



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

EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON
DERMATITIS ATÓPICA GRAVE TRATADOS CON
CICLOSPORINA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ DE ENERO 2014 A
MAYO 2015

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DRA. DINORA DESIREÉ CHÁVEZ LÓPEZ

DIRECTOR DE TESIS: Dra. Mirna E. Toledo Bahena

ASESORES DE TESIS: Dra. Adriana M. Valencia Herrera

Dr. Carlos A. Mena Cedillos



México DF., Febrero 2016





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).

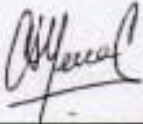
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOJA DE FIRMAS


DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ


DRA. MIRNA ERÉNDIRA TOLEDO BAHENA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ


DRA. ADRIANA MARÍA VALENCIA HERERRA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ


DR. CARLOS ALFREDO MENA CEDILLOS
JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIA

A mis padres y mis hermanas

No hay palabras que lleguen a manifestar todo lo que han hecho por mi, lo que soy se los debo a ustedes, siempre han estado ahí en cada uno de mis logros, de mis desvelos y de mis llantos; apoyándome y dando ese amor incondicional. Todo este trabajo ha sido posible gracias a ustedes. Son las personas más especiales en mi vida. Gracias por darme la gran oportunidad de ser su hija y su hermana. Los amo.

A Gregorio Gaona

Por estar apoyándome en cada momento, tanto en los buenos como en los momentos difíciles, siempre motivándome para salir adelante y ser mejor día a día. Gracias por llenar mi vida de felicidad.

A mis profesores

Por el conocimiento brindado en cada una de las etapas de mi carrera profesional, gracias por sus enseñanzas, paciencia y por impulsar el desarrollo de mi formación profesional.

ÍNDICE

• Resumen	1
I. Introducción.....	3
II. Marco teórico.....	5
III. Antecedentes.....	20
IV. Planteamiento del problema.....	23
V. Pregunta de investigación.....	24
VI. Justificación.....	25
VII. Objetivos.....	26
VIII. Metodología.....	27
A. Diseño de estudio.....	27
B. Universo de la muestra.....	27
C. Tamaño de la muestra.....	27
D. Criterios de inclusión.....	27
E. Criterios de exclusión.....	28
F. Criterios de eliminación.....	28
IX. Análisis estadístico.....	29
X. Consideraciones éticas.....	30
XI. Descripción de variables.....	31
XII. Resultados	34
XIII. Discusión.....	41
XIV. Conclusiones.....	45

XV.	Limitación del estudio.....	46
XVI.	Cronograma de actividades.....	47
XVII.	Referencias Bibliográficas.....	48
XVIII.	Anexos.....	52

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La dermatitis atópica grave se refiere a la presencia generalizada de lesiones recurrentes y eccematosas que interfieren significativamente con las actividades diarias y la calidad de vida del niño afectado y su familia. En el paciente recalcitrante, las terapias con inmunosupresores sistémicos han demostrado ser una opción segura y eficaz siendo la ciclosporina el inmunosupresor de primera línea con resultados a corto plazo.

OBJETIVOS: Evaluar la evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015.

MÉTODO: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y transversal donde se evaluaron 18 expedientes de pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica grave en tratamiento con ciclosporina, se siguieron durante 10 visitas y se reportó detalladamente la evolución clínica.

RESULTADOS: La edad promedio de los pacientes fue de 7 años 8 meses \pm 4 años 2 meses. La dosis de inicio osciló entre 3.3 a 5.4 mg/kg/día y durante el seguimiento el rango de medias fue de 4.6 ± 0.57 mg/kg/día a 6 ± 2.5 mg/kg/día. La intensidad de las manifestaciones clínicas disminuyó un 41.5% al final del seguimiento mientras que el prurito y el insomnio disminuyeron un 24% y un 58.8% respectivamente. En relación al índice SCORAD el índice más alto fue en la primera consulta siendo de 61.21 ± 16.97 disminuyendo al final del seguimiento a 27.68 ± 21.4 . Los efectos adversos más frecuentes reportados fueron hipertriosis y cefalea en un 29%. La calidad de vida en la primera presentó un

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

puntaje promedio de 17.43 ± 7.5 y al final del seguimiento de 9.79 ± 9.1 , reduciéndose el 7.6 puntos

CONCLUSIONES: Ciclosporina es un fármaco inmunosupresor con buenos resultados a corto plazo a dosis de 4.6 – 6 mg/kg/día para pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica grave recalcitrantes al tratamiento; presentando mejoría hasta del 40% en el índice SCORAD a las dos semanas, siendo los efectos adversos más esperados, cefalea, hipertrichosis y dolor abdominal. La calidad de vida en los pacientes manejados con ciclosporina mejora notablemente durante el tratamiento.

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

I. INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica que cursa en brotes, caracterizada por un prurito muy intenso, en ocasiones incoercible y xerosis ⁽¹⁾. La causa exacta de la dermatitis atópica es desconocida sin embargo en su etiopatogenia se involucran íntimamente 4 factores: disfunción de la barrera, predisposición genética, alteración de la inmunidad, epidérmica y factores ambientales ⁽²⁾.

La prevalencia de la dermatitis atópica se ha duplicado o triplicado en los países industrializados durante las últimas tres décadas; 15 a 30% de los niños y de 2 a 10% de adultos son afectados ⁽³⁾.

La dermatitis atópica grave se refiere a la presencia generalizada de lesiones recurrentes y eccematosas que interfieren significativamente con las actividades diarias y la calidad de vida del niño afectado y su familia ⁽⁴⁾. La dermatitis atópica grave ha sido definida por el uso de las puntuaciones de gravedad clínica, como el SCORAD (marcador de gravedad para dermatitis atópica) o EASI (Área de eccema y severidad) ⁽⁵⁾.

El enfoque terapéutico tiene 4 componentes principales:

- Mantenimiento del cuidado de la piel, diseñado para reparar y mantener una barrera de la piel sana
- Antiinflamatorios tópicos, para suprimir la respuesta inflamatoria
- Control del prurito
- Manejo de infecciones

En la gran mayoría de los niños con dermatitis atópica severa, la condición se puede controlar con el uso adecuado de tratamientos tópicos. La aplicación de

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

corticoides en áreas afectadas junto con emoliente en toda la piel son la base del tratamiento de la dermatitis atópica ⁽⁶⁾. En el paciente recalcitrante, las terapias son los inmunosupresores sistémicos como lo son ciclosporina, metotrexato, azatioprina y micofenolato, así como la terapia con luz ultravioleta de banda estrecha los cuales han demostrado ser una opción segura y eficaz en niños con dermatitis atópica severa y puede llevar a una mejoría clínica sostenida.

La ciclosporina es un fármaco inmunosupresor sistémico que actúa selectivamente sobre las células T y la interleucina-2. Debido a la fisiopatología de la dermatitis atópica implica células Th2 que se infiltran en lesiones agudas y las células Th1 en estadios crónicos, el mecanismo de acción de la ciclosporina puede inhibir estas células ⁽⁷⁾.

La ciclosporina se ha utilizado a dosis iniciales de 4 -5 mg/kg/día con una mejoría clínica después de 6 -8 semanas de tratamiento aproximadamente del 55%; motivo por el cual ciclosporina es el inmunosupresor sistémico de elección en pacientes con dermatitis atópica grave; aunque la mayoría de los estudios reportan recaída del 50% dos semanas después de la interrupción del tratamiento y del 80% 6 semanas después de su interrupción ⁽⁸⁾.

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

II. MARCO TEÓRICO

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria de elevada prevalencia y amplia distribución en el mundo actual, sobre todo en países desarrollados. Su inicio suele producirse durante la infancia, atenuándose gradualmente con la edad en un 70% de los casos e incluso puede aparecer en la edad adulta.

EPIDEMIOLOGÍA

La dermatitis atópica infantil se ha convertido en un problema de salud pública en los países desarrollados, con una prevalencia entre el 15 y 30%. Las zonas urbanas presentan una prevalencia mayor que las rurales dentro de los países desarrollados y las clases sociales altas se encuentran más afectadas ⁽³⁾.

En el 45% de los casos en niños el comienzo de la dermatitis atópica se produce durante los primeros 6 meses de vida, en el 60% durante el primer año y en más del 85% antes de los 5 años de vida ⁽³⁾.

En Latinoamérica, con ayuda de la encuesta ISAAC, se ha registrado una incidencia de dermatitis atópica de 3.7% en México y 11.4% en Paraguay, con una media de 7.2% en niños de 6 a 14 años de edad ⁽⁹⁾. Así mismo en México existen algunos sitios específicos donde se ha estudiado la prevalencia de dermatitis atópica como en Ciudad Guzmán, México entre las edades de 6 a 12 años se encontró una prevalencia del 3%. En Morelia Michoacán se determinó que el 14.3% padecía síntomas compatibles con dermatitis atópica en una población entre 6 y 14 años ⁽¹⁰⁾.

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia de la dermatitis atópica es compleja; se involucran íntimamente cuatro factores: predisposición genética, alteración de la inmunidad, disfunción de la barrera epidérmica y factores ambientales.

ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS

Está comúnmente aceptado que existen alteraciones inmunológicas implicadas en el desarrollo de la dermatitis atópica, pero persisten controversias en cuanto a la relación causa-efecto, el tipo de anomalías implicadas y la relación entre ellas ⁽¹¹⁾. En el origen de la dermatitis atópica existir un ciclo que se retroalimenta: el prurito y el daño mecánico producido por el rascado inducen la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-18, TNF-, GM-CSF) que reclutan a los leucocitos en la piel ⁽¹²⁾. Las distintas poblaciones leucocitarias se activan a través de diferentes procesos; los linfocitos sufren una diferenciación a la vía Th2 inducidos por las células dendríticas; estas células dendríticas muestran asimismo una capacidad aumentada para la presentación de antígenos y se unen a los complejos IgE-antígeno. Los complejos IgE-antígeno inducirán asimismo la agregación y activación de los mastocitos. Las células Th2 activadas liberan IL-4 e IL-13, que suprimen la producción de péptidos antimicrobianos. Virus, bacterias y hongos se aprovechan de esta disminución, colonizando la piel y liberando productos proinflamatorio (superantígenos, proteoglicanos y ácido lipotecoico) que amplificarán la activación leucocitaria. Con esta activación se incrementa la liberación de mediadores inflamatorios, como las proteasas y la IL-31, que perpetúan el prurito.

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

La asociación familiar de la dermatitis atópica y el elevado nivel de concordancia entre gemelos univitelinos indican una importante implicación de las alteraciones genéticas en su patogenia. Por otra parte, la asociación con asma y rinitis

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

alérgicas señala alteraciones genéticas que se correlacionan con los desequilibrios inmunes de tipo Th2. Se ha implicado un grupo de genes localizados en el cromosoma 5q31-33 ⁽¹³⁾, que regulan la producción de interleuquinas de la vía Th2 como son las IL-3, 4, 5 y 13, así como el GM-CSF. También se han identificado polimorfismos en la región que codifica el receptor de la IL-4 (16q12) y mutaciones en la región promotora del gen RANTES (17q11) que influirían en la expresión de la dermatitis atópica ⁽¹⁴⁾.

