

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

“IDENTIFICACIÓN DE LA BIOTA MICÓTICA CUTÁNEA EN PACIENTES
CON DERMATITIS ATÓPICA ATENDIDOS EN EL HE CMN SXXI.”

TESIS QUE PRESENTA:

DRA. DULCE MARÍA VIDALES SALDAÑA

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE
DERMATOLOGÍA

ASESOR PRINCIPAL:

DRA. ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA

COASESOR:

DR. LUIS JAVIER MÉNDEZ TOVAR

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. AARÓN VÁZQUEZ HERNÁNDEZ

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2017



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.



Dra. Diana Graciela Ménez Díaz
Jefe de División de Educación en Salud
HE "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca
Profesor Titular del Curso de Especialización en Dermatología
HE "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca
Profesor Titular del Curso de Especialización en Dermatología
HE "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **13 CI 09 015 184** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **11/05/2016**

DRA. ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Identificación de la biota micótica cutánea en pacientes con dermatitis atópica severa atendidos en el HECMN SXXI

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3601-57

ATENTAMENTE

DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

1.- Datos del alumno	1.- Datos del alumno
Apellido paterno: Apellido materno: Nombre: Teléfono: Universidad: Facultad o escuela: Carrera: No. de cuenta:	Vidales Saldaña Dulce María 5514967452 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina – División de Estudios de Posgrado Especialidad en Dermatología y Micología Médica 514226790
2.- Datos del asesor	2.- Datos del asesor
Apellido paterno: Apellido materno: Nombre:	Anides Fonseca Adriana Elizabeth
3.- Datos del co-asesor	3.- Datos del co-asesor
Apellido paterno: Apellido materno: Nombre:	Méndez Tovar Luis Javier
4.- Datos de la tesis	4.- Datos de la tesis
Título: No. de páginas: Año: NÚMERO DE REGISTRO:	Identificación de la biota micótica cutánea en pacientes con dermatitis atópica atendidos en el HE CMN SXXI 93 2017 R-2016-3601-57

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por confiar ciegamente en mí y nunca dudar de mi capacidad.

A mis maestros por compartir conmigo sus conocimientos y ser parte fundamental en mi formación.

ABREVIATURAS

DA	Dermatitis atópica
HLA	Human leukocyte antigen Antígeno leucocitario humano
Ig E	Inmunoglobulina E
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis Índice de severidad de la dermatitis atópica
HMP	Human Microbiome Project Proyecto del microbioma humano
IL	Interleucina
TNF	Factor de necrosis tumoral
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
CTACK	Citocinas de atracción de células T
HANAD	Head and neck atopic dermatitis Dermatitis atópica de cabeza y cuello
ADS	Agar dextrosa Sabouraud
HAS	Hipertensión arterial sistémica
DM	Diabetes mellitus

ÍNDICE

I. RESUMEN.....	pág. 8
II. ANTECEDENTES.....	pág. 9
2.1.- Introducción.....	pág. 9
2.1.1.- Etiología.....	pág. 10
2.1.2.- Cuadro clínico.....	pág. 11
2.1.3.- SCORAD.....	pág. 14
2.1.4.- Diagnóstico.....	pág. 14
2.1.5.- Tratamiento.....	pág. 15
2.2.- El microbioma de la piel.....	pág. 19
2.3.- El microbioma de la piel en la DA.....	pág. 21
2.4.- Biota bacteriana de la piel en DA.....	pág. 22
2.5.- El microbioma fúngico en DA.....	pág. 23
2.6.- El hongo <i>Malassezia</i>	pág. 25
2.6.1.- El hongo <i>Malassezia</i> y su papel en la dermatitis atópica.....	pág. 27
2.7.- Otros hongos relacionados con la dermatitis atópica.....	pág. 32
III. JUSTIFICACIÓN.....	pág. 33
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	pág. 33
V. HIPÓTESIS.....	pág. 34
VI. OBJETIVOS.....	pág. 34
VII. PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS.....	pág. 35
VIII. RECURSOS.....	pág. 39
IX. RESULTADOS.....	pág. 40
X. DISCUSIÓN.....	pág. 57
XI. CONCLUSIONES.....	pág. 65
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	pág. 66
XIII. ANEXOS.....	pág. 75

“IDENTIFICACIÓN DE LA BIOTA MICÓTICA CUTÁNEA EN PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPICA ATENDIDOS EN EL HECMN SXXI.”

I. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La dermatitis atópica es una enfermedad crónica y recidivante de la piel que se caracteriza por prurito intenso, piel seca, inflamación y en ocasiones de eccema. Predomina en la infancia y persiste en la edad adulta hasta en un 60% a 70% de los pacientes. Adicionalmente al déficit en la función de barrera de la piel y las alteraciones inmunológicas, la evidencia está aumentando en relación a que la patogenia de la DA también está conectada a una disbiosis de la biota. En relación a la biota micótica cutánea, son escasos los estudios referentes a su participación en la etiología de la enfermedad. Por lo tanto, se cree que la biota fúngica cutánea de pacientes con DA es diferente de la de los individuos sanos.

OBJETIVO: Identificar la biota micótica cutánea en pacientes con DA del Servicio de Dermatología y Micología del Hospital de Especialidades del CMN SXXI.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio clínico tipo transversal. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica, atendidos en el Servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de Especialidades del CMN SXXI y un grupo control sano, pareado por edad y género, en el periodo comprendido de febrero a abril de 2016. Se realizó interrogatorio a todos los pacientes sobre datos demográficos, tratamiento, prurito, puntuación SCORAD, además de comorbilidad. Se tomaron escamas de piel de 5 zonas: cuello, pliegues antecubitales (2) y poplíteos (2) así como de otras regiones con actividad. Las muestras se cultivaron en ADS simple, ADS con antibióticos, ADS con aceite de oliva y agar Dixon. Se efectuó examen directo de todas las muestras.

RESULTADOS: Se incluyeron en el estudio 24 pacientes y 24 sujetos sanos. En 8 pacientes se realizó cultivo siendo todos negativos. A todos se les realizó estudio micológico directo identificando levaduras de *Malassezia* spp. en todos los casos. En el grupo de pacientes la mayor cantidad de levaduras fue en pliegue poplíteo izquierdo y la menor cantidad en pliegue antecubital izquierdo (\bar{x} = 28.7 vs. 8.2). La comparación entre pacientes y controles sanos resultó con diferencia significativa (p = 0.0023, ANOVA). La cantidad total de levaduras no se relacionó directamente con el grado de severidad o intensidad del prurito en la DA, observando cantidades variables en diferentes grados de SCORAD.

CONCLUSIONES: El microorganismo más frecuente de la biota micótica cutánea en pacientes con dermatitis atópica son las levaduras de *Malassezia* spp. y este hecho no se relaciona con la severidad de la enfermedad. La cantidad de levaduras es mayor en pacientes que en controles sanos. Por lo tanto, la colonización por levaduras del género *Malassezia*, no justifica el tratamiento con antifúngicos en la enfermedad.

“IDENTIFICACIÓN DE LA BIOTA MICÓTICA CUTÁNEA EN PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPICA ATENDIDOS EN EL HE CMN SXXI”

II. ANTECEDENTES

2.1.- Introducción

La dermatitis atópica (DA) (neurodermatitis diseminada infantil, prurigo de Besnier, eccema del lactante o eccema atópico), es una enfermedad crónica y recidivante de la piel, la cual se caracteriza por prurito intenso, piel seca, descamación, inflamación y eccema.⁽¹⁾ Es uno de los principales motivos de consulta dermatológica durante la etapa infantil.⁽²⁾ Figura entre las 10 dermatosis más comunes, afecta a todas las razas y con mayor frecuencia a las mujeres.⁽¹⁾

La DA puede presentarse a cualquier edad; sin embargo, predomina en la infancia.⁽³⁾ Inicia comúnmente entre los 3 a 6 meses de edad. Aproximadamente 60% comienza la sintomatología en el primer año y hasta el 90% lo ha hecho a los 5 años.⁽³⁾ Persiste en la edad adulta hasta en 60% a 70% de los pacientes.⁽¹⁾ De los pacientes que presentan la enfermedad hasta la edad adulta, el 50% y el 60% persisten con un curso crónico, recurrente. Se ha calculado que el 2 a 4% de los individuos adultos se ven afectados por AD. De estos, aproximadamente un tercio son pacientes en los que la enfermedad apareció por primera vez en la edad adulta.⁽⁴⁾

La incidencia de la DA ha aumentado en las últimas décadas, actualmente afecta hasta 20% de la población infantil mundial.⁽⁵⁾ En México se ha registrado una prevalencia de 3.9 % hasta 12.7 % de los niños de 6 a 14 años. ^(6,7) Rodríguez Orozco y cols. (2007), han estimado su prevalencia en 1.1 hasta 10.1% en menores de 18 años. ^(8,9) La DA afecta del 1% al 3% de la población adulta (Katsarou, 2011), sin embargo existen pocos estudios de prevalencia en población adulta.^(1,10)

2.1.1.- Etiología

Es el resultado de la piel seca hipersensible que compromete la función de barrera protectora de la capa córnea desarrollando fácilmente dermatitis en respuesta a diversos estímulos externos incluyendo los microorganismos de la piel.⁽¹¹⁾ 20 a 40% tienen una mutación genética innata en el gen de la filagrina⁽⁵⁾, una proteína clave de la capa granulosa que facilita la diferenciación terminal de la epidermis.⁽¹²⁾

Hasta en el 70% de los pacientes existe el antecedentes de atopia y se han descrito los antígenos de histocompatibilidad HLA-A9, HLA-A3, HLA-B12 y HLA-Bw40. Estudios sobre migración poblacional y el desarrollo de DA apoyan la hipótesis de que son más importantes los factores ambientales y el estilo de vida occidental que las diferencias raciales en el desarrollo de la enfermedad.⁽¹³⁾

La inhalación de aeroalergenos tales como ácaros del polvo doméstico, epitelio de animales y/o pólenes, se asocia con el agravamiento de las lesiones de DA.⁽¹⁴⁾

Los niveles séricos elevados de IgE en estos pacientes pueden estar relacionados con alergia o atopia y también pueden reflejar una respuesta aberrante a un microorganismo colonizador.⁽¹⁴⁾

Se ha relacionado con una fuerte respuesta Th2 a antígenos ambientales, posibles deficiencias en la inmunidad innata y una alteración bien documentada del microbioma de la piel.^(15,16)

2.1.2.- Cuadro clínico

Clínicamente se distinguen tres fases: 1) fase del lactante: 0 – 2 años de edad, 2) fase de la infancia: entre 2 a 12 años, y 3) fase de la adolescencia y del adulto: mayores de 12 años.

Las manifestaciones clínicas clásicas son el eccema y el prurito.⁽¹⁷⁾ En pacientes adultos, estudios previos han reportado la topografía de inicio más frecuente en sitios de flexión, seguido de las manos y párpados. Otras áreas menos frecuentes son el tronco, el cuello, la cara, y las superficies extensoras. Por otro lado, la mayoría de los autores acepta que la forma más frecuente de presentación en el adulto es la que afecta típicamente pliegues de flexión como cuello, pliegues antecubitales y pliegues poplíteos, en forma de eccema exudativo o liquenificación. Sin embargo, hasta en 11.1% de los pacientes, la distribución puede presentar variantes morfológicas atípicas dificultando el diagnóstico, con aspectos clínicos parecidos al eccema numular, prurigo o dermatitis seborreica.⁽¹⁸⁾

Existen otras manifestaciones clínicas que no son constantes; se incluyen en los criterios menores de Hanifin y Rajka.(Ver cuadro 1)

Cuadro 1.- Criterios diagnósticos para la dermatitis atópica

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA DERMATITIS ATÓPICA Hanifin y Rajka (1980)
El diagnóstico requiere al menos de tres criterios mayores más tres menores Criterios mayores:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Prurito con o sin excoriación 2. Liquenificación y linealidad flexural en adultos. Dermatitis de cara y superficie extensora en los niños 3. Dermatitis crónica o recurrente 4. Historia familiar o personal de atopia (asma, rinoconjuntivitis, urticaria contacto, dermatitis atópica) respiratoria o cutánea.
Criterios menores: <ul style="list-style-type: none"> * Xerosis * Ictiosis/palmas hiperlineales/queratosis pilar * Edad de comienzo temprano. Susceptibilidad a infecciones cutáneas bacterianas y virales * Dermatitis de manos y pies * Eccema de pezón * Queilitis * Conjuntivitis recurrente * Pliegue infraorbitario * Oscurecimiento periorbital * Palidez facial/eritema facial * Eritrodermia * Pitiriasis alba * Pliegue anterior del cuello * Acentuación perifolicular * Dermografismo blanco * Daño a la inmunidad celular * Queratocono * Catarata subcapsular anterior

*Modificados en 1997 por The Joint Task Force on Practice Parameters (AAAAI, ACAAI, JCAAI)

La dermatitis atópica puede coincidir o preceder a otras manifestaciones de atopia. Entre los diversos tipos de atopia parece haber una base genética sobre la que actúan múltiples factores exógenos. Lichtenstein y Svartengren postulan que existe un juego común de genes para la atopia en general, pero también un gen específico para cada manifestación de la enfermedad. Ambas enfermedades comparten mecanismos patogénicos y etiológicos (respuesta de células T para IgE). Es frecuente, en el mismo paciente, la “progresión del eccema atópico al asma” (marcha atópica) a través de la edad.⁽¹⁹⁾

El riesgo de otras enfermedades atópicas, principalmente asma y rinitis alérgica, se incrementa en niños con dermatitis atópica.⁽²⁰⁾ Un niño con dermatitis atópica moderada a severa tiene un riesgo del 14.2% al 52.5% de desarrollar asma, ya sea simultánea o posteriormente en la vida, mientras que el riesgo de desarrollar rinitis alérgica es tanto como el 75%.^(20,21)

La DA impacta significativamente en la calidad de vida del paciente y su familia, ya que afecta el desarrollo y funcionamiento emocional y psicosocial del afectado. Los pacientes atópicos suelen presentar alteraciones en sus vínculos familiares y sociales tanto por la apariencia provocada por la enfermedad como por la irritabilidad, los trastornos del sueño, la necesidad de mayor dedicación y tiempo en el cuidado personal.⁽²²⁾

La asociación entre DA y las alteraciones en la salud mental en niños y adolescentes ha sido bien establecida. Grandes series han demostrado que se asocia con trastornos de salud mental, incluyendo el trastorno por déficit de

atención con hiperactividad, depresión, ansiedad, trastorno de conducta, y el autismo.⁽⁴⁾

En la población adulta, los pocos estudios informan que los pacientes con DA tienen mayores niveles de depresión y ansiedad que los controles así como un predominio en mujeres.⁽²³⁻²⁵⁾

2.1.3.- SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis)

Dentro de las herramientas con las que se cuenta para establecer un grado de afección se encuentra el índice de severidad de la dermatitis atópica (SCORAD) el cual es un instrumento que se creó y validó en 1993 por el Grupo de Trabajo Europeo sobre la dermatitis atópica y toma en cuenta el porcentaje de área corporal afectada así como algunos síntomas como eritema, edema, exudado, excoriaciones, liquenificación y xerosis además del prurito.⁽³⁾ (Ver anexo 3) El puntaje total clasifica la afección como leve < 15, moderada 15-40, severa >40.⁽²⁶⁾

2.1.4.- Diagnóstico

El diagnóstico de la DA se realiza clínicamente. El prurito y las lesiones eccematosas crónicas o recurrentes, con la morfología y topografía típica, en pacientes con historia de atopia, son esenciales para el diagnóstico.⁽³⁾

Diversos criterios se han desarrollado por diferentes grupos para ayudar en la clasificación. Los criterios de diagnóstico más reconocidas son los criterios de Hanifin y Rajka (1980), que requiere que se cumplan 3 de 4 criterios principales y 3 de 23 criterios menores (Ver cuadro 1). Posteriormente, fueron modificados en 1997 por The Joint Task Force on Practice Parameters.⁽³⁾

Los datos de laboratorio son inconstantes y poco específicos; muchos de estos niños tienen eosinofilia periférica y elevación de la IgE. La determinación de esta última no está justificada, como tampoco el realizar pruebas con antígenos o de IgE específica si no existen otras manifestaciones clínicas de hipersensibilidad susceptibles de una intervención terapéutica.

La histopatología puede ser útil en casos que planteen problemas de diagnóstico diferencial. Las características histológicas varían de acuerdo a la etapa de la enfermedad. Lesiones agudas se caracterizan por espongirosis y un infiltrado perivascular de linfocitos, monocito, células dendríticas y escasos eosinófilos en la dermis. Las lesiones subagudas y crónicas presentan hiperqueratosis y acantosis.

2.1.5.- TRATAMIENTO

El enfoque terapéutico de la DA comprende el manejo del brote agudo y las medidas generales para que la exacerbación pueda prevenirse (tratamiento pro activo). Evitar dentro de lo posible los factores desencadenantes, restablecer la

función barrera de la piel y mejorar la sintomatología durante los brotes constituyen los principales objetivos del tratamiento.

TRATAMIENTO TÓPICO.-

Los emolientes son la base del tratamiento de mantenimiento, actúan mejorando la función de barrera cutánea y ejercen un efecto ahorrador de corticoides.⁽³⁾ Los corticoides tópicos constituyen el tratamiento de primera línea en la DA durante la fase aguda.⁽²⁷⁾ Los inhibidores de la calcineurina, tacrolimus y pimecrolimus, han demostrado su eficacia y seguridad en el tratamiento de la dermatitis atópica moderada y severa. En caso de que la DA presente sobreinfección, existe evidencia de que el tratamiento tópico con mupirocina o ácido fusídico es efectivo.⁽³⁾

TRATAMIENTO SISTÉMICO.- Indicado para los casos refractarios.

