UNIVERSIDAD NACIONAL

AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

# *DERMATITIS ATÓPICA TRATADA CON UN ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI IgE: UN ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO*

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA*:*

DRA. AMANDA BEATRIZ NÚÑEZ PICHARDO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD:

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

ASESOR DE TESIS:
DR. JAVIER GOMEZ VERA

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
131.2012

2012

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**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.

_____

DR. FÉLIX OCTAVIO MARTINEZ ALACALÁ
COORDINADOR DE CCAPADESI

_____

DR. GUILEBALDO PATIÑO CARRANZA.
JEFE DE ENSEÑANZA

_____

DRA.MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

_____

DR. JAVIER GOMEZ VERA
TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

_____

DR. JAVIER GOMEZ VERA
ASESOR DE TESIS

**AGRADECIMIENTOS**

**A MIS PADRES**, quienes son mi gran ejemplo a seguir, de los cuales he recibido amor, educación, enseñanzas de vida y sobre todo siempre su apoyo incondicional y sin los cuales no hubiera llegado a ser lo que hoy soy, para ellos mi absoluto respeto, agradecimiento, mi mas profundo amor y toda la admiración del mundo, los amo.

**A MIS HERMANOS**, a quienes adoro y se que siempre estarán ahí para amarme y apoyarme en todo, saben que es totalmente reciproco.

**A MIS PROFESORES**, de los que he aprendido tantas cosas, y que sin duda, gran parte de lo que hoy soy como Médico se los debo a Ustedes, toda mi admiración y respeto, gracias por todas sus enseñanzas, nunca los olvidaré.

**A MIS ASESORES,** por la paciencia, tolerancia y todo el tiempo invertido en este trabajo, gracias por su apoyo siempre.

**A MIS COMPAÑERAS Y AMIGAS,** gracias por compartir este viaje en el maravilloso mundo de la alergia, sin duda alguna no hubiera sido lo mismo sin ustedes, las quiero niñas.

**A MIS PACIENTES,** a los que agradezco infinitamente por dejarnos aprender todos los días de Ustedes, depositando en nuestras manos su salud y en muchas ocasiones su vida misma. Gracias por ser el mejor libro que pueda existir.

**GRACIAS**

**ÍNDICE**


1. RESUMEN
2. ABSTRACT
3. INTRODUCCIÓN
4. MARCO TEÓRICO
5. HIPÓTESIS
6. OBJETIVOS
7. MATERIAL Y MÉTODOS
8. .DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO
9. RESULTADOS
10. DISCUSIÓN
11. CONCLUSIÓN
12. ANEXOS
13. REFERENCIAS BICLIOGRÁFICAS

**DERMATITIS ATÓPICA TRATADA CON UN ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI IgE: UN ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO**


**Resumen**

**Introducción:** La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente de la piel que afecta predominantemente en la niñez. El tratamiento convencional en muchas ocasiones no logra un adecuado control. El omalizumab ha sido utilizado recientemente en dermatitis atópica con resultados aun conflictuantes.

**Objetivo:** Evaluar la severidad y mejoría de la calidad de vida en pacientes con dermatitis atópica tratada con un anticuerpo monoclonal anti IgE así como la expresión de factores de transcripción Th1/Th2 (T-bet/GATA3) en pacientes tratados antes y después del tratamiento.

**Material y Métodos:** Estudio clínico, prospectivo, longitudinal, que incluyó pacientes con dermatitis atópica moderada a severa, de ambos sexos, mayores de 6 años que fueron asignados a recibir terapia convencional más omalizumab o placebo. Al inicio se realizo historia clínica completa, se tomaron niveles de IgE sérica y BH así como muestra de sangre venosa para determinación de GATA-3 Y T-bet antes y después del tratamiento. Cuestionario de calidad de vida así como puntaje SCORAD fueron evaluados mensualmente durante 6 meses.

**Resultados:** Se incluyeron 23 apacientes, 13 (56.5%) mujeres y 10 (43.5) hombres. El grupo de tratamiento incluyo 17 pacientes y 6 en el grupo control. Al inicio la media del puntaje SCORAD fue de 45.9 puntos, DLQI de 9.36 puntos y niveles de IgE sérica de 1670 IU/ml. Se mostro una disminución en el puntaje de SCORAD en los pacientes tratados con omalizumab ($P<0.000$) así como en los síntomas subjetivos ($P<0.000$) en comparación con el grupo control que no mostro diferencia ($P=0.78$ y $P=0.11$ respectivamente). La disminución en el DLQI se observo en ambos grupos, aunque fue mas marcada en el grupo de tratamiento ($P<0.00$). Se logro medición de GATA-3 Y T-bet en 7 pacientes, de los cuales 4 mostraron incremento de ambos, 2 disminución y 1 paciente con disminución de GATA-3 e incremento de T-bet. En 5 de los 7 pacientes hubo predominio de T-bet, sin embargo no hubo diferencias estadísticamente significativas al correlacionarlos con los parámetros clínicos.

**Conclusiones:** El omalizumab es un medicamento eficaz en la dermatitis atópica disminuyendo su severidad así como mejorando la calidad de vida estos pacientes. Se observan modificaciones en los factores de transcripción con el uso del omalizumab sin embargo es necesario más estudios para determinar su relevancia clínica.



**Palabras clave: dermatitis atópica, SCORAD, DLQI, GATA-3, T-bet, omalizumab**

**ATOPIC DERMATITIS TREATED WITH A MONOCLONAL ANTIBODY TO IgE: A CONTROLLED CLINICAL TRIAL**


**Summary**

**Introduction:** Atopic dermatitis is a chronic inflammatory disease and recurrent skin affecting predominantly in childhood. Conventional treatment often fails to adequately control. Omalizumab has been used recently in atopic dermatitis even inconclusive results.

**Objective:** To assess the severity and improved quality of life in patients with atopic dermatitis treated with a monoclonal anti-IgE and the expression of Th1/Th2 transcription factors (Tbet/GATA3) in patients before and after treatment.

**Material and Methods:** A clinical, prospective, longitudinal, involving patients with moderate to severe atopic dermatitis, of both sexes, aged 6 years who were assigned to receive conventional therapy plus omalizumab or placebo. Initially it was a complete clinical history were taken and serum IgE levels and BH venous blood sample for determination of GATA-3 and T-bet before and after treatment. Quality of Life Questionnaire and SCORAD scores were evaluated monthly for 6 months.

**Results:** We included 23 apacientes, 13 (56.5%) women and 10 (43.5) men. The treatment group included 17 patients and the control group 6. Initially the mean SCORAD score was 45.9 points, 9.36 points and DLQI of serum IgE levels of 1670 IU / ml. It showed a decrease in the SCORAD score in patients treated with omalizumab (P <0.000) as well as subjective symptoms (P <0.000) compared with the control group showed no difference (P = 0.78 and P = 0.11 respectively ). The decrease in DLQI was observed in both groups, but was most pronounced in the treatment group (P <0.00). Measurement was achieved GATA-3 and T-bet in seven patients, of which 4 showed both increased, 2 decreased and 1 patient with decreased GATA-3 and T-bet increase. In 5 of the 7 patients had a predominance of T-bet, however there were no statistically significant differences correlate with clinical parameters.

**Conclusions:** Omalizumab is effective medication in reducing atopic dermatitis severity and improving the quality of life of these patients. Observed changes in transcription factors with the use of omalizumab however more research is needed to determine its clinical relevance.



**Keywords: Atopic dermatitis, SCORAD, DLQI, GATA-3, T-bet, omalizumab**

## INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica es la enfermedad dermatológica inflamatoria crónica más común en la infancia, caracterizada por intenso prurito y frecuentes infecciones cutáneas, llegando a afectar su calidad de vida (1). Se ha reportado un trastorno de la barrera epidérmica que culmina en xerosis y sensibilización mediada por IgE a alimentos y alérgenos ambientales (2).

## EPIDEMIOLOGÍA

Su prevalencia mundial se sitúa entre el 2 y el 20%. Un 15 a 30% de los niños y un 2 a 10% de los adultos son afectados. Un 45% de todos los casos de dermatitis atópica inician dentro de los primeros 6 meses de vida, 60% durante el primer año de vida y 85% inician antes de los 5 años de edad. Hasta un 70% de estos niños tienen remisión espontánea antes de la adolescencia. Sin embargo un numero sustancial de pacientes también puede iniciar en la edad adulta (dermatitis atópica de inicio tardío) (2).

