

112401 5

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
I.S.S.S.T.E.**

**SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST  
EN EL TRATAMIENTO DE LA DERMATITIS ATOPICA**

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
SUBESPECIALIDAD EN:  
ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA  
P R E S E N T A :  
DR. HERMINIO SHURU ESTRADA GARCIA**

**ASESOR DE TESIS: DRA. ALBINA MARTINEZ PEREZ**



**MEXICO, D.F.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**2002**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



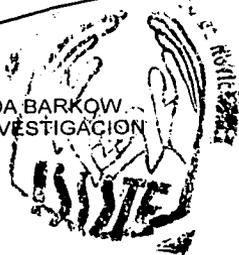
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

*Feria*  
DR. SIGFRIED AUGUSTO FIGUEROA BARKOW  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



*Alfonso Javier Miranda Fera*  
DR. ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

*Albina Martinez Perez*  
DRA. ALBINA MARTINEZ PEREZ  
ASESOR DE LA TESIS

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

*Hermínio Shuruestrada García*  
DR. HERMINIO SHURUESTRADA GARCIA  
AUTOR DE LA TESIS



*S*  
SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

“Donde hay amor al Arte, hay amor al Hombre.”

### *HIPÓCRATES*

“La Vida es corta, el Arte largo,  
la ocasión fugitiva, falaz la experiencia  
y dificultoso el juicio. No basta que el médico  
haga por su parte cuanto debe de ser  
si por la suya no concurren al mismo objeto  
el enfermo, los asistentes y las demás circunstancias  
exteriores.”

### *HIPÓCRATES*

“Amo el canto del Zetzontle,  
pájaro de cuatrocientas voces,  
amo el color del jade  
y el enervante perfume de las flores,  
pero más amo a mi hermano el hombre.”

### *NEZAHUALCOYOTL*

## INDICE

RESUMEN.....	5
ANTECEDENTES.....	6
MATERIAL Y METODOS.....	10
RESULTADOS.....	12
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES.....	17
BIBLIOGRAFÍA.....	18

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, y longitudinal para valorar la eficacia y seguridad del Montelukast en el tratamiento de la Dermatitis Moderada y Severa. El estudio incluyó a 10 pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre los 8 meses y los 45 años y quienes se encontraban con sintomatología a pesar del manejo con terapia convencional. Se determinó el grado de la severidad de la Dermatitis Atópica utilizando la escala de SCORAD antes y después de la terapia con el medicamento. El promedio del índice SCORAD inicial fue de 42.07 puntos, con un rango que osciló entre 16 y 74 puntos). El promedio del índice SCORAD final fue de 8.55, con un rango que osciló entre 14 y 19 puntos. Seis pacientes (60%) presentaban Rinitis Alérgica por lo que se agregó al manejo inmunoterapia específica con alérgenos. Dos pacientes (20%) presentaban infección por *Staphylococcus aureus* prescribiéndose tratamiento antimicrobiano específico. Se inició el manejo con Montelukast, prescribiéndolo durante 3 meses a dosis de 4 mg en menores de 1 año de edad, 5 mg en pacientes menores de 5 años y 10 mg en los pacientes mayores de 5 años. Ningún paciente presentó reacciones secundarias al uso del mismo. No fue posible valorar adecuadamente la eficacia del medicamento debido a lo heterogéneo del grupo, a los medicamentos agregados y a que no se contó con un grupo control. Es necesario realizar estudios con un grupo mayor de pacientes y homogéneo, así como estudios controlados para determinar la utilidad del medicamento en el tratamiento de la Dermatitis Atópica.