-Ciclosporina.- Actúa inhibiendo la transcripción de IL 2 y otras citocinas, evitando la activación de los linfocitos T.⁽²⁸⁾ Se ha utilizado como rescate en el tratamiento de la DA recalcitrante. Consigue una respuesta dosis dependiente en menos de 2 a 6 semanas a dosis de 3 a 6 mg/kg/día.⁽²⁹⁾ Los efectos secundarios son dosis dependientes y más frecuentes en adultos. Entre éstos destacan: síntomas gastrointestinales, infecciones, aumento de la creatinina, hipertensión, cefalea, parestesias distales, hiperplasia gingival e hipertrichosis. Todos ellos suelen remitir tras el cese del fármaco.⁽²⁷⁾ La eficacia a largo plazo de CSA para la EA no puede determinarse sobre la base de la literatura actual.⁽²⁸⁾

-Azatioprina (AZA).- Análogo de purina que inhibe la producción de ADN, afectando preferentemente a las células con altas tasas de proliferación, tales como células B y células T durante los estados de enfermedad inflamatoria.⁽²⁸⁾ El inicio de la respuesta terapéutica es aproximadamente a los 2 a 3 meses, por lo que se considera un medicamento involucrado en el control de recidivas. Los efectos secundarios más frecuentes son: náuseas, cefalea, infecciones víricas, linfopenia leve transitoria asociada o no a neutropenia, elevación de transaminasas y excepcionalmente aplasia medular, linfoma y algunas neoplasias. La seguridad en su empleo es mayor si se realiza la determinación de la enzima tiopuril metil transferasa.⁽²⁷⁾

-Mofetil de micofenolato (MMF).- Bloquea la biosíntesis de purina vía a través de la inhibición de la inosina monofosfato deshidrogenasa. Afecta selectivamente las células B y células T.⁽²⁸⁾ Se considera un fármaco eficaz en el tratamiento de la DA moderada a severa. La dosis varía de 0,5-3 gramos/día. Su efecto inicia dentro de 4 a 8 semanas con buen perfil de seguridad a largo plazo. Entre sus efectos secundarios frecuentes destacan los síntomas gastrointestinales. Los efectos graves son excepcionales.

-Metotrexate.- Es un metabolito antifolato que bloquea la síntesis de ADN, ARN y purinas. Afecta negativamente a la función de células T.⁽²⁸⁾ Dosis bajas de metotrexate han demostrado eficacia en el tratamiento de la DA moderada a severa principalmente en pacientes adultos. Se utiliza a dosis 10 a 25 mg por semana. Entre los efectos secundarios comunes están los digestivos, que mejoran al cambiar la vía de administración, así como la elevación de enzimas hepáticas.

-Corticoides orales.- Son el pilar del tratamiento de rescate de los brotes severos de DA.⁽²⁷⁾ En general, debe evitarse debido a los efectos adversos a corto y largo plazo. Además, los ciclos cortos de corticosteroides orales pueden dar lugar a erupciones atópicas.⁽²⁸⁾ Se considera tratamiento con nivel de evidencia IV.

Algunos pacientes con DA y prurito intenso pueden beneficiarse con el uso de antihistamínicos por vía oral.⁽³⁾

La fototerapia constituye un tratamiento de segunda línea en la DA. Se reserva para casos con lesiones extensas o resistentes a los tratamientos tópicos habituales.⁽³⁾

Otras modalidades de tratamiento son interferón gamma, inhibidores orales de la calcineurina y anticuerpos monoclonales anti IgE (Omalizumab) las cuales se reservan para casos severos refractarios a los tratamientos anteriores.⁽²⁸⁾

En un porcentaje importante de pacientes, el cuadro clínico no se encuentra relacionado con alergias alimentarias, pero en aquellos pacientes con DA moderada o grave que no responden al tratamiento habitual, el médico debe considerar la posibilidad de que un alérgeno alimentario pueda actuar como factor desencadenante del brote.⁽³⁾

2.2.- El microbioma de la piel

Una amplia variedad de bacterias y hongos se encuentran en la piel humana. Desde una perspectiva simplificada, son sobre todo las características físicas y químicas de un área en particular de la piel las que determinan la biota microbiana. En particular el grosor de la piel, el número de pliegues así como la cantidad de anexos cutáneos (glándulas sudoríparas y sebáceas, folículos pilosos y su actividad) así como diferencias en la producción de hormonas sexuales tienen un efecto sustancial en el microbioma piel. Por otro lado, las características del huésped como edad, género y factores inmunológicos, además, tienen una influencia en su composición, por lo que la biota normal residente puede variar significativamente en diferentes sitios del cuerpo. Además la ocupación, los factores ambientales, la ropa y el uso de antibióticos, cosméticos, jabones, productos de cuidado personal tópicos o sistémicos y humectantes también son posibles factores que afectan a los microorganismos de la piel.^(14,30)

La inmunidad del huésped influye en la microbiota de la piel y por el contrario, el microbioma tiene un fuerte impacto en el desarrollo del sistema inmune del huésped.⁽¹⁴⁾ Se sospecha que también, su desequilibrio, puede ser la causa de ciertas enfermedades autoinmunes además de procesos infecciosos. A pesar de los enormes avances en el campo, las interacciones entre el cuerpo humano y su microbioma siguen siendo en gran parte desconocido.⁽³¹⁾

El análisis de la unidad ribosomal de 16S del gen de ARN se utiliza como el estándar para la identificación bacteriana y clasificación taxonómica bacteriana: el

recuento de bacterias aerobias tomados de áreas como axilas o pliegues intertriginosos de los pies pueden llegar a 107 bacterias/cm², mientras que la piel seca en el antebrazo o en el tronco puede albergar 102 bacterias/cm².⁽³⁰⁾

Se ha mostrado que la piel está ocupada por 19 *phyla*, pero se consideran cuatro los predominantes: *Actinobacteria* (51.8%), *Firmicutes* (24.4%), *Proteobacteria* (16.5%) y *Bacteroidetes* (6.3%).^(14,31,32) Gracias al Human Microbiome Project (HMP) se ha definido que la variabilidad entre individuos es alta, como es la variabilidad temporal dentro del mismo individuo. Sin embargo, los tipos dominantes de bacterias que residen en la piel parecen ser relativamente estables, con tipos de bacterias menos abundantes que representan la variabilidad.⁽³⁰⁾ En individuos sanos los sitios más constantes son el conducto auditivo externo, pliegue inguinal, pliegue alar y narinas, mientras que hay una variación significativa en la segunda toma de muestras de la fosa poplíteas, antebrazo volar y nalga, lo que sugiere que la estabilidad longitudinal del microbioma de la piel depende de la topografía. En general, los sitios contralaterales en el mismo individuo son más similares entre sí que a un sitio correspondiente en otro individuo.⁽⁵⁾ La microbiota fúngica en áreas sebáceas tiende a ser menos diversa que la bacteriana, dominadas por especies de *Malassezia*, específicamente *M. restricta* y *M. globosa*. Además de *Malassezia* y *Propionibacterium*, las zonas sebáceas de la piel permiten la colonización por ácaros de la piel *Demodex*.⁽³⁰⁾

2.3.- El microbioma de la piel en la dermatitis atópica

Las diferencias en la microbiota cutánea se cree que son atribuibles a las diferencias en la condición fisiológica de la piel entre los pacientes con DA y sujetos sanos. Por ejemplo, el pH de la piel puede cambiar la microbiota cutánea.⁽¹⁾

Los estudios actuales han demostrado que la DA puede, al menos en parte, tener una etiología microbiana subyacente. Existen algunos datos que los microorganismos cutáneos pueden, contrariamente, tener un impacto en el sistema inmunológico del huésped.^(14,33,34)

La DA se produce a menudo en zonas características de la piel tales como los pliegues antecubitales y poplíteos, lo que podría explicarse en parte por las diferencias en el microbioma de la piel.⁽¹⁴⁾

Queda por determinar si estas especificidades son impulsadas por la estructura de la comunidad microbiana endógena o sólo es un epifenómeno debido a los cambios secundarios, como por ejemplo cambios en la barrera de la piel en la DA o factores inmunológicos. Sin embargo, los cambios característicos en la colonización microbiana han despertado un interés en el desarrollo de nuevos métodos y tratamientos de diagnóstico.⁽¹⁴⁾

2.4.- Biota bacteriana de la piel en DA

En estudios recientes se ha producido una fuerte asociación entre el empeoramiento de la actividad de la enfermedad y la menor diversidad bacteriana de la piel en ausencia de tratamiento. Se ha demostrado que después de la terapia adecuada el microbioma cutáneo tiende a regenerarse. Los cambios en el microbioma se han identificado principalmente en los sitios de predilección de la enfermedad, por ejemplo, pliegues o área facial, y se cree que son atribuibles a las diferencias en la condición fisiológica de la piel entre los pacientes con DA y sujetos sanos.^(14,32,35) En contraste, el tratamiento intermitente o activo así como el efecto de la terapia UV de banda estrecha se asocian con diversidad bacteriana superior.^(14,36,37)

Entre los microorganismos que se han relacionado en la fisiopatología, *Staphylococcus epidermidis* está presente en la microbiota de la piel de individuos sanos, mientras que *S. aureus* no lo está.⁽³⁸⁾ El nivel de colonización por *S. epidermidis* disminuye gradualmente con el aumento de la gravedad AD.⁽¹⁴⁾ En contraste, en los pacientes con DA, el pH de la piel se desplaza hacia la neutralidad, permitiendo que *S. aureus* crezca y exacerbe la DA.^(1,14)

2.5.- El microbioma fúngico en DA

En el caso de la microbiota fúngica, ésta tiende a ser menos diversas que la bacteriana en áreas sebáceas, dominados por especies de *Malassezia*, específicamente *M. restricta* y *M. globosa*.⁽³⁰⁾

Los niveles de expresión de péptidos antimicrobianos también pueden afectar la microbiota fúngica. Los péptidos antimicrobianos conocidos como defensinas y catelicidinas son deficientes en la piel de pacientes con DA, y por tanto la microbiota fúngica debe ser diferente entre pacientes con AD y los individuos sanos.⁽¹¹⁾

Son escasos los estudios en la bibliografía mundial que reportan la participación de la biota micótica cutánea en la patogenia de la enfermedad. Tal es el caso del estudio de Zhang *et al.* (2011) realizado en Japón, de 3647 clones del gen rRNA fúngico de muestras de escamas de pacientes con DA donde encontraron que esta, además de ser diferente a la reportada comúnmente en población sana, también difiere de acuerdo con la gravedad de la DA. Su análisis de secuencias de ADN se realizó mediante tres categorías taxonómicas: microbiota de *Malassezia*, microbiota de levaduras excluyendo *Malassezia* y microbiota fúngica filamentosa. En 1797 clones de pacientes con DA, 1215 (68.7%) pertenecían al género *Malassezia*, 360 (19.9%) correspondían al grupo de levaduras no *Malassezia* y 222 (12.3%) eran hongos filamentosos.⁽³⁹⁾

De los 1850 clones de los sujetos sanos, la proporción que pertenecen al género *Malassezia* fue mayor que la de los pacientes con DA (1455 clones, 79.2%),

mientras que la proporción de clones que pertenecen a las levaduras no *Malassezia* (247 clones, 12.8%) y hongos filamentosos (148 clones, 8.1%) fue menor.⁽³⁾

En relación a los hongos filamentosos, se detectaron 5.2 ± 0.8 especies por caso en los pacientes con DA y 4.3 ± 0.8 especies por caso en individuos sanos. Los hongos filamentosos presentes en >1% del número total de clones a partir de las muestras de los pacientes incluyeron *Alternaria alternata*, *Aureobasidium pullulans*, *Cladosporium spp*, y *Toxicocladosporium irritans*. Las dos últimas especies fueron únicas a los pacientes con DA, mientras que los dos primeros se detectaron en ambos conjuntos de muestras.⁽³⁹⁾

En ese mismo estudio, el análisis de la microbiota de levaduras no *Malassezia* de los pacientes con DA fue más diversa que la de los individuos sanos. Además, el número de especies detectadas disminuyó con el aumento de la gravedad de la DA (es decir, 16.3 ± 1.2 en los casos de actividad leve, 13.0 ± 0 a moderada y 9.7 ± 1.5 en los casos graves graves). Las especies de levaduras que representaron >1% del número total de clones de las muestras de los pacientes fueron *Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *Cryptococcus diffluens*, *C. liquefaciens*, *Trichosporon asahii*, *Meyerozyma guilliermondii* (nombre anamórfico, *Candida guilliermondii*), *Rhodotorula glutinis*, y *R. mucilaginosa*, *C. diffluens* y *C. liquefaciens* eran exclusivas de los pacientes con DA, mientras que *C. parapsilosis*, *Meyerozyma guilliermondii*, *R. glutinis*, *R. mucilaginosa* y *T. asahii* se detectaron tanto en los pacientes con DA y en personas sanas.⁽³⁹⁾

2.6.- El hongo *Malassezia*

La levadura lipofílica de *Malassezia* es el hongo predominante en la piel humana.⁽¹¹⁾ Es un saprofito de la piel y se ha asociado con varias enfermedades cutáneas, como pitiriasis versicolor, foliculitis, dermatitis seborreica, dermatitis atópica, pustulosis cefálica neonatal y psoriasis.^(40,41)

Como las especies de *Malassezia* requieren lípidos para el crecimiento, preferentemente colonizan áreas seborreicas como la cabeza, la cara o el cuello, en lugar de las extremidades o el tronco.^(11,41)

La colonización de la piel por especies de *Malassezia* comienza durante las primeras semanas de vida, alcanzando niveles del 30% al cabo de un mes.^(42,43) Sin embargo, se ha reportado ausencia de colonización en niños recién nacidos a término, sugiriéndose que no es probable la transmisión del hongo *Malassezia* desde la madre al niño durante el nacimiento.⁽⁴⁴⁾ Investigaciones realizadas en hospitales de Rochester y Phyladelphia demostraron una colonización de la piel menor del 5% en los primeros tres meses de vida.^(42,45) En Tailandia se reportó que el 47% de los niños que tenían de 1 a 5 días de nacidos estaban colonizados con *Malassezia furfur*, señalándose algunas diferencias entre la influencia de los factores genéticos y ambientales en la colonización. Algunos datos apuntan que el principal factor que contribuye en la colonización de la piel de los recién nacidos e infantes son los ambientales.⁽⁴⁴⁾ En niños menores de 10 años la colonización es baja, pero durante la edad prepuberal y puberal, debido al aumento de la actividad de las glándulas sebáceas, la colonización es mayor (80 al 90%) en la edad

adulta.⁽⁴⁶⁾ Afirmación que contrasta con los resultados obtenidos por Gupta *et al.* (2004), quienes reportan el mayor número de aislamientos (93.3%) en el grupo etario mayor de 60 años de edad.⁽⁴⁷⁾

Se estima que *Malassezia* spp puede aislarse del 90% de la piel de individuos sanos. La colonización de estas levaduras parece estar influenciada por factores raciales, sexuales y cambios estacionales siendo más aislada en épocas cálidas y húmedas. Es posible que factores climatológicos jueguen un papel importante en las especies de *Malassezia* presentes en la piel sana; por ejemplo, se ha señalado que *M. sympodialis* es más común en climas fríos y *M. globosa* en climas cálidos con locación tropical.⁽⁴⁸⁾ Estudios realizados en España y Japón reportan un predominio de *M. sympodialis* en piel sana, mientras que en el Reino Unido *M. globosa*, *M. sympodialis* y *M. restricta* son más comunes en niños y adultos, observándose pocos aislamientos de *M. furfur*, señalándose que esta especie es muy frecuente en piel sana de individuos que habitan en áreas tropicales.⁽⁴⁹⁾

En individuos sanos, las especies de *Malassezia* varían de acuerdo a la región corporal estudiada. De tronco se ha aislado *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. furfur* y *M. slooffiae*. En la piel cabelluda, además de estas especies, se ha aislado *M. restricta*. En conducto auditivo externo se reportan *M. restricta*, *M. globosa* y *M. sympodialis*, evidenciándose una alta diversidad de especies en individuos sanos.⁽⁵⁰⁾

La presencia de las especies de *Malassezia* también parece estar relacionada con la edad. Gupta et al. (2004) señalan que *M. furfur* y *M. globosa* son la especie más aislada en niños y adolescentes, *M. sympodialis* es la más común en adultos sanos.⁽⁴⁷⁾

Se ha estudiado la capacidad inmunomoduladora e invasiva de este organismo y se demostró que modifica la síntesis de citocinas proinflamatorias e inmunomoduladores al disminuir la IL-1, inhibir la IL-6 y el TNF y al aumentar la IL-10 y el Factor de Crecimiento Transformante-1. La supresión de la respuesta inflamatoria inducida por este hongo tiene un papel importante en la cronicidad.⁽⁴⁰⁾

2.6.1.- El hongo *Malassezia* y su papel en la dermatitis atópica

En contraste con *S. aureus*, especies de *Malassezia* colonizan ambos pacientes: con DA e individuos sanos.⁽¹¹⁾ Varios estudios epidemiológicos se han llevado a cabo durante la última década para dilucidar el papel de *Malassezia* como un factor agravante en la DA.⁽⁵¹⁾ El primero se llevó a cabo por Nakabayashi *et al.* (Japón, 2000) detectando a *M. furfur* en 21.4%, *M. globosa* en 14.3%, *M. sympodialis* en 7.1% y *M. slooffiae* en 3.6% de las muestras de pacientes japoneses con DA, respectivamente.⁽⁵²⁾ Un estudio realizado en Suecia en 2005 produjo resultados similares.⁽³⁴⁾ Sin embargo, un estudio canadiense por Gupta *et al.* (2001) informó que la especie predominante fue *M. sympodialis* y se detectó en

el 51.3% de las muestras de los pacientes con DA.^(11,41) Así mismo, Sugita *et al.* detectaron en todas las muestras a partir de pacientes con DA, fueron detectado el nivel de colonización por *M. restricta* siendo aproximadamente 1.6 veces la de *M. globosa*.⁽⁵⁶⁾ *Malassezia sympodialis* fue la segunda especie predominante (detectado en 58% de los casos) y *M. dermatitis*, *M. furfur*, *M. obtusa*, y *M. slooffiae* se detectaron en menos de 30% de los casos. Estos resultados sugieren que tanto *M. globosa* y *M. restricta* pueden exacerbar significativamente la DA.^(11,54)