ALTERACIONES EN LA BARRERA EPIDÉRMICA

En la dermatitis atópica se ha observado un defecto básico en el estrato córneo incluyendo a las proteasas, los inhibidores de las proteasas y las anomalías lipídicas ⁽¹⁵⁾. Los defectos estructurales epidérmicos pueden deteriorar la inmunidad innata y usualmente pueden predisponer a una amplificación de la respuesta Th2/IgE. El estrato córneo tiene una composición alterada de los lípidos tanto en la piel afecta como en la aparentemente sana, con un contenido disminuido en ceramidas ⁽¹⁶⁾, lo que condiciona la presencia de xerosis cutánea y la alteración de la función barrera del estrato córneo, que tiene como consecuencia un aumento en la pérdida transepidérmica de agua. Estos cambios determinan también una permeabilidad elevada a los alérgenos y a los irritantes, y no solamente en las áreas de piel lesionadas sino en la totalidad del tegumento, lo que favorece el prurito, síntoma prácticamente constante de la dermatitis atópica. En las fases activas de la enfermedad el pH de la piel se hace más alcalino tanto en la piel sana como en la afecta, incrementándose el deterioro de la función barrera.

FACTORES AMBIENTALES

El incremento que se ha producido en la prevalencia de la dermatitis atópica infantil en los países desarrollados ha dado lugar a la aparición de múltiples teorías sobre posibles factores ambientales implicados

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

Alrededor del 33 % de los niños con dermatitis atópica moderada a grave presentan positividad para IgE específica frente a alguna proteína alimentaria. Este es un valor mucho más alto que en la población normal; no obstante, solamente una minoría de esos alérgenos presenta relevancia clínica, comprobada por pruebas de provocación ⁽¹⁷⁾. Por otra parte, en un estudio publicado recientemente se ha correlacionado la presencia de alergia a las proteínas del huevo con una mayor gravedad del eccema atópico y con un mayor tiempo de evolución de las lesiones ⁽¹⁸⁾. La alimentación con leche materna ha sido citada repetidamente como factor protector de dermatitis atópica. Ha recibido mucha atención la «hipótesis de la higiene» que promulga que la menor exposición de los niños a gérmenes que se produce en las zonas desarrolladas puede evitar una adecuada maduración del sistema inmunológico. De este modo, una menor incidencia de infecciones en edades tempranas condicionará una mayor probabilidad de padecer dermatitis atópica ⁽¹⁹⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La dermatitis atópica es una enfermedad de curso crónico y evolución en brotes, cuyas principales características son el prurito, xerosis, y la hiperreactividad cutánea, con la consiguiente aparición de lesiones eccematosas, exudativo-costrosas, lesiones de prurigo y liquenificación, que pueden ser de intensidad muy variable y que se modifican con la edad del paciente existiendo tres etapas diferenciadas:

Fase del lactante (0-2 años) Hasta en un 75% de los pacientes se suele iniciar la enfermedad entre los 3 meses y los 2 años de edad, con lesiones eritematosas con mucho componente exudativo-costroso, en la piel cabelluda (costra láctea) y las mejillas, respetando el triángulo nasolabial, y después se extienden hacia el tronco y las caras extensoras de las extremidades, la zona del pañal suele estar respetada. Son muy pruriginosas y provocan gran intranquilidad en el niño y

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

dificultad para dormir. El rascado de las mismas suele favorecer la sobreinfección.

Fase de la infancia (2-10 años) Puede ser continuación de la fase anterior o iniciarse a esta edad. Las lesiones se hacen menos exudativas y aparecen lesiones papulosas de prurigo y liquenificación. Cambia la localización, en la cara se hacen menos intensas en las mejillas y empeoran alrededor de la boca, y en las extremidades se hacen muy intensas y pueden seguir siendo exudativas, sobre todo en las flexuras y en el dorso de las manos.

Fase de la adolescencia y edad adulta También puede ser continuación de la fase anterior o iniciarse de novo. Hasta en un 2% de los casos puede iniciarse a partir de los 45 años. Predomina el eccema en forma de placas eritemato-edematosas y descamativas con signos de rascado, liquenificación y lesiones de prurigo ya sin exudación. Las localizaciones preferentes son la cara en zonas perioculares y periorales, la piel cabelluda, la nuca, el pecho, los hombros, las fosas antecubitales, los huecos poplíteos y el dorso de las manos ⁽²⁰⁾.

VARIANTES MORFOLÓGICAS

Pitiriasis alba: Máculas hipopigmentadas de superficie finamente descamativa, localizadas en la cara y en las extremidades superiores. Son muy frecuentes en niños y adolescentes.

Eccema numular: Placas redondeadas muy bien delimitadas, localizadas en tronco y cara extensora de las extremidades. Es una forma común en adultos, y en ocasiones la única expresión de la atopia.

Eccema dishidrótico: Se presenta con lesiones vesiculosas en las caras laterales de los dedos de las manos, puede ocurrir independientemente de la atopia, pero es más frecuente en estos pacientes.

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

Eccema papuloso: Cursa con lesiones en forma de pequeñas pápulas y placas localizadas en las caras extensoras de las extremidades.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la dermatitis atópica se realiza mediante la clínica, dado que no existe ninguna prueba que ofrezca sensibilidad o especificidad relevantes. A pesar de ser una patología ampliamente estudiada no existe un consenso definitivo para realizar dicho diagnóstico. Existen varios factores que pueden influir en este problema, como son la heterogeneidad clínica de la enfermedad, su variabilidad en el tiempo, la implicación de otras especialidades como alergología, pediatría, etc. Para solucionar este problema se han elaborado diversos criterios diagnósticos, entre los que destacan los de Hanifin y Rajka por un lado y los del Grupo de Trabajo Británico por otro. Hanifin y Rajka elaboraron en 1980 una serie de criterios clínicos para el diagnóstico de la dermatitis atópica, con el consenso de autores estadounidenses y europeos. Constituyen un grupo de signos y síntomas que se agrupan en manifestaciones mayores y menores, debiendo estar presentes al menos 3 de cada grupo (Tabla 1).

El Grupo de Trabajo Británico, por su parte, elaboró unos criterios diagnósticos más sencillos, partiendo de la colaboración de dermatólogos, pediatras y médicos de atención primaria ⁽²¹⁾. Estos criterios diagnósticos han sido comparados observándose que los de Hanifin y Rajka presentan una mayor sensibilidad que los del Grupo de Trabajo Británico (96 frente a 86 %) y una especificidad similar (93 frente a 95 %) ⁽²²⁾. Esto indicaría que los criterios diseñados por Hanifin y Rajka serían superiores, pero en la práctica muchos autores dudan de su aplicabilidad, especialmente en los estudios poblacionales, debido al tiempo necesario para aplicarlos, la presencia de pruebas de laboratorio (IgE, epicutáneas) y parecerían más indicados para su uso hospitalario. Los pacientes con enfermedad leve suponen el principal problema para el empleo de criterios

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

diagnósticos; los criterios de Grupo Británico presentan dificultades, concretamente si la prevalencia es baja y existe otra patología pruriginosa frecuente en la población (Tabla 2) ⁽²³⁾.

Tabla 1. Criterios de Hanifin y Rajka para diagnóstico de DA
CRITERIOS MAYORES
1.- Prurito
2.- Topografía y distribución típica.
A) adultos: liquenificación flexural o lineal.
B) niños y lactantes: facial y superficies extensoras.
3.- Evolución crónica y recidivante de la dermatitis.
4.- Historia personal o familiar de atopia
CRITERIOS MENORES
- Xerosis
- Ictiosis/queratosis pilar/aumento de líneas palmares.
- Reactividad tipo uno de la piel.
- Edad de presentación menor
- Piodermias frecuentes.
- Dermatitis inespecífica de manos o pies.
- Eccema y fisuras periauriculares.
- Conjuntivitis.
- Pliegue de Dennie-Morgan
- Queratocono.
- Catarata subcapsular posterior
- Oscurecimiento orbital palpebral
- Palidez facial o eritema.
- Pityriasis alba
- Pliegues en cuello anterior.
- Prurito a la sudoración
- Intolerancia a la lana y detergentes
- Acentuación perifolicular
- Intolerancia a alimentos
- Curso influenciado por factores ambientales o emocionales
- Dermografismo blanco

Tabla 2. Criterios Británicos para diagnóstico de DA
Necesario
Patología cutánea pruriginosa en los últimos 12 meses
Al menos 3 de los siguiente
Inicio antes de los dos años (no usar en niños menores de 4 años)
Historia de afección de flexuras
Historia de xerosis
Dermatitis flexural visible o por fotografías
Historia personal de atopia (o familiar atópico en primer grado si son menores de 4 años)

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

ÍNDICES DE GRAVEDAD

La gravedad de la enfermedad es evaluada por un sistema de puntuación basado en características clínicas objetivas y/o subjetivas. “Objetivo” en este contexto significa observado por un médico y “subjetivo” observado directamente por el paciente o cuidador. Actualmente los cuatro sistemas de puntuación utilizados para medir la gravedad de la dermatitis atópica adecuados para recomendar su uso en ensayos clínicos y en la práctica diaria son: la medida del paciente orientada por eccema (POEMA) que es un sistema subjetivo. Los otros más objetivos son: Área de eccema y gravedad (EASI), el marcador de gravedad para dermatitis atópica (SCORAD) y seis áreas y seis signos de dermatitis atópica grave (SASSAD)

El más conocido y utilizado es el SCORAD, que fue diseñado y aprobado por la European Task Force on Atopic Dermatitis en 1993 como una herramienta sencilla para la valoración de la gravedad de la enfermedad ⁽²⁴⁾. Incluye:

- Valoración de 6 signos clínicos (eritema, edema, exudación, excoriación, liquenificación, xerosis) en una escala de valores de 1- 3 según la intensidad, medidos cada síntoma en una parte representativa del cuerpo
- Medición de la extensión de la enfermedad usando la “regla de los 9”
- Escala visual de los síntomas subjetivos (prurito y trastornos del sueño, valorados de 1 a 10)

La enfermedad se clasifica en leve (<15), moderada (14 – 40), o grave (>40). La máxima puntuación es 103.

SCORAD objetivo se conoce así cuando no se valoran los síntomas subjetivos y la máxima puntuación es de 83 ⁽²⁵⁾.

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

CALIDAD DE VIDA

La calidad de vida también es un parámetro importante a la hora de abordar un paciente con dermatitis atópica. Un reciente estudio ⁽²⁴⁾ muestra que en esta patología se ven afectadas significativamente la salud mental, el equilibrio emocional y las relaciones sociales. Además, se recomienda el empleo de escalas de calidad de vida que tengan en cuenta estos aspectos principalmente y den menos importancia a la afectación física. Pero no sólo se encuentra afectada la calidad de vida del paciente que sufre la enfermedad, sino también la del entorno familiar. El cuidado de un niño con dermatitis atópica se ha relacionado con alteraciones del sueño en los padres, que son comparativamente mayores que en los padres de hijos asmáticos. Esta afectación del ritmo del sueño se correlaciona también con un mayor grado de ansiedad y de depresión (esta última solamente en las madres ⁽²⁶⁾).

