



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Perfil inmunológico de los pacientes con  
dermatitis atópica grave en tratamiento con  
ciclosporina oral

TESIS

Para obtener el título de especialista en:

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA  
PEDIÁTRICA

Presenta:

Dr. Herberth de Jesús Pérez Avilés

Director de Tesis:  
Dr. Blanca Estela del Río Navarro



México, D.F., Febrero de 2016.



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SECRETARÍA DE SALUD  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA  
CLÍNICA PEDIÁTRICA

Director de Tesis:



---

Dra. Blanca Estela Del Río Navarro  
Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

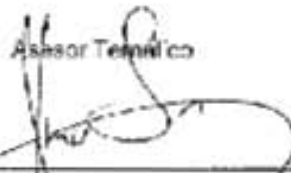
Asesor Metodológico:



---

Dra. Mónica Eréndira Toledo Bahena  
Servicio de Dermatología Pediátrica  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Asesor Técnico:



---

Dr. Omar José Saucedo Ramírez  
Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

México D.F., Febrero 2016

## AGRADECIMIENTOS

A **Dios** por ser fuente de fuerza para continuar cada día y llenarme de tantas bendiciones

A mis **padres** como ejemplo de educación, perseverancia, confianza y formar a la persona que hoy he llegado a ser.

A mis hermanos, **Wilmer** y **Lety** por ser mis amigos y estar siempre a mi lado a pesar de la distancia.

A mi **familia**, que apoya cada decisión y circunstancia en mi vida.

A **Sarah** que es la persona que complementa mi vida, con la que aprendo y disfruto cada día.

A mi hija **Valeria** por darme la alegría más grande, ser papá

A mi asesores de tesis, **Dra. Blanca del Rio, Dra. Mirna Toledo y Omar Saucedo**, que sin ellos este proyecto no hubiera sido posible.

Al **H. Sínodo** por su tiempo, apoyo, revisión y evaluación de este trabajo.

Al **Hospital Infantil de México Federico Gómez**, por recibirme en sus aulas, pasillos y pabellones, donde me permitió aprender y ejercer la mejor pediatría del país.

Con especial cariño y agradecimiento al **H. Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica**, por permitirme ser parte de su equipo de trabajo y brindarme las herramientas para ser un colega de profesión.

## ÍNDICE

Resumen.....	5
Introducción.....	6
Marco teórico.....	8
Antecedentes.....	13
Planteamiento del problema.....	16
Pregunta de investigación.....	17
Justificación.....	17
Objetivos.....	19
Métodología .....	19
a. Diseño de estudio.....	19
b. Universo de la muestra.....	20
c. Tamaño de la muestra.....	20
d. Criterios de inclusión.....	20
e. Criterios de exclusión.....	20
Variables.....	24
Resultados.....	26
Discusión.....	38
Conclusión.....	43
Limitaciones del estudio.....	44
Cronograma de actividades.....	44
Referencias Bibliográficas.....	45
Anexos.....	49

## RESUMEN

**Antecedente:** La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, prevalente a nivel mundial con un porcentaje de pacientes con afección grave que amerita tratamiento sistémico, como la ciclosporina. Se han reportado características inmunológicas que juegan un papel importante en la enfermedad sin conocer los cambios que se presentan durante el tratamiento.

**Objetivo:** Conocer el perfil inmunológico de los pacientes con DA grave tratados ciclosporina oral y sus cambios durante el tratamiento.

**Material y Método:** Observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. Se investigó en 18 pacientes con dermatitis atópica grave en tratamiento a base de ciclosporina oral, los niveles de inmunoglobulina E (IgE) sérica total, cuenta de eosinófilos séricos, patrón de sensibilización alérgica y efectos adversos, durante el tratamiento en la Clínica de Dermatitis Atópica Grave del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el periodo de Enero 2013 a Mayo 2014.

**Resultados:** La edad de los pacientes fue desde los 20 meses hasta los 15 años, con una distribución 1:1 en relación al sexo. Todos tuvieron DA grave por índice SCORAD.

La mayoría de los pacientes mostraron niveles elevados de IgE y cuenta de eosinófilos al inicio de tratamiento inmunosupresor, sin presentar cambios significativos durante el seguimiento a pesar de la buena respuesta clínica.

La prevalencia de sensibilización fue 88%, siendo el principal aeroalérgeno *Dermatophagoides pteronyssinus* (64%), siendo la leche de vaca (66.7%) y huevo (60%) los alimentos más prevalentes.

El índice SCORAD reportó mejoría durante el tratamiento con ciclosporina, siendo más importante durante las primeras 2 semanas de tratamiento.

Los efectos adversos reportados fueron en menores en todos los casos, siendo la hipertrichosis y la cefalea los más comúnmente reportados, sin presencia de nefrotoxicidad durante el seguimiento o de hipertensión.

Conclusión: La ciclosporina oral aparenta ser un tratamiento efectivo y seguro para uso en la edad pediátrica, con una mejoría clínica rápida pero con una meseta posterior. Existe una alta prevalencia de sensibilización hacia alérgenos alimentarios, al igual que aeroalérgenos en pacientes con enfermedad grave. La IgE total y la eosinofilia periférica no aparentan ser marcadores para evaluar la respuesta al tratamiento con ciclosporina oral.

## **INTRODUCCIÓN**

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, común en la población pediátrica, siendo una de las principales causas de consulta dermatológica y alergológica.

Esta patología se considera una enfermedad inflamatoria con un gran componente alérgico, por lo tanto pudiendo ser exacerbada por múltiples desencadenantes, incluidos los alérgenos.

La mayoría de los pacientes que padecen esta enfermedad, cuentan con una enfermedad leve según el índice SCORAD, sin embargo existe un porcentaje de pacientes con pobre respuesta al tratamiento habitual o que se consideran graves y que requirieren el empleo de tratamiento sistémico, los cuales cuentan con un mayor riesgo de efectos adversos.

Actualmente, muchas guías internacionales de tratamiento establecen a la ciclosporina oral como la primera línea de tratamiento sistémico para los pacientes que no responden al tratamiento tópico convencional.

En México, actualmente no existe una recomendación clara o establecida en las guías locales sobre el empleo y seguimiento de ciclosporina oral en los pacientes pediátricos con dermatitis atópica grave, esto probablemente debido a que tampoco existe reporte sobre la experiencia de su empleo en esta población, derivando de ahí la importancia de nuestro estudio.

Este estudio tiene como objetivo identificar el perfil inmunológico de los pacientes que fueron tratados con ciclosporina oral, incluyendo las características demográficas de estos pacientes, la sensibilización para alérgenos alimentarios y aeroalérgenos, niveles de eosinófilos séricos y de inmunoglobulina E total, al inicio y durante el tratamiento sistémico. Determinar

la asociación entre los cambios inmunológicos con la mejoría clínica a través del índice SCORAD. Por último y no menos importante valorar la seguridad del empleo de este inmunosupresor en los pacientes pediátricos.

Para tal fin, se realizó una investigación observacional, descriptiva, transversal y retrospectivo, con universo de trabajo de los pacientes pediátricos que acudieron a la consulta externa en la Clínica de Dermatitis Atópica Grave en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, con revisión de los expedientes clínicos de pacientes que reciben manejo con ciclosporina oral.



## MARCO TEÓRICO

### *Dermatitis Atópica*

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, caracterizada por prurito, que principalmente se presenta en la edad pediátrica pero también afecta a los adultos.<sup>(1, 2)</sup> Teniendo como base de la enfermedad una compleja interrelación entre múltiples factores genéticos y ambientales.<sup>(3, 4)</sup> A pesar que la dermatitis atópica no pone en riesgo la vida, conlleva una disminución en la calidad de vida de los pacientes que la padecen y en sus familiares, con alteración en las horas de sueño, infecciones secundarias y presencia de lesiones en sitios visualmente expuestos.<sup>(5, 6, 7, 8, 9)</sup> A pesar que la mayoría de los casos se consideran casos leves, arriba del 85% de los niños cuenta con una alteración en la calidad de vida de moderada a grave.<sup>(5)</sup>

### Epidemiología

La prevalencia de la enfermedad es variable según el área geográfica que se estudie. En el Reino Unido la prevalencia se encuentra entre el 16 – 20%, coincidiendo con la encontrada en Estados Unidos con rangos entre el 10 y 20% en los menores de 18 años, con tendencia al aumento en países occidentalizados en los últimos años.<sup>(4)</sup>

El reporte de ISSAC en 1999 la prevalencia fue variable según las edades estudiadas, siendo entre el 5% y 15% de los países valorados.<sup>(10)</sup>

Odhiambo y colaboradores realizaron una evaluación con método ISAAC para conocer la prevalencia a nivel mundial de dermatitis atópica, en niños de 6 y 7 años de edad y adolescentes de 13 y 14 años. Estableciendo una prevalencia variable entre las zonas geográficas estudiadas, siendo en el grupo de 6 y 7 años de 0.9% en la India (mas bajo) hasta 22.5% en Ecuador (mas alto). Para el grupo de adolescentes de 13 y 14 años la prevalencia se encontró mas baja en China de 0.2% y la mas alta en 24.6% en Colombia. Para una enfermedad grave también se reportó de manera variable siendo del 0.0% en Hong Kong, India y Ucrania, pero del 4.9% en Cuba para el grupo escolar. En los adolescentes una enfermedad grave fue reportada del 0.0% en Vietnam y la India, pero del 5.8% en Marruecos.<sup>(11)</sup> La prevalencia de dermatitis atópica grave se ha documentado incluso hasta el 7% en los Estados Unidos, lo que

traería consigo una disminución en la calidad de vida de pacientes y familiares, al igual de costos de la enfermedad. <sup>(12)</sup>

La prevalencia en México ha sido determinada en algunos sitios específicos del país, como en Ciudad Guzmán, México entre las edades de 6 a 12 años se encontró una prevalencia del 3%. <sup>(13)</sup> En Morelia Michoacán se determinó que el 14.3% padecía síntomas compatibles con dermatitis atópica en una población entre 6 y 14 años. <sup>(14)</sup>

### Fisiopatología

La dermatitis atópica al igual que las demás enfermedades alérgicas tiene una etiología multifactorial donde se encuentran involucrados factores ambientales y factores del paciente.

Los principales factores ambientales están constituidos por los desencadenantes de exacerbación en la enfermedad a través de varios mecanismos, tanto a través inflamación mediada inmunologicamente por IgE en la respuesta alérgica, mecanismos irritantes por contacto e incluso factores infecciosos.

Los factores del paciente, se dividen básicamente en alteraciones inmunológicas y de la barrera cutánea. En ambos factores se han reportado alteraciones genéticas que predisponen a la enfermedad, siendo los principales en la barrera cutánea el gen de la filagrina (FLG), SPINK5 (de su siglas en ingles serine peptidase inhibitor Kazal type 5), así como polimorfismos de algunas interleucinas como la IL 4, IL 13 e IL 5, producidas por los Linfocitos T cooperadores <sup>(2, 15, 16)</sup>

El conjunto de alteraciones inmunológicas, de la barrera cutánea y factores ambientales conllevan a un estado inflamatorio a través de la IL – 25, IL – 33 y TSLP dirigiendo dicha respuesta, hacia una respuesta mediada por células T cooperadoras tipo 2 (Th2). El fenotipo TH2 a través de la IL 4 e IL 13 induce el cambio de hacia IgE, lo que predispone a la sensibilización y a la respuesta alérgica. <sup>(17)</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad se basa en características clínicas establecidas por Hanifin y Rajka, las cuales, están divididas en características

mayores y menores. Para el diagnóstico se requiere la presencia de 3 características mayores y 3 menores. Las características mayores son: 1) prurito 2) lesiones típicas por edad y distribución 3) dermatitis crónica o con exacerbaciones 4) Historia familiar o personal de atopia. 4. En la **tabla 1** se describen todos los criterios.

**Tabla 1.** Criterios Diagnósticos de Hanifin y Rajka para el diagnóstico de Dermatitis Atópica

Criterios para el Diagnóstico de dermatitis atópica	
Características Mayores	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prurito</li> <li>2. Lesiones típicas por edad y distribución</li> <li>3. Dermatitis crónica o con exacerbaciones</li> <li>4. Historia familiar o personal de atopia</li> </ol>	Para el <b>diagnóstico</b> se requieren: 3 características mayores + 3 menores
Características Menores	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Xerosis (piel seca)</li> <li>• Queratosis pilar</li> <li>• Pitiriasis alba</li> <li>• Fisuras periauriculares</li> <li>• Líneas de Dennie Morgan</li> <li>• Tendencia a piodermias</li> <li>• Eccema del pezón</li> <li>• Alteración ocular (queratocono, conjuntivitis ó catarata subcapsular anterior</li> <li>• Influencia de factores ambientales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ictiosis</li> <li>• Susceptibilidad a infecciones cutáneas</li> <li>• Dermatitis de pies y manos</li> <li>• Aumento de IgE</li> <li>• Queilitis</li> <li>• Obscurecimiento periorbital</li> <li>• Intolerancia a solventes</li> <li>• Acentuación folicular</li> <li>• Dermografismo blanco</li> <li>• Edad de inicio temprano</li> </ul>

Adaptada de: Wolter S, Atopic Dermatitis. *Pediatr Clin N Am* 2014; 61: 241 – 60

La dermatitis atópica difícil de tratar es definida como aquella que no tiene buena respuesta a medidas básicas de manejo y corticosteroides tópicos de baja potencia (clase VI y VII). 3. Considerando que hasta la actualidad el tratamiento tópico con corticosteroides continua siendo la piedra angular de tratamiento para la dermatitis atópica. <sup>(18)</sup>

El tratamiento de la enfermedad esta basada en el escalonamiento según la gravedad de la enfermedad. Para poder establecer la gravedad de la enfermedad existen múltiples escalas de evaluación, sin embargo entre las mas empleadas en ámbito médico y de investigación se encuentra el índice SCORAD (por sus siglas en ingles Severity Scoring of Atopic Dermatitis) desarrollado por la European Task Force on Atopic Dermatitis en 1993. Dicha escala evalúa básicamente tres parámetros: A) Extensión de la afección

cutánea, B) Intensidad y C) Prurito como síntoma subjetivo, evaluando la afección en la calidad e vida. Según lo anterior se considera una enfermedad leve con un puntaje  $\leq 15$ , moderado 16 – 39 y grave con  $\geq 41$  puntos. <sup>(19, 20, 21)</sup>

Recientemente existe la propuesta de clasificar a la DA en fenotipos, en el asociado a IgE y el no asociado a IgE. Considerándose asociado a IgE cuando cumple por lo menos uno de los siguientes puntos:

- Síntomas clínicos de enfermedad alérgica (asma/rinoconjuntivitis/alergia alimentaria)
- Prueba cutánea positiva para alimentos o alérgenos inhalados
- Elevación de la IgE sérica total para la edad
- Presencia de sensibilización a un alimento o alérgeno inhalado (IgE sérica específica)

Considerándose una dermatitis atópica no mediada por IgE las que no cumplen ninguno de los puntos anteriores. <sup>(22)</sup>

Los pacientes que presentan dermatitis atópica grave ó que son difíciles de tratar, tienen opciones terapéuticas limitadas. <sup>(23)</sup> En la actualidad se investigan y proponen nuevas alternativas terapéuticas donde se incluyen productos biológicos, sin embargo hasta el momento debido a su costo, falta de evidencia sobre seguridad o eficacia, siguen siendo solo una alternativa terapéutica prometedora. <sup>(24)</sup> Los esteroides sistémicos son poco indicados por los efectos conocidos de estos fármacos, así como por el efecto rebote al cese del tratamiento.

