



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

"Perfil inmunológico en pacientes con
dermatitis atópica moderada y grave
del Hospital Infantil de México
Federico Gómez".

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

ALERGIA E INMUNOLOGÍA
CLÍNICA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dr. Carlos Julio Delgado Aguirre

TUTOR:

Dra. Blanca Estela del Río Navarro
Dra. Nayely Reyes Noriega



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico del
Hospital Infantil de México



M en C. Blanca Estela del Río Navarro
Jefa del departamento posgrado de alergia e Inmunología clínica pediátrica
Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez



M en Epidemiología. Nayely Reyes Noriega
Investigadora adscrita al posgrado de alergia e Inmunología clínica pediátrica
Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez

Agradecimientos

A Beatriz Vallarta Rodríguez por su apoyo incondicional en este camino, a mis padres, a mis tutores, a mis hermanos y amigos.

Agradecimientos especiales a Melissa Martínez Téllez, Israel Parra Ortega y Ebzadrel Carvajal Franco, Antonio Ramírez y Yazmin Cano.

“La frase **más excitante** que se puede oír en **ciencia** no es "¡Eureka!", sino "¡Qué raro!".”

Isaac Asimov

Abreviaturas

DA	Dermatitis atópica
DC	Células dendríticas (Dendritic cells)
BH	Biometría hemática
EASI	Por sus siglas en inglés (Eczema Area and Severity Index)
EII	Error innato de la inmunidad
FLG	Filagrina
IDP	Inmunodeficiencia primaria
IgE	Inmunoglobulina E
IgG	Inmunoglobulina G
IUIS	International Union of Immunological Societies
JAK	Proteína Janus Cinasa
OX40L	Proteína OX40 ligando
NK	Células Natural Killer
oSCORAD	Por sus siglas en inglés (Objective Scoring Atopic Dermatitis).
SCORAD	Por sus siglas en inglés (Scoring Atopic Dermatitis).
TSLP	Linfopoyetina estromal tímica

ÍNDICE

I.	Resumen	6
	Introducción	7
-I.1	Dermatitis Atópica	7
	-Definición	7
	-Epidemiología	7
	-Fisiopatología	8
	- Diagnóstico	10
	-Clasificación de gravedad	11
	-Tratamiento	13
-I.2	Perfiles inmunológicos en Dermatitis atópica	16
II.	Planteamiento del problema	17
III.	Pregunta de investigación	17
IV.	Justificación	18
V.	Hipótesis	18
VI.	Objetivos	18
VII.	Materiales y métodos	19
VIII.	Resultados	24
IX.	Discusión	25
X.	Conclusión	28
XI.	Bibliografía	29
XII.	Anexos	34

Resumen

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria de la piel eczematosa pruriginosa; sus síntomas fluctúan crónicamente con remisiones y recaídas. Para establecer el diagnóstico, se deben descartar otras causas de eccema. No existen estudios específicos para clasificar a estos pacientes.

Este estudio tuvo como objetivo determinar los perfiles inmunes de los pacientes con dermatitis atópica (DA) moderada-grave mediante la evaluación de subpoblaciones de linfocitos mediante citometría de flujo, perfil de inmunoglobulinas y determinación de eosinófilos. Se incluyeron 15 pacientes de la Clínica de Dermatitis Atópica Severa, de 2 a 17 años del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se obtuvieron muestras del perfil de inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM e IgE, el hemograma completo y la citometría de flujo con anticuerpo monoclonal (mAb) contra las moléculas de superficie CD3, CD3CD4, CD3CD4RA, CD3CD4RO, CD3CD8, CD3CD8RA, CD3CD8RO, CD19CD20, CD16CD56, Se obtuvieron y compararon CD56DIMCD16- y CD56brightCD16. La mayoría de los sujetos no han mostrado antecedentes de infecciones graves, dismorfia o características sindrómicas. Sin embargo, según nuestros resultados, se identificaron diferentes endotipos inmunológicos en pacientes con dermatitis atópica severa o eccema refractario. Hasta ahora, de acuerdo con su perfil inmunológico, los pacientes se clasificaron en distintos subconjuntos clínicos como síndrome hipeosinofílico, citotoxicidad alterada o un repertorio limitado de receptores de células T (TCR). Este enfoque podría identificar endotipos inmunológicos específicos y ayudar a los médicos a tomar mejores decisiones sobre las opciones terapéuticas de los pacientes.

I. Introducción

La dermatitis atópica grave presenta un reto para el clínico, ya que este padecimiento se asocia con diferentes comorbilidades y **deterioro de la calidad de vida. La fisiopatología de la enfermedad no está claramente dilucidada, se ha** propuesto la diferenciación por fenotipos con base en hallazgos inmunológicos en estudios de pacientes, por lo mismo no existen estudios de laboratorio que ayuden a clasificar la gravedad de la enfermedad.

I.1.1. Dermatitis Atópica

Definición

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, que se caracteriza por ser pruriginosa, eccematosa y fluctuante con periodos de mejoría y recaída¹. Siendo de origen multifactorial, típicamente inicia en la infancia y en algunos casos puede persistir en la edad adulta. Afecta al 15-20% de población pediátrica y alrededor del 10% de los adultos, siendo una de las patologías crónicas más comunes de la infancia^{1,2}.

El termino de dermatitis atópica fue acuñado desde 1930, se ha asociado la dermatitis atópica como un factor de riesgo importante para la sensibilización alérgica³. Sin embargo, es importante entender que la dermatitis atópica como tal no es una enfermedad alérgica o con un componente alérgico exclusivamente. Es frecuente encontrar dentro del grupo de pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica el desarrollo de comorbilidades como alergia alimentaria, asma, rinitis entre otros, sin que esta sea el origen de su patología^{3,4}. Existen diferentes formas de clasificar la gravedad de la dermatitis atópica, y basado a estas clasificaciones se puede determinar la gravedad. Pero es importante recalcar que, al ser una patología de la piel, en la cual calcular la gravedad de la afección en la salud del paciente no es fácil, se tiene en cuenta la siguiente definición: paciente con dermatitis atópica con una extensión de la enfermedad mayor al 10% de la superficie corporal, o que las lesiones afecten zonas sensibles o que afecten la funcionalidad del paciente (Cara, cuello, genitales, palmas y/o plantas) o que afecte su calidad de vida de forma significativa^{5,6}.

Fisiopatología

Debido a que los mecanismos fisiopatológicos de dermatitis atópica no se encuentran plenamente esclarecidos, se han realizado esfuerzos multidisciplinarios para obtener información sobre el papel regulador de las subpoblaciones de linfocitos sobre la respuesta inflamatoria local de la piel. Sin embargo, hasta el momento sólo se han identificado algunas diferencias entre dichas subpoblaciones de acuerdo con la gravedad de la enfermedad⁷⁻⁹.

Lo que sí se conoce sobre la fisiopatología de la dermatitis atópica es que es una enfermedad originalmente de la estructura de la piel (intrínseca), donde se encuentra alterada la primera línea de inmunidad, la barrera cutánea. Lo anterior permite el contacto de alérgenos medio ambientales con las células de Langerhans de la piel, favoreciendo la aparición de enfermedades alérgicas en personas genéticamente predispuestas. Los modelos fisiopatológicos mejor descritos sobre dermatitis atópica están relacionados principalmente con variantes en el gen de la Filagrina (FLG), donde los pacientes portadores de variantes patogénicas presentan cuadros de dermatitis atópica grave, secundarias a la alteración de esta importante proteína estructural de la piel¹⁰⁻¹².

Sin embargo, del 10-20% de los pacientes, presentan una alteración inmunológica subyacente que afecta la barrera cutánea (extrínseca), la cual de manera general es indistinguible por clínica, estudios moleculares han demostrado que es una inflamación predominantemente Th2 y afecta la expresión de la filagrina aún en pacientes sin variantes génicas reportadas^{12,13}.

En todos los casos, la alteración de la barrera cutánea genera múltiples reacciones a nivel estructural, neurológico e inmunológico¹⁴. La unidad fundamental de la piel es el queratinocito, el cual es una célula que produce proteínas fundamentales para la formación de los diferentes estratos de la piel, y de sus uniones depende la cohesión de los estratos. Además, tiene capacidad microbicida, ya que puede producir de forma importante moléculas antimicrobianas como defensinas, que ayudan a mantener el equilibrio con la microbiota saprófita de la piel. Por último, esta también produce interleucinas conocidas como alarminas (TLSP, IL-13, IL-33), las cuales generan un ambiente proinflamatorio tipo Th2¹⁵⁻¹⁷.

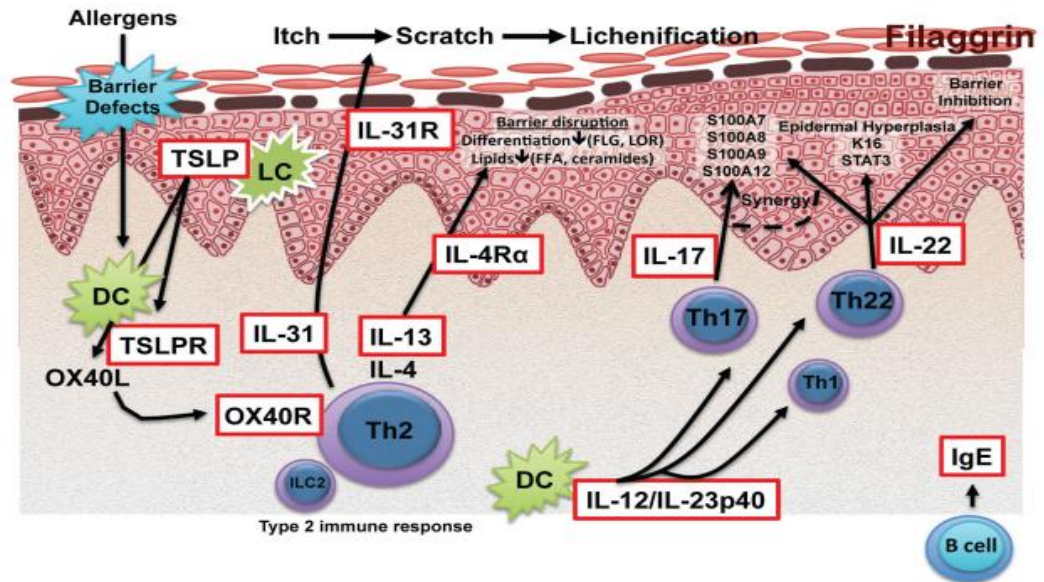


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos de la dermatitis atópica. Defectos en la barrera permiten la entrada de alérgenos ambientales, estimulando la producción de alarminas (TSLP) por los queratinocitos generando un microambiente propicio para la activación de células dendríticas (DC), lo que permite la regulación positiva del OX40 ligando, estimulando la proliferación y el viraje de fenotipo de linfocitos hacia Th2. Estos linfocitos producen a su vez interleucinas como IL-31, IL-13 y IL-4. La primera muy relacionado con el ciclo de estimulación nerviosa del prurito y rascado y los otros dos afectando de forma subyacente la producción de proteínas importantes para el mantenimiento de la barrera cutánea. Finalmente, esta alteración de la barrera cutánea cambia la dinámica entre la piel y la microbiota local reclutando respuestas Th1, Th17 y Th22 en las formas crónicas de la enfermedad¹².

