por estratificación, se analizaron los resultados comparando a los dos grupos por sexo, edad y por SCORAD. Se aplicara la fórmula de sturges:

$$c = 1 + 3.322 * \log N$$

para la distribución de los datos. Se realizarán pruebas de tipo paramétricas con el fin de comparar los grupos, posteriormente pruebas de correlación estadísticas con ambos grupos y tablas cruzadas.

La evaluación clínica se realizará en el consultorio no. 28 de alergología e inmunología clínica, de 8:00 am a 12:00hrs, todos los viernes.

Una vez que termine el seguimiento de 3 meses, los pacientes continuaran con seguimiento por el servicio de alergología e inmunología clínica.

Aleatorización estratificada y simple

Se decidió realizar aleatorización estratificada por el grupo reducido de pacientes, que se dividen en subclases.

Se designaran las siguientes variables para el tratamiento que se otorgara a cada paciente.

A terapia estándar mas vitamina D y probióticos

B terapia estándar

Aleatorización simple:

Se realizó aleatorización simple con table de numerous para obtener una aleatorizacion de los pacientes ingresados.

Se obtienen 15 pacientes para grupo control y 15 para grupo de tratamiento con vitamina D y probioticos.

Aleatorización estratificada: consiste en distribución equivalente por grupos para asegurar la aleatorizacion del grupo pequeño que se tiene.

Distribución por:

-Edad, la edad de 13 años se eligió en base a la dosis de vitamina D que está recomendada para cada uno de estos grupos y que es diferente, 200UI para uno y 800UI para el otro.

-Sexo

-Severidad de la enfermedad

Por lo que una vez teniendo el mismo número de pacientes para cada grupo, se deben realizar agrupaciones de acuerdo a las características mencionadas para una adecuada distribución y asegurar una buena aleatorización estratificada. Se ordena de la siguiente manera:

-Menor de 13 años, Fem. leve B,A ,A,B Moderada B,A,B,A
 Masc. Leve A,B,B ,A Moderada B,A,A,A

-Mayor de 13 años Fem. leve B,A,B Moderada B,B,A,A,B,A
 Masc leve ----- Moderada B,B,A,B,A

Resultaron 7 grupos, 5 de ellos, con igual número para el grupo A y grupo B y 2 más con números desiguales de integrantes en cada uno de ellos.

Se realizaron 2 tablas una con los pacientes objetivo (grupo A) y la otra con el grupo control, ambas con 15 pacientes. En ellas se colocan los datos de interés en este trabajo, que son, edad, SCORAD inicial y final, además si se indico esteroide tópico de baja potencia por corto tiempo.

RESULTADOS

En las tablas se muestran los resultados obtenidos. Grupo de vitamina D y probióticos además de la terapia estándar (tabla 2) grupo de terapia estándar (tabla 3).

Tabla 1

Pacientes tratados con terapia estándar mas vitamina D y probióticos

SEXO	EDAD	SCORAD INICIAL	SCORAD FINAL	TX CON ESTEROIDES
M	20	29	3	NO
M	19	20	8	SI (1 SEMANA)
M	10	7	0	NO
M	8	9	0	NO
M	6	27	3	
M	9	18	0	NO
M	11	15	0	NO
F	22	39	9	SI (10 DIAS)
F	47	18	0	NO
F	21	37	13	SI (1 SEMANA)+
F	2	9	0	NO
F	4	8	0	NO
F	3	39	3	NO
F	10	28	3	NO
F	18	4	0	NO

Tabla 2

Pacientes tratados con terapia estándar únicamente

SEXO	EDAD	SCORAD INICIAL	SCORAD FINAL	TX CON ESTEROIDES
F	23	11	5	NO
F	14	17	9	NO
F	24	31	13	SI (1 SEMANA)
F	20	39	16	SI (1 SEMANA)
F	44	13	4	NO
F	9	36	16	SI (1 SEMANA)
F	7	23	9	SI (1 SEMANA)
F	12	14	9	NO
F	9	14	7	NO
M	47	27	15	NO
M	49	32	16	SI (1 SEMANA)
M	28	26	14	NO
M	12	24	12	SI (SEMANA)
M	3	11	5	NO
M	5	14	17	SI (SEMANA)+

+Pacientes que presentaron recaída y se inicio esteroide tópico por 1 semana.