## **CICLOSPORINA**

La ciclosporina es un inmunosupresor polipéptido cíclico lipofílico aislado del hongo *Tolypocladium inflatum*, que inhibe la inmunidad mediada por células, principalmente por su efecto sobre los linfocitos T cooperadores. <sup>(23, 25)</sup>

Su actividad inmunosupresora esta dada por su unión al receptor intracelular ciclofilina – 1, teniendo como resultado la inhibición de la calcineurina, la cual previene la desfosforilación y activación del factor de transcripción llamado

factor nuclear de célula T activada (NF – AT). El NF – AT regula la producción de citocinas pro inflamatorias, incluyendo interleucina (IL) 2, interferón  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ) y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ).<sup>(26)</sup>

En la actualidad se considera un tratamiento de primera línea para dermatitis atópica grave y refractaria a tratamiento convencional.<sup>(27, 28, 29, 30)</sup>

#### Estructura y mecanismo de acción

La ciclosporina es un endecapéptido cíclico con peso molecular 1203 kDa con un amino ácido N – metilado que hace a la molécula resistente a la inactivación en el tracto gastrointestinal por lo tanto útil como un fármaco inmunosupresor oral.

Los inhibidores de la calcineurina (CNIS) se unen a proteínas intracelulares llamadas inmunofilinas: la ciclosporina A (CsA) se une a ciclofilina y en el caso del tacrolimus se une a proteínas ligadoras de FK ó también conocidas como FK506. Este complejo se une a una molécula intracelular llamada calcineurina, llevando a la inhibición de su actividad y por lo tanto inhibiendo la activación de las células T.<sup>(25)</sup>

La calcineurina se encuentra formada por 2 subunidades, la subunidad A, es la catalítica (CnA) responsable de su actividad fosfatasa y la subunidad B es una unidad reguladora (CnB), que es particularmente responsable de la regulación del calcio intracelular y activación de CnA.<sup>(25)</sup>

La activación de la célula T a través del TCR estimula aumento del calcio intracelular y activa el CnB, el cual dirige la actividad de la fosfatasa de CnA. El CnA activado desfosforila el NF – ATc citoplasmático, un factor de transcripción que junto con la calcineurina activada entran al núcleo donde aumentan la expresión de múltiples citocinas y moléculas coestimuladoras (IL – 2, IL – 4 y CD – 40 ligando) necesarias para una activación completa de la célula T.<sup>(25)</sup>

#### Indicaciones de Ciclosporina en dermatitis atópica

En 1999 Naeyaert publicó recomendaciones del uso de este inmunosupresor en la dermatitis atópica donde estableció que la ciclosporina debería ser usada solamente en adultos con DA que no se controlara con emolientes, corticosteroides tópicos, fototerapia y/o fotoquimioterapia, lo que ha sido

confirmado en guías de tratamiento actuales, <sup>(31)</sup> sin embargo, en el 2001 Harper y col brindaron una publicación sobre recomendaciones del uso en la población pediátrica, donde establece que debe ser considerado su uso en niños en quienes el tratamiento convencional a fallado, siendo actualmente una recomendación de uso “off label” en niños y adolescentes que muestran una enfermedad refractaria o un curso grave de la enfermedad. <sup>(32)</sup>

La ciclosporina se encuentra autorizada para el tratamiento de la dermatitis atópica grave en algunos países europeos, con una dosis recomendada de inicio de 3 – 5 mg por kilogramo de peso por día, la cual puede disminuir posterior a la mejoría clínica, siendo este esquema utilizado en múltiples publicaciones solo con variantes con la dosis de inicio pero en su mayoría con el intervalo mencionado, sin embargo ya se encuentra confirmado que la ciclosporina es efectiva tanto en niños como en adultos. <sup>(23, 27, 29, 30, 31, 32, 34)</sup>

#### Eficacia

En múltiples estudios controlados aleatorizados y en otros retrospectivos se ha demostrado una mejoría clínica significativa en la gravedad de la enfermedad entre el 53% al 95%, después de un curso de ciclosporina, evaluado diferentes escalas de gravedad. <sup>(31, 34, 35)</sup>

La mejoría también se ha observado con la disminución de IgE sérica total de manera significativa con un promedio de hasta el 47.8% en relación al inicio del tratamiento con ciclosporina. <sup>(34)</sup> Cambio que no fue significativo en lo encontrado por Khattri y col, así como en la cantidad de eosinófilos séricos totales. <sup>(23)</sup>

El grosor de la capa epidérmica por biopsia se ha encontrado significativamente disminuido en los pacientes con dermatitis atópica durante el tratamiento con ciclosporina, con respecto al grosor previo al tratamiento, siendo observado desde la segunda semana y confirmado a la semana 12. <sup>(23)</sup> De igual manera se ha observado una disminución en el infiltrado celular de la piel lesionada, hasta niveles basales de la piel no lesionada. <sup>(23)</sup>

La mejoría con el uso de ciclosporina se ha demostrado tanto en pacientes pediátricos como en adultos, los cuales previamente han fallado al tratamiento

convencional. Logrando observándose un beneficio temprano desde la segunda semana de tratamiento. (23, 33, 35, 37)

La ciclosporina oral ha demostrado ser efectivo no solamente en escalas de gravedad, sino también en la mejoría de la calidad de vida. (30, 37)

La ciclosporina ha demostrado ser efectivo en la disminución del prurito en la dermatitis atópica, siendo este el síntoma predominante de la enfermedad, inclusive por encima del tratamiento con fotoforesis extracorpórea. (37, 39)

## Seguridad

Una de las principales preocupaciones del uso de inmunosupresores es la seguridad de los mismos, sobre todo en patologías que no amenazan la vida o en muchos casos donde se infra estima la importancia del impacto en calidad de vida, morbilidad y mortalidad.

La ciclosporina se ha demostrado que es bien tolerada en la edad pediátrica, incluso mejor que en los adultos, con una baja incidencia de efectos adversos. (35, 36)

El índice semanal de cualquier reacción adversa fue entre el 1.0% y 28.2%. En 9 estudios controlados aleatorizados no se reportó reacción adversa grave. (30)

Uno de los efectos adversos más comúnmente observados con el empleo de ciclosporina es el aumento en la presión arterial, observada principalmente en adultos (6.6% - 15.1%). (33, 35, 40) Esta complicación puede tratarse con reducción de la dosis de la ciclosporina o con el empleo de algún antihipertensivo, de igual manera se ha demostrado que la presión arterial se normaliza posterior a la suspensión del fármaco. (33) Según la revisión de casos por Sibbald y col, no se reportó esta complicación, sin embargo el número de individuos en el estudio fue pequeño. (36)

Algunas de las pautas recomendadas por Harper y que son empleadas para tratar las complicaciones del uso de ciclosporina son la reducción del 25% de la dosis en las siguientes circunstancias:

1. Aumento de la creatinina sérica entre el 30 y 50% en relación al basal, cuando no existe cambio en una toma repetida a la semana.
2. Aumento de la creatinina sérica mayor al 50% del basal

3. Evidencia de hipertensión, la cual es definida como aumento de la presión arterial sistólica en 2 mediciones en una semana; debiendo ser definida por los valores aprobados para la edad.
4. Un aumento en las enzimas hepáticas de más del doble del límite superior para la edad, el aumento de la bilirrubina usualmente no es una causa de preocupación.

Si a pesar de esta medida, se falla en resolver la complicación en la siguiente visita, una reducción adicional del 25% de la dosis deberá ser realizada, y si esta anormalidad no se resuelve en la cita de continuación inmediata, el tratamiento deberá suspenderse.

Otras causas de suspensión que se han recomendado son debidas a falta de mejoría clínica significativa o mejoría insuficiente durante el tratamiento. Si existe infección grave bacteriana, viral o por hongo el tratamiento también debe ser suspendido.

El aumento en la creatinina sérica es un efecto adverso conocido en los pacientes que reciben ciclosporina, teniendo una presentación entre 9.6% - , siendo significativa o que se correlaciona con nefrotoxicidad (> 30% de Cr sérica del basal) solo el 4% aproximadamente, y no siendo reportado en otros estudios. <sup>(40)</sup>

Otros efectos adversos reportados con menor frecuencia son náuseas (4.9%), hipertricosis (1.6%), cefalea (6.6%), fatiga, hiperplasia gingival, calambre muscular, foliculitis, parestesias y temblor. <sup>(40)</sup> Siendo reportados como reversibles con la suspensión de la ciclosporina. <sup>(36)</sup>



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La dermatitis atópica (DA) tiene un origen multifactorial, que incluye factores los genéticos y ambientales mencionados previamente. La DA tiene un gran impacto en la calidad de vida, tanto para el paciente como para sus familiares. El tratamiento tópico establecido por las guías de manejo, las cuales incluyen las medidas básicas de cuidado de la piel, son suficientes para tener un buen control en la mayoría de los casos, sin embargo existe un porcentaje de pacientes que son clasificados con una enfermedad grave según la índice SCORAD y que requieren tratamiento tópico con esteroides potentes, el empleo de esteroide sistémico o la terapia con inmunosupresores sistémicos. Hasta el momento se reporta poca efectividad de algunos fármacos inmunosupresores como el metotrexate, micofenolato, azatioprina ó con el empleo de glucocorticoide sistémico, sabiendo que el empleo de este ultimo de manera prolongada aumenta el riesgo efectos adversos, por lo tanto cada día surgen nuevas terapias inmunosupresoras para los pacientes con enfermedad refractaria, pobre respuesta o efectos adversos indeseables importantes. La terapia con agentes biológicos es otra opción de tratamiento para estos pacientes, sin embargo con un alto costo comparado con el de la ciclosporina oral, lo cual impide el empleo de estos agentes en la practica diaria, por lo tanto la ciclosporina oral puede ser una herramienta útil en el tratamiento de estos pacientes, sin dejar de lado la evidencia que existe sobre la mejoría clínica con el empleo de esta terapia sistémica.

Existen reportes de casos y revisiones, donde se ha demostrado que la ciclosporina oral, un inhibidor de la calcineurina, administrada de manera sistémica es eficaz en el tratamiento de los pacientes con pobre respuesta al tratamiento habitual. Se ha propuesto esta terapia sistémica como de primera línea en pacientes con dermatitis atópica grave que ameritan tratamiento sistémico y que presentan una enfermedad grave o con pobre respuesta al tratamiento habitual. Hasta la fecha no existe reporte en nuestro país del uso de esta terapéutica en pacientes pediátricos, ni de los cambios inmunológicos que pueden presentarse durante su administración.

Por lo anterior es importante reportar la experiencia con la que cuenta nuestra institución en empleo de ciclosporina en pacientes con dermatitis atópica grave,

mediante la medición objetiva de parámetros clínicos, paraclínicos e inmunológicos, exponiendo la utilidad de esta terapia en los pacientes con tratamientos refractarios o con múltiples eventos adversos al tratamiento habitual.

### ***Pregunta de Investigación***

¿Cuál es el perfil inmunológico y de seguridad que presenta el uso de ciclosporina oral en los pacientes con dermatitis atópica grave?

### **JUSTIFICACIÓN**

La dermatitis atópica es una enfermedad multifactorial con presencia mundial, con una prevalencia estimada del 20% y con aumento gradual en los últimos años. Nuestro país no está exento de esta enfermedad y tampoco de su presentación grave.

De la revisión de los casos en los que se ha empleado la ciclosporina para el tratamiento de pacientes con dermatitis atópica grave podrá establecerse una herramienta objetiva sobre la utilidad de este inmunosupresor en esta entidad patológica, en las que se incluye su efectividad, seguridad y patrones inmunológicos que puedan predecir una respuesta favorable de su empleo.

La dermatitis atópica grave requiere el empleo de esteroides tópicos de potencia moderada o alta, e incluso glucocorticoide sistémico, los cuales tienen efectos adversos tanto locales como sistémicos descritos, como atrofia cutánea en el sitio de aplicación u otros sistémicos como compromiso del eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenal, con propensión a osteoporosis. En los casos de dermatitis atópica grave se requiere tratamiento sistémico el cual habitualmente se emplea esteroide oral a pesar que existe la recomendación del empleo de inhibidores de la calcineurina sistémicos por varias guías internacionales, probablemente ante la pobre información con la que se cuenta en nuestro país del uso de este inmunosupresor.