Existen escalas de valoración de la calidad de vida adaptadas según edad: DLQI (Adultos), IDLQI (para niños <4 años) y cDLQI (para niños >4 años).

El cDLQI es un cuestionario de 10 preguntas validado que evalúa la calidad de vida en los últimos 7 días, cada una incluye 4 categorías de respuesta, que van de 3 (muchísimo) a 0 en lo absoluto. Las dimensiones del cuestionario son: síntomas y percepciones, actividades diarias, ocio, estudio y relaciones interpersonales. La puntuación final va de 0 (mínimo impacto sobre la calidad de vida) a 30 puntos (máximo impacto sobre la calidad de vida) ⁽²⁷⁾.

DERMATITIS ATÓPICA GRAVE

La dermatitis atópica grave se refiere a la presencia generalizada de lesiones recurrentes y eccematosas que interfieren significativamente con las actividades diarias y la calidad de vida del niño afectado y su familia; siendo definida por un SCORAD mayor a 40 ⁽⁵⁾.

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

TRATAMIENTO

El enfoque terapéutico tiene cuatro objetivos: el mantenimiento del cuidado de la piel, diseñado para reparar y mantener una barrera de la piel sana, antiinflamatorios tópicos, para suprimir la respuesta inflamatoria; control del prurito y manejo de infecciones.

Las guías terapéuticas que existen actualmente para el control y manejo de la dermatitis atópica, establecen los siguientes escalones de tratamiento ⁽¹⁾.

1.- Educación – formación de pacientes y familiares

Recomendaciones sobre el baño, la hidratación con emolientes, reducción de estrés, apoyo psicológico, evitar factores desencadenantes (irritantes, detergentes, solventes, aeroalérgenos, alimentos determinados, etc.), cronicidad de la enfermedad y posibles complicaciones

2.- Terapia de inducción

Corticoides tópicos e inhibidores de la calcineurina

3.- Terapia de mantenimiento

En caso de enfermedad persistente, recaídas frecuentes o muy severas. Corticoides tópicos en pauta intermitente (fin de semana) e inhibidores de la calcineurina en terapia de mantenimiento (2 veces a la semana)

4.- Terapia de casos refractarios

Corticoides orales, inmunosupresores y fototerapia.

En la gran mayoría de los niños con dermatitis atópica severa, la condición se puede controlar con el uso adecuado de tratamientos tópicos. La aplicación de corticoides en áreas afectadas junto con emoliente en toda la piel son la base del tratamiento de la dermatitis atópica.

En el paciente recalcitrante, las terapias de elección son los inmunosupresores sistémicos como lo son ciclosporina, metotrexato, azatioprina y micofenolato, así como la terapia con luz ultravioleta de banda estrecha los cuales han demostrado

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

ser una opción segura y eficaz en niños con dermatitis atópica severa y puede llevar a una mejoría clínica sostenida ⁽⁵⁾.

CICLOSPORINA

La ciclosporina se ha utilizado clásicamente como rescate en el tratamiento de la dermatitis atópica recalcitrante, desarrollando un papel similar al de los corticoides. Es un fármaco inmunosupresor producido por el hongo *Tolypocladium inflatum* Gams, posee la capacidad de unión a la proteína citosólica ciclofilina de linfocitos inmunocompetentes, especialmente linfocitos T. Este complejo de ciclosporina y ciclofilina inhibe la calcineurina, la cual bajo circunstancias normales es responsable de activar la transcripción de interleucina -2. La calcineurina se encuentra formada por 2 subunidades, la subunidad A, es la catalítica (CnA) responsable de su actividad fosfatasa y la subunidad B es una unidad reguladora (CnB), que es particularmente responsable de la regulación del calcio intracelular y activación de CnA. La activación de la célula T a través del TCR estimula aumento del calcio intracelular y activa el CnB, el cual dirige la actividad de la fosfatasa de CnA. El CnA activado desfosforila el NF – ATc citoplasmático, un factor de transcripción que junto con la calcineurina activada entran al núcleo donde aumentan la expresión de múltiples citocinas y moléculas coestimuladoras (IL – 2, IL – 4 y CD – 40 ligando) necesarias para una activación completa de la célula T. También inhibe la transcripción de linfocinas y la liberación de interleucinas y por tanto conduce a una reducción en la función de las células T- efectoras, sin afectar la actividad citostática ⁽²⁸⁾.

En un artículo publicado en 2007 se recoge la experiencia más larga revisando un total de 15 estudios y 602 pacientes. La ciclosporina consigue una respuesta dosis dependiente muy rápida, en menos de 2 semanas, pudiendo variar las dosis de inicio desde los 4 hasta los 7mg/kg/día. Se ha comprobado que disminuye la gravedad en un 22% cuando se utiliza a dosis menores de 3mg/kg/día y un 40% cuando se utilizan dosis mayores de 4mg/kg/día. La eficacia aumenta con el

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

tiempo de utilización y se estima que tras 6- 8 semanas de tratamiento la severidad disminuye de un 55 a un 70%. En este estudio únicamente 3 pacientes no demostraron mejoría después del tratamiento pero estos se relacionaron con mala adherencia al tratamiento.

La eficacia de ciclosporina es similar en niños y adultos, aunque los niños muestran mejor tolerancia. Se pueden asociar corticoides e inhibidores de la calcineurina tópicos como tratamiento coadyuvante. Estos resultados refuerzan la recomendación de su uso como el inmunosupresor de elección para el manejo de dermatitis atópica severa ⁽⁷⁾.

Los efectos secundarios son dosis dependientes y mucho más frecuentes en adultos que en niños. Entre los mas habituales cabe destacar: síntomas gastrointestinales (40%), infecciones (13%), aumento de la creatinina >30% (11%), hipertensión (6%), cefalea, parestesias distales e hipertrichosis. Todos ellos suelen remitir tras el cese de la medicación y no se han registrado efectos adversos que comprometan la vida del paciente ⁽⁸⁾.

Las recomendaciones descritas por Harper ⁽²⁹⁾ y que son empleadas para tratar las complicaciones del uso de ciclosporina son la reducción del 25% de la dosis en las siguientes circunstancias:

- Aumento de la creatinina sérica entre el 30 y 50% en relación al basal, cuando no existe cambio en una toma repetida a la semana.
- Aumento de la creatinina sérica mayor al 50% del basal
- Evidencia de hipertensión, la cual es definida como aumento de la presión arterial sistólica en 2 mediciones en una semana; debiendo ser definida por los valores aprobados para la edad.
- Un aumento en las enzimas hepáticas de más del doble del límite superior para la edad, el aumento de la bilirrubina usualmente no es una causa de preocupación.

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

Si a pesar de esta medida, se falla en resolver la complicación en la siguiente visita, una reducción adicional del 25% de la dosis deberá ser realizada, y si esta anomalía no se resuelve en la cita de continuación inmediata, el tratamiento deberá suspenderse. Otras causas de suspensión que se han recomendado son debidas a falta de mejoría clínica significativa o mejoría insuficiente durante el tratamiento. Si existe infección grave bacteriana, viral o por hongo el tratamiento también debe ser suspendido. El aumento en la creatinina sérica es un efecto adverso conocido en los pacientes que reciben ciclosporina, teniendo una presentación entre 9.6% - , siendo significativa o que se correlaciona con nefrotoxicidad (> 30% de Cr sérica del basal) solo el 4% aproximadamente, y no siendo reportado en otros estudios.

A finales de 2010 se publica un estudio ⁽³⁰⁾ que valora la eficacia y seguridad a largo plazo de ciclosporina oral en pacientes con dermatitis atópica moderada-severa. Se incluyen 147 pacientes, niños y adultos, 61 de ellos en tratamiento con ciclosporina durante más de 6 meses. La dosis media de ciclosporina fue de 3 mg/kg/día y la duración media del tratamiento 18 meses. La dermatitis atópica se clasificó en extrínseca o intrínseca según la asociación o no con otras enfermedades atópicas, niveles de IgE elevados e IgE específica positiva. Se obtuvo una reducción del SCORAD estadísticamente significativa desde el primer mes de tratamiento tanto en niños como en adultos y tanto en las formas moderadas como severas de dermatitis atópica. Los niveles de IgE fueron significativamente menores tras el tratamiento. Observaron que la mejoría fue mucho mayor en los casos de dermatitis atópica extrínseca (asociada a otros signos de atopia, niveles elevados de IgE e IgE específica positiva). Entre las complicaciones observadas destacaban: hipertensión (7,6%), náuseas y dolor abdominal (4,9%), hipertrichosis (1,6%) y alteración del aclaramiento de creatinina (1,6%).

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

La explicación de este efecto inmunomodulador es que niveles bajos de ciclosporina aumentan la población tisular de linfocitos T reguladores ⁽³¹⁾, que son inmunomoduladores, en pacientes con dermatitis atópica. Así que no solo la inhibición de la activación de los linfocitos T que consiguen las dosis altas mejorarían la clínica, sino que serían ambos mecanismos los que contribuirían a mejorar la dermatitis atópica. El miedo a la disminución de la densidad mineral ósea en los tratamientos a largo plazo en población infantil queda resuelto tras la publicación de una revisión ⁽³²⁾ en la que se realizan densitometrías a 60 niños de edades comprendidas entre los 5 y 16 años con dermatitis atópica moderada-severa e historia de tratamientos previos con corticoides sistémicos y/o ciclosporina durante un periodo mínimo de 5 años. Los autores concluyen que no existe una mayor disminución de la densidad mineral ósea en el grupo tratado en comparación con la población general.

AZATIOPRINA

La azatioprina que ha demostrado en diferentes estudios ser un tratamiento efectivo y seguro a corto y largo plazo tanto en adultos como en niños. La seguridad es mucho mayor si realizamos la determinación de la enzima tiopuril metil transferasa ⁽³³⁾ que permite un mejor ajuste de dosis para conseguir una máxima eficacia minimizando los efectos adversos. La dosis de inicio se estima en 0,75-2,5 mg/kg/día con una dosis de mantenimiento de 0,7-1,5 mg/kg/día. El problema de la azatioprina es su demora en el inicio de la respuesta terapéutica, que se estima en unos 2 meses como mínimo con una media de 4 meses. Este hecho determina su uso como medicamento estabilizador involucrado en el control de las recidivas más que como fármaco de rescate.

MOFETIL MICOFENOLATO

El mofetil micofenolato es un inmunosupresor actualmente aceptado por la FDA para evitar el rechazo en el trasplante renal. Se considera un fármaco eficaz en el tratamiento de la dermatitis atópica moderada-severa, consiguiendo mejorías en

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

4-8 semanas con muy buen perfil de seguridad a largo plazo, mejor incluso que corticoides o ciclosporina. Para muchos es el fármaco recomendado en el tratamiento continuado de mantenimiento de la dermatitis atópica, pero esta afirmación no deja de ser una opinión de un grupo de expertos, pues no existen estudios que lo avalen. Entre sus efectos secundarios frecuentes destacan los síntomas gastrointestinales, pero gracias a la introducción de la molécula de mofetil micofenolato con recubrimiento entérico (ácido micofenólico) este efecto secundario se ha conseguido eliminar por completo manteniéndose la misma eficacia y seguridad ⁽³⁴⁾. El problema es su coste elevado, por lo que debería utilizarse solo en aquellos casos en los que aparezcan efectos adversos.

