

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**RELACIÓN ENTRE SEVERIDAD DE LA DERMATITIS ATÓPICA, ANSIEDAD Y
ESTRÉS OXIDATIVO EN UNA MUESTRA DE POBLACIÓN PEDIÁTRICA**

TESIS

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DEL CURSO AVANZADO EN PROBLEMAS
DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS EN ENFERMEDADES CUTÁNEAS
PEDIÁTRICAS**

PRESENTA

DRA. DANIELA SIERRA TÉLLEZ

TUTORES

DRA. DIANA MOLINA VALDESPINO

DRA. MARÍA DEL MAR SÁEZ DE OCARIZ GUTIÉRREZ

INVESTIGADOR ASOCIADO

Q.F.B. MERCEDES EDNA GARCÍA CRUZ

MÉXICO, D.F.

2015



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.


RELACIÓN ENTRE SEVERIDAD DE LA DERMATITIS ATÓPICA, ANSIEDAD Y
ESTRÉS OXIDATIVO EN UNA MUESTRA DE POBLACIÓN PEDIÁTRICA



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. RAMÓN RUIZ MALDONADO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DRA. DIANA MOLINA VALDESPINO
TUTOR DE TESIS



DRA. MARÍA DEL MAR SÁEZ DE OCARIZ GUTIÉRREZ
TUTOR DE TESIS



Q.F.B. MERCEDES EDNA GARCÍA CRUZ
INVESTIGADOR ASOCIADO

DEDICATORIA

A los dos grandes ejemplos de superación en mi vida:
mi madre y mi abuela.

A mi esposo por ser el nuevo pilar que no me permite bajar la guard

AGRADECIMIENTOS

A aquellas personas que compartieron sus conocimientos conmigo para hacer posible la conclusión de esta tesis, en especial a mis tutoras y amigas la Dra. María del Mar Sáez De Ocariz y Diana Molina Valdespino.

A la QFB. Mercedes Edna García Cruz por su apoyo y participación del área de laboratorio.

A la Dra. Carola Durán McKinster y el Dr. Ramón Ruiz Maldonado, por haberme dado la oportunidad de formar parte de su servicio y sus enseñanzas.

A mis maestras del servicio de Dermatología Pediátrica, la Dra. Luz Orozco Covarrubias y la Dra. Carolina Palacios López.

A ti Dios, por haber puesto a las mejores personas a mi alrededor y darme la oportunidad de seguir viviendo. Gracias.

ÍNDICE

RESUMEN

MARCO TEÓRICO

I. Dermatitis atópica

II. Ansiedad

III. Enfermedades atópicas y ansiedad

IV. Estrés oxidativo

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

JUSTIFICACIÓN

OBJETIVOS

HIPÓTESIS

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

POBLACIÓN

CRITERIOS DE SELECCIÓN

VARIABLES

PROCEDIMIENTO

TAMAÑO DE LA MUESTRA

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

CONSIDERACIONES ÉTICAS

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

ANEXOS

Anexo 1. Criterios diagnósticos de Hanifin y Rajka

Anexo 2. SCORAD Sistema de puntuación de Dermatitis Atópica

Anexo 3. Cuestionario CBCL (Child Behavior Checklist)

Anexo 4. Ansiedad en niños PARS (Pediatric Anxiety Rating Scale)

Anexo 5. Variables

Anexo 6. Hoja de captación de datos

Anexo 7. Carta de consentimiento

Anexo 8. Carta de asentimiento

Anexo 9. Carta de aprobación por el Comité de Investigación y ética

RESUMEN.

ANTECEDENTES: La dermatitis atópica es resultado de la interacción compleja entre la disregulación inmunológica, la alteración de la función de barrera cutánea, factores psicosociales y ambientales. Entre los factores psicosociales, algunos autores han encontrado mayor frecuencia de ansiedad en pacientes con dermatitis atópica. Por otro lado, recientemente se ha subrayado el papel del estrés oxidativo en los procesos inflamatorios cutáneos.

OBJETIVO: Determinar la relación entre la severidad de la dermatitis atópica, la presencia de trastornos por ansiedad y el incremento de estrés oxidativo en una muestra de pacientes pediátricos manejados en la consulta externa de dermatología del Instituto Nacional de Pediatría.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se captaron 10 pacientes con los criterios clínicos de dermatitis atópica, estratificados con el índice SCORAD para gravedad. De forma ciega se realizó evaluación psiquiátrica mediante CBCL y PAARS para determinar presencia de ansiedad y mediante muestra en sangre y orina se determinaron los productos de lipoperoxidación y especies reactivas del oxígeno para estimar estrés oxidativo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se realizó análisis de frecuencias, medidas de tendencia, Chi cuadrada binomial, prueba de Wilcoxon y análisis de correlación de Spearman.

RESULTADOS: Se mostró asociación significativa entre la gravedad de la dermatitis atópica y el incremento de marcadores para estrés oxidativo, encontrándose proteinuria relacionada con el grado de severidad de SCORAD. Se encontró frecuencia elevada de trastorno de ansiedad generalizada y ansiedad de separación en los pacientes con dermatitis atópica con asociación significativa con indicadores de estrés oxidativo.

CONCLUSIONES: Se encontró una frecuencia elevada de trastorno de ansiedad generalizado (TAG) y ansiedad de separación en los pacientes con dermatitis atópica (DA). Se demostró asociación significativa entre la gravedad de la dermatosis y el incremento de marcadores para estrés oxidativo. El TAG y la ansiedad de separación se asociaron significativamente con indicadores de estrés oxidativo. Lo anterior reafirma la relación entre la presencia de TAG, estrés oxidativo y DA, y se sugiere el incremento de estrés oxidativo como una posible vía para explicar la asociación de trastornos por ansiedad y DA.

Palabras clave: Dermatitis atópica, ansiedad, estrés oxidativo.

MARCO TEÓRICO

DERMATITIS ATÓPICA

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad cutánea crónica y recidivante, caracterizada por una piel seca y un bajo umbral al prurito, cuya incidencia ha aumentado en las últimas décadas. Se observa sobre todo durante la lactancia y la infancia.¹

ASPECTOS HISTÓRICOS

Es probable que este trastorno lo haya descrito por primera vez Robert Willan, en 1808, quien lo categorizó como una afección similar al *prurigo*. En 1891, Brocq y Jacquet propusieron el término *neurodermatitis diseminada* para resaltar la base emocional del trastorno. En 1892, Besnier describió el grupo de enfermedades pruriginosas y la asociación entre la rinitis alérgica estacional, el asma y la DA. Este autor sugirió que estos trastornos tendían a ser familiares y afectar a personas con una predisposición constitucional. También pensaba que el prurito desempeñaba un papel principal en la patogenia y por este motivo designó al trastorno *prurigo diatésico*, que se convirtió en prurigo de Besnier.¹

El término *atopia* (“ausencia de lugar”) se introdujo en 1923 por Coca, para describir algunas de las manifestaciones clínicas de la hipersensibilidad humana, que caracterizaban el asma y la rinitis alérgica. Más tarde Coca y Cooke incluyeron en este grupo a pacientes que presentaban un “exantema pruriginoso”.¹ En la década de 1930 Sulzberger y cols² sugirieron utilizar el término *dermatitis atópica* en lugar de neurodermatitis diseminada. Esta denominación posee la ventaja de connotar una correlación estrecha entre las manifestaciones cutáneas, el asma y la rinitis alérgica en pacientes con diátesis atópica. Estudios posteriores confirmaron su asociación, ya que aproximadamente la mitad de los niños con DA desarrollan asma y/o rinitis alérgica hacia los 7 años de edad. Por otro lado, si la DA se presenta en los primeros 3 meses de edad se incrementa el riesgo de presentar enfermedad alérgica respiratoria.²⁻⁵

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la DA se ha duplicado o triplicado en las últimas tres décadas. Antes de 1960 la frecuencia de DA en niños era de 2 a 3%, estudios posteriores a 1970 revelaron un incremento del 9 a 12%. El incremento en la prevalencia se ha atribuido al aumento en la exposición a alérgenos potenciales.⁴ La prevalencia actual de la DA es del 5% en la población general, del 15 al 30% en la población pediátrica y 2 al 3% en la población adulta.^{3,4} Existe un ligero predominio en el sexo femenino con una relación de 1.3:1.0.¹

La DA es característica de la infancia, ya que el 45% de los casos inicia en los primeros 5 meses de vida, 60% antes del año de edad y 85% antes de los primeros 5 años de vida. Hasta el 70% de los niños afectados tienen una remisión espontánea antes de la

adolescencia (10 a 14 años). El 25% de los casos de DA puede prolongarse hasta la edad adulta.⁵ Un porcentaje menor de pacientes (2%) con DA puede debutar en la vida adulta.^{1,3}

La prevalencia de la DA es menor en zonas rurales en comparación con las áreas urbanas, lo cual apoya la “hipótesis de la higiene”, que postula que la falta de exposición a agentes infecciosos en la infancia favorece el desarrollo de problemas alérgicos.¹

La DA frecuentemente precede a la diátesis atópica que incluye asma y otras enfermedades alérgicas. Los individuos atópicos presentan una combinación de asma, rinitis, DA y elevación sérica de IgE, entre otros.³

FISIOPATOLOGÍA

La DA es el resultado de la interacción compleja entre la disregulación inmunológica, la alteración de la función de barrera de la piel, factores psicosociales y otros factores ambientales.¹

Factores genéticos

Aproximadamente 75% a 80% de los pacientes con DA tiene una historia personal y familiar de atopia. La fuerte asociación familiar de atopia llevó a especular su transmisión autosómica dominante, sin embargo, estudios posteriores han confirmado su herencia poligénica, donde su expresión dependerá de la interacción de factores genéticos y ambientales.^{5,6}

El 60% de los niños con un padre con DA la presenta y 80% de los niños con ambos padres afectados la desarrollará.⁷ Debido al fenómeno de impronta materna, existe un componente predominantemente de transmisión materna.⁸⁻¹⁰

En una cohorte de 372 pacientes con DA se encontró una incidencia de 50% de alergia respiratoria y 73% de antecedentes familiares. Se ha reportado un 86% de concordancia para DA entre gemelos homocigotos comparado contra un 21% en gemelos dicigotos.¹⁰

Existe evidencia genética que apunta a la relación entre atopia y el gen del receptor de alta afinidad de IgE en el cromosoma 11q13, sin embargo otras investigaciones ponen en duda esta relación y proponen el acoplamiento a marcadores en el cromosoma 5q31-q33, cerca de los genes de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13.^{5,10} Debido al papel central de la IL-4 e IL-13 en la síntesis de IgE por las células B y el incremento de ésta en la DA, es atractivo especular que los polimorfismos en el cromosoma 5q31 puedan estar ligados a los genes de IgE en la atopia.¹⁰

Otra región que se ha ligado a la DA es el gen para la quimasa de los mastocitos, mediador de la inflamación cutánea en DA, el cual se localiza en el cromosoma 14q11. Recientemente se han identificado nuevos locus en el cromosoma 3q21, 1q21, 17q25 y 20p, los cuales a su vez tienen relación con la psoriasis.¹⁰

Estos hallazgos sugieren que el control genético sea importante para determinar el riesgo de atopia y de los niveles séricos de IgE total, mientras que los factores ambientales sean más importantes en determinar la especificidad antigénica.⁵

La respuesta inmune

Las alteraciones más claramente reconocidas en la DA son el incremento de IgE y la alteración en la regulación de las células T. Después de la exposición a los antígenos, las células T sufren diferenciación preferencial a Th2, las cuales producen un perfil de citocinas (IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13) que promueven la proliferación de células B y la síntesis de IgE, con supresión de la respuesta celular mediada por células Th1. La disminución de la inmunidad celular y el aumento de IgE traduce mayor susceptibilidad a infecciones virales (herpes simple, molusco contagioso, virus del papiloma humano), bacterianas (*Staphylococcus*) y micóticas (*Trichophyton rubrum* y *Malassezia*).^{5,10}

Los linfocitos de pacientes con DA incrementan la producción de IL-13 e IL-4 y expresan niveles elevados del receptor de IL-4.^{5,10} La IL-1 e IL-13 inducen también la expresión de moléculas de adhesión vascular del tipo de la molécula de adherencia celular vascular (VCAM-1) que participa en la infiltración por eosinófilos y regula a la baja la función de las células Th1, que se traduce en una disminución en la producción de interferón gamma (IFN γ) que en condiciones normales puede inhibir la respuesta Th2 y la síntesis de IgE. Esto se ha demostrado en algunos estudios, donde la expresión de citocinas en la piel afectada de pacientes con DA reveló un aumento en la expresión de IL-4, IL-5 e IL-13 comparada con controles no afectados.⁸

También cabe señalar que los monocitos periféricos de pacientes con DA se encuentran activados, se asocian con incidencia excesivamente reducida de apoptosis espontánea y no responden a la apoptosis inducida por IL-4.⁸

DESENCADENANTES INMUNITARIOS

Se ha reportado que un 10 a 40% de los niños atópicos pueden tener exacerbación de su dermatitis por la ingesta de alérgenos alimentarios.⁵ Los alimentos relacionados son la leche de vaca, huevo, cacahuate y soya.¹⁰ Las alergias alimentarias van disminuyendo hasta remitir en su mayoría en la edad adulta.⁵

Otros factores disparadores son los aeroalérgenos (polvo de casa, cucarachas, pelo de animales, moho, pasto y polen) que pueden inducir lesiones hasta en el 90% de los pacientes con DA.^{1,5}

En el caso del *Staphylococcus aureus*, que aparece colonizando hasta el 90% de las lesiones de DA, sus proteínas, hidratos de carbono y glucolípidos funcionan como antígenos extraños presentados al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I y II, además de las exotoxinas que pueden funcionar como superantígenos induciendo la activación clonal de linfocitos T.¹⁰

La barrera cutánea

En pacientes con DA se han descrito diversos defectos genéticos que se asocian con alteraciones en proteínas propias de la barrera cutánea, y que por ende, se traducen en disfunción de la misma. Por ejemplo, diversas mutaciones que generan pérdida de función de la filagrina se han asociado con DA hasta en 50% de pacientes europeos. La filagrina codifica una proteína epidérmica importante expresada de forma abundante en las capas más externas de la epidermis; mantiene la estructura cutánea como parte del citoesqueleto de queratina, contribuye a la retención de agua, previniendo la pérdida transepidérmica de ésta. Forma parte del complejo de diferenciación epitelial, junto con la loricrina. Los portadores de mutaciones de filagrina tienen un riesgo aumentado de rasgos complejos que incluyen la DA, (que afecta al 42% de los portadores de la mutación), dermatitis por contacto alérgica, asma, rinitis alérgica y alergia a los cacahuates. Esas variaciones genéticas también influyen en la susceptibilidad a infecciones herpéticas.¹¹

También se ha demostrado que en la DA existe un incremento en la frecuencia de polimorfismos en el gen SPINK5, que se traducen una maduración y secreción inapropiada de los cuerpos laminares con la subsecuente disminución de los lípidos, en particular una reducción de las ceramidas y loricrina.^{3,11}

Una barrera cutánea comprometida, que también tiene defectos en sus propiedades antimicrobianas, puede facilitar la penetración de antígenos, patógenos e irritantes inespecíficos con activación de respuestas inflamatorias, que en los pacientes con DA favorece a las citocinas Th2 y la producción de IgE.^{1,5,12}

Los factores psicosociales

Cada vez existe un mayor número de publicaciones haciendo referencia a la importancia de los factores psicosociales como la personalidad y el estrés para el mantenimiento y exacerbación de la DA. De hecho, mediante técnicas de registro diario y determinación de la activación de las lesiones al siguiente día, se ha podido demostrar que eventos estresantes en la vida de los pacientes pueden exacerbar las lesiones cutáneas de DA.¹³

El estrés psicosocial puede ser interpretado como un factor exacerbador de la DA, o que el incremento de la gravedad de la DA propicie en los pacientes vulnerabilidad y estrés

ante diversas situaciones. Existe evidencia de que el estrés puede causar disregulación del sistema inmune, tanto por vía endócrina alterando las señales del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, como por vía autonómica y por acción directa de las hormonas y los neurotransmisores sobre receptores linfocitarios que desequilibran el balance de Th1-Th2 y que condicionan disminución de la actividad inmune celular, afectando también la producción de anticuerpos, la liberación de citocinas y alterando entre otras funciones la reactividad de los macrófagos y eosinófilos.^{13,14}

La activación del sistema inmune se relaciona con la activación neurofisiológica, neuroquímica y neuroendócrina de las células cerebrales, por lo cual estados psicológicos como el estrés generan altas probabilidades de presentar disregulación inmunológica que puede ocasionar entidades patológicas diversas, entre las que se incluye la DA. De esta manera, es un hecho ampliamente aceptado, que el estrés puede ser un factor precipitante o perpetuador de la DA. Sin embargo, los mecanismos fisiológicos que median la influencia negativa del estrés en la DA son aún pobremente entendidos. Entre las hipótesis para lograr la comprensión de la relación química entre la presencia de estrés psicológico y la DA, se ha postulado la relación de la función de barrera de la piel bajo condiciones de estrés, demostrándose que a mayor producción de cortisol, se altera la barrera cutánea al disminuir la expresión de péptidos antimicrobianos como las beta-defensinas y las catelicidinas.¹⁴

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El prurito intenso y la reactividad cutánea son manifestaciones cardinales de la DA. El prurito puede ser intermitente durante el transcurso del día, pero por lo general se agrava durante la tarde y noche. Éste conduce al rascado, que a su vez provoca pápulas de prurigo, liquenificación y lesiones eccematosas. En la patogenia del prurito cutáneo se han involucrado diversas sustancias, entre ellos neuropéptidos, tales como el péptido intestinal vasoactivo (VIP), el péptido relacionado con el gen de calcitonina y la sustancia P, la elevación de péptidos opioides, liberación de histamina, leucotrienos y enzimas proteolíticas secretadas por las células inflamatorias efectoras.¹

Los pacientes presentan *aloknesis*, es decir, un bajo umbral de prurito, que puede ser provocado por cambios estacionales, la reducción de la humedad ambiental, la sudoración excesiva y contacto con jabones, detergentes y la ropa de lana.^{1,5} Los neuropéptidos son los principales mediadores del prurito periférico en atópicos.⁵

La DA puede tener diversas manifestaciones, con morfología y topografía diversas. Las cuales se van modificando de acuerdo a la cronicidad.⁵