Los participantes se muestran en la siguiente figura. (figura 1)

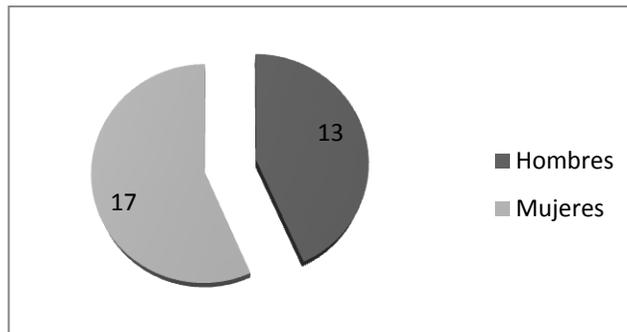


Figura 1

En esta grafica de pastel se muestran los participantes, en tono más claro 56.7% que corresponde a mujeres y en tono oscuro 43.4 % que corresponde a hombres.

La distribución por edades de la población con dermatitis atópica que fue evaluada fue dividida en décadas, el grafico se muestra abajo. (figura 2).

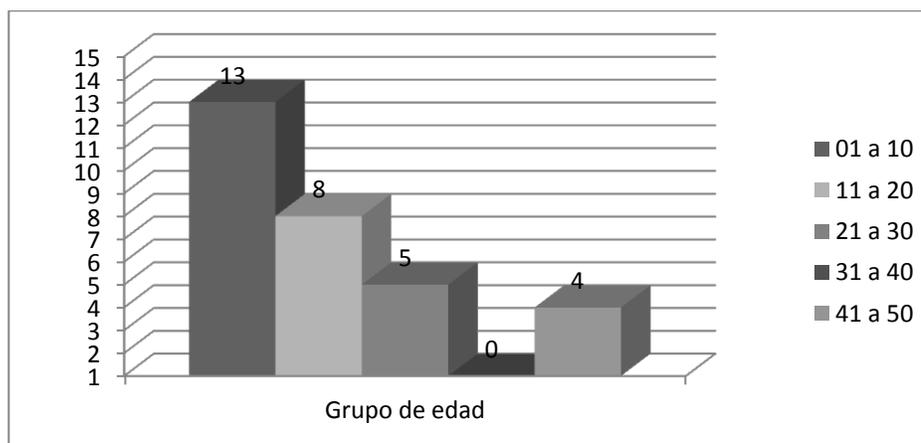


Figura 2

Se observa la distribución por grupos etarios, de izquierda a derecha en las barras, la primera de 0 a 10 años corresponde al 43.3%, de 11 a 20 años corresponde al 26.6%, de 21 a 30 años con el 16.6%, el grupo de 31 a 40 años, sin pacientes y de 41 a 50 años con el 13.3%.

Los Scorad inicial y final en forma global se evaluaron describiendo media, mediana, máximo y mínimo. (figura 4).

Se muestran media, mediana, máximo y mínimo del Scorad 1 (inicial) y Scorad 2 (final). La gran diferencia del máximo y minio inicial se debe a que se incluyen leves y moderados. Se observa disminución de 22 puntos del Scorad máximo inicial respecto del final.