## SUMMARY

This clinical trial was performed as a prospective, descriptive and longitudinal study to assess the efficacy and security of the Montelukast in the treatment of the moderate and severe Atopic Dermatitis. The study group included 10 patients with ages between 8 months and 45 years old whose were symptomatic despite to received first-line therapy. It was determined the grade of severity of de Atopic Dermatitis with the SCORAD index before and after to received treatment with Montelukast during 3 moths. The initial media SCORAD index was 42.07 (range between 16 and 74 points) and the final media SCORAD index was 8.55 ( range between 14 and 19 points). Six patients (60%) presented Allergy Rhinitis and received specific immunotherapy with allergens. Two patients had infection by *Staphylococcus aureus* and it was indicated specific treatment. All patients received Montelukast during 3 months and nobody presented secondary reactions to the drugs. It was no possible to assessed the efficacy of Montelukast in this study because the study group was heterogeneous and somebody received other medications. It is necessary more extensive studies to determined the efficacy of the Montelukast in the therapy of the Atopic Dermatitis.

## ANTECEDENTES

La Dermatitis Atópica es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel caracterizada por cuadros recidivantes de lesiones eczematosas acompañadas de prurito intenso. Estas lesiones se asientan en una piel seca y susceptibles a las infecciones cutáneas y se presentan en mayor proporción durante la lactancia y la infancia, así como en personas con antecedentes familiares y/o personales de atopía. El diagnóstico de Dermatitis Atópica se realiza a partir del análisis de las lesiones cutáneas siendo de utilidad los criterios de Hanifin y Rajka propuestos hacia 1980<sup>(1,2)</sup>. En este padecimiento se pueden observar diversos grados de severidad y se han diseñado aproximadamente 30 escalas que valoran lo anterior. La escala SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis Index) fue sugerida en el European Task Force on Dermatitis Atopic en 1993 y se considera una de las mejores escalas ya que valora el grado de severidad de la Dermatitis Atópica de manera más objetiva y cuantitativamente en comparación con las otras escalas. Esta escala valora la extensión de las lesiones utilizando la "Regla de los 9" y seis características clínicas que valoran la intensidad de la enfermedad (prurito, eritema, liquenificación, edema,

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

presencia de costras y xerosis) (ver Anexo 1). La escala ha mostrando ser de gran utilidad en estudios sobre el efecto de del uso de drogas específicas para este padecimiento y en el seguimiento de su evolución <sup>(4,5)</sup>.

Por otro lado, aunque no se conoce adecuadamente la etiología de la Dermatitis Atópica su patogénesis se caracteriza por una disregulación inmunológica en la que participan factores genéticos, ambientales y fisiológicos los cuales se encuentran interrelacionados de manera compleja, conduciendo a un proceso inflamatorio crónico recurrente a nivel de piel y en donde participan diversas células del sistema inmune – células T, células dendríticas, células de Langerhans y eosinófilos principalmente- así como diversos mediadores de la inflamación como diversas interleucinas, el IFN- $\gamma$  y los leucotrienos <sup>(5,6,7)</sup>.

Se han identificado diversas anomalías inmunológicas en este padecimiento dentro de las cuales podemos encontrar:

- Incremento de la síntesis de la IgE
- Incremento de los niveles de IgE específica a múltiples alérgenos, principalmente aereoalérgenos, microorganismos y alimentos
- Decremento de las células T CD 8 supresoras
- Incremento de la secreción de la IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13
- Decremento de la secreción de IFN- $\gamma$  por las células

En relación al tratamiento de la Dermatitis Atópica éste debe tener como objetivo la hidratación del estrato córneo en los cuadros crónicos mediante la realización de medidas higiénicas y la utilización de emolientes con el objeto de evitar

la resequedad de la piel, así como la utilización de antihistamínicos H-1 para corregir el ciclo prurito-rascado y evitar en consecuencia los fenómenos de liquenificación. Se debe también identificar y de ser posible corregir los factores precipitantes tales como los irritantes – detergentes, químicos, etc.- , alérgenos y factores emocionales. En caso de infección por *Staphilococcus aureus* es fundamental prescribir tratamiento antimicrobiano específico. El uso de corticoesteroides debe realizarse en casos especiales en donde no hay respuesta al tratamiento convencional y se pueden utilizar de manera local o sistémica. Sin embargo, se debe evitar la corticoterapia prolongada debido a que se asocia a fenómenos secundarios contraproducentes tales como la atrofia local de la piel y las infecciones agregadas <sup>(8)</sup>.