La microbiota de *Malassezia spp.* en la piel, también se asocia con la gravedad de la DA.⁽⁵⁴⁾ Kaga *et al.*⁽⁵⁵⁾ encontraron que en 56 pacientes adultos con DA en cuello y cabeza (21 con DA leve, 18 con DA moderada y 17 con DA grave) y 32 individuos sanos, el nivel de colonización por *Malassezia* fue casi idéntico entre los pacientes con DA leve y moderada y los individuos sanos mientras que la colonización por *Malassezia* en los casos de DA graves fue aproximadamente de 2 a 5 veces más que en los pacientes con DA leve y moderada e individuos sanos. *M. globosa* y *M. restricta*, representaron más del 80% del total de la colonización por *Malassezia spp.* en pacientes con DA de todos los niveles de gravedad, pero sus proporciones difieren con severidad. En los casos leves y moderados, *M. restricta* predominó sobre *M. globosa* ($p < 0.05$), mientras que las proporciones de *M. globosa* y *M. restricta* eran casi idénticas ($p > 0.05$) en los pacientes graves.^(11,39)

Zhang *et al.* (2011) ⁽³⁹⁾ en su análisis de 3647 clones del gen rRNA fúngico en muestras de escamas de nueve pacientes con DA (3 leves, 3 moderadas y 3 casos graves) y 10 individuos sanos reveló 58 hongos y siete filotipos desconocidos. *Malassezia* representó el 63 a 86 % de los clones identificados en cada paciente. El número de clones no tuvo relación significativa con la gravedad de la enfermedad, los casos leves, moderados y severos representaron el 67.8 ± 2.2 , 70.7 ± 2.8 y $64.9 \pm 1.8\%$ de los clones, respectivamente. El estudio también confirmó que tanto *M. globosa* y *M. restricta* fueron las especies predominantes independientemente de la gravedad de la enfermedad con una tasa de detección de 57.5 a 70.4% en todos los clones analizados. Sin embargo, la proporción de *M. globosa* con *M. restricta* en los casos leves y moderados (*M. restricta*/*M. globosa*: 3.1-3.4 en casos leves y 2.1 - 4.1 en los moderados) diferían de los casos graves (1.1-1.4).^(11,39)

Anticuerpos IgE específicos contra *Malassezia spp.* están presentes en el suero de pacientes con DA mientras que no se encuentran en el suero de individuos sanos.⁽⁵⁶⁾ Muchos estudios han informado de anticuerpos IgE específicos contra *Malassezia* en pacientes con DA.^(11,57) Kato *et al.*⁽⁵⁷⁾ (2006) cuantificaron los anticuerpos IgE específicos contra las proteínas solubles de ocho especies de *Malassezia* en muestras de suero de pacientes con DA. El nivel de IgE específica para *M. restricta* fue mayor que con otras especies de *Malassezia* (*M. Dermatis*, *M. furfur*, *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. pachydermatis*, *M. slooffiae* y *M. sympodialis*).⁽¹¹⁾

Los mecanismos precisos por los cuales la colonización por *Malassezia* induce la producción de anticuerpos IgE y las cascadas inflamatorias que llevan a la DA no están claros. La presencia de anticuerpos IgE se ha implicado en la producción de citoquinas de tipo Th2, la diferenciación de las células cebadas y el crecimiento, la migración y la activación de los eosinófilos.⁽¹¹⁾ Un estudio reciente ha demostrado que los queratinocitos secretan varias citoquinas de tipo Th2 que son críticos en la patogénesis de la DA.⁽⁵⁸⁾ La secreción de citocinas por el análisis de perfiles de matriz de anticuerpos ha revelado que *M. globosa* y *M. restricta* inducen la secreción de citoquinas distintas de tipo Th2 por los queratinocitos humanos: *M. globosa* induce la secreción de IL-5, IL-10 e IL-13 mientras que *M. restricta* induce la secreción de IL-4. Estos resultados han sido confirmados por el análisis de microarreglos de cDNA mostrando que *M. globosa* y *M. restricta* incrementan la transcripción de los genes de IL-5 e IL-4, respectivamente, en los queratinocitos.

Estas observaciones proporcionan evidencia de una posible relación entre la colonización por *Malassezia* y el incremento en la producción de IgE en la DA. Se ha observado una correlación significativa entre el nivel de anticuerpos IgE específicos de *Malassezia* y los criterios de gravedad clínica. La IgE total ha mostrado sólo una ligera correlación con criterios de gravedad.⁽¹¹⁾

Otra conexión importante entre la colonización por *Malassezia spp.* y la DA se relaciona con el aumento de la secreción del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y de citocinas de atracción de células T (CTACK) por los queratinocitos.⁽⁵⁸⁾ *Malassezia globosa* es capaz de estimular los queratinocitos para secretar GM-CSF, que contribuye principalmente al

mantenimiento del proceso inflamatorio crónico en la DA mediante la mejora de la capacidad presentadora de antígeno por las células de Langerhans y células dendríticas. *Malassezia restricta* induce la secreción de CTACK por los queratinocitos; CTACK atrae selectivamente las células T de memoria a sitios inflamatorios y está aumentada en pacientes con DA.⁽¹¹⁾

Clemmensen y Hjorth (1983), demostraron que el ketoconazol oral es eficaz en pacientes adultos con DA de cabeza y cuellos (HANAD, head and neck atopic dermatitis) con pruebas de prick positivas para *Malassezia*. Un número de estudios también se han realizado con itraconazol.⁽¹¹⁾ (Svejgaard *et al.* 2004) observando una mejora significativa en el SCORAD de la zona de la cabeza y el cuello en los grupos con 400 y 200 mg de itraconazol diario. Así como también una mejora significativa en el SCORAD de la zona de la cabeza y el cuello con itraconazol 200 mg en comparación con placebo.⁽¹¹⁾

2.7.- Otros hongos relacionados a la dermatitis atópica

Especies de *Candida* pueden desempeñar un papel importante en la patogénesis de la DA a través de la estimulación del sistema inmune humoral. Algunos investigadores han informado que el aumento de la severidad de la dermatitis atópica se asocia con la producción de anticuerpos específicos vs. *Candida albicans*. En el estudio de Matsumura et al., el nivel de anticuerpo IgE contra *Candida albicans* en pacientes con DA fue significativamente mayor que en los controles. En el estudio Faergemann, pacientes pediátricos y pacientes con DA severa tenían mayor nivel de anticuerpos IgE contra *Candida albicans* que aquellos con enfermedad leve y controles.⁽⁵⁹⁾

III. JUSTIFICACIÓN

La biota micótica cutánea en pacientes con DA varía en relación a la de individuos sanos. Está constituida principalmente por diversas levaduras y hongos filamentosos, aunque predominan las levaduras del género *Malassezia* (principalmente *M. globosa* y *M. restricta*). Otros autores han encontrado que esta disbiosis es capaz de influir en la evolución clínica de DA.

Son escasos los estudios en la bibliografía mundial que describen específicamente las características de la biota micótica cutánea en los pacientes con DA.

Debido a que se trata de un motivo de consulta común en la población mexicana, sería importante identificar la biota micótica cutánea en la DA en búsqueda de nuevas dianas terapéuticas en nuestra población que podrían mejorar la atención y calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad.

En México, no se cuenta con datos descriptivos acerca del tema por lo que es conveniente conocer las características de la misma en nuestra población ya que las condiciones sociodemográficas varían en relación a otros países.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿En nuestra población, los pacientes con DA expresan una biota micótica cutánea diferente a la de la población sana?

V. HIPÓTESIS

La biota micótica cutánea de los pacientes con DA severa se encuentra alterada y es abundante en especies oportunistas y/o patógenas.

VI. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Identificar la biota micótica cutánea en pacientes con dermatitis atópica severa del Servicio de Dermatología y Micología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Identificar la biota micótica cutánea de la topografía habitualmente afectada por DA.
- Identificar la biota micótica cutánea de las áreas habitualmente afectadas por DA en pacientes controles sanos.
- Correlacionar la biota micótica cutánea con la actividad clínica del cuadro de DA.
- Correlacionar la biota micótica cutánea con el tipo de tratamiento y comorbilidad en los pacientes con DA.

VII. PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

1.- TIPO DE ESTUDIO:

Encuesta transversal.

2.- UNIVERSO DE TRABAJO:

Pacientes que acudieron a la consulta al Servicio de Dermatología y Micología del Hospital de Especialidades del CMN SXXI, con diagnóstico de dermatitis atópica y personas sin antecedentes personales de dermatosis y/o atopia que acudieron al Hospital de Especialidades del CMN SXXI.

3.- DEFINICIÓN DE VARIABLES:

Variable demográfica	Edad Sexo Peso Talla Índice de masa corporal
Variable independiente	Dermatitis atópica
Variable dependiente	Biota micótica cutánea
Otras variables	Comorbilidad: diabetes mellitus, hipertensión arterial, asma, rinitis, dislipidemia y depresión

*Descripción detallada de cada variable ver anexo 7.

4.- SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica que acudieron al Servicio de Dermatología y Micología del Hospital de Especialidades del CMN SXXI y personas sin antecedentes personales de dermatosis y/o atopia que acudieron al Hospital de Especialidades del CMN SXXI.

5.- CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión:

- a) Mayores de 16 años.
- b) Pacientes con diagnóstico de DA severa atendidos en el Servicio de Dermatología y Micología del HE CMN SXXI.
- c) Sujetos sanos sin antecedentes personales o familiares de DA y sin lesiones cutáneas.

Criterios de no inclusión:

- a) Pacientes que no acepten participar en el estudio.

Cada participante firmó una carta de consentimiento informado de acuerdo a su condición de participante en el estudio. (Ver anexos 4-6)

6.- PROCEDIMIENTOS:

Se formaron 2 grupos de trabajo: pacientes con diagnóstico de DA, atendidos en el Servicio de Dermatología y Micología del Hospital de Especialidades del CMN SXXI y un grupo control sano pareado con el grupo de pacientes por edad y género, en quienes se analizó la biota micótica cutánea.

De todos los sujetos de ambos grupos, se llenó 1 formato de registro (Anexos 2 y 3) que incluyó datos demográficos como edad, sexo, comorbilidad (HAS, DM, dislipidemia y obesidad). En el caso del grupo de pacientes, se recabó además, tratamiento actual, severidad del prurito, puntuación SCORAD.

De todos los sujetos en estudio, se recolectó muestras de escamas de piel de 5 zonas preestablecidas: cuello, pliegues antecubitales (2) y poplíteos (2) y en los pacientes con DA se tomaron muestras extras de aquellas regiones con evidencia clínica de actividad.

Se obtuvieron dos tipos de muestras:

- 1) Por raspado directo de la piel en forma superficial con ayuda de un bisturí mellado al fuego, las cuales fueron sembradas en agar dextrosa Sabouraud (ADS) simple, ADS adicionado con antibiótico, agar Sabouraud con aceite de oliva y agar Dixon y se cultivaron a 28 y 37 grados centígrados. Los cultivos se reportaron como negativos, posterior a los 14 días.

2) Por técnica de impronta con cinta adhesiva transparente.⁽⁶⁰⁾ (la cual consiste en el contacto directo con la piel de un segmento de 5-7 cm de longitud de cinta adhesiva transparente) para su observación bajo microscopio óptico a 1000x, mediante examen directo, preparada con tinta azul de metileno 1%, observando un total de 25 campos de cada muestra obtenida.

7.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó un análisis de frecuencias de la especie identificada en la biota micótica cutánea y su distribución. Además se ajustó su asociación con sexo, edad y otras variables obtenidas en la captación de datos mediante un análisis de ANCOVA.

Se aceptó el valor de $p < 0.05$ como significativo. El análisis se realizó con el programa SPSS 20.

VIII.- RECURSOS

RECURSOS HUMANOS

Un médico adscrito al Servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de Especialidades, CMN SXXI, un médico investigador adscrito al Laboratorio de Investigación Médica en Dermatología y Micología, un médico residente de quinto año de Dermatología y personal del laboratorio de Micología Médica del mismo hospital.

MATERIALES Y EQUIPO

Muestras de escamas de piel, un microscopio óptico, material de laboratorio, computadora y material de oficina.

RECURSOS FÍSICOS

Instalaciones de la consulta externa del Servicio de Dermatología y Micología Médica y del Laboratorio de Micología Médica del Hospital de Especialidades, CMN SXXI.

RECURSOS FINANCIEROS

El estudio se llevara a cabo con los recursos propios de los investigadores y de la institución. Los investigadores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

IX. RESULTADOS

En el periodo comprendido entre febrero y mayo de 2016, se analizaron un total de 24 pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica atendidos en el Servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de Especialidades del CMN SXXI, IMSS, los cuales correspondieron a 14 hombres y 10 mujeres (58.33 % y 41.66 %, respectivamente), con una media de edad de 42.92 años (47.5 ± 29.5 en hombres y 54 ± 13 en mujeres). La media de talla fue de 1.62 m ($DE \pm 0.13$) y el promedio de IMC de 26.66 ($DE \pm 7.28$) (Ver tabla 1).

Se analizaron además 24 sujetos sanos y sin antecedentes de dermatitis atópica con características de sexo y edad similares al grupo problema quienes se consideraron grupo control.

Tabla 1.- Características demográficas de la población estudiada.

VARIABLE	DERMATITIS ATÓPICA n= 24 (%)	CONTROL n= 24 (%)	p
Sexo			
Femenino	10 (41.6)	10 (41.6)	Na
Masculino	14 (58.3)	14 (58.3)	Na
Edad (años) $\bar{x} \pm DE$	42.92 ± 14.42	42.92 ± 14.42	0.953
Peso (kg) $\bar{x} \pm DE$	69.6 ± 22.8		-
Talla (m) $\bar{x} \pm DE$	1.62 ± 0.13		-
IMC (kg/m²) $\bar{x} \pm DE$	26.66 ± 7.28		-

IMC: Índice de masa corporal

La depresión y la dislipidemia son las enfermedades concomitantes más frecuentes (45 y 41 %, respectivamente). Además 4 pacientes presentaron hipertensión, 3 diabetes mellitus y 3 obesidad.

La frecuencia de comorbilidad entre ambos grupos fue estadísticamente diferente ($p < 0.0005$) (Ver tabla 2).

La distribución de los pacientes por severidad de la enfermedad fue: DA leve: 37.5% (n=9), DA moderada 41.66 % (n=10) y DA severa 20.83 % (n=5).

Tabla 2.- Comorbilidad en la población de estudio.

COMORBILIDAD	DERMATITS ATÓPICA n= 24	CONTROL n= 24	<i>p</i>
Hipertensión, n (%)	4 (16.6)	1 (4.16)	0.184
Diabetes, n (%)	3 (12.5)	0 (0)	0.0005
Dislipidemia, n (%)	10 (41.6)	0 (0)	0.0005
Hipercolesterolemia	8 (33.3)	0 (0)	0.0005
Hipertrigliceridemia	3 (12.5)	0 (0)	0.0005
Obesidad, n (%)	3 (12.5)	0 (0)	0.0005
Depresión, n (%)	11 (45.8)	0 (0)	0.0005

El asma bronquial y la rinitis alérgica se presentaron en 9 y 10 pacientes (37 % y 41 %, respectivamente).

La azatioprina y mofetil de micofenolato fueron los medicamentos más empleados en el tratamiento de la dermatitis atópica (45.8 % y 27.1 %, respectivamente) y fueron empleados como monoterapia. Entre los tratamientos combinados el esquema más empleado fue prednisona más mofetil de micofenolato en 16.66 % (n=4) seguido de prednisona más azatioprina en 12.5 % (n=3).

En 4 pacientes se utilizaron otros fármacos como ciclosporina (n=1), metotrexate (n=2) y talidomida (n=1) (Ver tabla 3).

Tabla 3.- Proporción de enfermedades atópicas y tipo de tratamiento en pacientes con dermatitis atópica.

VARIABLE	DERMATITIS ATÓPICA n = 24 (%)
Atopia, n (%)	
Asma	9 (37.5)
Rinitis alérgica	10 (41.6)
Tratamiento tópico, n (%)	
Esteroides tópicos	7 (29.16)
Emoliente	2 (8.33)
Tratamiento sistémico, n (%)	
Azatioprina	11 (45.8)
PDN + AZA	3 (12.5)
Mofetil de micofenolato	7 (27.1)
PDN + MMF	4 (16.66)
Ciclosporina	1 (4.1)
PDN + Cs	1 (4.16)
Metotrexate	2 (8.3)
PDN + MTX	2 (8.33)
Talidomida	1 (4.1)
PDN + Talidomida	0 (0)
Sistémico + Tópico	7 (29.16)
SCORAD (\bar{x})	23.2

PDN: prednisona, AZA: azatioprina, MMF: mofetil de micofenolato, MTX: metotrexate, SCORAD: índice de severidad en dermatitis atópica.

De ambos grupos de estudio se tomaron en total 5 cintas adhesivas por técnica de impronta de la piel de las siguientes topografías: cuello, pliegues antecubitales derecho e izquierdo y pliegues poplíteos derecho e izquierdo. Cada muestra fue procesada con tinción de azul de metileno y analizada posteriormente al microscopio óptico hasta 1000x. Se observó un total de 25 campos de cada cinta en busca de estructuras fúngicas como levaduras y/o filamentos.