METOTREXATO

Dosis bajas de metotrexato han demostrado eficacia en el tratamiento de la dermatitis atópica moderada-severa sobre todo en pacientes adultos. En un estudio retrospectivo ⁽³⁵⁾ en el que tratan 20 adultos con dermatitis atópica moderada - severa con metotrexato 10-25 mg/semana durante un tiempo de seguimiento de 8 a 12 semanas, los autores observaron que el inicio del efecto comenzaba entre las 2-12 semanas. Comprobaron que el tratamiento fue más efectivo en los casos de dermatitis atópica de comienzo en la edad adulta en comparación con los de inicio en la infancia. En el 60% de los casos el SCORAD disminuyó significativamente, siendo esta respuesta moderada (26-50%) en un 15%, marcada (51-75%) en un 20% y excelente (76-100%) en un 25% de los casos. La experiencia en la dermatitis atópica infantil es más escasa en la literatura, sin embargo existen publicaciones que hablan de su eficacia y mejor tolerancia ⁽³⁶⁾.

III. ANTECEDENTES

El término “dermatitis atópica” fue acuñado por Wise y Sulzberger en 1933 y refleja la asociación entre la dermatitis atópica y otros trastornos atópicos, tales como el asma y la rinitis alérgica. El diagnóstico se basa en criterios clínicos como lo son los de Hanifin y Rajika publicados en 1980. En los años siguientes varias modificaciones dando lugar a diferentes publicaciones sobre nuevos criterios ⁽⁶⁾.

La gravedad de la enfermedad es evaluada por un sistema de puntuación basado en características clínicas objetivas y/o subjetivas. “Objetivo” en este contexto significa observado por un médico y “subjetivo” observado directamente por el paciente o cuidador. Actualmente hay cuatro sistemas de puntuación utilizados para medir la gravedad de la dermatitis atópica adecuados para recomendar su uso en ensayos clínicos y en la práctica diaria son: la medida del paciente orientada por eccema (POEMA) que es un sistema subjetivo. Los otros tres más objetivos son: Área de eccema y gravedad (EASI) y el marcador de gravedad para dermatitis atópica (SCORAD) seis aéreas y seis signos de dermatitis atópica grave (SASSAD).

El diagnóstico de la dermatitis atópica se basa en criterios, que se obtienen por una historia clínica completa y un examen físico correcto. El trabajo de diagnóstico se dirige a la identificación de los factores ambientales que pueden empeorar la enfermedad ⁽⁵⁾.

El manejo de la dermatitis atópica debe tener en cuenta la variabilidad sintomática individual de la enfermedad. La terapia básica se centra en el tratamiento tópico, la hidratación y evitar los factores desencadenantes específicos como inespecíficos. El tratamiento antiinflamatorio basado en corticoides tópicos e inhibidores tópicos de la calcineurina se utiliza para el

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

manejo de la exacerbación y para la terapia proactiva en casos seleccionados. El tratamiento inmunosupresor sistémico es una opción para los casos graves refractarios; como lo es la ciclosporina que en muchos países europeos es el tratamiento de primera línea en estos casos ⁽⁷⁾.

La ciclosporina es un fármaco inmunosupresor sistémico que actúa selectivamente sobre las células T. Debido a la fisiopatología de la dermatitis atópica implica células Th2 que se infiltran en lesiones agudas y las células Th1 en estadios crónicos, el mecanismo de acción de la ciclosporina puede inhibir estas células⁽⁸⁾.

Datos de ensayos clínicos controlados demuestran la eficacia de ciclosporina en dermatitis atópica. El área de superficie corporal, eritema, pérdida de sueño y el uso de esteroides se redujeron en comparación con placebo durante las primeras 8 semanas. Se recomienda una dosis diaria máxima de 5 mg/kg/día en dos dosis ya que por arriba de esta dosis se pueden presentar complicaciones como hipertensión y efectos nefrotóxicos, así mismo se recomienda una reducción de dosis de 0.5mg/kg/día cada 2 semanas, el cese de la terapia debe intentarse antes de cumplir los 2 años de tratamiento guiándose por la respuesta clínica y la tolerancia al fármaco ⁽³⁷⁾.

Debido a que la dermatitis atópica es una enfermedad multifactorial en el Hospital Infantil de México Federico Gómez se decide crear el 10 de enero de 2014 la clínica de dermatitis atópica grave para aquellos pacientes con falla en el tratamiento convencional tratados por el servicio de Dermatología y Alergias con el fin de acortar los tiempos de espera entre sus consultas y darles un servicio de calidad; por lo que los días martes de cada semana los servicios de Alergias, Dermatología, Nutrición y trabajo social se dan cita para atender a los pacientes con diagnóstico de Dermatitis atópica grave.

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

Durante la consulta toman peso, talla y los signos vitales; dentro de ellos la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial y temperatura; posteriormente toman fotografías de control y obtienen el índice de gravedad SCORAD; todos aquellos pacientes recalcitrantes a las terapias convencionales fueron candidatos a iniciar tratamiento con ciclosporina.

Para poder iniciar ciclosporina solicitan laboratorios (biometría hemática, química sanguínea, perfil de lípidos, pruebas de función renal, pruebas de función hepática, examen general de orina, coprológicos y IgE total), toman la presión arterial basal en dos ocasiones tomando en cuenta los valores para edad, sexo y talla, se sacan los criterios de Grimbacher y descartan un probable síndrome de hiperIgE.

Los pacientes en tratamiento con ciclosporina son evaluados con el siguiente régimen de consulta; a las dos semanas, a las 4 semanas a las seis semanas y posteriormente mensualmente. Se les realiza una historia clínica completa de donde se recabaron los datos utilizados en este estudio.

En cada consulta

Se solicitan niveles de ciclosporina y creatinina

Se toman signos vitales

Se toman fotografías del paciente para control de la evolución clínica

Se obtiene la escala de gravedad (SCORAD)

Se obtiene la encuesta de calidad de vida del paciente

Se ajusta la dosis de ciclosporina de acuerdo a evolución.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La dermatitis atópica grave se refiere a la presencia generalizada de lesiones recurrentes y ecematosas que interfieren significativamente con las actividades diarias y la calidad de vida del niño afectado y su familia. La mayoría de los pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica grave son refractarios al tratamiento de primera línea: aplicación de corticoides en áreas afectadas junto con emoliente en toda la piel; por lo que las terapias de elección son los inmunosupresores sistémicos como lo son ciclosporina, metotrexato, azatioprina y micofenolato, así como la terapia con luz ultravioleta de banda estrecha los cuales han demostrado ser una opción segura y eficaz en niños con dermatitis atópica severa y puede llevar a una mejoría clínica sostenida

La ciclosporina se ha utilizado clásicamente como rescate en el tratamiento de la dermatitis atópica recalcitrante, desarrollando un papel similar al de los corticoides. Debido a que tiene resultados a corto plazo, en las guías internacionales se ha propuesto como el inmunosupresor de elección. Existen recientes trabajos sobre el uso de ciclosporina en pacientes con dermatitis atópica grave pero ninguno realizado en México. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez desde hace un año se utiliza ciclosporina como tratamiento de dermatitis atópica grave recalcitrante a otras terapias por lo que sería importante reportar los resultados obtenidos hasta el momento.

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características demográficas, clínicas, evolución clínica y eventos adversos de los pacientes con dermatitis atópica grave en tratamiento con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 mayo 2015?

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

VI. JUSTIFICACIÓN

- En la actualidad el 20% de los niños se ven afectados por dermatitis atópica.
- El Hospital Infantil de México Federico Gómez es un centro de referencia de niños con dermatitis atópica grave con gran repercusión en su calidad de vida y en la economía de su familia
- De acuerdo a las guías de tratamiento de dermatitis atópica grave la ciclosporina es un fármaco seguro, efectivo, con buenos resultados a corto plazo y utilizado como primera línea para pacientes recalcitrantes a terapia tópica.
- La dermatitis atópica grave teniendo una etiología diversa requiere de un equipo multidisciplinario para su tratamiento; motivo por el cual se decide crear la clínica de dermatitis atópica grave el 10 de enero de 2014, con apoyo de los servicios de dermatología, alergias, nutrición y trabajo social.
- Hace un 1 año del inicio de la clínica de dermatitis atópica grave, por lo que es importante revisar los resultados clínicos obtenidos con el uso de ciclosporina, haciendo una revisión de los expedientes. Esto permitirá establecer pautas para el diagnóstico y tratamiento de éstos pacientes.

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

VII. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Describir las características de los pacientes con dermatitis atópica grave en tratamiento con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 mayo 2015

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Describir las características demográficas de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez
- Describir las características clínicas de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Describir gravedad de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez mediante el índice SCORAD
- Describir la evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez
- Describir los eventos adversos en los pacientes tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Describir los cambios en la calidad de vida de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

VIII. METODOLOGÍA

A. DISEÑO DE ESTUDIO:

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y transversal.

B. UNIVERSO DE ESTUDIO:

Pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica grave en tratamiento con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre el 10 de enero 2014 al 30 de mayo 2015.

C. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se revisaron los 39 expedientes de los pacientes que conforman la clínica de dermatitis atópica grave de los cuales 19 pacientes hasta el momento se encuentran en tratamiento con ciclosporina.

D. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica grave en tratamiento con ciclosporina
- Valoración objetiva de gravedad (SCORAD > 40)
- Género masculino o femenino
- Mayores a 1 año
- Falla del tratamiento convencional

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

E. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica grave que no se encuentren en tratamiento con ciclosporina

F. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Que no se cuente con la información necesaria en el expediente clínico
- Pacientes que perdieron seguimiento y no acudieron a una segunda visita.

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se recolectó la información en una base de datos y se analizó con el programa estadístico SPSS versión 17. Se presentaron medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo al tipo de variable.

X. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Es un estudio retrospectivo. Se revisó únicamente la información de los pacientes en los expedientes, y se cuidó la confidencialidad de los mismos.

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

XI. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	CONCEPTUAL	OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
EDAD	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta la primera consulta	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta la primera consulta en años.	Cuantitativa continua	Años
SEXO	Características fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer.	Características fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer.	Cualitativa Dicotómica	Femenino Masculino
RESIDENCIA	Lugar en el que se vive al momento de la primera consulta	Lugar en el que se vive al momento de la primera consulta	Cualitativa, politómica	Cada estado de la República Mexicana
ANTECEDENTE DE ALERGIA	Diagnóstico de atopia en paciente	Diagnóstico de atopia en paciente (alergia alimentaria, rinitis alérgica ó asma)	Cualitativa, dicotómica	Presente Ausente
ANTECEDENTE DERMATOLÓGICO	Diagnóstico de enfermedad en la piel además de la dermatitis atópica	Diagnóstico de enfermedad en la piel además de la dermatitis atópica	Cualitativa, dicotómica	Presente Ausente
ANTECEDENTE DE DEPRESIÓN	Diagnóstico de depresión previo al inicio de la ciclosporina	Diagnóstico de depresión previo al inicio de la ciclosporina	Cualitativa, dicotómica	Presente Ausente
FOTOTIPO	Es la capacidad de la piel para asimilar la radiación solar.	Es la capacidad de la piel para asimilar la radiación solar, se tomará en cuenta de acuerdo a la clasificación de Fitzpatrick	Cualitativa politómica	De I a VI
EDAD DE INICIO DE LA DERMATITIS ATÓPICA	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el inicio de las primeras manifestaciones clínicas de la dermatitis atópica	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el inicio de las primeras manifestaciones clínicas de la dermatitis atópica	Cuantitativa continua	Años
EMOLIENTE	Si el paciente utiliza constantemente emoliente desde el inicio del	Si el paciente utiliza constantemente emoliente desde el inicio del	Cualitativa, dicotómica	Si No

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

INMUNOMODULADOR 2 MESES PREVIOS	diagnóstico Si el paciente utilizo algún inmunomodulador sistémico 2 meses previo al inicio de ciclosporina	diagnóstico Si el paciente utilizo algún inmunomodulador sistémico 2 meses previo al inicio de ciclosporina	Cualitativa, politómica	Metotrexate Azatiprina Micofenolato Talidomida
ANTIBIÓTICO SISTÉMICO PREVIO	Si el paciente utilizo algún antibiótico 2 meses previo al inicio de ciclosporina	Si el paciente utilizo algún antibiótico 2 meses previo al inicio de ciclosporina	Cualitativa, dicotómica	Si No
CORTICOESTEROIDE 2 MESES PREVIO	Si el paciente utilizo algún esteroide sistémico previo al inicio de ciclosporina	Si el paciente utilizo algún esteroide sistémico previo al inicio de ciclosporina	Cualitativa, dicotómica	SI No
TRATAMIENTO TÓPICO 2 MESES PREVIO	Si el paciente utilizó algún tratamiento tópico dos meses previo al inicio de la ciclosporina	Si el paciente utilizó algún tratamiento tópico dos meses previo al inicio de la ciclosporina (esteroides o inhibidor de la calcineurina)	Cualitativa, dicotómica	SI NO
DOSIS DE CICLOSPORINA	Cantidad de medicamento recetada en cada visita por kilogramo de peso al día	Cantidad de medicamento recetada en cada visita por kilogramo de peso al día	Cuantitativa continua	mg/kg/día
INTENSIDAD	Puntaje del 0 -3 dado a las manifestaciones clínicas evaluadas por el índice SCORAD	Puntaje del 0 -3 dado a las manifestaciones clínicas evaluadas por el índice SCORAD	Cuantitativa ordinal	0 = Ausente 1= Leve 2= Moderado 3= Grave
ÍNDICE SCORAD	Puntuación de gravedad de la dermatitis atópica. Anexo 2	Puntuación de gravedad de la dermatitis atópica.	Cuantitativa continua	Puntaje del 0 al 103
SCORAD OBJETIVO	Puntuación de gravedad de la dermatitis atópica. Únicamente evalúa la extensión del área afectada y la intensidad de las manifestaciones clínicas	Puntuación de gravedad de la dermatitis atópica. Únicamente evalúa la extensión del área afectada y la intensidad de las manifestaciones clínicas	Cuantitativa continua	Puntaje del 0 - 83
EFFECTOS ADVERSOS	Reacción nociva o	Reacción nociva	Cualitativa,	Cefalea

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

	no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis habitualmente utilizadas en la especie humana.	o no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis habitualmente utilizadas en la especie humana	politémica	Nauseas Dolor abdominal Hipertricosis Mialgias Artritis
CREATININA	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina	Cuantitativa continua	mg/dl
TENSIÓN ARTERIAL	Fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias	Fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias	Cuantitativa continua	mmHg
CALIDAD DE VIDA	Bienestar físico, social y emocional. Evaluado por el cuestionario cDLQI. La puntuación final va de 0 (mínimo impacto sobre la calidad de vida) a 30 puntos (máximo impacto sobre la calidad de vida). Anexo 3	Registro de dato en el expediente clínico	<u>Cuantitativa ordinal</u>	La puntuación cDLQI se categorizo en 5 grupos 0 – 1 puntos sin afección 2 – 5 puntos con efecto mínimo sobre la calidad de vida 6 – 10 con efecto moderado 11 – 20 con efecto muy importante 21 – 30 con efecto extremadamente importante

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

XII. RESULTADOS

Se revisaron los 39 expedientes de los pacientes que conforman la clínica de dermatitis atópica entre enero 2014 a mayo 2015; de los cuales se excluyeron 51% (n=20) ya que el 10% (n=2) se encuentran en tratamiento con metotrexate y el 46% (n=18) se encuentran en tratamiento con esteroide sistémico; obteniendo 19 pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica grave en tratamiento con ciclosporina, eliminándose un paciente ya que no acudió a su siguiente visita. De estos 18 pacientes 50% (n= 9) eran mujeres y el 50% (n=9) eran varones. La edad de los pacientes estaba comprendida entre 1 año 8 meses a 15 años 7 meses con un promedio de edad de 7 años 8 meses \pm 4 años 2 meses. La mayoría de nuestros pacientes eran residentes del Estado de México 50% (n=9), seguido de 27% (n=5) del Distrito Federal, 11% (n=2) de Morelos, 5.5% (n=1) de Michoacán y 5.5% (n=1) de Veracruz.

Tabla 3. Distribución de los pacientes con DA grave de acuerdo a la puntuación de SCORAD, sexo y edad de inicio de ciclosporina.

Número de paciente	Puntuación SCORAD	Sexo	Edad de inicio de ciclosporina
1	85.5	Femenino	11.8
2	92.5	Femenino	5.8
3	49.6	Femenino	4.3
4	85	Masculino	6.6
5	62.5	Femenino	9.1
6	74.6	Masculino	8.4
7	45.9	Femenino	7.4
8	48.2	Masculino	2.3
9	58.5	Masculino	14
10	51	Femenino	10
11	75.5	Femenino	4.1
12	49.6	Femenino	5.2
13	40	Masculino	13.7
14	46.3	Masculino	2.9
15	81	Femenino	5.3
16	51.2	Masculino	13.4
17	74	Masculino	15.7
18	92.5	Masculino	7.5

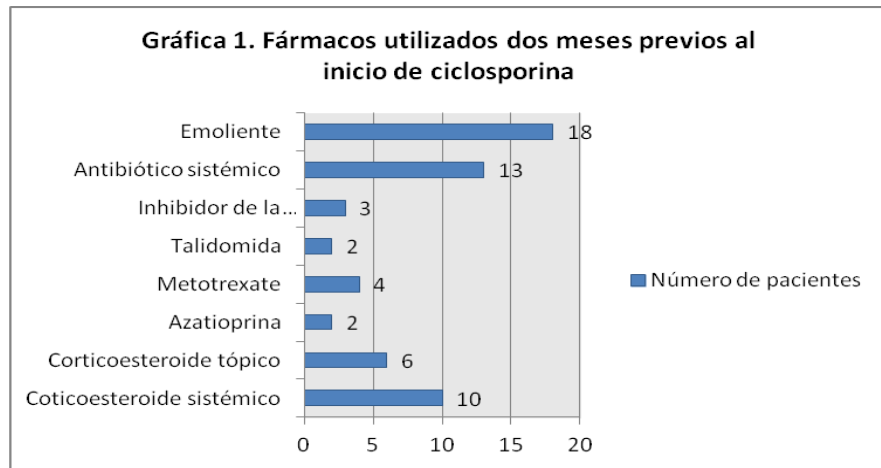
Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

Al inicio del tratamiento la puntuación del índice SCORAD más alto fue 92.5 y el más bajo fue de 40 con un promedio de 61.2 ± 16.9 . El fototipo más frecuente presentado en nuestra población de estudio fue el III en un 89% (n=16) mientras que el fototipo IV se presentó en un 11% (n=2).

Dentro de los antecedentes de importancia la mayoría presentaba algún antecedente de atopia; alergia alimentaria 50% (n=9) y rinitis alérgica 16.7% (n=3), ninguno de los pacientes presentó antecedente de una patología dermatológica agregada; así mismo solo 22.2% (n=4) al inicio del tratamiento tenía diagnóstico de depresión.

La edad media de inicio de la dermatitis atópica fue de 18.9 ± 21.3 meses, el 55% (n=10) presentó dermatitis atópica antes de los 6 meses, 61% (n=11) antes del año de edad y el 94%(n=17) antes de los 5 años de edad, con un promedio de duración de las exacerbaciones clínicas de 58.8 días ± 66.6 . El 72.2% (n=13) de nuestros pacientes utilizó un antibiótico sistémico previo al inicio de ciclosporina, 55% (n=10) utilizó un corticoide sistémico dos meses previos al inicio de ciclosporina y un 44 % (n=8) utilizó un inmunosupresor siendo el más utilizado metotrexate 22.2% (n=4). Dentro de la terapia tópica el 100% aseguró tener adecuado apego al emoliente y medidas del cuidado de la piel; el 33.3% (n=6) utilizaba dos meses previo al inicio de ciclosporina un corticoide tópico y solo un 16.7% (n=3) algún inhibidor de calcineurina (Gráfica 1)

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015



La dosis de ciclosporina al inicio del tratamiento osciló en un rango de 3.3 a 5.4mgkgdía con una media de 4.4mgkgdía \pm 0.57 mgkgdía. Durante el seguimiento la dosis máxima empleada es 10mgkgdía y mínima de 2mgkgdía con una media de 5.09 mgkgdía \pm 1.01 mgkgdía.

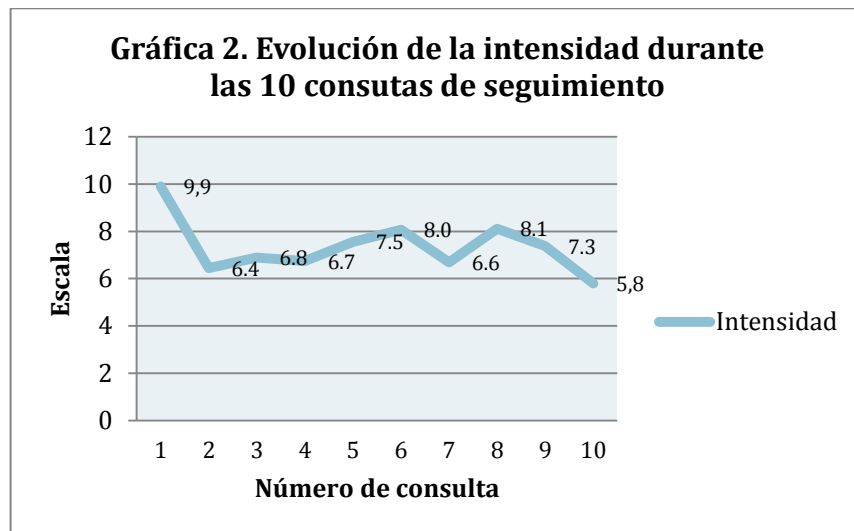
Todos los pacientes acudieron un mínimo de dos consultas y un máximo de 10; como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Distribución de los pacientes durante las 10 consultas de seguimiento.