Una vez alterada la piel, ya sea por alguna razón intrínseca o extrínseca y de forma crónica, generará un círculo vicioso fisiopatológico, dado principalmente por lo siguiente: al verse alterada la estructura de la piel, es más fácil el paso de moléculas de todo tipo para su reconocimiento y captura por las células de Langerhans de la piel, las cuales van a presentar estos antígenos en el ganglio más cercano, con un microambiente dado por TSLP, IL-13 e IL-33. Esta combinación de factores va a estimular un viraje de fenotipo de los linfocitos T residentes o cercanos a tipos Th2, con la subsecuente liberación de otras interleucinas tipo IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, las cuales van a favorecer el reclutamiento y supervivencia de eosinófilos, pero también el cambio de los linfocitos B residentes para la formación de inmunoglobulina E (IgE)¹⁷. Finalmente, la interleucina IL-31, se ha asociado con la activación de receptores neuronales los cuales, llevan el impulso a sistema nervioso central dando origen al prurito en los pacientes con DA¹⁸⁻²⁰.

Diagnóstico

El diagnóstico de dermatitis atópica principalmente es clínico; se requiere la valoración de un experto que tenga entrenamiento en la valoración de la piel. La mayoría de los pacientes (hasta el 90%), presentan manifestaciones de esta enfermedad antes de los 20 años¹⁴. Existen algunos factores de riesgo que pueden orientar el diagnóstico como la historia familiar de atopia y/o de alergias. Existen criterios diagnósticos bien establecidos como los de Hanifin y Rajka²¹ (Tabla 1), para realizar el diagnóstico clínico de dermatitis atópica. Dichos criterios toman en cuenta la edad, localización, lesiones dermatológicas características y factores de riesgo asociados con esta enfermedad.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de dermatitis atópica según Hanifin y Rajka.

Han de cumplirse 3 o más criterios mayores y 3 o más criterios menores
Criterios mayores
Prurito
Morfología y distribución característica: Liquenificación en flexuras en adultos, compromiso de cara, pliegues y superficies extensoras en jóvenes y niños, combinación de estos patrones en niños y jóvenes
Carácter crónico y recidivante
Historia personal o familiar de atopia
Criterios menores
Xerosis, Ictiosis/exageración pliegues palmares, queratosis pilar, Reactividad cutánea inmediata, Elevación valores séricos de IgE, Edad precoz de comienzo, Tendencia a infecciones cutáneas, Eczema de pezón, Queilitis, Conjuntivitis recidivante, Pliegue infraorbitario de Dennie Morgan, Ojeras u oscurecimiento periocular, Palidez facial o eritema en cara, Pitiriasis alba, Pliegues en parte anterior del cuello, Prurito provocado por la sudoración, Intolerancia a la lana y solventes, Acentuación perifolicular, Intolerancia a algunos alimentos, Evolución influenciada por factores ambientales y emocionales, Dermo-grafismo blanco

Fuente: Rosario Rojas A. Rev Chil Pediatr 2013; 84 (4): 438-450

Es importante reconocer que la dermatitis atópica cuenta con diagnósticos diferenciales importantes que el clínico debe considerar. Al tratarse de una enfermedad eccematosa, existen otras enfermedades dermatológicas como la queratosis actínica, dermatitis seborreica, psoriasis, etc; y desde el punto de vista inmunológico, existen algunas inmunodeficiencias que puedan acompañarse de eccema.

Es importante para nosotros entender que el origen del eccema o la dermatitis en los pacientes con inmunodeficiencias primarias o como actualmente se conocen “errores innatos de la inmunidad”, son principalmente debidos a defectos genéticos donde se pierde el balance en el sistema inmunológico, favoreciendo un microambiente proinflamatorio Th2²²⁻²⁴. Esto puede ser dado por diferentes alteraciones inmunológicas. Por ejemplo, las alteraciones cutáneas asociadas al síndrome hiper eosinofílico, donde la influencia del eosinófilo sobre el microambiente de citocinas y sobre los linfocitos B, pueden establecer un aumento de un microambiente pro alérgico y estimular el cambio inmunológico no mediado por células T^{10,25}.

Esta no es la única patología que se ha descrito. El síndrome de hiper IgE, donde hay una elevación importante de la inmunoglobulina E, se asocia con eccema y tendencia a infecciones clínicas y subclínicas. Este síndrome tiene un espectro amplio de variantes genéticas que lo conforman²³. Por ejemplo, la deficiencias en STAT 3. Lo más importante sobre este síndrome es que debido al desbalance entre la respuesta Th1 y Th17 (intracelular y extracelular) con respecto a la Th2 (antiparasitaria/alérgica), de forma compensatoria, se eleva este tipo de respuesta manifestándose en eccema y las alteraciones características de la dermatitis atópica^{26,27}.

Cabe mencionar que existen otros errores innatos de la inmunidad como el síndrome de Ommen, Netherton, Wiskott Aldrich e IPEX, las cuales también cursan con un desbalance inmunológico entre los tipos de respuesta linfocítica, generando el cuadro clínico en común de eccema y las particularidades de cada síndrome. Desde el punto de vista inmunológico estos síndromes comparten un bajo repertorio de receptores de linfocito T^{23,28}.

Clasificación de gravedad

Existen múltiples clasificaciones para gravedad en dermatitis atópica, lo anterior relacionado con la dificultad de ponderar de forma objetiva el impacto que tiene la enfermedad sobre el estado de salud del paciente. Existen diferentes estrategias de valoración de la gravedad en el paciente con dermatitis atópica. Las más usadas se utilizan para evaluar la extensión y gravedad del proceso inflamatorio y, de acuerdo con estos dos criterios, se le otorga un valor²⁹. Sin embargo, esto deja de lado algunos factores subjetivos referidos del paciente. Teniendo en cuenta que la patología genera prurito y de forma secundaria

alteraciones en la calidad del sueño, también considerados en algunas clasificaciones³⁰.

Las clasificaciones más utilizadas en la práctica clínica e investigación y sobre las cuales se estudian los nuevos fármacos son: **SCORAD, oSCORAD, EASI, IGA y POEM.**

La escala SCORAD subjetivo y el objetivo oSCORAD, son hasta la fecha las que cuenta con más validaciones y la más usadas en ensayos clínicos. La escala SOCRAD fue creada en 1993, con adecuada validez de contenido y de constructo, buena consistencia interna e intra observador^{31,32}. Sin embargo, existe una variabilidad inter observador en la evaluación de la liquenificación y extensión de la enfermedad. La escala hace una evaluación clínica de las lesiones con los parámetros: gravedad y extensión de las lesiones, con una puntuación sobre 103 y de 83 en el SCORAD objetivo. De acuerdo con el puntaje de SCORAD y oSCORAD, se considera dermatitis moderada puntajes mayores de 29 y 39, y para dermatitis grave, puntajes mayores de 38 y 49, respectivamente³².

Otra escala de gravedad es la EASI, por sus siglas en inglés Eczema Area and Severity Index. Fue desarrollado como una modificación del índice "Psoriasis Area and Severity Index" (PASI). Valora intensidad de las lesiones y su extensión; contempla 4 signos y a cada uno se le da un puntaje de 0 a 3. Estos se correlacionan con la superficie corporal dividida por regiones. Esta escala se ha utilizado en varios estudios sobre eficacia de medicamentos, para lo que se fijan puntos de corte en porcentaje de acuerdo con la mejoría del paciente (del 75% o del 50%), para lo que se denomina EASI 75 y EASI 50, respectivamente³³⁻³⁵.

La escalas IGA (índice global de actividad) es una escala donde el médico experto le asigna un número a la valoración de la piel del paciente basado en una lista de características para clasificarlo. Es un buen comparador para estudios clínicos³⁶.

También hay diferentes escalas para evaluar calidad de vida del paciente, por ejemplo el Índice calidad de vida dermatológica (DLQI)³⁶ y otras que se han validado para que el paciente haga su seguimiento en casa como POEM (Patient-Oriented Eczema Measured)⁶. Estas escalas sirven para orientar la clasificación de gravedad, seguimiento y evaluación objetiva del paciente y, permite al médico la toma de decisiones sobre el tratamiento.

Tratamiento

El tratamiento de la dermatitis atópica se basa, de forma general, en el restablecimiento de las condiciones de la barrera cutánea, mejorando la humectación, el pH, la pérdida de agua, la disminución del prurito y la disminución de la respuesta inflamatoria^{14,29}. Además de medidas de cuidados generales, con el fin de evitar lesiones de las capas superficiales de la piel como la abrasión. A este aspecto podríamos dividir las estrategias terapéuticas de la dermatitis atópica en tres grupos: 1. Tópico, 2. Medidas antipruriginosas y 3. Inmunomoduladores sistémicos.

Tópico: Los tratamientos tópicos se basan tanto en los cuidados y restablecimiento de la barrera cutánea como el tratamiento inmunomodulador local^{18,37,38}. Lo primero es la evitación de factores externos abrasivos: el rascado de la piel, las recomendaciones de evitar uso de esponjas y/o el secarse de forma abrasiva posterior al baño, el uso de jabones sin color u olor que ayudan a mantener un pH ácido de una piel sana. Por otra parte, ayuda al barrido del exceso de *S. Aureus*, el cual coloniza de forma importante en la piel del paciente con dermatitis atópica, generando alteraciones microbiológicas e inmunológicas conocido como efecto de quorum, siendo cada vez más difícil de erradicarlo^{15,39,16}. En pacientes con colonización de *S. Aureus*, otras estrategias utilizadas son el uso de baños clorados y/o antibióticos tópicos como mupirocina, que de forma ideal debe ser indicado y vigilado por un especialista en dermatología³⁸.