Otras de las modalidades terapéuticas que se han empleado para el manejo y control de este padecimiento y en cuadros rebeldes al tratamiento convencional son el uso de Ciclosporina A, Imiquimod, Tracolimus, IFN- $\gamma$  y Antileucotrienos <sup>(8)</sup>. Estos últimos son fármacos relativamente nuevos que han mostrado ser de utilidad en otras enfermedades atópicas, específicamente en el asma. Los más estudiados han sido tres: Zafirlukast, Montelukast y Zileuton <sup>(9,10,11,12,13)</sup>. Todos ellos inhiben las acciones de los leucotrienos, los cuales son mediadores de la inflamación. El Montelukast y el Zafirlukast bloquean al receptor Cyst Lt-1 para el LT-D4. El tercer agente, el Zileuton, inhibe la enzima 5-lipooxigenasa, inhibiendo la síntesis no solo de los cisteinil-leucotrienos, sino también del LT-B4. Este agente también bloquea la producción de otros metabolitos de la cascada del ácido araquidónico, tales como los 5-HETE y los 5-oxo-ETE. El LT-B4 y el 5-oxo-ETE son factores quimiotácticos de eosinófilos, estando estos últimos también implicados en la inmunopatogenia de la Dermatitis Atópica.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Dentro de los efectos secundarios reportados asociados al uso de antileucotrienos se encuentran la cefalea, las infecciones del tracto respiratorio superior como lo son la faringoamigdalitis y la sinusitis, así como la elevación de las transaminasas.

Se ha demostrado que los leucotrienos participan de manera importante como mediadores de la inflamación en los padecimientos atópicos, por lo cual el uso de antileucotrienos puede ser una alternativa en el manejo de la Dermatitis Atópica; sin embargo, existen pocos estudios hasta la fecha que valoren la utilidad clínica de estos fármacos en este padecimiento. Por tal motivo se consideró de interés realizar el presente estudio con el objetivo de valorar la utilidad clínica de el Montelukast en el manejo y control del paciente con Dermatitis Atópica <sup>(14,15)</sup>.

## MATERIAL Y METODOS

El estudio incluyó 10 pacientes de ambos sexo de edades comprendidas entre 6 meses y 50 años, referidos del servicio de Dermatología del C.M.N. "20 de Noviembre" con diagnóstico de Dermatitis Atópica y quienes permanecían sintomáticos en los 3 meses previos a pesar de manejo convencional para dicho padecimiento que consistía de medidas higiénicas, tratamiento local y antihistamínicos H-1. Ninguno de ellos estaba recibiendo tratamiento con esteroides locales o sistémicos en las dos semanas previas al inicio del estudio.

Los criterios de exclusión incluyeron pacientes con enfermedad hepática, alcoholismo presente, enfermedades autoinmunes o inmunodeficiencias y alteraciones de pruebas de función hepática.

El estudio se diseñó como un estudio prospectivo, descriptivo y longitudinal con objeto de valorar la utilidad clínica del Montelukast en la Dermatitis Atópica. Se determinaron diversos análisis de laboratorio, con toma al inicio y al final del estudio, realizándose la determinación de Inmunoglobulinas, Biometría Hemática, Reactantes de fase aguda, Complemento y Subpoblaciones de Linfocitos. Se realizaron también cultivos de exudado faríngeo y urocultivos para descartar infección agregada por *Staphylococcus aureus* prescribiéndose tratamiento antimicrobiano específico en caso de infección. Se realizó un interrogatorio durante la entrevista clínica para determinar

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

la presencia de datos compatibles con Rinitis Alérgica y a los pacientes que estaban sintomáticos se les realizaron Pruebas Cutáneas Intradérmicas iniciándose manejo con inmunoterapia específica en los casos que fueron positivas. Se administró el medicamento durante un periodo de 3 meses, a dosis de 4mg/día en menores de 1 años, 5 mg/día en pacientes de 1 a 5 años y 10 mg/día en mayores de 5 años. El protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética de ésta Unidad Médica y se les solicitó el consentimiento bajo información a los pacientes o a sus padres en aquellos pacientes menores de 18 años.