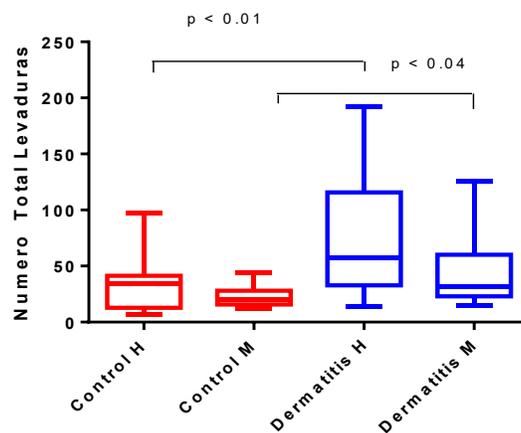
Se logró identificar estructuras morfológicamente compatibles con *Malassezia* spp. en todas las muestras. Solo en 3 muestras (2 pacientes y un sujeto sano) se identificó otro tipo de microorganismos correspondientes a filamentos en escasa cantidad.

Al realizar la comparación entre sexo y cantidad total de levaduras se encontró diferencia significativa entre sexos iguales, en ambos grupos (pacientes y sujetos sanos), obteniendo un valor de $p < 0.001$ en entre los grupos de hombres y $p < 0.04$ para las mujeres.

Así mismo se observó una diferencia en la cantidad de levaduras entre sexos (hombres vs. mujeres) en ambos grupos ($p = < 0.05$).

El número total de levaduras fue mayor en los hombres en ambos grupos y los pacientes con DA presentaron una mayor cantidad en ambos sexos comparado con el grupo control (Ver gráfica 1).

Gráfica 1.- Relación entre sexo y cantidad de levaduras por grupos de estudio.

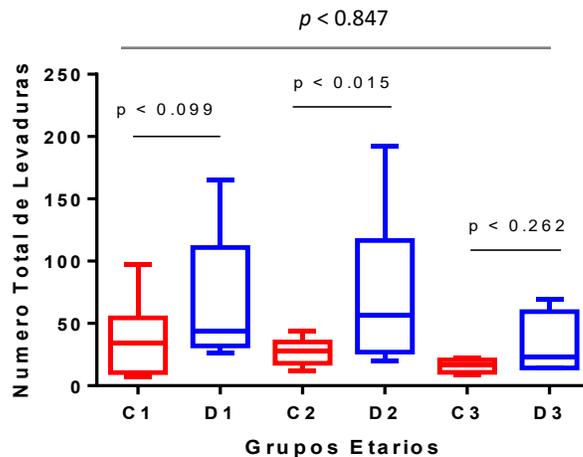


H: Hombres, M: Mujeres. El valor de $p < 0.05$ expresa diferencia estadística entre grupos de pacientes.

En forma general, la cantidad de levaduras no presentó diferencia entre ambos grupos distribuidos por grupos etarios ($p=0.847$). Sin embargo, los pacientes de 40-59 años (D2) presentaron la mayor cantidad de levaduras y contrasta significativamente con sujetos sanos el mismo grupo de edad ($p= 0.015$) (Ver gráfica 2).

Así mismo, en el resto de los grupos, a pesar de que los sujetos sanos presentaron un número menor de levaduras, estadísticamente no fueron diferentes contra los pacientes ($p < 0.099$, $p < 0.262$)

Gráfica 2.- Relación entre edad y cantidad de levaduras en el estudio.



C1: sujetos sanos de 18 a 39 años

D1: pacientes de 18 a 39 años

C2: sujetos sanos de 40 a 59 años

D2: pacientes de 40 a 59 años

C3: sujetos sanos > 60 años

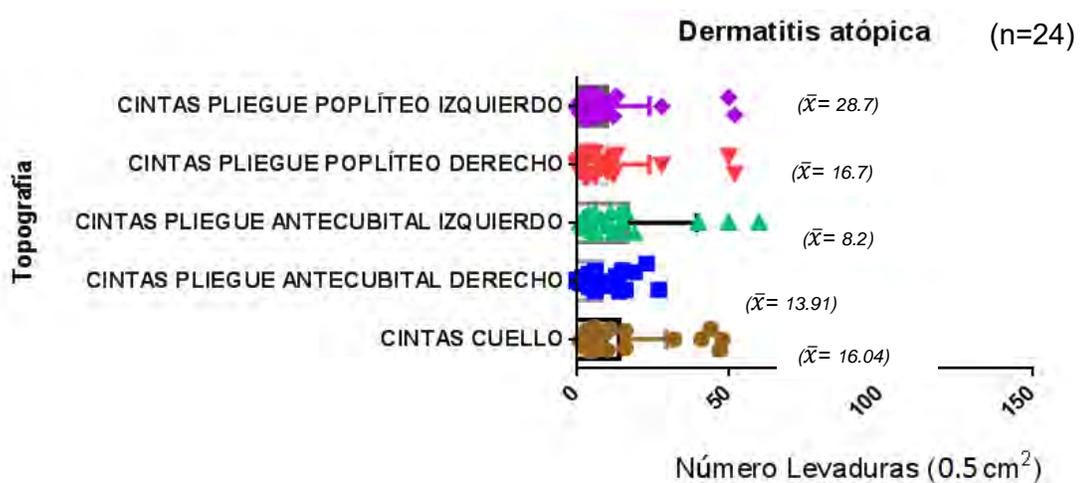
D3: pacientes > 60 años

El valor de $p < 0.05$ expresa diferencia estadística

En el estudio se identificaron levaduras de tipo *Malassezia spp.* encontrándose en pacientes con dermatitis atópica la mayor cantidad a nivel de pliegue poplíteo izquierdo y en menor cantidad en pliegue antecubital izquierdo (\bar{x} = 28.7 vs. 8.2) (Ver gráfica 3). De igual forma, en el grupo control se identificaron sólo levaduras de tipo *Malassezia spp.* siendo más abundantes en pliegue poplíteo derecho y menos abundante en pliegue poplíteo izquierdo (\bar{x} = 6.95 vs. 3.33) (ver gráfica 4).

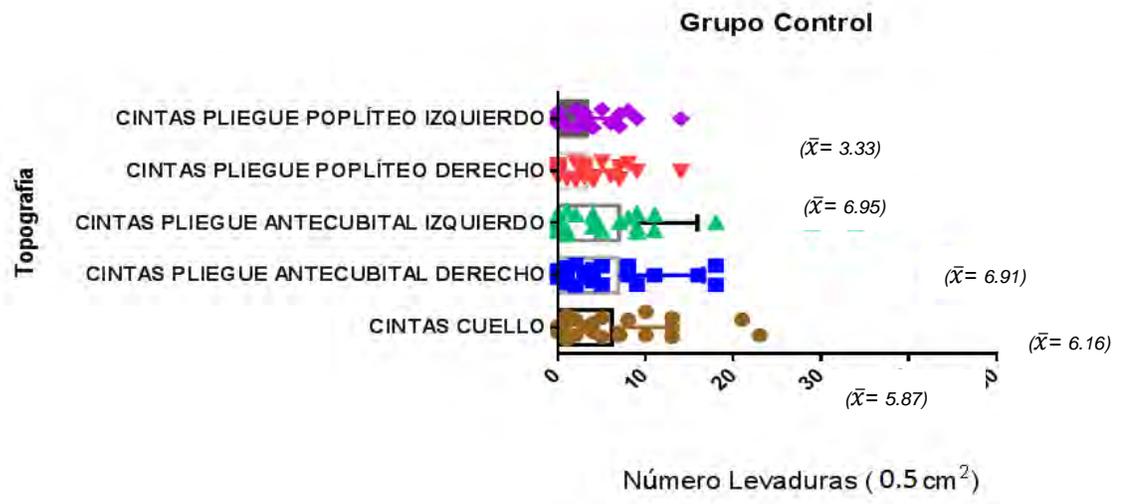
A 9 pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica y presencia de lesiones eccematosas en otra topografía, se les tomaron muestras adicionales por técnica de impronta no encontrando diferencia en la cantidad de levaduras.

Gráfica 3.- Cantidad de levaduras de *Malassezia spp.* en diferentes topografías en pacientes con dermatitis atópica.



\bar{x} = media o promedio

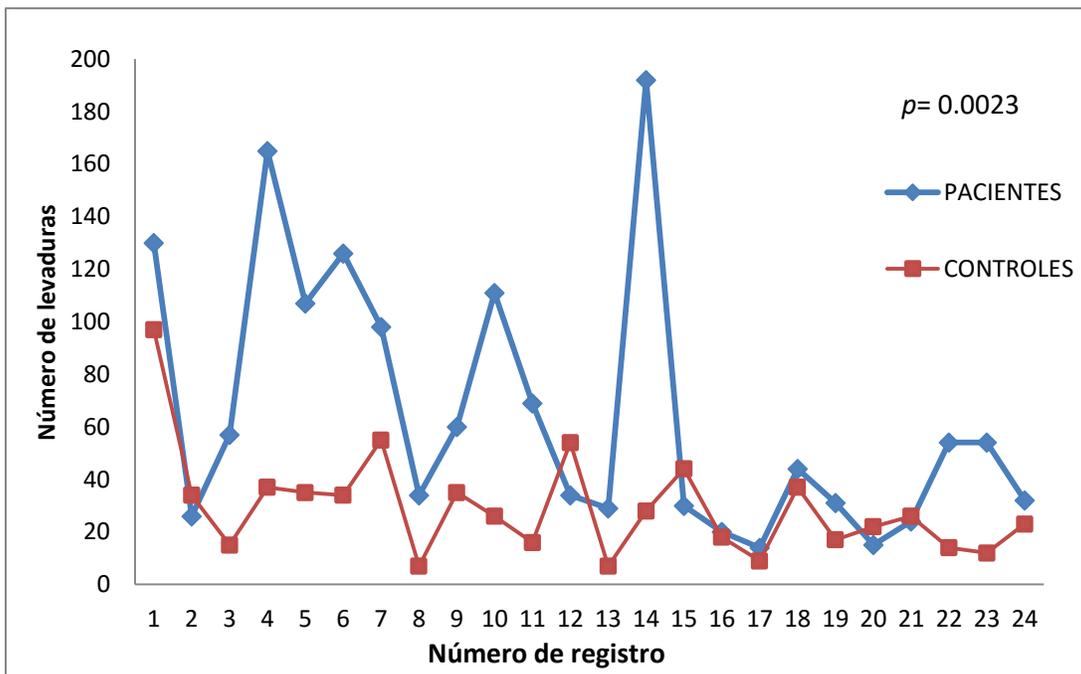
Gráfica 4.- Cantidad de levaduras de *Malassezia spp.* en diferentes topografías en individuos sanos.



\bar{x} = media o promedio

La comparación entre ambos grupos resultó con diferencia significativa ($p= 0.0023$, ANOVA) (Ver gráfica 5).

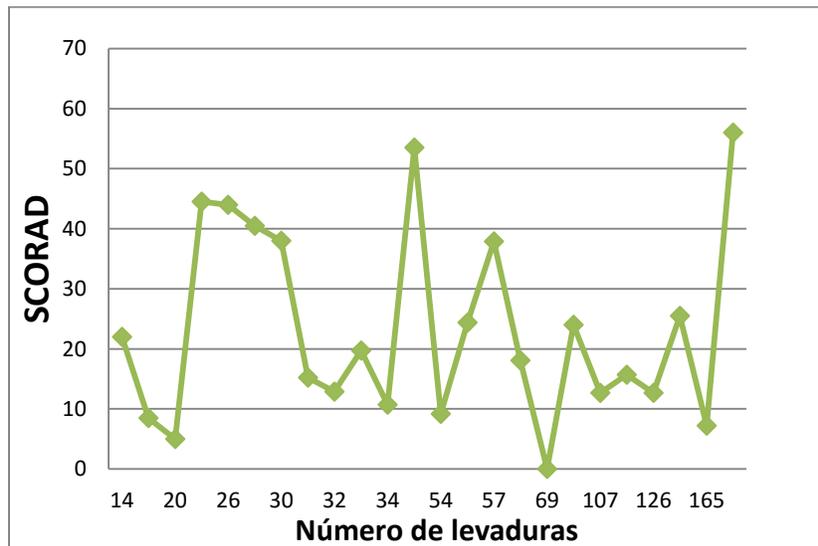
Gráfica 5.- Cantidad total de levaduras de *Malassezia spp.* en ambos grupos de estudio.



La grafica representa el número total de levaduras en pacientes con dermatitis atópica y controles. $p < 0.002$

La cantidad total de levaduras no se correlacionó directamente con el grado de severidad de dermatitis atópica (SCORAD), observando cantidades variables en diferentes grados de SCORAD (Ver gráfica 6).

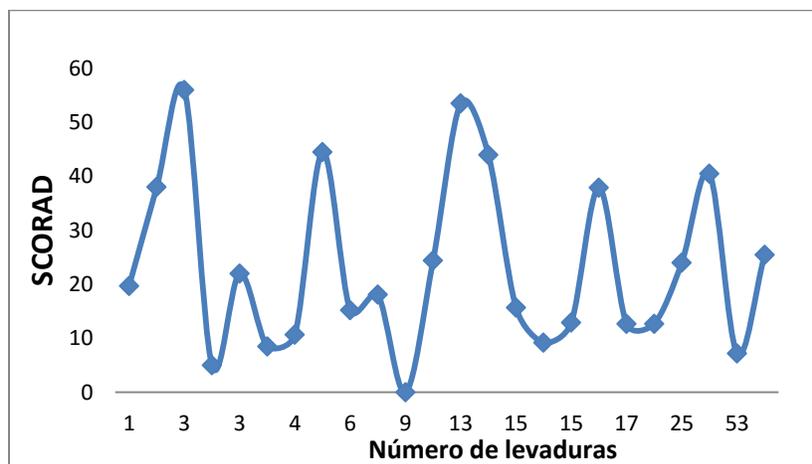
Gráfica 6.- Relación entre cantidad de levaduras y severidad de la enfermedad.



SCORAD: Índice de severidad en dermatitis atópica.

Así mismo, según diferentes áreas corporales, no se observó una relación directa entre la cantidad de levaduras y severidad de la dermatosis (ver gráficas 7, 8 y 9).

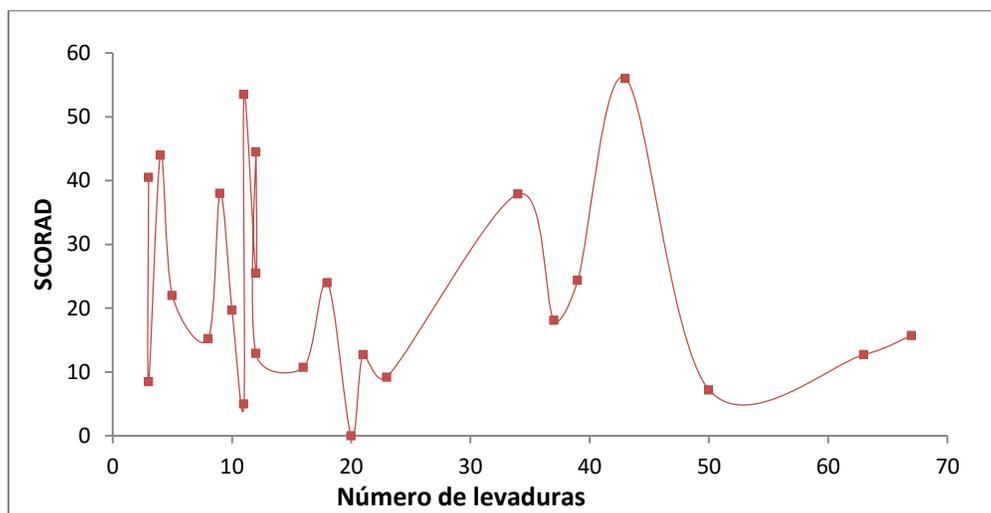
Gráfica 7.- Relación entre severidad de la enfermedad y cantidad de levaduras en cuello, en pacientes con dermatitis atópica.



SCORAD: Índice de severidad en dermatitis atópica.

La cantidad de levaduras fue variable en diferentes grados de severidad en pliegues antecubitales encontrándose grandes cantidades en pacientes con severidad leve y escasas levaduras en pacientes con un grado de severidad mayor (Ver gráfica 8).

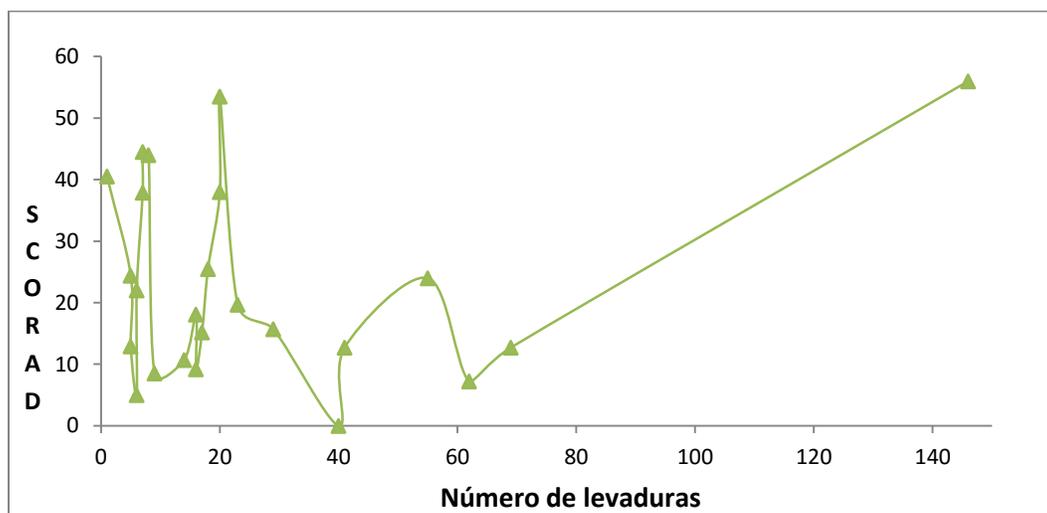
Gráfica 8.- Relación entre severidad de la enfermedad y cantidad de levaduras en pliegues antecubitales, en pacientes con dermatitis atópica.