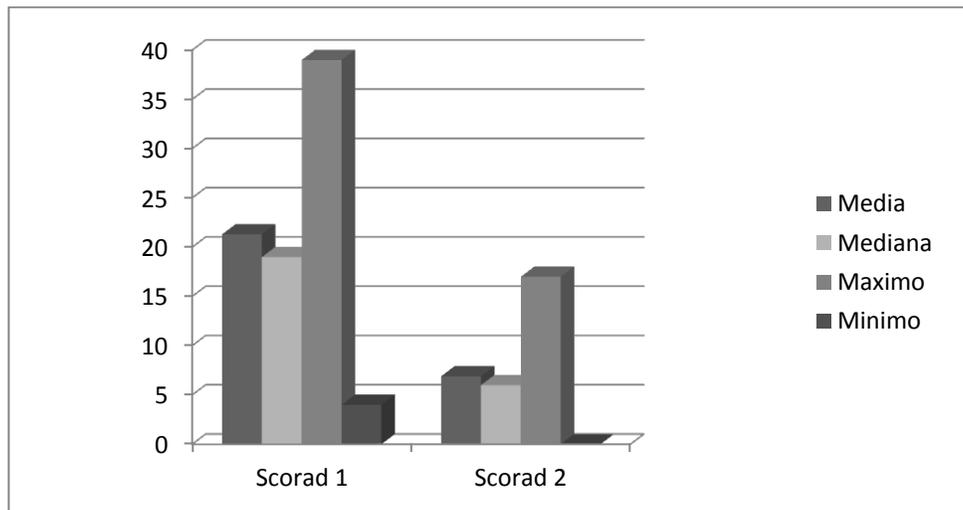


Figura 3.

Se muestran en las barras de lado izquierdo los valores de la media, mediana, máximo y mínimo al iniciar la investigación y de lado derecho los valores finales.

Posteriormente dividimos 2 grupos analizando el Scorad inicial contra el final de cada grupo : grupo A (vitamina. D y probióticos) y grupo B (control), mostrando diferencias significativas en la mejoría de ambos grupos. Con valor de $p= 0.001$ (figura 5).

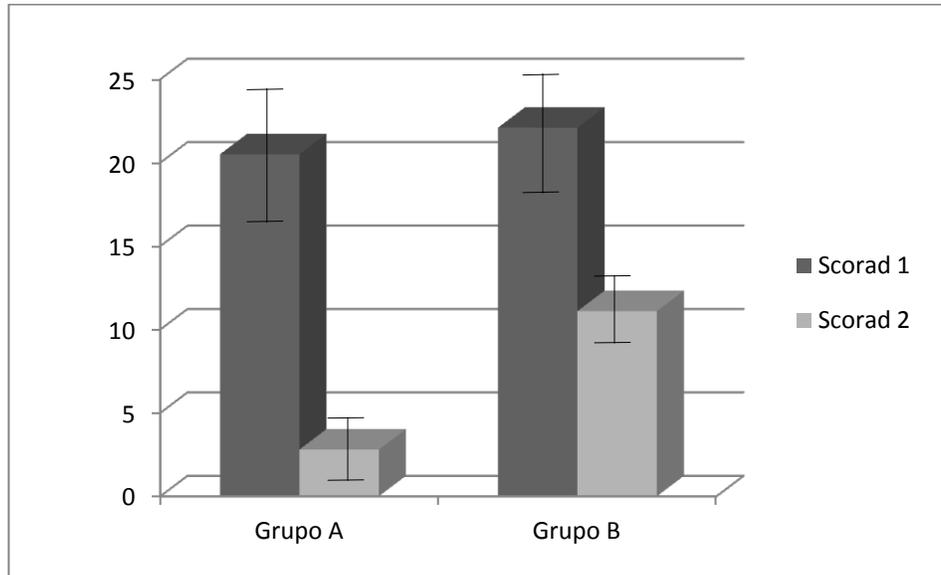


Figura 4

Se muestran los valores donde la barra oscura representa el Scorad inicial y la clara el final para cada grupo presentando $p < 0.001$ en cada grupo.

Al medir las diferencias entre el scorad inicial contra el final para cada grupo encontramos que el grupo manejado con vitamina D y probióticos tuvieron mayor diferencia que el grupo control. Con una $p= 0.036$ (figura 6)