Los esteroides sistémicos cuentan con un mayor porcentaje de efectos adversos en comparación del mismo fármaco en su aplicación tópica, obviamente por una mayor biodisponibilidad por esta vía de administración.

Existen otros fármacos inmunosupresores se han empleado para el tratamiento de estos pacientes. El metotrexate es un fármaco que ha sido efectivo, sin

embargo con la desventaja en relación a la ciclosporina oral, que cuenta con un inicio tardío del efecto, lo que limita su empleo de rescate y sin demostrar ser superior a la ciclosporina oral.

La fotoféresis extracorpórea es otro tratamiento establecido para los pacientes con dermatitis atópica grave sin embargo cuenta con una eficacia aparente similar a la ciclosporina oral, pero con mayor costo.

Hasta el momento la ciclosporina oral se considera el inmunosupresor de primera línea en el tratamiento de estos pacientes con dermatitis atópica grave y difíciles de tratar.

El conocimiento del resultado clínico de emplear el inhibidor de la calcineurina oral en pacientes con dermatitis atópica grave, podrá dar una herramienta sobre su eficacia y seguridad en este tipo de pacientes en nuestra población pediátrica, brindando la posibilidad de establecer una terapia más segura y efectiva que las que actualmente se emplean de manera habitual.

## **OBJETIVOS**

### *General*

Conocer el perfil inmunológico y seguridad de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina oral

### *Específicos*

- Describir el índice SCORAD previo al tratamiento con ciclosporina en pacientes dermatitis atópica grave
- Describir el índice SCORAD durante el tratamiento con ciclosporina en paciente con dermatitis atópica grave
- Conocer la frecuencia de sensibilización a aereoalérgenos y alimentos en pacientes con dermatitis atópica moderada a grave
- Conocer los niveles de eosinófilos y de inmunoglobulina E previo al inicio de tratamiento con ciclosporina oral en pacientes con dermatitis atópica grave
- Conocer los niveles de eosinófilos y de inmunoglobulina E durante el tratamiento con ciclosporina oral en pacientes con dermatitis atópica grave
- Describir los efectos adversos y frecuencia por administración de ciclosporina oral en pacientes con dermatitis atópica moderada a grave
- Relacionar los cambios inmunológicos con la respuesta clínica a través del índice SCORAD

## **METODOLOGÍA**

### *Tipo de estudio*

Observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo

### *Lugar del estudio*

Instituto Nacional de Salud, Hospital Infantil de México Federico Gómez. Hospital de Tercer Nivel de Atención, en el Distrito Federal, México.

### *Población*

Paciente con diagnóstico de dermatitis atópica grave en seguimiento por la consulta externa de la Clínica de Dermatitis Atópica Grave, que reciben tratamiento con ciclosporina oral, en el periodo comprendido de Enero del 2014 a Mayo del 2015.

### *Tamaño de la muestra*

Se cuenta con un total de 39 pacientes en seguimiento de la Clínica de Dermatitis Atópica Grave. Actualmente 19 pacientes cuentan con la indicación de ciclosporina oral.

### *Unidades de observación*

Individuos con diagnóstico de dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en la Clínica de Dermatitis Atópica Grave del Hospital Infantil de México Federico Gómez

### *Criterios de inclusión*

- Paciente con dermatitis atópica grave
- Pertenecientes a la Clínica de Dermatitis Atópica Grave
- Género masculino o femenino
- Reciban tratamiento con ciclosporina oral
- Con expediente clínico en la Institución

### *Criterios de exclusión*

- Pacientes tratados con ciclosporina y otro inmunosupresor

### *Criterios de eliminación*

- Que no se cuente con la información necesaria en el expediente clínico
- Que no cuenta con un mínimo de 2 consultas de seguimiento

## **PROCESO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se realizó la revisión del expediente clínico de los pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica grave, valorados en la consulta externa de la Clínica de Dermatitis Atópica Grave, en seguimiento por los Servicios de Dermatología y Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, los cuales reciben tratamiento con ciclosporina por vía sistémica. Contando previamente con aceptación de la Institución para la revisión de dichos expedientes.

Una vez revisados los expedientes clínicos de los pacientes incluidos, se capturaron los datos recopilados en el software Microsoft Excel y SPSS V. 15 para su administración, análisis y posterior presentación por medio de tablas y gráficas representativas de los resultados.

Se valoró la respuesta clínica del empleo de la ciclosporina oral a través de un método estandarizado conocido como índice SCORAD, al inicio y durante cada consulta de seguimiento de los pacientes, siendo este método el mas ampliamente empleado para estratificar la gravedad de la enfermedad y que es la herramienta utilizada en la Clínica de Dermatitis Atópica grave de nuestra Institución.

Se tomaron las características demográficas de los pacientes donde se incluyó la edad, sexo, edad de presentación de los síntomas y área geográfica de procedencia.

En relación al perfil inmunológico se valoró la sensibilización de los pacientes a través de pruebas cutáneas o por medio de IgE específica sérica según la disponibilidad de la información, considerándose una prueba cutánea positiva cuando el alérgeno probado produce una roncha con un diámetro  $\geq 3$  mm en relación al control negativo y teniendo un control positivo reactivo. En la Institución se emplea como control negativo glicerina y como control positivo histamina (10 mg/ml), los extractos de alérgenos empleados son productos de la farmacéutica IPI ASAC. La cuenta total de eosinófilos y de inmunoglobulina E, se midió previo al inicio del tratamiento así como en algún momento de su seguimiento. Se recopiló la cantidad de criterios de Grimbacher que presentan los pacientes con dermatitis atópica grave y como se encuentran clasificados ante la sospecha de un síndrome Hiper IgE.

Se identificaron los efectos adversos con el uso de ciclosporina oral, siendo el aumento de la creatinina sérica y el de presión arterial los principalmente reportados en la literatura; sin embargo se busco de manera intencionada otros efectos adversos conocidos como nauseas, dolor abdominal, cefalea, hipertricosis y artralgias.

En la Clínica de Dermatitis Atópica Grave se brinda tratamiento y valoración a los pacientes con un puntaje de Índice de SCORAC  $\geq 40$  puntos, cuando en se decide el inicio de ciclosporina oral y no se presenta contraindicación para su administración, se sigue con el protocolo de consultas seriadas, programándose una consulta cada 2 semanas durante los primeros 2 meses (4 consultas) y posteriormente cada 4 semanas. En cada consulta de valoración o seguimiento se evalúan los signos vitales con énfasis en la presión arterial, función renal a través de los niveles de creatinina sérica, niveles séricos de ciclosporina, se valora la gravedad de la enfermedad a través del índice SCORAD, se evalúa la presencia de efectos adversos, se documenta a través de fotografías el progreso de las lesiones en cada uno de los pacientes, valoración de calidad de vida con un cuestionario validado cDLQI y se ajusta tratamiento según evolución de cada uno de los pacientes.

#### *Plan de análisis estadístico*

Se empleará el software SPSS v. 15 para la captura de los datos extraídos de los expedientes clínicos, para conocer la edad de diagnóstico, edad de inicio de tratamiento con ciclosporina, frecuencia de sexo, alérgenos que causan sensibilización con mayor frecuencia, efectos adversos mas frecuentes con la terapia sistémica, tiempo de respuesta al tratamiento, calificación del índice SCORAD previo y posterior al tratamiento sistémico.

#### *Presentación de resultados*

Los resultados se presentan por medio de gráficas de barras, pastel o puntos realizados por medio del software Excel o SPSS v. 15.

### *Recursos humanos, materiales y financieros*

Se requirió

1. Un revisor y recopilador de datos partiendo de los expedientes clínicos.
2. Asesor metodológico para guiar el proceso de realización del protocolo de estudio, así como de su asistencia en la realización de los apartados referentes al protocolo y el análisis estadístico de los datos.
3. Asesor temático para la correcta interpretación de los datos, un análisis adecuado de los mismos, así como el apoyo para la presentación y difusión posterior de los resultados.

Equipos e insumos: Una computadora con Microsoft office 2003 con el software Excel, Word, Power Point y SPSS v. 15. Los financiamientos del estudio fueron dados por el responsable del mismo.

### *Difusión*

El estudio tiene como finalidad brindar una herramienta para valorar el uso de ciclosporina oral en el manejo de pacientes con dermatitis atópica grave, según lo encontrado en la experiencia de nuestra institución, partiendo de las características inmunológicas de estos pacientes.

Por lo anterior, este estudio esta disponible a todo individuo que lo solicite, así como a los servicios de Dermatología Pediátrica y Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica participantes en el estudio. De igual manera se encuentra disponible en la biblioteca del Hospital Infantil de México Federico Gómez y en el de la Universidad Nacional Autónoma de México para ser consultado por cualquier usuario que así lo desee.



## Descripción de variables de estudio

Variable	Definición operacional	Definición conceptual	Tipo de variable	Escala	Medida
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta la primera consulta	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta la primera consulta en años	Numérica - continua	De Razón	Años
<b>Sexo</b>	Características fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer	Características fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer	Categórica	Nominal	Masculino Femenino
<b>Estado de Residencia</b>	Lugar en el que se vive al momento de la primera consulta, por Estado	Lugar en el que se vive al momento de la primera consulta	Categórica	Nominal	Estado de la Republica mexicana
<b>Historia de Alergia</b>	Diagnóstico de enfermedad alérgica establecido por alergólogo pediatra	Diagnóstico de enfermedad alérgica	Categórica	Nominal	- Rinitis Alérgica - Asma - Alergia Alimentaria - Alergia a fármaco
<b>Sensibilización a alérgeno</b>	Presencia de prueba cutánea positiva ó IgE específica para un alérgeno (alimentos y/o aeroalérgenos)	Presencia de prueba cutánea positiva ó IgE específica para un alérgeno	Categórica	Nominal	Ausente Presente
<b>Criterio Grimbacher</b>	Características evaluadas en la Escala de Grimbacher para diagnóstico de síndrome Hiper IgE (Clínicas y paraclínicas)	Características evaluadas en la Escala de Grimbacher para diagnóstico de síndrome Hiper IgE	Categórica	Nominal	Ausente Presente
<b>Dosis de Ciclosporina</b>	Cantidad de medicamento administrado al paciente en cada valoración medida por Kg de peso al día	Cantidad de medicamento administrado al paciente en cada valoración medida por Kg de peso al día	Numérica - Continua	De Razón	mg/kg/día
<b>Índice SCORAD</b>	Escala de puntuación que valora la gravedad de la dermatitis atópica a través de parámetros clínicos	Escala de puntuación que valora la gravedad de la dermatitis atópica a través de parámetros clínicos	Numérica - Continua	De Razón	Puntaje de 0 a 103
<b>Efecto adverso</b>	Reacción nociva o no deseada que ocurre en el humano secundario a la administración de un fármaco a las dosis habituales	Reacción nociva o no deseada que ocurre en el humano secundario a la administración de un fármaco a las dosis habituales	Categórica	Nominal	Cefalea Nauseas Dolor abdominal Hipertrofia Mialgias Artralgias

Variable	Definición operacional	Definición conceptual	Tipo de variable	Escala	Medida
<b>IgE* sérica</b>	Isotipo de inmunoglobulina que es responsable de mediar las reacciones de hipersensibilidad tipo I, medido en sangre periférica	Isotipo de inmunoglobulina que es responsable de mediar las reacciones de hipersensibilidad tipo I	Numérica - Discreta	De Razón	IU/L
<b>Eosinófilos séricos</b>	Célula nucleada del grupo de los leucocitos, con gránulos con tinción de eosina, responsable de reacciones tardías en las enfermedades alérgicas, medida en sangre periférica	Célula nucleada del grupo de los leucocitos, con gránulos con tinción de eosina, responsable de reacciones tardías en las enfermedades alérgicas	Numérica - Discreta	De Razón	Cel/mL
<b>Creatinina sérica</b>	Producto del metabolismo final de la creatina medida en sangre periférica	Producto del metabolismo final de la creatina	Numérica - Continua	De Razón	mg/dL
<b>Presión Arterial Sistólica</b>	Fuerza que ejerce la sangre sobre las paredes de vasos sanguíneos, medida con un esfigmomanómetro	Fuerza que ejerce la sangre sobre las paredes de vasos sanguíneos durante la sístole	Numérica - Discreta	De Razón	mmHg
<b>Presión Arterial Diastólica</b>	Fuerza que ejerce la sangre sobre las paredes de vasos sanguíneos, medida con un esfigmomanómetro	Fuerza que ejerce la sangre sobre las paredes de vasos sanguíneos durante la diástole	Numérica - Discreta	De Razón	mmHg

\*IgE: Inmunoglobulina E, Índice SCORAD: Severity Scoring of Atopic Dermatitis.