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

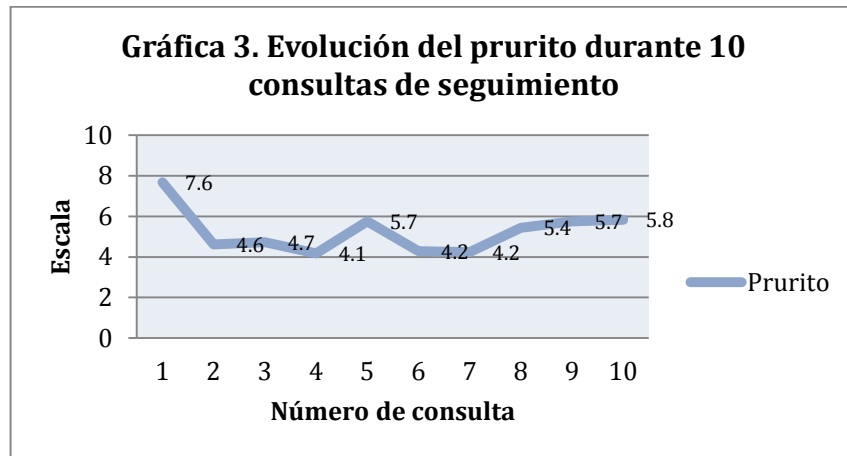
Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

La intensidad de las manifestaciones clínicas en base al índice SCORAD (eritema, edema/oscuramiento, edema/pápulas, lloroso/costras, excoriaciones, liquenificación/prurigo y xerosis), disminuyó en un 36% en la siguiente evaluación a las dos semanas. El promedio de inicio de intensidad fue de 9.9 ± 2.9 y al final de la décima consulta de 5.8 ± 4.2 disminuyendo un 41.5%. (Gráfica 2)

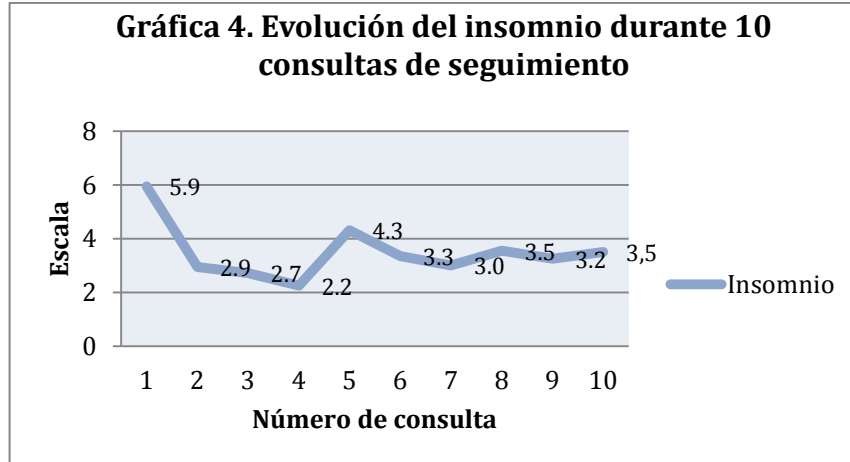


Se evaluaron los síntomas subjetivos (prurito e insomnio) al inicio del tratamiento con ciclosporina obteniendo un promedio en relación al prurito de 7.68 ± 2.3 con una disminución en la segunda consulta del 40% y al final de la décima consulta del la calificación promedio manifestada por los pacientes fue de 5.83 ± 3.9 mostrando una disminución de 24% (Gráfica 3).

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

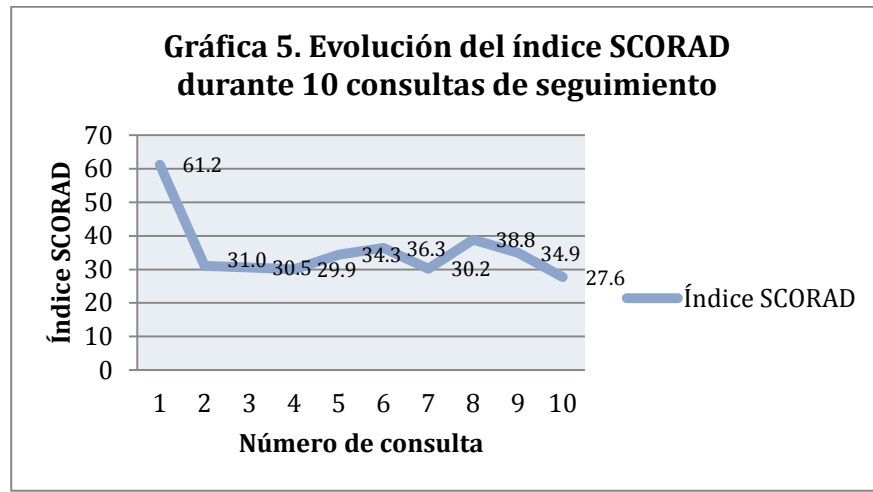


El insomnio, en promedio se evaluó en 5.95 ± 3.5 al inicio de la terapia con ciclosporina disminuyendo para la segunda consulta un 50.3% y a la décima consulta los pacientes evaluaron el insomnio en 3.5 ± 4.4 disminuyendo un total de 58.8% al finalizar el seguimiento (Gráfica 4).

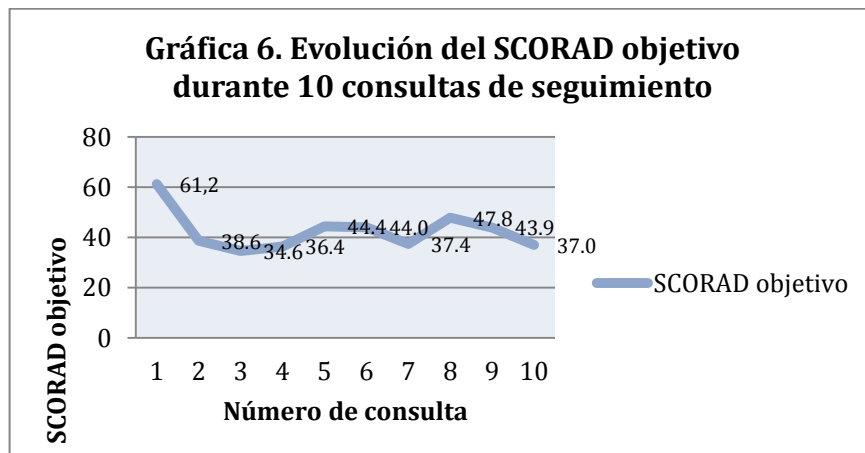


La media del índice SCORAD más alto en nuestros pacientes fue en la primera consulta siendo de 61.21 ± 16.97 , disminuyendo un 54.7% en la visita 10, con una media 27.68 ± 21.4 ; podemos observar que se presentó un incremento del SCORAD en un 5.81% en la consulta 6 y del 28.6% en la consulta 8 con respecto a la visita previa (Gráfica 5).

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015



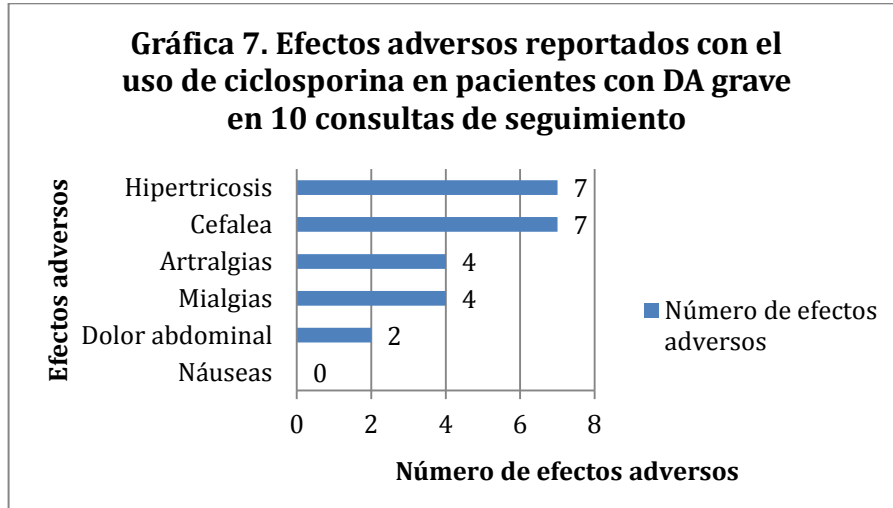
En cuanto al SCORAD objetivo el promedio más alto fue de 61.2 ± 16.97 mientras que el más bajo fue de 37.01 ± 29.96 en la consulta 10 lo que nos refleja una disminución del 39.5% al final del seguimiento (Gráfica 6).



Los efectos adversos presentados en nuestra serie de pacientes fueron 24, de los cuales los más frecuentes fueron la hipertricosis y cefalea en un 29% (n=7) cada uno, seguidos por mialgias y artralgias en un 17% (n=4) cada uno; así mismo ningún paciente presentó náuseas. La creatinina presentó un promedio al inicio del seguimiento de $0.5 \text{ mg/dl} \pm 0.14 \text{ mg/dl}$ y en la visita 10 de $0.6 \text{ mg/dl} \pm 0.19$

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

mg/dl. La tensión arterial media inicial fue de 91/61 mmHg \pm 10/43 mmHg/dl, y al final del tratamiento 90/75mmHg \pm 17/25 mmHg.



La calidad de vida en la visita 1 presento un puntaje promedio de 17.43 \pm 7.5 y al final del seguimiento de 9.79 \pm 9.1, reduciéndose el 7.6 puntos. En tabla 5 se analizan las puntuaciones del cuestionario de calidad de vida cDLQI según las categorías preestablecidas para definir la afectación de la enfermedad en la vida de los paciente.

Tabla 5. Evaluación de las puntuaciones obtenidas en el cuestionario de calidad de vida cDLQI

Categorías	Calidad de vida inicial		Calidad de vida final	
	Puntaje total	Porcentaje	Puntaje total	Porcentaje
Sin afección	0	0 %	3	16.6%
Efecto mínimo sobre la calidad de vida	2	11.1 %	7	38.8%
Efecto moderado sobre la calidad de vida	6	33.3 %	2	11.1%
Efecto muy importante en la calidad de vida	4	22.2%	3	16.6%
Efecto extremadamente importante sobre la calidad de vida	6	33.3%	3	16.6%

Podemos encontrar en el anexo 4 el expediente iconográfico de dos pacientes.

XIII. DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos y como se menciona en la literatura no hay diferencia en relación al género ⁽³⁰⁾; en nuestro estudio el 50% de nuestra población fueron mujeres y 50% varones. Dentro de los antecedentes el 50% presentaba alergia alimentaria habiendo reportes que alrededor del 35% de los niños con dermatitis atópica moderada a grave presentan positividad para IgE específica frente a alguna proteína alimentaria ^(16, 38,39), llama la atención que ninguno de nuestros pacientes tenía diagnóstico de asma ya que se reporta que el antecedente de asma se puede presentar hasta en un 48% ⁽³⁷⁾.

La edad de inicio de la dermatitis atópica en nuestra población fue 55% antes de los 6 meses de edad, 61% antes del año de edad con una media de 1 año 6 meses. En la literatura mundial se reporta que el 45% de los pacientes con dermatitis atópica inician las manifestaciones clínicas durante los primeros 6 meses de vida, en el 60% durante el primer año y en más del 85% antes de los 5 años de vida ⁽³⁾.