El tratamiento dermatológico de la DA, tiene como eje principal el uso de cremas humectantes y emolientes, para evitar la pérdida de agua en los estratos de la piel, lo cual es fundamental para mantener su estructura y favorecer el sellado de estas uniones intercelulares⁴⁰. El sistema tegumentario es uno de los sistemas más completos, el cual sabemos que se compone de diferentes tipos celulares, entre los que destacamos el queratinocito (unidad fundamental de la estructura de la piel) que provee de proteínas para el andamiaje de las capas de la piel, con la capacidad de liberar defensinas y alarminas (TSLP, IL-13 e IL-33)^{41,42}. En este aspecto, el uso de cremas emolientes e hidratantes protegen al queratinocito, donde la frecuencia y esquema de aplicación es indicada por el médico de acuerdo con la necesidad del paciente.

La otra fracción de los tratamientos tópicos va encaminado a la modulación del sistema inmunológico de la piel. Es importante recordar que la piel cuenta con

células inmunitarias como las células de Langerhans, linfocitos residentes principalmente los gamma-delta, mastocitos residentes en la piel y, en el caso de los pacientes con DA, los leucocitos que migran por el microambiente y los quimio atrayentes secundarios al proceso inflamatorio, donde pueden encontrarse eosinófilos, linfocitos T y células NK^{7,9,26}. Estos medicamentos que van enfocados a disminuir la respuesta inflamatoria del sistema inmune adaptativo son principalmente a base de esteroides tópicos con sus diferentes grados de potencia e inhibidores de la calcineurina⁴³.

Tratamiento antipruriginoso: Existen varias estrategias terapéuticas encaminadas al tratamiento del prurito en dermatitis atópica, sin encontrarse alguna lo suficientemente efectiva^{19,20}. En primera línea se recomienda el uso de antihistamínicos anti H2 de primera generación, los cuales, al tener efecto sobre sistema nervioso central, inducen a cierto grado somnolencia y mejoría de los síntomas. Sin embargo, esta medida parece ser efectiva en casos mas leves. En este mismo orden, se han planteado el uso de medicamentos con acción a nivel de sistema nervioso central y periférico, usados en dolor neuropático como gabapentina y pregabalina, así como inhibidores de la recaptación de serotonina. También existen medicamentos tópicos como inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) como es el crisaborole y se ha mencionado el uso de las propiedades de la capsaicina como bloqueador de los nervios periféricos. En el último eslabón se están desarrollando anticuerpos monoclonales contra la IL-31, como Nemolizumab^{18,19,44}.

Inmunomoduladores sistémicos: En los casos de mayor gravedad y de forma secuencial, se recomienda el uso de inmunomoduladores sistémicos, con el fin de disminuir las poblaciones de linfocitos Th2 y la subsecuente disminución de interleucinas inflamatorias. Algunos con mayor o menor especificidad, así como efectos secundarios o colaterales. En estas terapias se debe incluir la fototerapia con rayos UV, que, aunque no se considere un tratamiento sistémico, si busca tener un efecto inmunomodulador sobre los linfocitos en piel de forma generalizada y tiene el mismo principio de la fotoféresis utilizada en enfermedades como enfermedad injerto contra huésped^{45,46}.

Cuando la gravedad de la enfermedad o la afección de su calidad de vida no se logra mejorar con manejo tópico convencional, existen opciones terapéuticas como el esteroide sistémico que tiene efectos pleiotrópicos y actúa sobre diferentes grupos celulares como el eosinófilo. En este caso también relacionado

con la fisiopatología de la enfermedad, con respecto al tratamiento con esteroide sistémico se debe evaluar y sopesar riesgo/beneficio y vigilancia de los efectos secundarios a corto y largo plazo de esta terapia^{29,47}. Por lo anterior, en ^{48,49}muchos casos se prefiere como una medida temporal o una terapia puente.

La siguiente línea de inmunomoduladores sistémicos son los inhibidores de la calcineurina, con los cuales se busca disminuir la activación y diferenciación del linfocito T por el bloqueo de la vía del NFAT. Este tipo de medicamentos tiene gran utilidad en enfermedades autoinmunes y previniendo la enfermedad injerto contra huésped en trasplantes, así como el rechazo agudo del órgano. Es de los inmunomoduladores sistémicos que mejor evidencia tiene, sin embargo, es importante vigilar cifras de tensión arterial y función renal, por lo que muchos de los pacientes deben discontinuar tratamiento ante la aparición de eventos adversos⁵⁰. En este mismo rubro, se usan de otros medicamentos como lo son por ejemplo Azatioprina, Metrotexate, Micofenolato Mofetilo, los cuales también tienen efecto inmunomodulador y supresor con sus particularidades⁵¹. Estas opciones terapéuticas son tomadas en cuenta ante la falla de tratamiento o refractariedad en las condiciones previas y deben ser indicados por un médico que conozca sus efectos adversos y pueda monitorizarlos y tratarlos de manera oportuna⁵².

Finalmente, en último lugar se encuentran los medicamentos de última generación que son los anticuerpos monoclonales^{13,41,44,53}. Estos van dirigidos contra un objetivo terapéutico, inactivando su función. Hasta el momento hay una larga lista de anticuerpos monoclonales que se encuentran en estudios dirigidos a todas las piezas del mecanismo fisiopatológico de la enfermedad, sin embargo, cabe resaltar un anticuerpo monoclonal que va dirigido contra el receptor II, común de la IL-4 e IL-13^{13,41,54}. Con este doble efecto, se ha visto en estudios de transcriptómica una expresión diferencial de los mediadores inflamatorios mejorando el perfil de los queratinocitos in vitro. En estudios in vivo, también se ha visto mejoría contra el placebo y en otros casos, contra otras terapias estándar⁴³. Estos medicamentos no son los únicos que se están estudiando en ensayos clínicos, ya que también se están probando inhibidores de la JAK (por ejemplo, Abroticininib) que actúan corriente debajo de estas vías de señalización de activación de los linfocitos y las células que se activan por estas interleucinas⁵⁵.

I.2. Perfiles inmunológicos en dermatitis atópica

Se han descrito diferentes perfiles inmunológicos en dermatitis atópica. La primera separación entre perfiles inmunológicos se da entre la aguda y crónica, describiéndose en la aguda una actividad aumentada Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, CCL18) y Th22 (IL-22, proteína S100A), mientras que en la crónica hay una respuesta más expresada tipo Th1 y Th17¹². También se sabe que hay diferencias entre la dermatitis atópica del niño en comparación del adulto con perfiles inmunológicos diferentes, entendiéndose que de forma fisiológica cambia con el tiempo. Lo que se ve en estudios histológicos es que, a mayor edad, menor tasa de proliferación de los queratinocitos, menor expresión de receptores de inmunoglobulina E y menor reactividad Th2¹⁰. Por último, se han visto variaciones de acuerdo con la ancestría. El mejor ejemplo es el fenotipo asiático de dermatitis atópica, el cual lo consideran un fenotipo intermedio entre la dermatitis atópica y la psoriasis^{10,56}.

Esta variabilidad de los perfiles inmunológicos cambia entre poblaciones, grupos étnicos y tiempo de evolución de la enfermedad. Lo anterior, nos debe hacer pensar que la dermatitis atópica tiene una base heterogénea y que engloba diferentes endotipos, dependiendo desde el punto de vista que sea estudiado⁵⁶.

Alteración en la citotoxicidad

Se ha sido descrito en la literatura que los pacientes con dermatitis atópica moderada a grave presentan disminución de linfocitos T CD8 circulantes, así como disminución del conteo absoluto de NK, incluyendo cambios en la proporción de sus subpoblaciones⁹. También se ha reportado una disminución de la perforina en estas células, con la consecuente hiper liberación de gránulos, lo cual deriva en una disfunción de los linfocitos citotóxicos y una respuesta inmune alterada⁵⁷. Se presume que estas poblaciones maduran y están secuestradas en las zonas de inflamación⁴⁹. Este desbalance inmunológico genera una respuesta ineficiente Th1 antiviral, característico de los pacientes con dermatitis atópica, favoreciendo una respuesta Th2 y Th17, que influye en el microambiente local y la función de los queratinocitos. Sin embargo, aún no se ha descrito si estos cambios en las subpoblaciones dependen de la gravedad de la enfermedad y si pudiera tener un impacto en la respuesta al tratamiento⁴⁸.

Síndrome hiper eosinofílico

Desde el punto de vista del síndrome hipereosinofílico, se ha asociado a la dermatitis atópica un nivel incrementado de eosinófilos en sangre periférica,

siendo estos vistos como el resultado de la enfermedad inflamatoria alérgica de base⁵⁸. Sin embargo, también se ha visto en paciente con alteraciones propias del eosinófilo, en las cuales manejan niveles elevados de eosinófilos en sangre periférica y la predisposición de presentar lesiones cutáneas asociadas a la presencia de estas células y su toxicidad⁵⁴. Lo que no es fácil es delimitar si el aumento de eosinófilos en sangre periférica es un reflejo de la dermatitis o bien, este incremento está condicionando la inflamación en piel, generando un ambiente pro Th2⁵⁹.

Teniendo en cuenta las definiciones estrictas, se debe considerar como un síndrome hiper eosinofílico a los pacientes que curse con un conteo de eosinófilos en sangre periférica mayor a 1500 en dos determinaciones y un órgano afectado⁶⁰. Esta definición surge de los hallazgos sobre la toxicidad que puede tener en diferentes órganos y sistemas una eosinofilia tan importante en sangre periférica y el riesgo teórico de una leucemia mielocítica o linfocítica^{58,61}. Esto significa que los pacientes con dermatitis atópica que cumplan esta condición deberían ser evaluados para descartar afección en otros órganos o sistemas y bien, si la clínica o los estudios de laboratorio lo sugieren, sea evaluado por hematología para evaluar una leucemia en sus inicios.

II. Planteamiento del problema

La dermatitis atópica grave presenta un reto para el clínico, ya que este padecimiento se asocia con diferentes comorbilidades y deterioro de la calidad de vida. La fisiopatología de la enfermedad no está claramente dilucidada, se ha propuesto la diferenciación de por fenotipos con base en hallazgos inmunológicos en estudios de pacientes, por lo mismo no existen estudios de laboratorio que ayuden a clasificar la gravedad de la enfermedad.

III. Pregunta de investigación

¿Cuál es el perfil inmunológico, determinado por la caracterización de subpoblaciones de linfocitos CD3, CD19, CD16/56, CD4 (Memoria y vírgenes), CD8 (Memoria y vírgenes), NK (DIM, Bright e Inter) por citometría de flujo, el conteo de linfocitos, eosinófilos en sangre periférica y las isoformas de inmunoglobulinas, en pacientes de 0 a 17 años con dermatitis atópica moderada/grave de la consulta de “Dermatitis Atópica Grave” del Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el primer semestre de 2021?