## RESULTADOS

### *Datos demográficos*

En la clínica de dermatitis atópica grave se cuenta con 39 pacientes incluidos, únicamente 19 recibe tratamiento con ciclosporina oral, se excluyó 1 paciente que no acude a cita de seguimiento, por lo tanto se cuenta con un total de 18 pacientes incluidos en la revisión, de Enero 2014 a Mayo del 2015. En la **Tabla 1** se muestran las características basales de los 18 pacientes

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes en seguimiento por DA grave

Paciente	Edad	Sexo	SCORAD	Historia de atopia	IgE (UI/mL)	Eosinófilos (cel/ $\mu$ l)	Sensibilización
1	11	M	43	alergia alimentaria	3970	180	aeroalergenos: 6, alimento: 0
2	5	F	64	rinitis alérgica	22300	2830	aeroalergenos: 4, alimento: 4
3	4	F	85.5	Ninguno	23100	3460	aeroalergeno: 2, alimento: 4
4	6	M	92.5	Ninguno	23700	1430	aeroalergeno: 4, alimento: 2
5	9	F	49.6	Ninguno	17300	0	aeroalergeno: 0, alimento 3
6	8	M	85	rinitis alérgica	11600	1750	aeroalergeno: 11, alimento: 4
7	7	F	62.5	alergia alimentaria	46200	1110	Sin SPT ó IgEs
8	2	M	74.6	rinitis alérgica	1990	1760	aeroalergeno: 1, alimento: 1
9	14	M	45.9	alergia alimentaria	572	0	aeroalergenos: 7, alimento 1
10	10	F	48.2	alergia alimentaria	5760	1770	aeroalergeno: 4, alimento: 1
11	4	F	58.5	alergia alimentaria	3400	2320	aeroalergeno: 3, alimento: 3
12	5	F	51	alergia alimentaria	13000	2260	aeroalergeno: 2, alimento: 0
13	13	M	75.5	Ninguno	7050	820	aeroalergeno: 5, alimento: 3
14	2	M	49.6	alergia alimentaria	10200	1420	aeroalergeno: 1, alimento: 2
15	5	F	40	alergia alimentaria	1740	530	Sin SPT, IgEs negativas
16	13	M	46.3	alergia alimentaria	12800	540	aeroalergeno: 23, alimento: 8
17	15	M	81	Ninguno	10800	1130	aeroalergeno: 2, alimento 1
18	7	M	51.2	Ninguno	3289	1500	aeroalergeno: 2, alimento: 0

M: Masculino, F: Femenino, cel: células, SPT: Prueba cutánea, IgES: inmunoglobulina E específica.

Se revisaron 18 expedientes de pacientes valorados en la clínica de dermatitis atópica grave que reciben tratamiento sistémico con ciclosporina oral, los cuales se incluyeron en el estudio para el análisis. La totalidad de los pacientes contaban con un mínimo de dos consultas de seguimiento posterior al inicio de la terapia sistémica con ciclosporina y el máximo de 10 consultas, observe número de pacientes durante el seguimiento en la **tabla 2**. Únicamente 6 (33.3%) pacientes contaron con 10 consultas hasta el momento de la revisión.

**Tabla 2.** Distribución de los pacientes durante las consultas de valoración

Consulta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Numero de pacientes	18	18	18	16	16	14	13	9	8	6

La edad de inicio de la dermatitis atópica se encontró con un mínimo de 1 mes y máximo de 72 meses, con una media de 18 meses con una desviación de  $\pm$  21 meses. Obteniendo que el 55.6% de los pacientes ya presentaban dermatitis atópica a los 6 meses de edad, el 66.7% a los 24 meses y el 94% a los 5 años.

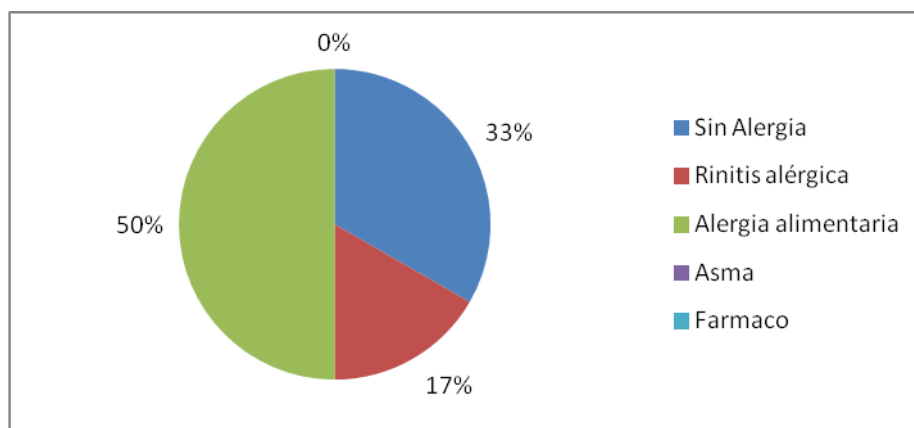
La mayoría de los pacientes eran residentes del Estado de México con un 50% (n = 9), seguido del 27% (n = 5) residentes del Distrito Federal, 11% (n = 2) de Morelos, 5.5% (n= 1) de Michoacán y 5.5% (n=1) de Veracruz.

El rango de edad de los pacientes en seguimiento fue de 1 año con 8 meses como mínimo y máximo de 15 años con 7 meses, con una media de 7 años con 7 meses  $\pm$  4 años con 2 meses.

En relación al sexo, la distribución fue con 9 varones (50%) y 9 mujeres (50%), con una relación mujeres/hombres de 1:1.

La dermatitis atópica se relacionó algún otro tipo de enfermedad alérgica en 12 pacientes (66.6%), siendo la alergia alimentaria la mas frecuente. En la **gráfica 1** se observa la distribución de otras comorbilidades alérgicas.

**Grafica 1:** Distribución de otras comorbilidades alérgicas en los pacientes con DA grave



En relación a otros trastornos, la dermatitis atópica grave se relacionó con obesidad en el 11.1% (2), talla baja 5.6% (1) y depresión en el 22.2% (4).

### *Tratamiento previo*

Para el empleo de antihistamínico en los 2 meses previos se reporta el uso de antihistamínico H1 de primera generación en el 88.9%

El antecedente de administración de antibiótico sistémico estuvo presente en el 72.2%, siendo los principales antibióticos empleados la dicloxacilina en el 61.1% (n = 11), seguido de mismo número de pacientes para amoxicilina/acido clavulánico y clindamicina con un 5.6% para cada uno de ellos.

El empleo de inmunosupresores sistémicos previamente en los pacientes fue de 44.4% (n = 8), siendo el principal metotrexate con 22.2% (n = 4), seguido con mismo número de pacientes la ciclosporina y talidomida en el 11.1% (n = 2) para ambos inmunosupresores.

El 61.1% (n = 11) de los pacientes recibieron corticoesteroide sistémico en los 2 meses previos al inicio de la ciclosporina oral.

### *Índice SCORAD y presentación clínica*

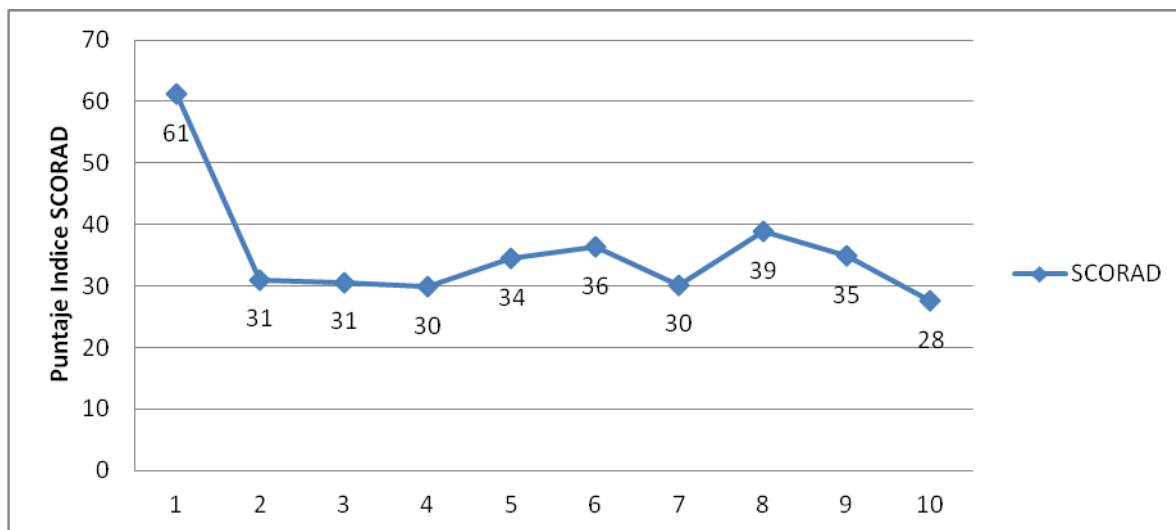
En relación a la presentación clínica, el 100% (n = 18) de los pacientes incluidos presentaron prurito como criterio mayor para el diagnóstico.

Todos los pacientes presentaron una dermatitis atópica grave según el índice SCORAD, con un rango mínimo de 40 puntos y máximo de 92.5 puntos, con una media de 61.2 puntos y desviación de  $\pm 16.9$ , al inicio del tratamiento con ciclosporina oral.

Durante el seguimiento en la primera consulta la media del puntaje del índice SCORAD fue de 61.2 y al final de la tercera consulta donde aun se mantienen los 18 pacientes se obtuvo una media de 30.5 puntos con mínimo de 12 y máximo de 52 puntos y una desviación estándar de  $\pm 11.2$  puntos.

La evolución de las medias del puntaje índice SCORAD se demuestra en la grafica la **grafica 2**.

**Grafica 2.** Distribución de los pacientes con DA grave de acuerdo a la media del índice de SCORAD en cada valoración.



### Sensibilización

De los 18 pacientes en la clínica de dermatitis atópica grave se logró documentar sensibilización por medio de prueba cutánea en 11 pacientes (57%), resultando con alguna sensibilización *in vivo* en 8 pacientes (88%) en los que se realizó prueba cutánea (SPT: Skin Prick Test). De los cuales el 100% presentó sensibilización hacia aeroalérgenos y el 62.5% (n = 5) para los alimentos.

El aeroalérgeno con mayor prevalencia de sensibilización *in vivo* fue *Dermatophagoides pteronyssinus* en un 64% (n = 7), seguido de *Cynodon dactylon* y *Helianthus annuus* en un 45.5% (n = 5) para cada alérgeno.

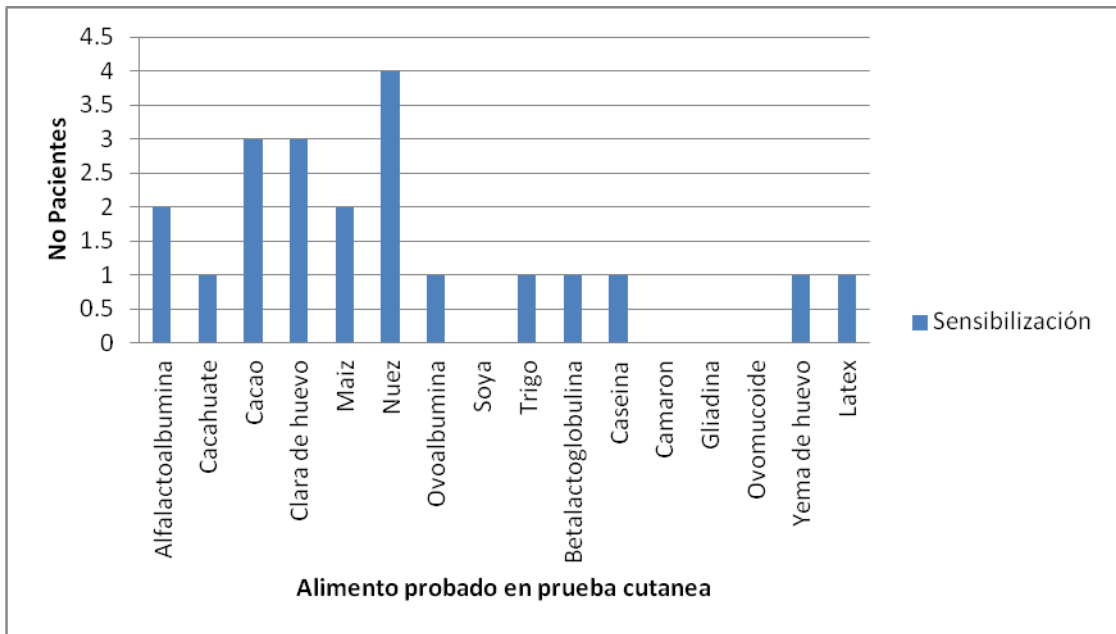
En relación a la sensibilización *in vitro* a través de IgE específica (IgEs) para aeroalérgenos se evaluó únicamente a 4 pacientes (21%) del total, obteniendo sensibilización para *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae* en el 100% los pacientes probados, seguido de *Abedul* en 3 pacientes (75%), posteriormente *fraxinus excelsior* y epitelio de gato en 2 (50%).

Los alimentos en los que se encontró mayor frecuencia de sensibilización *in vivo* fue nuez con un 36.4% (n = 4), seguido de clara de huevo y cacao en un 27.3% (n = 3) para cada uno. Se realizó inmunoglobulina E específica para alimentos a un total de 14 pacientes (73%), con una mayor prevalencia de

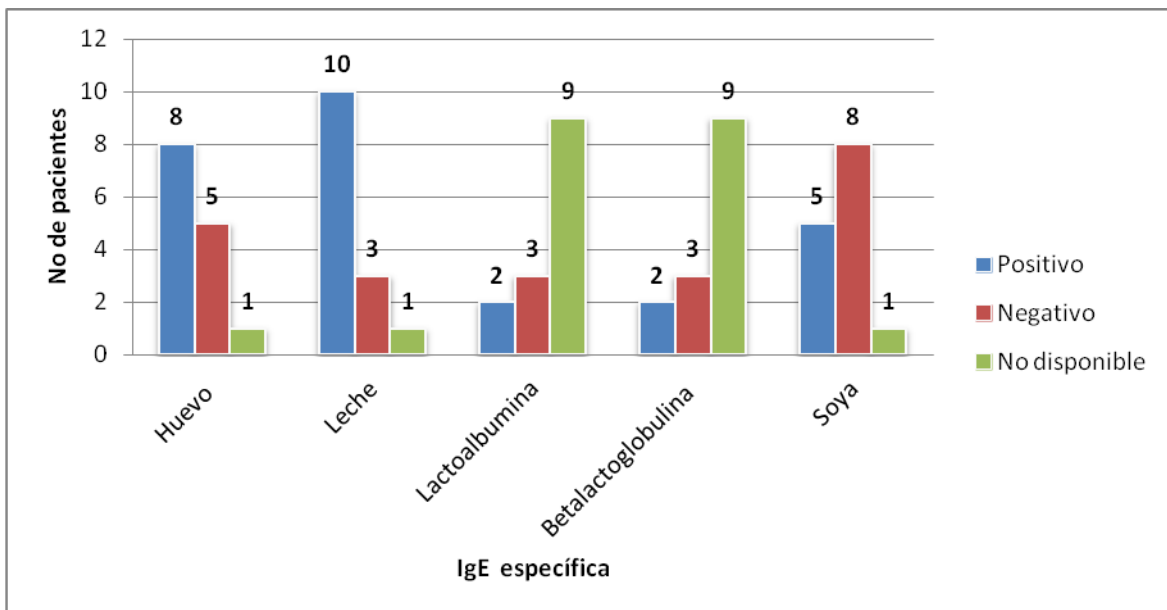
sensibilización *in vitro* para leche en 66.7% (n = 10) de los pacientes evaluados, seguido de huevo con el 60% (n = 9).