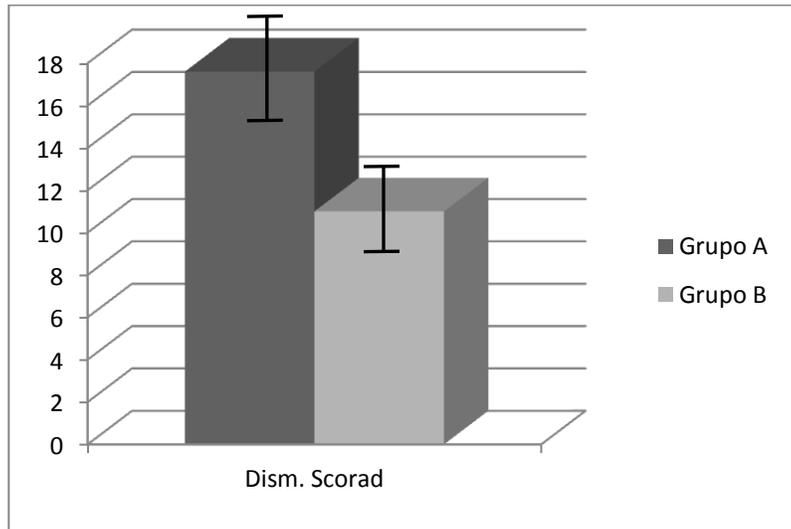


Figura 5

En las barras se ilustra la diferencia entre el grupo A (Vitamina D y probióticos, mas terapia estandar) y grupo B (terapia estandar). Las líneas verticales muestran las desviaciones estandar.

A través de la prueba ANOVA de una vía comparamos las diferencias entre el Scord 1 vs el Scord 2, divididos en dos grupos: el primero sin uso de esteroides descrito como grupo 0 y el segundo con uso de esteroides descrito como grupo 1, demostrando que ambos grupos se comportaron igual, con valor de p de 0.125, no significativa. Lo que se traduce en que los esteroides no intervienen en los resultados favorables para uno u otro grupo, ya que las mejorías de ambos grupos fueron similares.

Finalmente se compararon los grupos A y B divididos de acuerdo a severidad, tanto inicial como la final, encontrándose una disminución en todos los grupos estudiados, siendo mayor en el grupo de Scorad moderado del grupo A que corresponde a pacientes con vitamina d y probióticos. (Figura 7).

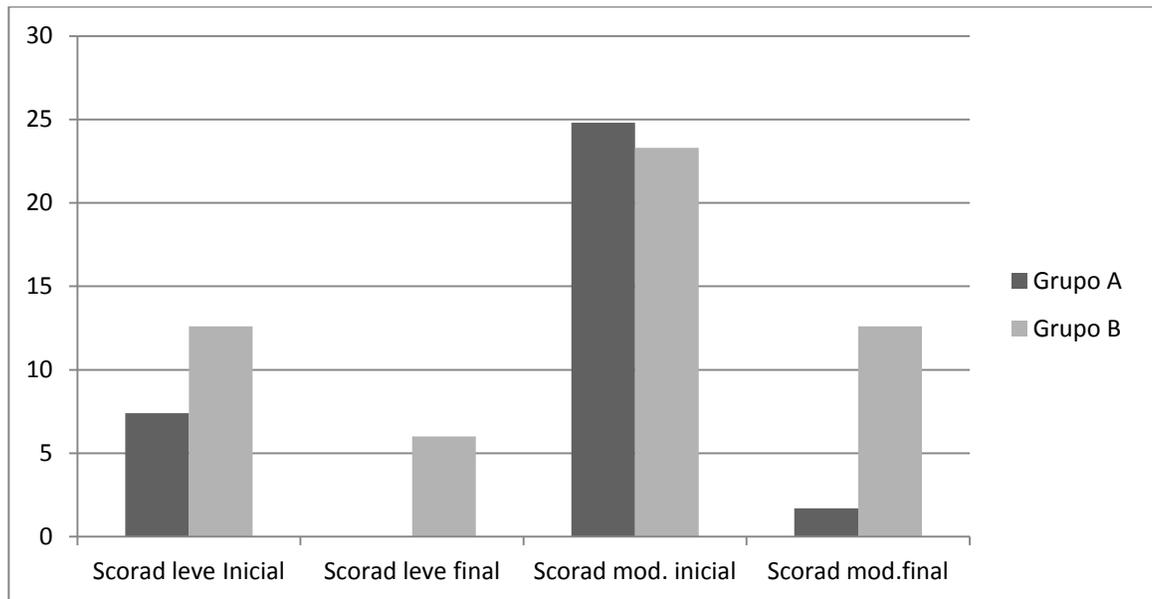


Figura 6

En la grafica se describen dos grupos A y B de acuerdo a la severidad, la cual fue dividida en leve y moderada. Comparando el scorad inicial contra el final para cada grupo.