En su forma aguda se presenta como lesiones papulovesiculares sobre un fondo eritematoso, con excoriaciones y exudado seroso. En su fase eccematosa subaguda, las

pápulas coalescen en placas mal definidas con escama fina, la impetiginización es común. El prurito y su cronicidad llevan a liquenificación, acentuación de los pliegues cutáneos y aparición de pápulas fibróticas en su fase crónica.^{1,5}

En la DA crónica a menudo coexisten los 3 estadios de evolución de la reacción cutánea. En todos los estadios puede observarse la piel seca y opaca.¹

La distribución de las lesiones varía según la edad del paciente y la actividad de la enfermedad. Durante la infancia, en los lactantes, la DA es más aguda y afecta sobre todo la cara, la piel cabelluda, cuello y las caras extensoras de las extremidades. En la edad escolar compromete los pliegues de flexión, predominando en los pliegues antecubitales, poplíteos, cuello, muñecas y tobillos. En los adultos predomina el componente flexural. El eccema crónico de las manos puede ser la manifestación primaria de una DA en la edad adulta.⁵

Los pacientes con DA presentan una variedad de estigmas, que sugieren el diagnóstico de atopia: la hiperlinealidad palmar, queratosis pilar, pliegue de Dennie-Morgan (pliegue cutáneo del párpado inferior), el signo de Hertoghe (caída del tercio externo de las cejas), palidez centrofacial, dermatitis periorbitaria, queilitis atópica, eccema del pezón, pitiriasis alba, intolerancia a la lana, dermografismo blanco, fisuras infraauriculares, eccema escrotal o vulvar, dermatitis plantar juvenil, acropustulosis infantil y eccema atópico de las manos.^{5,12}

COMPLICACIONES

La DA severa y crónica predispone a complicaciones oculares que incluyen dermatitis de los párpados (16% a 62.2%), queratoconjuntivitis atópica, queratocono (1%), catarata anterior subcapsular (4 a 12%) y desprendimiento retiniano. Las cataratas posteriores pueden presentarse con el uso crónico de esteroides.^{4,5}

La inmunidad celular deficiente y la alteración de la barrera cutánea predisponen a los pacientes con DA a infecciones virales, bacterianas y micóticas. Pueden presentar infecciones por herpes simple localizadas y generalizadas (eccema herpético). Los pacientes con DA también son susceptibles a infecciones por molusco contagioso y virus del papiloma humano.⁴

Las infecciones micóticas superficiales también son más frecuentes en los pacientes atópicos y pueden contribuir a la exacerbación de la DA. Hay una prevalencia aumentada de infecciones por *Trichophyton rubrum* en comparación con controles no atópicos. En cuanto a *Malassezia furfur*, ésta se aísla con frecuencia en las áreas seboreicas de la piel, y en los pacientes con DA, especialmente en aquéllos con dermatitis de la cabeza y del cuello, se han encontrado anticuerpos IgE contra la misma. La importancia de *M.*

furfur y otros dermatofitos se refleja también en la reducción de la severidad de la DA después del tratamiento con agentes antimicóticos.¹

HALLAZGOS DE LABORATORIO

El nivel sérico de IgE se encuentra elevado en la mayoría de los pacientes con DA. Alrededor de un 85% de estos pacientes desarrolla una reacción positiva inmediata a las pruebas cutáneas o posee anticuerpos IgE contra una diversidad de alérgenos alimentarios, inhalatorios o microbianos. La mayoría presentan también eosinofilia periférica.¹

DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN

Los intentos para establecer las guías diagnósticas de la DA resultó en los criterios de Hanifin y Rajka, que incluyen 4 criterios mayores y 19 criterios menores (ver anexo 1). El diagnóstico de DA se establece con 3 criterios mayores y 3 criterios menores.^{5,15}

La determinación de la gravedad de la DA debe ser lo más objetiva posible en la práctica clínica y para fines de investigación. Por ello se desarrolló un consenso por un grupo de expertos europeos (European Task Force on AD, ETFAD) en 1993. El acrónimo SCORAD fue propuesto por Arnold Oranje, y proviene de sus siglas en inglés **SCORing Atopic Dermatitis** o sistema de puntuación para la DA. Esta herramienta tiene en cuenta la extensión y la intensidad de las lesiones, así como los síntomas (prurito y pérdida de sueño) que provocan. Establecer el diagnóstico de DA debe ser independiente de la valoración de la gravedad del padecimiento.¹⁶

En el índice SCORAD, el modelo de recolección de datos evalúa 3 aspectos: la extensión, la intensidad y los síntomas subjetivos que la DA provoca (ver anexo 2).¹⁶

Extensión (A): La superficie corporal se divide en 4 segmentos (cabeza y cuello, tronco, extremidades superiores, extremidades inferiores) a los cuales se les asigna un porcentaje en función de la superficie que representen, de acuerdo a la regla de los 9, y corresponde a 20% de la prueba.¹⁶

Intensidad (B): Es valorada por 6 variables: eritema, edema/pápulas, exudación/costras, excoriación, liquenificación y xerosis. En función de la intensidad, cada uno de los factores tiene 4 grados: 0 (ausente), 1 (leve), 2 (moderado), 3 (severo). Corresponde al 60% de la prueba. Es importante usar la lesión más representativa para fines de clasificación en vez de la lesión más grave o moderada.¹⁶

Síntomas subjetivos (C): Basándose en una “escala visual análoga” (0-10) se valora la presencia de prurito y de pérdida de sueño en los 3 días previos a la evaluación. Representa 20% del valor de la prueba.¹⁶

La puntuación se obtiene siguiendo la fórmula: $A/5+7B/2+C$.¹⁶ El valor máximo es 103, el menor 0. La evaluación se realiza en 7 a 10 minutos según la experiencia de los investigadores. La interpretación dependerá del valor obtenido: una puntuación SCORAD <25 se considera un eccema leve, entre 25 a 50 eccema moderado y >50 puntos eccema grave.¹⁶

II ANSIEDAD

La ansiedad se define como un temor excesivo ante circunstancias reales o imaginarias. La característica más importante de la ansiedad es la preocupación, definida como la inquietud excesiva sobre situaciones con resultados inciertos. La preocupación excesiva es improductiva porque puede interferir con la habilidad de tomar acción para resolver un problema. Los síntomas de la ansiedad pueden reflejarse en el pensamiento, comportamiento o reacciones físicas.¹⁷

La ansiedad es parte del patrón normal de desarrollo que se exhibe de manera diferente a medida que los niños crecen. Todos experimentamos ansiedad en algún momento y la mayor de las veces, podemos enfrentarla de manera positiva. Algunas personas se sienten ansiosas sobre asuntos específicos, como hablar en público, pero son capaces de rendir bien en otras actividades, como en interacciones sociales. Otras personas pueden tener niveles tan altos de ansiedad que su habilidad general de funcionar se ve afectada.¹⁷

En los niveles pre-escolares y de niñez temprana, los niños tienden a ser limitados en cuanto a su habilidad de anticipar sucesos futuros, pero a la mitad de la niñez y la adolescencia estas destrezas de razonamiento están generalmente desarrolladas. Existe la tendencia a un cambio gradual de temores globales, no diferenciados y que se exteriorizan, a preocupaciones más abstractas e internas. Hasta los 8 años de edad, los niños tienden a sentirse ansiosos sobre sucesos específicos e identificables, como animales, la oscuridad, personajes imaginarios (monstruos bajo su cama), y de niños más grandes y de adultos. Los niños pequeños temen a personas que los niños mayores consideran entretenidas, como los payasos.¹⁷

Después de los 8 años de edad aproximadamente, los sucesos que causan ansiedad se convierten en más abstractos y menos específicos, como las preocupaciones sobre las calificaciones, reacciones de los compañeros, acostumbrarse a una nueva escuela y tener amigos. Los adolescentes también se pueden preocupar más sobre temas sexuales, religiosos y morales, y como se comparan con otros y si encajan con sus compañeros. Algunas veces, estas preocupaciones pueden llevar la ansiedad a niveles elevados.¹⁷

Cuando la ansiedad se torna excesiva, interfiriendo en las actividades cotidianas del niño, puede surgir una interferencia en el funcionamiento adaptativo social, personal y académico, resultando en un trastorno de ansiedad. Los signos de los trastornos de ansiedad son similares en niños y adultos, a pesar de que los niños pueden mostrar signos de irritabilidad y falta de atención.¹⁸

Existen estudios que demuestran que los trastornos de ansiedad afectan del 5 al 18% de los niños y adolescentes, constituyendo el trastorno más común de los trastornos psiquiátricos. Se manifiestan de diversas formas incluyendo fobia social, ansiedad de separación, ansiedad generalizada, crisis de pánico, trastorno obsesivo compulsivo y estrés postraumático; y la comorbilidad con depresión y otras patologías puede alcanzar niveles hasta del 60%.¹⁹

Anderson y cols²⁰ reportaron una prevalencia en población general de 3.5% para el trastorno de ansiedad por separación, 2.9% para trastorno de ansiedad generalizada, 2.4% para fobia simple y 1.0% para fobia social. Bowen y cols²¹ reportan prevalencias similares en una muestra de pacientes de 12 a 16 años edad, con una prevalencia de 3.6% para el trastorno de ansiedad de separación y un 2.4% para el trastorno de ansiedad generalizada.²¹

Caraveo y Anduaga²² estudiando a la población de la Ciudad de México, encontraron una prevalencia de 4.46% de problemas internalizados, donde se incluyen trastornos de ansiedad generalizada y ansiedad con inhibición.²²

Se estima que un 30% de los trastornos de ansiedad es explicado en base a la predisposición genética, refiriéndose que los familiares de primer grado de personas con este trastorno tienen entre 2 y 3 veces más probabilidad de padecer esta patología.²³

La concordancia entre gemelos monocigotos es mayor que entre dicigotos y se hipotetiza que hay una menor producción de serotonina por una variante polimórfica del transportador de serotonina, que correlaciona con niveles más elevados de ansiedad.²⁴

Dentro del cuadro clínico se encuentran manifestaciones cognitivas, como son la hipervigilancia, pensamientos catastróficos, temor o conductas evitativas ante las situaciones que pudieran desencadenar ansiedad y a la par, se encuentran una serie de síntomas físicos detonados por el Sistema Nervioso Autónomo tales como palpitations, taquicardia, diaforesis, disnea, opresión o malestar torácico, molestias digestivas y dolores por tensión muscular.²⁶

EVALUACIÓN CLINIMÉTRICA PARA LOS TRASTORNOS POR ANSIEDAD:

Existen ciertos instrumentos que pueden apoyar el diagnóstico clínico, basados en los criterios de la Academia Americana de Psiquiatría, que agrupa los diversos síndromes en

el DSM IV TR. Dentro de las escalas que pueden utilizarse para detectar la presencia de trastornos internalizados, dentro de las cuales se encuentran los trastornos por ansiedad, se encuentra el CBCL.²⁵

CBCL (Child Behavior Check List) (Ver Anexo 3)

El CBCL/ 6-18 (Child Behavior Checklist), es el instrumento para evaluar psicopatología en niños y adolescentes entre 6 y 18 años, más comúnmente utilizado en estudios clínicos y en numerosos estudios epidemiológicos. La última versión contiene subescalas orientadas al DSM.-IV. La validación para población mexicana mostró una consistencia interna con coeficientes alfa de Cronbach de 0.9 para problemas internalizados y 0.9 para problemas externalizados.²⁵

Esta escala es la más usada con propósitos de recolección de datos para uso epidemiológico, estandarizada y traducida a más de 70 idiomas. Se han realizado numerosos estudios epidemiológicos en países diversos que han podido establecer comparaciones y documentar su viabilidad transcultural. Este instrumento se divide en las siguientes subescalas: componentes psicósomáticos, afectivos, ansiedad, déficit de atención/hiperactividad, conducta oposicionista, trastornos del pensamiento y trastornos de conducta.²⁵

PARS (Pediatric Anxiety Rating Scale) (Ver Anexo 4)

Este instrumento mide la ansiedad en tres áreas: ansiedad de separación, fobia social y ansiedad generalizada. Los factores se derivan directamente de los criterios DSM-IV.²⁶

Esta escala debe ser contestada tanto por los padres como por los pacientes pediátricos. El cuestionario consta de 50 factores. Las respuestas son dicotómicas (presente o ausente). La calificación de la escala se realiza dependiendo del número de síntomas, frecuencia, gravedad de los síntomas de ansiedad, gravedad de los síntomas físicos, evitación, interferencia en casa, e interferencia fuera de casa.²⁶

Cada subescala utiliza su propia escala de 6 puntos, "nada" a "extremo". Evalúa la frecuencia, gravedad y deterioro de la ansiedad de separación, fobia social y ansiedad generalizada. Cuenta con un alfa de Cronbach 0.90 y la confiabilidad en test-retest es de 0.97.²⁷

III ENFERMEDADES ATÓPICAS Y ANSIEDAD

La ansiedad es una entidad psiquiátrica asociada a la presencia de estrés. La gravedad de los síntomas ansiosos se relaciona con los mecanismos de afrontamiento de los sujetos ante las diversas situaciones vinculadas con el estrés emocional.¹⁴

La mayoría de los estudios existentes han enfocado la relación entre ansiedad y/o depresión con cada una de las enfermedades atópicas principales (asma, rinitis alérgica y DA). La asociación entre asma y síntomas psiquiátricos internalizantes ha sido la más estudiada hasta la fecha y tanto los ensayos clínicos como estudios en la comunidad han dado evidencia sustancial de la asociación entre el asma y los trastornos por ansiedad, tanto en niños como en adultos.²⁸

Existen menos estudios de la asociación potencial entre rinitis alérgica y la ansiedad o la depresión. Ensayos clínicos en adultos y jóvenes sugieren que la rinitis alérgica se asocia con algunos síntomas de ansiedad y con trastorno por ansiedad generalizado. Mientras que los estudios realizados en la comunidad han dado resultados mixtos.²⁸

En el campo de la DA, las investigaciones se han enfocado en forma predominante en la evaluación de las características psicológicas y de personalidad de los pacientes con DA, y los resultados generalmente han reportado enojo, hostilidad e inseguridad. A la fecha, los estudios que han investigado la relación entre síntomas internalizantes y DA son no concluyentes, y sugieren que la DA puede estar asociada con ansiedad, depresión o una combinación de los mismos.²⁸

Slattery y Essex²⁸ en un estudio con adolescentes muestreados a partir de la comunidad, demuestran que la historia de una enfermedad atópica (asma, rinitis alérgica y/o DA) se asocia en forma significativa con síntomas de ansiedad generalizada, más no con síntomas de depresión. Sin embargo, al realizar la búsqueda por enfermedad específica, resultó que tanto el asma como la rinitis alérgica muestran asociaciones significativas con síntomas de ansiedad, mientras que la asociación no pudo ser demostrada en los pacientes con DA. Sin embargo, una de las limitantes en este estudio es que solamente se incluyeron datos de ansiedad generalizada.²⁸

Por otro lado, Slattery y cols²⁹ reportaron que los adolescentes con DA tienen una mayor frecuencia de trastornos ansiosos en comparación con la estimada en la comunidad (26% vs. 3% a 6%; IC 95% 11.23 a 40.19), siendo el trastorno por ansiedad generalizada (31%; IC 95% 16.05 a 46.81) y el trastorno social por ansiedad (14%; IC 95% 7.35 a 25.88) los más comunes, lo que es divergente de los hallazgos referidos en el párrafo previo.²⁹

Ohayon y cols³⁰ reportaron la asociación de la gravedad de la DA con la pérdida de sueño ($p < 0.001$), pero no encontraron relación con el prurito ($p = 0.40$) lo cuál hace concluir a los

autores que en los adolescentes con DA existe una relación con los trastornos del sueño. Este aspecto es interesante, dado que el insomnio (que es evaluado dentro del área C del SCORAD) es uno de los trastornos más frecuentemente vinculados con los trastornos por ansiedad y los trastornos depresivos.³⁰

Los trastornos de sueño generan alteraciones en los ritmos circadianos generando hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal que rompen con el equilibrio psiconeuroendocrinoimmunológico.³¹

En estudios animales y en humanos, se ha reportado que la disminución de sueño genera un estado pro-inflamatorio, con aumento de interleucina-1 β , implicando una alteración de la fagocitosis celular. Así mismo, se ha observado un aumento de los distintos grupos de inmunoglobulinas. Pese al incremento de activación de monocitos y liberación de neutrófilos inmaduros al torrente circulatorio ante la disminución de horas de sueño, se observa una disminución en la respuesta a antígenos. La disminución de sueño que acompaña a los trastornos afectivos pudiera estar implicada como factor etiológico o perpetuador de procesos inflamatorios tópicos o sistémicos y a una disminución en la inmunocompetencia.^{32,33}

IV ESTRÉS OXIDATIVO

El estrés oxidativo se define como el desequilibrio bioquímico propiciado por la producción excesiva de especies reactivas (ER) y radicales libres (RL), que provocan daño oxidativo a las macromoléculas y que no puede ser contrarrestado por los sistemas antioxidantes de defensa. El daño celular que producen las ER y los RL, ocurre en los enlaces de proteínas, los fosfolípidos poliinsaturados de las membranas celulares, hidratos de carbono y ácidos nucleicos, lo que provoca gran cantidad de cambios bioquímicos y fisiológicos en las células, ocasionados por la activación de una reacción en cadena.³⁴

Las especies reactivas incluyen a las de oxígeno (ROS), hierro (RIS), cobre (RCS) y nitrógeno (RNS). Estas especies se forman como productos del metabolismo de los RL.³⁴

Los RL son moléculas que contienen un electrón no apareado, lo cual los hace sumamente reactivos y capaces de dañar a otras moléculas, las cuáles a su vez se convierten en moléculas muy reactivas, capaces de provocar una reacción en cadena que causa daño oxidativo desde la célula hasta los tejidos. Los RL son elaborados continuamente en condiciones fisiológicas como un producto del metabolismo normal de cada célula, e inactivados por mecanismos enzimáticos y de atrapamiento. Son componentes normales de células y tejidos, existiendo un nivel de RL particular en cada estirpe celular y en algunos tipos celulares permiten la mejor adaptación a su hábitat.³⁵