IV. Justificación

La realización de este estudio nos permitirá describir las bases inmunológicas de esta patología para determinar la importancia de la respuesta celular mieloide (eosinofílica), alérgica Th2 y citotóxica en la dermatitis atópica y generar información útil para su clasificación por medio de estas herramientas diagnósticas y, a futuro, el planteamiento de opciones terapéuticas dirigidas en casos graves y refractarios.

V. Hipótesis

A través de la evaluación del “perfil inmunológico”, biometría hemática, perfil de inmunoglobulinas y citometría de flujo se pueden clasificar en diferentes grupos a los pacientes con Dermatitis atópica grave, de 2-17 años de la consulta de Dermatitis atópica del hospital Infantil de México.

VI. Objetivos

- **Objetivo General:**
 - Clasificar endotipos inmunológicos en los pacientes con dermatitis atópica moderada y grave, de 0-17 años, de la clínica de Dermatitis atópica grave del Hospital Infantil de México.
- **Objetivo Principal:**
 - Conocer las características sociodemográficas, terapéuticas y clínicas de pacientes de 0-17 años con dermatitis atópica leve, moderada y grave.
 - Describir y comparar las subpoblaciones de linfocitos T (vírgenes y de memoria), linfocitos B, subpoblaciones de células NK (DIM, Brigh e Inter) por citometría de flujo en pacientes de 0 a 17 años con dermatitis atópica leve y moderada/grave del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
 - Describir y comparar el conteo de leucocitos, linfocitos y eosinófilos por la determinación del conteo de leucocitos en sangre periférica, biometría hemática (BH) en pacientes de 0 a 17 años con dermatitis atópica leve y moderada/grave del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
 - Describir y comparar los niveles de Inmunoglobulina G (IgG) y Inmunoglobulina (IgE) en sangre periférica, biometría hemática (BH) en pacientes de 0 a 17 años con dermatitis atópica leve y moderada/grave del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

VII. Materiales y Métodos

Tipo de estudio: Transversal

Muestreo: A conveniencia

Unidad de análisis: Pacientes de 0-17 años de la clínica de DA grave del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Población de estudio

Los pacientes fueron reclutados de julio de 2020 a mayo de 2021, de acuerdo con los siguientes criterios:

- i. **Criterios de inclusión:** Pacientes pediátricos de 0 a 17 años, con diagnóstico de dermatitis atópica leve, moderada y grave de la consulta externa del Hospital Infantil de México.
- ii. **Criterios de exclusión:** Pacientes que no se pueda tomar citometría de flujo o no deseen participar en el estudio. Pacientes con psoriasis, enfermedad injerto contra huésped o exantema infeccioso.
- iii. **Criterios de eliminación:** Pacientes que no acepten permanecer en el estudio o retiren la autorización del manejo de sus datos.

Los datos clínicos obtenidos fueron divididos en las siguientes variables:

Sociodemográficas y clínicas: edad, sexo, presencia o ausencia de antecedentes familiares de atopia en primer y/o segundo grado de consanguinidad, antecedente familiar de autoinmunidad en primer y/o segundo grado de consanguinidad, puntaje de SCORAD objetivo o subjetivo valorado por especialista en dermatología en la fecha más cercana a la toma de estudios de laboratorio, el puntaje de acuerdo a la escala de Grimbacher para evaluar probable síndrome de hiper IgE y signos de alarma para inmunodeficiencia primaria dado por la IUIS.

Terapéuticas: la respuesta a ciclosporina definida como “control clínico de la enfermedad” y “no respuesta”, uso de corticosteroides sistémicos al momento de las tomas de las muestras, uso de medicamentos inmunomoduladores tales como ciclosporina, azatioprina, Metrotexate y se clasificó como otros a los que no pertenecieran en este grupo (por ejemplo, micofenolato de mofetilo.)

Comorbilidades alérgicas: presencia del diagnóstico de asma, rinitis y alergia alimentaria de acuerdo con la valoración de un alergólogo al momento de su valoración física o a su expediente clínico.

Análisis de laboratorio

Se obtuvieron 7 ml de sangre periférica distribuidos en dos tubos: un tubo con EDTA (para realización de biometría hemática y estudios de citometría de flujo con anticuerpos monoclonales técnica descrita por Parra y cols⁶². CD3, CD3CD4, CD3CD4RA, CD3CD4RO, CD3CD8, CD3CD8RA, CD3CD8RO, CD19CD20, CD16CD56, CD56DIMCD16- y CD56brightCD16) y un tubo sin anticoagulante para obtener el perfil de inmunoglobulinas IgG, IgM, IgE, IgA en suero por medio de la técnica fenelometría.

Análisis Estadístico

Se analizaron los datos para sacar estadística descriptiva, donde se exploró la distribución de los datos de acuerdo con la prueba de Kolmogórov-Smirnov, con un valor de p de 0.5. Debido a que los datos mostraron ser del libre distribución, para el análisis univariado se reportaron las variables cuantitativas en mediana y rango intercuartilar y las cualitativas en porcentajes.

Para el análisis bivariado, se realizó la prueba de Kruskal-Wallis para definir determinantes entre los 4 grupos, tomando como significativa una $p < 0.05$.

Descripción de variables

	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Escala de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Edad en años	Años	Cuantitativa continua
Sexo	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino	Femenino: género gramatical propio de la mujer Masculino: género gramatical propio del hombre	a. Femenino b. Masculino	Cualitativa Dicotómica
Historia familiar de atopia	Antecedente familiar de primer grado con padecimiento alérgico.	Presencia o ausencia.	a. Si b. No	Cualitativa Dicotómica
Historia familiar de atopia	Antecedente familiar de primer grado con padecimiento autoinmune.	Presencia o ausencia.	a. Si b. No	Cualitativa Dicotómica
O-SCORAD	Puntuación escala de gravedad en dermatitis atópica por sus siglas en inglés (Objective Scoring Atopic Dermatitis).	Puntaje	Numérico	Cuantitativa discreta

SCORAD	Puntuación escala de gravedad en dermatitis atópica por sus siglas en inglés (Scoring Atopic Dermatitis).	Puntaje	Numérico	Cuantitativa discreta
GRIMBACHER	Puntuación escala de probabilidad diagnóstica para síndrome de Hiper IgE por deficiencia de STAT 3, desarrollada por Grimbacher y colaboradores.	Puntaje	Numérico	Cuantitativa discreta
Ciclosporina	Medicamento inhibidor de calcineurina.	Uso de ciclosporina al momento de la toma de estudios de laboratorio.	a. Si b. No	Cualitativa Dicotómica
Azatioprina	Medicamento inmunosupresor derivado de las tiopurinas.	Uso de azatioprina al momento de la toma de estudios de laboratorio	a. Si b. No	Cualitativa Dicotómica
Metrotexate	Medicamento inmunosupresor antimetabolitos del ácido fólico.	Uso de metotrexato al momento de la toma de estudios de laboratorio	a. Si b. No	Cualitativa Dicotómica
Otros	Alguien o algo distinto, pero del mismo tipo de lo que se habla.	Uso de medicamentos inmunosupresores o inmunomoduladores diferentes a los reportados al momento de la toma de estudios de laboratorio	a. Si b. No	Cualitativa Dicotómica
Dismorfia	Anomalía en la forma de alguna parte del cuerpo de un ser vivo producida durante su desarrollo.	Presencia de malformaciones congénitas al menos dos menores o una mayor y una menor.	a. Si b. No	Cualitativa Dicotómica
Asma	Enfermedad del aparato respiratorio que se caracteriza por una respiración anhelosa y difícil, tos, sensación de ahogo y ruidos sibilantes en el pecho.	Diagnóstico de asma al momento del estudio.	a. Si b. No	Cualitativa Dicotómica
Rinitis	Inflamación de la mucosa de las fosas nasales.	Diagnóstico de rinitis al momento del estudio.	a. Si b. No	Cualitativa Dicotómica
Alergia Alimentaria	Síntomas clínicos compatibles con hipersensibilidad tipo I asociado al consumo de alimentos.	Diagnóstico de alergia alimentaria al momento del estudio.	a. Si b. No	Cualitativa Dicotómica
Sospecha de EII	Errores innatos de la inmunidad: enfermedades genéticas que se asocian con alteraciones en el número, función y/o capacidad del sistema inmunológico.	Diagnostico o sospecha de error innato de la inmunidad al momento del estudio.	a. Si b. No	Cualitativa Dicotómica

Leucocitos en sangre periférica	Célula globosa e incolora de la sangre de los animales vertebrados que se encarga de defender el organismo de las infecciones.	Conteo absoluto de leucocitos en sangre periférica	Numérico (células/uL)	Cuantitativa continua
Linfocitos en sangre periférica	Leucocito de pequeño tamaño y núcleo redondeado que normalmente está presente en la sangre y en los tejidos linfáticos; la función está estrechamente relacionada con los mecanismos de defensa inmunitarios.	Conteo absoluto de linfocitos en sangre periférica	Numérico (células/uL)	Cuantitativa continua
Eosinófilos en sangre periférica	Sub grupo celular de los leucocitos con características histológicas específicas como coloración ácida por HE.	Conteo absoluto de eosinófilos en sangre periférica	Numérico (células/uL)	Cuantitativa continua
Inmunoglobulina G	Isoforma de los anticuerpos con fracción cristizable Gamma	Cuantificación de inmunoglobulina G	Numérico (mg/dL)	Cuantitativa continua
Inmunoglobulina E	Isoforma de los anticuerpos con fracción cristizable épsilon	Cuantificación de inmunoglobulina E	Numérico (UI/mL)	Cuantitativa continua
CD3 total	Sub población de los linfocitos referente a los linfocitos T.	Conteo absoluto de linfocitos T totales en sangre periférica	Numérico (mg/dL)	Cuantitativa continua
CD4 total	Sub población de los linfocitos T referente a los linfocitos T cooperadores.	Conteo absoluto de linfocitos T cooperadores totales en sangre periférica	Numérico (células/uL)	Cuantitativa continua
CD4 Virgen	Sub población de los linfocitos T cooperadores referente a los linfocitos T cooperadores vírgenes.	Conteo absoluto de linfocitos T cooperadores vírgenes en sangre periférica	Numérico (células/uL)	Cuantitativa continua
CD4 Memoria	Sub población de los linfocitos T cooperadores referente a los linfocitos T cooperadores de memoria.	Conteo absoluto de linfocitos T cooperadores de memoria en sangre periférica	Numérico (células/uL)	Cuantitativa continua
CD8 total	Sub población de los linfocitos T referente a los linfocitos T citotóxicos.	Conteo absoluto de linfocitos T citotóxicos totales en sangre periférica	Numérico (células/uL)	Cuantitativa continua