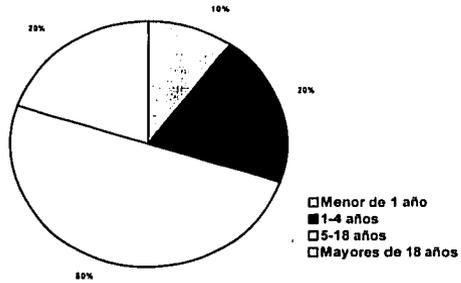
Se consideró como variable de interés primario el grado de severidad de la Dermatitis Atópica para lo cual se utilizó la escala Scoring Atopic Dermatitis Index (SCORAD) sugerida en el European Task Force on Atopic Dermatitis. Se aplicó únicamente la extensión (A) y la intensidad de las lesiones (B) de la escala, sin considerar los síntomas subjetivos (C9), obteniendo la puntuación a partir de la siguiente ecuación:  $SCORAD\ INDEX = A/5 + 7B/2$ , abarcando un rango de 0 a 83 puntos (Ver Anexo 1). Se consideró un grado leve de la enfermedad cuando se observaba una puntuación menor de 27, un grado moderado cuando era mayor de 27 puntos pero menor de 55, y un grado severo en los casos en los que se encontraba por encima de 55 puntos. Dentro de las variables secundarias se consideraron el sexo, la edad, la presencia de un síndrome alérgico agregado así como la infección por *Staphylococcus aureus*. Se realizó un monitoreo de la función hepática mediante la determinación de transaminasas.

Para el análisis estadístico se utilizaron métodos estadísticos descriptivos, describiendo las variables por separado mediante gráficas de barra y pastel.

## RESULTADOS

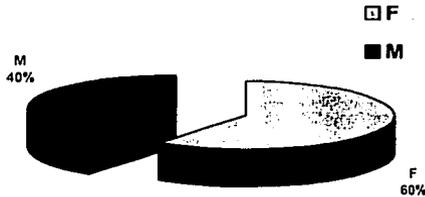
El presente estudio incluyó un grupo de 10 pacientes de ambos sexos de edades comprendidas entre 8 meses y 45 años, con una media de 14.07 años (Fig. 1 y 2). 60% de los pacientes presentaban Dermatitis Atópica asociada con Rinitis Alérgica (Fig. 3) y 20 % presentaron infección orofaríngea por *Staphylococcus aureus* (Fig. 4). Nueve pacientes presentaban un grado de severidad inicial moderado del padecimiento y solo uno presentaba Dermatitis Atópica Severa. El índice de SCORAD inicial se encontraba en un rango entre 16 y 74 puntos, con una media de 42.07 puntos (Fig. 5). El índice final de SCORAD después del tratamiento a los 3 meses osciló entre un rango de 4 a 19 puntos, con una media de 8.55 puntos (Fig. 6). Ningún paciente presentó reacciones secundarias o adversas al uso del medicamento siendo bien tolerado.

**Fig. 1 Distribución por edad**



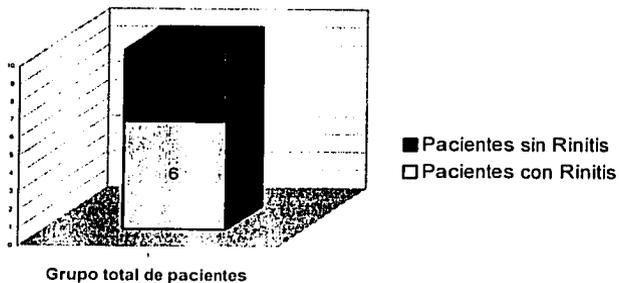
EDAD	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Valid N	10	1	45	14.07	15.66