La mitocondria constituye la fuente principal de RL. Éstos se producen a través de la cadena de transporte de electrones y la fosforilación oxidativa. En el proceso de fosforilación oxidativa el oxígeno actúa como aceptor final de electrones, adquiriendo en más del 95 % de estas reacciones un total de 4 electrones de moléculas con producción de 2 moléculas de agua. Una consecuencia directa de este proceso es que entre los nutrientes iniciales y la generación de energía al final del proceso, se forman varias moléculas con diferente grado de oxidación. Algunas de ellas pueden entregar 1 ó 2 electrones al oxígeno y producir intermediarios parcialmente reducidos que son los RL.³⁶

Otras fuentes de RL son los peroxisomas, los leucocitos y la enzima xantina deshidrogenasa. Los peroxisomas son organelos del citosol muy ricos en oxidasas y que generan H₂O₂, el cual es depurado por enzimas específicas (catalasas) y transformado en agua. Los leucocitos constituyen una fuente importante de RL, cuando son activados por vía de complemento, señales de interleucinas o sustancias neuroendócrinas. Los leucocitos poseen en sus membranas la enzima NADPH oxidasa generadora de O₂ que en presencia de hierro se transforma en el altamente tóxico OH⁻. Esta situación se da particularmente en los procesos inflamatorios. La xantina deshidrogenasa predomina en los endotelios donde depura xantinas con la producción del anión superóxido.³⁶

Por su alta inestabilidad atómica, los RL colisionan con una biomolécula y le sustraen un electrón, oxidándola, y ocasionando la pérdida de su función específica en la célula. Si se trata de los lípidos (ácidos grasos polinsaturados), se dañan las estructuras ricas en ellas como las membranas celulares y las lipoproteínas. La oxidación lipídica por los RL, genera una reacción en cadena en la que el ácido graso al oxidarse, se convierte en radical de ácido graso con capacidad de oxidar a otra molécula vecina. Este proceso es conocido como peroxidación lipídica.³⁴

En el caso de las proteínas se oxidan preferentemente los aminoácidos (fenilalanina, tirosina, triptófano, histidina y metionina) y como consecuencia se forman entrecruzamientos de cadenas peptídicas, fragmentación de la proteína y formación de grupos carbonilos que impiden el desarrollo normal de sus funciones (transportadores iónicos de membranas, receptores y mensajeros celulares, enzimas que regulan el metabolismo celular, etc).³⁶

En el caso de los ácidos nucleicos, el daño por RL produce bases modificadas, lo que tiene serias consecuencias en el desarrollo de mutaciones y carcinogénesis o la pérdida de expresión por daño a genes específicos.³⁶

Existen mecanismos para la regulación de la homeostasis ante la presencia de los diversos RL, que por un lado tiendan a impedir su formación y por otro, los neutralicen una vez formados. Estas defensas se efectúan en varios niveles:

El primer nivel, consiste en editar la reducción univalente del oxígeno mediante sistemas enzimáticos capaces de efectuar la reducción tetravalente consecutiva sin liberar los intermediarios parcialmente reducidos. Esto lo logra con gran eficiencia el sistema citocromo-oxidasa de la cadena respiratoria mitocondrial responsable de más del 90 % de la reducción del oxígeno en el organismo humano.³⁶

El segundo nivel, lo constituyen enzimas especializadas en captar el radical anión superóxido. La glutatión peroxidasa (enzima citoplasmática que contiene selenio), es la más importante como catalizadora de peróxido.³⁶

El tercer nivel, involucra la neutralización de los radicales hidroxilos producidos en el ciclo de Haber-Weiss por antioxidantes exógenos provenientes de la dieta. La vitamina E que es un antioxidante efectivo y que por su hidrofobicidad se encuentra en las membranas biológicas donde su protección es particularmente importante y la vitamina C que es un agente reductor o donador de electrones y que reacciona rápidamente con el radical OH-³⁶

Otros oligoelementos externos que participan en la defensa contra los RL son el cobre, hierro, cinc, selenio y manganeso, que forman parte del núcleo activo de las enzimas antioxidantes.³⁶

MEDICIÓN PARCIAL DEL ESTRÉS OXIDATIVO

El desequilibrio entre la producción de ROS y la defensa antioxidante que provoca daño orgánico por estrés oxidativo, puede medirse mediante métodos directos e indirectos. Entre los primeros, se encuentra la medición de agentes antioxidantes, lo cual es difícil por su corta vida media, lo que obliga a la medición indirecta a través de: la determinación de productos terminales de la acción oxidante sobre macromoléculas (ej: malondialdehído producto de la peroxidación lipídica), la medición de la concentración antioxidante (para determinar los niveles de vitamina E, vitamina B, vitamina C, coenzima Q y GSH) a través de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y la medición del estado oxidativo en algunas moléculas como el ADN a través de la presencia de productos de oxidación de la guanosina.³⁷

DERMATITIS ATÓPICA Y ESTRÉS OXIDATIVO

En la piel sana, prácticamente todos los tipos de células producen ROS y RNS. Niveles bajos de estas especies reactivas son efectores indispensables de las vías homeostáticas que promueven la proliferación celular, la diferenciación, la senescencia y la muerte. Debido a su contacto directo con agresiones fisicoquímicas ambientales, la piel es rica en sistemas antioxidantes como alfa-tocoferol, catalasa, superóxido dismutasas, glutatión

peroxidasas y peroxirredoxinas a nivel de las capas viables de la epidermis. En el espacio extracelular de la epidermis y la dermis existen antioxidantes solubles en agua como ácido ascórbico, ácido úrico, y glutatión. Además, para poder contrarrestar las agresiones del medio ambiente, la envoltura cornificada de la piel contiene niveles elevados de agua y anti-oxidantes liposolubles como el glutatión, tiorredoxina, vitamina C, ácido úrico, alfa-tocoferol, escualeno y coenzima Q10, distribuidos en un gradiente con las concentraciones más elevadas en las capas profundas. Y como parte de una respuesta adaptativa, los niveles anormales de ROS también inducen la expresión de enzimas detoxificadoras de ROS.³⁸

La piel es el órgano más extenso del ser humano, estructuralmente contiene altas cantidades de lípidos, proteínas y DNA, elementos que la hacen extremadamente sensible a los procesos oxidativos. El daño cutáneo por especies reactivas de oxígeno puede ser de origen endógeno, ambiental o en la propia piel.³⁹

En la DA, enfermedad cutánea mediada por células T, la inflamación crónica de la piel, en forma semejante a lo que ocurre en otros órganos, se asocia con la sobreproducción de ROS, RNS y niveles elevados de productos de la peroxidación lipídica.³⁸

EVIDENCIA DE ESTRÉS OXIDATIVO EN DA

Dentro de los factores que predisponen a los individuos susceptibles a enfermedades atópicas, se incluye la exposición crónica a toxinas oxidativas, como el humo del tabaco y la contaminación ambiental. La relevancia del estrés psicológico como un factor precipitante de DA es también ampliamente aceptado, aunque los mecanismos de esta inmunorregulación no son del todo entendidos.⁴⁰ Existe evidencia experimental de que el estrés psicológico crónico incrementa el daño oxidativo tisular, demostrado por un incremento en 8 hidroxidesoxiguanosina (8 OH-dG), un parámetro de daño oxidativo al DNA.⁴¹

En el estudio realizado por Tsukahara y cols⁴² en niños con exacerbación aguda de DA, las concentraciones urinarias de 8 OH-dG, aductos de acrolein-lisina (marcadores de la peroxidación lipídica), y de metabolitos reducidos de la bilirrubina fueron superiores que la de sujetos control y regresaron a lo normal al remitir la enfermedad. Sus hallazgos sugieren que los pacientes con DA experimentan estrés oxidativo y que las defensas antioxidantes alteradas podrían estar involucradas en la fisiopatología de las fases agudas de la DA.⁴²

Por otro lado, se ha encontrado evidencia de daño oxidativo a proteínas y lípidos de la barrera cutánea de pacientes con DA, tanto en piel lesional como no lesional, acompañado por el aumento de la actividad de la superóxido dismutasa, enzima

atrapadora de ROS – quizá como un mecanismo que tiende a amortiguar la persistencia del estrés oxidativo -.⁴³

Sapuntsova y cols⁴⁴ han explicado las alteraciones producidas en la piel en sujetos con enfermedades cutáneas inflamatorias como la DA y el liquen plano en relación con el proceso de oxidación. Se ha reportado que los radicales libres juegan un papel importante en la regulación de la proliferación celular, los cuales se elevan en los procesos inflamatorios, favorecido por citocinas proinflamatorias como el TNF α , IL-1, IL-2, IL-8.⁴⁴

EVIDENCIA DE ESTRÉS OXIDATIVO EN ANSIEDAD

Los estudios que se han realizado en ansiedad, se han enfocado en los sistemas regulatorios como los sistemas GABAérgicos y serotoninérgicos. Sin embargo, Kuloglu y cols⁴⁵ establecieron una asociación significativa entre el estrés oxidativo y ciertos trastornos por ansiedad (específicamente ataques de pánico), demostrando así que otros sistemas, como el metabolismo oxidativo, pueden afectar la regulación de la ansiedad.⁴⁵

A partir de entonces, se han realizado una mayor cantidad de estudios en animales sugiriendo esta asociación.⁴⁶ Por ejemplo, Hovatta y cols⁴⁷ identificaron una relación cercana entre los mecanismos de defensa antioxidante y fenotipos relacionados con ansiedad en 6 cepas de ratones. Ellos encontraron que en el cerebro la expresión de glutatión reductasa 1 y glioxalasa 1 (genes involucrados en el metabolismo antioxidante) está altamente correlacionada con fenotipos relacionados a la ansiedad; y que la actividad de estas enzimas es mayor en los ratones más ansiosos y menor en los ratones menos ansiosos.⁴⁷

En otros estudios en ratones se ha demostrado un desequilibrio del sistema de óxido-reducción (REDOX) cuando se comparan los resultados en ratones ansiosos con los obtenidos en ratones en condiciones placenteras. Los autores de este estudio sugieren que el desequilibrio del sistema REDOX en los ratones ansiosos pudiera jugar un papel importante en la predisposición a infecciones recurrentes y procesos inflamatorios crónicos.³⁶

Existen otros autores que vinculan la presencia de estrés oxidativo en pacientes con síntomas afectivos, como Bicili y cols⁴⁸ quienes evaluaron el efecto del uso de antidepresivos en la actividad de las enzimas antioxidantes.⁴⁸

La relación entre estrés oxidativo y los trastornos de ansiedad que influyen en la arquitectura de sueño y la regulación endócrina, con los consecuentes cambios metabólicos de esta población no ha sido relacionada con el impacto de la disregulación de los procesos inflamatorios en la piel por medio de la vía psiconeuroinmune. Por su parte, el incremento de estrés oxidativo no ha sido estudiada, pese a la observación del

incremento de prevalencia de problemas cutáneos en los pacientes ansiosos y la descripción de otros autores del incremento en la frecuencia de desórdenes afectivos en pacientes con problemas dermatológicos.³⁵

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La DA es una enfermedad cutánea crónica y recurrente, observada principalmente en la infancia y cuya incidencia ha aumentado en las últimas décadas. Su fisiopatología es compleja e involucra la interacción de factores genéticos, disregulación inmunológica, defectos de la barrera cutánea, factores psicosociales y una variedad de factores ambientales, que hacen a la piel de estos pacientes vulnerable ante diversos microorganismos, alérgenos e irritantes. Aunque la mayoría de los estudios actuales en DA se han dirigido hacia la disregulación inmunológica y los defectos de la barrera, históricamente se ha subrayado la importancia de los factores psicosociales como la personalidad y el estrés para el mantenimiento y exacerbación de la DA.

En el ámbito de los factores psicosociales, los aspectos más evaluados han sido las características psiquiátricas y de personalidad, refiriéndose el enojo, la hostilidad y la inseguridad de forma frecuente en pacientes con DA. Otros estudios han referido de forma no concluyente la presencia de ansiedad, depresión o una combinación de los mismos en estos pacientes.

Por otro lado, en forma reciente se ha subrayado el papel del estrés oxidativo en las enfermedades inflamatorias de la piel, y entre ellas, en la DA. Sin embargo no hay un planteamiento teórico que vincule la interacción neuroinmune con la presencia o gravedad de la atopia y el fenómeno oxidativo de la piel, que permitan una nueva visión, de esta vieja enfermedad. Por ello, el interés del presente estudio fue evaluar la relación entre la DA y la presencia de ansiedad y su posible relación con un incremento de estrés oxidativo en una muestra de pacientes con DA, como una posible vía para la explicación de la asociación de alteraciones psiquiátricas y severidad de la DA a desarrollar en futuros estudios.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Existe relación entre la gravedad de la DA, la severidad de la ansiedad y la presencia de estrés oxidativo en pacientes pediátricos con DA?

JUSTIFICACIÓN

La DA es una patología de etiología multifactorial, que constituye la principal causa de consulta en el servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría. En la evaluación y el tratamiento de los pacientes con DA, frecuentemente se abordan los defectos de la barrera cutánea (a través de la aplicación de emolientes y restauradores

de barrera), la disregulación inmunológica (a través de la aplicación de anti-inflamatorios tópicos del tipo de los esteroides tópicos o los inhibidores de calcineurina), el prurito y como evitar los factores desencadenantes ambientales más frecuentes.

Aunque se conoce que la DA se asocia con alteraciones psicosociales, el abordaje integral de los pacientes, sobretodo con DA de moderada a severa, requiere una evaluación más completa de los mismos. De forma anecdótica – ya que no lo tenemos publicado – a partir de la experiencia en el manejo de niños con DA conocemos que muchos de ellos son ansiosos. Es por ello importante realizar un estudio en donde se pueda evaluar la presencia de ansiedad en nuestros pacientes, y si la gravedad de la DA se asocia o no con la presencia y la gravedad de la ansiedad.

Inicialmente se decidió realizar un estudio piloto transversal a fin de determinar si dicha relación era positiva. A fin de plantear de acuerdo a resultados un estudio de cohorte que permita evaluar si el manejo de la ansiedad modifica la gravedad de la DA.

Por otro lado, de encontrarse asociación entre la patología antes mencionada y el incremento de estrés oxidativo, esto permitiría orientar en un estudio futuro con un diseño más específico los mecanismos del equilibrio REDOX implicados como factores exacerbadores o perpetuadores de la DA.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar si existe relación entre la gravedad de la DA, la severidad de la ansiedad y la presencia de estrés oxidativo en una muestra de pacientes pediátricos manejados en la consulta externa de dermatología del Instituto Nacional de Pediatría.

Objetivos Primarios

- Determinar la gravedad de la DA en una muestra de pacientes pediátricos evaluados en la Consulta Externa de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría.
- Detectar la presencia de ansiedad en una muestra de pacientes pediátricos con DA evaluados en la Consulta Externa de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría.
- Determinar la gravedad de la ansiedad en una muestra de pacientes pediátricos con DA evaluados en la Consulta Externa de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría.
- Determinar si existe relación entre la gravedad de la DA y la presencia de ansiedad en una muestra de pacientes pediátricos evaluados en la Consulta Externa de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría.

Objetivos Secundarios

- Determinar la presencia de estrés oxidativo en una muestra de pacientes pediátricos con DA evaluados en la Consulta Externa de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría.
- Evaluar la asociación entre la gravedad de la DA y la presencia de estrés oxidativo en una muestra de pacientes pediátricos evaluados en la Consulta Externa de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría.
- Evaluar la asociación entre la presencia de ansiedad y la de estrés oxidativo en una muestra de pacientes pediátricos evaluados en la Consulta Externa de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría.

HIPÓTESIS

Existe relación entre la gravedad de la DA y la severidad de la ansiedad y la presencia de estrés oxidativo en pacientes pediátricos con DA manejados en el INP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio prospectivo, transversal, analítico.

Población

Objetivo

Pacientes pediátricos con DA.

Población Elegible

Pacientes pediátricos de 6 a 12 años con DA atendidos en la Consulta Externa de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría de enero del 2013 a agosto del 2013.

Criterios de Selección

De inclusión

Niños de uno u otro género, de 6 a 12 años, con diagnóstico clínico de DA sin tratamiento con esteroide sistémico en el último mes y tópico en los últimos 15 días, con inteligencia clínicamente normal. Donde tanto los niños como sus padres aceptaran participar en el estudio y uno de los padres firmara el consentimiento informado.

De exclusión

Niños con dificultad para comprender los instrumentos, consumo de psicofármacos, antiinflamatorios, antihistamínicos sedantes, que tengan patología endócrina, patología sistémica y/o de sistema nervioso central (tumores, epilepsia).

Ubicación del estudio

Consulta externa de los Servicios de Dermatología y Paidopsiquiatría para evaluación clínica y Laboratorio de Neuroquímica de la Torre de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría para toma de muestras y procesamiento de las mismas.

Variables (Ver anexo 5)

Independientes

1. Edad.
2. Sexo.
3. Presencia de ansiedad.
4. Marcadores de estrés oxidativo.

Dependiente

SCORAD (Índice de severidad de la dermatitis atópica): puntuación leve menor de 25, moderada 25 a 50, severa mayor de 50.

Instrumentos (en anexos 2, 3 y 4)

1. SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*)
2. CBCL (*Child Behavior Checklist*)
3. PARS (*Pediatric Anxiety Rating Scale*)

Procedimiento

Se captaron los pacientes pediátricos de 6 a 12 años de edad, provenientes de la consulta externa de Dermatología que contaban con criterios clínicos de DA.

Aquéllos que cumplían con los criterios de inclusión fueron informados del estudio. Previa firma de consentimiento informado, los pacientes fueron citados para acudir en ayunas al día siguiente, donde en una sola sesión fueron evaluados en la consulta externa de dermatología por dos dermatólogos para obtener el índice de SCORAD. Posteriormente los pacientes eran canalizados al laboratorio de Neuroquímica de la Torre de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría para obtención y procesamiento de muestras sanguínea y de orina y posterior a toma de muestras, eran reenviados al servicio de consulta externa de psiquiatría donde un especialista en psiquiatría infantil realizó entrevista clínica semi-estructurada (CBCL) y escala de PARS para ansiedad.

La determinación de daño por estrés oxidativo se realizó mediante búsqueda de productos de lipoperoxidación por medición de especies reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS) y se determinaron especies reactivas a oxígeno (ROS) en sangre y orina.