En la **gráfica 3** se demuestran los alérgenos alimentarios probados *in vivo* y los resultados positivos para cada alérgeno, mientras en el **gráfica 4** se observan los alimentos identificados *in vitro*.

**Grafica 3:** Distribución de resultados positivos en las pruebas cutáneas (*in vivo*) para alimentos



**Grafica 4:** Alérgenos identificados *in vitro* por medio de IgE específica sérica

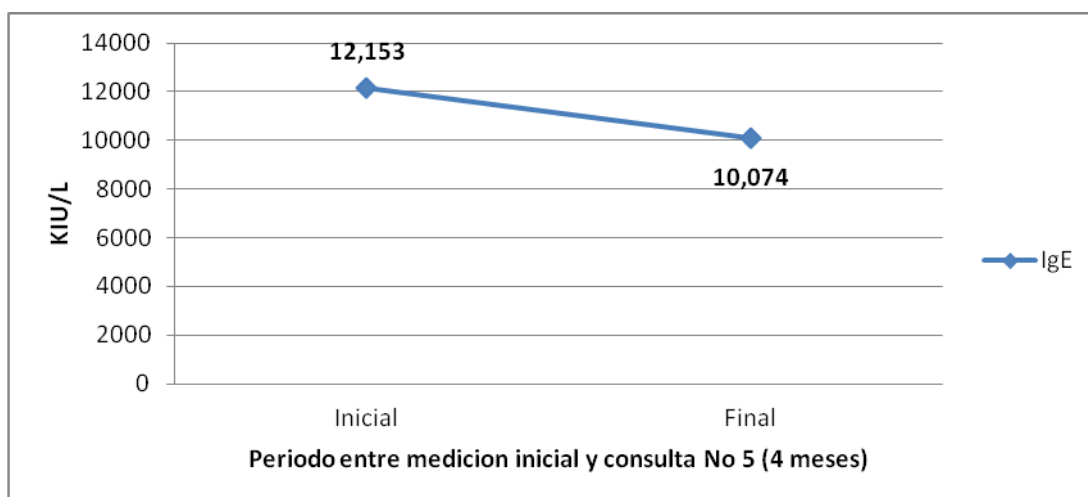


Por prueba cutánea (SPT) se encontró monosensibilización únicamente en un paciente, con paucisensibilización (2 – 4 sensibilizaciones) en 2 pacientes y polisensibilización (5 o mas sensibilizaciones) en el 72% (n = 8) de los pacientes, sin embargo si se considera el termino como polisensibilización a la presencia  $\geq 2$  sensibilizaciones, esta característica se presenta en 10 pacientes, representando al 90%. Esta misma distribución no se realizó por medio de IgE específica por la cantidad de pruebas realizadas.

### *Niveles de Inmunoglobulina E*

A los 18 pacientes se les documento el nivel inicial de IgE total previo al inicio de ciclosporina oral, encontrándose todos con valores mayores a 500 IU/ml, con un rango entre 572 y 46,200 IU/ml con una media de 12,153 IU/ml con una desviación estándar de  $\pm 11,333$ . En la 5ª consulta de seguimiento se registró un nuevo nivel sérico de IgE total en 12 (66.6%) pacientes con un rango entre 500 y 35,800 IU/ml con una media de 10,074 IU/ml y una desviación estándar de  $\pm 10,347$ . Nuevamente permaneciendo todos valores mayores a 500 IU/ml.

**Grafica 5.** Se observa la tendencia de la media de IgE total sérica durante el tratamiento con ciclosporina oral.

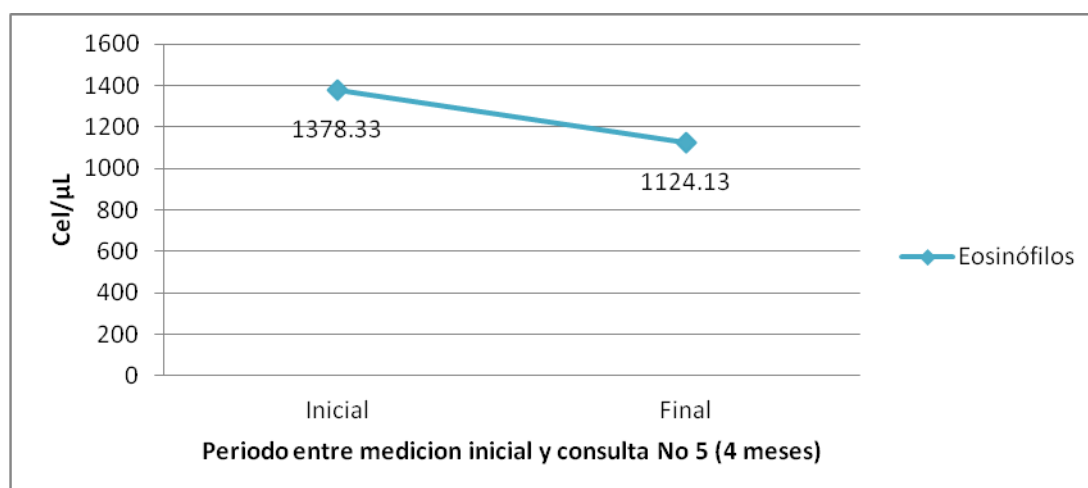




### Cuenta de eosinófilos séricos

La cuenta de eosinófilos séricos previo al inicio de la ciclosporina se documentó en los 18 pacientes encontrándose una cuenta mayor a 500 en 15 (83.3%) pacientes, con un rango entre 0 y 3,460 cel/ $\mu$ l, con una media de 1,378 cel/ $\mu$ l y desviación estándar de  $\pm$  959 cel/ $\mu$ l. En la 5ª consulta se documentó nuevamente la cuenta de eosinófilos en 15 (83.3%) pacientes encontrando un mínimo de 180 y máximo de 4,850 cel/ $\mu$ l, con una media de 1,124 cel/ $\mu$ l y una desviación estándar de  $\pm$  1,141, permaneciendo el 80% (n = 12) con un valor igual o mayor de 500 cel/ $\mu$ l, la tendencia en la cuenta de eosinófilos se representa en la **gráfica 6**.

**Gráfica 6.** Evolución en la cuenta de eosinófilos séricos durante el tratamiento con ciclosporina oral.

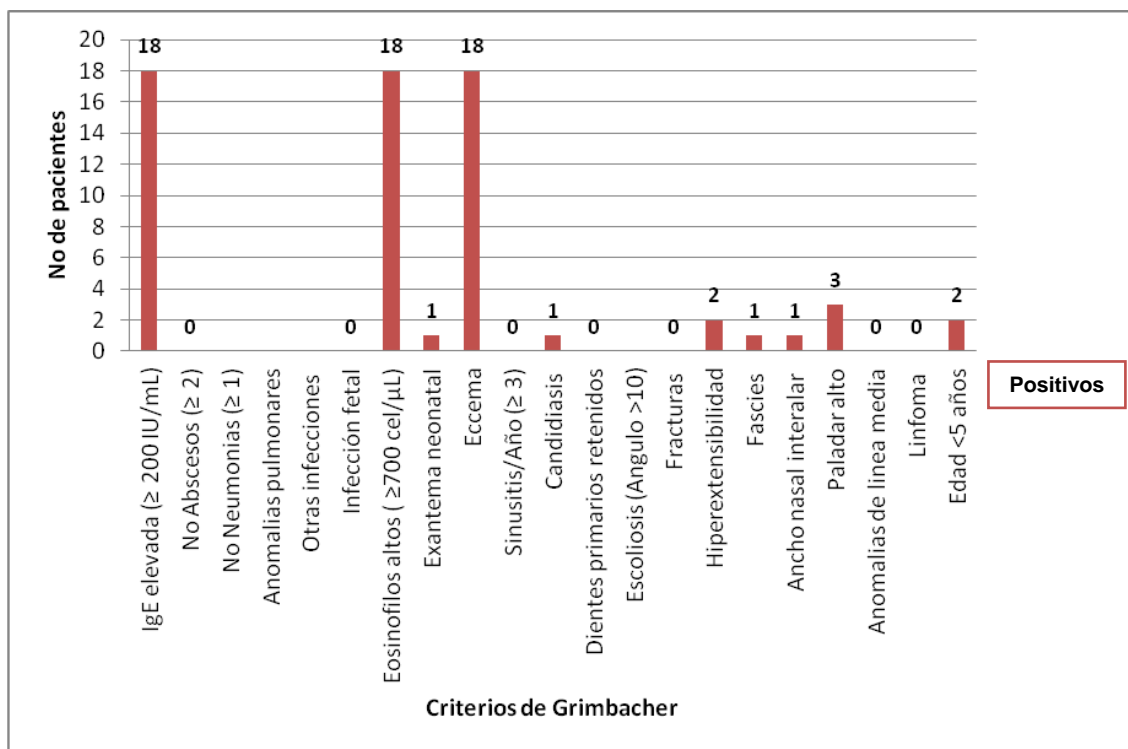


### Criterios Grimbacher

El síndrome Hiper IgE, es un diagnóstico diferencial importante en los pacientes con dermatitis atópica grave por lo que se valoraron los criterios de Grimbacher para todos los pacientes, siendo los más prevalentes la presencia de eccema grave en el 100% (n = 18), el aumento de IgE total sérica mayor a 2000 en 15 pacientes (83.3%), cuenta de eosinófilos mayor a 800 cel/ml en el 77.8% (n = 14), seguido de paladar alto en 16.7% (n = 3). Los criterios fueron evaluados en la primera consulta y de manera subsecuente en caso de

presentar algún otro criterio durante el seguimiento. En la **gráfica 7** se presentan la totalidad de los criterios de Gimbacher.

**Gráfica 7.** Distribución de los criterios de Gimbacher positivos para el diagnóstico de Síndrome Hiper IgE en los pacientes con dermatitis atópica grave.



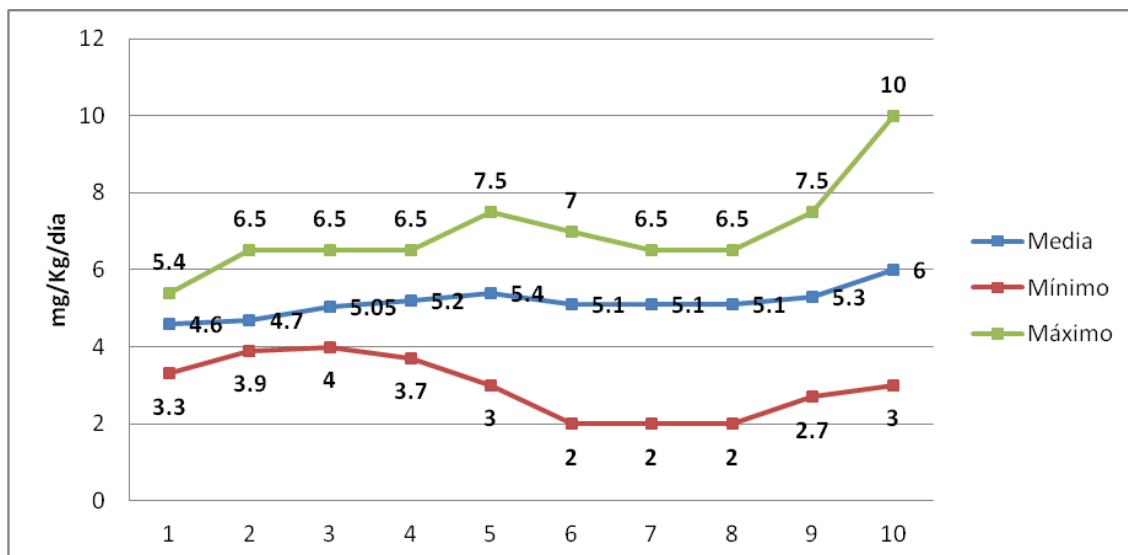
### Dosis de Ciclosporina

La dosis inicial de ciclosporina oral osciló en un rango entre 3.3 – 5.4 mg/kg/día, con una media de 4.4 mg/kg/día, iniciando en el 55.6% (10) con una dosis de 5 mg/kg/día.

Durante el seguimiento la dosis máxima empleada es de 10 mg/kg/día (un paciente) y mínima de 2 mg/kg/día, con un rango de medias entre 4.6 – 6.0 mg/kg/día.

La tendencia de medias de las dosis empleadas de ciclosporina oral puede observarse en la **gráfica 7**.