DISCUSIÓN.

En total evaluamos 30 pacientes todos con diagnóstico de dermatitis atópica, que estuvieron divididos en 2 grupos de 15 integrantes cada uno. Se ingresaron de acuerdo a la severidad en el grupo de leve y moderado, 5 en el primer grupo y 10 para el segundo. Los pacientes bajo tratamiento de Vitamina D y probióticos además de la terapia estándar ingresaron en el grupo A. Mientras que el grupo control fue el grupo B, el cual solo llevaba la terapia estándar.

Ingresaron más mujeres que hombres, que puede deberse a que la población hospitalaria así se comporta, sin embargo la población de hombres y mujeres fue casi igual en todos los grupos etarios excepto en las mujeres de 21-30 que aparentemente fueron más frecuentes que los hombres, sin embargo en forma global estas diferencias no son representativas. La mejoría clínica se observó en ambos grupos, tanto con vitamina D, probióticos más terapia estándar (A), como en el grupo de terapia estándar únicamente (B), que es lo que ocurre en condiciones normales y que también se ha reportado en la mayoría de trabajos. Sin embargo la mejoría fue mayor en el grupo A, que en el B, lo que nos indica que el aplicar vitamina D y probióticos aumenta la mejoría clínica, esto es similar a lo reportado en los trabajos enfocados en el papel inmunorregulador de la vitamina D y de los probióticos.

Diversos estudios realizados en base al papel que juega la vitamina D en la inmunopatogénesis, avalan el uso de la misma en enfermedades dermatológicas alérgicas, entre los efectos conocidos son la inhibición de las células de las células TH1, TH17 y estimulación de las células T reguladores, con disminución de la IgE.

Los estudios que podemos citar son los siguientes:

-Oren et. al. 2008, existe un incremento de probabilidades de padecer DA en pacientes obesos con déficit de vitamina D.

-Peroni et. al. 2011, una serie de 37 niños mostro una correlación inversa entre los niveles de vitamina D y el puntaje Scorad.

-Javanbakt M. G. et. al. La vitamina D sola o acompañada de vitamina E mostro mejoría en el Scorad comparada contra el placebo.

Todos los estudios se realizaron en la mayoría de población pediátrica, incluso en madres gestantes, donde la deficiencia de vitamina D se asocio con riesgo incrementado de tener un hijo con DA. Las dosis utilizadas son también son comunes en todas ellas siendo de 200 a 800UI. Además los datos que mostramos en estas revisiones son congruentes con los resultados que obtuvimos en este trabajo, donde se muestra mayor diferencia en la mejoría clínica entre los pacientes que si recibieron la vitamina D y los probióticos.

Lo que nos lleva a sugerir el instituir esta terapia como la nueva terapia estándar para los pacientes con dermatitis atópica leve y moderada.

Sobre los probióticos, es bien sabido que el criterio de un aditivo de este tipo incluye que la cepa sea de origen humano, sea segura para el uso humano, estable en ácido y bilis, y que se adhiera a la mucosa intestinal. Los géneros más frecuentemente usados que cumplen estos criterios son *Lactobacilli* y *bífido* bacterias. Algunos estudios se han realizando utilizando *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus GG* y *Bifidobacteria lactis BB12*, que han demostrado prevención de casos de DA en un 50% cuando la madre ingiere probióticos durante el embarazo y el lactante también los recibe durante los primeros 6 meses de vida. En revisiones de Pubmed, EMBASE, biblioteca Cochrane, los resultados fueron que en infantes y adultos, se vio disminución de casi 10% en la presencia de DA, contra quien no los usaba y disminución del Scorad, tal y como se encontró en este trabajo. Los probioticos que utilizamos fueron *Lactobacillus casei Shirota*, que es resistente en jugos gástricos y biliares, a dosis de 8×10^9 .

CONCLUSIONES.

Los pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica crónica, tienen episodios de remisión y agudización del eccema, por lo que el tratamiento debe estar orientado a revertir el proceso agudo y evitar las recidivas. El tratamiento estandarizado actualmente consiste en los cuidados generales de la piel, utilizar emolientes, esteroide de baja potencia, si así lo requiere. El tratamiento que proponemos en este trabajo es agregar a este manejo el uso de inmunorreguladores, como se ha demostrado que son tanto la vitamina D como los probióticos.

De los 30 pacientes ingresados y aleatorizados, se dividieron en dos grupos iniciales, el primer grupo(A), que recibió el tratamiento con vitamina D y probióticos y el segundo grupo(B) que no lo recibió, siendo este el grupo control sin intervención. Después de evaluarlos por un periodo de 12 semanas con el tratamiento propuesto encontramos que el grupo A tuvo mejor evolución clínica demostrada por Scrad que los pacientes del grupo B que solo recibieron el tratamiento convencional..

Este estudio demostró que la vitamina D y los probióticos mejoran la respuesta clínica observada ante el tratamiento convencional. Por lo que debería continuarse investigando el efecto inmunológico de estos factores y así instituirse dicho manejo en forma estándar.

Hasta la fecha existen estudios a favor de que, tanto la vitamina D como los probióticos estimulen la producción de células T reguladoras en pacientes con dermatitis atópica, sin embargo también hay revisiones sobre la vitamina D, que induce la aparición de atopia en infantes menores de 6 meses que recibieron ese tratamiento. La vitamina D y los probióticos influyen sobre la respuesta TH1 y TH2, al usarse en pacientes con enfermedades alérgicas e inmunológicas. Está demostrado que pacientes con DA tienen mejoría clínica y disminución de citocinas proinflamatorias. Además en las fuentes revisadas, no se han reportado efectos adversos o indeseables al usar la vitamina y probióticos a la dosis propuesta. Los pacientes con DA tendrían un mejor control de su enfermedad agregando a su tratamiento de base, tanto vitamina D, como probióticos, que se vería reflejado tanto en los signos objetivos, como en su calidad de vida, reduciendo la necesidad agregar al tratamiento más medicamentos, que

incrementan los efectos secundarios, y resultando en disminución de las complicaciones, reducción del costo y sinterizando el efecto de la inmunoterapia.

En cuanto al área de medicina interna, es relevante, ya que los pacientes que inician con DA en la infancia, cursan con ella por un largo tiempo, con periodos de remisión y actividad de la enfermedad, hasta el momento no se habían utilizado como terapia combinada, por lo que resulta de mucho interés en el tratamiento de esta entidad. En nuestra población será de muy buen impacto, ya que el tratamiento es accesible, fácil de administrar y se podrá disminuir el empleo de otros fármacos que tiene efectos secundarios deletéreos, como los esteroides. Lo anterior no solo beneficiaría a nuestra población hospitalaria, sino a la población atópica en general.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moreno Giménez J C. Dermatitis atópica. *Alergol Inmunol Clin*, s.l. : 2000, Vol. 15. 279-295.
2. Tanaka, A., et al. Oral supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 prevents development of atopic dermatitis in NC/NgaTnd mice possibly by modulating local production of IFN-gamma. *Exp Dermatol*, s.l. : 2009, Vol. 18(12) . 1022-1027.
3. Bondevik Bjørn E, Dotterud Lars K. Open trial of supplements of omega 3 and 6 fatty acids, vitamins and minerals in atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Treatment*, s.l. : 2006, Vol. 17. 82–85.
4. Hanifin and Rajka,. 1980 diagnosis of ad was based on the criteria proposed by hanifin and rajka for the criteria to assess the severity of ad, scorad (scoringatopic dermatitis). *Experimental and Molecular Medicine*, s.l. : 2008, Vols. 40, no. 6. 677-685.
5. O'Regan M Graine, Sandilands Aileen, McLean Irwin, et. al. Filaggrin in atopic dermatitis. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*, s.l. : 2009, Vols. 122, 4. 689-93.
6. Won Kon Kim Hyang-Ran Hwang, et al. Glycoproteomic analysis of plasma from patients with atopicdermatitis: CD5L and ApoE as potential biomarkers. *Experimental and molecular medicine*, s.l. : 2008, Vol. 40 No. 6. 677-685.
7. Braconi Daniela, Bernardin Guiliai, Santucci Analisa. Post-genomics and skin inflammation. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation*, s.l. : 2010, Vol. 2010. 1-12.
8. Barnes Kathleen C. Update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009:. *J Allergy Clin Immunol*, s.l. : 2010, Vol. 125(1). 16–31.
9. Van den Oord Rosanne. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis research. *Allergy and Respiratory Research, BMJ*, s.l. : 2009, Vol. 339. 1-12.

10. Novak Natalija, Bieber Thomas, Leung Donald Y M, et. al. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, s.l. : 2003, Vol. 112. 128-139.
11. Grewe Markus, Bruijnzeel-Koomen, Schöpf Erwin,8. A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. Elsevier Science, s.l. : 1998, Vols. 19, no. 8. 329-331.
12. González Parias J. L., Duque Giraldo Victoria E., Velásquez-Lopera Maragarita. FOXP3: Controlador maestro de la generación y función de las células reguladoras naturales. Inmunología, s.l. : 2010, Vol. 29 / Núm 2/. 74-84..
13. Adorni Luciano,. Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting allograft rejection and autoimmune diseases. Kidney International, s.l. : 2004, Vol. 65. 1538.
14. Edwards, John D., Lechler Wan Fai Ng Isaacs and Robert ,et. al. Human CD4+CD25+ cells: a naturally occurring population of regulatory T cells. Blood, s.l. : 2001, Vol. 98. 2736-2744..
15. Toshiaki Kawakami, Tomoaki Ando, Miho Kimura, et al. Mast cells in atopic dermatitis. Curr Opin Immunol., s.l. : 2009, Vol. 21 (6). 666–678.
16. BallonaR, BallonaC. Dermatitis atópica. Folia dermatol., s.l. : 2004, Vol. 15(1). 40-48.
17. Laguna Argente Cecilia, Vilata Corel Juan Jose,. Dermatitis atópica en el adulto. Med cutan Iber., s.l. : 2006, Vol. 34(1). 5-10.
18. Woo, S.I., et al.,. Effect of Lactobacillus sakei supplementation in children with atopic eczema-dermatitis syndrome. . Ann Allergy Asthma Immunol, s.l. : 2010, Vol. 104(4). 343-8.
19. Weston, S., et al.,. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. Arch Dis Child, s.l. : 2005, Vol. 90(9). 892-7.

20. Nermes, M., et. al. Interaction of orally administered *Lactobacillus rhamnosus* GG with skin and gut microbiota and humoral immunity in infants with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*, s.l. : 2010, Vol. 41(3). 370-7.
21. Benjamin Kligler Andreas Cohrssen. Probiotics. *Am Fam Physician*, s.l. : 2008, Vol. 78(9). 1073-1078.
22. Kalliomaki Marko, Jean-Michel Antoine, Udo Herz, et. al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of allergic diseases by probiotics. *Journal Nutrition*, s.l. : 2010, Vol. 140. 713-721.
23. Gerasimov, S.V., et al. Probiotic supplement reduces atopic dermatitis in preschool children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Am J Clin Dermatol*. 11(5): p. 351-61., s.l. : 2010, Vol. 11(5). 351-61.
24. Lee J., D. Seto and L. Bielory. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, s.l. : 2008, Vol. 121(1). 116-121.
25. Taylor A.L., Dunstan J. A.Prescott S. L.,. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, s.l. : 2007, Vol. 119(1). 184-191.
26. Shafiei, A., et al. Synbiotics could not reduce the scoring of childhood atopic dermatitis (SCORAD): a randomized double blind placebo-controlled trial. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, s.l. : 2011, Vol. 10(1). 21-8.
27. Madsen Karen,. Probiotics and the Immune Response . *J Clin Gastroenterol*, s.l. : 2006, Vol. 40. 232-234.
28. Hata Tissa R., Kotol Paul, Jackson Michell, et. al. . Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol*, s.l. : 2008, Vol. 122(4). 829-831.

29. Searing D.A., D.Y. Leung, . Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*, s.l. : 2010, Vol. 30(3). 397-409.
30. Schoderl Jens M. Antimicrobial Peptides in healthy skin atopic dermatitis. *Allergology internacional*, s.l. : 2011, Vol. 60(1). 1-8.
31. Benson, A. A. et. al. The role of vitamin D en the imunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy (European journa of allergy and clinical immunology)*. : 2012, vol 67. 296-301.

CONSIDERACIONES ETICAS

ANEXOS:

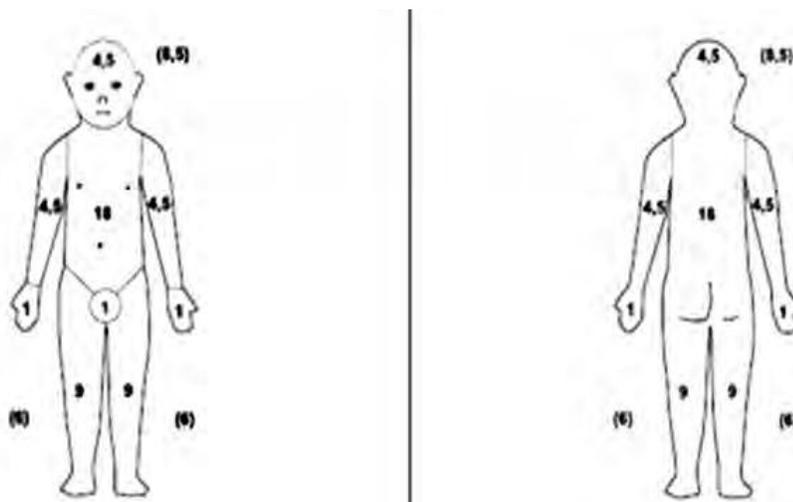
SCORAD Index es calculado de acuerdo a una fórmula matemática la cual proporcionalmente integra los tres tipos de información:

Extensión (A)

Intensidad de los seis síntomas objetivos (B)

Intensidad de los dos síntomas subjetivos (C)

Para la medición de la extensión (A): cada área del cuerpo es medida como porcentaje de la superficie comprometida, del 0 al 100%, de acuerdo a los valores en la siguiente figura:



Posteriormente se calcula el área total tomando en cuenta la regla de los nueve y tomando en cuenta que una palma del paciente representa el 1% de la superficie corporal.

En la intensidad de los síntomas objetivos (B): se determina el eritema, edema, pápulas/ costras, excoriación, liquenificación y resequedad, calculándose en un rango de: 0 ausencia, 1 leve, 2 moderado, 3 severo, con un contaje total que puede variar de 0 a 18.

Los síntomas subjetivos (C): se evalúan del 0 al 10 tomando en cuenta los tres últimos días considerando el prurito y la pérdida de sueño (insomnio). Con estas

tres variables se obtiene el SCORAD con la fórmula: SCORAD Index:
 $A/5+7xB/2+C$

APORTACIÓN SOLICITADAS A LA INSTITUCIÓN PARA EL DESARROLLO DEL PROYECTO

GASTO CORRIENTE

No se requiere, solo el uso de papelería para realizar las valoraciones clínicas.

CONSIDERACIONES FINALES.

Es obligación del investigador responsable enviar avances del proyecto (por escrito), cada tres meses al Área de Registro de Protocolo y Seguimiento en la Dirección de Investigación, además de anexar copia de constancia si se presenta el proyecto en congresos o foros nacionales e internacionales.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS



SCORAD

Nombre	
Fecha de nacimiento	
Fecha de ingreso	

Medico que atendió			
Uso de esteroides	SI	NO	
Potencia	BAJA	MEDIA	ALTA
Tiempo de uso			
No. De recaídas			

A

B Intensidad

Extensión

Área	
Porcentaje	

Criterio		
Eritema		
Edema		Intensidad
Costra	0	Ninguno
Excoriación	1	Leve
Liquenificación	2	Moderado
Eccema	3	Severo

SCORAD A/5 + 7B + 2 + C

C

Sintomas subjetivos	
Prurito (0/10)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 10
Pérdida de sueño (0/10)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 10

Tratamiento
Observaciones