SCORAD: Índice de severidad en dermatitis atópica.

De forma similar, en la región de pliegues poplíteos, los resultados variaron (Ver gráfica 9).

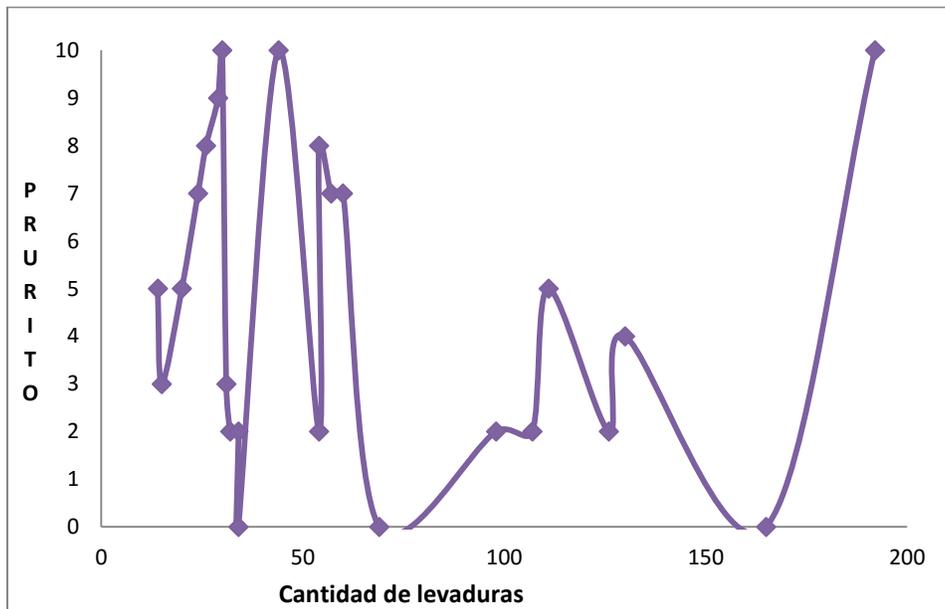
Gráfica 9.- Relación entre severidad de la enfermedad y cantidad de levaduras en pliegues poplíteos, en pacientes con dermatitis atópica.



SCORAD: Índice de severidad en dermatitis atópica.

21 pacientes cursaron con prurito, de los cuales, en 12 de ellos fue de intensidad moderada a severa (EVA > 5). El prurito no se correlacionó con el número total de levaduras según se muestra en la gráfica 10.

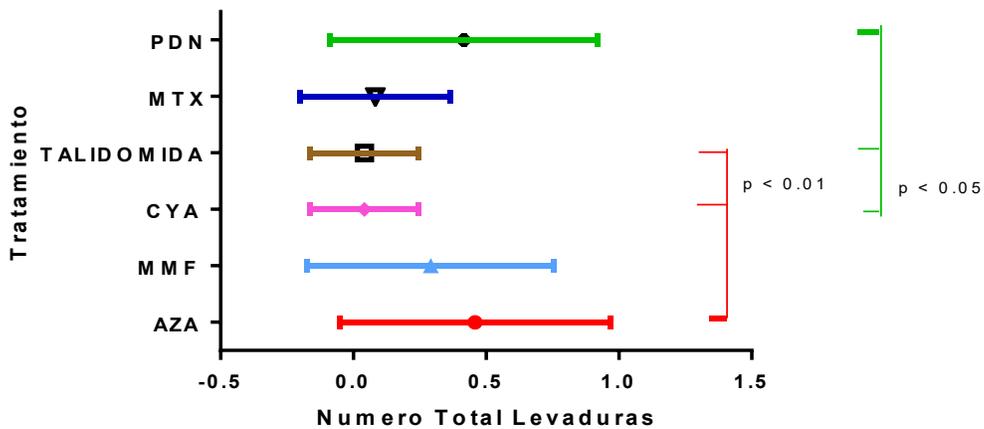
Gráfica 10.- Relación entre cantidad de levaduras e intensidad del prurito (EVA).



EVA: Escala visual análoga.

En relación a la modalidad de tratamiento se buscó relación entre el tratamiento recibido y la cantidad de levaduras encontradas; la prueba arrojó diferencias significativas entre todos los grupos ($p < 0.0001$, ANOVA) además de diferencias individuales entre los diversos tratamientos. Los pacientes con esteroide sistémico (prednisona) mostraron diferencia resaltable con ciclosporina y talidomida. Los pacientes con prednisona y azatioprina presentaron el promedio mayor de levaduras, con valores similares (ver gráfica 11).

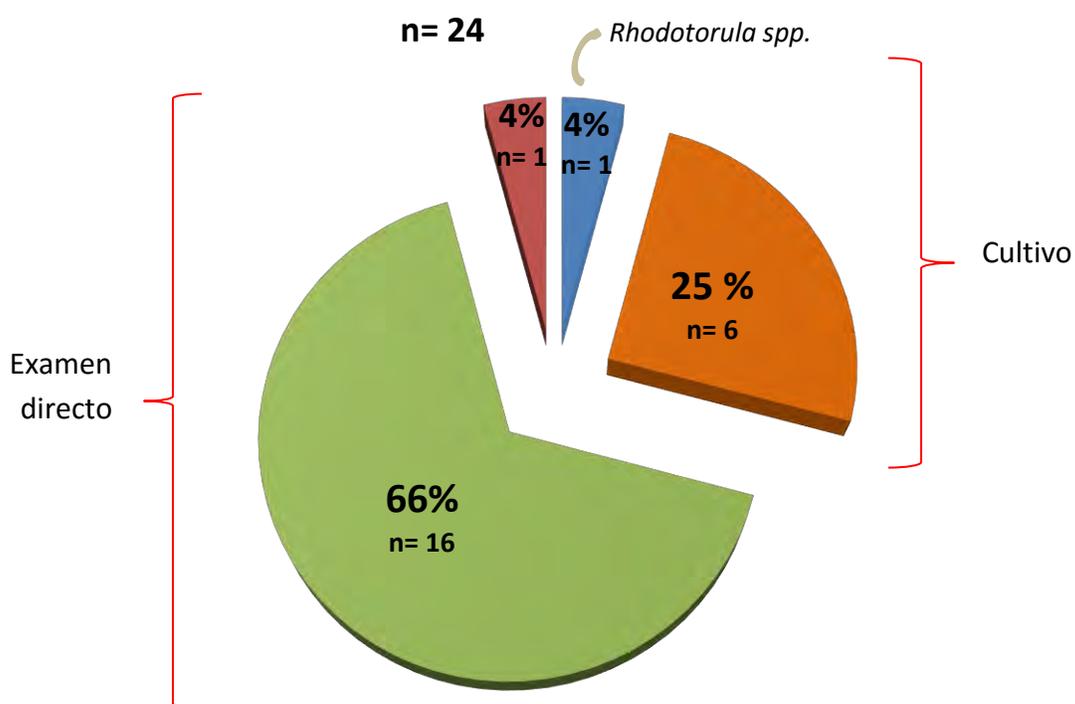
Gráfica 11.- Medicamento y número total de levaduras.



PDN: prednisona, MTX: metotrexate, CYA: ciclosporina, MMF: mofetil de micofenolato,
AZA: azatioprina.

En 8 pacientes (33.33 %) con presencia de escamas de piel y/o uñas se realizó estudio directo y cultivo micológico; en las escamas de piel (n=6) el resultado fue negativo para todos los cultivos y, en uñas (n=2), hubo crecimiento de *Rhodotorula spp.* en uno de ellos (ver gráfica 12).

GRÁFICA 12.- DISTRIBUCIÓN DE ESTUDIOS MICOLÓGICOS REALIZADOS.



Exámenes directos realizados n=24. Cultivos realizados n= 8. Cultivos de escamas de piel n= 6. Cultivos de escamas de uñas n= 2.

X. DISCUSIÓN

La dermatitis atópica es una enfermedad de naturaleza inflamatoria, de evolución crónica, pruriginosa, usualmente asociada a manifestaciones de atopia en otros órganos.⁽⁶¹⁾

Es la enfermedad dermatológica más común en la infancia. En el 90% de los casos la edad de inicio es antes de los 7 años y cerca del 2 al 60% persiste en la edad adulta. Según la bibliografía existente, de los pacientes adultos con DA, en cerca de un tercio, la enfermedad apareció por primera vez en la edad adulta.⁽⁴⁾ En el 25% de nuestra población, el inicio de la enfermedad fue en la edad adulta.

En la actualidad existen discrepancias acerca de si la enfermedad tienen predominio de un sexo. En población adulta se ha descrito prevalencia en el sexo femenino.⁽⁶²⁾ En nuestra población encontramos mayor prevalencia en hombres (58%), contrario a lo descrito por Orfali *et. al.* y Silverberg *et. al.* en sus estudios, donde hubo predominio en las mujeres.^(62,63) Así mismo, no se ha reportado el sexo como un factor pronóstico de severidad.⁽⁶³⁾

En bibliografías previas, no se ha detallado la prevalencia de comorbilidad en la dermatitis atópica y/o relación con la severidad; en nuestro estudio no se logró identificar una relación con alguna de las enfermedades concomitantes (HAS, DM y dislipidemia) ya que se encontraron distintos valores de severidad en cada variable sin identificar una tendencia. Sin embargo ha sido reportado que la obesidad incrementa el riesgo de algunos trastornos de atopia como el asma,

especialmente en la presentación en adultos⁽⁶⁴⁾; dato que no comprobamos en esta serie.

De los pocos estudios que utilizan muestras de adultos, se ha informado que los pacientes con DA tienen mayores niveles de depresión y ansiedad que los controles.^(23,24) Sin embargo, estos estudios tienen limitaciones como muestras de pequeño tamaño, falta de control de los factores de confusión potenciales o no teniendo en cuenta la gravedad de la DA.⁽⁶⁵⁾ En una serie de 120 personas en Korea, se reportó que la proporción de individuos con al menos 1 tipo de alteración psicológica fue mayor en la población de DA que en la población sana. Depresión (12%), ansiedad (10%) y somatización (12.6%) fueron más frecuentes en los individuos con enfermedad moderada a severa.⁽⁶⁵⁾ Mina *et al* reportaron que las mujeres tienen significativamente más ansiedad y depresión que en hombres⁽²⁵⁾, contrario a lo encontrado en nuestra población (54.5 vs. 45.5%)

El riesgo de otras enfermedades atópicas, principalmente asma y rinitis alérgica, se incrementa marcadamente en niños con dermatitis atópica.⁽²⁰⁾ Un niño con dermatitis atópica moderada a severa tiene un riesgo del 14.2% al 52.5% de desarrollar asma, ya sea simultánea o posteriormente en la vida, mientras que el riesgo de desarrollar rinitis alérgica es tanto como el 75%.^(20,21) Silverberg y Hanifin reportaron una prevalencia de 12.7% de asma y 7.8% de rinitis alérgica en población adulta estadounidense.⁽⁶²⁾ Por otro lado, en una serie de 80 pacientes adultos, se encontró que 71 presentaron asociación con enfermedades respiratorias: 22.5% presentaron asma, rinitis en 21.25% y 45% tuvieron ambas condiciones.⁽⁶³⁾ Bannister y Freeman reportaron prevalencias de 18%, 28% y 23%,

respectivamente.⁽⁶⁶⁾ Nosotros hemos descrito valores aún superiores ya que el asma bronquial y la rinitis alérgica se presentaron en 37% y 41% de nuestra población, respectivamente; ambas condiciones se presentaron en el 29.1%.

La distribución por severidad de nuestra población es similar a la reportada en otras series de adultos, donde el mayor porcentaje corresponde a casos de severidad moderada.⁽⁶³⁾

Además de los diversos tratamientos tópicos disponibles como primera línea de manejo en la dermatitis atópica, existen fármacos inmunosupresores sistémicos utilizados en los casos severos y refractarios, dentro de los que destacan principalmente los inmunomoduladores como ciclosporina y azatioprina con nivel de evidencia A, metotrexate y esteroides sistémicos con nivel de evidencia B, y mofetil de micofenolato.⁽⁶⁷⁾ En nuestra población el 91.6% de los pacientes se encontró bajo tratamiento sistémico con alguno de estos agentes (en monoterapia o en combinación) al momento del estudio. La azatioprina y mofetil de micofenolato fueron los medicamentos más empleados.

La fisiopatogenia bacteriana en la DA ha sido ampliamente investigada. En el caso del hongo *Malassezia*, se cree que es un factor agravante en dermatitis atópica porque los anticuerpos IgE específicos contra *Malassezia* están presentes en el suero de los pacientes y la terapia antifúngica puede mejorar su sintomatología disminuyendo el grado de colonización por *Malassezia* spp.^(39,68)

A diferencia de estudios previos que se han centrado en su identificación en topografías seborreicas (ya que son organismos lipofílicos)^(39,51,56,69-72), en nuestro

estudio la intención fue identificar la biota micótica cutánea en topografía habitual de la dermatitis atópica y en sitios de lesiones activas.

La morfología de las células de levaduras de *Malassezia* es fácil de observar en el examen micológico directo con hidróxido de potasio, tinta Parker azul o negra permanente, solución de Albert, azul de metileno (1%) o blanco de calcoflúor.^(73,74) Según diversos autores, el cultivo no parece ser el método más fiable y adecuado para su análisis.^(11,56) La probabilidad de aislamiento se encuentra en relación con la cantidad del inóculo sembrado. En nuestro estudio, en los casos que permitieron la recolección de escama, las muestras se recogieron mediante un método reconocido previamente (impronta con cinta adhesiva) y se incubaron en medios específicos (ADS simple y ADS adicionado con antibiótico, ADS con aceite de oliva y Agar Dixon) a 28 y 37° C. La literatura recomienda dos medios, Dixon y Leeming y Notman los cuales ofrecen los mejores resultados en cuanto a aislamientos.⁽⁴⁹⁾ Sin embargo, se reconoce que los métodos de cultivo dependiente no pueden proporcionar resultados precisos y fiables para *Malassezia spp.* Para evitar esta dificultad Sugita *et al.* (2001) desarrollaron el primer método de análisis molecular para *Malassezia* en el que se analiza la muestra por PCR de tiempo real con detección específica por PCR con un cebador específico de la especie o un método de clon de rRNA.⁽⁵⁶⁾ En el medio de los autores, este tipo de procesamiento representa una dificultad ya que no se cuenta con la infraestructura para realizar este tipo de procesamientos lo cual limita los hallazgos encontrados.

Las levaduras del género *Malassezia* son consideradas parte de la biota normal de piel de humanos y otros vertebrados.⁽⁴⁹⁾ Se estima que *Malassezia spp.* puede aislarse del 90% de la piel de individuos sanos (90% en adultos y 36.3% en niños).⁽⁵⁰⁾ Cabe mencionar que en esta investigación se logró la visualización de levaduras en el 100 % de nuestros controles, cifra superior a la reportada por estudios previos en cuanto a aislamientos y exámenes directos.

Muchos investigadores han evaluado la colonización de la piel sana por *Malassezia spp.* y su relación con el sexo encontrando diferentes resultados. En un trabajo realizado en Bosnia y Herzegovina⁽⁷⁵⁾ en 20 hombres y 20 mujeres, reportaron resultados no significativos entre ambos. Igualmente en Canadá⁽⁴⁷⁾, la colonización fue similar para uno u otro sexo. Marcon *et al.* (1992) no encontró correlación con el sexo y el aislamiento de *Malassezia spp.*⁽⁴⁴⁾ En el presente estudio se encontró una mayor colonización por levaduras en el sexo masculino, en ambos grupos, con significancia estadística. En Venezuela Rodríguez (1999), obtuvo un predominio significativo en el sexo masculino, no obstante esta superioridad fue encontrada en niños en edad escolar.⁽⁷⁶⁾

Se ha descrito que la colonización de la piel por especies de *Malassezia* comienza durante las primeras semanas de vida. Así mismo se ha señalado que en la edad senil la respuesta inmunitaria específica y no específica a estas levaduras disminuye, lo que podría estar influyendo en la alta colonización de *Malassezia spp.*⁽⁷⁷⁾ Gupta *et al.* (2004) encontraron que el mayor número de aislamientos (93,3%) se presentó en el grupo etario mayor de 60 años de edad.⁽⁴⁷⁾ Por otro lado, Tarazooie *et al.*⁽⁷⁸⁾ y Guého *et al.*⁽⁷⁹⁾ han sugerido un descenso en la

colonización a medida que se incrementa la edad, dato que concuerda con los hallazgos hechos por nuestro estudio donde se aprecia una clara disminución en el número de levaduras cuantificadas en personas de mayor edad en ambos grupos estudiados.

En el presente estudio, para el análisis de los datos se prefirió agrupar la cantidad de levaduras encontradas en cada paciente ya que se ha visto que la diversidad en la composición del microbioma entre los sitios del cuerpo es mayor de lo que es entre los individuos. No obstante representa una limitante puesto que, en la bibliografía existente, los resultados reportados se basan sólo en los aislamientos microbiológicos, aunque se hayan realizado también exámenes directos de las muestras. En el estudio de Gupta *et al.*⁽⁴⁸⁾ se encontró significancia estadística entre la biota micótica de sujetos sanos y pacientes con dermatitis atópica, siendo más abundante en cantidad en la primera sin embargo, nosotros hemos encontrado mayor cantidad de levaduras en la población enferma ($p < 0.05$).