**Grafica 7.** Tendencia de la dosis de ciclosporina oral administrada durante el seguimiento.

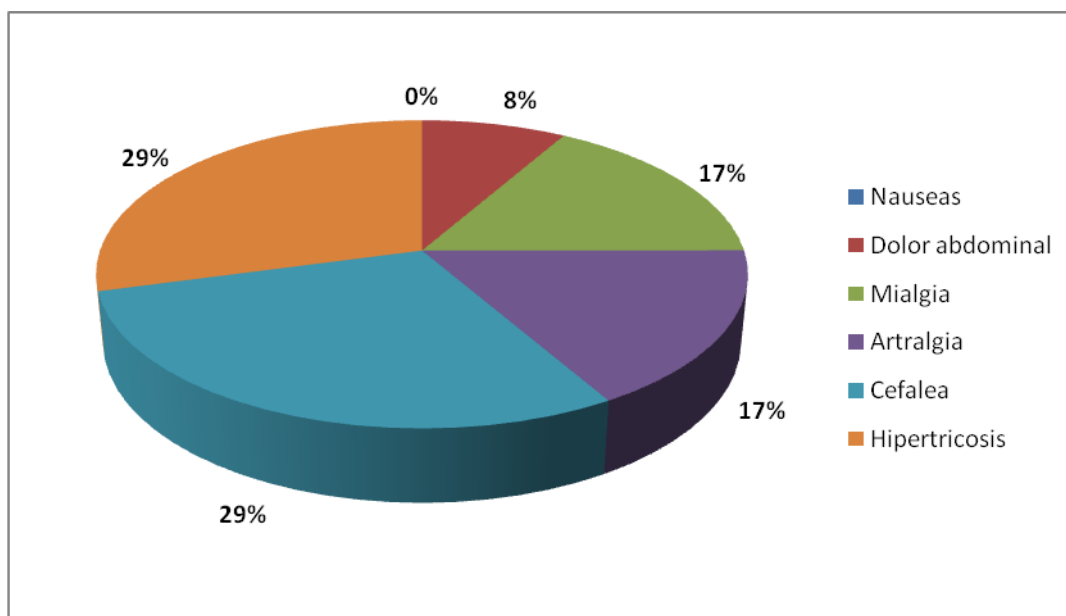


Al inicio del tratamiento con ciclosporina oral, 11 (61.1%) pacientes recibían esteroide sistémico, al final de la tercera consulta únicamente 5 (27.8%) persistía con el empleo de esteroide sistémico. Al momento de la revisión únicamente 6 pacientes contaban con 10 consultas de seguimiento, de los cuales ninguno ameritó el empleo de esteroide sistémico.

### *Efectos adversos*

Los efectos adversos reportados fueron náuseas, dolor abdominal, hipertricosis, mialgias y artralgias. La cefalea fue el primer efecto adverso reportado, presentándose en la tercera consulta de seguimiento únicamente en un paciente, la totalidad de los efectos adversos reportan de la siguiente manera en la **gráfica 8**.

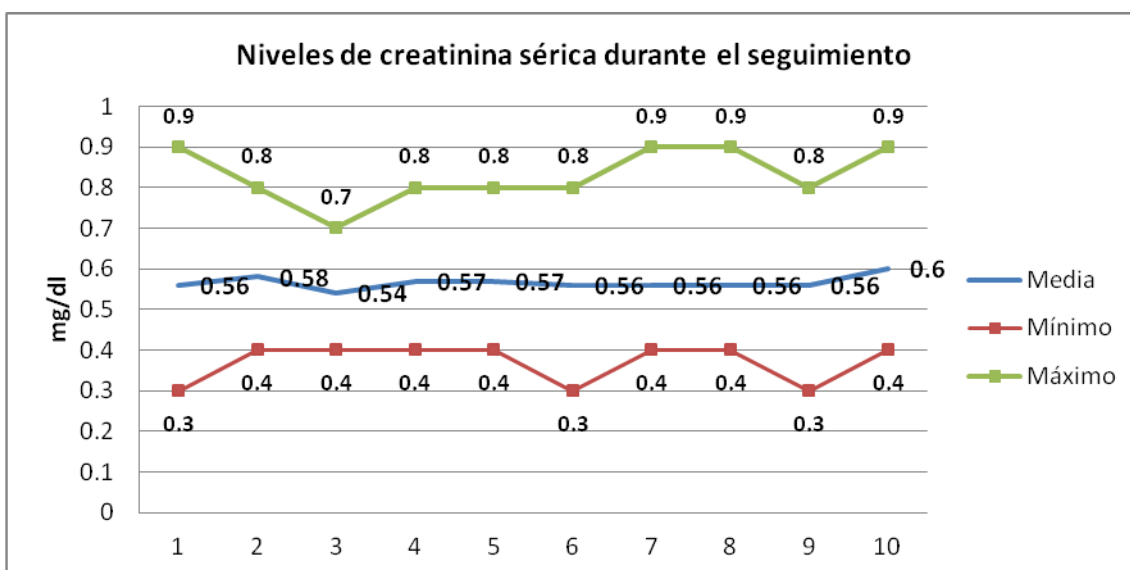
**Grafica 8.** Total de efectos adversos durante el seguimiento y su distribución



Se observa que del total de 24 efectos adversos observados durante el seguimiento. La hipertricosis y la cefalea corresponden al 58% (14) de los casos, sin presentarse casos de náuseas. De manera característica los 24 efectos adversos estuvieron presentes únicamente en 4 pacientes (22%). Demostrando que en algunos pacientes presentaron efectos adversos recurrentes durante el seguimiento.

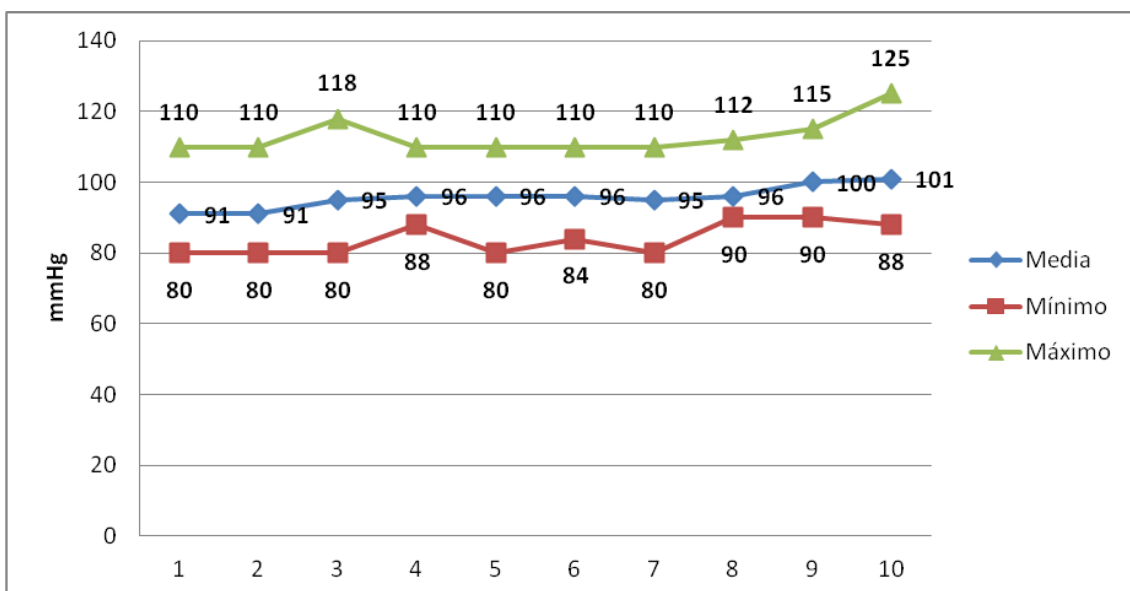
Los niveles séricos de creatinina fueron documentados en todas las consultas de seguimiento, sin presentar elevación significativa que ameritara disminución o suspensión de la ciclosporina oral. En la **gráfica 8** puede observarse la tendencia de los niveles séricos de creatinina durante el seguimiento.

**Gráfica 8.** Niveles de creatinina sérica durante el seguimiento

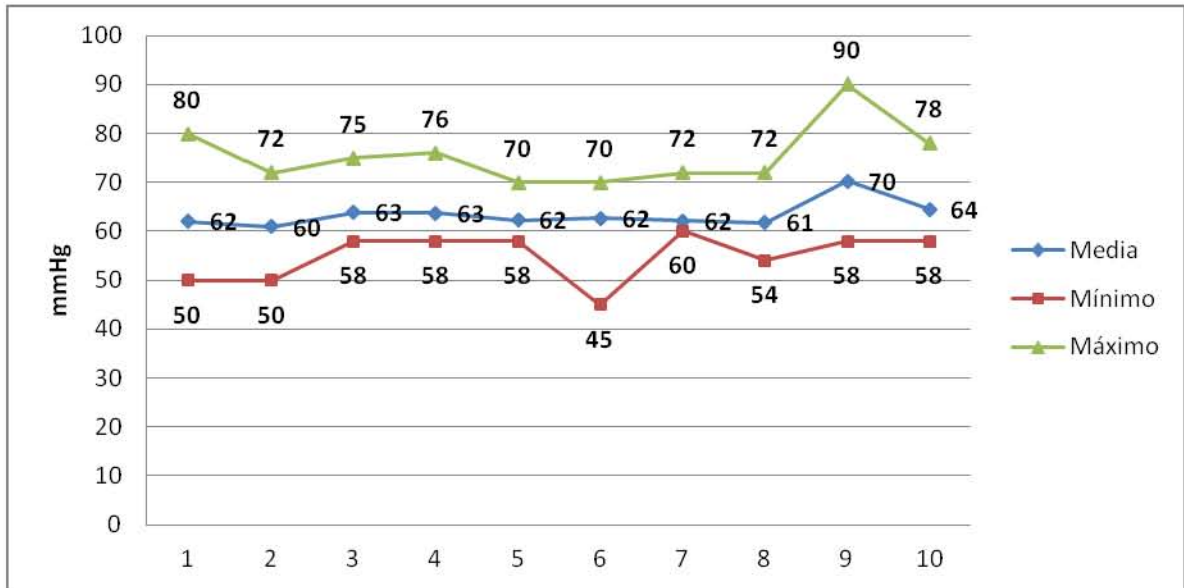


La media de la presión sistólica osciló en un rango entre 91 y 101 mmHg, la presión arterial diastólica presentó un rango entre 60 y 70 mmHg. En las **gráficas 10 y 11** pueden observarse la tendencia de ambas mediciones.

**Gráfica 10.** Tendencia de la presión arterial sistólica de los pacientes con dermatitis atópica tratados con ciclosporina oral durante el seguimiento.



**Gráfica 11.** Tendencia de la presión arterial diastólica de los pacientes con dermatitis atópica tratados con ciclosporina oral durante el seguimiento.



## DISCUSIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad que se considera sin una preferencia de sexo, igual que lo reportado por nuestra serie esta constituida por 18 pacientes de los cuales están divididos 50% hombres y 50% mujeres, con relación 1:1, en relación a la gravedad Fernández M y Ballardini N, por separado, investigaron la probable asociación entre el sexo y la gravedad sin encontrar asociación significativa.<sup>41, 42</sup> Lo cual apoyaría la distribución encontrada en relación al género en nuestra serie.

La edad de presentación o inicio según los reportes en la literatura, refieren que la mayoría de los niños se presentará antes de los 5 años, en nuestra serie se reportó que el 94% de los pacientes con dermatitis atópica grave contaban con síntomas a la edad de 5 años, coincidiendo con la literatura mundial.<sup>17</sup>

La dosis de ciclosporina oral empleada en la mayoría de las series reportadas oscila entre 2.5 - 5 mg/kg/día, demostrando una mayor respuesta con dosis iniciales de 5 mg/kg/día. En nuestra serie la dosis inicial en la mayoría de los pacientes fue de 5 mg/kg/día.<sup>34</sup>

En nuestra revisión se encontró que los pacientes con dermatitis atópica grave presentaron principalmente síntomas de alergia alimentaria, seguido de rinitis alérgica, lo cual es bien sabido, sin embargo sorpresivamente no se documentó ningún caso de asma según la revisión del expediente clínico, lo cual podría tener la limitante del subregistro de esta entidad, debido a que según lo reportado en la literatura, hasta el 70% de los pacientes con DA grave desarrollan asma, comparado con el 20 – 30% de los casos leves.<sup>43, 44</sup>

La sensibilización en los pacientes con dermatitis atópica ha sido evaluada por varios autores, siendo variable según el tipo de alérgenos probado, principalmente aeroalérgeno o alimento.

Para la sensibilización hacia alérgenos la prevalencia reportada por Schäfer y col, es del 75% a través la medición de de IgE específicas.<sup>45</sup> Nuestra prevalencia de sensibilización a través de IgE específica hacia aeroalergenos

fue del 100%, influyendo probablemente la cantidad de pacientes y la gravedad de la enfermedad.

La prevalencia de sensibilización hacia alimentos encontrada en pacientes con dermatitis atópica por Hyoen fue del 56%; mientras en Eigenmann y colaboradores reportaron una prevalencia de sensibilización del 59.5%, nuestra prevalencia fue del 76% (n 13/17), incluyendo SPT e IgEs.<sup>46</sup>

Moghataderi M y colaboradores reportaron sensibilización hacia alimentos en el 40% de los pacientes con dermatitis atópica a través de SPT y del 51% a través de IgE específica.<sup>47</sup> Nuestra serie reporta sensibilización para alimentos a través de SPT del 63.6% y por medio IgE específica sérica del 71.4% (n = 10/14), por lo tanto coincide que presenta mayor prevalencia de sensibilización para alimentos a través de prueba *in vitro*, sin embargo, con un mayor porcentaje en relación a lo reportado por Moghtaderi, probablemente a que todos nuestros pacientes presentan una enfermedad grave. Esta relación llama la atención debido a que se considera que realizar una prueba cutánea en un paciente con dermatitis atópica puede resultar en un aumento en la sensibilidad, considerando probables falsos positivos, sin embargo la prevalencia de sensibilización por una prueba *in vivo* fue menor a la prueba *in vitro*.<sup>48</sup>

Recientemente en México Yong A, demostró a través de SPT sensibilización en niños entre 5 meses y 16 años con dermatitis atópica, para aeroalergenos en el 69% y para alimentos en 57%, de igual manera reportó que comúnmente presentan polisensibilización.<sup>49</sup> Nuestra serie reporta polisensibilización arriba del 90% cuando se considera según la definición de Miguerales M, de considerar polisensibilización si se presenta sensibilización a  $\geq 2$  alérgenos por IgEs o por SPT (Skin Prick Test).<sup>50</sup>

Kanny y col, reportan que los alérgenos alimentarios que asociaron a la dermatitis atópica de manera mas frecuente son el huevo (40%), cacahuete (17%) y leche de vaca (12%).<sup>51</sup> Eigenmann y col, reportaron que los alimentos que presentaban mayor sensibilización en los pacientes con dermatitis atópica era el huevo 59%, cacahuete 36%, leche 31%, trigo 11%, soya 9%, pescado y nueces 9%.<sup>52</sup> Hill y col, reportaron la sensibilización a través de SPT en 90 pacientes con DA donde el principal alimento implicado era el huevo (82%),



cacahuete 35% y 17% a leche de vaca.<sup>53</sup> Nuestra serie concuerda con varios de los alimentos más prevalentes en otras series, como con la leche de vaca, huevo y nuez, sin embargo el orden dicha prevalencia es diferente, presentándose por SPT, la nuez como el más frecuente en el 36.4% de los pacientes probados, seguido de huevo y cacao con el 27.3% cada uno. La sensibilización por IgE específica reportó a la leche con el 66.7%, seguido de huevo con el 60.7%. Por lo que considerando la prevalencia global, la leche fue el más frecuente, seguido de huevo y finalmente de nuez. Estas diferencias pueden ser consideradas por diferencias socio – culturales o incluso étnicas, sin embargo hasta el momento, no se tiene claro la razón de esta variación.