**Fig. 2 Distribución por sexo**

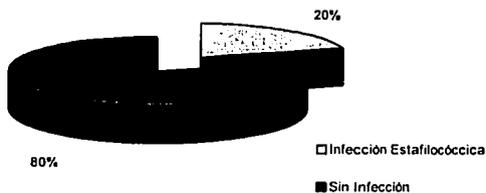


TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

**Fig. 4 Pacientes con Dermatitis Atópica y Rinitis Alérgica**

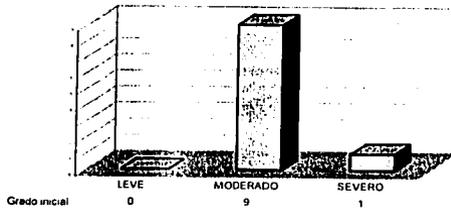


**Fig. 5 Pacientes con Dermatitis Atópica e infección por S. aureus**



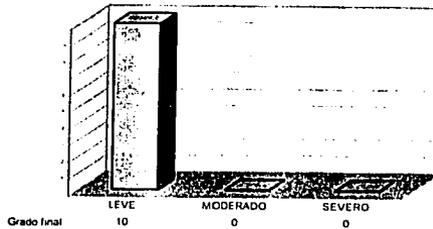
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Fig. 6 Grado de severidad de la Dermatitis Atópica Pre-tratamiento**



Initial SCORAD Index (Descriptive Statistics)		Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
SCORAD	N	16	74	42.07	14.22
Valid N	10				

**Fig. 7 Grado de severidad de la Dermatitis Atópica Post-tratamiento**



Final SCORAD Index (Descriptive Statistics)		Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
SCORAD	N	4	19	8.55	4.89
Valid N	10				

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DISCUSIÓN

El presente estudio incluyó pacientes con Dermatitis Atópica refractaria a manejo con tratamiento de primera línea permaneciendo con sintomatología durante los 3 meses anteriores a su ingreso al estudio. El 60% de los paciente presentaba Rinitis Alérgica por lo que se agregó al tratamiento manejo con Inmunoterapia específica y el 20% de los pacientes recibió tratamiento antimicrobiano por infección por *Staphilococcus aureus*. El grupo de estudio fue un grupo heterogéneo de pacientes por lo cual no fue posible determinar la siendo utilidad clinica del tratamiento con Montelukast además de no contar con un grupo control. Sin embargo se observó mejoría de las lesiones cutáneas y de la sintomatología así como del índice de la escala SCORAD tanto en el grupo que estaba recibiendo tratamiento con inmunoterapia específica como en el grupo que solamente recibió tratamiento con Montelukast. Es importante destacar que todos los pacientes se encontraban con un grado de severidad del padecimiento moderado a severo previo a su tratamiento con el antileucotrieno. Aunque los antileucotrienos han sido utilizados con éxito en el asma y la rinitis alérgica, el beneficio terapéutico potencial de estos agentes en la dermatitis Atópica no ha sido determinado aún. Por otro lado, estos medicamentos no han sido utilizados en niños menores de 12 años con este padecimiento. Se ha observado que la Dermatitis Atópica en los niños menores de 5 años remite espontáneamente hasta

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

en un 50%, aunque no se ha determinado si el uso temprano de este grupo de medicamentos en menores de 5 años podría modificar aún más la evolución de esta enfermedad y por consiguiente detener su progresión, mejorando el pronóstico al evitar la estimulación crónica de los factores que favorecen la perpetuación del daño inmunológico. Por lo anterior es necesario realizar mas estudios extensivos con un grupo mayor de pacientes, así como estudios doble ciego placebo controlado para demostrar la utilidad del Montelukast en el control de la Dermatitis Atópica.