Un meta-análisis publicado en el 2007 menciona que la ciclosporina consigue una respuesta dosis dependiente muy rápida, en menos de 2 semanas, pudiendo variar las dosis de inicio desde los 4 hasta los 7mgkgdía ⁽⁸⁾. En nuestro estudio la dosis de ciclosporina al inicio del tratamiento osciló entre 3.3 a 5.4 mgkgdía con una media de 4.4 mgkgdía esta dosis es similar a la utilizada en el estudio de Harper et al. ⁽²⁹⁾ La intensidad de manifestaciones clínicas disminuyó en un 36% en menos de dos semanas, mejoría que corresponde con el meta-análisis publicado en el 2007; se tuvieron incrementos en la quinta consulta de un 10% así como en la consulta 6 y 8 del 6.7% y del 17% respectivamente en comparación a la consulta previa; estos incrementos se relacionaron con incumplimiento en la dieta de restricción y mal apego al tratamiento ya que cuatro

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

pacientes admitieron dosis faltantes durante esas semanas; aunque es importante mencionar que al final del seguimiento la intensidad de las manifestaciones disminuyó en un 41.5% de una media de 9.9 ± 2.9 en la primera visita a 5.8 ± 4.2 en la decima visita lo que nos traduce una disminución de 4.1 puntos en la intensidad. En la literatura se menciona que ciclosporina disminuye la gravedad en un 22% cuando se utiliza a dosis menores de 3mg/kg/día y un 40% cuando se utilizan dosis mayores de 4mg/kg/día. La eficacia aumenta con el tiempo de utilización y se estima que tras 6- 8 semanas de tratamiento la severidad disminuye de un 55 a un 70% ⁽⁸⁾, en nuestro estudio se utilizó una dosis media de 5.09 mg/kg/día ± 1.01 mg/kg/día durante el seguimiento con lo que se presentó una mejoría del 41.5 % en las manifestaciones clínicas.

El prurito disminuyó un 40% a las dos semanas de haber iniciado la ciclosporina, los pacientes reportaban un puntaje promedio en la primera visita de 7.68 ± 2.3 y en la decima visita de 5.83 ± 3.9 con una disminución del 24% (1.8 puntos) aunque existen reportes en la literatura mejoría en relación al prurito del 45% con significancia estadística $p= 0.0013$ ⁽⁴⁰⁾. En nuestro estudio se evaluó el comportamiento de las alteraciones del sueño de los pacientes con dermatitis atópica, en promedio los pacientes lo evaluaron en 5.95 ± 3.5 al inicio de la terapia con ciclosporina disminuyendo al final del seguimiento a 3.5 ± 4.4 un 58.8% observando una notable mejoría incluso mayor al prurito, en la literatura no se encontró una evaluación de este sintoma que interviene drásticamente en la calidad de vida de nuestros pacientes.

La gravedad de la dermatitis atópica mejoró en dos semanas en base al índice SCORAD que disminuyó en un 50% en la visita dos; de esta manera nuestro estudio apoya lo que se menciona en la literatura mundial la ciclosporina es un inmunosupresor de acción rápida para pacientes con dermatitis atópica grave constituyendo el fármaco de primera línea para casos graves y recalcitrantes ⁽⁴⁰⁾. La media del índice SCORAD más alto en nuestros pacientes fue en la primera

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

consulta de 61.21 ± 16.97 y en la visita 10 el SCORAD promedio fue 27.68 ± 21.4 disminuyendo un 54.7% (33.5 puntos); estos resultados son comparables con los obtenidos en otras publicaciones como la de Haw en donde el manejo con ciclosporina fue eficaz con resultados estadísticamente significativos posterior a 6 meses; los pacientes iniciaron con puntuaciones medias de 34.1 ± 11.2 al inicio del estudio y después de 6 meses de tratamiento de 11.4 ± 10.7 . Durante el seguimiento de nuestros pacientes se observa un incremento del SCORAD de 5.81% en la consulta 6 y del 28.6% en la consulta 8 con respecto a la visita previa relacionado con las dosis faltantes que se admitieron por cuatro pacientes y el mal apego a la dieta de restricción, aunque sería importante en la evaluación de nuestros pacientes contabilizar las dosis faltantes por parte de los pacientes para tener estricto control en las recaídas. Estas recaídas nos hace pensar que las manifestaciones se pueden presentar al poco tiempo de suspender el tratamiento por lo que sería importante dar seguimiento a nuestros pacientes a largo plazo y reportar los resultados, en el estudio de Haw et al. ⁽³⁰⁾ el 95% presentó una remisión prolongada de la dermatitis atópica aunque todos en algún momento recayeron mientras que un estudio realizado en Corea dieron tratamiento únicamente por 4 semanas con ciclosporina y a las 6 semanas el 80% había recaído; concluyendo que la remisión está relacionada con la terapia a largo plazo de ciclosporina ⁽⁴¹⁾.

En relación al SCORAD objetivo el promedio más alto fue de 61.2 ± 16.97 mientras que el más bajo fue de 37.01 ± 29.96 en la consulta 10 lo que nos refleja una disminución del 39.5% (24.19 puntos) al final del seguimiento. En un estudio se evaluó el SCORAD objetivo con una puntuación media al inicio del estudio de 33.1 ± 10.49 y al final del estudio de 12.2 ± 10.5 mostrando una reducción de 20.9 puntos muy similar a nuestros resultados ⁽³⁰⁾.

Los eventos adversos presentados en nuestro estudio fueron 24 en total, presentándose hipertrichosis en un 29%, cefalea 29%, mialgias 17%, artralgias

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

17% y dolor abdominal en un 8%. No se presentó ningún evento de hipertensión, la tensión arterial media al inicio de la terapia fue de 91/61 mmHg \pm 10/43 mmg/dl, y al final del tratamiento 90/75mmHg \pm 17/25 mmHg. En comparación con nuestro estudio en el estudio de Haw et al. el efecto adverso más común fue hipertensión en un 7.6%, náusea y dolor abdominal 4.9% e hipertricosis en 1.6% ningún paciente presentó mialgias, artralgias ni cefalea, así mismo se hace referencia que la hipertricosis del paciente mejoro al suspender el tratamiento. En el estudio de Koppelhus et al. el efecto adverso más común fue la cefalea seguido por hipertrofia gingival y dolor abdominal ⁽⁴⁰⁾. La creatinina se evaluó durante las consultas encontrando una media al inicio de 0.5 mg/dl \pm 0.14mg/dl y en la visita 10 de 0.6mg/dl \pm 0.19 mg/dl sin encontrar significancia antes y después del tratamiento al igual que en el estudio de Haw et al. donde el promedio de creatinina al inicio del seguimiento fue de 0.85 \pm 16mg/l y al final del estudio de 0.79 \pm 0.26mg/l sin tener significancia estadística.

Se evaluó la calidad de vida en 5 categorías encontrando que al inicio del tratamiento todos los pacientes estudiados se encontraban afectados en diferentes grados; un 33.3% de nuestros pacientes se encontraban extremadamente afectados en su calidad de vida y al final del seguimiento 16.6% ya no estaban afectados y solo un 16.6% se encontraban extremadamente afectados. Estos resultados confirman los datos obtenidos en estudios previos, en los que se había hallado una correlación positiva y estadísticamente significativa entre la severidad de la dermatitis atópica y la puntuación de la cDLQI ⁽²⁷⁾.

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

XIV. CONCLUSIONES

La dermatitis atópica es una enfermedad crónica caracterizada por un prurito intenso y xerosis. La edad de inicio de la dermatitis atópica en nuestro hospital fue de fue 55% antes de los 6 meses de edad, 61% antes del año de edad con una media de 1 año 6 meses sin presentar diferencia en género. Los antecedentes de atopia se pueden presentar hasta en un 50% de los casos siendo las alergias alimentarias una de las asociaciones más frecuentes.

Con este estudio concluimos que ciclosporina es un inmunosupresor con buenos resultados a corto plazo a dosis de 5 mg/kg/día para pacientes con dermatitis atópica grave recalcitrantes al tratamiento; presentando una mejoría hasta del 40% en el índice de gravedad SCORAD en dos semanas. La intensidad de manifestaciones clínicas (eritema, edema/oscurecimiento, edema/pápulas, lloroso/costras, excoriaciones, liquenificación/prurigo y xerosis) y la sintomatología se logra reducir en poco tiempo, encontrando que el insomnio fue el que mejores resultados obtuvo con una disminución hasta del 58.8%.

La calidad de vida de los pacientes mejoró en diferentes grados corroborando que existe una correlación positiva entre la severidad de la dermatitis atópica y la puntuación en la escala de calidad de vida. Los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea, hipertrichosis y dolor abdominal sin encontrar elevaciones estadísticamente significativas en la tensión arterial y la creatinina.

Sería importante continuar estudios a largo plazo con ciclosporina y así mismo evaluar los resultados al suspender el fármaco.

XV. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

En este estudio solo se evaluó la evolución clínica de los paciente ya que todos nuestros pacientes continúan en tratamiento con ciclosporina siendo estos resultados únicamente preliminares, aunado a esto al ser un estudio retrospectivo no se logró obtener el número de días en que los pacientes con mal apego al tratamiento suspendieron algunas dosis y de esta manera llevar un control estricto de las recaídas. Sería importante continuar el seguimiento de estos pacientes a largo plazo y reportar nuestra experiencia.

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

XVI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fecha	2014					2015					
	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN
Selección y entrega de tema de tesis											
Búsqueda de Bibliografía											
Marco teórico, Antecedentes, Objetivos											
Realizar base de datos											
Captura de información											
Análisis de resultados de resultados											
Escritura de tesis											
Entrega de tesis											

XVII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garnacho S. et al. Atopic Dermatitis: Update and proposed management algorithm. *Actas Dermosifiliográficas*. 2013; 104(1): 4 – 16.
2. Wolter S. et al. Atopic Dermatitis. *Pediatr Clin N Am*. 2014; 61: 241 -260.
3. Bieber T. et al. Atopic Dermatitis. *The new England Journal of Medicine*. 2008; 358: 1483 – 1494.
4. Tollefson M. et al. Atopic Dermatitis: Skin –Directed Management. *Pediatrics* 2014; (134) 6:1735 – 1743.
5. Tan A. et al. Management of Severe Atopic Dermatitis in Children. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2012; 11 (10): 1158 – 1165.
6. Devilles A. et al. Diagnostic Work- up and treatment of severe and refractory atopic dermatitis. Erasmus University Rotterdam. 2009
7. Sibbald C. et al. Retrospective Review of relapse after systemic cyclosporine in children with atopic dermatitis. *Pediatric Dermatology* 2015; 1 (32): 36-40
8. Schmitt J. et al. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta- analysis. *JEADV*. 2007: 21: 606 – 619.
9. Baena C. et al. Allergic diseases in children in South America. *ACI international* 2000; (Supl 1): 35 – 38.
10. Rodríguez A. et al. Prevalencia de dermatitis atópica en niños de seis a catorce años de edad en Morelia, Michoacan. *Revista Alergia México*. 2007; 54 (1): 20 – 3.
11. Eichenfield LF. Et al. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49: 1088 – 95.
12. Homey B et al. Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118: 178 – 89.