Ninguno de los pacientes contaba con reto alimentaria que hasta el momento se considera el estándar de oro para el diagnóstico, este método ha sido empleado por múltiples autores para el diagnóstico en estos pacientes, reportando alergia alimentaria en dermatitis atópica con una prevalencia del 33% aproximadamente.<sup>54</sup>

La sensibilización a aerológenos estuvo presente en el 100% de los pacientes probados, resultando el alérgeno más prevalente el *Dermatophagoides pteronyssinus* tanto por SPT como IgE específica, seguido de *D. farinae* por IgE y *Cynodon dactylon* por SPT. Bains y col, demostraron positividad por SPT en pacientes con dermatitis atópica en el 77% de los pacientes, estando sensibilizado a aeroalérgenos el 66%, siendo el polvo casero el alérgeno con mayor prevalencia (44.4%), seguido de *D. farinae* con 22%.<sup>55</sup>

Celakovska J y colaboradores evaluaron la sensibilización hacia aeroalérgenos en pacientes con dermatitis atópica demostrando sensibilización para mezcla de ácaro (*D. pteronyssinus* y *D. farinae*) en el 61%, seguido de epitelio de animales (mezcla) 44%, polvo casero 22% y plumas 13%.<sup>56</sup>

Kuljanac I, valoró el papel que tiene el *D. pteronyssinus* en la dermatitis atópica demostrando que estos pacientes presentan sensibilización hasta el 62.5% por SPT y del 50% a través de IgE específica.<sup>57</sup> Nuestra serie concuerda con la alta prevalencia de sensibilización a los ácaros, principalmente *D.*

*pteronyssinus* y *D. farinae*, principalmente por medio de SPT, debido a que la prevalencia de sensibilización a través de IgE específica fue en relación únicamente 4 pacientes, destacando que todos presentaron sensibilización al ácaro.

El puntaje del índice SCORAD encontrado en nuestra serie demostró una mejoría del 51% en la segunda visita (2 semanas) con el uso de ciclosporina oral, en relación a la primera valoración previo al inicio del tratamiento, concordando con varios autores, sobre todo con el inicio rápido del tratamiento, por lo que la mejoría estuvo presente en el 88% de los pacientes. Lee S y col, reportan mejoría en el 93% de los pacientes, Sibbald en el 80%, Harper empleo la escala Six Area Six Sign Atopic Dermatitis (SASSAD) reportando mejoría en el 89% de sus pacientes tratados con ciclosporina oral. Coincidiendo con la literatura en el porcentaje aproximado de pacientes que presentan mejoría.<sup>32, 36, 37</sup>

Los niveles de IgE o de eosinófilos no sufrieron cambios significativos durante el tratamiento con ciclosporina oral, a pesar de la buena respuesta clínica observada en los pacientes. Haw reporta contrariamente, que el nivel sérico de IgE total disminuyó en su serie de pacientes con el uso de la ciclosporina oral, resultando estadísticamente significativo.<sup>33</sup> La causa de la posible ausencia de correlación significativa entre los marcadores séricos y la respuesta clínica a través del índice SCORAD, pudiera ser probablemente a que no se cuenta con un tiempo conocido en el que la ciclosporina pueda actuar en la respuesta celular y logra disminuir estos parámetros, en la reporte de Haw S. el cambio significativo de la IgE fue medido a los 6 meses de iniciado tratamiento, en nuestra serie la medición de la IgE y eosinófilos fue a las 10 semanas (2 meses y 2 semanas) del inicio de la ciclosporina ora. Por lo anterior sería ideal medir estos parámetros de manera seriada y poder establecer los cambios que se presentan durante el seguimiento.

Tampoco existió correlación significativa entre los niveles de IgE total sérico o la cuenta de eosinófilos séricos con el puntaje del índice SCORAD, debido probablemente a que todos los pacientes presentaban dermatitis atópica grave y que en su mayoría tenían elevación de ambos parámetros.

Zedan K y colaboradores valoraron la relación entre los niveles de IgE total sérica con la gravedad de la enfermedad, encontrando significancia estadística entre dichos niveles de IgE y el puntaje del índice SCORAD, así como con pacientes controles.<sup>58</sup> Ellis K y colaboradores reportaron la misma correlación entre el nivel de IgE con el puntaje del índice SCORAD, así como el de este último con la cuenta absoluta de eosinófilos séricos.<sup>59</sup>

Kumar M y col, identificaron también la correlación entre ambos parámetros inmunológicos (cuenta de eosinófilos y nivel de IgE) con gravedad.<sup>60</sup>

En relación a la seguridad se presentaron un total de 24 efectos adversos en 4 pacientes (22%) durante el transcurso del seguimiento, siendo todos considerados leves sin tener que poner en riesgo la vida, coincidiendo de manera importante con Haw S. que reporta 13 eventos adversos en 10 pacientes, siendo la mayoría leves y reversibles, al igual que lo reportado por Harper, siendo el 94% de los casos considerados leves - moderados.<sup>32, 33, 39, 40</sup>

En nuestra serie no se documentó elevación de la creatinina sérica que ameritara reducción o suspensión de la ciclosporina oral, concordando con el reporte de Haw S. que incluyó niños y adultos, Hijnen en una serie de pacientes adultos reportó elevación de creatinina sérica mayor del 30% del basal en el 4.1% de los pacientes, mientras Lee reporta elevación transitoria de la creatinina sérica en el 13.3% (n= 2). Harper reporta elevación de creatinina en 4 pacientes (9.3%), sin embargo igualmente con retorno a nivel basal posterior a la suspensión de la ciclosporina oral, considerando una buena tolerancia por la mayoría de los pacientes o familiares.<sup>32</sup>

En nuestra revisión un paciente presentó un aumento en la presión arterial diastólica que no ameritó disminución de dosis, y con normalización de la presión arterial en la revaloración. Al final de la revisión un paciente presenta nuevamente aumento en la presión arterial sistólica, sin embargo estaba pendiente la revaloración en la cita subsecuente para considerar disminución de dosis de ciclosporina oral, en caso de persistir dicho aumento en la cifra de presión arterial para su edad, talla y sexo. Haw reportó hipertensión en 7.6% de los pacientes tratados con ciclosporina oral, pero con mejoría posterior a la

suspensión, estudio que incluyó niños y adultos.<sup>33</sup> Harper y colaboradores en un estudio multicéntrico realizado en niños, no reportan elevación de la presión arterial durante el tratamiento.<sup>32</sup>

Por lo anterior se ha planteado que los pacientes pediátricos pueden tener una mayor tolerancia al empleo de ciclosporina oral que los adultos, los cuales pueden contar con otros factores de riesgo de nefrotoxicidad.

## **CONCLUSIÓN**

La ciclosporina oral es un tratamiento útil en los pacientes pediátricos con dermatitis atópica grave ó que han fallado a otras medidas de tratamiento, presenta buen perfil de seguridad, siendo sus efectos adversos principalmente leves o reversibles, sin embargo, amerita monitoreo cercano de los efectos adversos hasta ahora descrito, principalmente nefrotoxicidad. El beneficio del tratamiento con ciclosporina oral es la buena respuesta en base a parámetros objetivos como el índice SCORAD, teniendo un efecto mas evidente dentro las primeras dos semanas de iniciado el tratamiento, llevando a una pronta mejoría clínica en los pacientes con enfermedad grave. La prevalencia de sensibilización en pacientes con dermatitis atópica grave es alta, debiendo considerarse identificar estos posibles desencadenantes en todos los pacientes con enfermedad grave, tomando en cuenta la sensibilización hacia aereoalérgenos y no únicamente hacia los alimentos, siendo ambos, posible causa de exacerbaciones, incluso como blancos de intervención terapéutica.

En los pacientes con dermatitis atópica grave que reciben tratamiento sistémico con ciclosporina oral, los marcadores séricos que incluyen el nivel de IgE o cuenta eosinófilos séricos no son parámetros para valorar respuesta durante el seguimiento, debido a que la respuesta clínica es favorable a pesar de persistir con niveles elevados de estos marcadores. Por el cantidad de pacientes descritos en esta serie, aun se requiere un mayor número de reportes sobre el empleo de ciclosporina oral en dermatitis atópica grave para poder establecer de manera definitiva una recomendación, esto incluye la necesidad de realizar ensayos controlados sobre el uso de este inmunosupresor.

## LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

La principal limitación de nuestro estudio es la recopilación de datos obtenidos de manera retrospectiva y que estos se encuentran atendidos al recordatorio del paciente o si existió registró adecuado en el momento de su valoración, así como al posible sesgo en el control del tratamiento con ciclosporina oral, principalmente por cuestión socioeconómica de nuestra población, pudiendo disminuir la cantidad de dosis administradas durante el seguimiento y estas no estar registradas de manera adecuada en los expedientes clínicos.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad / Mes	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	6 mes	7 mes
Levantamiento de los datos	■	■	■				
Captura de los datos			■				
Análisis de los datos				■			
Interpretación de los resultados					■		
Discusión y Conclusiones						■	
Presentación del Informe Final							■

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lawrence F, Guidelines of care for management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 338 – 51
2. Akdis C, Diagnosis and Treatment of Atopic Dermatitis in Children and Adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 152 – 69.
3. Arkwright P, Management of Difficult – to – Treat Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2013; 1: 142 – 51.
4. Wolter S, Atopic Dermatitis. *Pediatr Clin N Am* 2014; 61: 241 – 60
5. Lewis S, Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract* 2006; 60 (8): 984 – 992) referencia 4
6. Dong H, Quality of Life and Disease Severity Are Correlated in Patients with Atopic Dermatitis. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 1327 – 32
7. Hani A, The Impact of Childhood Atopic Dermatitis on Patients Family. *Pediatric Dermatology* 2010; 27 (6): 618 – 23.
8. Ben – Gahir, Are quality of family life and disease severity related in childhood atopic dermatitis?. *J EADV* 202; 16: 455 – 62
9. Monti F, Quality of life measures in Italian Children with atopic dermatitis and their families. *Ital J Pediatr* 2011; 37: 59
10. William H, Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 125 – 38
11. Odhiambo J, Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1251 – 8.
12. Cipriani F, Recent advances in epidemiology and prevention of atopic eczema. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 25: 630 – 38.
13. Bedolla M, Dermatitis atópica en niños escolares de Ciudad Guzman, México. Prevalencia y factores asociados. *Revista Alergia de México* 2010; 57 (3): 71 – 78.
14. Alain R, Prevalencia de dermatitis atópica en niños de seis a catorce años de edad en Morelia, Michoacán. *Revista Alergia México* 2007; 54 (1): 20 – 23.
15. Brandt E, Th2 cytokines and atopic dermatitis. *J Clin Cell Immunol* 2011; 2 (3): 1 – 25
16. Boguniewicz M, Atopic Dermatitis: A disease of Altered of Skin Barrier and Immune Dysregulation. *Immunol Rev* 2011; 242 (1): 233 – 246
17. Lyons J, Atopic Dermatitis in Children. *Immunol Allergy Clin N Am* 2015; 35: 161 – 183
18. Naeyart J, Cyclosporin in Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1999; 198: 145 – 152

19. Willemsen M, Determining the Severity of Atopic Dermatitis in Children Presenting in General Practice: An Easy and Fast Method. *Dermatol Res Pract* 2009; 2009: 1 – 5.
20. Rehal B, Health Outcome Measure in Atopic Dermatitis: A Systematic Review of Trends in Disease Severity and Quality of life Instruments 1985 – 2010. *Plos one* 2011; 6 (4): 1 – 7
21. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993; 186: 23 – 31
22. Ricci G, Atopic dermatitis phenotypes in childhood. *Italian Journal of Pediatrics* 2014; 40: 1 – 8
23. Khattri S, Cyclosporine in patients with atopic dermatitis modulates activated inflammatory pathways and reverses epidermal pathology. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1626 – 34
24. Guttman E, New Era of Biological Therapeutics in Atopic Dermatitis. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13 (4): 1 – 23
25. Azzi, J. Calcineurin Inhibitors: 40 years Later, Can't Live Without. *Immunol* 2013; 191: 5785 – 91.
26. Forsythe P, Cyclosporin 10 years on: indications and efficacy. *Veterinary Record* 2014; 174 (2): 13 – 21.
27. Rubel D, Consensus guidelines for the management of atopic dermatitis: An Asia – Pacific perspective. *Journal of Dermatology* 2013; 40: 1 – 12.
28. Eichenfield L, Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 327 – 49
29. Simon D, Systemic therapy for atopic dermatitis. *Allergy* 2014; 69: 46 – 5
30. Roekvisch E, Efficacy and safety of systemic treatment for moderate to severe atopic dermatitis: A systemic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 429 – 38.
31. Ring J, Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part II. *JEADV* 2012; 26: 1176 – 1193
32. Harper J, Cyclosporin for atopic Dermatitis in Children. *Dermatology* 2001; 203: 3 – 6.
33. Haw S, The Efficacy and Safety of Long term Oral Cyclosporine Treatment for Patients with Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol* 2010; 22: 9 – 15
34. Schimtt J, Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta – analysis. *JEADV* 2007; 21: 606 – 619
35. Ricci G, Systemic therapy of atopic dermatitis in children. *Drugs* 2009; 69: 297 – 306