CD8 Virgen	Sub población de los linfocitos T citotóxicos referente a los linfocitos T citotóxicos vírgenes.	Conteo absoluto de linfocitos T citotóxicos vírgenes en sangre periférica	Numérico (células/uL)	Cuantitativa continua
CD8 Memoria	Sub población de los linfocitos T citotóxicos referente a los linfocitos T citotóxicos de memoria.	Conteo absoluto de linfocitos T citotóxicos de memoria en sangre periférica	Numérico (células/uL)	Cuantitativa continua
Relación CD4/CD8	Relación entre linfocitos T cooperadores y citotóxicos.	Relación entre linfocitos T cooperadores y citotóxicos.	Numérico (células/uL)	Cuantitativa continua
CD16/CD56 Natural killer	Células intermedias entre la inmunidad innata y adaptativa, con actividad citotóxica.	Conteo absoluto de células NK.	Numérico (células/uL)	Cuantitativa continua
NK Brigh	Sub población de las células NK con marcador CD56 brigh	Porcentaje de células de esta subpoblación con respecto al conteo absoluto	Numérico (células/uL)	Cuantitativa discreta
NK DIM	Sub población de las células NK con marcador CD56 DIM	Porcentaje de células de esta subpoblación con respecto al conteo absoluto	Numérico (células/uL)	Cuantitativa discreta
NK Inter	Sub población de las células NK con marcador CD56 inter	Porcentaje de células de esta subpoblación con respecto al conteo absoluto	Numérico (células/uL)	Cuantitativa discreta

VIII. Resultados

Teniendo en cuenta las características de laboratorio los pacientes se subclasificaron de acuerdo con los siguientes criterios:

Bajo repertorio de TCR:

- Citometría de flujo con CD3 o CD4 totales o vírgenes bajos o límite inferior para la edad. Independientemente de algún otro factor.
- Historia de infecciones recurrentes o sospecha de inmunodeficiencia.
- Sospecha diagnóstica de síndrome de hiper IgE.

Síndrome hipereosinofílico:

- Conteo de eosinófilos > 1500 células/uL.
- Citometría de flujo con CD3 normal o mayor de su límite superior para la edad.

Alteración en la citotoxicidad:

- Conteo bajo de CD8 y CD16/56
- CD16/56 DIM <80%.
- Historia personal o familiar de autoinmunidad.

DA grave:

- Citometría de flujo para subpoblaciones y NK normal.
- Sin sospecha de inmunodeficiencia.

Se reclutaron 15 pacientes, con una mediana de edad de 11 (RI: 11 - 15). El 46.6% fueron mujeres y el 53.5% hombres. El 66% reportó antecedentes familiares de atopia, y el 13.3% antecedente de autoinmunidad 13.3%, un puntaje de SCORAD objetivo y subjetivo de 37.5 (Q1-Q3: 30.75 - 45.75) y 48 (Q1-Q3: 45.25 - 58.75) respectivamente y puntaje de GRIMBACHER 20 (Q1-Q3: 16.0 - 26.5). La frecuencia de respuesta a ciclosporina en general fue de 33%. (Tabla 1)

De acuerdo con los resultados obtenidos con la biometría hemática y la determinación de niveles de inmunoglobulinas en suero. Se encontró una tendencia de presentar mayor nivel de leucocitos en el grupo de síndrome hiper eosinofílico 14150 células/uL, así como de linfocitos con valores de p

no significativos. Por otra parte, la mediana de niveles de eosinófilos en sangre periférica en este grupo fue de 4745 células/uL, el cual, si presenta una diferencia significativa con respecto a los otros grupos, con un valor de p de 0.032. (Tabla 2, Fig 1, Fig 2, Fig 3.)

Los hallazgos de la citometría de flujo, se reporta una elevación de los linfocitos T totales (CD3) en el grupo de síndrome hiper eosinofílico con una mediana de 3147 células/uL, valor de p de 0.032, de igual manera los linfocitos T cooperadores (CD4) con mediana 2118 células/uL, en este grupo, con valor de p de 0.029. El resto de los hallazgos se observan tendencias, sin embargo, se puede ver la diferenciación que presenta la determinación de los DIM, que no fue estadísticamente significativo $p=0.092$. (Fig 4, Fig 5, Fig 6)

Discusión

De acuerdo con nuestros hallazgos, hubo una tendencia entre los pacientes con dermatitis moderada a grave a presentar cuatro diferentes grupos de alteraciones inmunológicas de acuerdo con los resultados de la evaluación del perfil inmunológico. Es bien conocido que los pacientes con dermatitis atópica presentan diferente comportamiento inmunológico heterogéneo, que varía dependiendo de varios factores como el tiempo (cronicidad), herencia (ancestría), subtipo histológico y origen (intrínseco y extrínseco) ^{12,56}.

El primer grupo se clasificó como **dermatitis atópica grave**, en el cual los pacientes no cuentan con alteraciones de su perfil inmunológico. Al no encontrarse cambios profundos en los parámetros encontrados, no se le puede atribuir a una causa inmunológica de base a los mecanismos fisiopatológicos en estos pacientes, por lo que se orienta a alteraciones multifactoriales o defectos extrínsecos de la barrera cutánea. Es probable que estos pacientes pudieran presentar defectos en el gen de la filagrina u otras alteraciones en la barrera cutánea que condicionen un microambiente inflamatorio Th2, para lo que es pertinente la búsqueda intencionada de alteraciones a este nivel, por medio de estudios genómicos ^{56,63}.

En el segundo grupo que se describe es el de **bajo repertorio de TCR**. Si bien es cierto que hay errores innatos de la inmunidad claramente definidos, con sus genes descritos y la fisiopatología bien determinada, estos los podemos agrupar en términos de una disminución de las poblaciones de linfocitos T, que, de

alguna manera en el contexto de la clínica, nos orientaría a una disminución de las subpoblaciones Th1/Th17 y/o T reguladores. Por lo cual, los pacientes que cumplan estas características se podrían ver beneficiados de estudios inmunológicos como la evaluación de pruebas de vacunas y estudios genéticos dirigidos en búsqueda de variantes en genes relacionados con síndromes de hiper IgE (DOCK8, STAT, TYK, DOCK2, etc.), WAS, IPEX, OMEN, los cuales no podríamos descartar en estos casos que estos pacientes pudieran cursar con variantes hipomórficas que den fenotipos leves de estas enfermedades^{23,28}.

El tercer grupo es el **síndrome hiper eosinofílico**. No está plenamente esclarecido el mecanismo fisiopatológico subyacente entre el eosinófilo y dermatitis atópica. De acuerdo con lo presentado en los resultados estos pacientes presentan citometrías de flujo con poblaciones de linfocitos T, normales o elevadas con respecto a los otros grupos y en algunos casos mayores de los valores límites para su edad. Por lo que podemos teorizar que estos pacientes tienen una retroalimentación positiva entre el eosinófilo y los linfocitos T, (probablemente Th2) que finalmente se correlaciona con el fenotipo del paciente, generado por el ambiente de citocinas que afecta la función del queratinocito⁵⁹. Es importante entender que el síndrome hiper eosinofílico como tal, debe ser evaluado y abordado dentro de las diferentes causas que pueden desencadenarlo⁵⁸. Teniendo como premisa un adecuado tratamiento de este, se relaciona con una mejoría clínica del paciente. Estos pacientes se beneficiarían teóricamente de tratamiento esteroide⁶⁴ y a su vez inmunomodulador para disminuir la respuesta Th2 de forma sostenida. Una opción interesante sería el tratamiento con anticuerpos monoclonales que bloquearía ambas vías y la retroalimentación entre estas respuestas sobre todo en casos refractarios^{42,54,65}.

El último grupo descrito de acuerdo con nuestros hallazgos, son los **defectos de la citotoxicidad**. Este grupo comparte características con los otros grupos, sin embargo, en comparación no presenta niveles de IgE tan elevados y sus poblaciones de linfocitos T tienden a ser normales. Este defecto se altera la consecución de la apoptosis y el microambiente regulador por sobre actividad de las células citotóxicas lo que también puede derivar en el desarrollo de autoinmunidad^{49,66}. Los perfiles alterados en las subpoblaciones DIM, Brigh e Inter recuerdan los hallazgos en enfermedad injerto contra huésped en los pacientes post trasplantados⁴⁸. Se ha descrito en la literatura la relación de alteraciones de la citotoxicidad con el desarrollo de enfermedades alérgicas, así

como la disminución de estas poblaciones en algunos pacientes con dermatitis atópica. Finalmente estudios in vitro han mostrado una liberación aumentada de los gránulos citotóxicos con daño de tejidos de forma importante, siendo perpetuadores de una respuesta inflamatoria local no contenida⁵⁷. Este tipo de respuesta puede responder a la aplicación de radiación ultra violeta PUVA o fotoféresis^{45,47}.