Tampoco encontramos relación en la cantidad de levaduras cuantificadas de piel con y sin lesiones activas, hallazgo similar al estudio de Gupta *et al.* en donde la mayoría de los aislamientos se realizaron en piel no lesional.⁽⁴¹⁾

En cuanto a la no-relación entre la cantidad de levaduras y la severidad de la enfermedad (medida en SCORAD), este hallazgo se puede transpolar hacia estudios previos donde el número de clones identificados tampoco ha mostrado relación significativa con la gravedad de la enfermedad.⁽⁴⁸⁾ A este respecto, nosotros reportamos que el caso No. 14 presentó 642 levaduras en el total de

todas sus muestras teniendo el SCORAD más alto entre los pacientes (SCORAD 56), dato que no muestra relación con otro caso en nuestra misma serie que presentó 44 levaduras con un SCORAD de 53.5 (paciente No.18) y un paciente (No. 11) con SCORAD de 0 y un total de levaduras de 69 (Ver anexo 1). Lo anterior contrasta con el reporte de Aguilera y cols.⁽⁶⁹⁾ donde se encontró correlación entre el grado de severidad de la enfermedad y la colonización por *Malassezia* spp., donde de 7 pacientes con DA y examen directo positivo, 3 (37.7%) se ubicaban en el grado 2 de la Evaluación Global del Investigador y 4 se encontraron en grados de moderado a muy severo. Así mismo, Kaga *et al.* (2011) encontraron que el nivel de colonización por *Malassezia* spp. fue casi idéntico entre los pacientes con DA leve y moderada y los individuos sanos mientras que la colonización en los casos de DA graves fue aproximadamente de 2 a 5 veces más que en los pacientes con DA leve y moderada e individuos sanos.⁽⁵⁵⁾

El prurito es el síntoma más constante e incapacitante en la dermatitis atópica.⁽¹⁷⁾ Hasta el momento no existen series que relacionen la presencia y/o intensidad de éste con la presencia de levaduras. En nuestra investigación, el prurito no correlacionó con la colonización o el número total de levaduras presentes en cada topografía.

Se tiene conocimiento que la inmunosupresión celular y humoral es una condición que facilita la replicación de los hongos.⁽⁷⁷⁾ Nosotros reportamos que la mayor cantidad de levaduras se presentó en los pacientes en tratamiento con prednisona y azatioprina. Por otro lado, la menor cantidad de estructuras fúngicas se presentó en el grupo bajo tratamiento con ciclosporina y talidomida, hallazgo que concuerda

con lo descrito por Cruz *et al.* quienes refieren que fármacos inmunosupresores como la ciclosporina y los inhibidores de la calcineurina también son tóxicos para algunos hongos.

En relación a la ausencia de cultivos positivos en el presente estudio, este hecho puede estar relacionado con la relativamente escasa presencia de levaduras en las muestras sembradas. Además la población de nuestro medio pertenece al sector de la población económicamente activa, quienes cuentan con un nivel sociocultural medio-bajo y en el cual se suelen tener hábitos higiénicos adecuados. Nakabayashi *et al.*, en su estudio de 17 pacientes con dermatitis atópica, reportaron cultivos negativos en 46% de muestras de piel con lesiones activas y 33% de piel no afectada en pacientes con dermatitis atópica.⁽⁵²⁾ El estudio de Aguilera y colaboradores realizado en población infantil mexicana es el único que reporta el resultado de los estudios micológicos directos. Este estudio se realizó en pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica y controles sanos, donde, de las 180 muestras, 10 fueron positivas para *Malassezia spp.* al examen directo y sólo 2 cultivos fueron positivos.

Por los hallazgos comentados, se hace más evidente que, al menos en nuestro medio, el examen directo desempeña una herramienta importante para la identificación de esta levadura, el cual es suficiente para demostrar la colonización por *Malassezia spp.*⁽⁶⁹⁾

XI. CONCLUSIONES

- 1.- El microorganismo más frecuente de la biota micótica cutánea en pacientes con dermatitis atópica son las levaduras de *Malassezia spp.*
- 2.- La cantidad de levaduras en la piel es mayor en pacientes con dermatitis atópica que en controles sanos.
- 3.- La cantidad de levaduras en los pacientes con dermatitis atópica no se relaciona con la severidad de la enfermedad ni con la intensidad del prurito.
- 4.- Los pacientes en tratamiento con azatioprina y prednisona presentan la mayor cantidad de levaduras y esta diferencia es equiparable para ambos fármacos.
- 5.- La cantidad de levaduras es mayor en hombres que en mujeres, independientemente de presentar o no la enfermedad.
- 6.- Los pacientes y personas sanas, de 40 a 59 años, presentan la mayor colonización por levaduras de tipo *Malassezia*.
- 7.- No recomendamos el tratamiento antifúngico empírico en los pacientes con dermatitis atópica.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guía de Práctica Clínica Tratamiento de la Dermatitis Atópica. México: Secretaría de Salud, 2014.
2. Uriarte F, Sáez M, Durán M. *y cols.* Variación estacional de las dermatosis más frecuentes en una consulta externa de Dermatología Pediátrica en México. *Dermatol Pediatr Lat.* 2005; 3(1): 21-25.
3. Eichenfield L, Tom W, Chamlin S, *et al.* Guidelines of Care for the Management of Atopic Dermatitis. Part 1: Diagnosis and Assessment of Atopic Dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70(2): 338-351.
4. Pugliarello S, Cozzi A, Gisondi P, *et al.* Phenotypes of atopic dermatitis. *JDDG.* 2011; 9: 12-20.
5. Baviera G, Leoni M, Capra L, *et al.* Microbiota in Healthy Skin and in Atopic Eczema. *BioMed Research International.* 2014; 2014 Article ID 436921, 1-6.
6. Tatto M, Sanín L, González V. *y cols.* Prevalencia de asma, rinitis y eczema en escolares de la ciudad de Cuernavaca, México. *Salud Publica Mex.* 1997; 39 (6): 497-506.
7. Barraza A, Sanín L, Téllez M *y cols.* Prevalencia de asma y otras enfermedades alérgicas en niños escolares de Ciudad Juárez, Chihuahua. *Salud Pública Mex.* 2001; 43 (5): 433-443.
8. Rodríguez A. y Núñez R. Prevalencia de dermatitis atópica en niños de seis a catorce años de edad en Morelia, Michoacán. *Revista Alergia México.* 2007; 54 (1): 20-23.

9. Barajas M, Barrera A. y Morales J. Dermatitis atópica en niños escolares de Ciudad Guzmán, México. Prevalencia y factores asociados. *Revista Alergia México*. 2010; 57 (3): 71-78.
10. Laguna C y Vilata J. Dermatitis atópica del adulto. *Med Cut Iber Lat Am*. 2006; 34 (1): 5-10.
11. Sugita T, Zhang E, Tanaka T, *et al*. Atopic Dermatitis and Skin Fungal Microorganisms. En *Atopic Dermatitis - Disease Etiology and Clinical Management*. 1a Ed. InTech. 2012. pág 123- 140. ISBN: 978-953-51-0110-9.
12. Nemoto I, Akiyama M, Nomura T, *et al*. Clinical severity correlates with impaired barrier in filaggrin-related eczema. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009; 129: 682-689.
13. Bagazgoitia L, Gutiérrez M, García C, *y cols*. Aspectos epidemiológicos, patogénicos, clínicos y diagnósticos de la dermatitis atópica. ¿Es posible la prevención?. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009; 11: 31-47.
14. Salava A & Lauerma A. Role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Clinical and Translational Allergy*. 2014; 4: 33-38.
15. Baker B. The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Immunology*. 2006; 144: 1-9.
16. Peterson J, Garges S, Giovanni M, *et al*. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res* 2009. 19: 2317-2323.
17. Furue M & Kadono T. New therapies for controlling atopic itch. *Journal of Dermatology*. 2015; 42: 847-850.
18. Ozcaya E. Adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45: 561-573.

19. Marković S, Pevec B, Pevec M, *et al.* Prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, conjunctivitis and atopic eczema: ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) in a population of schoolchildren in Zagreb. *Acta Med Croatica.* 2003; 57(4): 281-285.
20. Van der Hulst A, Klip H & Brand P. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120 (3): 565-569.
21. Thomsen S. Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Respir J.* 2015; 2: 24642.
22. Rehal B & Armstrong A. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality of life instruments 1985-2010. *PLoS ONE.* 2011; 6(4): e17520.
23. Arima M, Shimizu Y, Sowa J, *et al.* Psychosomatic analysis of atopic dermatitis using a psychological test. *J Dermatol.* 2005; 32: 160-168.
24. Takaki H & Ishii Y. Sense of coherence, depression, and anger among adults with atopic dermatitis. *Psychol Health Med.* 2013; 18: 725-734.
25. Mina S, Jabeen M, Singh S, *et al.* Gender differences in depression and anxiety among atopic dermatitis patients. *Indian J Dermatol.* 2015; 60 (2): 211-217.
26. Consenso nacional de dermatitis atópica 2013. Comité Nacional de Dermatología. *Archivos Argentinos de Pediatría.* 2014; 112 (3): 293-294.
27. Garnacho G, Salido R y Moreno J. Actualización en dermatitis atópica. Propuesta de algoritmo de actuación. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104 (1): 4-16.

28. Sidbury R, Davis D, Cohen D, *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Part 3: Management and Treatment with Phototherapy and Systemic Agents. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71(2): 327 - 349.
29. Czech W, Brautigam M, Weidinger G, *et al.* A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42: 653-659.
30. Grice E. The skin microbiome: potential for novel diagnostic and therapeutic approaches to cutaneous disease. *Semin Cutan Med Surg.* 2014;33(2):98-103.
31. Muszer M, Noszczyńska M, Kasperkiewicz K, *et al.* Human Microbiome: When a Friend Becomes an Enemy. *Arch Immunol Ther Exp.* 2015; 63: 287-298.
32. Kong H & Segre A. Skin Microbiome: Looking Back to Move Forward. *J Invest Dermatol.* 2012; 132(3): 933-939.
33. Crespo V & Delgado V. *Malassezia* species in skin diseases. *Curr of infect Dis.* 2002; 15: 133-142.
34. Sandsfrom M, Barfosik J & Back O. The prevalence of the *Malassezia* yeast in patients with atopic dermatitis, seborrheic dermatitis and healthy controls. *J. Euro Ecad Dermatol Venerol.* 2005; 15 (supl 2): 104-274.
35. Kong HH, Oh J, Deming C, *et al.* Comparative Sequence Program, Murray PR, Turner ML, Segre JA: Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012; 22 (5): 850-859.
36. Dotterud L, Wilsgaard T, Vorland L, *et al.* The effect of UVB radiation on skin microbiota in patients with atopic dermatitis and healthy controls. *Int J Circumpolar Health.* 2008; 67(2-3): 254-260.

37. Silva S, Guedes A, Gontijo B, *et al.* Influence of narrow-band UVB phototherapy on cutaneous microbiota of children with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20(9): 1114-1120.
38. Grice E. & Segre A. The skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology.* 2011; 9: 244-253.
39. Zhang E, Tanaka T, Tajima M, *et al.* Characterization of the skin fungal microbiota in patients with atopic dermatitis and healthy subjects. *Microbiol Immunol.* 2011; 55: 625-632.
40. Shamusset C y Arenas R. Folliculitis por *Malassezia*. *Revista Mexicana de Dermatologia.* 2006; 50 (1): 20-25.
41. Gupta A, Kohli Y, Summerbell R, *et al.* Quantitative culture of *Malassezia* species from different body sites of individuals with or without dermatoses. *Medical Mycology.* 2001; 39 (3): 243-259.
42. Belf I, Alpert G, Slight P, *et al.* *Malassezia furfur* skin colonization in infancy. *Infect control hosp. Epidemiol.* 1988; 9: 151-153.
43. Morros J, González A, Ortega J y *cols.* Colonización cutánea neonatal por *Malassezia spp.* *An Esp Pediatr.* 2002; 5 (57): 452-56.
44. Marcon M & Powell D. Human infections due to *Malassezia spp.* *Clinical Microbiology Reviews.* 1992: 101-119.
45. Aschner J, Punsalang A, Maniscaleo W, *et al.* Percutaneous central venous catheter colonization with *Malassezia furfur*. incidence and clinical significance. *Pediatrics.* 1987; 80: 535-539.
46. Juncosa T, González A, Aleyeto J y *cols.* Colonización cutánea neonatal por *Malassezia spp.* *Medicina y Neonatología.* 2002; 57 (5); 452-456.

47. Gupta A & Kohli Y. Prevalence of *Malassezia* species on various body sites in clinically healthy subjects representing different age groups. *Med Mycol.* 2004; 42: 35-42.
48. Gupta A, Batra R, Bluhm R, *et al.* Skin disease associated with *Malassezia* species. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51: 785-798.
49. Midgley G. The lipophilic yeasts: state of the art and prospects. *Medical Mycology.* 2000; 38 (s1): 9-16.
50. Hernández F, Méndez L, Tovar E *y cols.* Especies de *Malassezia* asociadas a diversas dermatosis y a piel sana en población mexicana. *Revista Iberoamericana de Micología.* 2003; 20: 141-144.
51. Jagielski T, Rup E, Ziólkowska A, *et al.* Distribution of *Malassezia* species on the skin of patients with atopic dermatitis, psoriasis, and healthy volunteers assessed by conventional and molecular identification methods. *BMC Dermatol.* 2014; 14 (3): 1-15.
52. Nakabayashi A, Sei Y & Guillot J. Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrhoeic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. *Medical Mycology.* 2000; 38 (5): 337-341.
53. Sugita T, Tajima M, Tsubuku H, *et al.* Quantitative analysis of cutaneous *Malassezia* in atopic dermatitis patients using real-time PCR. *Microbiol Immunol* 2006; 50: 549 – 552 .
54. Glatz M, Buchner M, Von Bartenwerffer W, *et al.* *Malassezia spp.*-specific Immunoglobulin E Level is a Marker for Severity of Atopic Dermatitis in Adults. *Acta Derm Venereol.* 2015; 95: 191–196.

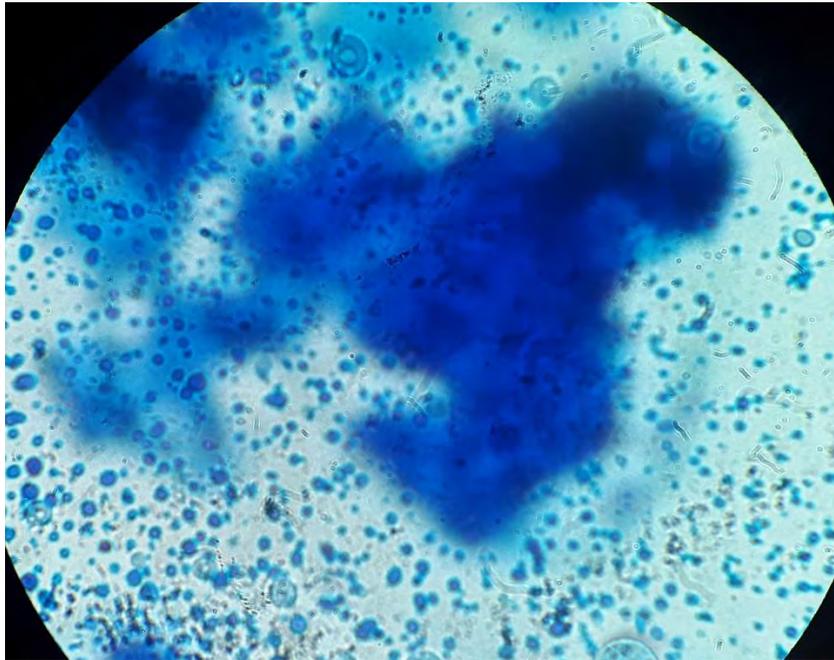
55. Kaga M, Sugita T, Nishikawa A, *et al.* Molecular analysis of the cutaneous *Malassezia* microbiota from the skin of patients with atopic dermatitis of different severities. *Mycoses*. 2011; 54: e24-28.
56. Sugita T, Suto H, Unno T, *et al.* Molecular Analysis of *Malassezia* microflora on skin of atopic dermatitis patients and healthy subjects. *J. Clin Microbiol.* 2001; 40: 3350-3357.
57. Kato H, Sugita T, Ishibashi Y, *et al.* Detection and quantification of specific IgE antibodies against eight *Malassezia* species in sera of patients with atopic dermatitis by using an enzyme-linked immunosorbent assay. *Microbiol Immunol.* 2006; 50: 851-856.
58. Ishibashi Y, Sugita T & Nishikawa A. Cytokine secretion profile of human keratinocytes exposed to *Malassezia* yeasts. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006; 48 (3): 400-409.
59. Javad G, Taheri M, Taghi M, *et al.* Evaluation of *Candida* Colonization and Specific Humoral Responses against *Candida albicans* in Patients with Atopic Dermatitis. *BioMed Research Int.* 2015; 2015: 849206.
60. Rodríguez S, Mesa L, González E *y cols.* Caracterización fenotípica de especies de *Malassezia* en piel sana de población estudiantil universitaria. *Investigación Clínica.* 2005; 46: 329-335.
61. Feargman J. Quantitative variations in distribution of *Pytirosporium orbiculare* on clinically normal skin. *Acta Derm Venereal.* 1983; 63: 346-354.
62. Silverberg J & Hanifin J. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a us population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132 (5): 1132-1138.