36. Sibbad C, Retrospective Review of Relapse after Systemic Cyclosporine in Children with Atopic Dermatitis. *Pediatric Dermatology* 2015; 32: 36 – 40
37. Lee S, Cyclosporin in the Treatment of Severe Atopic Dermatitis: A Retrospective Study. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33: 311 – 3
38. Czech W, A body weight independent dosing regimen of cyclosporine micro emulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 653 – 9.
39. Koppelhus U, Cyclosporine and extracorporeal photopheresis are equipotent in treating severe atopic dermatitis: a randomized cross – over study comparing two efficient treatment modalities. *Frontiers in Medicine Dermatology* 2014; 1 (33): 1 – 6
40. Hijnen D, Efficacy and Safety of long term treatment with cyclosporine A for atopic dermatitis. *JEADV* 2007; 21: 85 – 89.
41. Fernandez M, Prevalence of atopic dermatitis in schoolchildren from Cartagena (Spain) and relationship with sex and pollution. *An Pediatr* 2004; 60 (6): 555 – 60.
42. Ballardini N, Eczema severity in preadolescent children and its relation to sex, filaggrin mutations, asthma rinitis, aggravating factor and topical treatment: a report from the BAMSE birth cohort. *BJD* 2013; 168: 588 – 594
43. Selene K, The atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol* 2014; 5 (2): 1 – 16
44. Gustafsson D, Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow up to 7 years of age. *Allergy* 2000; 55: 240 – 245.
45. Schäfer T, Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (6): 1280 – 4
46. Hyden J, The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens and severity of Atopic dermatitis. *J Pediatr* 2014; 165: 849 - 54
47. Moghtaderi M, Specific IgE to common food allergens in children with atopic dermatitis. *Iran J Immunol* 2012; 9 (1): 32 – 8.
48. Caffarelli C, Skin prick test to foods in childhood atopic eczema: pros and cons. *Italian Journal of pediatrics* 2013; 39: 1 – 5.
49. Yong A, Perfil de sensibilización a aeroalérgenos en niños con dermatitis atópica atendidos en el Servicio de Alergología del Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, México. *Revista Alergia México* 2015; 62 (2): 98 – 106
50. Miguères M, Types of sensitization to aeroallergens: definitions, prevalences and impact on the diagnosis and treatment of allergic respiratory disease. *Clinical and Translational Allergy* 2014; 4: 16



51. Kanny G, Atopic dermatitis and food allergy. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2000; 40: 606 – 11
52. Eigenmann P, Diagnosis of IgE mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 95 – 100
53. Hill D, Food Allergy and atopic dermatitis in infancy: an epidemiology study. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 421 – 427.
54. Eigenmann P, Prevalence of IgE Mediated Food Allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101 (3): 1 – 6
55. Bains P, Skin Prick Test in Patients with Chronic allergic Skin Disorders. *Indian J Dermatology* 2015; 60: 159 – 64
56. Celakovska J, Sensitization to aerollergens in atopic dermatitis patients: association with concomitant allergic diseases. *JEADV* 2014; 1 – 6
57. Kuljanac I, The role of Dermatophagoides pteronyssinus in atopic dermatitis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2006; 14 (2): 86 – 90
58. Zedan K, Immunoglobulin E, Interleukin 18 and Interleukin 12 in patients with atopic dermatitis: Correlation with Disease Activity. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2015; 9 (4): 1 – 5.
59. Ellis K, Are age specific high serum IgE levels associated with worse symptomatology in children with atopic dermatitis?. *International Journal of Dermatology* 2007; 46: 1258 – 62.
60. Kumar M, Clinico immunological profile and their correlation with severity of atopic dermatitis in Eastern Indian children. *J Nat Sci Biol Med* 2014; 5 (1): 95 – 100

## ANEXOS

### ANEXO I

#### INSTRUMENTO

Nombre del paciente \_\_\_\_\_ Registro \_\_\_\_\_  
Número de consulta \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_ TAS \_\_\_\_\_ TAD \_\_\_\_\_  
Fecha de Nacimiento \_\_\_\_\_ Fecha de Consulta \_\_\_\_\_

#### **Antecedente personal**

Quirúrgico \_\_\_\_\_ Trasfusión \_\_\_\_\_

#### **Alérgico:** (Ausente/Presente)

Rinitis alérgica \_\_\_\_\_, Asma \_\_\_\_\_, Alergia alimentaria \_\_\_\_\_,  
Medicamentos \_\_\_\_\_, Otro \_\_\_\_\_

#### **Metabólico:** (Ausente/Presente)

Obesidad \_\_\_\_\_, hipotiroidismo \_\_\_\_\_, talla baja \_\_\_\_\_,  
dislipidemia \_\_\_\_\_, hipertensión \_\_\_\_\_, Otro \_\_\_\_\_

#### **Psicológico:** (Ausente/Presente)

Depresión \_\_\_\_\_, Ansiedad \_\_\_\_\_, TDAH \_\_\_\_\_,  
Otro \_\_\_\_\_.

#### **Índice SCORAD** (Valor absoluto)

Puntaje: \_\_\_\_\_

#### **Criterios de Grimbacher:**

Nivel de IgE (IU) \_\_\_\_\_  
No de abscesos: \_\_\_\_\_  
No de Neumonías \_\_\_\_\_  
Cuenta de eosinófilos séricos \_\_\_\_\_  
Grado de escoliosis \_\_\_\_\_  
No de Fracturas \_\_\_\_\_  
No Dientes retenidos \_\_\_\_\_  
Gravedad de eccema \_\_\_\_\_  
Hiperextensibilidad \_\_\_\_\_  
Facies (Ausente/incompleta/presente) \_\_\_\_\_  
Linfoma \_\_\_\_\_

Infección fetal \_\_\_\_\_  
Anomalía Pulmonar  
(bronquiectasia/neumotacele) \_\_\_\_\_  
Otras infecciones \_\_\_\_\_  
Exantema neonatal \_\_\_\_\_  
No sinusitis/año \_\_\_\_\_  
Candidiasis (oral, vaginal/  
ungueal/sistémica) \_\_\_\_\_  
Ancho nasal interalar \_\_\_\_\_  
Paladar alto \_\_\_\_\_  
Anomalía de línea media \_\_\_\_\_  
Edad \_\_\_\_\_

## INSTRUMENTO

### Laboratorios:

Biometría hemática	Resultado	Función renal	Resultado	Función hepática	Resultado
Hemoglobina		Creatinina		Bilirrubina total	
Hematocrito		BUN		Bilirrubina Indirecta	
Leucocitos		Acido úrico		Bilirrubina Directa	
Neutrófilos absolutos		Colesterol		Albúmina	
Linfocitos absolutos		Glucosa		AST	
Monocitos absolutos		Sodio		ALT	
Eosinófilos absolutos		Potasio		Triglicéridos	
Plaquetas		Magnesio			

### Tratamiento:

Tratamiento	Ausente	Presente
Dosis ciclosporina		
Antihistamínico H1 1a generación		
Antihistamínico 2a generación		
Antihistamínico H2		
Corticoesteroide tópico (Nombre)		
Inhibidores tópicos de la calcineurina		
Corticoesteroide sistémico		
Antibiótico Tópico		
Antibiótico sistémico		
Emoliente		

### Efectos adversos: (Presente/ausente)

Efectos adversos	Ausente	Presente
Cefalea		
Miialgias		
Artralgia		
Nauseas		
Dolor abdominal		
Hipertriosis		

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

**INSTRUMENTO**

Hoja de reporte de pruebas cutáneas y de Inmunoglobulina E específica (IgEs)

No	HONGOS	mm	No	POLENES	mm
1	<i>Alternaria alternata</i>		30	<i>Ambrosia trifida</i>	
2	<i>Aspergillus fumigatus</i>		31	<i>Artemisa vulgaris</i>	
3	<i>Candida albicans</i>		32	<i>Chenopodium albu</i>	
4	<i>Cladosporium herbarum</i>		33	<i>Cynodon dactylon</i>	
5	<i>Mucor mucedo</i>		34	<i>Fraxinus excelsior</i>	
6	<i>Penicillium notatum</i>		35	<i>Heliantus annus</i>	
<b>EPITELIOS</b>			36	<i>Ligustrum vulgare</i>	
7	Caballo		37	<i>Lolium perenne</i>	
8	Gato		38	<i>Phleum pratense</i>	
9	Perro		39	<i>Plantago lanceolata</i>	
10	Pollo		40	<i>Quercus robur</i>	
<b>INTRADOMICILIARIO</b>			41	<i>Rumex spp</i>	
11	<i>Blatella germanica</i>		42	<i>Salsola kali</i>	
12	<i>D. pteronyssinus</i>		43	<i>Schinus molle</i>	
13	<i>Periplaneta americana</i>			Control positivo	
				Control negativo	
No	ALIMENTOS	mm	IgE ESPECÍFICA	kUI/mL	
14	Alfa lactoalbúmina		Leche		
15	Cacahuete		Huevo		
16	Cacao		Lactoalbumina		
17	Clara de Huevo		Betoglobulina		
18	Maíz		Soya		
19	Nuez		<i>D. pteronyssinus</i>		
20	Ovoalbúmina		<i>D. farinae</i>		
21	Soya		<i>Fraxinus excelsior</i>		
22	Trigo		<i>Cynodon dactylon</i>		
23	Beta lactoglobulina		Gato		
24	Caseína		Abedul		
25	Camarón				
26	Gliadina				
27	Ovomucoide				
28	Yema de huevo				
29	Latex				

D. pteronyssinus: Dermatophagoides pteronyssinus, D. farinae: Dermatophagoides farina

**SCORAD**  
TASK FORCE EUROPEO  
SOBRE DERMATITIS ATÓPICA

Institución: \_\_\_\_\_

Médico: \_\_\_\_\_

Apellido: \_\_\_\_\_ Nombre: \_\_\_\_\_

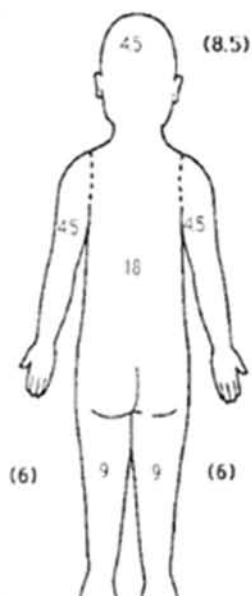
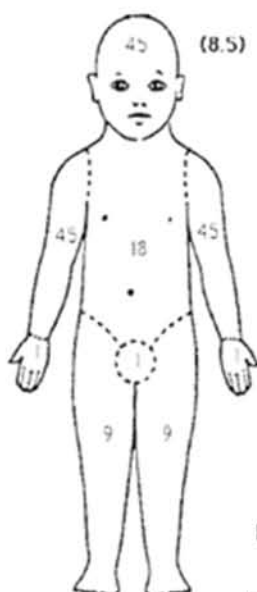
Esteroidé Tópico usado:  
Potencia (Nombre): \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_ DD/MM/AA

Cantidad/Mes (g): \_\_\_\_\_

Fecha de Visita: \_\_\_\_\_

No. Exacerbaciones/mes: \_\_\_\_\_



Figuras en paréntesis  
Para niños menores de 2 años

CRITERIO	INTENSIDAD	A: EXTENSIÓN: Indique el área involucrada
Eritema		B: INTENSIDAD
Edema		C: SINTOMAS SUBJETIVOS PRURITO + PERDIDA DEL SUEÑO
Costras		SCORAD: $A/5 + 7B/2 + C$
Excoriación		
Liquenificación		
Resequedad*		

CALCULO: Puntos de Intensidad (Promedio de área representativa)  
0: ausente  
1: leve  
2: moderado  
3: grave

\* La resequedad es evaluada sobre el área no incluida

Escala visual análoga (promedio de los últimos 3 días o noches)

Perdida del sueño (0 a 10) 0 ||| 10

Prurito (0 a 10) 0 ||| 10

TRATAMIENTO: \_\_\_\_\_

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_

## Anexo II.

**Figura 1.** Paciente femenina de 10 años de edad con dermatitis atópica grave en tratamiento con ciclosporina oral. Fig. 1a Obsérvese las placas eccematosas con liquisificación y eritema en abdomen y ambas extremidades superiores. Fig. 1b. Se observa disminución de placas eritematosas en abdomen con presencia de zonas hiperpigmentación en sitios de remisión, persisten lesiones en ambas extremidades con predominio en zonas de flexión. Fig. 1c Se observa únicamente pigmentación residual abdomen con algunas placas engrosadas con eritema en los brazos y antebrazos

Fig. 1a. Previo al tratamiento



Fig. 1b. A los 6 semanas de tratamiento



Fig. 1c. A los 5 meses de tratamiento



## ANEXO II

**Figura 2.** Paciente masculino con 6 años de edad con diagnóstico de dermatitis atópica grave tratado con ciclosporina oral. Fig. 2a. Observe la zonas eritematosas exudativas en mejillas con descamación peri ocular, alopecia en zona temporal y dermatosis maculo papular en tórax anterior. Fig. 2b. Disminución de zonas de exudado, únicamente con placas eritematosas descamativas en mejillas y tórax superior. Fig. 2c. Paciente con persistencia de zona de alopecia temporal, sin zonas exudativas, con leve eritema en cuello y en párpados superiores

Fig. 2a. Previo al tratamiento



Fig. 2b. A las 3 semanas de tratamiento



Fig. 2c. A los 3 meses de tratamiento