Para el procedimiento de TBARS se utilizó una curva estándar de trimetoxipropano. La mezcla de reacción consistía en TBA 0.026 M, HCl 0.211 M, ácido tricloroacético 6.66% y 1 mM DFO. 200 μ l del homogeneizado, al que se añadía 1000 μ l de mezcla de reacción, que posteriormente era agitada y calentada a 100 ° C durante 10 min. La mezcla se dejaba enfriar antes de agregar 1 mL de n-butanol-piridina (15:1). Posterior a centrifugar a 1.200 x g durante 10 min., la capa orgánica se separaba para medir absorbancia a 530 nm. Obteniendo malondialdehído (MDA) como producto final de la peroxidación lipídica, que es el reactivo que reacciona con TBA para formar TBARS.

Los TBARS se calcularon utilizando un coeficiente de extinción molar de $1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ que se expresaron como nmoles de TBARS / mg de proteína. La formación de productos fluorescentes se midió por una modificación del procedimiento de extracción con cloroformo-metano que fue medida por espectroscopía. Los datos fueron expresados en unidades de fluorescencia por mg de proteína en suero por mililitro de extracción.

Para la determinación de ROS se utilizó 2',7'-diclorofluoresceína-diacetato (DCFH-DA). Las señales de fluorescencia se registraron a los 15 min y al final de la incubación de una hora, a una excitación longitud de onda de 488nm y una longitud de onda de emisión de 525 nm en un espectrómetro de luminiscencia contador multilabel. Los resultados se expresaron como pM de DCF formada / mg de proteínas.

Para comprobar la presencia de estrés oxidativo, se realizó un ensayo de la actividad de catalasa (CAT), midiendo la disminución de la absorbancia del peróxido de hidrógeno, en función de la degradación de la catalasa presente en la muestra.

La actividad de la glutatión reductasa (GR), que indicaba la catalización para conversión de glutatión oxidado (GSSG) a glutatión reducido (GSH), requiriendo la enzima NADPH. La actividad se expresó en unidades por miligramo de proteína.

La actividad de superóxido dismutasa (SOD), como primera fase de defensa antioxidante, se evaluó en función de la capacidad de esta enzima para inhibir la reducción del azul de nitrotetrazolio (NBT) por los aniones superóxidos generados por el sistema de xantina-xantina oxidasa, utilizando solución de xantina 0.122 mM, solución de EDTA 0.122 mM, solución de NBT 30.6 μ M, solución Na_2CO_3 400 mM y albúmina 0.006 %. Las muestras fueron leídas por un espectrofotómetro a 560 nm, en unidades por miligramo de proteína.

La actividad de glutatión peroxidasa (GPx), se midió de manera indirecta por una reacción acoplada con la glutatión reductasa, evaluando la disminución de la absorbancia a 340

nm por la desaparición de NADPH, para la reducción de hidroperóxidos, en función del consumo de glutatión, regenerada por la glutatión reductasa a partir del glutatión oxidado, por consumo de NADPH. La reacción se realizó utilizando una mezcla de PBS 50mM (pH 7.0), solución de EDTA 0.1mM, solución de azida de sodio 1 mM, glutatión reductasa (2.5 U/ml), glutatión oxidado 0.1 mM, NADPH 0.2 mM y GSH 1mM. La lectura por espectrofotómetro se expresó en unidades por miligramo de proteína

El ensayo de la actividad de glutatión-S-transferasa (GST), para evaluar la función de las enzimas que catalizan la conjugación del glutatión endógeno a una variedad de compuestos electrofílicos, se midió mediante el incremento en la absorbancia del conjugado formado al reaccionar el GSH con el 1 cloro, 2, 4 dinitrobenzeno (CDNB) a 340 nm, con lectura de espectrofotómetro a 340nm cada min/3 min, expresando la actividad en unidades por miligramo de proteína.

Todos los investigadores participantes fueron ciegos a los resultados obtenidos por los otros especialistas, manejando por separado un llenado en computadora de acuerdo a iniciales, folio y fecha de los pacientes hasta concluir el muestreo en que una de las investigadoras recopiló los datos obtenidos por los demás investigadores realizando vaciado de los resultados de las variables en programa estadístico SPSS para su análisis.

Tamaño de la Muestra

El tamaño de muestra calculada fue de 40 pacientes. Sin embargo, dada la escasez de reactivos, se evaluaron 10 pacientes, considerándose como muestra necesaria.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó programa estadístico SPSS 13.0. Para la determinación de frecuencias, se calcularon porcentajes para las variables cualitativas, mientras que para las variables numéricas se obtuvieron medidas de tendencia central y de dispersión. Se realizó Chi cuadrada con prueba binomial para variables nominales y prueba de Wilcoxon para el análisis comparativo de medias de gravedad de atopía por SCORAD, para el análisis de medias en la cuantificación enzimática y de los puntajes del PARS de ansiedad.

Para la búsqueda de asociaciones, se realizó un análisis de correlación de Spearman entre el puntaje total del SCORAD para la gravedad de la DA y el puntaje total de PARS para gravedad de la ansiedad; y entre el puntaje SCORAD y las unidades enzimáticas por estrés oxidativo, así como el puntaje PARS para ansiedad y las unidades de estrés oxidativo.

Se realizó un modelo de regresión lineal para evaluar la presencia de estrés oxidativo y la gravedad de la ansiedad como predictores de la gravedad de la DA.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se consideró un estudio de invasión mínima, ya que solo se tomó en una ocasión muestra de sangre y orina y se realizó una valoración clínica dermatológica y psiquiátrica, por lo que no se consideró que existiera riesgo para la vida o la función del paciente.

De cualquier manera a los padres se les proporcionó y explicó una carta de consentimiento informado (ver anexo 7) a fin de explicar los objetivos del estudio. Se aclararon las dudas pertinentes y se especificó que de no desear participar, ello no cambiaría la atención que reciben en la institución.

Los pacientes recibieron atención para la patología dermatológica de base y en aquellos pacientes en los que se detectó patología psiquiátrica se ofreció la posibilidad de tratamiento por el servicio de paidopsiquiatría en la institución.

RESULTADOS

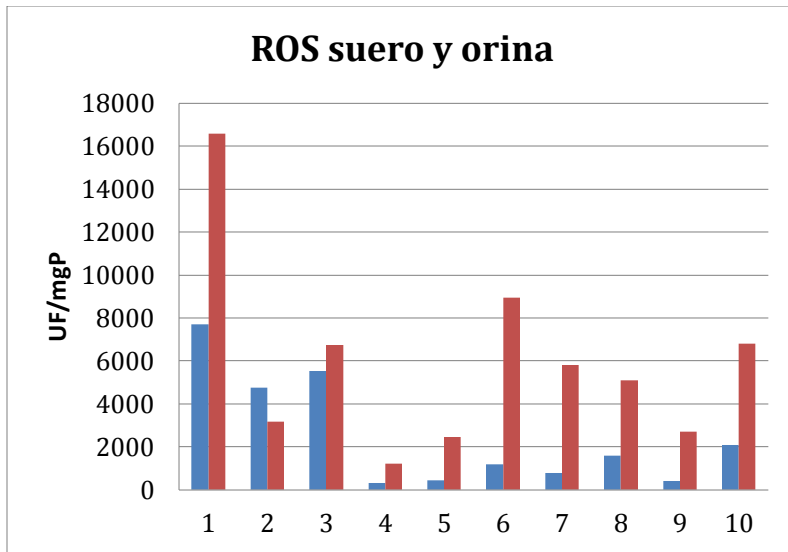
De una muestra de 10 pacientes con diagnóstico de DA, 6 fueron mujeres (60%) y 4 hombres (40%), con una relación de 1.5:1 y una edad promedio de 10.11 ± 1.76 años.

Mediante la escala de SCORAD, 4 pacientes tuvieron DA leve, 4 pacientes DA moderada y 2 pacientes DA grave. El promedio de gravedad de la DA según la escala fue de 38.98 ± 20.00 .

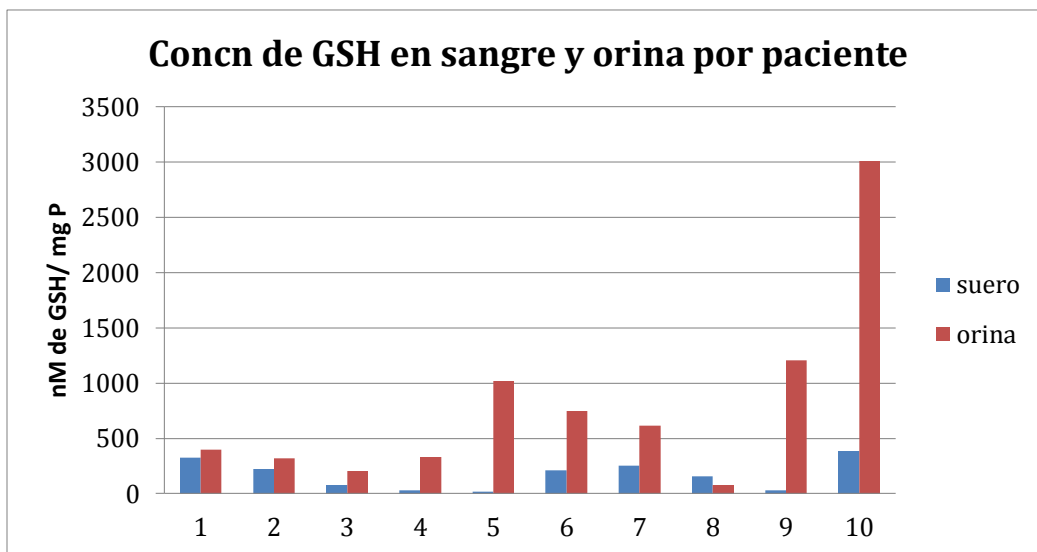
La evaluación por CBCL mostró trastornos internalizados en 5 pacientes (50%), correspondientes a trastornos ansiosos. De acuerdo a este instrumento, el 60% de los pacientes presentaron datos sugestivos de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad.

La evaluación de escala de PARS detectó ansiedad de separación en el 40% de los pacientes y en el 50% de ellos se encontró Trastorno de Ansiedad Generalizada. El promedio de esta escala para determinar gravedad de síntomas de ansiedad fue de 14.0 ± 4.3

La determinación de estrés oxidativo mostró los siguientes valores promedio: las especies reactivas a oxígeno (ROS), que incluían hidróxido, peróxido, nitrilos y óxido nítrico arrojaron una media para ROS en suero de 2081.49 ± 251.9 UF/mgP y una media de ROS en orina de 4204.34 ± 260.3 , con una relación de suero/orina de 4.63 ± 2.1 . Y una media de excreción de proteínas de 2.43 microgramos/ ml.

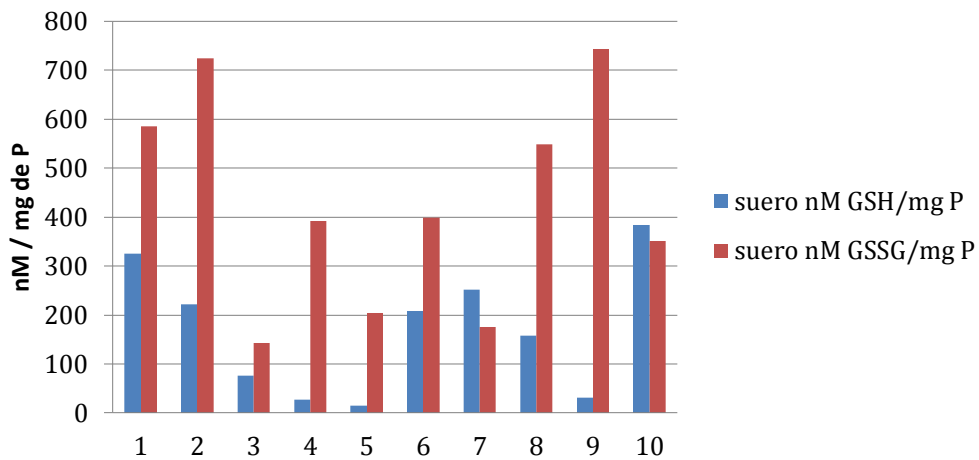


La GSH promedio en suero fue de 180.2 ± 13.39 , mientras que el valor urinario fue mayor con un promedio de 859.2 ± 88.2 UF/mgP

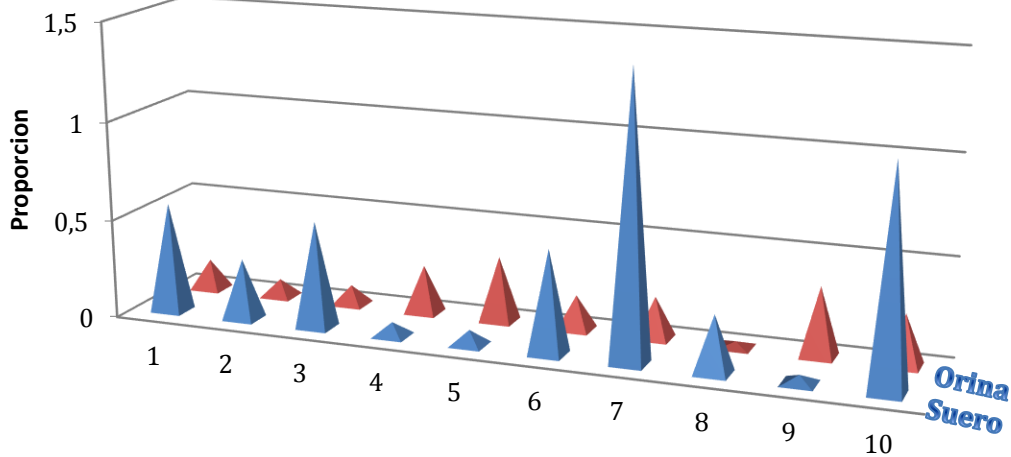


La concentración promedio de GSSG en suero fue de 458.14 ± 206.4 , en orina de 3976.4 ± 298.3 y de la relación GSH/GSS de 0.56 ± 0.4 , observando una relación invertida en la muestra estudiada.

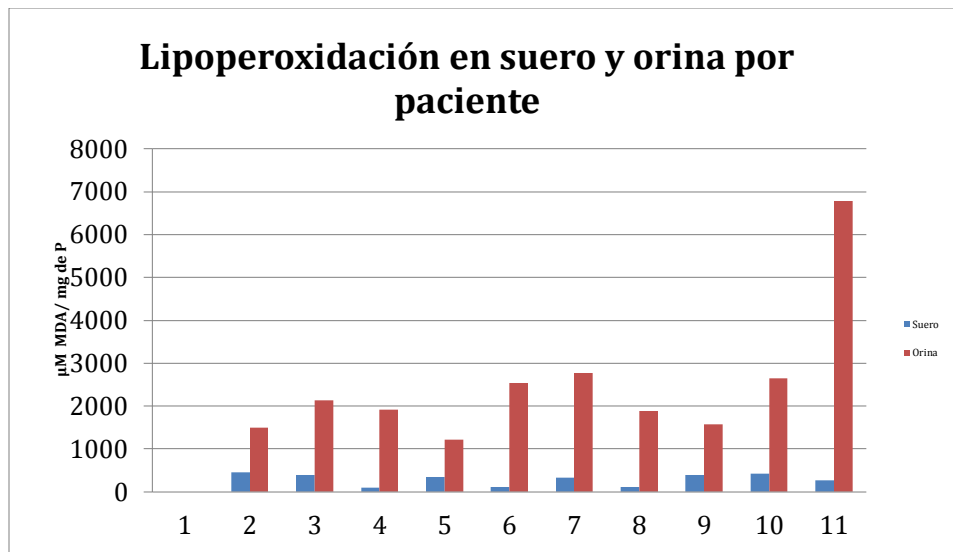
Concn de GSH y GSSG por paciente en suero



Relación GSH/GSSG



Los valores para lipoperoxidación arrojaron una concentración promedio de LPLF en suero de 315.1 ± 125.3 y en orina de 2560.5 ± 1676.1 μM MDA/ mg de P.



Para determinar la existencia de relación entre la gravedad de la DA y marcadores para estrés oxidativo, se realizó análisis de correlación de Spearman entre el SCORAD y la determinación de ROS urinarios, obteniéndose un coeficiente de correlación de 0.70 ($p=0.03$).

El grado de severidad de la DA, dividiendo a los sujetos en 2 grupos: leve vs. moderada y/o grave, tuvo una relación significativa con los niveles de ROS urinarios ($z=2.32$, $p=0.02$).

Se observó asociación significativa entre el grado de severidad de la DA (evaluado por SCORAD) y la presencia de proteínas en orina ($p=0.03$).

La presencia de Trastorno de Ansiedad generalizado mostró asociación significativa con la relación glutatión oxidado vs. reducido (GSSG/GSH), con un valor Z de -2.44 ($p=0.014$).

El trastorno de ansiedad de separación se encontró asociado con los niveles de GSH en suero ($p= 0.02$), pero dichos niveles no se encontraron aumentados en orina. Tampoco se encontró relación con el índice de oxidación/reducción de glutatión.

DISCUSIÓN

En el presente estudio la DA fue más frecuente en mujeres que en hombres, estableciéndose una relación de 1.5 a 1. Si bien existe discrepancia entre diversos autores en torno a la prevalencia de la enfermedad en relación con el género,^(50,51) diversos autores han descrito una prevalencia mayor de DA en las mujeres, lo cual coincide con nuestro estudio.^(52,53,54)

A pesar de que el número de pacientes incluidos en el estudio es pequeño, todos los niveles de gravedad de DA estuvieron representados, con 40% de formas leves, 40% de formas moderadas y 20% de formas graves. El estudio de Yaghmaie y cols,⁽⁵⁵⁾ en un grupo de 10408 pacientes con DA determinó que la mayoría de los pacientes tenían enfermedad leve (67%), mientras que el 26% y el 7% presentaban formas moderadas y graves, respectivamente. Las diferencias en cuanto a la frecuencia de cada uno de los niveles de gravedad de la DA pudieran por un lado, deberse a las diferencias en el tamaño de muestra, y por otro, al hecho de que por ser el INP un hospital de tercer nivel se observan con mayor frecuencia que en la población general, formas moderadas y graves de la DA.

En la primera mitad del siglo XX, se denominaba a la DA como neurodermatitis, por atribuirse –por observación clínica- un peso emocional a la precipitación o agravamiento de las lesiones dermatológicas; asociándolas a fallas de relación con la madre durante la infancia.¹⁵ Por este motivo, no es de sorprender que nuestros pacientes tuvieran manifestaciones de ansiedad (Trastorno de Ansiedad Generalizada y Ansiedad de Separación).