63. Orfali R, Shimizua M, Takaoka R, *et al.* Atopic dermatitis in adults: clinical and epidemiological considerations. *Rev Assoc Med Bras.* 2013; 59 (3): 270-275.
64. Beuther D & Sutherland E. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 661-666.
65. Kim S, Hur J, Jang J, *et al.* Psychological Distress in Young Adult Males with Atopic Dermatitis. A Cross-Sectional Study. *Medicine.* 2015; 94 (23): e949.
66. Bannister M & Freeman S. Adult-onset atopic dermatitis. *Australasian Journal of Dermatology.* 2000; 41: 225-228.
67. Admani S & Eichenfield L. Atopic dermatitis. En *Treatment of Skin Disease* 2014. 4th ed. China, Elsevier Saunders 2011: chap 17.
68. Faegmann J & Fredrikson T. Age incidence of *Pityrosporum orbiculare* on human skin. *Acta Derm Venereol.* 1980; 60: 531-533.
69. Aguilera V, Hernández F y Padilla C. Determinación de *Malassezia* en niños menores de cinco años de edad con dermatitis atópica. Estudio comparativo con niños sanos. *Dermatología Revista Mexicana.* 2010; 54 (3): 120-124.
70. Nakabayashi A. Identification of causative species in *Malassezia* associated dermatoses. *Nippon Ishunkin Gakkai Zasshi.* 2002; 43 (2): 65-68.
71. Sugita T, Takashima M, Shinoda T, *et al.* New yeast species, *Malassezia dermatis* isolated from patients with atopic dermatitis. *J Clin Microbiol.* 2002; 40: 1363-1367.
72. Sugita T, Suzuki M, Goto S, *et al.* Quantitative analysis of cutaneous *Malassezia* from microbiota in 770 healthy Japanese by age and gender using real-time PCR assay. *Med Micol.* 2010; 48 (2): 229-233.

73. Giusano E. *Malassezia*. Estado del conocimiento y perspectiva en su estudio. Rev. Argentina de Microbiología. 2006; 38 (1): 41-48.
74. Crespo V, Crespo M y Gómez E. Diagnóstico de laboratorio de las levaduras del género *Malassezia*. Piel. 2008; 23: 570-576.
75. Prohic A. *Malassezia* yeasts as commensals on human skin. Center of Medicine Research. 2005; 34 (4): 107-15.
76. Rodríguez S. *Pityrosporum orbiculare* y *ovale*. Prevalencia en piel sana de niños y ancianos de comunidad educativa y asilo en el estado Zulia. Kasmera. 1999; 18 (1-4): 71-87.
77. Ashbee R & Evans G. Immunology of diseases associated with *Malassezia* species. Clinical Microbiology. 2002; 15 (1): 21-57.
78. Tarazooie B, Kordbache P, Zaini F, *et al.* Study of the distribution of *Malassezia* species in patients with pityriasis versicolor and healthy individual in Tehran, Iran. BmC Dermatol. 2004; 1 (4): 4-5.
79. Guého E, Boekhout T, Ashbee H, *et al.* The role of *Malassezia* species in ecology of human skin and pathogens. Med Mycol. 1998; 36 (Suppl 1): 220-229.

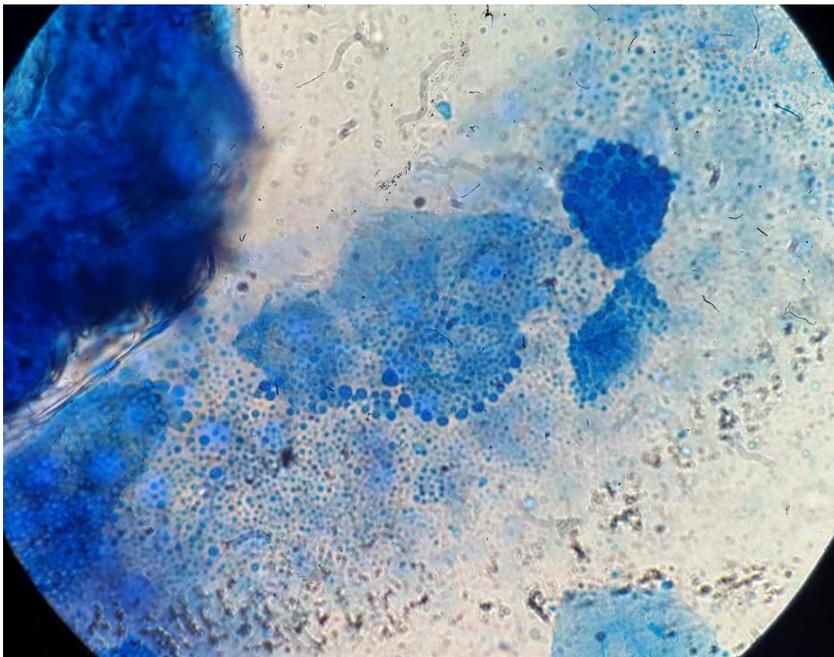
XIII. ANEXOS (ANEXO 1)

Imagen 1.- Estudio micológico directo del caso No. 14.



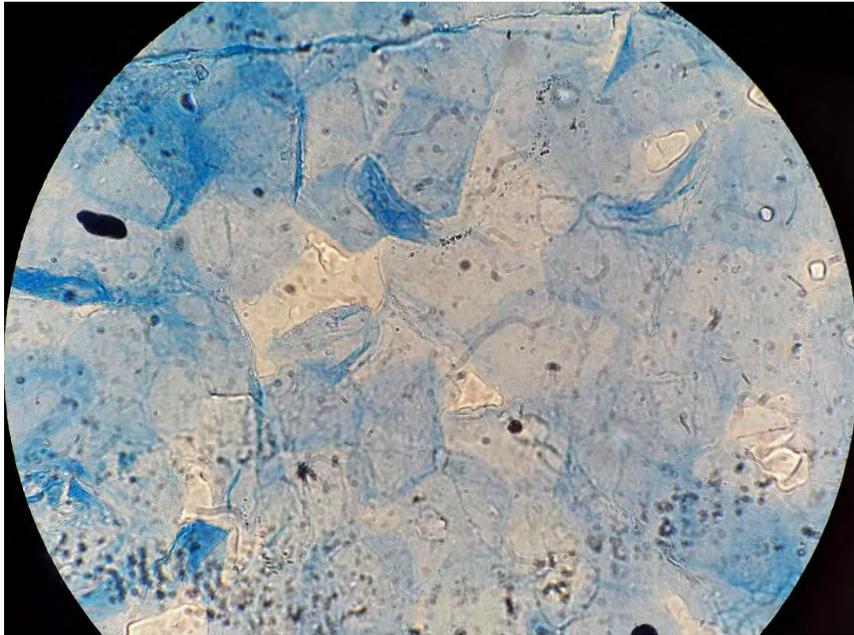
La foto corresponde al paciente identificado con el número 14. Se observa gran cantidad de levaduras en un solo campo de observación.

Imagen 2.- Estudio micológico directo del caso No. 18.



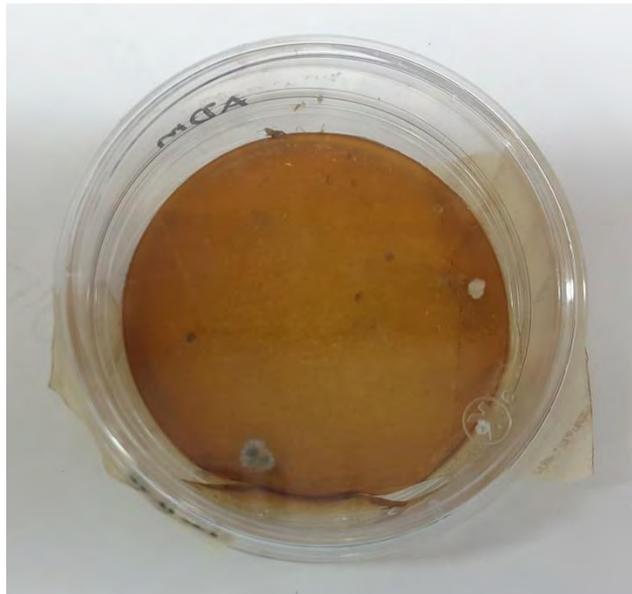
La foto corresponde al paciente identificado con el número 18. En esta imagen se observan contadas levaduras y gran cantidad de artefactos.

Imagen 3.- Estudio micológico directo del caso No. 11.



La foto corresponde al estudio micológico directo del paciente número 11. Se observa uno de los campos de su examen directo donde se identifican escasas levaduras.

Imagen 4.- Cultivos micológicos



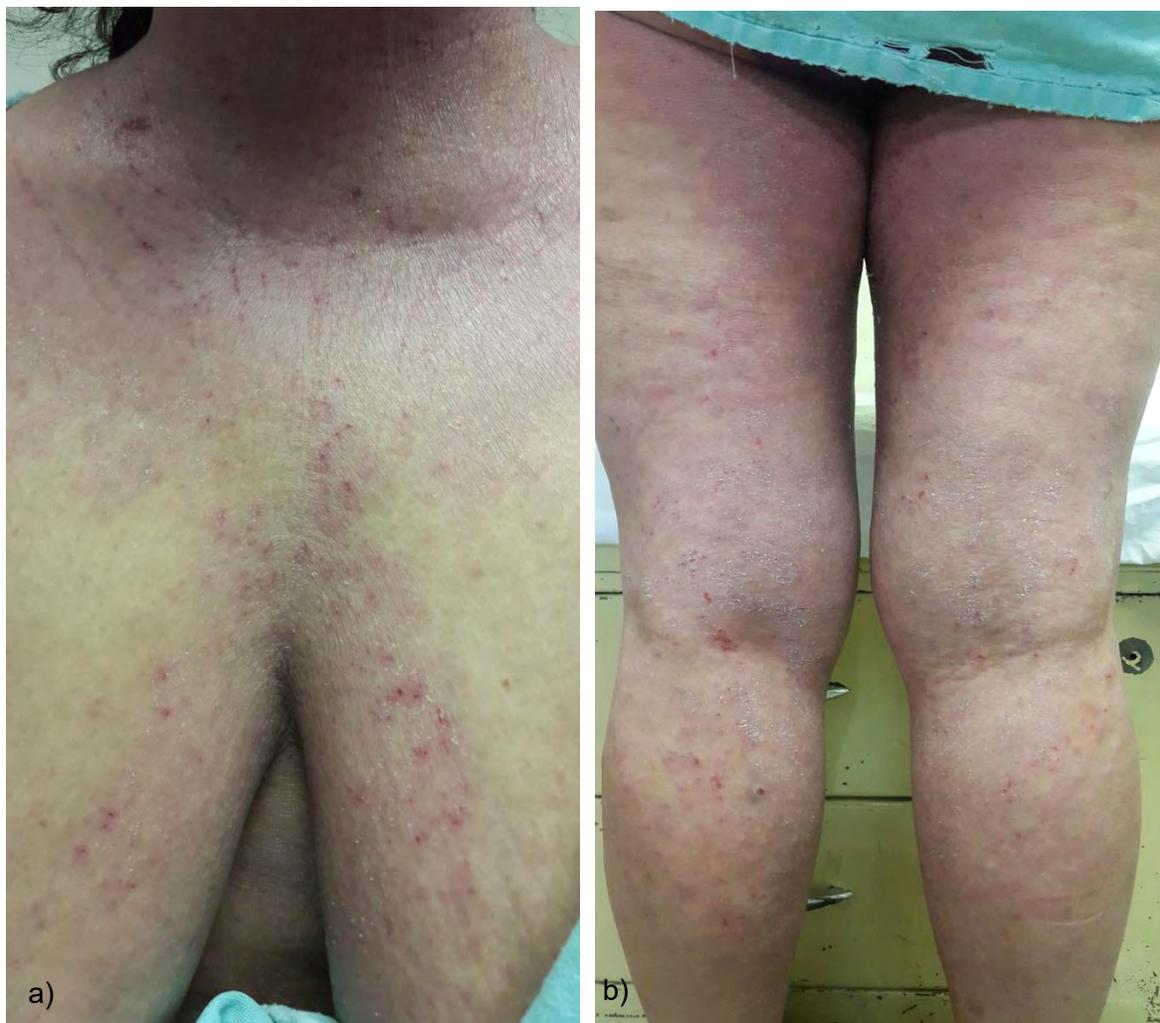
Las fotos corresponden a cultivos micológicos negativos. a) paciente No. 2, b) paciente No. 14 (se observa crecimiento de un hongo contaminante)

Imagen No. 5.- Iconografía clínica de paciente No. 18



Las imágenes corresponden al caso No. 18. El paciente presentó SCORAD de 53.5, prurito de 10 (EVA) y un total de 44 levaduras. Se observa eritema difuso, liquenificación moderada y escama. a) cara, b) pliegues antecubitales, y c) pliegues poplíteos.

Imagen No. 6.- Iconografía clínica de paciente No. 21



Las imágenes corresponden al paciente No. 18. La paciente presentó SCORAD de 44.5, prurito de 7 (EVA) y un total de 24 levaduras. Se observa eritema difuso, liquenificación moderada, escama y múltiples excoriaciones. a) tronco anterior ("V" del escote) b) extremidades inferiores

(ANEXO 2)

HOJA DE APTACIÓN DE DATOS

Estudio: "Identificación de la biota micótica cutánea en pacientes con dermatitis atópica severa atendidos en el HECMN SXXI"

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No. de Registro:

NOMBRE: _____ NSS: _____

EDAD: _____ SEXO: _____ TALLA: _____ PESO: _____ IMC: _____

DERMATITIS ATÓPICA: Sí: NO:

SUPERFICIE CORPORAL AFECTADA: _____ % SCORAD: _____

SÍNTOMAS ACTUALES: PRURITO: /10

TRATAMIENTO ACTUAL:

- 1.- _____
- 2.- _____
- 3.- _____
- 4.- _____
- 5.- _____

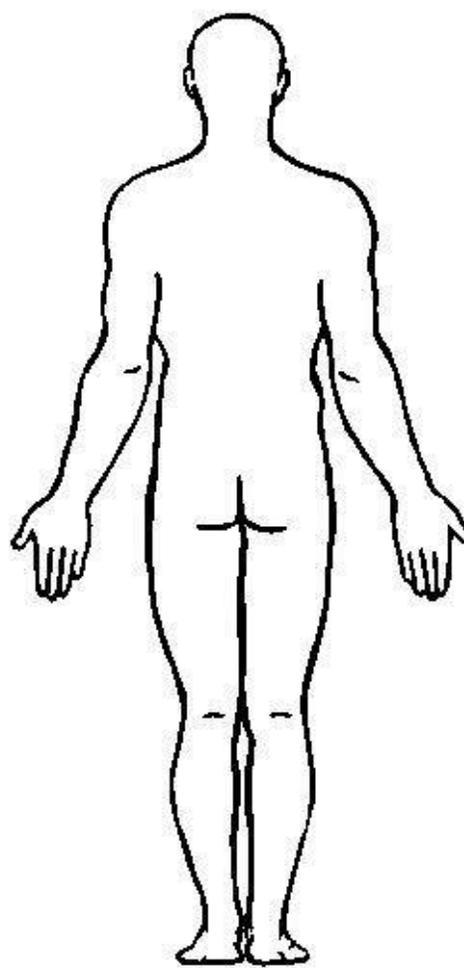
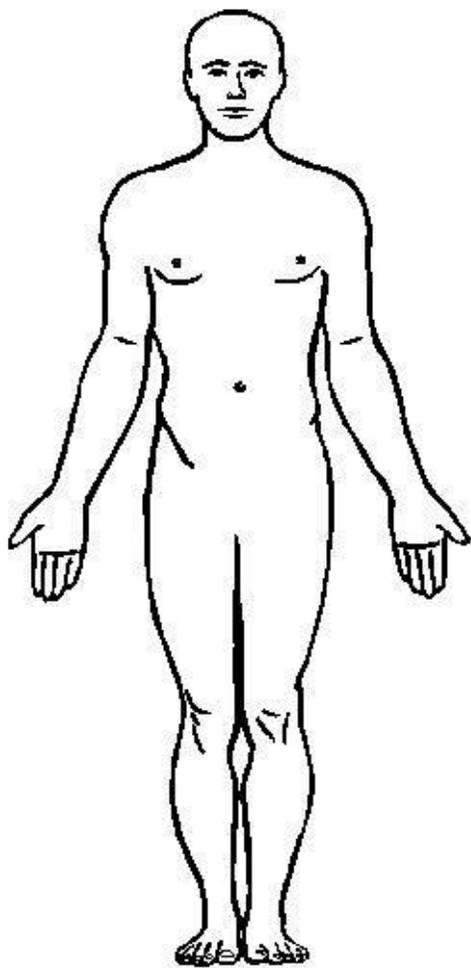
COMORBILIDAD:

PADECIMIENTO

TRATAMIENTO

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

TOPOGRAFÍA:



MUESTRAS ADICIONALES:

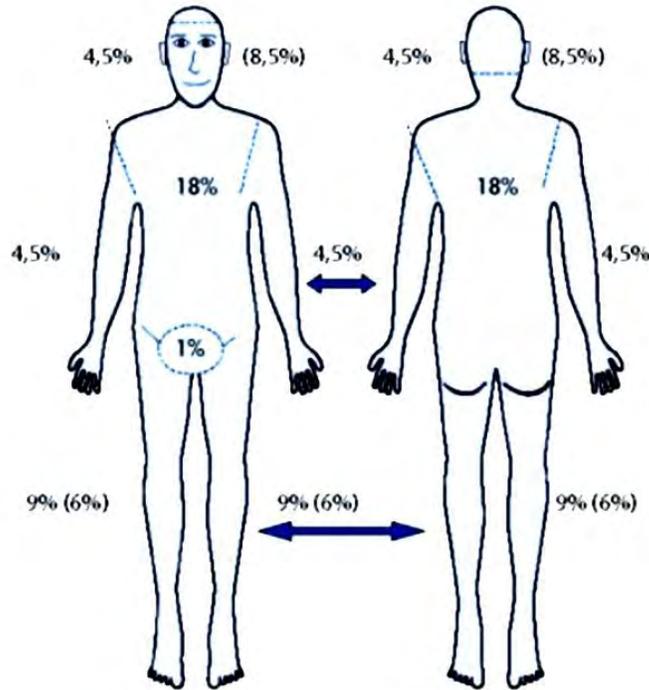
(ANEXO 3)

ÍNDICE DE SEVERIDAD DE DERMATITIS ATÓPICA

Estudio: "Identificación de la biota micótica cutánea en pacientes con dermatitis atópica severa atendidos en el HECMN SXXI"

No. de Registro: _____

ÍNDICE DE SEVERIDAD DE DERMATITIS ATÓPICA (SCORAD)



(A) EXTENSIÓN:
 (B) INTENSIDAD:

Gradación: 0 ausente; 1 leve; 2 moderado; 3 severo

Criterios	Intensidad
Eritema
Edema/pápula
Exudado/costra
Escoriación
Liquenificación
Sequedad
Suma	

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

(C) SÍNTOMAS SUBJETIVOS:

PRURITO (0 A 10) 0 ::::: 1 ::::: 2 ::::: 3 ::::: 4 ::::: 5 ::::: 6 ::::: 7 ::::: 8 ::::: 9 ::::: 10
 +
 PÉRDIDA DE SUEÑO (0 a 10) 0 ::::: 1 ::::: 2 ::::: 3 ::::: 4 ::::: 5 ::::: 6 ::::: 7 ::::: 8 ::::: 9 ::::: 10
 Escala analógica visual (media en los últimos 3 días o noches)

(ANEXO 4)



**HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**



ACUERDO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
NOMBRE DEL ESTUDIO: Biotá fúngica en pacientes con Dermatitis atópica en población del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

NOMBRE DE LA PERSONA A CARGO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN (MEDICO DEL ESTUDIO O INVESTIGADOR PRINCIPAL): Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca y Dr. Luis Javier Méndez Tovar.