El producto de nuestros hallazgos y la teorización de los mecanismos fisiopatológicos nos lleva a sugerir un posible algoritmo de clasificación, para poder establecer estos grupos y así poder orientar estudios y tratamientos en la era de la medicina personalizada. (Fig 7)

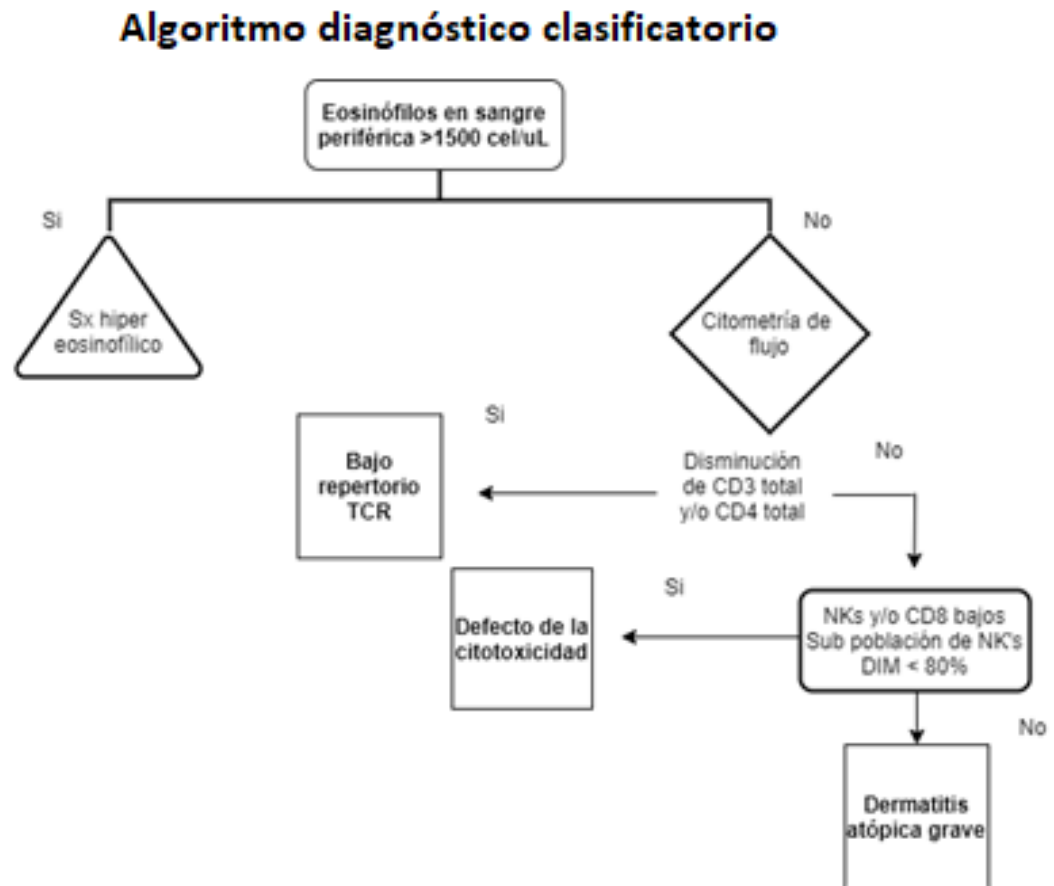


Figura 7. Algoritmo clasificatorio de los endotipos de dermatitis atópica grave, basado en la determinación del perfil inmunológico: Eosinófilos totales, citometría de flujo con subpoblaciones de linfocitos T, B y NK (DIM, Brigh e Inter).

IX. Conclusiones

- La población de pacientes con DA grave no es homogénea.
- El hecho de presentar eccema grave y refractario al manejo tópico nos debe obligar a buscar un defecto inmunológico.
- Se requiere proponer una clasificación basada en endotipos, y en la evaluación del “perfil inmunológico”.
- El tratamiento debe ser personalizado y orientado a la fisiopatología demostrada.
- Incrementar el tamaño de la muestra, ayudaría a confirmar estos hallazgos.

AÑO	2020																	2021				
Mes	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	Semestre 1						Semestre 2					Semestre 3					Semestre 4					
Actividad																						
Elaboración del protocolo de investigación	x	x	x	x	x	x																
Revisión de la literatura	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x											
Recolección de datos									x	x	x	x	x									
Análisis de los datos												x	x	x								
Elaboración de la tesis	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x						
Entrega de tesis																	x	x				

X. Bibliografía

1. Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1136-1143. doi:10.1056/NEJMra2023911
2. Kwon CW, Beck LA. Severe atopic dermatitis: Therapeutic update. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(6):411-419. doi:10.2500/aap.2018.39.4172
3. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, et al. Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(6):821-838. doi:10.1007/s40257-018-0383-4
4. Mastrorilli C, Caffarelli C, Hoffmann-Sommergruber K. Food allergy and atopic dermatitis: Prediction, progression, and prevention. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(8):831-840. doi:10.1111/pai.12831
5. Deleuran M, Vestergaard C. Clinical heterogeneity and differential diagnosis of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2014;170(SUPPL. 1):2-6. doi:10.1111/bjd.12933
6. Chopra R, Silverberg JI. Assessing the severity of atopic dermatitis in clinical trials and practice. *Clin Dermatol*. 2018;36(5):606-615. doi:10.1016/j.clindermatol.2018.05.012
7. De Panfilis G. CD8+ cytolytic T lymphocytes and the skin. *Exp Dermatol*. 1998;7(4):121-131. doi:10.1111/j.1600-0625.1998.tb00312.x
8. Ambach A, Bonnekoh B, Gollnick H. The defect of the perforin granule system in cytotoxic T lymphocytes of atopic patients - Are perforin reduction and hyperreleasability of clinical relevance? *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2003;1(12):938-944. doi:10.1046/j.1439-0353.2003.03018.x
9. Deniz G, Van De Veen W, Akdis M. Natural killer cells in patients with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(3):527-535. doi:10.1016/j.jaci.2013.07.030
10. Zhou L, Leonard A, Pavel AB, et al. Age-specific changes in the molecular phenotype of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(1):144-156. doi:10.1016/j.jaci.2019.01.015
11. Damour A, Garcia M, Seneschal J, Lévêque N, Bodet C. Eczema Herpeticum: Clinical and Pathophysiological Aspects. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(1):1-18. doi:10.1007/s12016-019-08768-3
12. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DYM. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):S65-S76. doi:10.1016/j.jaci.2017.01.011
13. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, et al. Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2014;371(2):130-139. doi:10.1056/nejmoa1314768
14. Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, et al. Expert Perspectives on Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multidisciplinary Consensus Addressing Current and Emerging Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1519-1531. doi:10.1016/j.jaip.2017.08.005
15. Williams MR, Costa SK, Zaramela LS, et al. Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2019;11(490). doi:10.1126/scitranslmed.aat8329
16. Eisenstein M. The skin microbiome. *Nature*. 2020;588(7838):S209. doi:10.1038/d41586-020-03523-7
17. Mittermann I, Wikberg G, Johansson C, et al. IgE sensitization profiles differ between adult patients

with severe and moderate atopic dermatitis. *PLoS One*. 2016;11(5):1-15.
doi:10.1371/journal.pone.0156077

18. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(3):494-503.e6.
doi:10.1016/j.jaad.2016.05.046
19. Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(5):863-871.e11. doi:10.1016/j.jaad.2018.01.017
20. Pavlis J, Yosipovitch G. Management of Itch in Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):319-332. doi:10.1007/s40257-017-0335-4
21. Rojas A. R, Quezada L. A. Relación entre dermatitis atópica y alergia alimentaria. *Rev Chil Pediatr*. 2013;84(4):438-450. doi:10.4067/S0370-41062013000400012
22. Krol A, Krafchik B. The differential diagnosis of atopic dermatitis in childhood. *Dermatol Ther*. 2006;19(2):73-82. doi:10.1111/j.1529-8019.2006.00058.x
23. Al-Shaikhly T, Ochs HD. Hyper IgE syndromes: clinical and molecular characteristics. *Immunol Cell Biol*. 2019;97(4):368-379. doi:10.1111/imcb.12209
24. Dimitrova D, Freeman AF. Current Status of Dedicator of Cytokines-Associated Immunodeficiency. *Dermatol Clin*. 2017;35(1):11-19. doi:10.1016/j.det.2016.07.002
25. Hernández-román MP, Gamboa-marrufo JD, Nava-ocampo AA. and Atopic Dermatitis in a Toddler With Food Hypersensitivity. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(2):131-135.
26. Nedoszytko B, Lange M, Sokolowska-Wojdylo M, et al. The role of regulatory T cells and genes involved in their differentiation in pathogenesis of selected inflammatory and neoplastic skin diseases. Part II: The Treg role in skin diseases pathogenesis. *Postep Dermatologii i Alergol*. 2017;34(5):405-417. doi:10.5114/ada.2017.71105
27. Becker Y. Vaccinia Virus Pathogenicity in Atopic Dermatitis is Caused by Allergen-Induced Immune Response that Prevents the Antiviral Cellular and Humoral Immunity. *Virus Genes*. 2003;27(3):269-282. doi:10.1023/A:1026399916888
28. Khourieh J, Rao G, Habib T, et al. A deep intronic splice mutation of STAT3 underlies hyper IgE syndrome by negative dominance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(33):16463-16472.
doi:10.1073/pnas.1901409116
29. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2010;24(3):317-328.
doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03415.x
30. Noor Aziah MS, Rosnah T, Mardziah A, Norzila MZ. Childhood atopic dermatitis: A measurement of quality of life and family impact. *Med J Malaysia*. 2002;57(3):329-339.
31. Schmitt J, Langan S, Deckert S, et al. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: A systematic review and recommendation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(6):1337-1347.
doi:10.1016/j.jaci.2013.07.008

32. Angelova-Fischer I, Bauer A, Hipler UC, et al. The Objective Severity Assessment of Atopic Dermatitis (OSAAD) score: Validity, reliability and sensitivity in adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2005;153(4):767-773. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06697.x
33. Van Velsen SGA, Knol MJ, Haeck IM, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Pasmans SGMA. The Self-Administered Eczema Area and severity index in children with moderate to severe atopic dermatitis: Better estimation of AD body surface area than severity. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(5):470-475. doi:10.1111/j.1525-1470.2010.01285.x
34. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): Assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2001;10(1):11-18. doi:10.1034/j.1600-0625.2001.100102.x
35. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1316-1321. doi:10.1111/bjd.15641
36. Barbier N, Paul C, Luger T, et al. Validation of the Eczema Area and Severity Index for atopic dermatitis in a cohort of 1550 patients from the pimecrolimus cream 1% randomized controlled clinical trials programme. *Br J Dermatol*. 2004;150(1):96-102. doi:10.1111/j.1365-2133.2004.05696.x
37. Nicol NH, Boguniewicz M. Wet Wrap Therapy in Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(1):123-139. doi:10.1016/j.iac.2016.08.003
38. Majewski S, Bhattacharya T, Asztalos M, et al. Sodium hypochlorite body wash in the management of Staphylococcus aureus-colonized moderate-to-severe atopic dermatitis in infants, children, and adolescents. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(4):442-447. doi:10.1111/pde.13842
39. Fölster-Holst R, Müller F, Schnopp N, et al. Prospective, randomized controlled trial on Lactobacillus rhamnosus in infants with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2006;155(6):1256-1261. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07558.x
40. Saeki H, Nakahara T, Tanaka A, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2016. *J Dermatol*. 2016;43(10):1117-1145. doi:10.1111/1346-8138.13392
41. Frampton JE, Blair HA. Dupilumab: A Review in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(4):617-624. doi:10.1007/s40257-018-0370-9
42. Harish A, Schwartz SA. Targeted Anti-IL-5 Therapies and Future Therapeutics for Hypereosinophilic Syndrome and Rare Eosinophilic Conditions. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(2):231-247. doi:10.1007/s12016-019-08775-4
43. Ariens LFM, Gadkari A, Van Os-Medendorp H, et al. Dupilumab versus cyclosporine for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults: Indirect comparison using the Eczema Area and severity index. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(10):851-857. doi:10.2340/00015555-3219
44. Kabashima K, Furue M, Hanifin JM, et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(4):1121-1130.e7. doi:10.1016/j.jaci.2018.03.018
45. Patrizi A, Raone B, Ravaoli GM. Management of atopic dermatitis: Safety and efficacy of phototherapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:511-520. doi:10.2147/CCID.S87987
46. Rodenbeck DL, Silverberg JL, Silverberg NB. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol*.