Los trastornos de ansiedad (generalizada, de separación, fobias, etc.) aparecen como una respuesta clínica ante el estrés emocional que no puede resolverse con los mecanismos de afrontamiento con los que cuentan los individuos y en el caso de los niños, es fundamental el papel de los padres para ayudar a los menores a contender con la frustración.¹⁹

Las madres de pacientes con DA han sido descritas como madres ansiosas, lo que sabemos que constituye una dificultad para contener la ansiedad de los hijos. Para delimitar el hecho de que la ansiedad materna fuera secundaria a la patología dermatológica de los hijos, Nuñez y cols,⁽⁵⁶⁾ realizaron un estudio donde identificaron que en el 62% de las madres se encontraba al menos un tipo de trastorno de ansiedad previo al nacimiento de los pacientes atópicos, planteando que la ansiedad materna constituía un factor de riesgo tanto para el establecimiento de vínculos segurizantes, como para la presencia de atopia. En nuestro estudio no se realizaron evaluaciones de las relaciones madre/padre e hijo(a) o de patología previa en los padres, por lo que no podemos apoyar los datos previamente planteados, y será interesante su abordaje en un estudio futuro.

En el presente estudio, la mitad de los pacientes presentó datos clínicos de Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG). El TAG tiene una prevalencia que varía del 3 al 30% según reportes de la literatura internacional.⁽⁵⁷⁾ En México no se tienen cifras exactas de prevalencia, pero el estudio epidemiológico para detección de psicopatología infantil de Caraveo Anduaga, reportó una prevalencia del 4.46% para trastornos depresivos y ansiosos, entre ellos el trastorno de ansiedad generalizada⁽⁵⁹⁾, de manera que la frecuencia de TAG en nuestros pacientes con DA es mayor que la reportada para la población general.

En el estudio de Yaghmaie y cols. donde se analiza la presencia de comorbilidades psiquiátricas en pacientes con DA, se encontró una prevalencia de ansiedad de 5.09% en los pacientes con DA comparada con 2.59% en los controles, con un RR de 2.02 (IC 95% 1.59, 2.56).⁽⁵⁵⁾

Otros autores, como Ferrando y cols.⁽⁴⁹⁾ han documentado una frecuencia de 90% de TAG en pacientes con DA grave, demostrando cambios en la perfusión de corteza prefrontal, dorsolateral y orbitofrontal, así como en región anterior del cíngulo, que junto con amígdala y ganglios basales son áreas implicadas en la regulación emocional y la presencia de trastornos por ansiedad.

En nuestro estudio no se encontró una correlación entre puntaje de severidad de SCORAD y puntaje de severidad de TAG, lo que no coincide con lo reportado por Yaghmaie y cols.⁽⁵⁵⁾ quienes no solo encontraron una prevalencia incrementada de ansiedad en pacientes con DA comparados con controles, sino que lograron demostrar que la gravedad de la DA incrementa la fuerza de la asociación, de modo que los pacientes con DA grave tienen una prevalencia de ansiedad del 16.26% versus 9.11% y 5.47% en los pacientes con DA moderada y leve, respectivamente ($p=0.0002$).

Llama la atención que el 40% de los pacientes presentó ansiedad de separación, por el hecho de que los pacientes incluidos no eran preescolares, que es el grupo de edad en el que la ansiedad de separación es más prevalente.

En la ansiedad de separación se ha implicado una falla parental, básicamente de la figura materna para contender con la ansiedad de sus hijos. Si bien en el presente estudio no se realizó ninguna evaluación de la relación entre madre/padre e hijo(a), este hallazgo se podría relacionar de manera indirecta con el estudio de Dieris y cols.⁵⁹ que encontraron una asociación significativa entre la existencia de vínculo con la madre inseguro y la presencia de ansiedad de separación en pacientes con DA en comparación con los controles.

Con respecto a otras comorbilidades psiquiátricas asociadas con DA, el 60% de los pacientes presentaron datos sugestivos de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH). Yaghmaie y cols.⁽⁵⁵⁾ también demostraron una prevalencia mayor de TDAH en pacientes con DA comparada con controles (9.57% versus 6.37%, respectivamente) estableciendo un RR de 1.55 (IC 95% 1.29, 1.87), y de forma semejante a lo encontrado con la ansiedad, demostraron que la gravedad de la DA incrementa la fuerza de la asociación, de modo que los pacientes con DA grave tienen una prevalencia de TDAH del 27.70% versus 13.21% y 10.68% en los pacientes con DA moderada y leve, respectivamente ($p=0.0001$).

Los mecanismos que subyacen a los trastornos psiquiátricos asociados con la DA no son del todo conocidos. Los trastornos de la arquitectura de sueño que acompañan a los trastornos ansiosos y al TDAH, podrían ser uno de los mecanismos relacionados con la

reactivación o mayor severidad de la DA. En tanto las alteraciones de la arquitectura de sueño disregulan el equilibrio en la producción de citocinas, que por otra parte, participan en la preservación del sueño fisiológico ^(60,61)

En el presente estudio logró demostrarse la presencia de diversos marcadores de estrés oxidativo, principalmente a través del incremento de ROS en orina, detección de productos de lipoperoxidación e inversión de la relación glutatión oxidado vs. reducido.

Actualmente sabemos que la DA es una enfermedad, con predisposición genética, en donde existe una falla en la regulación de los mecanismos inflamatorios a nivel cutáneo. Dentro de las fallas en esta regulación se ha demostrado una alteración de radicales libres de oxígeno y nitrógeno, acompañada de un incremento de marcadores de estrés oxidativo, tales como la 8-hidroxi-2-desoxiguanosina urinaria. ⁽⁶²⁾ Lo que se observa en el presente estudio, donde se demuestra un incremento de ROS en orina, aunado a una correlación positiva entre la gravedad de la DA y la presencia de ROS en orina.

El incremento de los ROS en orina, traduce un incremento en el desecho de dichos productos, ante la dificultad para mantener la homeostasis por la elevación de ROS en suero. ⁽⁶³⁾ De forma tal que ante la disregulación inflamatoria que se expresa a nivel cutáneo como DA y a mayor gravedad de las lesiones, existe de forma concomitante una mayor producción de ROS séricas con un incremento secundario de su excreción urinaria. Tsukahara y cols.⁽⁶⁴⁾ han también descrito un incremento de marcadores urinarios de estrés oxidativo (pentosidina) relacionados con la DA.

Pese a la asociación encontrada entre la gravedad de la DA y incremento de ROS urinarias, no se encontró asociación significativa con los valores de lipoperoxidación, que se relacionan con la presencia de daño a nivel de membrana celular. Esto podría deberse a que la DA de los paciente traducía más predominantemente una inflamación localizada, más que un fenómeno de daño tisular sistémico.

Pese a que la DA tuvo una relación mujer:hombre de 1.5 a 1, no se encontró en este estudio relación entre el género y la presencia de estrés oxidativo como participante del proceso inflamatorio. Ello podría deberse a que el tamaño de la muestra es pequeño, pero por otro lado, Tamura y cols.⁴⁸ refieren que en la búsqueda de biomarcadores para estrés oxidativo, no hay diferencias significativas por sexo en población pediátrica, a diferencia de lo que se observa en adultos.

En la muestra estudiada se encontró asociación entre la gravedad de la DA y la concentración de proteínas en orina. En niños y adolescentes, sin significado patológico, se puede observar proteinuria ante diversos tipos de estresores. En la muestra estudiada no podemos darle significado dado que no se determinaron las variables que pueden

constituir un mayor estrés para la población con DA, aunque sabemos que podría pensarse que el estrés pudiera contribuir con dicho hallazgo.⁽⁶⁵⁾

Por lo que respecta a los trastornos de ansiedad como comorbilidad psiquiátrica en los pacientes con DA, se conoce que los trastornos de ansiedad generan cambios en la producción de y respuesta a las catecolaminas, que a su vez son importantes en la regulación de distintas hormonas pertenecientes al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal a través del Sistema Nervioso Autónomo y por acción directa sobre receptores de células que participan en la respuesta inmunológica.²⁸

Wright y cols³⁹ han descrito la vía de estrés oxidativo para explicar la relación entre el estrés emocional, las alteraciones hormonales y la presencia de DA, donde ante la incapacidad para eliminar las ROS se liberan factores quimiotácticos que participan en la activación del sistema inmune, generando en consecuencia, un proceso inflamatorio.

El estrés emocional, que genera toxicidad por desequilibrio en el sistema redox, se ha relacionado con un desequilibrio en la función de TH1/TH2; y en modelos animales se ha logrado inducir patología autoinmune con biomarcadores de estrés oxidativo tales como el incremento de 8-OHdG^(65,66) Por lo anterior es explicable la relación de la ansiedad, como vínculo desencadenante o asociado, con la exacerbación y gravedad de la DA.

El hecho de encontrar en nuestros pacientes un promedio de ROS urinaria mayor al promedio de ROS plasmático, traduce de forma indirecta el incremento en la excreción urinaria de especies de ROS, como una respuesta hormonal ante el estrés. Este hallazgo coincide con lo descrito por Khanna y cols⁽⁶⁷⁾ quienes encontraron un incremento de ROS y de malonaldehído (MDA), con disminución del sistema de defensa antioxidación (SOD) en pacientes con TAG.⁽⁶⁸⁾

El glutatión urinario (GSH) y el GSSG urinario tuvieron concentraciones más elevadas en comparación con los niveles séricos, con un índice de relación GSH/GSSG invertido. En sujetos sanos es esperado que la relación GSH/GSSG sérica sea 2:1. El encontrar esa relación invertida en la muestra estudiada nos sugiere un incremento en la utilización de GSH para frenar la formación de ROS, que son agentes causales de daño celular, formados a partir de radicales libres, a fin de evitar una ruptura del equilibrio celular sistémico.

La presencia de TAG en los pacientes con DA mostró asociación con la inversión en el índice glutatión oxidado vs. reducido (GSSG/GSH). Dicha relación sugiere la existencia de asociación entre el TAG con uno de los índices más representativos de oxidación como respuesta al incremento de radicales libres. El incremento de estrés oxidativo en trastornos por ansiedad ha sido descrito previamente por otros autores como Ng F y cols.⁽⁶⁸⁾, quienes encontraron marcadores de oxidación sistémica en pacientes con ansiedad.

Por su parte, el trastorno de ansiedad de separación, observado en el 40% de nuestros pacientes, se encontró asociado con los niveles de GSH en suero. Sin embargo, dichos niveles no se encontraron aumentados en orina, ante lo que se puede sugerir que a pesar de tener un indicador de aumento de estrés oxidativo, éste no fue suficiente para romper el equilibrio entre radicales oxígeno/nitrógeno.

CONCLUSIONES

En el presente estudio se encontró una frecuencia elevada de TAG y ansiedad de separación en los pacientes con DA.

Se demostró asociación significativa entre la gravedad de la DA y el incremento de marcadores para estrés oxidativo.

Se observaron diferencias significativas entre la DA leve en comparación con DA moderada y grave en relación con la presencia de proteinuria, sin expresión clínica.

El TAG y la ansiedad de separación se asociaron significativamente con indicadores de estrés oxidativo.

Lo anterior reafirma la relación entre la presencia de TAG, estrés oxidativo y DA señalada previamente por otros autores, y se sugiere el incremento de estrés oxidativo como una posible vía para explicar la asociación de trastornos por ansiedad y DA.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente es un estudio piloto de investigación original, por lo que pese a la presencia de asociaciones significativas encontradas en los pacientes entre la DA y el estrés oxidativo, dado que la muestra es pequeña y no se controlaron otros factores que participan en el incremento de estrés oxidativo, los hallazgos descritos no pueden ser generalizados ni sustentan hipótesis de causalidad.

En base a los hallazgos que arroja esta investigación, se está realizando un nuevo diseño para el control de variables que no fueron tomadas en cuenta en el presente estudio, en el que además se sugiere un pareamiento por edad y sexo con controles sanos ante la falta de valores estandarizados de los indicadores de estrés oxidativo en niños.

REFERENCIAS

1. Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7ª ed. McGraw-Hill. México: 2010:1327-1344.
2. Hill LW, Sulzberg MB. Yearbook of dermatology and syphilology. Chicago: Year Book Medical Publishers 1933:1-70.
3. Bieber T. Atopic Dermatitis. N Eng J Med 2008;358:1483-1494.
4. Morfín BM. Dermatitis atópica, fisiopatogenia, cuadro clínico y diagnóstico. Alergia, asma e inmunología pediátricas 2001;10:12-14.
5. Borirakchanyavat K, Kurban AK. Atopic Dermatitis. Clin Dermatol 2000;18:649-655.
6. Kemp AS. Atopic eczema: Its social and financial costs. J Paediatr Child Health 1999;35:229-231.
7. Su JC, Kemp AS, Varigos GA, Nolan TM. Atopic eczema: Its impact on the family and financial cost. Arch Dis Child 1997;76:159-162.
8. Hamid Q, Naseer T, Minshall EM, Song YL, Boquiniewicz M, Leung DY. In vivo expression of IL-12 and IL-13 in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1996;98:225-231.
9. Kang K, Stevens SR. Pathophysiology of Atopic Dermatitis. Clin Dermatol 2003;21:116-121.
10. Kang KF, Tian RM. Atopic dermatitis. An evaluation of clinical and laboratory findings. Int J Dermatol 1987;26:27-32.
11. Dansilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WH. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. J Cell Sci 2009;122:1285-1294.
12. Calderón Rivera JS, Rosas Vargas MA, Mejía Rodríguez SA, Moncada Alcón AM, Río del Navarro BE, Sierra Monge JJ. Uncommon manifestations of atopic dermatitis. Rev Alerg México 2007;54:96-103.
13. Buske-Kirschbaum A, Jobst S, Wustmans A, Kirschbaum C, Rauh W, Hellhammer D. Attenuated free cortisol response to psychosocial stress in children with atopic dermatitis. Psychosom Med 1997;59:419-426.
14. Salamanca A, Hewitt N. Factores biológicos y psicológicos de la dermatitis atópica. Psicología 2011;5:47-58.
15. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockh) 1980;2:44-47.
16. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. Br J Derm 2007;157:645-648.
17. Martínez O, Fernández A, Navarro M, Martínez M. Guías clínicas del Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N Navarro". Disponible en: www.sap.salud.gob.mx/downloads/pdf/nav_guias5.pdf
18. Huberty TJ. Anxiety and Anxiety Disorders in Children: Information for Parents. Universidad de Indiana. Disponible en:

http://specialeducation.lspshs.schoolfuion.us/modules/locker/files/get_group_file.phtmldea

19. Costello EJ, Angold A. Epidemiology. In: March S editor(s). Anxiety disorders in children and adolescents. New York, NY: Guilford Press, 1995:109-24.
20. Anderson JC, Williams S, McGee R, Silva. PA DSM-III disorders in preadolescent children: prevalence in a large simple from the general population. Arch Gen Psychiatry 1987;44:69-76.
21. Bowen RC, Offord DR, Boyle MH. The prevalence of overanxious disorder and separation anxiety disorder: results from the Ontario Child Health Study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1990;29:753-758.
22. Caraveo A.J. Cuestionario breve de tamizaje y diagnóstico de problemas de salud mental en niños y adolescentes: Algoritmos para síndromes y su prevalencia en la ciudad de México. 2ª parte Salud Mental 2007;30:48-55.
23. Tsuang MT, Tohen M. Textbook in Psychiatric Epidemiology. 2nd ed. New York, Wiley-Liss, 2002.
24. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. The genetics epidemiology of phobias in women: The interrelationship of agoraphobia, social phobia, situational phobia and simple phobia. Arch Gen Psychiatry 1992;49:273-281.
25. Albores-Gallo L, Lara-Muñoz C, Esperón-Vargas C, Cardenas Zetina JA, Pérez Soriano AM, Villanueva Colin G. Validez y fiabilidad del CBCL/6-18. Incluye las escalas del DSM. Actas Esp Psiquiatr 2007;35:393-399.
26. Golda S. Ginsburg, Courtney P. Keeton, Tess K. Drazdowski, Mark A. Riddle. The Utility of Clinicians Ratings of Anxiety Using the Pediatric Anxiety Rating Scale (PARS). Child and Youth Care Forum 2011;40:93-105.
27. RUPP Anxiety Study Group. The Pediatric Anxiety Rating Scale (PARS): development and psychometric properties. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41:1061-1069.
28. Slattery MJ, Essex MJ. Specificity in the association of anxiety, depression, and atopic disorders in a community sample of adolescents. J Psychiatr Res 2011;45:788-795.
29. Slattery MJ, Essex MJ, Paletz EM, Vaness ER, Rogers GM, Gern JE. Depression, anxiety, and dermatologic quality of life in adolescents with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2011;128:668-671.
30. Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. J Psychiatr Res 2003;37: 9-15.
31. Buckley TM, Schatzberg AF. On the Interactions of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis and Sleep: Normal HPA Axis Activity and Circadian Rhythm, Exemplary Sleep Disorders. J Clin Endocrinol Metabol 2005;90:3106-3114.