DIRECCIÓN DEL CENTRO DEL ESTUDIO: Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda. Centro Médico Nacional SIGLO XXI

NÚMEROS TELEFÓNICOS 56276900 EXT 22514 y 21480

NÚMERO DEL PACIENTE: _____

México, D.F. a _____

Usted está siendo invitado a participar en el estudio de investigación denominado "Biotá fúngica en pacientes con Dermatitis atópica en población del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI" el cual tiene como objetivo identificar la biota cutánea fúngica en pacientes con dermatitis atópica en pacientes del Servicio de Dermatología y Micología (SDM) del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI y correlacionarla con la actividad del cuadro dermatológico.

PROCEDIMIENTOS

Se realizará toma de muestras superficiales de su piel, sea mediante raspado o con la colocación de una cinta adhesiva transparente de la forma menos agresiva posible y con riesgo mínimo de efectos adversos.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, de cualquier manera recibirá la atención médica que suele recibir en el IMSS, y se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

¿QUIÉN UTILIZARÁ Y COMPARTIRÁ INFORMACIÓN SOBRE MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Su nombre no será divulgado fuera del hospital en donde usted está siendo tratado (a). La información que proporcione se almacenará en diferentes sitios bajo un número de código, sin que aparezca su nombre u otra información que le identifique. Sin embargo, nosotros podremos identificarle si fuera necesario por motivos de investigación. Conforme a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas, el investigador del estudio mantendrá su información personal por al menos 5 años.

Existen leyes nacionales e internacionales que obligan al médico del estudio a proteger la privacidad de sus registros médicos. Los investigadores, harán todos los pasos razonables para asegurar la confidencialidad y protección estricta de su información personal.

Usted tiene el derecho de ver sus registros. No obstante, si firma esta forma, quizás no pueda ver o copiar algunos de sus registros hasta después de que todos los participantes hayan sido incluidos en el estudio.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Si usted tiene preguntas, dudas o quejas sobre este estudio, o para reportar una lesión relacionada con el estudio contacte por favor a: Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca (investigador principal), Dr. Luis Javier Méndez Tovar (coasesor) o a la Dra. Dulce María Vidales Saldaña al teléfono: **56276900 extensiones 22514 o 21480**.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

BENEFICIOS DE SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO:

- En caso de detectarse las muestras obtenidas de su persona como positivas y que se determine relación con actividad de su enfermedad, se iniciará el tratamiento indicado.

PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

- Usted **NO** recibirá pago alguno por participar en este estudio.

Si firma esta forma:

- a) Usted da permiso al médico y el personal del estudio de elaborar sus registros médicos, realizar algunas preguntas y toma de muestras de escamas de piel para llevar a cabo este estudio.
- b) Usted da permiso al médico de compartir sus registros con otros investigadores involucrados en este estudio. Estas personas utilizarán sus registros para revisar el estudio, para verificar la seguridad y los resultados del estudio.
- c) Usted da permiso al médico y al personal del estudio de utilizar algunos hechos derivados de su participación en este estudio en libros, revistas, diarios y reuniones científicas. Si esto pasara nadie utilizará su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.
- d) Usted da permiso, al médico del estudio de compartir todos sus registros y esta forma de consentimiento informado con la secretaria de salud (SSA), autoridades del IMSS y otras agencias de gobierno o regulatorias en los Estados Unidos Mexicanos y otros países. El médico del estudio puede también compartir sus registros médicos con el comité de revisión de investigación, con el grupo de revisión o con el comité de ética local de este hospital o clínica. Estas agencias pueden emplear sus registros para verificar la información del estudio, cómo están haciendo el estudio los investigadores, la seguridad de los participantes y los resultados del estudio.

- No autorizo que se tome la muestra
- Sí autorizo que se tome la muestra

Una vez que haya tenido todas sus preguntas contestadas y que se sienta seguro con su participación en este estudio, firme por favor aquí abajo.

Nombre de el/la participante o representante legal en letra de molde

Firma del participante

Fecha y hora

Firma del médico que explica el consentimiento

Fecha y hora

(ANEXO 5)



**HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(MENORES DE EDAD)**



ACUERDO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)

NOMBRE DEL ESTUDIO: Biota fúngica en pacientes con Dermatitis atópica en población del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

NOMBRE DE LA PERSONA A CARGO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN (MEDICO DEL ESTUDIO O INVESTIGADOR PRINCIPAL): Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca y Dr. Luis Javier Méndez Tovar.

DIRECCIÓN DEL CENTRO DEL ESTUDIO: Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda. Centro Médico Nacional SIGLO XXI

NÚMEROS TELEFÓNICOS 56276900 EXT 22514 y 21480

NÚMERO DEL PACIENTE: _____

México, D.F. a _____

Usted está siendo invitado a participar en el estudio de investigación denominado "Biota fúngica en pacientes con Dermatitis atópica en población del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI" el cual tiene como objetivo identificar la biota cutánea fúngica en pacientes con dermatitis atópica en pacientes del Servicio de Dermatología y Micología (SDM) del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI y correlacionarla con la actividad del cuadro dermatológico.

PROCEDIMIENTOS

Se realizará toma de muestras superficiales de su piel, sea mediante raspado o con la colocación de una cinta adhesiva transparente de la forma menos agresiva posible y con riesgo mínimo de efectos adversos.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, de cualquier manera recibirá la atención médica que suele recibir en el IMSS, y se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que

quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

¿QUIÉN UTILIZARÁ Y COMPARTIRÁ INFORMACIÓN SOBRE MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Su nombre no será divulgado fuera del hospital en donde usted está siendo tratado (a). La información que proporcione se almacenará en diferentes sitios bajo un número de código, sin que aparezca su nombre u otra información que le identifique. Sin embargo, nosotros podremos identificarle si fuera necesario por motivos de investigación. Conforme a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas, el investigador del estudio mantendrá su información personal por al menos 5 años.

Existen leyes nacionales e internacionales que obligan al médico del estudio a proteger la privacidad de sus registros médicos. Los investigadores, harán todos los pasos razonables para asegurar la confidencialidad y protección estricta de su información personal.

Usted tiene el derecho de ver sus registros. No obstante, si firma esta forma, quizás no pueda ver o copiar algunos de sus registros hasta después de que todos los participantes hayan sido incluidos en el estudio.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Si usted tiene preguntas, dudas o quejas sobre este estudio, o para reportar una lesión relacionada con el estudio contacte por favor a: Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca (investigador principal), Dr. Luis Javier Méndez Tovar (coasesor) o a la Dra. Dulce María Vidales Saldaña al teléfono: **56276900 extensiones 22514 o 21480**.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

BENEFICIOS DE SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO:

- En caso de detectarse las muestras obtenidas de su persona como positivas y que se determine relación con actividad de su enfermedad, se iniciará el tratamiento adecuado.

PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

- Usted **NO** recibirá pago alguno por participar en este estudio.

Si firma esta forma:

- a) Usted da permiso al médico y el personal del estudio de elaborar sus registros médicos, realizar algunas preguntas y toma de muestras de escamas de piel para llevar a cabo este estudio.
- b) Usted da permiso al médico de compartir sus registros con otros investigadores involucrados en este estudio. Estas personas utilizarán sus registros para revisar el estudio, para verificar la seguridad y los resultados del estudio.
- c) Usted da permiso al médico y al personal del estudio de utilizar algunos hechos derivados de su participación en este estudio en libros, revistas, diarios y reuniones científicas. Si esto pasara nadie utilizará su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.
- d) Usted da permiso, al médico del estudio de compartir todos sus registros y esta forma de consentimiento informado con la secretaria de salud (SSA), autoridades del IMSS y otras agencias de gobierno o regulatorias en los Estados Unidos Mexicanos y otros países. El médico del estudio puede también compartir sus registros médicos con el comité de revisión de investigación, con el grupo de revisión o con el comité de ética local de este hospital o clínica. Estas agencias pueden emplear sus registros para verificar la información del estudio, cómo están haciendo el estudio los investigadores, la seguridad de los participantes y los resultados del estudio.

- No autorizo que se tome la muestra
- Sí autorizo que se tome la muestra

Una vez que haya tenido todas sus preguntas contestadas y que se sienta seguro con su participación en este estudio, firme por favor aquí abajo.

Nombre y firma de los padres o representante legal (en letra de molde) Fecha y hora

Nombre y firma de los padres o representante legal (en letra de molde) Fecha y hora

Nombre y firma del médico que explica el consentimiento Fecha y hora

(ANEXO 6)



**HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(GRUPO CONTROL)**



ACUERDO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
NOMBRE DEL ESTUDIO: Biota fúngica en pacientes con Dermatitis atópica en población del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

NOMBRE DE LA PERSONA A CARGO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN (MEDICO DEL ESTUDIO O INVESTIGADOR PRINCIPAL): Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca y Dr. Luis Javier Méndez Tovar.

DIRECCIÓN DEL CENTRO DEL ESTUDIO: Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda. Centro Médico Nacional SIGLO XXI

NÚMEROS TELEFÓNICOS 56276900 EXT 22514 y 21480

NÚMERO DEL PACIENTE CONTROL: _____

México, D.F. a _____

Usted está siendo invitado a participar en el estudio de investigación denominado "Biota fúngica en pacientes con Dermatitis atópica en población del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI" el cual tiene como objetivo identificar la biota cutánea fúngica en pacientes con dermatitis atópica en pacientes del Servicio de Dermatología y Micología (SDM) del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI y correlacionar los resultados obtenidos con la actividad del cuadro dermatológico. Así mismo se compararán los resultados encontrados en los pacientes con Dermatitis atópica con los encontrados en personas sin esta enfermedad (como es su caso particular) para evaluar las diferencias.

PROCEDIMIENTOS

Se realizará toma de muestras superficiales de su piel, sea mediante raspado gentil o con la colocación de una cinta adhesiva transparente de la forma menos agresiva posible y con riesgo mínimo de efectos adversos.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, de cualquier manera recibirá la atención médica que suele recibir en el IMSS, y

se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

¿QUIÉN UTILIZARÁ Y COMPARTIRÁ INFORMACIÓN SOBRE MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Su nombre no será divulgado fuera del hospital en donde usted está siendo tratado (a). La información que proporcione se almacenará en diferentes sitios bajo un número de código, sin que aparezca su nombre u otra información que le identifique. Sin embargo, nosotros podremos identificarle si fuera necesario por motivos de investigación. Conforme a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas, el investigador del estudio mantendrá su información personal por al menos 5 años.

Existen leyes nacionales e internacionales que obligan al médico del estudio a proteger la privacidad de sus registros médicos. Los investigadores, harán todos los pasos razonables para asegurar la confidencialidad y protección estricta de su información personal.

Usted tiene el derecho de ver sus registros. No obstante, si firma esta forma, quizás no pueda ver o copiar algunos de sus registros hasta después de que todos los participantes hayan sido incluidos en el estudio.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Si usted tiene preguntas, dudas o quejas sobre este estudio, o para reportar una lesión relacionada con el estudio contacte por favor a: Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca (investigador principal), Dr. Luis Javier Méndez Tovar (coasesor) o a la Dra. Dulce María Vidales Saldaña al teléfono: **56276900 extensiones 22514 o 21480.**

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

- Usted **NO** recibirá pago alguno por participar en este estudio.

Si firma esta forma:

- a) Usted da permiso al médico y el personal del estudio de elaborar sus registros médicos, realizar algunas preguntas y toma de muestras de escamas de piel para llevar a cabo este estudio.
- b) Usted da permiso al médico de compartir sus registros con otros investigadores involucrados en este estudio. Estas personas utilizarán sus registros para revisar el estudio, para verificar la seguridad y los resultados del estudio.
- c) Usted da permiso al médico y al personal del estudio de utilizar algunos hechos derivados de su participación en este estudio en libros, revistas, diarios y reuniones científicas. Si esto pasara nadie utilizará su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.
- d) Usted da permiso, al médico del estudio de compartir todos sus registros y esta forma de consentimiento informado con la secretaria de salud (SSA), autoridades del IMSS y otras agencias de gobierno o regulatorias en los Estados Unidos Mexicanos y otros países. El médico del estudio puede también compartir sus registros médicos con el comité de revisión de investigación, con el grupo de revisión o con el comité de ética local de este hospital o clínica. Estas agencias pueden emplear sus registros para verificar la información del estudio, cómo están haciendo el estudio los investigadores, la seguridad de los participantes y los resultados del estudio.

- No autorizo que se tome la muestra
- Sí autorizo que se tome la muestra

Una vez que haya tenido todas sus preguntas contestadas y que se sienta seguro con su participación en este estudio, firme por favor aquí abajo.

Nombre de el/la participante o representante legal en letra de molde

Firma del participante

Fecha y hora

Firma del médico que explica el consentimiento

Fecha y hora

(ANEXO 7) DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.

Nombre de la variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
VARIABLES DEMOGRÁFICAS					
Edad	Cuantitativa continua	Razón	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente	Años
Sexo	Cualitativa dicotómica	Nominal	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Sexo consignado en la hoja de registro	Mujer=1 Hombre=2
Peso	Cuantitativa Continua	Razón	Fuerza con la que la Tierra atrae un cuerpo	Cuantificación total en kilogramos registrado por la misma persona en la misma báscula calibrada	Kilogramo (kg)
Talla	Cuantitativa Continua	Razón	Longitud de una persona medida de los pies a la cabeza	Altura registrada utilizando el mismo estadiómetro para todos los pacientes, en la primera evaluación	Metros (m)
Índice de masa corporal	Cuantitativa Continua	Razón	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo	Relación del peso en Kg con el cuadrado de talla en metros, registrado durante las consultas	Kg/m²

(ANEXO 7) DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Nombre de la variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
VARIABLE INDEPENDIENTE					
Dermatitis atópica	Cualitativa	Nominal	Enfermedad de la piel caracterizada por manifestaciones de inflamación crónica: prurito intenso, piel seca, eritema y exudado	Deben estar presentes: prurito, cambios eccematosos con patrón típico y específico de la edad y curso crónico y recidivante	Sí=1 No=0
VARIABLE DEPENDIENTE					
Biota micótica cutánea	Cualitativa dicotómica	Nominal	Especies fúngica que se aíslan de los cultivos de las muestras de escamas de piel	Se analizarán las principales especies identificadas por separado	Sí=1 No=0
OTRAS VARIABLES					
Comorbilidad	Cuantitativa continua	Nominal	Es la coexistencia en el mismo individuo de una o más enfermedades, además de la enfermedad primaria	Si existe el antecedente personal de presencia de alguna enfermedad como diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperlipidemia, obesidad, etc.	p.e. DM Sí=1 No=0

(ANEXO 8)

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización de este estudio se obtuvo la aprobación de los Comités de Investigación Científica como de la Comisión de Ética en Investigación en Salud del C.M.N. Siglo XXI.

Riesgo de investigación: Según la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en su artículo 17, el presente estudio confirió un riesgo mínimo.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad: Los pacientes no recibieron ningún beneficio directo de este estudio. En cuanto a la utilidad del estudio, conocer las características del microbioma fúngico en los pacientes con DA permitió identificar y descalificar otras dianas terapéuticas en nuestra población.

Confidencialidad: En cuanto al paciente, no se identificaron sus datos personales y se mantuvo la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud).

Condiciones en las que se solicitó consentimiento informado: De acuerdo a la enmienda de la Ley General de Salud en materia de Investigación, se solicitó carta de consentimiento informado para recabar la información por interrogatorio directo a la población estudiada (Anexo 2). El participante tuvo la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación sin que esto modifique su seguimiento o tratamiento de su enfermedad. (Artículo 21, Fracciones I-VII de la Ley General de Salud).