2016;34(5):607-613. doi:10.1016/j.clindermatol.2016.05.011

47. Ambach A, Bonnekoh B, Gollnick H. UVA1 radiation (340-400 nm) interferes with the perforin-granule system of CD8hi+ cytotoxic T lymphocytes in vitro. *J Photochem Photobiol B Biol.* 2006;82(3):236-243. doi:10.1016/j.jphotobiol.2005.12.010
48. Huenecke S, Cappel C, Esser R, et al. Development of three different NK cell subpopulations during immune reconstitution after pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Prognostic markers in GvHD and viral infections. *Front Immunol.* 2017;8(FEB):1-10. doi:10.3389/fimmu.2017.00109
49. Romagnani C, Juelke K, Falco M, et al. CD56 bright CD16 – Killer Ig-Like Receptor – NK Cells Display Longer Telomeres and Acquire Features of CD56 dim NK Cells upon Activation . *J Immunol.* 2007;178(8):4947-4955. doi:10.4049/jimmunol.178.8.4947
50. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):429-438. doi:10.1016/j.jaci.2013.07.049
51. Totri CR, Eichenfield LF, Logan K, et al. Prescribing practices for systemic agents in the treatment of severe pediatric atopic dermatitis in the US and Canada: The PeDRA TREAT survey. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2):281-285. doi:10.1016/j.jaad.2016.09.021
52. Rincón-Pérez C, Larenas-Linnemann D, Figueroa-Morales MA, et al. *Mexican Consensus on the Diagnosis and Treatment of Atopic Dermatitis in Adolescents and Adults.* Vol 65.; 2018. doi:10.29262/ram.v65i6.526
53. García M, Durán-Crane A, Chapman E, García E. Omalizumab as an adjuvant therapy for treating severe atopic dermatitis in children. A serie of cases. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(3):282-291. doi:10.29262/ram.v66i3.401
54. Wieser JK, Kuehn GJ, Prezzano JC, et al. Improvement in a patient with hypereosinophilic syndrome after initiation of dupilumab treatment. *JAAD Case Reports.* 2020;6(4):292-295. doi:10.1016/j.jdc.2020.02.030
55. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1101-1112. doi:10.1056/nejmoa2019380
56. Nomura T, Wu J, Kabashima K, Guttman-Yassky E. Endophenotypic Variations of Atopic Dermatitis by Age, Race, and Ethnicity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(6):1840-1852. doi:10.1016/j.jaip.2020.02.022
57. Ambach A, Bonnekoh B, Gollnick H. Perforin hyperreleasability and depletion in cytotoxic T cells from patients with exacerbated atopic dermatitis and asymptomatic rhinoconjunctivitis allergica. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(5 SUPPL.):878-886. doi:10.1067/mai.2001.114240
58. Burris D, Rosenberg CE, Schwartz JT, et al. Pediatric Hypereosinophilia: Characteristics, Clinical Manifestations, and Diagnoses. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(8):2750-2758.e2. doi:10.1016/j.jaip.2019.05.011
59. Diny NL, Rose NR, Čiháková D. Eosinophils in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2017;8(APR):1-19. doi:10.3389/fimmu.2017.00484
60. Klion A. Hypereosinophilic syndrome: Approach to treatment in the era of precision medicine. *Hematol (United States).* 2018;2018(1):326-331. doi:10.1182/asheducation-2018.1.326

61. Curtis C, Ogbogu P. Hypereosinophilic syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(2):240-251. doi:10.1007/s12016-015-8506-7
62. Parra-Ortega I, Salceda-Rangel KS, Nájera-Martínez N, López-Martínez B, Ortiz-Navarrete V, Olvera-Gómez I. Detection and quantification of T-cell subpopulations and NK cells in peripheral blood from healthy individuals. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2019;76(2):66-78. doi:10.24875/BMHIM.18000083
63. Nomura T, Wu J, Kabashima K, et al. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;65(6):345-360. doi:10.29262/ram.v65i6.526
64. Khoury P, Abiodun AO, Holland-Thomas N, Fay MP, Klion AD. Hypereosinophilic Syndrome Subtype Predicts Responsiveness to Glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(1):190-195. doi:10.1016/j.jaip.2017.06.006
65. Kuang FL, Legrand F, Makiya M, et al. Benralizumab for PDGFRA -Negative Hypereosinophilic Syndrome . *N Engl J Med*. 2019;380(14):1336-1346. doi:10.1056/nejmoa1812185
66. von Bubnoff D, Andrès E, Hentges F, Bieber T, Michel T, Zimmer J. Natural killer cells in atopic and autoimmune diseases of the skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1-3):60-68. doi:10.1016/j.jaci.2009.11.020

XI. Anexos

	AD grave (Me, IQR)	Repertorio limitado de TCR (Me, IQR)	Síndrome hipereosinofílico (Me, IQR)	Alteración de la citotoxicidad (Me, IQR)
N total por grupo	2	3	6	4
Edad	10.5 (8.25-12.75)	12(11.5-14)	11(9.5-11.8)	13 (11-15.5)
Sexo (Femenino)	100%(2)	66.6%(2)	0%(6)	100%(4)
Historia familiar de atopía	100%(2)	66.6%(2)	0%	75%(3)
Historia familiar de autoinmunidad	0%	0%	0%	50% (2)
O-SCORAD	33.5 (31.8-35.3)	48.5 (38.8-58.8)	43.5 (36.8-48)	35.5 (29.9-40)
SCORAD	45.5 (45.3-45.8)	55.5 (43.8-67.3)	54(49.3-64)	47 (40.4-51)
GRIMBACHER	26.5 (23.3-29.8)	16 (12-22)	22.5 (18.5-31)	16.6 (11.8-21)
Respuesta a ciclosporina	50%(1)	50%(1)*	100%(1)*	25%(1)
Corticosteroide sistémico	50%(1)	66.6%(2)	83.3%(5)	50%(2)
Ciclosporina	0%	33%(1)	0%	25%(1)
Azatioprina	0%	33%(1)	16.6%(1)	25%(1)
Metroxate	0%	0%	16.6%(1)	25%(1)
Otros	0%	0%	0%	0%
Dismorfia	0%	0%	16.6%(1)	25%(1)
Asma	50%(1)	0%	33.3%(2)	0%
Rinitis	50%(1)	66.6%(2)	33.3%(2)	50%(2)
Alergia alimentaria	100%(2)	66.6%(2)	50%(3)	25%(1)
Sospecha de EII	50%(1)	66.6%(2)	50%(3)	50%(2)

	AD grave		Repertorio limitado de TCR		Síndrome hiper eosinofílico		Alteración de la citotoxicidad		Valor de p
	Mediana	IQR	Mediana	IQR	Mediana	IQR	Mediana	IQR	
Leucocitos totales cel/uL	10150	8775-11525	8000	7250-9200	14150	10050-20725	8650	8075-10275	0.322
Linfocitos cel/uL	2530	2435-2635	1820	1630-1845	3700	2683-4380	2590	2198-3195	0.143
Eosinofilos cel/uL	815	668-963	980	595-2610	4745	3085-9450	735	555-870	0.032
IgG mg/dL	1550	1440-1660	1575	1473-1678	949	663-1373	1625	1469-1733	0.446
IgE IU/ml	64000	37500-90500	41800	26100-55400	7395	4448-26108	2816	1852-18524	0.159
IgE/IgG	37.2	22.7-51.6	28.1	17-39.2	11.2	4.88-17.1	2.21	1.16-10.4	0.405

Tabla 3. Hallazgos de citometría de flujo									
	AD grave N = 2		Repertorio limitado de TCR N = 3		Síndrome hiper eosinofílico N = 6		Citotoxicidad alterada N = 4		Valor de p
	Median a	IQR	Mediana	IQR	Mediana	IQR	Mediana	IQR	
CD3 total	1459	1454-1464	1194	1013-1222	3147	2239-4141	2207	1945-2392	0.032
CD4 total	752	704-800	489	410-521	2118	1345-2910	1482	1182-1633	0.029
Naive CD4	438	409-466	251	231-270	821	538-1264	910	755-978	0.146
Memory CD4	303	288-318	259	227-291	569	449-713	483	420-550	0.096
CD8 total	580	502-658	532	491-567	1055	684-1299	454	432-637	0.129
Naive CD8	418	330-507	196	180-211	705	536-886	496	326-746	0.266
Memory CD8	156	147-165	373	346-400	254	204-301	114	104-124	0.715
CD4/CD8	1.55	1.22-187	0.8	0.75-0.9	1.84	1.1-2.75	1.65	1.49-2.33	0.126
CD20	403	361-444	184	156-232	381	332-575	626	347-1065	0.218
CD16CD56	152	111-192	68.2	48.5-96.6	128	81.4-190	132	52.2-210	0.524
Brigth	1.1	0.8-1.4	3.2	2.7-12.8	2.75	1.95-5.03	3.65	0.8-9.55	0.365
DIM	95.1	94.7-95.5	92.8	55.8-92.9	94.7	85.4-95.3	68.5	54.1-77.6	0.092
Inter	2.15	2.08-2.22	4.4	3.55-22.8	2.9	2.05-3.6	13.3	4-23.9	0.110