32. Everson CA. Clinical assessment of blood leukocytes, serum cytokines, and serum immunoglobulins as responses to sleep deprivation in laboratory rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289:1054-1063.
33. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Thorax* 2009;64: 631-636.
34. Dorado Martínez C, Rugerio Vargas C, Rivas Arancibia S. Estrés oxidativo y neurodegeneración. *Rev Fac Med UNAM* 2003;46:229-235.
35. Reilly PM, Bulkley GB. Tissue injury by free radicals and other toxic oxygen metabolites. *Br J Surg* 1990;77:1324-1325.
36. Rodríguez PJM, Menéndez LJR, Trujillo LY. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. *Rev Cubana Med Melit* 2001;30:36-44. Sánchez-Rodríguez M, Santiago-Osorio E, Vargas LA, Mendoza-Núñez VM. Propuesta de un constructo para evaluar integralmente el estrés oxidativo. *Bioquímica* 2004;29:81-90.
37. Pastore S, Korkina L. Redox imbalance in T cell-mediated skin disease. *Mediator Inflamm* 2010;2010:861949. Epub 2010 Aug 4.
38. Kohen R. Skin antioxidants: their role in aging and in oxidative stress – new approaches for their evaluation. *Biomed Pharmacother* 1999;53:181-192.
39. Wright RJ, Cohen RT, Cohen S. The impact of stress on the development and expression of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5:23–29.
40. Irie M, Asami S, Nagata S, Miyata M, Kasai H. Classical conditioning of oxidative DNA damage in rats. *Neurosci Lett* 2000;288:13–16.
41. Tsukahara H, Shibata R, Ohshima Y, Todoroki Y, Sato S, Ohta N, Hiraoka M, Yoshida A, Nishima S, Mayumi M. Oxidative stress and altered antioxidant defenses in children with acute exacerbation of atopic dermatitis. *Life Sci* 2003;72:2509–2516.
42. Niwa Y, Sumi H, Kawahira K, Terashima T, Nakamura T, Akamatsu H. Protein oxidative damage in the stratum corneum: evidence for a link between environmental oxidants and the changing prevalence and nature of atopic dermatitis in Japan. *Br J Dermatol* 2003;149:248–254.
43. Sapuntsova SG, Lebed'ko OA, Shchetkina MV, Fleyshman M Yu, Kozulin EA, Timoshin SS. Status of free-radical oxidation and proliferation processes in patients with atopic dermatitis and lichen planus. *Bull Exp Biol Med* 2011;150:690-692.
44. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici O, Ustundag B, Bulut S. Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with panic disorder. *Neuropsychobiology* 2002;46:186–189.
45. Bouayed J, Rammal H, Soulimani R. Oxidative stress and anxiety. Relationship and cellular pathways *Oxid Med Cell Longev* 2009;2:63-67.
46. Hovatta I, Tennant RS, Helton R, Marr RA, Singer O, Redwine JM, Ellison JA, Schadt EE, Verma IM, Lockhart DJ, Barlow C. Glyoxalase 1 and glutathione reductase 1 regulate anxiety in mice. *Nature* 2005;438:662–666.

47. Bilici M, Efe H, Koroglu MA, Uydu HA, Bekaroglu M, Deger O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: Alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord* 2001;64:43–51.
48. Tamura S, Tsukahara H, Ueno M, Maeda M, Kawakami H, Sekine K, Mayumi M. Evaluation of a urinary multi-parameter biomarker set for oxidative stress in children, adolescents and young adults. *Free Radic Res* 2006;40:1198-205.
49. Ferrando R, Lago G, Vignale R, Fabius B, Lyford-Pike A. Brain SPECT evaluation of psychiatric dysfunctions in severe atopic dermatitis. *Alasbimn Journal* 2007;9:
50. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental Health Comorbidity in Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:428-33
51. Mgeladze N, Karseladze R, Zhorzholiani L, Karseladze E. Clinical-epidemiological characteristics of atopic dermatitis in children of junior school level in Tbilisi. *Georgian Med News* 2009;167:68-71
52. Oak JW, Lee HS. Prevalence rate and factors associated with atopic dermatitis among Korean middle school students. *J Korean Acad Nurs* 2012;42:992-1000.
53. Amouri M, Masmoudi A, Borgi N, Rebai A, Turki H. Atopic dermatitis in Tunisian schoolchildren. *Pan Afr Med J* 2011;9:34.
54. Fernández-Mayoralas M, Martín-Caballero JM, García-Marcos Álvarez L. Prevalence of atopic dermatitis in schoolchildren from Cartagena (Spain) and relationship with sex and pollution. *An Pediatr (Barc)* 2004;60:555-60.
55. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental Health Comorbidity in Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:428-33.
56. Núñez S, González O, Rodríguez E, Avilán R. Trastornos de ansiedad en madres de niños con dermatitis atópica de moderada a severa. *Dermatol Venez* 1999;37:22-7.
57. Martin P. The epidemiology of anxiety disorders: a review. *Dialogues Clin Neurosci* 2003;5:281-98.
58. Cárdenas EM, Feria M, Palacios L. Guía Clínica para los Trastornos de Ansiedad en Niños y Adolescentes. Serie: Guías Clínicas para la Atención de Trastornos Mentales Secretaría de Salud. D.R. 2010 Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. , 14370 ISBN: 978-607-460-156-5 Edición 2010
59. Cuestionario breve de tamizaje y diagnóstico de problemas de salud mental en niños y adolescentes: Algoritmos para síndromes y su prevalencia en la ciudad de México. 2a parte *Salud Mental* 2007;30(1):48-55.
60. Dieris-Hirche J, Milch WE, Kupfer J, Leweke F, Gieler U. Atopic dermatitis, attachment and partnership: a psychodermatological case-control study of adult patients. *Acta Derm Venereol* 2012;92:462-6.
61. Romanos M, Gerlach M, Warnke A, Schmitt J. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder and atopic eczema modified by sleep disturbance in a large population-based sample. *J Epidemiol Community Health*. 2010; 6:269–273.

62. Krueger JM, Obál FJ, Fang J, Kubota T, Taishi P. The role of cytokines in physiological sleep regulation. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Mar;933:211-21. M.
63. Omata N, Tsukahara H, Ito S, Ohshima Y, Yasutomi M, Yamada A, Jiang M, Hiraoka M, Nambu M, Deguchi Y, Mayumi M. Increased oxidative stress in childhood atopic dermatitis. *Life Sci* 2001;69:223-8.
64. Nakai K, Yoneda K, Maeda R, Munehiro A, Fujita N, Yokoi I, Moriue J, Moriue T, Kosaka H, Kubota Y. Urinary biomarker of oxidative stress in patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1405-8.
65. Tsukahara H, Shibata R, Ohta N, Sato S, Hiraoka M, Ito S, Noiri E, Mayumi M. High levels of urinary pentosidine, an advanced glycation end product, in children with acute exacerbation of atopic dermatitis: relationship with oxidative stress. *Metabolism* 2003;52:1601-5.
66. Moller P, Wallin H, Knudsen LE. Oxidative stress associated with exercise, psychological stress and lifestyle factors. *Chem Biol Interact* 1996;102:17-36.
67. Khanna Ranjana S, Reena Negi, Deepti Pande, Shruti Khanna, Khanna Hari D. Markers of oxidative stress in generalized anxiety psychiatric disorder: therapeutic implications. *Journal of stress physiology and biochemistry* 2012;8:32-38.
68. RNg F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:851-76.

ANEXO 1

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE HANIFIN Y RAJKA

CRITERIOS MAYORES

Prurito.

Topografía y morfología típicas (niños: lesiones en la cara y las áreas de extensión; adultos: lesiones liquenificadas en pliegues).

Evolución crónica y recidivante.

Antecedentes personales, familiares o ambos de atopía.

CRITERIOS MENORES

Xerosis.

Pruebas cutáneas positivas.

IgE sérica elevada.

Inicio a edad temprana.

Tendencia a infecciones cutáneas.

Dermatitis de las manos y los pies.

Eccema del pezón.

Conjuntivitis.

Pliegues de Dennie-Morgan.

Queratocono.

Catarata subcapsular anterior.

Hiperpigmentación periorbitaria.

Eritema con palidez facial.

Pitiriasis alba.

Pliegues anteriores del cuello.

Queratosis pilar.

Alergia a alimentos.

Factores ambientales y emocionales.

Dermografismo blanco.

El diagnóstico de DA se establece con 3 criterios mayores y 3 criterios menores.^{5,15}

ANEXO 2

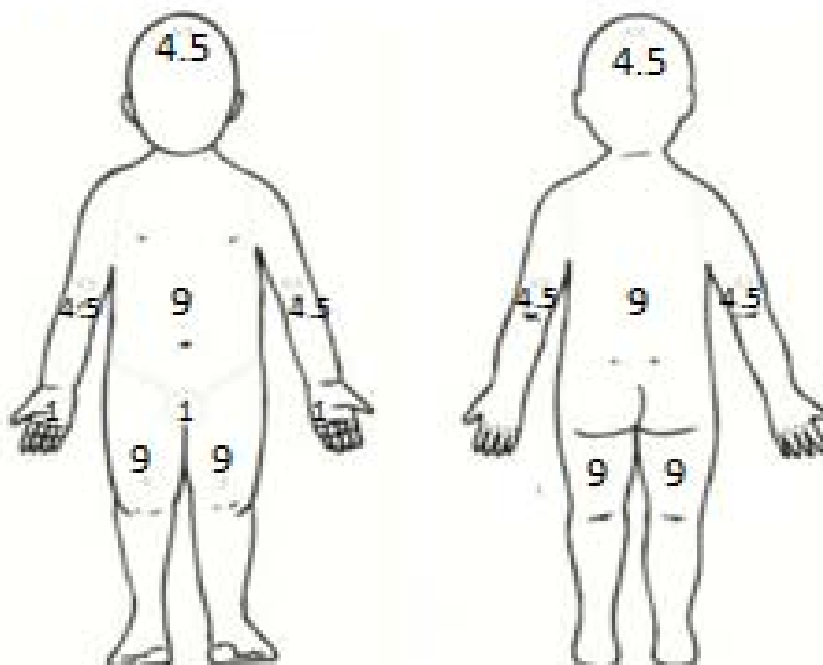
SCORAD

Sistema de puntuación Dermatitis Atópica

Nombre: _____

Fecha de nacimiento: _____

Fecha de valoración: _____ Dra.: _____



A. EXTENSIÓN: _____ (% área afectada)

B. INTENSIDAD: _____

C. SÍNTOMAS SUBJETIVOS
PRURITO + PERDIDA DE SUEÑO

CRITERIO	INTENSIDAD
Eritema	
Edema/pápulas	
Durificación/crostras	
Excoriación	
Liquenificación	
Xerosis	

INTENSIDAD
Área más
representativa

0= ausente
1= moderado
3= severo

SCORAD
A/5+7B+2+C

Escala visual análoga

PRURITO (0 a 10)

PÉRDIDA DE SUEÑO (0 a 10)

..... 0 10

.....

TRATAMIENTO: _____

ANEXO 3

Cuestionario para los padres CBCL Lista de Síntomas del Niño (a) (6-18)

1

Cuestionario para los padres de niños(as) (6-18)		Uso administrativo ID No. Exp: _____ CSF
Por favor llena este cuestionario con su opinión sobre el comportamiento de su hijo(a). Hágalo aunque ud. piense que otras personas no están de acuerdo con su opinión. Siéntase en la libertad de escribir comentarios adicionales al final de cada frase en el espacio disponible en la página 2		Dx 1ª vez _____ Dx 2ª : _____
Marque con una cruz si es la 1ª, 2ª o 3ª vez que llena el cuestionario: <input type="checkbox"/> 1ª aplicación <input type="checkbox"/> 2ª aplicación <input type="checkbox"/> 3ª aplicación		<input type="checkbox"/> Sin Tx <input type="checkbox"/> Post tx
Nombre completo de su hijo(a): _____		ESTE CUESTIONARIO FUE CONTESTADO POR: <input type="checkbox"/> Padre (nombre) _____ <input type="checkbox"/> Madre (nombre) _____ <input type="checkbox"/> Otra persona _____ (nombre y relación con el niño)
Edad del niño (a) _____ años	Sexo del Niño (a) <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino	
Fecha de Nacimiento Mes _____ Día _____ Año _____	Trabajo usual de los padres, inclusive si ahora no están trabajando (por favor especifique por ej: mecánico, jardinero, maestro de escuela, ama de casa, zapatero, etc) Trabajo del padre _____ Trabajo de la madre _____	
Fecha de hoy Mes _____ Día _____ Año _____	Tipo de escuela: <input type="checkbox"/> Particular <input type="checkbox"/> Oficial	Grado escolar: <input type="checkbox"/> No asiste a la escuela Desde cuándo? _____ MOTIVO: <input type="checkbox"/> expulsión <input type="checkbox"/> cambio de residencia <input type="checkbox"/> requiere de educación especial <input type="checkbox"/> problemas económicos <input type="checkbox"/> no quiere Especifique: _____
		Anote un no. Telefónica donde se le pueda localizar: _____

I. ¿Cuáles son las actividades deportivas que más le gusta participar a su hijo (a)? Por ej: natación, béisbol, patinaje, montar bicicleta, baloncesto, pescar etc. <input type="checkbox"/> Ninguno	En comparación con otros niños (as) de la misma edad ¿cuánto tiempo le dedica a cada uno de estos deportes?	En comparación con otros niños (as) de su edad ¿cómo es él/ella en estos deportes?
	0 1 2 3 No lo sé Menos que los demás Igual que los demás Más que los demás	0 1 2 3 No lo sé Peor que los demás Igual que los demás Mejor que los demás
a. _____		
b. _____		
c. _____		

II. ¿Cuáles son las actividades, juegos, o pasatiempos favoritos de su hijo(a) además de los deportes? Por ej: colección de estampillas, leer, tocar el piano, artesanía, mecánica, jugar con muñecas, cantar, etc. (No incluye escuchar radio o ver TV) <input type="checkbox"/> Ninguno	En comparación con otros niños (as) de la misma edad, ¿cuánto tiempo le dedica a cada una de estas actividades?	En comparación con otros niños (as) de su edad, ¿cómo es él/ella en estas actividades?
	0 1 2 3 No lo sé Menos que los demás Igual que los demás Más que los demás	0 1 2 3 No lo sé Peor que los demás Igual que los demás Mejor que los demás
a. _____		
b. _____		
c. _____		

III. ¿Cuáles son las organizaciones, equipos, clubes o grupos a los que pertenece su hijo (a)? <input type="checkbox"/> Ninguno	¿Comparado con otros niños de la misma edad qué tan activo es en cada uno de los grupos?			
	0 1 2 3 No lo sé Menos que los demás Igual que los demás Más que los demás			
a. _____				
b. _____				
c. _____				

IV. ¿Qué trabajos o tareas hace su hijo(a)? Por ej: hacer la cama, cuidar otros niños, repartir periódicos, trabajar en una tienda, etc. Pagados o no pagados	¿Comparado con otros niños de la misma edad cómo lleva a cabo estas tareas?			
<input type="checkbox"/> Ninguno	0 No lo sé	1 Menos que los demás	2 Igual que los demás	3 Mejor que los demás
a.				
b.				
c.				

V. 1. ¿Cuántos amigos(as) tiene su hijo (a)?

(No incluye hermanos). Ninguno 1 2 ó 3 4 ó más

2. Sin contar las horas en que está en la escuela, ¿cuántas veces a la semana participa su hijo(a) con sus amigos

(no incluye hermanos) Menos de 1 1 o 2 3 ó más

VI. En comparación con otros niños(as) de la misma edad, ¿cómo:	¿Peor que los demás?	¿Igual que los demás?	¿Mejor que los demás?	<input type="checkbox"/> No tiene hermanos/as
a) Se lleva con sus hermanos y hermanas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
b) Se lleva con otros niños y niñas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
c) Se comporta con sus papá y su mamá?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
d) Juega solo(a) y hace sus tareas sólo(a)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

VII. 1. Para niños de seis (6) años y mayores- Desempeño escolar.

Si el niño no está en la escuela por favor escriba la razón _____

Materias	Reprobando	Abajo del promedio	Promedio	Arriba del promedio
a) Español, lectura o escritura				
b) Ciencias sociales o historia				
c) Matemáticas				
d) Ciencias naturales				
e)				
f)				
g)				

2. ¿Está su hijo(a) en una clase o escuela especial? No Si ¿En qué tipo de clase o escuela especial está? _____

3. ¿Ha repetido algún grado? No Si ¿Qué grado o grados y por qué? _____

4. ¿Ha tenido su hijo(a) algún problema académico u otros problemas en la escuela? No Si Por favor describa _____

¿Cuándo empezaron estos problemas? _____

¿Han terminado estos problemas? No Si ¿Cuándo terminaron? _____

5. ¿Tiene su hijo(a) algún tipo de enfermedad, problema físico o trastorno mental? No Si Por favor describa _____

6. ¿Qué es lo que más le preocupa acerca de su hijo(a)? _____

Qué es lo mejor que le ve a su hijo(a)? Por favor describa: _____

A continuación hay una lista de frases que describen a los(as) niños(as) y jóvenes. Para cada frase que describa como es su hijo(a) ahora o en los últimos 6 meses marque un círculo en el número 2 si la frase describe como es su hijo(a) muy cierta o a menudo, 1 si es ocasionalmente o algunas veces cierto y 0 si no es cierto o no es aplicable al niño. Asegúrese que contesto todas los reactivos 0 si no es cierto 1= Ocasionalmente , algunas veces 2= Muy cierto o a menudo

0	1	2	1. Actúa como si fuera mucho menor que su edad	0	1	2	29. Tiene miedo a ciertas situaciones, animales o lugares (no incluya la escuela) describa _____	
0	1	2	2. Toma bebidas alcohólicas sin permiso de los padres (describa) _____	0	1	2	30. Le da miedo ir a la escuela	
0	1	2	3. Discute mucho	0	1	2	31. Tiene miedo de que pueda pensar o hacer algo malo	
0	1	2	4. Deja sin terminar lo que él /ella empieza	0	1	2	32. Siente que debe ser perfecto(a)	
0	1	2	5. Disfruta de muy pocas cosas	0	1	2	33. Siente o se queja de que nadie lo(a) quiere	
0	1	2	6. Defeca (se hace popo) encima o en otro lugar fuera del escusado	0	1	2	34. Siente que otros lo(a) quieren perjudicar	
0	1	2	7. Es fanfarrón(a) , le gusta presumir	0	1	2	35. Se siente menos o cree que no vale nada	
0	1	2	8. No puede concentrarse, no pone atención por mucho tiempo	0	1	2	36. Se lastima accidentalmente con mucha frecuencia, con tendencia a accidentes	
0	1	2	9. No puede quitarse de la mente ciertos pensamientos (obsesiones) describa _____	0	1	2	37. Se mete mucho en peleas	
0	1	2	10. No puede quedarse quieto(a); es inquieto(a) o hiperactivo(a)	0	1	2	38. Los demás se burlan de él /ella a menudo	
0	1	2	11. Es demasiado dependiente o apegado(a) a los adultos	0	1	2	39. Se junta con niños(as) / jóvenes que se meten en problemas	
0	1	2	12. Se queja de que se siente solo(a)	0	1	2	40. Oye sonidos o voces que no existen (describa) _____	
0	1	2	13. Está confundido(a), o parece como si estuviera en las nubes.	0	1	2	41. Es impulsivo; actúa sin pensar	
0	1	2	14. Lloro mucho	0	1	2	42. Prefiere más estar solo que con otras personas	
0	1	2	15. Es cruel con los animales	0	1	2	43. Dice mentiras o hace trampas	
0	1	2	16. Es cruel, abusivo(a) (abusador), o malo(a) con los demás	0	1	2	44. Se muerde las uñas	
0	1	2	17. Sueña despierto se pierde en sus propios pensamientos.	0	1	2	45. Es nervioso, se ve tenso	
0	1	2	18. Se ha hecho daño a sí mismo(a) a propósito o ha tratado de suicidarse	0	1	2	46. Tiene movimientos involuntarios o tics (describa) _____	
0	1	2	19. Exige mucha atención	0	1	2	47. Tiene pesadillas	
0	1	2	20. Destruye sus propias cosas	0	1	2	48. No les cae bien a otros niños(as)/jóvenes	
0	1	2	21. Destruye las cosas de sus familiares o de otras personas	0	1	2	49. Padece de estreñimiento	
0	1	2	22. Desobedece en casa	0	1	2	50. Es demasiado ansioso(a) miedoso(a)	
0	1	2	23. Desobedece en la escuela	0	1	2	51. Se siente mareado	
0	1	2	24. No come bien.	0	1	2	52. Se siente demasiado culpable	
0	1	2	25. No se lleva bien con otros niños(as)/jóvenes	0	1	2	53. Come demasiado	
0	1	2	26. No parece sentirse culpable después de portarse mal	0	1	2	54. Se siente muy cansado(a) sin razón para estarlo	
0	1	2	27. Se pone celoso fácilmente	0	1	2	55. Está con sobrepeso.	
0	1	2	28. Rompe las reglas en casa, la escuela o en cualquier lugar	XXXXXXX	0	1	2	56. Problemas físicos sin causa médica
				0	1	2	a) Dolores o molestias (sin que sean del estómago o dolores de cabeza)	
				0	1	2	b) Dolores de cabeza	
				0	1	2	c) Náuseas, ganas de vomitar	