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

13. Forrest S. et al. Identifying genes predisposing to atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: 1066 -70.
14. Leung Dy. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2003; 361: 151- 60.
15. Elias PM et al. "Outside-to-inside" pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J invest Dermatol.* 2008; 128: 1067-70
16. Taieb A. Hypothesis: from epidermal barrier dysfunction to atopic disorders. *Contact Dermatitis.* 1999; 41:177 – 80.
17. Akdis D. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of allergology and clinical immunology. 2006; 118: 152 – 69.
18. Ricci G. et al. Long- term follow up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55:765 – 71
19. Flohr C. et al. Atopic dermatitis and the <<hygiene hypothesis>>: too clean to be true? *Br J dermatol.* 2005; 152: 202 – 16.
20. Sánchez S. Dermatitis atópica. *Medicine.* 2010; 10(48): 3178 – 84.
21. Williams HC. Et al. The UK working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1994; 131: 406 – 16
22. Kanwar AJ. Et al. Comparative efficacy of Hanifin and Rajka's criteria and the UK working party's diagnostic criteria in diagnosis of atopic dermatitis in a hospital setting in North India. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20: 853-9
23. Johnke H. et al. A comparison between criteria for diagnosing atopic eczema in infants. *Br J Dermatol.* 2005; 153:352 – 8.
24. Holm EA, Wulf Hc. Life quality assessment among patients with atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2006; 154:719 – 25.
25. Mateos M. Guía de tratamiento de la dermatitis atópica en el niño. 2da edición. Madrid 2011.

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

26. Moore K. et al. Instrumental assessment of atopic eczema: validation of transepidermal water loss, stratum corneum hydration, erythema, scaling, and edema. 2006; 154: 514 – 8
27. Sánchez P. et al. Impacto de la calidad de vida relacionada con la salud en población pediátrica y adulta española con dermatitis atópica. Estudio PSEDA. 2012; 104 (1): 44 – 52.
28. Saakshi Khattri M. et al. Cyclosporine in patients with atopic dermatitis modulates activated inflammatory pathways and reverses epidermal pathology. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. 2014; 133 (6): 1626 – 33.
29. Harper JL. Et al. Cyclosporine for atopic dermatitis in children. Dermatology 2001; 203: 3 -6.
30. Haw S. et al. The efficacy and safety of long- term oral cyclosporine treatment for patients with atopic dermatitis. Ann Dermatol. 2010; 22: 9 -15.
31. Brandt C. et al. Low-dose cyclosporine a therapy increases the regulatory T cell population in patients with atopic dermatitis. Allergy. 2009; 64: 1588 – 96.
32. Van Velsen SG. Et al. Bone mineral density in children with moderate to severe atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2010; 63: 824 – 31.
33. Hughes R. et al. Further experience of using azathioprine in the treatment of severe atopic dermatitis. Clin Exp Dermatol. 2008; 33: 710 - 1.
34. Van Velsen SG. Et al. First experience with enteric – coated mycophenolate sodium in severe recalcitrant adult atopic dermatitis: an open label study. Br J Dermatol. 2009; 160: 687- 91.
35. Weatherhead sc et al. An open label dose ranging study of methotrexate for moderate to severe adult atopic eczema. Br J Dermatol. 2007; 156: 346 – 51.
36. Simon D. et al. Systemic therapy of atopic dermatitis in children and adults. Curr Probl Dermatol. 2011; 23:399 – 402.

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

37. Lee S. et al. Cyclosporin in the treatment of severe atopic dermatitis: A retrospective Study. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33:311 -3.
38. Rojas R. et al. Relación entre dermatitis atópica y alergia alimentaria. *Revista chilena de pediatría*. 2013; 28 (4).
39. Worth A. et al. Food allergy and atopic eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 40:1 1439 – 41.
40. Koppelhus U. et al. Cyclosporine and extracorporeal photopheresis are equipotent in treating severe atopic dermatitis: a randomized cross – over study comparing two efficient treatment modalities. 2014; 22 (1): 1 - 6.
41. Lee SW. et al. The effect of cyclosporine in the treatment of childhood atopic dermatitis. *Korean J Dermatol* 2000; 38:466 – 471.

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

XVIII. ANEXOS

ANEXO 1
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
CLÍNICA DE DERMATITIS ATÓPICA GRAVE

Número de consulta: _

NOMBRE: _____
RESIDENCIA: _____
TENSIÓN ARTERIAL: _____

EDAD : _____
SEXO: _____
PESO: _____

1. Antecedente de alergia
 - A. Ausente
 - B. Rinitis alérgica
 - C. Alergia alimentaria
 - D. Asma
 - E. Otra: _____
2. Antecedente dermatológico (además de la dermatitis atópica)
 - A. Presente
 - B. Ausente
3. Antecedente de depresión
 - A. Ausente
 - B. Presente
4. Fototipo (según la escala de Fitzpatrick): _____
5. Edad de inicio de la dermatitis atópica: _____ años _____ meses
6. ¿Utiliza emoliente varias veces al día desde el diagnóstico? _____ ¿cuál? _____
7. ¿Ha utilizado algún inmunomodulador sistémico en los dos meses previos?
8. ¿Ha utilizado algún esteroide sistémico en los dos meses previos?
9. ¿Ha utilizado algún antibiótico sistémico en los dos meses previos?
10. ¿Ha utilizado algún tratamiento tópico en los dos meses previos?
11. Dosis de ciclosporina de inicio: _____
12. Índice SCORAD _____
 - A. Extensión
 - B. intensidad

CRITERIO	INTENSIDAD
Eritema/Oscurecimiento	
Edema/Pápulas	
Lloroso/Costras	
Excoriaciones	
Liquenificación/Prurigo	
Sequedad de la piel en áreas no involucradas	

Promedio del área representativa

- | | |
|---|----------|
| 0 | Ausente |
| 1 | Leve |
| 2 | Moderado |
| 3 | Severo |

C. Prurito _____ Insomnio _____

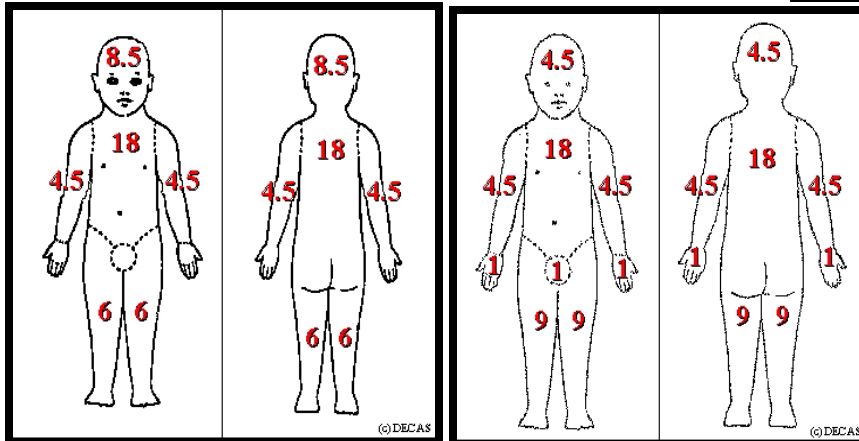
13. SCORAD objetivo _____
14. Efectos adversos
 - A. Ausente
 - B. Cefalea
 - C. Nauseas
 - D. Dolor abdominal
 - E. Hipertricosis
 - F. Mialgias
15. Niveles de creatinina _____
16. Puntaje escala de calidad de vida: _____

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

ANEXO 2

**VALORACIÓN DE GRAVEDAD DE DA
SCORAD, EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ**

A: EXTENSIÓN : Área involucrada: .



B: INTENSIDAD:

CRITERIO	INTENSIDAD
Eritema/Oscurecimiento	
Edema/Pápulas	
Lloroso/Costras	
Excoriaciones	
Liquenificación/Prurigo	
Sequedad de la piel en áreas no involucradas	

Promedio del área representativa

- 4 Ausente
- 5 Leve
- 6 Moderado
- 7 Severo

**LEVE < 15
MODERADA 15-40
GRAVE > de 40**

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

PRURITO (0 a 10) 0 10

SUEÑO ALTERADO

****SCORAD objetivo: A/7+7B/2 _____/83
SCORAD A/5+7B/2+C _____/103**

C: Síntomas subjetivos: Prurito + sueño alterado:

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

ANEXO 3

CHILDREN'S DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX (CDLQI) (1 of 2)

El objetivo de este cuestionario es medir cuanto te ha afectado tu problema de piel durante la última semana. Por favor señala un recuadro en cada pregunta.

1. Durante la semana pasada, ¿en qué medida has sentido **picor, sensación de piel rasposa, escozor, o dolor**, en tu piel?
 Muchísimo
 Bastante
 Sólo un poco
 Nada

2. Durante la semana pasada, ¿En qué medida te has sentido **avergonzado o acomplexado, disgustado ó triste** a causa de tu piel?
 Muchísimo
 Bastante
 Sólo un poco
 Nada

3. Durante la semana pasada, ¿En qué medida han afectado tus problemas de piel a las **relaciones con tus amigos**?
 Muchísimo
 Bastante
 Sólo un poco
 Nada

4. Durante la semana pasada, ¿Cuántas veces te has cambiado de ropa o llevado **ropas / zapatos diferentes o especiales** a causa de tu piel?
 Muchísimo
 Bastante
 Sólo un poco
 Nada

5. Durante la semana pasada, ¿ En qué medida te ha afectado tu problema de piel en **salir, jugar o realizar tus aficiones**?
 Muchísimo
 Bastante
 Sólo un poco
 Nada

6. Durante la semana pasada, ¿ En qué medida has evitado **nadar o practicar otros deportes** a causa de tu problema de piel?
 Muchísimo
 Bastante
 Sólo un poco
 Nada

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

CHILDREN'S DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX (CDLQI) (2 of 2)

7. La semana pasada,
Fue periodo escolar **Si fue periodo escolar:** Durante la semana pasada, ¿Cuánto te afectó el problema de piel a tu **trabajo escolar**?
- Ó
- Fue periodo de vacaciones?** **Si fue periodo de vacaciones:** Durante la semana pasada, ¿en qué medida te ha interferido el problema de piel para disfrutar de las **vacaciones**?
8. Durante la semana pasada, ¿ En qué medida has tenido problemas con otras personas, a causa de tu piel por **meterse contigo, burlarse de ti, acosarte, hacerte preguntas o evitarte**?
9. Durante la semana pasada, ¿Tu problema de piel en qué medida te ha afectado el **sueño**?
10. Durante la semana pasada, ¿en qué medida el **tratamiento** de tu piel te ha causado problemas?
- Te impidieron ir a colegio
- Muchísimo
- Bastante
- Sólo un poco
- Nada
- Muchísimo
- Bastante
- Sólo un poco
- Nada
- Muchísimo
- Bastante
- Sólo un poco
- Nada
- Muchísimo
- Bastante
- Sólo un poco
- Nada

por favor Comprueba, , que has contestado a CADA pregunta. Gracias.

Evolución clínica de los pacientes con dermatitis atópica grave tratados con ciclosporina en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2014 a mayo 2015

ANEXO 4

Evolución de los pacientes a las dos semanas después de haber iniciado el tratamiento con ciclosporina.