Recientes datos derivados del International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), para estimar la prevalencia de dermatitis atópica mediante cuestionarios validados por historia médica y examen físico, y que incluyo más de 100 países y un total de 1,187,496 niños, mostraron una prevalencia de la dermatitis atópica cada vez mayor en la mayoría de los países, esto probablemente asociado a un incremento de las enfermedades alérgicas, durante las últimas 3 décadas (3,4).

En una población de los Estados Unidos basada en este estudio, la prevalencia de eccema entre los niños de 5 a 9 años de edad fue estimada en 17.2%. Shultz Larsen, en Dinamarca demostraron un tasa de incidencia acumulada de 12% en gemelos nacidos entre 1975 y 1979 comparados con una tasa de 3% entre gemelos nacidos entre 1960 y 1964. En un estudio en Japón, los autores realizaron exámenes de la piel en vez de confiar en los cuestionarios para evaluar la prevalencia de la dermatitis atópica en la niñez y adolescencia. Mas de 7000 pacientes fueron examinados y la dermatitis atópica fue documentada en 24% de niños entre 5 a 6 años de edad, 19% entre los 7 a 9 años, 15% entre los 10 a 12%, 14% entre 13 a 15 años y 11% entre los de 16 a 18 años de edad. La prevalencia de la dermatitis atópica en niños de 9 a 12 años de edad fue 2 veces mayor que en niños de edad similar examinados 20 años antes y para los adolescentes mayores de 18 años de edad fue 5 veces mayor. Recientemente, niños de primer grado (6 a 7 años de edad) y de 6to grado (11 a 12 años de edad) fueron examinados por dermatólogos en 8 prefecturas de Japón, seleccionados al azar de áreas urbanas y rurales. La prevalencia de la Dermatitis atópica fue de 11.2% en 23,719 niños. 74% de los pacientes fueron clasificados como dermatitis leve, 24% como Dermatitis moderada, y 1.6% como dermatitis severa (5).

En Latinoamérica, con ayuda de la encuesta ISAAC se ha registrado una incidencia de dermatitis atópica de 3.7% en México y 11.4% en Paraguay con una media de 7.2% en niños de 6 a 14 años de edad (6).

## ETIOPATOGENIA

La dermatitis atópica es una enfermedad multifactorial y resulta de la interacción de factores genéticos, factores ambientales, defectos en la función de barrera, susceptibilidad a infecciones cutáneas y factores inmunológicos (7).

Se ha demostrado que los factores genéticos tienen un claro papel en el desarrollo de la DA. Aproximadamente el 70% de los pacientes tienen antecedentes familiares de atopia. Además

se ha observado un nivel de concordancia de la DA en gemelos idénticos y en gemelos no idénticos que, comparado con la población general es de 7 y 3 veces respectivamente. Se han asociado varios polimorfismos genéticos que implican defectos en la barrera epitelial y en las funciones inmunes. Se han encontrado variaciones genéticas en el complejo de diferenciación epidérmico (CDE) del cromosoma 1q21. El CDE codifica un grupo de genes como las proteínas filagrina, involucrina, loricrina y S-100 que son cruciales en las funciones epidérmicas. Además se han asociado con la dermatitis atópica dos mutaciones con perdida de la funcionalidad del gen de la filagrina. También se han relacionado polimorfismos en el cromosoma 5q31 que contienen un grupo de genes de las citocinas de los linfocitos T cooperadores, como la IL-4, IL-5 y la IL-13 (1).

Con respecto a la alteración de la función de barrera, además se produce una disminución en el estrato córneo de la cantidad de ceramidas debido a una expresión anómala de la enzima esfingomielindeacilasa, por otra parte la flora bacteriana de la piel atópica secreta la enzima ceramidasa que metaboliza la ceramida a esfingomielina y ácidos grasos ocasionado pérdida del agua transepidérmica.

En cuanto a los factores ambientales, se ha hablado de la teoría de la Higiene, según la cual la excesiva higiene durante la infancia asociada al uso de antibióticos antes de los 2 años de edad favorecería la respuesta Th2 (7). Por otro lado, se ha señalado que hasta un 80% de los pacientes con dermatitis atópica presentan asma y/o rinoconjuntivitis de origen extrínseco. En recientes estudios se ha subdividido a la dermatitis atópica en extrínseca e intrínseca en función de la sensibilización a diferentes alérgenos por un mecanismo tipo I. Asimismo también se observan exacerbaciones estacionales de la dermatitis atópica en algunos pacientes alérgicos a polen (8)

Con respecto a la disfunción frente a la infección, la presencia de Staphylococcus aureus en la piel atópica es casi constante y constituye una de las características de la dermatitis atópica. Alrededor del 90% de las lesiones en fase de liquenificación, están colonizadas por estafilococo, pero también se encuentra en extensas zonas de piel sana. Existen estudios que afirman que la actuación como superantígeno de las enterotoxinas del estafilococo agravan y mantienen la cronicidad de las lesiones (8).

Dentro de las anormalidades inmunológicas se encuentran: síntesis incrementada de IgE, niveles elevados de IgE especifica a múltiples alérgenos, incluyendo alimentos, aeroalergenos, microorganismos y enterotoxinas; mayor expresión de CD23 en las células B y monocitos; mayor expresión del receptor de alta afinidad para la IgE (FcεRI) en las células presentadoras de antígeno en la piel; niveles elevados de quimiocinas atrayentes de células T; secreción incrementada de IL-4, IL-5 e IL-13 por las células Th2; secreción disminuida de IFNγ por las células Th1; disminución en la actividad inmunosupresora de las células T reguladoras CD4+ CD25+; secreción disminuida de péptidos antimicrobianos por los queratinocitos; niveles elevados de AMPc con elevación de IL-10 y PgE2 (5).

**CLÍNICA**

La dermatitis atópica no tiene lesiones en piel patognomónicas. Las lesiones son de tipo eccematosas que incluyen: eritema, papula, exudación, costra y descamación, con prurito intenso y rascado secundario que llevan a excoriación, liquenificación y sobreinfección de las mismas (9).

La edad de aparición fluctúa entre los 2 y 6 meses de vida pero puede aparecer a cualquier edad siendo el prurito el síntoma característico.

Existen 3 fases principales: fase del lactante, de la niñez y del adulto.

**Fase del lactante**

Se presenta desde el tercer mes de vida hasta los 8 meses. Las lesiones afectan habitualmente la cara, principalmente en mejillas, región frontal y mentón. Puede afectar brazos y piernas en su superficie externa. En el tronco involucra la cara anterior del tórax. La región del pañal por lo general no esta comprometida. Las lesiones son placas mal delimitadas con eritema difuso, escamas blanquecinas finas, huellas de rascado con costras hemáticas que suelen acompañarse de exudado seroso. Un tercio de los casos se resuelve cerca de los 18 meses de edad, el resto pasa a la fase de la niñez.

**Fase de la niñez**

Comprende de los 18 años en adelante, afectando los huecos antecubital y poplíteo, pantorrillas, muñecas y tobillos, cuello, párpados, pliegues retroauriculares y axilas. En esta etapa hay un intenso prurito, rascado e irritación que determina trastornos del sueño, liquenificación e infección secundaria. La piel es mucho más xerótica.

**Fase adulta**

La morfología es similar al de la niñez tardía o adolescencia con localización predominante en dorso de manos, parpados superiores y zonas de flexión, puede verse dermatitis aislada de las manos (eccema atópico de las manos). Pueden coexistir lesiones eccematosas con liquenificación (10).

**DIAGNÓSTICO**

En 1980, Hanifin y Rajka publicaron los criterios diagnósticos de la dermatitis atópica que fueron universalmente aceptados como el estándar para delimitar esta entidad clínica (10).

***CRITERIOS MAYORES:***

1. Prurito
2. Morfología y distribución características
    a. Liquenificación en regiones flexurales en adultos
    b. Afección en cara y superficies extensoras en la infancia
3. Antecedentes personales o historia familiar de atopia
4. Dermatitis crónica o crónicamente recurrente

***CRITERIOS MENORES:***

1. Xerosis
2. Ictiosis vulgar
3. Queratosis pilar
4. Pliegue de Dennie-Morgan
5. IgE sérica elevada
6. Edad temprana de inicio
7. Tendencia a infecciones cutáneas
8. Tendencia a dermatitis no especifica de manos y pies
9. Eccema del pezón
10. Queilitis

11. Conjuntivitis recurrente
12. Queratocono
13. Cataratas subcapsulares anteriores
14. Oscurecimiento orbital
15. Palidez o eritema facial
16. Pitiriasis alba
17. Prurito con el sudor
18. Acentuación perifolicular
19. Intolerancia a la lana y disolventes lipídicos
20. Hipersensibilidad a alimentos
21. Curso con influencia de factores ambientales y emocionales
22. Dermografismo blanco

En 1993, la European Task Force on Atopic Dermatitis desarrollo el SCORAD para el diagnóstico y seguimiento de la dermatitis atópica. Este índice mide la extensión de la superficie corporal afectada y la intensidad de los signos clínicos y de los síntomas subjetivos como prurito y pérdida del sueño. Todos estos datos se miden en una escala de 0 a 3 correspondiendo a la intensidad del cuadro.

**HISTOPATOLOGÍA**

La dermatitis atópica no presenta un cuadro histopatológico patognomónico situándose en el enclave de las reacciones eccematosas, por lo que en el epitelio encontraremos espongiosis y vesiculación.

En las lesiones agudas se visualizara espongiosis y vesiculación y edema intercelular. En la dermis hay edema de los capilares del plexo superficial y tumefacción de las células endoteliales así como infiltrados perivasculares de linfocitos, células plasmáticas, polinucleares neutrófilos y eosinófilos.

En la fase subaguda se observa acantosis irregular y apenas se visualiza espongiosis y vesiculación.

En los estadios crónicos la hiperqueratosis se hace evidente y la epidermis se hace hiperplásica tipo psoriasiforme. Los vasos se hacen aún más prominentes a costa de la tumefacción de células endoteliales. En el infiltrado perivascular los mastocitos aumentan su presencia.

Como signos claves para el diagnóstico de la dermatitis atópica dentro del contexto del eccema podríamos cita la atrofia de las glándulas sebáceas, la presencia de vasodilatación y engrosamiento de los capilares de la dermis superficial y la presencia de acantosis epidérmica.

**TRATAMIENTO**

La terapia más efectiva de la dermatitis atópica involucra un plan flexible que incluya un tratamiento a corto plazo de las exacerbaciones y un método de mantenimiento para el cuidado de la piel diseñado para prevenir o minimizar las exacerbaciones. El manejo de casi todos los casos incluye terapia tópica. Para los pacientes con eccema leve a moderado, la terapia tópica puede ser enteramente suficiente para el control de la enfermedad. Los pacientes con enfermedad más severa requieren terapia más avanzada incluyendo fototerapia o terapia sistémica.

***TERAPIA TÓPICA***

***Medidas generales***

Usar productos para el cuidado de la piel hipoalergénicos generalmente es recomendado. Optimizar el baño puede ser útil en promover la integridad de la función de barrera de la piel, limitando el baño a 10 minutos por día, usando agua templada y usando jabones suaves que ayuden a minimizar la irritación. Después usar gentilmente una toalla para secar y aplicar emolientes en la piel ligeramente húmeda ayudara a minimizar la xerosis, los cuales además se pueden aplicar varias veces al día y constituyen la primera línea de terapia para la enfermedad leve.

***Corticoesteroides tópicos***

Considerados la primera línea de terapia para las exacerbaciones. Estos actúan mediante la activación de receptores de glucocorticoides en el núcleo para alterar la expresión de citocinas involucradas e la respuesta inflamatoria.

***Inhibidores de la calcineurina tópicos***

Han estado disponibles por casi 10 años y han sido extensamente estudiados en el manejo de la dermatitis atópica. Estos agentes trabajan mediante la inhibición de la actividad de la fosfatasa de calcineurina bloqueando la expresión de las citocinas. Constituye la terapia de segunda línea para pacientes que han mostrado una respuesta inadecuada o efectos adversos a los corticoesteroides tópicos. Los más usados son primecrolimus y tacrolimus.

***Fototerapia***

Ejerce un efecto benéfico sobre la enfermedad crónica a través de varios mecanismos, incluyendo la reducción de células de Langerhans, inducción de citocinas inmunomoduladoras y promoviendo apoptosis de los linfocitos T infiltrantes. Se utiliza como terapia de segunda línea cuando la enfermedad no es controlada adecuadamente con la terapia tópica (11), sin embargo no hay datos suficientes sobre el riesgo de cáncer en la piel a largo plazo en pacientes con dermatitis atópica, por lo que son necesarios estudios adicionales respecto a la proporción riesgo-beneficio de la fototerapia para la dermatitis atópica, particularmente en niños (1).

***Terapia sistémica***

Para particularmente casos severos de eccema, la terapia sistémica puede ser requerida para el manejo de las exacerbaciones agudas o para suprimir la enfermedad crónica. Estas terapias pueden ser ampliamente agrupadas dentro de medicamentos tradicionales y agentes biológicos (anticuerpos monoclonales).

Una revisión sistemática de la literatura encontró 37 estudios con un total de 979 pacientes con eccema atópico severo tratado con terapia sistémica. 11 estudios mostraron a la ciclosporina como efectiva. El IFN y la azatioprina fueron efectivas en estudios aleatorizados controlados, igual el micofenolato de mofetilo fue efectivo en 2 estudios pequeños (11).

Los corticoesteroides orales son un tratamiento alternativo para el alivio sintomático de un brote grave, sin embargo deben ser evitados en el manejo de la enfermedad crónica recidivante y en caso de utilizar un ciclo corto de corticoesteroides orales se recomienda prescribir una dosis de reducción para evitar el potencial efecto rebote (5).

***Terapia biológica***

Los agentes biológicos son terapias basadas en proteínas que incluyen receptores solubles, anticuerpos monoclonales o citocinas diseñadas para modular la respuesta inmune. Generalmente indicadas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias autoinmunes, actualmente han sido probados como una potencial terapia para la dermatitis atópica severa.

El posible papel de la IgE en la dermatitis atópica ha motivado la investigación dentro del proceso molecular involucrado dentro de la patogénesis de dicha enfermedad. Investigaciones recientes han llevado a terapias que tienen como objetivo la IgE, sumándose al arsenal de métodos terapéuticos para la dermatitis atópica. (12)
Dentro de estos, se encuentra el omalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti-IgE, con una especificidad para unirse selectivamente a la IgE libre y a la IgE unida a la membrana de las células B (11), bloqueando la interacción de la IgE con su receptor Fc de alta afinidad (FcεRI), en las células dendríticas, basófilos y células cebadas así como regulando a la baja la expresión de dicho receptor en estas células, de esta manera se reduce la presentación antígenica, la producción adicional de IgE y también reduce el número de células inflamatorias tales como eosinófilos, linfocitos B y linfocitos T citotóxicos y T cooperadores.

Su eficacia ha sido probada y aprobada por la FDA para el tratamiento de pacientes con asma moderada a severa persistente mayores de 6 años de edad con pruebas cutáneas positivas para aeroalergenos y que sean sintomáticos aún con los corticoesteroides inhalados (13).

Varios reportes de casos sugieren que hay un beneficio clínico del uso de omalizumab en algunos pacientes con dermatitis atópica, incluyendo niños tratados por su asma. El tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica severa y niveles significativamente elevados de IgE no mostraron beneficio cuando el omalizumab fue usado como monoterapia. Por el contrario, una mejoría importante se observo en 3 pacientes adolescentes con dermatitis atópica cuando el omalizumab se agrego a la terapia usual. En un estudio abierto de 11 pacientes adultos con niveles elevados de IgE tratados con anti IgE algunos pacientes tuvieron una mejoría clínica muy buena, otros no tuvieron ninguna y varios tuvieron empeoramiento de la enfermedad basado en el SCORAD (14).

En otro estudio donde se incluyeron 11 pacientes con dermatitis atópica y niveles elevados de IgE tratados con 10 ciclos de 150 mg de omalizumab a intervalos de 2 semanas, se reporto una reducción de mas del 50% del SCORAD en 2 pacientes; 4 pacientes mostraron una reducción del SCRAD entre el 25 y 50%; 3 pacientes no mostraron ningún cambio clínicamente relevante y solo 2 pacientes mostraron deterioro del eccema con incremento en el SCORAD mayor al 25% (15).

Lane et al, describió una serie de casos de pacientes pediátricos entre 10 y 13 años de edad quienes respondieron a un curso de omalizumab en combinación con terapia tópica y antihistamínicos. Sin embargo, una serie de casos por Krathen y Hsu describieron falla del omalizumab en el tratamiento de la dermatitis atópica. De manera similar Hayeck et al reportaron falla del omalizumab en el tratamiento de dermatitis atópica en una serie de 20 pacientes (16).

La razón para la eficacia de un paciente atópico y la carencia de eficacia en otros pacientes puede ser debida a una diferencia en la expresión y estructura del receptor de alta afinidad para la IgE soluble (FcεRI). El FcεRI es expresado sobre los basófilos, células cebadas y las células dendríticas. Beeren et al reportaron diferencias en la expresión de FcεRI sobre los basófilos, células dendríticas mieloides y las células dendríticas plasmocitoides en pacientes con dermatitis atópica o asma. La expresión del FcεRI fue más alto en las células dendríticas mieloides y plasmocitoides en pacientes con dermatitis atópica. De manera adicional hay una variabilidad en la estructura del receptor de alta afinidad. El FcεRI en los basófilos y las células cebadas esta compuesto de 4 cadenas (αβγγ) pero el FcεRI en las células dendríticas carece de la cadena β que amplifica la señal (16).

Beck et al reportó una rápida disminución en la expresión de FcεRI en los basófilos en respuesta a omalizumab pero también comento que la disminución en las células cebadas cutáneas fue mucho más lenta lo cual implica una jerarquía en la regulación a la baja de los receptores de alta afinidad. Algunos receptores sobre las células blanco tienen mayor afinidad que otras (células cebadas cutáneas) (16).

Son varios los estudios a pequeña escala que han demostrado resultados conflictuantes del uso de omalizumab en pacientes con dermatitis atópica, posiblemente debido a la dificultad para disminuir significativamente los niveles elevados de IgE. Por tal motivo el papel del omalizumab en el tratamiento de la dermatitis atópica requiere investigación posterior.

## DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

¿La terapia anti-IgE en pacientes con dermatitis atópica modifica la gravedad de la enfermedad?

## HIPÓTESIS

La terapia anti-IgE en pacientes con dermatitis atópica modifica el curso clínico asi como la severidad de la enfermedad.

## JUSTIFICACIÓN

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria, crónica y recidivante de la piel, que afecta fundamentalmente en la edad infantil, pero que puede aparecer a cualquier edad y que en ocasiones puede afectar la calidad de vida del paciente. Hasta el momento no existe un tratamiento curativo, siendo la terapia convencional la más utilizada. Recientemente se han utilizado terapias biológicas como el anticuerpo monoclonal anti IgE con resultados controversiales, por lo que se requieren mas estudios para validar su eficacia clínica en dermatitis atópica.

## OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto del tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti-IgE sobre la modificación clínica de la dermatitis atópica.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Valorar la modificación de los niveles de IgE séricos después del tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti-IgE.
- Evaluar la presencia de factores de transcripción T-bet y GATA 3 en células T CD4+.
- Valorar la modificación en la severidad de la dermatitis atópica (SCORAD) posterior al tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti-IgE
- Determinar la expresión de los receptores de alta afinidad para la IgE en PBMC antes y después del tratamiento con omalizumab

## MATERIAL Y MÉTODOS

Previa autorización por el Comité de Ética e Investigación del Hospital, se llevó a cabo un estudio clínico aleatorizado simple ciego para evaluar los efectos clínicos y sobre el receptor de IgE asi como medición de factores de transcripción (GATA-3 y T-bet), posterior a la aplicación de omalizumab, incluyendo pacientes con diagnóstico de Dermatitis Atópica Moderada y Severa calculada por SCORAD (con puntaje por arriba de 25 puntos), con dermatitis resistente al tratamiento establecido como el uso de esteroide sistémico por más de 6 semanas sin respuesta al tratamiento y con IgE sérica por arriba de 30UI que acudieron a la consulta externa del servicio de Alergia del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos así como de la Unidad de Especialidades Médicas SEDENA.

Previo al inicio del tratamiento se obtuvo muestra de sangre de cada individuo por punción venosa en la vena del antebrazo utilizando vacutainer y tubos heparinizados (morados). Se obtuvieron 5 ml de sangre por paciente. Las muestras fueron transportadas en frio en un lapso no mayor de 3 horas posterior a su toma, al laboratorio de Inmunobiologia del Departamento de Biología Celular y Tisular, facultad de Medicina, UNAM para su procesamiento.

Inicialmente se interrogó para conocer antecedentes como historia familiar de alergia, inicio de síntomas cutáneos, uso de medicamentos como esteroides tópicos, sistémicos, inmunosupresores y tiempo de administración y se asignó por medio de números aleatorios para formar parte del grupo de tratamiento con omalizumab o grupo placebo, ambos grupos fueron manejados con las medidas convencionales y el uso de medicamentos indicados por las guías europeas de tratamiento de dermatitis atópica.

A los pacientes que fueron asignados al grupo de tratamiento se les calculó la dosis del medicamento de acuerdo a peso y a niveles de IgE de acuerdo a la tabla establecida de la dosis del fármaco, aplicándose de forma mensual o quincenal de 150 a 300mg según dichas tablas, la preparación del fármaco y la inyección subcutánea se llevó a cabo en el consultorio de Alergia del Hospital López Mateos en los horarios de servicio de dicho hospital asi como en el servicio de Alergia de la Unidad de Especialidades Médicas SEDENA y fueron aplicados por el investigador principal y sus colaboradores previo adiestramiento ya realizado de acuerdo a videos y folletos ya impartidos desde que se inició el uso en este servicio.

Al grupo placebo se le aplicó solución Evans (una solución inerte compuesta por cloruro de sodio), preparada en frascos similares a los de omalizumab, con aplicación subcutánea en el mismo servicio.

En cada visita para aplicación se llenó el formato de recolección de datos en el que se solicitaron datos clínicos para calcular nuevamente el SCORAD (anexo) con preguntas que incluyeron la presencia de síntomas clínicos como prurito y síntomas nocturnos, se realizó exploración física para completar los incisos de extensión y lesiones, y se solicitó que contestaran el cuestionario de calidad de vida ya validado DLQI (anexo)

### *Separación de PBMC*

Se obtuvieron células mononucleares de sangre periférica (*Peripheral-blood mononuclear cells*, PBMC) de individuos con Dematitis Atópica nueve tratados con Omalizumab y tres no tratados con Omalizumab, en un tubo vacutainer de 5mL con EDTA tal como se menciono anteriormente. La sangre se mezclo con medio RPMI 1640 (Invitrogen) (v:v), las PBMC se aislaron por gradiente de densidad por centrifugación con Ficoll-Hypaque (Sigma, St. Louis, MO) a 300 x g durante 40 minutos en una centrifuga refrigerada a 4º C marca Beckman. Se obtuvo el botón de

PBMC, se lavó con medio RPMI 1640/1% Heparina sin suero bovino fetal (SBF) y se centrifugó a 300 x g por 10 minutos. La cantidad de células y su viabilidad se determinó por azul de tripano. La viabilidad de las muestras siempre fue mayor al 90%. Las células se resuspendieron en medio RPMI 1640/Heparina sin SBF a una concentración de $1x10^6$/ml, en un volumen final de 6ml.

El bloqueo de los receptores Fc se efectuó utilizando 2 mg/ml de IgG humana por cada 1 X $10^6$ PBMC. Las células se incubaron por media hora a 4°C y posterior a la incubación se lavaron con PBS/1%SBF y se centrifugaron a 300 x g por 20 minutos, se elimino el sobrenadante y las células se resuspendieron en PBS/1%SBF a una concentración final de 2 x $10^6$ células/ml.

***Evaluación y análisis de la presencia de GATA-3 y T-bet en células CD4+***

Las PBMC, se lavaron con PBS-Heparina 1X, se permeabilizaron y fijaron utilizando 20 ul de cocktail de un kit comercial (IntraStain, Fixation and Permeabilization Kit for Flow Cytometry,DAKOCytomaytion, Denmark A/S). Posteriormente las células se marcaron con anticuerpos específicos anti-CD4PE (*BD*, San José, CA, USA), anti-GATA-3PE (*BD*, San José, CA, USA), y anti-T-bet-FITC (*Santa Cruz,* Santa Cruz, CA, USA), cada uno se utilizó a una concentración de 1ul/1 X $10^6$ células para el CD4 y 2ul/1 X $10^6$ células para el T-bet y GATA3. Las células marcadas fueron incubados en la oscuridad por 45 minutos a temperatura ambiente y posteriormente se lavaron con 10mL de PBS/Heparina 1x, se centrifugaron a 300 x g por 20 minutos a temperatura ambiente, se eliminó el sobrenadante y el pellet se resuspendió en 5mL de PBS/Heparina 1x. La evaluación de GATA-3 y T-bet se realizo por citometría de flujo usando el citofluorómetro BD FACSCalibur (*BD Biosciences,* San José, CA). Cada una de las marcas se compensó con células sin marcar con el anticuerpo específico y con células marcadas sólo con el anticuerpo secundario. El análisis de los datos se hizo con el programa CellQuest (*BD Biosciences*).

**GRUPOS DE ESTUDIO**

Pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica moderada a severa que acudan a la consulta externa del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del HRLALM tratados con omalizumab y tratamiento convencional.

**GRUPO PROBLEMA**

Pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica moderada y severa que acudan a la consulta externa del servicio de Alergia e Inmunología clínica del HRLALM tratados con omalizumab.

**GRUPO TESTIGO**

Pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica moderada y severa con tratamiento convencional más placebo

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Hombres y mujeres de entre 6 y 50 años
- Diagnóstico de Dermatitis atópica moderada y severa calculada por SCORAD (>25 puntos)
- Pruebas cutáneas (Prick test) positivas para alergia
- Niveles de IgE mayores a 30 UI

- Asistentes a la consulta externa del servicio de Alergia del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”,
- Que autoricen su participación firmando un Consentimiento informado

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

- Pacientes con dermatitis atópica con niveles de IgE por debajo de 30 UI
- Embarazo
- Pacientes con insuficiencia hepática, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, alergia a omalizumab.

**CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Embarazo posterior a inicio del estudio.
- Pacientes que no acudan a las citas para toma de muestra sanguínea o a su consulta para revisión y realización de cuestionario.
- Pacientes que deseen retirarse voluntariamente del estudio

**RESULTADOS**

Durante el periodo del estudio se incluyeron un total de 23 pacientes, con diagnóstico de dermatitis atópica moderada a severa. La edad promedio del grupo estudiado fue de 24.3 años, correspondiendo 10 pacientes al género masculino y 13 al femenino.

Al inicio los pacientes tuvieron una media de SCORAD de 45.9, un cuestionario de calidad de vida de 9.36 puntos y los niveles de IgE fueron de 1670 IU/ml. (Ver cuadro 1).

**Cuadro 1. Características generales de los pacientes**

| Característica | Frecuencia (N=23) |
|---|---|
| Edad (años cumplidos) | 24.32 ± 21 |
| Sexo (%) | |
| Masculino | 10 (43.5) |
| Femenino | 13 (56.5) |
| Peso (kg) | 51.2 ± 25.59 |
| Antecedentes familiares atopia (%) | 17 (73.9) |
| Asma | 9 (39.1) |
| Rinitis | 6 (26.1) |
| Dermatitis atópica | 11 (47.8) |
| Antecedentes personales (%) | 18 (78.3) |
| Asma | 13 (56.5) |
| Rinitis | 8 (34.8) |
| Alergia alimentaria | 5 (21.7) |
| Niveles de IgE (inicial) | 1670 ± 2079.3 |
| Casos | 2035.1 ± 2243.2 |
| Controles | 431.24 ± 293.5 |
| SCORAD (Inicial) | 45.9 ± 20.57 |
| Casos | 50.75 ± 21.05 |
| Controles | 29.58 ± 1.84 |
| DLQ (inicial) | 9.36 ± 5.4 |
| Casos | 10.76± 5.27 |
| Controles | 4.6 ± 2.3 |

El grupo activo incluyo un total de 17 pacientes los cuales recibieron tratamiento convencional más tratamiento monoclonal anti IgE (omalizumab) y el grupo control incluyo 5 pacientes que recibió tratamiento convencional más placebo.

Comparando el puntaje de SCORAD durante el seguimiento en los pacientes con tratamiento versus los pacientes control se observó una diferencia estadísticamente significativa, (ver cuadro 2 y 3), con una disminución gradual en los pacientes que recibieron tratamiento anti IgE (omalizumab) en comparación con el grupo control que no mejoró (ver figura 1 y 2).

**Cuadro 2. Medias del Puntaje SCORAD en los pacientes en tratamiento y controles**

| CARACTERISTICA | CASOS | CONTROLES |
|---|---|---|
| SCORAD 1 | 50.75 ± 21.05 | 31.9 ± 6.8 |
| SCORAD 2 | 41.09 ± 16.3 | 26.18 ± 0.57 |
| SCORAD 3 | 37.5 ± 17.92 | 23.04 ± 3.51 |
| SCORAD 4 | 31.57 ± 14.32 | 23.12 ± 3.16 |
| SCORAD 5 | 29.93 ± 16.97 | 22.78 ± 1.65 |
| SCORAD 6 | 26.5 ± 16.08 | 23.36 ± 2.04 |

**Cuadro 3. Comparación del puntaje SCORAD entre los pacientes tratados con omalizumab y los pacientes controles durante el periodo del estudio**

| CARACTERISTICA | CASOS P | CONTROLES P |
|---|---|---|
| SCORAD 1-SCORAD 2 | 0.001 | 0.58 |
| SCORAD 1-SCORAD 3 | 0.000 | 0.10 |
| SCORAD 1-SCORAD 4 | 0.000 | 0.12 |
| SCORAD 1-SCORAD 5 | 0.000 | 0.87 |
| SCORAD 1-SCORAD 6 | 0.000 | 0.11 |

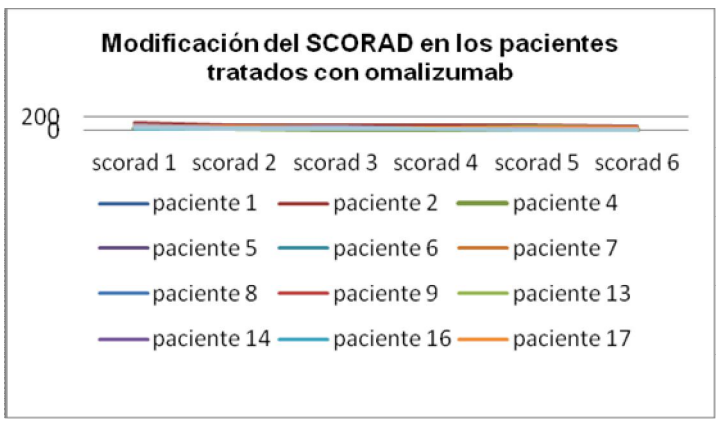


**Figura 1.** Grafica lineal que muestra la modificación del SCORAD en el grupo de tratamiento durante el seguimiento del estudio.

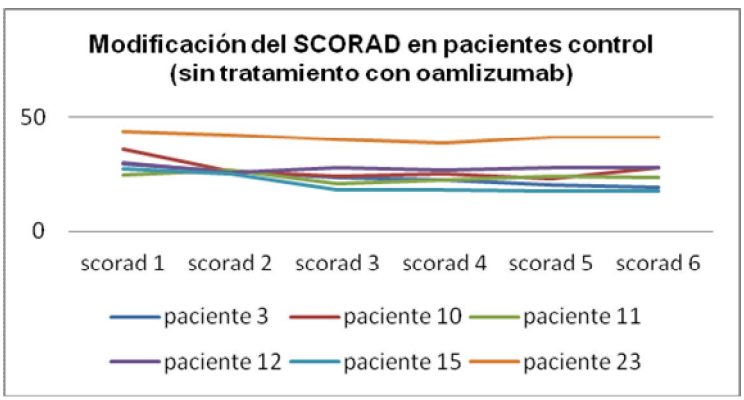


**Figura 2.** Gráfica lineal donde se observa la modificación del SCORAD en los pacientes sin tratamiento con omalizumab.

De la misma manera en cuanto al cuestionario de calidad de vida se mostró mejoría aunque esta se observo en ambos grupos, siendo más marcada en el grupo que recibió el anticuerpo monoclonal. (ver cuadro 4 y figura 3 y 4)

**Cuadro 4. Comparación del cuestionario de calidad de vida (DLQI) durante el seguimiento en los casos y controles.**

| CARACTERISTICA | CASOS | | CONTROLES | |
|---|---|---|---|---|
| | Media | P | Media | p |
| DLQI1-DQLI2 | 2.93 ± 3.80 | 0.007 | 0.50 ± 0.54 | 0.076 |
| DLQI1-DQLI3 | 3.18 ± 4.29 | 0.010 | 0.16 ± 0.40 | 0.363 |
| DLQI1-DQLI4 | 3.68 ± 4.07 | 0.003 | 0.33 ± 1.03 | 0.465 |
| DLQI1-DQLI5 | 3.93 ± 4.65 | 0.004 | 1.50 ± 3.78 | 0.376 |
| DLQI1-DQLI6 | 4.81 ± 3.48 | 0.000 | 2.16 ± 3.12 | 0.150 |

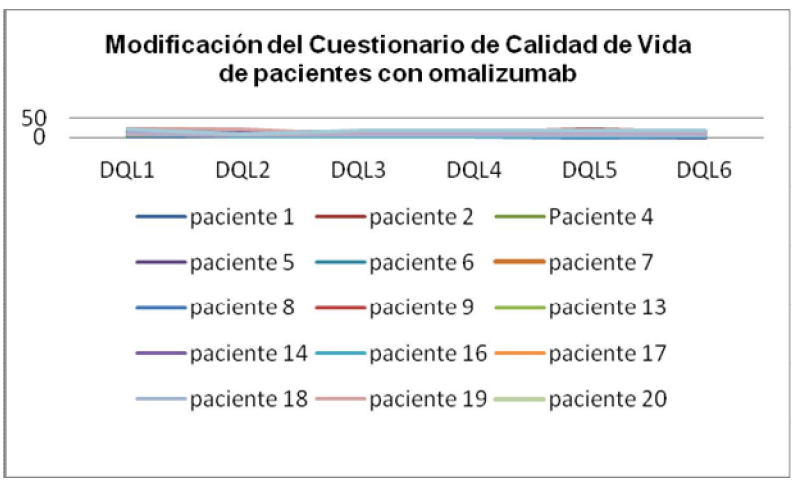


**Figura 3.** Gráfica lineal que muestra la modificación del cuestionario de calidad de vida durante el seguimiento en los pacientes tratados con omalizumab

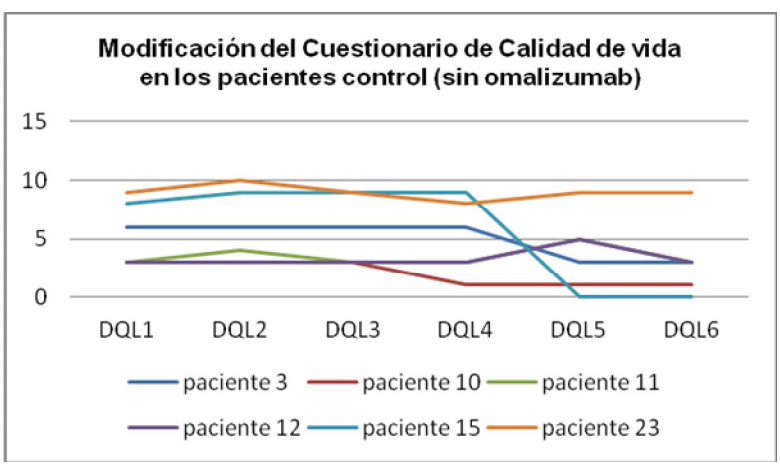


**Figura 4.** Gráfica lineal que muestra la modificación del Cuestionario de Calidad de vida en los pacientes control (sin tratamiento con omalizumab)

Con respecto a los sintomas subjetivos, los pacientes tratados con omalizub mostraron una disminución importante del prurito y de la dificultad para conciliar el sueño en comparación con los controles que no refirieron mejoria, siendo dicha diferencia estadisticamente significativa (P<0.001) (ver cuadro 5 y figura 5 y 6)

**Cuadro 5. Modificación de los sintomas subjetivos en los casos y controles durante el estudio.**

| CARACTERISTICA | CASOS | | CONTROLES | |
|---|---|---|---|---|
| | Media | P | Media | p |
| Subjetivos1-Subjetivos2 | 4.75 ± 4.74 | 0.001 | 0.40 ± 1.51 | 0.58 |
| Subjetivos1-Subjetivos3 | 5.12 ± 3.96 | 0.000 | 2.80 ± 2.95 | 0.10 |
| Subjetivos1-Subjetivos4 | 7.37 ± 5.16 | 0.000 | 2.60 ± 2.96 | 0.12 |
| Subjetivos1-Subjetivos5 | 7.12 ± 4.50 | 0.000 | 3.40 ± 3.36 | 0.08 |
| Subjetivos1-Subjetivos6 | 9.42 ± 3.77 | 0.000 | 3.20 ± 3.56 | 0.11 |

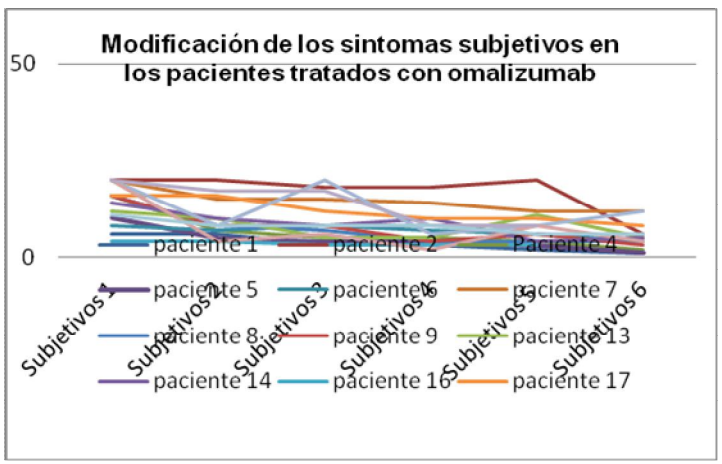


**Figura 5.** Grafica lineal donde se observa la disminución gradual de los sintomas subjetivos en los pacientes tratados.

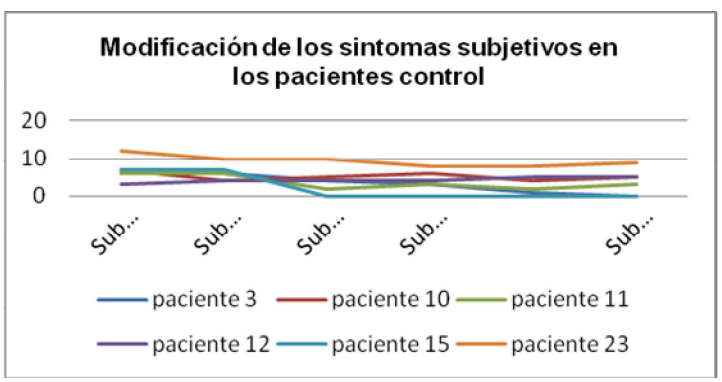


**Figura 6.** Grafica lineal que muestra la modificación de los sintomas subjetivos en los pacientes sin tratamiento con anti IgE.

Con relación a las mediciones de células T CD4+ no hubo diferencias estadisticamente signifcativas en ambos grupos.

En un subgrupo de pacientes se determino la expresión de factores de transcripción (GATA-3 y T-bet) observándose modificaciones en la expresión de ambos en los pacientes tratados, sin embargo hace falta un mayor número de pacientes para determinar si tiene significancia estadística. (ver figura 7).

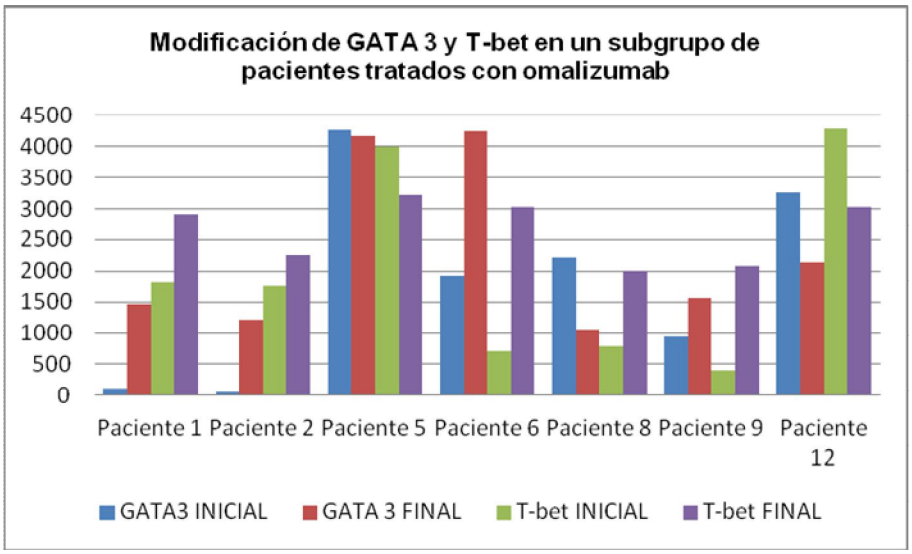


**Figura 7.** Grafica de barras que muestra la modificación de factores de transcripción (GATA 3 y T-bet) en un subgrupo de pacientes tratados con omalizumab.

En el grupo de tratamiento una paciente se retiro del estudio sin embargo se considero en el analisis de resultados ya que completo el seguimiento. En el grupo control todos completaron el estudio.

**ANALISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó el analisis estadístico mediante el programa SPSS versión 17. Se compararon medias para variables cuantitativas, asi como T pareadas comparando casos y controles. T de Students para medias independientes del total de casos y controles encontrándose P significativa en en puntaje de SCORAD y Cuestionario de Calidad de vida.

Se realizo estudio de correlaciones de Pearson para valorar asociación entre la modificación de SCORAD y número total de GATA 3, T- bet sin observar significancia estadística, sin embargo no fue posible la obtención de muestra de todos los pacientes.

**DISCUSIÓN**

La dermatitis atópica es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel que se presenta durante la niñez y que a menudo persiste en la edad adulta. Se caracteriza por lesiones altamente pruriginosas y frecuentemente esta asociada con asma y otras enfermedades alérgicas.

Una gran mayoría de los casos de dermatitis atópica no responden de manera adecuada a modalidades terapeúticas y muchas estrategias de manejo se basan en el uso de corticoesteroides locales o sistémicos que puede verse limitado por sus efectos adversos.

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti IgE que ha sido aprobado para su uso en asma de dificil control, sin embargo ha probado ser efectivo en otras enfermedades alérgicas donde se observan niveles incrementados de IgE como lo es la dermatitis atópica. (17)
Existen diversos estudios sobre si el omalizumab disminuye la severidad de la dermatitis atópica con resultados conflictuantes. Supitchaya Thaiwat y cols en una serie de casos mostraron mejoria en el índice de severidad asi como el score de prurito en 3 pacientes a los 2 meses de tratamiento con el anticuerpo. (18).

De igual manera, Fernandez-Anton y cols, reportaron 9 pacientes con dermatitis atópica severa tratada con omalizumab observando un adecuado control de las lesiones eccematosas en 2 pacientes y en 4 solo una ligera mejoria, con disminución del prurito en todos los pacientes. (19).

En un estudio previo realizado recientemente en nuestro Pais por Ramirez del pozo M., y cols que incluyo 11 pacientes se demuestra una disminución gradual del SCORAD asi como del cuestionario de calidad de vida en todos los pacientes. (20)

Otros estudios como el realizado por P. Velling y cols., quienes incluyeron pacientes asmáticos con dermatitis atópica, también observaron una mejoria en la calidad de vida en cuanto a los sintomas de asma, y de la dermatitis atópica al igual que en nuestro estudio donde también se observó disminución en el puntaje del cuestionario de calidad de vida, sin embargo esta mejoria tambien se observó en los pacientes control por lo que no podemos aseverar que el omalizumab es el responsable de dicha mejoría. (17)

Por otro lado, es bien conocido que el mecanismo subyacente de la inflamación crónica esta relacionado con el desbalance celular Th1/Th2 que resulta en una sobreexpresión de citocinas Th2 tales como IL-4, IL-5 e IL-13. (21). Estas citocinas Th2 son reguladas predominantemente por el factor de transcripción GATA-3 el cual es expresado principalmente en las células Th2 y es también responsable de su diferenciación, por lo que la inhibición de GATA-3 podria ser por lo tanto una nueva estrategia de tratamiento para las enfermedades alérgicas (22).

A su vez, T-bet es un factor de transcripción para la diferenciación celular Th1. La activación de T-bet puede suprimir el fenotipo Th2 y promover tanto el fenotipo Th1 como la,liberación del IFN-γ y de IL-12, disminuyendo asi la producción de IgE. Se ha observado que en pacientes con asma, la expresión de T-bet a nivel bronquial esta disminuida, mientras que la expresión de GATA-3 esta aumentada. (23).

Eifan AO y cols., investigaron la expresión de T-bet y GATA-3 en biopsias nasales y cutáneas de pacientes alergicos y no alergicos, observando una mayor expresión de GATA-3 en los pacientes alérgicos a diferencia de los no alérgicos que tuvieron mayor expresión de T-bet.

Por lo tanto, una disregulación en los factores de transcripción Th1 puede contribuir a una mayor expresión de STAT 6 Y GATA-3 llevando un incremento en las manifestaciones de la enfermedad alérgica (24)

En nuestro estudio nosotros encontramos modificaciones en la expresión de GATA-3 y T-bet, con una tendencia a la disminución de ambos, sin embargo fueron pocos pacientes a los que se le realizo la medición por lo que es necesario estudios posteriores con un mayor numero de pacientes para determinar su significancia clínica.

**CONCLUSIONES**

1. El omalizumab es un tratamiento útil en el control de los sintomas en pacientes con dermatitis atópica moderada a severa, disminuyendo progresivamente el puntaje de SCORAD, el nivel de severidad asi como el puntaje de calidad de vida, auque este último también se modificó en los controles por lo que no se puede determinar si especificamente mejora este ultimo punto.

2. Existen modificaciones en cuanto a GATA-3 Y T-bet en pacientes tratados con omalizumab sin embargo es necesario un número mayor de pacientes para demostrar dichas modificaciones.

3. La variable que se modifica en mayor grado es la disminución del prurito y la dificultad para conciliar el sueño en los pacientes tratados con oamlizumab

4. Hacen falta estudios que incluyan un mayor tiempo de seguimiento para determinar si estas modificaciones son permanentes y determinar el tiempo exacto de administración del anticuerpo.

**LIMITACIONES**

1. No fue posible la determinación del receptor de alta afinidad para la IgE en esta muestra de pacientes, sin embargo dicha medición se realizara en estudios posteriores.

2. Fueron pocos los pacientes en los que se realizo la medición de GATA-3 y T-bet por lo que las modifcaciones descritas deberan ser corroboradas con un estudio posterior que incluya un mayor número de pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Grammer L. Greenberger P. Enfermedades alérgicas. 7a edición, 2011:546-550

2. Bieber T, Atopic Dermatitis, Mechanisms of disease, The New England Journal of Medicine, 2008;358:1483-94.

3. Spergel JM, Epidemiology of Atopic Dermatitis and Atopic March in Children. Immunol Allergy Clin N Am, 2010;30:269-280

4. Van BH, Llanora G, Features of childhood atopic dermatitis. Asian Pac J Allergy Immunol. 2011;29:15-24

5. Adkinson N., Bochner B., et al. Middleton´s Allergy. 7ª edición, editorial Elsevier. 2009:1083-1099.

6. Rodríguez OA, Núñez TR, Prevalencia de dermatitis atópica en niños de seis a catorce años de edad en Morelia, Michoacán. Revista Alergia de México, 2007;54(1):20-23

7. Laguna AC, Vilata CJ, Dermatitis atópica del adulto. Med Cutan Iber Lat Am, 2006;34(1):5-10

8. Pelaez HA, Davila GU, Tratado de Alergología, editorial Ergo. 2007:1073-1095

9. Herrera CE, Moreno CA, et al, Dermatopatología: correlación clínica-patológica. editorial menarini. 1ª edición, 2007:75

10. .Méndez de Inocencio J, Huerta LJ, Alergia, Enfermedad multisistémica. Editorial Panamericana. 2008: 235-241

11. Walling H, Swick B. Update on the management of chronic eczema: new approaches and emerging treatment options. Clinical, Cosmetic and investigational Dermatology. 2010;3:99-117.

12. Sheinkopf L, Rafi A, Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: A pilot study. Allergy Asthma Proc. 2008; 29:530-537

13. Scheinfeld N., Omalizumab: A recombinant humanized monoclonal. Dermatology Online Journal.2005;11(1):2

14. Ong P., Boguniewicz M. Investigational and Unproven Therapies in atopic dermatitis. Immunol Allergy Clin N Am. 2010;30:425-439

15. Belloni B., Ziai M, et al. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. Journal of Allergy Clinical Immunology. 2007;120(5):1223-1225.

16. Forman S., Garrett A. Success of omalizumab as monotherapy in adult atopic dermatitis: Case report and discussion of the high-affinity immunoglobulin E receptor, FcεRI. Cutis.2007;80:38-40

17. Velling P. Skowasch D.,Improvement of quality of life in patients with concomitant allergic asthma and atopic dermatitis one year follow-up of omalizumab therapy. European Journal of Medical Research. 2011;15:407-410

18. Thaiwat S. Sangasapaviliya A. Omalizumab treatment in severe adult atopic dermatitis. Asian Pac Journal Allergy Immunology. 2011;29:357-60

19. Fernandez-Anton M. Leis-Dosil V. Omalizumab for treatment of atopic dermatitis. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2012;103:624-628.

20. Ramírez del Pozo ME, Contreras CE, et al. Omalizumab (an anti IgE Antibody) in the Treatment of Severe Atopic Eczema. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21(5):416-417.

21. Xin Y. Yan Y. et al. GATA-3 siRNA inhibits the binding of NFAT1 to interleukin-13 promoter in human T cells. Chin Med J. 2010;123(6):739-744

22. Barnes P. Role of GATA-3 in allergic diseases. Current Molecular Medicine. 2008;8:330-334.

23. Reyes MA. Aristizabal D. et al. Neumología Pediátrica. Infección, alergia y enfermedad respiratoria en el niño. Editorial Panamericana. 5ª edición. 2006:722.

24. Eifan AO, Furukido K, et al. Reduced T-bet in addition to enhanced STAT6 and GATA3 expressing T cells contribute to human allergen-induced late responses. Clin Exp Allergy. 2012;42(6);891-900.

## ANEXOS

### ANEXO 1. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

**Dermatitis atópica tratada con un anticuerpo monoclonal anti IgE: Un ensayo clínico controlado**

1.**Datos Generales**

Iniciales del Paciente _____No. Expediente_____ Sexo_____

Edad_____ Grado de estudios: analfabeta ☐ primaria ☐ secundaria ☐ bachillerato ☐

Licenciatura ☐

2. **Antecedentes familiares**

a. Dermatitis☐ Quién? Padre ___Madre____Abuelos___Hermano (a) ____ Otros_____

b. Asma☐ Quién? Padre ___Madre____Abuelos___Hermano (a) ____ Otros_____

c. Rinitis alérgica ☐ Quién? Padre ___Madre____Abuelos___Hermano (a) ____ Otros____

3. **Antecedentes personales**

a. Asma _____

b. Rinitis alérgica_____

c. Alergia a alimentos _____ Cuales ¿_____

**3. Diagnóstico de Dermatitis**

a. Edad de inicio_____

b. Uso de fármacos previos y tiempo de administración:

| Fármaco | Tiempo | Uso actual |
|---|---|---|
| Metotrexate | | Si ____ No _____ |
| Ciclosporina | | Si ____ No _____ |
| Ciclofosfamida | | Si ____ No _____ |
| Prednisona | | Si ____ No _____ |
| Deflazacort | | Si ____ No _____ |
| Factor de transferencia | | Si ____ No _____ |

**4. Síntomas actuales** (De acuerdo a SCORAD) (calcular resto de SCORAD en formato que se encuentra en hoja aparte)

a. Prurito (Calificar del 1 al 10) _____

b. Dificultad para conciliar el sueño ( Calificar del 1 al 10) _____

**5. Administración de tratamiento**

| Visita | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | Final |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dosis | | | | | | | | |
| Periodicidad | | | | | | | | |
| SCORAD | | | | | | | | |
| DLQI | | | | | | | | |
| Efectos Sec: | | | | | | | | |
| -Cefaela | | | | | | | | |
| -Mialgias | | | | | | | | |
| -Artralgias | | | | | | | | |
| -lesiones cutaneas | | | | | | | | |
| FcRIε | | | | | | | | |
| IgE (UI/dl) | | | | | | | | |

**ANEXO 2. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPICA DLQI**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Durante los últimos 7 días, ¿ha sentido **picor**, **dolor** o **escozor** en la piel? | Mucho<br>Bastante<br>Un poco<br>Nada | ☐<br>☐<br>☐<br>☐ | |
| 2 | Durante los últimos 7 días, ¿se ha sentido **incómodo/a** o **cohibido/a** debido a sus problemas de piel? | Mucho<br>Bastante<br>Un poco<br>Nada | ☐<br>☐<br>☐<br>☐ | |
| 3 | Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel para hacer la **compra** u ocuparse de la **casa** (o del **jardín**)? | Mucho<br>Bastante<br>Un poco<br>Nada | ☐<br>☐<br>☐<br>☐ | Sin relación ☐ |
| 4 | Durante los últimos 7 días, ¿han influído sus problemas de piel en la elección de la **ropa** que lleva? | Mucho<br>Bastante<br>Un poco<br>Nada | ☐<br>☐<br>☐<br>☐ | Sin relación ☐ |
| 5 | Durante los últimos 7 días, ¿han influído sus problemas de piel en cualquier actividad **social** o **recreativa**? | Mucho<br>Bastante<br>Un poco<br>Nada | ☐<br>☐<br>☐<br>☐ | Sin relación ☐ |
| 6 | Durante los últimos 7 días, ¿ha tenido dificultades para hacer **deporte** debido a sus problemas de piel? | Mucho<br>Bastante<br>Un poco<br>Nada | ☐<br>☐<br>☐<br>☐ | Sin relación ☐ |
| 7 | Durante los últimos 7 días, ¿sus problemas de piel le han impedido totalmente **trabajar** o **estudiar**? | Sí<br>No | ☐<br>☐ | Sin relación ☐ |
| | Si la respuesta es "No": Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel en su **trabajo** o en sus **estudios**? | Bastante<br>Un poco<br>Nada | ☐<br>☐<br>☐ | |
| 8 | Durante los últimos 7 días, ¿sus problemas de piel le han ocasionado dificultades con su **pareja, amigos íntimos** o **familiares**? | Mucho<br>Bastante<br>Un poco<br>Nada | ☐<br>☐<br>☐<br>☐ | Sin relación ☐ |
| 9 | Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel en su **vida sexual**? | Mucho<br>Bastante<br>Un poco<br>Nada | ☐<br>☐<br>☐<br>☐ | Sin relación ☐ |
| 10 | Durante los últimos 7 días, ¿el **tratamiento** de su piel le ha ocasionado problemas, por ejemplo ocupándole demasiado tiempo o ensuciando su domicilio? | Mucho<br>Bastante<br>Un poco<br>Nada | ☐<br>☐<br>☐<br>☐ | Sin relación ☐ |