0 = si no es cierto			1= Ocasionalmente , algunas veces	2= Muy cierto o a menudo			
0	1	2	d) problemas con los ojos (no incluye usar lentes) describa _____	0	1	2	81. Roba en casa.
0	1	2	e) salpullido o irritación de la piel	0	1	2	82. Roba fuera de casa.
0	1	2	f) dolores de estómago	0	1	2	83. Almacena cosas que no necesita (describa) _____
0	1	2	g) Vómitos.	0	1	2	84. Comportamiento raro describa: _____
0	1	2	h) Otros (describa) _____	0	1	2	85. Ideas raras (describa) _____
0	1	2	57. Ataca físicamente a otras personas	0	1	2	86. Es necio(a), malhumorado(a) o irritable
0	1	2	58. Se mete el dedo en la nariz, se araña la piel u otras partes del cuerpo (describa) _____	0	1	2	87. Su estado de animo o sus sentimientos cambian de un momento a otro
0	1	2	59. Juega con sus partes sexuales en público	0	1	2	88. Pone mala cara
0	1	2	60. Juega demasiado con sus partes sexuales	0	1	2	89. Desconfiado(a), receloso(a).
0	1	2	61. Su trabajo escolar es flojo	0	1	2	90. Dice malas palabras o groserías
0	1	2	62. Es torpe poco coordinado	0	1	2	91. Habla de quererse matar.
0	1	2	63. Prefiere estar con niños/as mayores que él/ella	0	1	2	92. Habla o camina cuando está dormido(a) (describa) _____
0	1	2	64. Prefiere estar con niños/as menores que él/ella	0	1	2	93. Habla demasiado
0	1	2	65. Se niega a hablar	0	1	2	94. Se burla mucho de los demás.
0	1	2	66. Repite ciertas acciones una y otra vez; compulsiones (describa). _____	0	1	2	95. Hace berrinches, tiene mal genio.
0	1	2	67. Se fuga o escapa de la casa	0	1	2	96. Piensa demasiado sobre temas sexuales.
0	1	2	68. Grita mucho	0	1	2	97. Amenaza a otros.
0	1	2	69. Es reservado, se calla todo.	0	1	2	98. Se chupa el dedo.
0	1	2	70. Ve cosas que no existen (describa) _____	0	1	2	99. Fuma, masca o inhala tabaco
0	1	2	71. Es penoso(a), se avergüenza con facilidad	0	1	2	100. No duerme bien. (describa) _____
0	1	2	72. Prende o enciende fuegos. (describa) _____	0	1	2	101. Falta a la escuela, sin motivo.
0	1	2	73. Problemas sexuales (describa) _____	0	1	2	102. Poco activo(a), lento(a) o le falta energía
0	1	2	74. Le gusta llamar la atención o hacerse el /la gracioso(a).	0	1	2	103. Infeliz, triste o deprimido(a)
0	1	2	75. Demasiado tímido(a).	0	1	2	104. Más ruidoso(a) de lo común
0	1	2	76. Duerme menos que la mayoría de los/las niños (as)/jóvenes (describa) _____	0	1	2	105. Consume drogas (describa) _____
0	1	2	77. Duerme más que la mayoría de los/las niños(as)/jóvenes durante el día y/o la noche (describa) _____	0	1	2	106. Comete actos de vandalismo, como romper ventanas u otras cosas
0	1	2	78. No presta atención o se distrae fácilmente	0	1	2	107. Se orina en la ropa durante el día
0	1	2	79. Tiene problemas para hablar o de lenguaje (describa) _____	0	1	2	108. Se orina en la cama
0	1	2	80. Pone la mirada en blanco, ve al vacío.	0	1	2	109. Se queja mucho
				0	1	2	110. Desea ser del sexo opuesto
				0	1	2	111. Se aísla, no se relaciona con los demás.
				0	1	2	112. Se preocupa mucho.
				0	1	2	113. Por favor anote cualquier otro problema que su hijo (a) tenga y no este incluido en la lista

ANEXO 4

ITEMS DE SEVERIDAD

Instrucciones: Para cada elemento que circule el número que mejor caracteriza al paciente durante la última semana.

1. Número total de síntomas de ansiedad

No aplicable	8
No sabe	9
No hay síntomas	0
1 síntoma	1
2-3 síntomas	2
4-6 síntomas	3
7-10 síntomas	4
Más de 10 síntomas	5

2. Frecuencia total de síntomas de ansiedad

No aplicable	8
No sabe	9
No hay síntomas	0
1 o 2 días a la semana	1
3 o 4 días a la semana	2
5 o 6 días a la semana	3
Diario	4
Varias horas al día	5

3. Severidad de los sentimientos de ansiedad

No aplicable	8
No sabe.	9
Ninguno. No hay síntomas de ansiedad.	0
Mínimo: malestar transitorio. Clínicamente no es significativo.	1
Medio: malestar transitorio que es ligeramente inquietante. Límite de la clínica significación. Intermedio entre 1 y 3.	2
Moderado: Claramente nervioso al anticipar o confrontar las situaciones que provocan ansiedad. A menudo no se puede superar estos sentimientos. Estos sentimientos impactan en el bienestar.	3
Grave: Muy angustiada cuando anticipa o confronta la situación que provoca ansiedad. Por lo general, incapaz de superar este sentimiento.	
Intermedio entre 3 y 5.	4
Extremo: Se siente miserable al anticipar o confrontar la situación que le provoca ansiedad. A menudo o casi totalmente incapaz de superar el miedo. Impacto muy marcado en el bienestar.	5

4. Gravedad de los síntomas físicos de la ansiedad

No aplicable 8

No sabe 9

Ninguno. No hay síntomas físicos de ansiedad. 0

Baja: los síntomas físicos son muy transitorios de ansiedad. Los síntomas no son, o apenas son perceptibles por otros. Clínicamente no es significativo. 1

Leve: Pocos síntomas físicos: no hay un impacto duradero. 2

Límite de importancia clínica. (Intermedio entre 1 y 3).

Moderado: Síntomas persistentes físicos de la ansiedad, la exposición, especialmente durante la exposición a la situación temida. Los síntomas son perceptibles por los demás e interfiere de manera significativa con su habilidad para funcionar en la situación. 3

Grave: Marcados síntomas físicos de negocios de significación clínica sustancial. (Intermedio entre 3 y 5). 4

Extremos: los síntomas físicos severos y persistentes de ansiedad, especialmente durante la exposición a las situaciones temidas (s). Los síntomas son muy obvios para los demás, y dar lugar a la incapacidad de funcionar en la situación. 5

5. Evitación de situaciones que provocan ansiedad

NOTA: Evaluar todo aquí, incluyen la escuela, el hogar, actividades, etc.

No aplicable 8

No sabe 9

Ninguno. No evita la situación que provoca ansiedad (s). 0

Baja: Muy de vez en cuando se evita la situación que provoca ansiedad. 1
La situación evitada no afecta su bienestar.

Leve: Evita la situación que le provoca la ansiedad parte del tiempo pero la situación no es evitada continuamente. Límite de importancia clínica. (Intermedio entre 1 y 3). 2

Moderado: Evite la situación que provoca ansiedad frecuentemente. 3
Por lo menos una situación importante se evita.

Grave: Evita situaciones que provocan ansiedad la mayor parte del tiempo o más de una situación se evitan continuamente. 4
(Intermedio entre 3 y 5).

Extremo: Evita todo o casi todas las situaciones que provocan ansiedad. 5

6. Interferencia con las relaciones familiares y / o rendimiento en el hogar

No aplicable 8

No sabe 9

Ninguno. No hay interferencia. 0

Baja: Interferencia transitoria. No Impacto en las relaciones con los miembros de la

familia o de rendimiento (ejem; tarea). 1

Leve: leve impacto en el desempeño o de las relaciones fuera de la casa. 2

Límite de la significación clínica. (Intermedio entre 1 y 3).

Moderado: una clara interferencia. Cualquier ejecución de las tareas en el hogar o la frecuencia de la calidad de la interacción con los miembros de la familia se ve afectada: él / ella evita la interacción, o podría ser rechazado por miembros de la familia, o puede ser que tenga muchos conflictos con ellos. 3

Grave: Marcada interferencia en las relaciones con miembros de la familia y / o el rendimiento en casa. La significación clínica sustancial. (Intermedio entre 3 y 5). 4

5: Extremo: Totalmente o casi totalmente incapaz de mantener un relación apropiada con la familia y / o de su función en el hogar. 5

7. Interferencia con relaciones con los compañeros y adultos y / o de rendimiento fuera de casa.

NOTA: El funcionamiento fuera de la casa incluye la escuela (no evitar), actividades, etc.

No aplicable 8

No sabe 9

Ninguno. No hay interferencia. 0

Baja: Interferencia transitoria. No Impacto en las relaciones con los compañeros Otros adultos o maestros o fuera del hogar. No hay impacto en el funcionamiento fuera de la casa, por ejemplo, asistir y realizar actividades de grupo. 1

Leve: leve impacto en el desempeño del o de sus relaciones fuera de la casa. 2

Límite de la significación clínica. (Intermedio entre 1 y 3).

Moderado: una clara interferencia. Ya sea el rendimiento fuera de casa o de la frecuencia o la calidad de las interacciones entre iguales o con un adulto: él / ella podría evitar la interacción, o sentirse rechazado por sus compañeros o adultos, o podría tener conflictos con ellos. 3

Grave: la marcada interferencia en la relación con sus pares o adultos fuera de la casa y / o el rendimiento fuera de casa. Significancia clínica importante. 4

(Intermedio entre 3 y 5).

Extreme: totalmente o casi totalmente incapaz de mantener una relación con pares o adultos y / o su funcionamiento fuera de la casa. 5

* Items de severidad de Trastorno de Ansiedad Generalizada **

Items de severidad.

Instrucciones: Para cada elemento circule el número que mejor caracteriza al paciente durante la última semana.

1. Número total de síntomas de ansiedad

No aplicable	8
No sabe	9
No hay síntomas	0
1 síntoma	1
2-3 síntomas	2
4-6 síntomas	3
7-10 síntomas	4
Más de 10 síntomas	5

2. Frecuencia total de síntomas de ansiedad

No aplicable	8
No sabe	9
No hay síntomas	0
1 o 2 días a la semana	1
3 o 4 días a la semana	2
5 o 6 días a la semana	3
Diariamente	4
Varias horas al día	5

3. Gravedad sobre los sentimientos de ansiedad

No aplicable	8
No sabe.	9
Ninguno. No hay síntomas de ansiedad.	0

Baja: malestar transitorio Muy. Clínicamente no es significativo. 1

Leve: malestar transitorio que es ligeramente inquietante. Límite de la significancia clínica. Intermedio entre 1 y 3. 2

Moderado: Claramente nervioso al anticipar el o confrontar situaciones que provoquen ansiedad. A menudo no se puede superar la tesis de los sentimientos. Estos sentimientos impactan en el bienestar. 3

Grave: Mucha angustia cuando anticipa o confronta la situación que provoca

ansiedad. Por lo general, incapaz de superar este sentimiento (Intermedio entre 3 y 5). 4

Extremo: Se siente miserable al anticipar o hacer frente a la situación que provoca ansiedad (s). Casi totalmente incapaz de superar el miedo. Impacto muy marcado en el bienestar. 5

4. Gravedad de los síntomas físicos de la ansiedad

No aplicable 8

No sabe 9

Ninguno. No hay síntomas físicos de ansiedad. 0

Baja: los síntomas físicos de ansiedad son muy transitorios. Los síntomas no son, o son apenas perceptibles por otros. Clínicamente no es significativo. 1

Leve: Pocos síntomas físicos: no hay un impacto duradero. Límite de importancia clínica (Intermedio entre 1 y 3). 2

Moderado: Síntomas persistentes físicos de la ansiedad, especialmente durante la exposición a las situaciones temidas. Los síntomas son perceptibles por los demás e interfiere de manera significativa con su habilidad para funcionar. 3

Grave: Marcados síntomas físicos con significancia clínica sustancial (Intermedio entre 3 y 5). 4

Extremos: síntomas físicos severos y persistentes de ansiedad, especialmente durante la exposición a las situaciones temidas. Los síntomas son muy obvios para los demás y a menudo dan lugar a la incapacidad de funcionar en la situación. 5

5. Evitar situaciones que provocan ansiedad

NOTA: Aquí incluye la escuela, el hogar, actividades, etc.

No aplicable 8

No sabe 9

Ninguno. No evita la situación que provoca ansiedad. 0

Mínimo: En raras ocasiones se evita la situación que provoca ansiedad (s). La situación evitada no es crítica en su bienestar. 1

Leve: Evita la situación que le provoca ansiedad parte del tiempo pero ninguna situación importante es evitada constantemente. Límite importancia clínica (Intermedio entre 1 y 3). 2

Moderado: Frecuentemente evita la situación que provoca ansiedad frecuencia. Al menos una situación importante es evitada. 3

Grave: La mayor parte del tiempo evita la situación que provoca ansiedad o más de una situación importante es constantemente evitada (Intermedio entre 3 y 5). 4

Extremo: Evita todas o casi todas las situaciones que provocan ansiedad. 5

6. Interferencia con las relaciones familiares y / o rendimiento en el hogar

No aplicable 8

No sabe 9

Ninguno. No hay interferencia. 0

Mínimo: Interferencia transitoria. No hay impacto en las relaciones con los miembros de la familia o en su rendimiento (tareas, etc) en casa. 1

Leve: leve impacto en las relaciones o el rendimiento fuera de casa. Límite de la significancia clínica (Intermedio entre 1 y 3). 2

Moderado: Clara interferencia. Está afectada cualquiera de ejecución de tareas en el hogar o frecuencia de o la calidad de la interacción con los miembros de la familia: él / ella puede aislarse de la interacción, o podrían ser rechazados por miembros de la familia, o pueden tener muchos conflictos con ellos. 3

Grave: Marcada interferencia en las relaciones con miembros de la familia y / o el rendimiento en casa. De importancia clínica sustancial (Intermedio entre 3 y 5). 4

Extremo: totalmente o casi totalmente incapaz de mantener una relación apropiada con la familia y / o función en el hogar. 5

7. Interferencia con relaciones con los compañeros y adultos y / o de rendimiento fuera de casa.

NOTA: Fuera de la casa incluye el funcionamiento de la escuela, actividades, etc.

No aplicable 8

No sabe 9

Ninguno. No hay interferencia. 0

Mínimo: Interferencia muy transitoria. No hay impacto en las relaciones con sus pares o los profesores u otros adultos fuera del hogar. Sin impacto en el funcionamiento fuera de la casa, por ejemplo, asistir y realizar actividades de grupo. 1

Leve: leve impacto en las relaciones o el rendimiento fuera de casa. Límite de la significancia clínica (Intermedio entre 1 y 3). 2

Moderado: una clara interferencia. Está afectada ya sea el rendimiento fuera de casa o la frecuencia o la calidad de las interacciones entre iguales o con adultos: él / ella podría evitar la interacción, o podrían ser rechazados por sus compañeros o adultos, o podría tener conflictos con ellos. 3

Grave: Marcada interferencia en la relación con sus pares o adultos fuera de la casa y / o en su rendimiento fuera de casa. De importancia clínica sustancial (Intermedio entre 3 y 5). 4

Extreme: Totalmente o casi totalmente incapaz de mantener relaciones con pares o adultos fuera de casa. 5

Puntuación de gravedad de síntomas de ansiedad_____

**ANEXO 5
VARIABLES**

Característica de interés	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Edad en años	Cuantitativa Continua
Sexo	Denominación que se da al sujeto según sus características fenotípicas y genotípicas	Masculino Femenino	Cualitativa Nominal Dicotómica
Ansiedad	El Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) se caracteriza por un patrón de preocupación y ansiedad frecuente y persistente respecto de una variedad de eventos o actividades. Los síntomas deben extenderse al menos por 6 meses para poder efectuar el diagnóstico	Se considerará trastorno de ansiedad cuando la escala del PAARS sume más de 15 puntos. El CBCL Considerará la presencia de ansiedad cuando en la subescala de ansiedad puntuaciones T para diferenciar la patología de estos grupos, tenga una puntuación T de 70 o más, lo que se considerará indicativo de psicopatología	Cuantitativa Ordinal
Grado de ansiedad	Se clasifica en dependiendo del	La severidad se clasificará de acuerdo al puntaje	Cuantitativa Numérica discreta

	<p>grado de dificultad que condicione en las esferas personal, social y escolar como;</p> <p>Leve: Cuando existe leve impacto en las relaciones o el rendimiento fuera de casa.</p> <p>Moderado: Hay clara interferencia en el rendimiento fuera de casa o la frecuencia o la calidad de las interacciones por sus compañeros o en la familia.</p> <p>Grave: Marcada interferencia en la relación con sus pares, en la familia o fuera de casa y / o en su rendimiento fuera de casa</p>	<p>de los subfactores del PARS del total de ansiedad generalizada, severidad de síntomas físicos/somáticos y la frecuencia con que se presentan los síntomas a lo largo de la semana.</p> <p>Leve: 15 a 20, moderada 21 a 25 severa de 26 a 30 puntos.</p> <p>Para el análisis se utilizará el puntaje total obtenido en el PARS</p>	
Estrés oxidativo	<p>Desequilibrio bioquímico propiciado por la producción excesiva de especies reactivas (ER) y radicales libres (RL), que provocan daño oxidativo a las macromoléculas y que no puede ser</p>	<p>Actividad enzimática expresada como UL/mg proteína (valores normales en tabla anexa)</p>	<p>Cuantitativa Numérica Continua</p>

	contrarrestado por los sistemas antioxidantes de defensa		
Severidad de Dermatitis Atópica	El índice de severidad de Dermatitis Atópica en función de las características de las lesiones cutáneas secundarias a proceso inflamatorio y se medirá de acuerdo a la extensión, intensidad y síntomas subjetivos de acuerdo al SCORAD	De acuerdo al puntaje de SCORAD se clasificará como: Leve <25 puntos Moderado 25 a 50 puntos Severo >50 puntos. Para el análisis se tomará en cuenta el puntaje total obtenido	Cuantitativa Numérica discreta

Enzimas	Unidad de medición	Valores de normalidad	Tipo de variable
Catalasa (CAT)	UI/mg proteína	< 1.4	Cuantitativa Continua
Glutación reductasa (GR)	UI/mg proteína	< 0.48	
Superóxido dismutasa (SOD)	UI/mg proteína	< 107.7	
Glutación peroxidasa (GPx)	UI/mg proteína	< 0.11	
Glutación-S-transferasa (GST)	UI/mg proteína	< 0.2	

ANEXO 6
HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS

TÍTULO: RELACIÓN ENTRE GRAVEDAD DE LA DERMATITIS ATÓPICA, PRESENCIA DE SÍNTOMAS DE ANSIEDAD Y ESTRÉS OXIDATIVO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

FOLIO: _____

EXPEDIENTE _____

Nombre: _____

Ficha de identificación:

Edad: _____

SEXO ()

0= masculino 1= femenino

ESCALAS POR ARRIBA DE LO NORMAL EN CBCL:

0= ausente 1= presente

Trastornos Internalizados ()

Trastornos Externalizados ()

Depresión/ansiedad ()

Trastornos de conducta ()

TDAH ()

PUNTAJE TOTAL DE PAARS PARA TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA ()

Para las siguientes variables 0= ausente 1= presente

Presencia de Trastorno de Ansiedad Generalizada ()

Presencia de Ansiedad de Separación ()

Presencia de Fobias ()

Presencia de Trastorno Evitativo ()

Presencia de Estrés postraumático ()

Edad al diagnóstico de Dermatitis Atópica ()

Actualmente recibe tratamiento tópico ()

Ha recibido en el pasado tratamiento sistémico ()

SCORAD:

Puntuación Total de Scorad ()

Clasificación de la DA de acuerdo con SCORAD: ()

0= leve 1= moderada 2= severa

OXIDACION CELULAR:

Registro de ROS _____pM de DCF/mg de proteínas.

Actividad de Catalasa (CAT)_____ UI/mg proteína

Actividad de Glutation Transferasa (GR)_____ UI/mg proteína

Actividad de Superóxido Dismutasa (SOD)_____ UI/mg proteína

Actividad de Glutation Peroxidasa (GPx)_____ UI/mg proteína

Actividad de Glutation-S-Transferasa (GTS)_____ UI/mg proteína

ANEXO 7

CARTA DE CONSENTIMIENTO

RELACIÓN ENTRE GRAVEDAD DE LA DERMATITIS ATÓPICA, PRESENCIA DE SÍNTOMAS DE ANSIEDAD Y ESTRÉS OXIDATIVO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Su hijo(a) cumple con los requisitos para participar en este estudio debido a que se le ha diagnosticado dermatitis atópica, que es un problema caracterizado por piel seca y comezón. La participación de su hijo(a) en este estudio es completamente voluntaria. Le solicitamos lea detenidamente la siguiente información y haga preguntas acerca de cualquier cosa que no esté clara, antes de decidir si quiere o no participar.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

Este estudio busca demostrar si existe relación entre la gravedad de la dermatitis atópica y la presencia de ansiedad en su hijo y medir los niveles de ciertas enzimas que reflejan la oxidación de las células del cuerpo. El objetivo es comprender cada vez mejor los factores que influyen en la aparición y en la severidad de la dermatitis de los niños para así poder lograr cada vez tratamientos más integrales para el problema de su hijo(a) y de otros niños con la misma enfermedad.

PROCEDIMIENTOS

Si usted consiente en que su hijo(a) participe en este estudio se le realizará un examen de su piel, seguido por una valoración y entrevistas en Psiquiatría y finalmente una cita al laboratorio de Neuroquímica donde le tomaremos una pequeña cantidad de sangre de la vena del brazo (aproximadamente el contenido de una jeringa de 10cc) y se le solicitará una muestra de orina

RIESGOS Y MALESTARES POTENCIALES

Venipunctura (extracción de sangre). Su hijo(a) tendrá un poco de molestia debido a la extracción de sangre. Su hijo(a) podría presentar un moretón o referir dolor en el lugar del cual se extrae la sangre.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO

En el caso de que se detecte ansiedad en su hijo (a), se le ofrecerá tratamiento en el Servicio de Salud Mental de este Instituto.

ALTERNATIVAS A LA PARTICIPACIÓN

Usted puede decidir que no quiere que su hijo(a) participe y esto no afectará de ninguna manera la atención que ahora recibe. Este estudio no afectará la clase de atención que su hijo(a) recibe para su enfermedad.

No se realizará pago alguno por participar en el presente estudio y el beneficio es únicamente el evaluar la presencia de síntomas emocionales que pudieran no haber sido detectados antes en su hijo. No se le cobrará por las pruebas de sangre y orina, ni por las consultas de valoración en el Servicio de Dermatología o de Salud Mental mientras dure su participación en el estudio. .

ANONIMIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

Las únicas personas que sabrán que su hijo(a) es un sujeto bajo investigación, son los miembros del grupo de investigación y si es apropiado, sus médicos y enfermeras. Los expedientes del estudio serán anónimos y confidenciales.

Cuando los resultados de la investigación se publiquen o se presenten en conferencias NO se incluirá información que divulgue la identidad de su hijo(a).

Guardaremos toda la información acerca de su hijo(a) en expedientes especiales de investigación, independientemente de la información que se escriba de manera obligada en el expediente clínico electrónico del hospital.

Las carpetas de investigación serán guardadas en archiveros con llave y computadoras con contraseñas protegidas. Las muestras de sangre y orina de su hijo(a) serán exclusivamente utilizadas para la medición de estrés oxidativo y será posteriormente destruida.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO

La participación de su hijo(a) en esta investigación es voluntaria. Si decide no participar, esto no afectará su relación con el Instituto Nacional de Pediatría, o su derecho a servicios de salud y otros servicios a los cuales de otra manera tiene derecho. Si usted decide que su hijo(a) participe, tiene la libertad de retirar su consentimiento y suspender su participación en cualquier momento, sin perjuicio a su atención futura en el Instituto Nacional de Pediatría.

DESCUBRIMIENTOS

Durante el transcurso del estudio se le informará acerca de cualquier descubrimiento de importancia (ya sea bueno o malo), tal como cambios en los riesgos o beneficios que resultan al participar en la investigación o alternativas nuevas a la participación que podrían causar que cambie de opinión acerca de que su hijo(a) siga participando en el estudio. Si se le proporcionara información nueva, se volverá a obtener su consentimiento para que su hijo (a) siga participando en este estudio.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

En el caso de una lesión relacionada con la investigación o si su hijo(a) manifiesta una reacción adversa, por favor comuníquese con uno de los investigadores anotados a continuación. Si tiene preguntas relacionadas con la investigación, por favor siéntase con la libertad de comunicarse con:

Dra. María del Mar Sáez de Ocariz, Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría (celular 044 55 54 33 34 39).

Dra. Diana Molina Valdespino, Servicio de Paidopsiquiatría del Instituto Nacional de Pediatría (celular 044 55 29 13 70 58).

Dra. Daniela Sierra Téllez, Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría (celular 044 55 15 71 04 04).

Domicilio: Insurgentes sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, México, D.F.

Si usted tiene alguna duda o queja relacionada con el estudio, podrá ponerse en contacto con la Dra. Matilde Ruiz, al teléfono 10 84 09 00 extensión 1581 (Presidenta del Comité de Ética).

DERECHOS DE LOS SUJETOS BAJO INVESTIGACIÓN

Usted puede retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar sin sanción. Usted no renuncia a ninguno de sus reclamos legales, derechos o remedios debido a su participación en este estudio de investigación.

FIRMA DEL PADRE O REPRESENTANTE LEGAL

Yo he leído (o alguien me ha leído) y entiendo la información anotada anteriormente. Me han dado la oportunidad de hacer preguntas y he recibido respuestas satisfactorias a todas mis preguntas. Me han dado una copia de este formulario.

AL FIRMAR ESTE FORMULARIO YO CONSIENTO VOLUNTARIAMENTE EN QUE MI HIJO (A) PARTICIPE EN LA INVESTIGACIÓN DESCRITA

Nombre completo del paciente

Nombre completo del padre o tutor

Fecha

Firma del padre o tutor:

Nombre completo de la madre o tutora

Fecha

Firma de la madre o tutora:

NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DEL INVESTIGADOR QUE CONDUCE EL PROCESO DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo les expliqué la investigación al sujeto o a su representante legal y he contestado todas sus preguntas. Yo pienso que él/ella entiende la información descrita en este documento y que de libre albedrío consiente en participar.

Nombre completo del investigador

Firma del investigador

Fecha (debe ser la misma que la del sujeto)

Testigo 1. Nombre:

Domicilio:

Relación con el paciente:

Firma del testigo

Fecha

Testigo 2. Nombre:

Domicilio:

Relación con el paciente:

Firma del testigo

Fecha

ANEXO 8

CARTA DE ASENTIMIENTO

Pacientes de edades entre 6 y 12 años

ESTUDIO ACERCA DE LA RELACIÓN ENTRE GRAVEDAD DE LA DERMATITIS ATÓPICA, PRESENCIA DE SÍNTOMAS DE ANSIEDAD Y ESTRÉS OXIDATIVO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Te estamos invitando a que participes en un estudio de investigación realizado por las doctoras: María del Mar Sáez de Ocariz, Diana Molina Valdespino y Daniela Sierra Téllez, del Instituto Nacional de Pediatría.

Tu cumples con los requisitos para participar en este estudio debido a que se te ha diagnosticado con un problema que afecta tu pie. Tu participación en este estudio es completamente voluntaria. Te solicitamos leas detenidamente la siguiente información y hagas preguntas acerca de cualquier cosa que no esté clara, antes de decidir si quieres o no participar.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El propósito de este estudio es buscar la relación entre la severidad de la dermatitis atópica y la ansiedad y de forma secundaria medir tus niveles de estrés oxidativo en la sangre. El objetivo es darte a ti y a pacientes con la misma enfermedad una mejor atención de este problema.

PROCEDIMIENTOS

Si aceptas participar en este estudio se te realizará un examen físico de tu piel completo, seguido por una valoración y entrevistas en Psiquiatría y finalmente una cita a laboratorio de investigación donde te extraeremos una pequeña cantidad de sangre (10cc o aproximadamente dos cucharaditas).

RIESGOS Y MALESTARES POTENCIALES

Las molestias asociadas al estudio no son un riesgo grave para tu salud, aunque puedes presentar un moretón o algo de dolor en el lugar donde se hará la toma de una muestra de sangre.

INFORMACIÓN ACERCA DE TU ENFERMEDAD

La realización de este estudio permitirá conocer la asociación entre la enfermedad de tu piel (dermatitis atópica) y la ansiedad, nos permitirá saber si la ansiedad es un

factor que agrave la enfermedad de tu piel. El estudio de sangre nos ayudará a medir los niveles de estrés oxidativo y si tiene alguna relación con tu enfermedad de la piel.

BENEFICIOS QUE SE ANTICIPAN PARA LOS SUJETOS

Este estudio se hace para mejorar tu salud. El beneficio que esperamos con este estudio es medir la relación de la dermatitis atópica y la ansiedad.

BENEFICIOS QUE SE ANTICIPAN PARA LA SOCIEDAD

Este estudio se hace para desarrollar mejores esquemas de tratamiento y poder influir en factores que exacerben tu enfermedad de la piel.

ALTERNATIVAS A LA PARTICIPACIÓN

Tu puedes decidir que no quieres participar y esto no afectará de ninguna manera la atención que ahora recibes. Este estudio no afectará la clase de atención que recibes para tu enfermedad.

PAGO POR PARTICIPAR

No se te cobrará por la prueba de sangre, de orina, ni por la valoración en Psiquiatría.

ANONIMIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

Las únicas personas que sabrán que eres un sujeto bajo investigación, son los miembros del grupo de investigación y si es apropiado, tus médicos y enfermeras. Ninguna información acerca de ti o proporcionada por ti durante la investigación será divulgada a otros sin tu permiso por escrito, exceptuando:

- Si es necesaria para proteger tus derechos o bienestar (por ejemplo, si te lastimas y necesitas atención de emergencia); o bien,
- Si la ley lo ordena.

Cuando los resultados de la investigación se publiquen o se presenten en conferencias no se incluirá información que divulgue tu identidad.

Guardaremos toda la información en archiveros con llave y computadoras con contraseñas protegidas. Tus muestras de sangre serán almacenadas en un laboratorio bajo llave hasta que se destruya, lo cual será durante los cinco años posteriores a su obtención.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO

Tu participación en esta investigación es voluntaria. Si decides no participar, esto no afectará tu derecho a recibir atención de calidad en el Instituto Nacional de Pediatría. Si decides participar, tienes la libertad de retirar tu consentimiento y suspender tu participación en cualquier momento, sin perjuicio a tu atención futura en Instituto Nacional de Pediatría.

DESCUBRIMIENTOS

Durante el transcurso del estudio se te informará acerca de cualquier descubrimiento de importancia (ya sea bueno o malo), tal como cambios en los riesgos o beneficios que resultan al participar en la investigación o alternativas nuevas a la participación que podrían causar que cambies de opinión sobre seguir participando en el estudio. Si te proporcionamos información nueva, volveremos a solicitar tu asentimiento para seguir participando en este estudio.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

Si tienes alguna pregunta o duda relacionada con el estudio, podrás ponerte en contacto con alguna de las investigadoras anotadas a continuación:

Dra. María del Mar Saez de Ocariz, Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría (celular 044 55 54 33 34 39).

Dra. Diana Molina Valdespino, Servicio de Paidopsiquiatría del Instituto Nacional de Pediatría (celular 044 55 29 13 70 58).

Dra. Daniela Sierra Téllez, Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría (celular 044 55 15 71 04 04).

O con la presidenta del Comité de Ética, la Dra. Matilde Ruiz, al teléfono 10 84 09 00 extensión 1581.

Domicilio: Insurgentes sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, México, D.F.

DERECHOS DE LOS SUJETOS BAJO INVESTIGACIÓN

Puedes retirar tu asentimiento en cualquier momento y dejar de participar sin sanción. No renuncias a ninguno de tus derechos debido a tu participación en este estudio de investigación.

FIRMA DEL PACIENTE

Si tanto tu como tus padres han aceptado participar en el estudio, deberás firmar el presente formulario de asentimiento.

Yo he leído (o alguien me ha leído) y entiendo la información anotada anteriormente. Me han dado la oportunidad de hacer preguntas y he recibido respuestas satisfactorias a todas mis preguntas. Me han dado una copia de este formulario.

AL FIRMAR ESTE FORMULARIO YO CONSIENTO VOLUNTARIAMENTE EN PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN DESCRITA

Nombre completo del paciente / Edad

Fecha

Firma del paciente:

Nombre completo del padre o tutor

Fecha

Firma del padre o tutor:

Nombre completo de la madre o tutora

Fecha

Firma de la madre o tutora:

Nombre de la persona que realiza la discusión del asentimiento informado.

Firma de la persona que realiza la discusión del asentimiento informado.

Fecha

Testigo 1. Nombre:

Domicilio:

Relación con el paciente:

Firma del testigo

Fecha

Testigo 2. Nombre:

Domicilio:

Relación con el paciente:

Firma del testigo

Fecha

ANEXO 9

CARTA DE APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA



Instituto Nacional de Pediatría
COMITÉ DE INVESTIGACION



México, D.F., a 23 de Enero de 2013.

DRA. DIANA MOLINA VALDESPINO
DRA. MARÍA DEL MAR SÁEZ DE OCARIZ
SERVICIO DE SALUD MENTAL Y DERMATOLOGÍA
P R E S E N T E:

Me complace informarle que su proyecto intitulado: "Relación entre gravedad de la dermatitis atópica, presencia de síntomas de ansiedad y estrés oxidativo en población pediátrica". Ha sido registrado y aprobado con el número 005/2013, por el Comité de Investigación el día 03 de Octubre de 2012 y por el Comité de Ética el 23 de Enero de 2013, así también ha sido autorizado por la Dirección de Investigación, según las normas vigentes de este Instituto.

Su protocolo estará vigente a partir de la fecha y por un periodo de 12 meses de acuerdo al cronograma propuesto por usted.

Para conocer el seguimiento de esta investigación, le solicitamos un informe semestral.

Espero que pueda llevar a buen término la citada investigación y cuando esto ocurra esperamos nos envíe una copia del o los artículos o la copia de la carátula y resumen de la tesis generada.

Sin más por el momento, me despido de Usted.

ATENTAMENTE


DR. FRANCISCO ESPINOSA ROSALES
PRESIDENTE COMITÉ DE INVESTIGACION


DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA
PRESIDENTE COMITÉ DE ÉTICA

Vo.Bo.


DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
DIRECTOR GENERAL

C.P.A. - Dr. Francisco Espinosa Rosales - Director de Investigación
- Atte. Inmediato.