Figura 1. Conteo de leucocitos por grupo

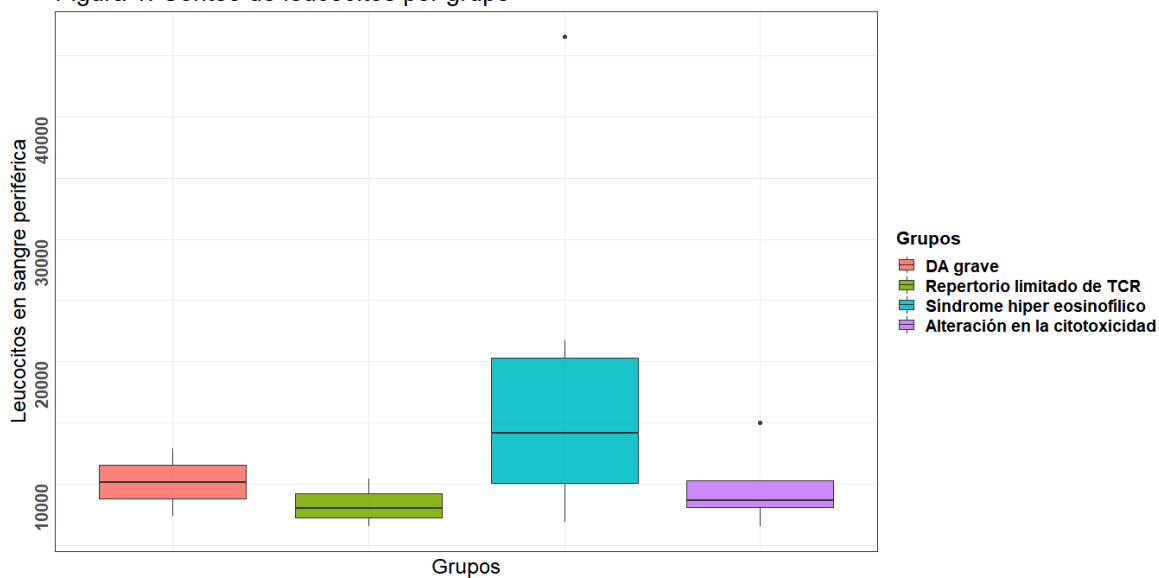


Figura 2. Conteo de eosinófilos por grupo

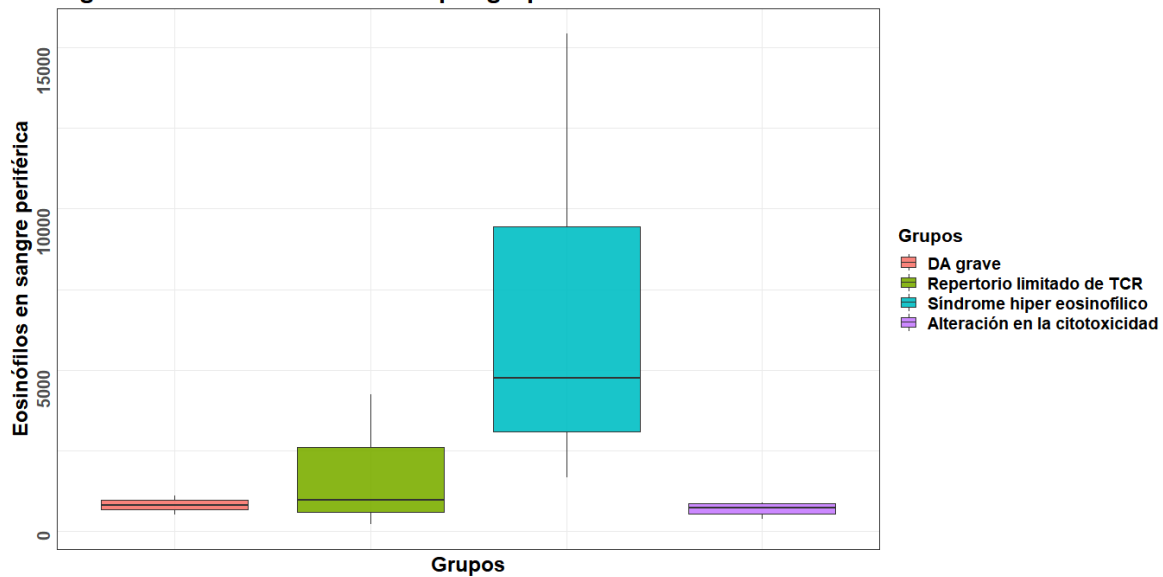


Figura 3. Determinación de IgE total

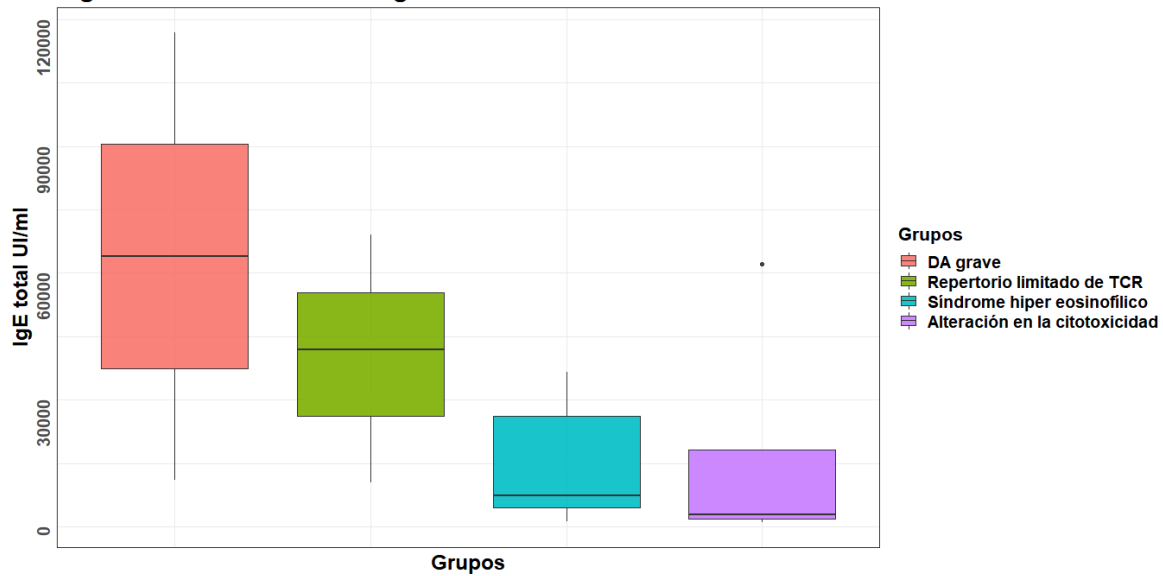


Figura 4. Determinación de Linfocitos T CD3

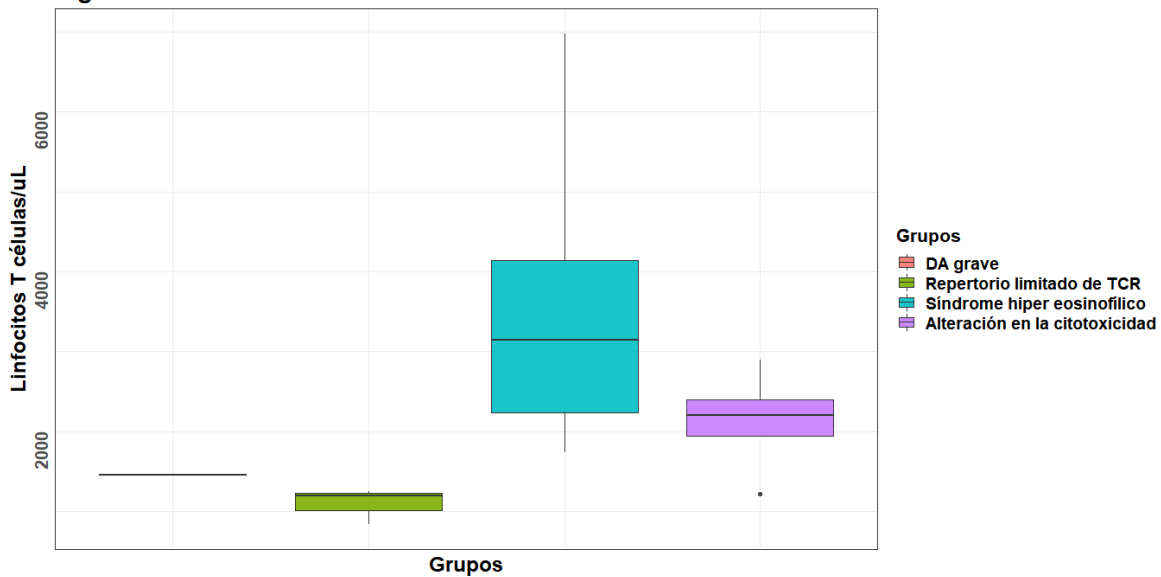


Figura 5. Determinación de Linfocitos T CD4

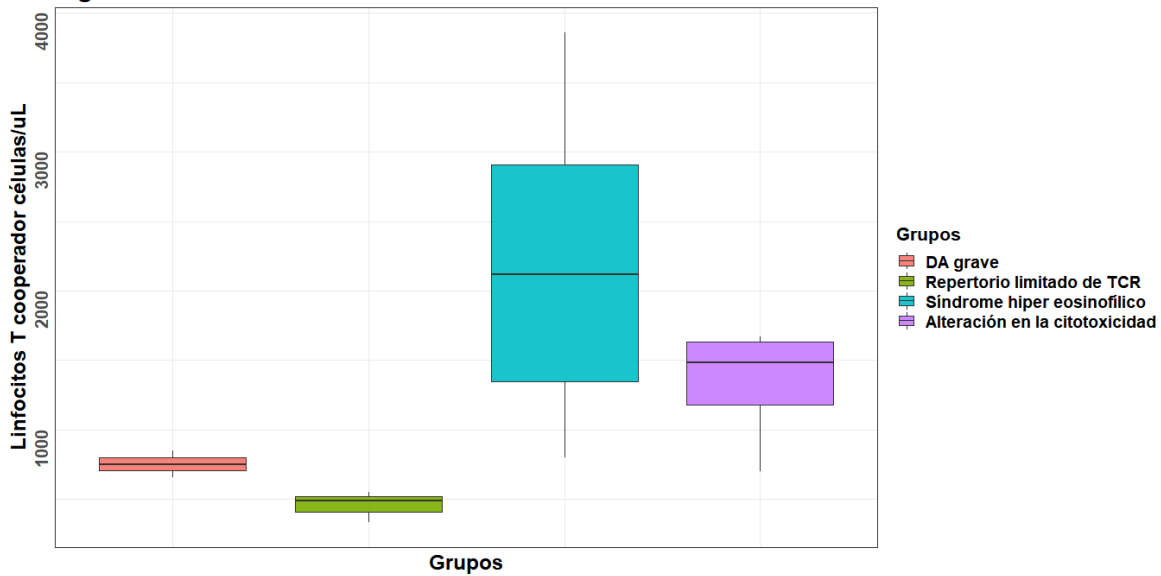


Figura 6. Porcentaje de subpoblación células NK DIM+