## CONCLUSIONES

En conclusión, el manejo con antileucotrienos puede ser una modalidad terapéutica para el control de la Dermatitis Atópica moderada y severa rebeldes al tratamiento convencional, sin embargo es necesario la realización de más estudios extensos y controlados para demostrar su utilidad clínica. Así mismo, en la Dermatitis Atópica moderada y severa el manejo debe realizarse de manera conjunta entre el Dermatólogo y el Inmunoalergólogo con el objeto de establecer un manejo integral ya que éste último se encuentra más capacitado para comprender los aspectos inmunológicos de este padecimiento, pudiendo realizar observaciones y sugerencias de importancia en relación su tratamiento, e intervenir para inmunorregular las alteraciones que se presentan y detener el daño inmunológico en etapas tempranas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Knoell A K, Greer K E : Pediatrics in Review,20 (2):46-51,1999.
2. Jaffe R : Atopic Dermatitis. Primary Care,27 (2):503-513,2000.
3. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Dermatology,186(1):23-31,1993.
4. Charman C, Williams H: Outcomes measures of disease severity in atopic eczema. Archives of Dermatology, 136(6):763-769,2000.
5. Grewe M, Bruijnzeel-Koomen K, Schöpf E, et al : A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. Immunology Today, 19 (8): 359-361,1998.
6. Leung D Y : Pathogenesis of atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 104 (3): S 99-108,1999.
7. Akdis C A, Akdis M, Trautmann A, et al: Immune regulation in atopic dermatitis. Current Opinion in Immunology, 12:641-646,2000.
8. Leung D -Y : Atopic dermatitis: New insight and opportunities for therapeutics intervention. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 105 (5):860-866, 2000.

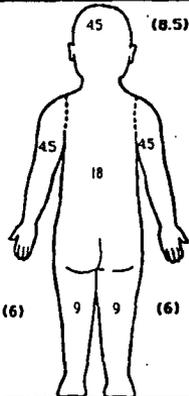
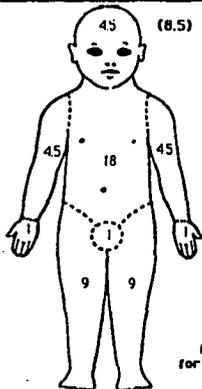
9. Israel E, Cohn J, Dube L, et al: Effect of treatment with Zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, in patients with asthma: a randomized controlled trial. JAMA, 275 (12):931-936,1996.
10. Liu M C , Dube L M, Lancaster J, et al: Acute and chronic effect of a 5-lipoxygenase inhibitor in asthma: a 6-month randomized multicenter trial. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 98 (5):859-871,1996.
11. Knorr B, Matz J, Bernstein J, et al : Montelukast for chronic asthma in 6- to 14- years-old children: a randomized, double-blind trial. JAMA, 279 (15) 1181-1186,1998.
12. Altman L C, Munk Z, Seltzer J, et al : A placebo-controlled, dose ranging of Montelukast, a cysteinyl leukotriene-receptor antagonist. Montelukast Asthma Study Group. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 102 (1):50-56,1998.
13. Szefer S J: Leukotriene modifiers: What is the position in asthma therapy? Journal of Allergy and Clinical Immunology, 102 (2):170-172,1998.
14. Carucci J A, Washenik K, Weinstein A, et al: The leukotriene antagonist Zafirlukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. Archives of Dermatology, 134(7):785-786,1998.
15. Woodmansee D, Simon R: A pilot study examining the role of Zileuton in atopic dermatitis: Annals of Allergy, Asthma and Immunology, 83(6):548-552,1999.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

# ANEXO 1

<b>SCORAD</b> EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS		INSTITUTION	
Last Name		First Name	
Date of Birth:		DD/MM/YY	
Date of Visit		Topical Steroid used: Potency (brand name) Amount / Month Number of flares / Month	



Figures in parenthesis  
for children under two years

**A: EXTENT** Please indicate the area involved

**B: INTENSITY**

CRITERIA	INTENSITY	MEANS OF CALCULATION
Erythema		<b>INTENSITY ITD/IS</b> (average representative area) 0= absence 1= mild 2= moderate 3= severe * Dryness is evaluated on uninvolved areas
Edema/Papulation		
Oozing/crust		
Excoriations		
Lichenification		
Dryness II		

**C: SUBJECTIVE SYMPTOMS:**  
PRURITUS • SLEEP LOSS

**SCORAD: A/5 + 7B/2 + C**

Visual analog scale (average for the last 3 days or nights)

PRURITUS (0 to 10)  0 \_\_\_\_\_ 10

SLEEP LOSS (0 to 10)  0 \_\_\_\_\_ 10

**TREATMENT:**

**REMARKS:**

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN