



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**FACTORES PRONÓSTICOS DE EXACERBACIÓN EN PACIENTES CON  
DERMATITIS ATÓPICA EN SEGUIMIENTO DEL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI**

**TESIS QUE PRESENTA:**

**DR. DANIEL RICARDO GARCIA PEREZ**

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD DE

**DERMATOLOGIA**

ASESOR PRINCIPAL

**DRA. ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA**

CO-ASESORES

**DRA. LILIANA SERRANO JAÉN**

**DR. AARÓN VAZQUEZ HERNÁNDEZ**





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.

**FACTORES PRONÓSTICOS DE EXACERBACIÓN EN PACIENTES CON  
DERMATITIS ATÓPICA EN SEGUIMIENTO DEL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI**

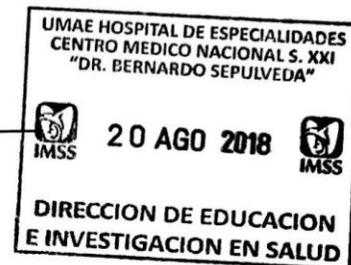


---

**Dra. Diana Graciela Ménez Díaz**

Jefe de la División de Educación en Salud

HE "Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI



---

**Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca**

Profesor Titular del Curso de Especialización en Dermatología

HE "Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI



---

**Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca**

Profesor Titular del Curso de Especialización en Dermatología

HE "Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI



---

**Dra. Liliana Serrano Jaén**

Médico adscrito al servicio de Dermatología

HE "Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI



---

**Dr. Aarón Vázquez Hernández**

Médico adscrito al servicio de Dermatología

HE "Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante COFEPRIS y número de registro ante **CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Martes, 03 de julio de 2018.**

**DRA. ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA**  
**PRESENTE**

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

**FACTORES PRONÓSTICOS DE EXACERBACIÓN EN PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPICA EN SEGUIMIENTO DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI**

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de 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:

No. de Registro  
R-2018-3601-112

ATENTAMENTE

**DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| RESUMEN.....   | 6  |
| I.- INTRODUCCIÓN .....                                 | 8  |
| 1. Epidemiología.....                                  | 9  |
| 2. Etiopatogenia .....                                 | 10 |
| 3. Cuadro Clínico .....                                | 12 |
| 4. Diagnostico diferencial y dermatosis asociadas..... | 16 |
| 5. Tratamiento .....                                   | 19 |
| 6. Pronóstico y comorbilidad .....                     | 24 |
| 7. Prevención de la dermatitis atópica.....            | 26 |
| II. JUSTIFICACIÓN .....                                | 28 |
| III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....                  | 28 |
| IV.- HIPÓTESIS .....                                   | 29 |
| V. OBJETIVOS.....                                      | 29 |
| Objetivo General.....                                  | 29 |
| Objetivos específicos.....                             | 29 |
| VI. PACIENTES, MATERIAL Y METODOS:.....                | 30 |
| a. Diseño del estudio .....                            | 30 |
| b. Universo de Trabajo .....                           | 30 |
| c. Tamaño de Muestra .....                             | 30 |
| d. Criterios de selección .....                        | 31 |
| e. Variables.....                                      | 31 |
| f. Procedimientos.....                                 | 32 |
| g. Análisis estadístico.....                           | 32 |
| VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....                       | 33 |
| VIII. RECURSOS .....                                   | 33 |
| IX. RESULTADOS .....                                   | 35 |
| X. DISCUSIÓN.....                                      | 44 |
| XI. CONCLUSIONES.....                                  | 48 |
| XII. BIBLIOGRAFIA.....                                 | 49 |
| XIII. ANEXOS.....                                      | 57 |

## RESUMEN

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria de la piel caracterizada por placas de eccema y prurito, su evolución es crónica y recidivante iniciando en un 85% de los casos durante la infancia y de estos el 60 al 70% persiste en la edad adulta. Diversos estudios han descrito que la edad de inicio de la dermatitis atópica, el sexo femenino y el antecedente de rinitis alérgica o asma son factores asociados a un curso más crónico y persistente de la dermatosis.

**Objetivo general:** Determinar los factores pronósticos que predicen exacerbaciones en pacientes con dermatitis atópica en el Hospital de especialidades del CMN Siglo XXI.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva. La población de estudio fueron los pacientes de seguimiento con dermatitis atópica de la consulta externa de Dermatología HE CMN Siglo XXI. Las variables estudiadas fueron: tasa de exacerbación, edad, sexo, edad de inicio de la dermatitis atópica, tratamientos inmunosupresores, enfermedad psiquiátrica, asma y rinitis alérgica. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS Statisc 23.

**Resultados:** Se revisaron un total de 31 expedientes de pacientes con dermatitis atópica en seguimiento por nuestro servicio. Las medias de tasa de exacerbación agrupadas por variable fueron las siguientes: Sexo: 0.0639 (Mujer) vs 0.0904 (Hombre)  $p=.160$ , enfermedad psiquiátrica: 0.0832 vs 0.0621  $p=.292$ , Enfermedad alérgica: 0.695 vs 0.0904  $p=.509$ , edad de inicio de la dermatitis atópica: 0.0957 vs 0.095  $p= <.001$

**Conclusiones:** El inicio de la dermatitis atópica es una variable predictora para la actividad de la enfermedad, medida por la tasa de exacerbación por mes en nuestros pacientes. El riesgo relativo (RR) calculado para el inicio de la dermatitis atópica antes de los 5 años fue 4.714  $IC=.772-28.806.66$

|   |  |
|---|--|
| <b>Datos del alumno</b>   | <b>Datos del alumno</b>  |
| Apellido paterno:<br>Apellido materno:<br>Nombres:<br>Teléfono:<br>Universidad<br>Facultad o escuela:<br><br>Carrera: | García<br>Pérez<br>Daniel Ricardo<br>55 3509 8449<br>Universidad Nacional Autónoma de México<br>Facultad de Medicina- División de Estudios de Posgrado<br>Especialidad en Dermatología |
| <b>Datos del asesor</b>   | <b>Datos del asesor</b>  |
| Apellido paterno:<br>Apellido materno:<br>Nombres:  | Anides<br>Fonseca<br>Adriana Elizabeth   |
| <b>Datos del asesor</b>   | <b>Datos del asesor</b>  |
| Apellido paterno:<br>Apellido materno:<br>Nombres:<br><br>Apellido paterno<br>Apellido materno<br>Nombres             | Serrano<br>Jaén<br>Liliana Guadalupe<br><br>Vázquez<br>Hernández<br>Aarón  |
| <b>Datos de la tesis</b>  | <b>Datos de la tesis</b>   |
| <b>Título:</b><br><br><br><b>No. de páginas:</b><br><b>Año:</b><br><b>Número de registro:</b>                         | Factores pronósticos de exacerbación en pacientes con dermatitis atópica en seguimiento del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI<br>64<br>2019<br>R-2018-3601-112              |

## I.- INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria de la piel caracterizada por placas de eccema y prurito de evolución crónica y recidivante. En el 85% de los casos inician durante la infancia y de estos el 60 al 70% persiste en la edad adulta. [1]

El término dermatitis atópica, hace connotación de dos aspectos importantes de la enfermedad. Por un lado, la palabra dermatitis describe un espectro clínico de dermatosis inflamatorias que se manifiestan por lesiones de aspecto eccematoso (eritema, escama, vesículas y ampollas). Por otra parte, atopia hace referencias a los niveles altos de inmunoglobulina E y a la historia personal y/o familiar de atopia que se puede observar en estos pacientes. [2] Atopia, define una sensibilización exógena mediada por IgE la cual puede ser demostrada en suero o mediante pruebas cutáneas en piel, y que clínicamente describe un grupo de patologías que incluye asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica. [3] Debe recordarse, que a pesar de que la sensibilización ambiental y alimentaria es una característica que se encuentra con frecuencia en dermatitis atópica (de predominio en formas graves) la relación causal no está del todo definida. [2]

Por lo tanto, No es inusual encontrar en diversas fuentes, sobre todo en inglés, el uso del término "eczema" como sinónimo de dermatitis atópica, debido a que la atopia no siempre está presente. Para fines de este trabajo de tesis, se utilizará el término de dermatitis atópica.

## 1. Epidemiología

La dermatitis atópica es una dermatosis que afecta predominantemente a niños. En países industrializados tiene una prevalencia del 10 al 20%, persistiendo en un porcentaje importante en la edad adulta. [4] La prevalencia en adultos es del 3-10% y tiende a reducirse conforme aumenta la edad. [5] La mayor información conocida sobre prevalencia en el mundo proviene del International Study of asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) el cual estudio cerca de 2 millones de niños de 100 países. [6] El estudio mostró que para el grupo etario de 6-7 años la prevalencia varió de 0.9% en la India hasta 22.5 % en Ecuador. Por otra parte, en el grupo de 13-14 años, la prevalencia fue de 0.2% para China, hasta 24.6 en Colombia. Además, en su tercera fase (Phase Three of the ISAAC study), el estudio reveló que mientras en los países con más alta frecuencia de DA la prevalencia ha alcanzado una meseta, en países con bajo desarrollo, y sobre todo en niños (6-7 años) esta ha ido en aumento. [6] Con respecto al sexo, la afección del sexo femenino sobre el sexo masculino es ligeramente predominante (1.3:1). [7]

Los principales factores de riesgo es una historia familiar de atopia (eccema, asma y rinitis alérgica) y la mutación del gen de la filagrina. [8] Aproximadamente el 70 por ciento de los pacientes con dermatitis atópica tiene historia familiar positiva para atopia, incrementando el riesgo de 2 a 3 veces cuando uno de los padres es afectado y hasta 3 a 5 veces cuando los dos están afectados. La sensibilización a diversos alimentos y la introducción de los alimentos sólidos se han estudiado como posible factor de riesgo para el desarrollo de la dermatitis atópica, no obstante, los estudios actuales no son concluyentes [9]. La exposición a endotoxinas, asistencia a guarderías y la convivencia con animales a edades tempranas ha demostrado una relación inversa con la frecuencia de presentación de la dermatitis atópica, dando origen a la llamada "hipótesis de la higiene". [10]

## 2. Etiopatogenia

La etiopatogenia de la DA es multifactorial, interviniendo alteraciones de la barrera cutánea, factores genéticos, ambientales, inmunológicas, y del microbioma cutáneo. [11]

Actualmente, se desconoce si es el defecto en la barrera cutánea es lo que produce la desregulación inmunológica (“teoría de afuera hacia adentro”) o si es la desregulación inmunológica lo que genera el defecto de barrera (“teoría de adentro hacia afuera”). [12]

### **Barrera epidérmica**

La función primordial de barrera en la piel esta dado por la epidermis, y de esta, la capa cornea es la que mayor funge con esta tarea. El estrato corneo es una compleja estructura de células anucleados (corneocitos) formados de filamentos queratina y productos de degradación de filagrina. [13] A su vez, esta estructura de predominio proteica esta embebida en una matriz extracelular compuestas de ceramidas, colesterol y ácidos grasos. [14]

El principal factor que determina una alteración en la barrera cutánea es una deficiencia de la filagrina. La filagrina es una proteína producida por queratinocitos diferenciados a nivel de la capa granulosa y contenidos en gránulos intracitoplasmáticos densos en forma de profilagrina. [15] El defecto de barrera en la dermatitis atópica se debe a la mutación del gen que codifica la filagrina (*FLG*), componente mayor del factor humectante natural y que se encarga de la retención de agua en el estrato corneo. [16]

Otras proteínas implicadas en el defecto de barrera cutánea en la dermatitis atópica han sido las moléculas de unión desmogleína 1, desmocoloína 1, transglutaminasa 3 y filagrina 2. [17]

## **Alteraciones genéticas**

Las alteraciones genéticas descritas en los pacientes con dermatitis atópica son: mutación del gen de la filagrina en sus locus R501X y 2282del4; mutación del gen SPINK5 que codifica el inhibidor de proteasa LEKTI implicada en el proceso de producción de filagrina; mutación de los genes KIF3A, OVOL1 y ADAMTS10/ACTL9 los cuales intervienen en mecanismo de ensamblaje de cilios, diferenciación celular, migración y maduración celular. (18-20]

## **Desregulación inmunológica**

Los defectos inmunológicos descritos en la dermatitis atópica implican tanto la respuesta inmune innata como adaptativa. La respuesta inmune innata representa la primera línea de defensa para prevenir la invasión microbiana. Esta consiste primordialmente en la barrera física, péptidos antimicrobianos, citocinas, quimiocinas, células presentadoras de antígeno, queratinocitos, mastocitos y polimorfonucleares. La exposición a alérgenos y patógenos, través del defecto de barrera es lo que despierta una respuesta inmune innata inicial. Los receptores de reconocimiento de patrón, receptores parecidos a toll (TLR), son moléculas que al ser estimuladas por daño o microorganismos liberan mediadores inflamatorios que limitan la entrada de microorganismo y el defecto de barrera. [21]. La reducción en la función en TLR2 y TLR9 en la dermatitis atópica, induce alteraciones en el proceso de reparación de la barrera cutánea y del microbioma cutáneo, induciendo mayor inflamación. [22]

La exposición continua a alérgenos resulta en un predominio de respuesta Th2. La respuesta Th2 se caracteriza por la producción de citocinas IL-4, IL-13, IL-31 e IL-22, favoreciendo alteraciones de la barrera cutánea como supresión de diferenciación de queratinocitos, disminución de la producción de AMP e hiperplasia epidérmica. [21]

### **Alteraciones del microbioma cutáneo**

La influencia de las alteraciones en el microbioma cutáneo en la dermatitis atópica ha sido descrita por muchos años, ejemplo que destaca, es la sobrecolonización por *Staphylococcus aureus* la cual es prevalente en un 90% de los pacientes afectados. [23]

Los mecanismos de inflamación provocados por *S. aureus* van en relación a la producción de superantígenos que estimulan la actividad de linfocitos T y el aumento en la producción de IgE específicas. [24]

### **3. Cuadro Clínico**

Clínicamente, la dermatitis atópica se caracteriza por xerosis cutánea y prurito, no obstante, la presentación clínica puede variar de forma muy importante dependiendo de la edad y de la actividad de la enfermedad. [25] De acuerdo con la actividad, esta puede manifestarse por eccema agudo caracterizado por exudado, vesículas y costras hemática y en su forma crónica predomina la escama, excoriaciones y liquenificación. [26]

Según el grupo etario podemos identificar diferentes manifestaciones clínicas. De los 0 a 2 años, se presenta con placas de eritema, escama y costras acompañadas de prurito en zonas extensoras, mejillas y piel cabelluda. [27] En niños de 2-16 años se caracteriza por menos exudado y predominan placas de liquenificación en zonas de flexión como en pliegues antecubitales, fosas poplíteas, tobillos y cuello. En el adulto la afección tiende a ser más localizada en zonas de flexión y con predominio de liquenificación, de forma menos frecuente afecta la cara, el cuello y las manos [28]. Los estigmas atópicos son manifestaciones que pueden estar presentes, entre lo cuales podemos mencionar la palidez centrofacial, dermografismo blanco, queratosis pilar, pitiriasis alba, hiperpigmentación periorbitaria, pliegue de Dennie-Morgan (doble pliegue de parpado inferior), signo de Hertoghe (ausencia de tercio distal de la ceja) y eccema de pezón [29].

El diagnóstico de la dermatitis atópica es clínico y toma en cuenta datos de la historia clínica, morfología y distribución de las lesiones y signos asociados. Históricamente los criterios de Hanafin y Rajka han sido utilizados para el diagnóstico de dermatitis atópica. [30] Dentro de los criterios se incluyen antecedentes familiares de atopia o alergia, características clínicas, signos clínicos, síntomas etc. El diagnóstico se integra con 3 o más criterios mayores además de 3 o más criterios menores. **(Anexo 1)**

Además, en la DA se describen algunas variantes clínicas que tienen una morfología y topografía distintiva, [33,] por ejemplo, eccema atópico de manos, eccema de párpados y queilitis atópica. [31]

### **Dermatitis atópica de inicio en la edad adulta**

El término de dermatitis atópica de inicio en edad adulta es un término relativamente nuevo acuñado por primera vez por Bannister y Freeman. [32] La importancia de esta presentación radica en su difícil diagnóstico debido a que los criterios de DA están diseñados para población infantil. Por definición, la dermatitis atópica de inicio en la edad adulta debe presentarse después de los 18 años. Por otra parte, la dermatitis atópica del adulto, lo componen: pacientes que iniciaron su dermatosis durante infancia pero que tienen una evolución persistente, pacientes de inicio en la infancia con remisión durante la adolescencia y reactivación en la edad adulta, y los que propiamente inician en la edad adulta. El porcentaje de afección de la dermatitis atópica en pacientes adultos varía desde 0.3% hasta 14.3 %, concordando la mayoría de los autores es un promedio de 1-3 % [33], de los cuales el 9-24% corresponde de inicio en la edad adulta.

Las formas clínicas descritas con mayores frecuencias en adultos son: dermatitis de cabeza y cuello, dermatitis de manos y lesiones de prurigo.

Eccema de cabeza y cuello: Es la forma más característica y puede o no estar asociado con la afección a pliegues. Los sitios mas afectados son parpados y labios. En cuello predomina cambios de hiperpigmentación y liquenificación, dando el aspecto de cuello “sucio”. [34]

Eccema atópico de manos: Aproximadamente un tercio o la mitad de los pacientes con eccema de manos tienen atopia, mientras que las manos se afectan en un 60-70% en pacientes atópicos. [35] Se distinguen tres variedades: eccema dishidrotico agudo recurrente, dermatitis por contacto irritativa crónica y dermatitis crónica de dedos. El eccema dishidrotico agudo recurrente se caracteriza por cuadros repetitivos de vesículas en palmas y región lateral de dedos, llegando afectar también región periungueal. La forma crónica de dermatitis por contacto irritativa puede presentarse en su forma seca en forma de fisuras en punta de dedos o en combinación con lesiones dishidroticas. Afecta cualquier región de la mano, pero predomina en muñecas tanto en su cara dorsal como palmar. [36,37] En general es difícil diagnosticar esta variedad debido a que en muchas de las ocasiones pueden coexistir. La última forma, que adopta el nombre de pulpitis seca que al igual que el anterior es difícil de diferenciar de una dermatitis por contacto irritativa.

### **Índices de severidad en dermatitis atópica**

Los índices de severidad han sido diseñados con fines estadísticos y para la evaluación en ensayos clínicos, los más empleados son:

- SCORAD (Severity Scoring of Atopic dermatitis)
- EASI (Eccema Area and Severity Index)
- SASSAD (Six Area Six Sign Atopic Dermatitis).

El índice SCORAD toma en cuenta lo siguientes puntos:

- 6 signos clínicos (eritema, edema, exudado, excoriación, liquenificación y xerosis) con una escala de valores de 1-3 según la intensidad, medidos cada signo en una parte representativa del cuerpo.
- Medición de la extensión de la enfermedad mediante el cálculo de la superficie corporal afectada.
- Escala visual de los síntomas subjetivos (prurito y trastornos del sueño, valorados de 1 a 10).

La enfermedad se clasifica en leve si el puntaje es menor de 15, moderada entre 14-40 o severa mayor de 40. La máxima puntuación es de 103 puntos. [38] **(Anexo 2)**

El índice EASI fue descrito en 1998, y a diferencia del SCORAD este no incluye síntomas y se basa en los siguientes puntos:

- Intensidad de 4 signos clínicos (eritema, induración/pápula, excoriaciones y liquenificación), cada una valorada en 4 regiones del cuerpo (cabeza-cuello brazos, tronco y piernas) con una escala de 0-3.
- Extensión de cada unas de estas 4 regiones del cuerpo, en una escala de 0-6.

La puntuación de cada región del cuerpo se obtiene multiplicando la suma de la gravedad de los 4 signos por el área afectada, este resultado a su vez, es multiplicado por un valor constante. Un puntaje menor de 6 indica enfermedad leve, de 6-18 moderada y mayor de 18 severa. La puntuación máxima del EASI es 72. [39] **(Anexo 3)**

El índice SASSAD es un sistema simple y efectivo para el registro y la monitorización de la actividad de la dermatitis atópica. El puntaje es obtenido mediante la medición de seis signos (eritema, exudado, excoriaciones, xerosis, fisuras y liquenificación) en una escala

de 0 (ausente), 1 (leve), 2 (moderado) o 3 (severo) en cada uno de los siguientes sitios: brazos, manos, piernas, pies cabeza y cuello. El puntaje máximo es 108. [40] **(Anexo 4)**

#### **4. Diagnostico diferencial y dermatosis asociadas**

Las manifestaciones de eritema, liquenificación, escama y prurito, no son exclusivas de la dermatitis atópica, por lo que otras dermatosis pueden simular e incluso coexistir con esta patología. Entre estas se incluye dermatosis inflamatorias, infecciones, infestaciones, neoplasias, desordenes genéticos, desordenes de inmunodeficiencias, trastornos nutricionales, enfermedad de injerto contra el huésped y farmacodermias. [41]

**Dermatitis seborreica:** La dermatitis atópica y la dermatitis seborreica son comunes durante la infancia y pueden ocurrir en el mismo paciente, por lo que frecuentemente se confunden. [42] En la infancia la dermatitis seborreica afecta la cara, piel cabelluda, región retroauricular, axilas, nuca e inglés, en adolescentes y adultos afecta piel cabelluda, surco nasogenianos caracterizadas por placas eritematosas cubiertas de escama amarillentas de aspecto oleoso. En el caso de la dermatitis atópica, la región centrofacial se respeta de forma característica. La evolución es otra característica importante, debido a que la dermatitis seborreica tiende a resolverse antes de los 2 años.

**Psoriasis:** La psoriasis en niños puede ser confundida con dermatitis atópica debido a que la escama no es tan prominente y la afección facial que es común en las dos patologías. Por otra parte, el área de pañal es una zona afectada con frecuencia en la psoriasis, algo raro en dermatitis atópica en niños. Los cambios ungueales y los antecedentes familiares de psoriasis pueden ser otra forma de ayudar al diagnóstico diferencial. [43]

**Dermatitis por contacto:** La coexistencia de dermatitis atópica y dermatitis por contacto no es raro, no obstante, ocupa un alto índice de sospecha para diagnosticarlo. Los sitios que se afectan con mas frecuencia en niños son la cara, dorso de manos, área de pañal y

en adultos las manos. La principal forma de diferenciar una dermatitis por contacto agregada de una DA, es la falta de respuesta a tratamiento y la afección geográfica que adopta la dermatitis por contacto, sobre todo la de tipo alérgica. [44]

**Impétigo:** El impétigo es una infección bacteriana superficial que ocurre mas frecuente en zonas de trauma. Su agente causal es *S. aureus* o *S. pyogenes* y se caracteriza por eritema, edema y costras mielicericas. [40] Los pacientes con dermatitis se colonizan casi en un cien por ciento por *S. aureus* por lo que los cultivos no pueden diferenciarla de una infección. Una impeginización real se caracteriza por el inicio agudo de dolor, pústulas o costras mielicericas.

**Molusco contagioso:** La infección por molusco contagioso se manifiesta en su mayoría por neoformaciones de aspecto papular con centro umbilicado. No obstante, en algunos pacientes, tiende a desarrollarse una reacción eccematosa de configuración anular que enmascara las clásicas lesiones de molusco. Esta reacción eccematosa se presenta con más frecuencia en pacientes con DA lo que puede generar un curso mas prolongado debido al rascado y a la autoinoculación. [45]

**Eccema herpético:** También conocido como erupción varioliforme de Kaposi, es una infección causada por el virus herpes simple de evolución aguda y que compromete la vida. Su principal factor de riesgo comprende dermatosis crónicas, se manifiesta por pápulas, pústulas vesículas de aspecto monomorfo que progresan a dejar erosiones en sacabocado. Su topografía predomina en cara y zonas de eccema previos. El diagnostico puede hacerse mediante estudios microbiológicos no obstante estos tienen muy baja sensibilidad, por lo que ante la sospecha debe iniciarse tratamiento empírico con antivirales. [46]

**Tiña:** Infección superficial por hongos queratinolificos llamados dermatofitos. Se manifiestan de forma característica por una placa escamosa de configuración anular y de

borde activo. En niños afecta con predominio la tiña de la piel cabelluda y del cuerpo mientras en adultos predomina la parasitación ungueal y de los pies. No se ha comprobado un aumento en la susceptibilidad de tiñas en dermatitis atópica, sin embargo, la pérdida de continuidad de la piel en los pacientes con DA son áreas predispuestas a infecciones por dermatofitos. [47]

**Escabiasis:** Reacción alérgica secundaria a los huevos y desechos de parásito *Sarcoptes scabiei* manifestado por papulovesículas eritematosas acompañadas de prurito importante de predominio nocturno. La topografía en niños son palmas, plantas, cara y piel cabelluda. En adultos afecta predominantemente espacios interdigitales, muñecas y genitales. Los pacientes con dermatitis atópica tienen una predisposición mayor a infestarse y a generar una reacción de mayor severidad. [48]

**Linfoma cutáneo de células T:** También llamado micosis fungoide, es una neoplasia linfoproliferativa de evolución crónica que varía su presentación clínica de acuerdo a su estadio. En estadios tempranos se caracteriza por parches eritematosos acompañados de escama y atrofia (clínicamente es el estadio que puede confundirse con dermatitis atópica), en fases posteriores predominan las placas infiltradas hasta progresar propiamente a lesiones nodulares que pueden ulcerarse (fase tumoral). Las claves para el diagnóstico diferencial es el inicio en la edad adulta, ausencia de atopia, síntomas y la morfología de las lesiones. [49]

**Ictiosis:** Grupo de genodermatosis caracterizada por escama generalizada. Su forma más frecuente es la ictiosis vulgar, su inicio es en la infancia afectando zonas extensoras y con cierto respeto de pliegues. Aproximadamente la mitad de los pacientes con ictiosis vulgar desarrollan dermatitis atópica, además estos pacientes tienen un inicio más temprano y severo de la enfermedad. [50]

## **5. Tratamiento**

El objetivo del tratamiento en la dermatitis atópica es reducir los síntomas, prevenir exacerbaciones y minimizar los riesgos del tratamiento. Las diferentes modalidades de tratamiento consisten en evitar factores agravantes, uso de lubricantes, antiinflamatorios tópicos, fototerapia e inmunosupresores sistémicos. [51]

### **Manejo de factores exacerbantes**

Están descritos factores que favorecen la disrupción de la barrera cutánea en los pacientes con dermatitis atópica y que tienden a empeorar la evolución clínica, entre los que podemos mencionar: baño excesivo sin uso posterior de lubricantes, ambientes poco húmedos, estrés emocional, xerosis, exposición a solventes, detergentes y aumento de temperatura de la piel. [52,53] Por lo tanto, debemos fomentar el adecuado cuidado de la piel evitando los factores antes mencionados.

Los aeroalérgenos y alergias alimentarias, son factores agravantes discutibles. Por ejemplo, la sensibilización a polvo de ácaro esta presente en muchos pacientes con dermatitis atópica, [54] no obstante, las medidas destinadas a disminuir este factor no mejoran el control de la dermatitis. [55] En el caso de alergias alimentarias la relación es muy similar, ya que a pesar de que muchos pacientes tienen pruebas positivas para IgE específicas, estas son de irrelevancia clínica. [56]. La dermatitis por contacto alérgica es una comorbilidad vista con mayor frecuencia en pacientes con atopia. Los principales alérgenos encontrados son níquel, conservadores, antibióticos tópicos y fragancias, [57]

### **Cuidados generales y lubricación de piel**

La hidratación de la piel es piedra angular en el manejo de la dermatitis atópica. La aplicación de emolientes de base oleosa como los ungüentos son preferidos que las lociones, la cuales por su contenido alto de agua pueden exacerbar la dermatosis.

Actualmente, los lubricantes comerciales intentan suplir la función de barrera deficiente en la dermatitis atópica, sobre todo de ceramidas y del factor humectante natural. [58] Las características del baño son otras de las medidas que se utilizan como parte de los cuidados generales de piel. Debe utilizarse un dermolimpiador libre de jabón, agua tibia, ser de corta duración y aplicar emolientes inmediatamente después del baño. [59]

El control de prurito es otro de los objetivos de tratamiento de la DA. Los antihistamínicos son los medicamentos mas ampliamente utilizados, y de estos los de primera generación sedantes (hidroxicina, difenhidramina y ciproheptidina) son los más útiles. [60]

### **Tratamiento tópico**

Los tratamientos tópicos son los de elección para formas leves y moderados [61]. Los manejos disponibles son: esteroides tópicos, inhibidores de calcineurina e inhibidores de la fosfodiesterasa 4.

El tipo de esteroide a utilizar será elegido de acuerdo edad del paciente, topografía y el grado de inflamación. Para casos leves se recomiendan esteroides de baja potencia (desonida 0.05% e hidrocortisona 2.5%) en ungüento o cremas 1 o 2 veces al día durante 2-4 semanas. En casos moderados, se sugiere uso de esteroides de mediana y alta potencia (betametasona 0.05%, fluocinolona 0.025%). Los esteroides de alta y muy alta potencia pueden ser utilizados en exacerbaciones agudas durante 2 semanas y posteriormente ser sustituidos por uno de menor potencia. [62,63]

Los inhibidores de calcineurina son una opción de tratamiento en cara y pliegues en donde los esteroides no mantienen un control adecuado. [64] Además, estos tratamientos no tienen los efectos secundarios de los esteroides como es la atrofia, telangiectasias y absorción sistémica. [65] El tacrolimus y el pimecrolimus son de este grupo y se aplican 2 veces al día y se pueden usar por periodos relativamente largos.

El crisaborol, inhibidor de la fosfodiesterasa 4, es una molécula derivada del boro recientemente aprobada para el manejo de la dermatitis atópica leve a moderada. Su aplicación es 2 veces por día y durante un periodo de 3-4 semanas. Sus principales efectos secundarios son irritación local y parestesia. [66,67] La eficacia y seguridad del crisaborol fue demostrada en dos ensayos clínicos controlados, AD-301 y AD302. Los estudios incluyeron un total de 1522 pacientes mayores de 2 años, los cuales fueron aleatorizados para recibir crisaborol ungüento al 2% versus placebo. El resultado primario se midió mediante la escala ISGA (Investigator's Static global assessment), obteniendo una mejoría del 32.1% en el grupo de crisaborol contra el 21.7 % del grupo placebo. [68]

### **Tratamiento sistémico**

Los pacientes con enfermedad moderada a grave que no tienen control óptimo con terapia tópica, son candidatos a fototerapia o tratamiento inmunosupresor sistémico. [69]

Las opciones de fototerapia incluyen PUVA, UVA, UVB y UVB de banda estrecha, esta última es la que mayor eficacia y menor efectos secundarios ofrece, con una frecuencia de 3 sesiones por semana. [70]

Los agentes inmunosupresores se recomiendan cuando no se tiene disponible la fototerapia en el contexto de un paciente con actividad de moderada a grave y con falla al manejo tópico. [71]

La primera opción de tratamiento es la ciclosporina, la cual se utiliza a dosis de 3 a 5 mg/kg al día durante 6 semanas, posteriormente se inicia la reducción hasta la dosis mínima efectiva con una duración de tratamiento máximo de 1 año. La eficacia de la ciclosporina fue evaluada en revisiones sistémicas y ensayos clínicos controlados, los cuales demostraron una mejoría promedio del 50-95%. Además, fue superior al tratamiento con

prednisolona, inmunoglobulina intravenosa y fototerapia [72]. Los principales efectos secundarios son hipertensión, nefrotoxicidad e infecciones.

Los esteroides sistémicos están recomendados para casos de dermatitis atópica severa en quienes la ciclosporina esta contraindicada o en terapia puente para el inicio de fototerapia u otro agente inmunosupresor. Se sugiere esquema de prednisona a dosis de 40-60 mg/día durante 1 semana e iniciar reducción progresiva en las siguientes 2 a 3 semanas. [73]

Otros agentes inmunosupresores de segunda línea incluyen metotrexato, azatioprina y ácido micofenólico. [74]

El metotrexato es un tratamiento inmunosupresor que actúa como antagonista del ácido fólico, está indicado para el control de dermatitis atópica severa. Se administra a dosis semanales de 7.5 a 25 mg y su efecto usualmente inicia en 4-6 semanas. Su efectividad es similar a la azatioprina, la cual fue demostrado es un estudio comparativo de 42 pacientes valorados mediante el SCORAD al inicio del estudio y a las 24 semanas, resultando una reducción del SCORAD en un 48% para el grupo de metotrexato contra un 43% para el grupo de azatioprina. (75) Los principales efectos adversos son elevación de transaminasas, trastornos gastrointestinales (nausea, reflujo, dispepsia etc.), infecciones y alteraciones hematológicas.

La azatioprina es un antagonista del metabolismo de las purinas que inhibe la proliferación de linfocitos T y se utiliza como tratamiento de la dermatitis atópica severa refractaria. La dosis recomendada es de 2 a 3 mg/kg al día. La respuesta clínica se observa entre 4 a 8 semanas de inicio del tratamiento. La eficacia de la azatioprina ha sido evaluada en pocos estudios aleatorizados. En un estudio aleatorizado de 37 pacientes con DA severa, se dividieron para recibir tratamiento con azatioprina o placebo y se valoró la mejoría de acuerdo a el índice SASSAD. Como resultado, se obtuvo una reducción del 26% del

SASSAD en el grupo de azatioprina contra un 3% del grupo de placebo. Los efectos secundarios de azatioprina incluyen náusea, vómito, dispepsia y alteraciones hematológicas. [76]

El ácido micofenólico es un inhibidor de la enzima inosin monofosfato deshidrogenasa que disminuye la proliferación de linfocitos T y B. Se utiliza como tratamiento de la dermatitis atópica severa a dosis de 1-2 g/día con una respuesta a los 6-8 semanas de inicio del tratamiento. La evidencia que respalda la eficacia del ácido micofenólico es derivada de estudios observacionales, actualmente no se cuenta con estudios aleatorizados que evalúen su eficacia como monoterapia. Los efectos secundarios más comunes son fatiga, síntomas pseudogripales y trastornos gastrointestinales. [77]

Dupilumab, un anticuerpo monoclonal humano contra el receptor de IL-4 fue aprobado en el 2017 para el manejo de la dermatitis atópica moderada y grave que no responden a tratamiento tópico y que no pueden utilizar otros agentes inmunosupresores. La dosis recomendada es de 600 mg dosis inicial y 300 mg semanal como dosis de mantenimiento. La eficacia de dupilumab ha sido medida en diversos ensayos clínicos controlados. Los estudios SOLO 1 y SOLO 2 compararon la eficacia de dupilumab 300 mg contra placebo utilizando las escalas EASI-75 e IGA (Investigator general assessment), demostrando una mejoría del 44% en el grupo de dupilumab contra un 11% del grupo placebo. [78,79]

Las intervenciones destinadas a la reducción del *S. aureus* consisten en la utilización de antibióticos sistémicos, tópicos y antisépticos. Los antibióticos sistémicos tienen un papel indiscutible en el manejo de infecciones francamente establecidas, no obstante, su uso sistemático como medida de control de la dermatitis atópica no está recomendada, además de que puede aumentar los índices de resistencia bacteriana [80,83]. En el caso de los antibióticos tópicos, los resultados son similares a su contraparte sistémica, la evidencia actual no apoya su uso como monoterapia o combinado con esteroides sobre la

monoterapia con esteroide, sin embargo, si favorece la aparición de resistencias bacterianas.

Por otra parte, los antisépticos, aunque han sido considerados como alternativas a los antibióticos, poseen algunas ventajas, como es su baja capacidad de inducir resistencias bacterianas, su versatilidad y poca alergenicidad. Lo anterior ha permitido que este tipo de productos puedan ser sujetos a estudio para su uso sistematizado con la finalidad de reducir la colonización por *S. aureus*. Los antisépticos que han sido utilizados con esta función son la clorhexidina, triclosán, hipoclorito de sodio, permanganato de potasio, yodopovidona y plata. [80-83] Los métodos de aplicación de los diferentes antisépticos pueden ser en forma de baños de inmersión 2 a 3 veces por semana en caso de una afección diseminada seguida de la aplicación de emolientes o la aplicación de forma selectiva en zonas afectadas. [82] En aquellos pacientes con actividad persistente y con procesos infecciosos repetitivos se recomienda la utilización de emolientes con antisépticos de aplicación diaria en sitios selectos o baños con antisépticos 2 veces por semana. [83]

## **6. Pronóstico y comorbilidad**

La dermatitis atópica tiene una evolución crónica recidivante caracterizada por periodos de exacerbación y remisión. Se han descrito algunas características que predicen la persistencia de la enfermedad en la edad adulta. En un metaanálisis donde se incluyeron 45 estudios con un total de 110 651 pacientes se concluyó que el inicio de la dermatitis atópica, una enfermedad más grave y el sexo femenino se asocia con mayor porcentaje de persistencia [84]. Por otra parte, Kim y colaboradores publicaron un estudio en 2016 sobre una cohorte prospectiva para valorar la persistencia de la dermatitis atópica de la adolescencia a la edad adulta, se encontró que el inicio a una edad temprana, rinitis alérgica en la infancia y eccema de manos son características clínicas que predicen la persistencia de la dermatitis atópica. [85]

El comportamiento y la evolución de la dermatitis atópica en la edad adulta es algo de lo que se conoce poco, algunos estudios han querido describir factores que predigan su severidad en este grupo etario. Kwon et al realizaron un estudio de cohorte en hombres de 19 años para determinar los factores de riesgo para dermatitis atópica y los factores de riesgo que predecían mayor actividad medida por la escala SCORAD. Concluyeron que la escala SCORAD aumentaba en pacientes con inicio de la enfermedad más joven y en aquellos con zonas habitacionales pequeñas. [86] Por otro lado, en el estudio PEER, se dio un seguimiento a 7157 paciente con diagnóstico de dermatitis atópica durante un periodo de 2 y 5 años. En este estudio se analizaron características epidemiológicas, clínicas y sociodemográficas para determinar las características que predecían una mayor persistencia de la dermatitis atópica. El género (mujer), raza (blanca), el inicio de la edad y el ingreso económico fueron los asociados con una persistencia mayor de la dermatitis atópica en la edad adulta. [87]

Otro factor que predice el comportamiento, la progresión y la respuesta al tratamiento en la dermatitis atópica es la presencia de la mutación del gen de la filagrina. [88]

Los pacientes con dermatitis, tienen una mayor prevalencia de comorbilidad en relación a la población general. La rinitis alérgica, asma y alergia alimentaria tienen un porcentaje mayor de incidencia entre los pacientes con dermatitis atópica, la cual es inversa al inicio de la dermatitis atópica. [89] Se ha propuesto la sensibilización a partir del defecto de barrera de la piel, dando origen a la llamada “marcha atópica” que describe la secuencia de aparición de la dermatitis atópica, rinitis alérgica y asma [90]. Por otra parte, las enfermedades psiquiátricas también se presentan en mayor porcentaje en estos pacientes, por ejemplo, la Encuesta Nacional de Salud en el Niño de los Estados Unidos muestra que la prevalencia de depresión y ansiedad fue mayor entre pacientes con dermatitis atópica en comparación con sus pares sin dermatitis atópica (6.5 vs 3.4 y 7.3 vs 4.1). [91]

## **7. Prevención de la dermatitis atópica**

Debido a la múltiple información que apoyan los factores alérgicos como uno de los factores etiológicos mas importante, se han implementado medidas que ayuden a prevenir el desarrollo de la dermatitis atópica.

### **Alimentación en el infante**

La alimentación al seno materno exclusiva, se ha descrito como un factor protector después de los 3 meses de edad. No obstante, no se recomienda el retardo de la introducción de alimentos sólidos. Para el caso de pacientes que no pueden consumir seno materno, las formulas parcial o totalmente hidrolizadas, sobre todo para pacientes con alergia a leche de vaca. La intervención con formulas hidrolizadas resultan en una disminución del 45% de la dermatitis atópica en la infancia. [92]

### **Regulación de la flora intestinal**

El uso de prebióticos y probióticos han sido utilizados para modificar la flora intestinal y dar una composición más “sana”. Entre los diferentes probióticos utilizados esta principalmente lactobacilos y bifidobacterias, utilizados ya sea de forma prenatal como posnatal. Metaanálisis recientes asociaron el consumo de probióticos durante el embarazo y la infancia temprana con una disminución relativa del riesgo de dermatitis atópica en un 21 %. [93].

### **Suplementos alimenticios**

Los suplementos alimenticios (vitaminas, zinc, selenium, aceites, etc.) también ha sido utilizados de forma prenatal y posnatal. Debido al efecto modulador de la vitamina D, esta ha sido estudiada como factor preventivo en la DA, no obstante, los resultados actuales son

discrepantes. Por otro lado, el consumo alto de pescado durante el embarazo disminuye el riesgo de desarrollar dermatitis atópica en el infante. [94]

### **Cuidados de la barrera cutánea**

Debido al papel primordial de la barrera cutánea en el desarrollo de la dermatitis atópica, la protección de la barrera cutánea podría corresponder a una medida muy importante en su prevención. Principalmente 2 estudios han demostrado el beneficio del uso de emolientes en la infancia para la prevención de la DA. En Estados Unidos, se realizó un estudio en 124 recién nacidos para recibir emolientes en toda la superficie corporal. [90] A las 24 semanas, la incidencia acumulada en el grupo con uso de emolientes fue del 22 % contra el 43% en el grupo control. En Japón, 118 neonatos en riesgo de dermatitis atópica recibieron emolientes contra no recibir. A las 32 semana, 32% vs 43%, del grupo de emolientes contra el control desarrollaron dermatitis atópica. [95]

Debido a la historia natural de la dermatitis atópica, es difícil clasificar a los pacientes entre los diferentes grupos de severidad, sobre todo por la evolución que presenta la dermatitis atópica, motivo por lo que es necesario identificar algún parámetro que tome en cuenta la actividad a través del tiempo. Lo anterior nos permitiría además identificar pacientes con mayor riesgo de exacerbaciones y por lo tanto brindar una mejor atención médica que impacte en su calidad de vida.

## **II. JUSTIFICACIÓN**

La Dermatitis atópica es una dermatosis crónica y recidivante con gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, sobre todo en aquellos que cursan en el espectro grave de la enfermedad, además constituye unas de las primeras 5 patologías más frecuente en la consulta externa de nuestro servicio. De acuerdo a los antecedentes, es poco lo que se conoce en relación a la evolución de la dermatitis atópica en la edad adulta. Actualmente se han descrito algunos factores que predicen la persistencia de la dermatitis atópica de la infancia hacia la edad adulta, no obstante, se desconoce si estos mismos factores también predicen la gravedad del comportamiento de la enfermedad en este grupo etario.

## **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La actividad de la dermatitis atópica es un proceso dinámico, actualmente, la evaluación de la actividad de la dermatosis es medida en cada consulta y permutando de un grado de severidad a otro.

Nuestro estudio propone determinar los factores clínicos y epidemiológicos que pueden predecir la severidad de la dermatitis atópica mediante el cálculo de una tasa de exacerbaciones.

Por lo tanto, se dará respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores que predicen exacerbaciones en pacientes con dermatitis atópica en el Hospital de especialidades del CMN Siglo XXI?

#### **IV.- HIPÓTESIS**

Entre los pacientes con dermatitis atópica atendidos en el Hospital de especialidades del CMN Siglo XXI los pacientes con mayor número exacerbaciones tendrán características clínicas y epidemiológicas diferentes comparado con los que se exacerban menos

#### **V. OBJETIVOS**

##### **Objetivo General**

- Determinar los factores pronósticos que predicen exacerbaciones en pacientes con Dermatitis atópica en el hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI

##### **Objetivos específicos**

- Determinar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con dermatitis atópica en el hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI
- Comparar las características clínicas y epidemiológicas (sexo, enfermedad alérgica, enfermedad psiquiátrica e inicio de la dermatitis atópica) entre los pacientes con mayor y menor número de exacerbaciones.

## **VI. PACIENTES, MATERIAL Y METODOS:**

### **a. Diseño del estudio**

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva

### **b. Universo de Trabajo**

La población de estudio fueron los pacientes en seguimiento con dermatitis atópica de la consulta externa de Dermatología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI

### **c. Tamaño de Muestra**

La muestra seleccionada correspondió a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Debido a que los factores pronósticos de exacerbación no son bien conocidos, se tomó como base la proporción de pacientes con dermatitis atópica con trastornos psiquiátricos 6.5 % reportado en estudios previos, que es una de las variables de estudio en estos pacientes. Por lo tanto, considerando la fórmula:

$$n = z^2 pq / d^2.$$

Sustituyendo tenemos los siguientes valores:

$$n = (1.96)^2 (0.065) (0.935) / (0.30)^2 = 25$$

#### **d. Criterios de selección**

##### **Criterios de inclusión:**

- a) Se incluyeron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica en seguimiento mayor de 1 año.
- b) Pacientes de ambos sexos y mayores de 17 años.

##### **Criterios de exclusión:**

- a) Paciente que no cumplieron con el periodo de seguimiento y que tengan datos clínicos y epidemiológicos incompletos
- b) Pacientes en los que no fue posible identificar un tiempo cero para el inicio de medición de las exacerbaciones.

#### **e. Variables**

##### **Variables independientes:**

- Edad. Cuantitativa discreta
- Sexo. Cualitativa dicotomía
- Inicio de la dermatitis atópica. Cualitativa dicotómica
- Tratamiento sistémico. Cualitativa nominal
- Dosis promedio de esteroide. Cuantitativa discreta.
- Enfermedad psiquiátrica. Cualitativa dicotómica
- Enfermedad alérgica. Cualitativa dicotómica

**Variable dependiente:**

- Actividad de la dermatitis atópica. Cuantitativa continua

**Consultar Anexo 4 para detalles de las variables.**

**f. Procedimientos**

Se realizó una búsqueda exhaustiva de todos los pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos de Dermatitis atópica de acuerdo a los criterios de Hanikin y Rajka. Para el inicio de la cohorte, el periodo cero de estudio se definió como una consulta en donde el paciente estuviera catalogado con una actividad leve o ausente y que a partir de ahí tuviera un seguimiento mínimo de 1 año. Se buscó de forma sistémica en las citas subsecuentes periodos de exacerbaciones definidos por el aumento de síntomas referidas por el paciente y que además fuese corroborado durante la exploración física en relación a la cita previa. Se tomó también como exacerbación el aumento en la dosis del medicamento sobre todo de esteroides o también de inmunosupresores. Se consideró, además, como una exacerbación si la actividad de la dermatosis persiste por 2 meses sin lograr el control. El número de exacerbaciones se sumaron y se dividieron sobre el número de meses observados con la finalidad de obtener una tasa de exacerbaciones por mes. Algunas de las variables independientes se midieron solo en una ocasión como en el caso de los antecedentes de enfermedad psiquiátrica, asma, edad etc. **(Anexo 6. Hoja de recolección de datos)**

**g. Análisis estadístico**

Para la descripción de los resultados se empleó análisis de frecuencia para variables cualitativas y medidas de tendencia central para variables cuantitativas. Para el contraste de hipótesis y para establecer diferencias entre subgrupos se utilizó el modelo t student

para las de tipo cuantitativas y U de Mann-Whitney para la cualitativas. Valores de  $p = < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos. Además, se calculó el riesgo relativo e intervalo de confianza de las variables sexo, enfermedad psiquiátrica, enfermedad alérgica e inicio de la enfermedad. El análisis de datos se realizó a través del programa SPSS Statiscs 23

## **VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Los investigadores declaramos apegarnos a las Normas de Buena Practica Clínica de acuerdo a la Conferencia Internacional de Armonización y a los principios éticos de acuerdo al Tratado de Helsinki con sus respectivas modificaciones actualizadas. El registro y manejo de la información asegura la protección de la confidencialidad y la privacidad de los pacientes. El presente estudio tiene un diseño observacional por lo que se considera un estudio sin riesgo para el paciente.

La firma del consentimiento informado no se consideró de carácter obligatorio, debido al diseño observacional del estudio y al compromiso de los investigadores de resguardar la confidencialidad y privacidad de los pacientes. No obstante, se anexa formato de consentimiento informado como parte del protocolo de realización de investigación en humanos. **(Anexo 7)**

## **VIII. RECURSOS**

**Recursos humanos:** Estuvo compuesta por un Médico adscrito al Servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de Especialidades como el investigador principal. Para la obtención de datos y su organización estará a cargo un médico Residente de quinto año de la Especialidad de Dermatología.

**Material y equipo:** El registro de datos, organización y análisis de datos se llevó a cabo en una computadora portátil personal. Para el proceso de captación de datos fue necesario material de oficina y papelería lo cual fue financiado por recursos de los investigadores.

**Recursos físicos:** La información se obtuvo del expediente electrónico de la consulta externa el cual está disponible en las computadoras de los consultorios de Dermatología y en el área de trabajo de residentes. Además, para recabar información adicional se acudió al servicio de archivo para la revisión de expediente físico.

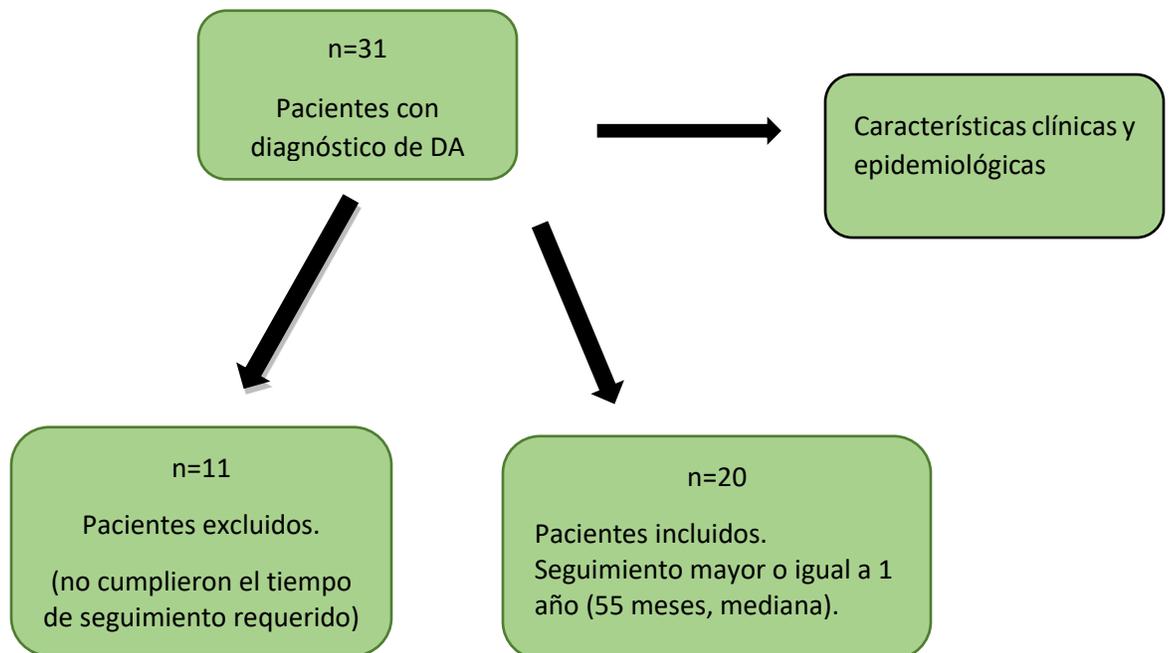
**Recursos financieros:** El estudio tuvo 2 fuentes de recursos: Los provenientes de los investigadores y los de la institución.

## IX. RESULTADOS

Se revisaron un total de 31 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica, de la consulta externa del servicio de dermatología del HE CMN Siglo XXI atendidos entre los años 2005 al 2018, de los cuales, solo veinte casos que cumplieron con los criterios de inclusión fueron incluidos en el estudio. El tiempo de estudio y/o seguimiento clínico fue de 55 meses en promedio.

No obstante, se decidió incluir la información clínica y demográfica de los 31 casos, como un análisis alterno (**Figura 1**).

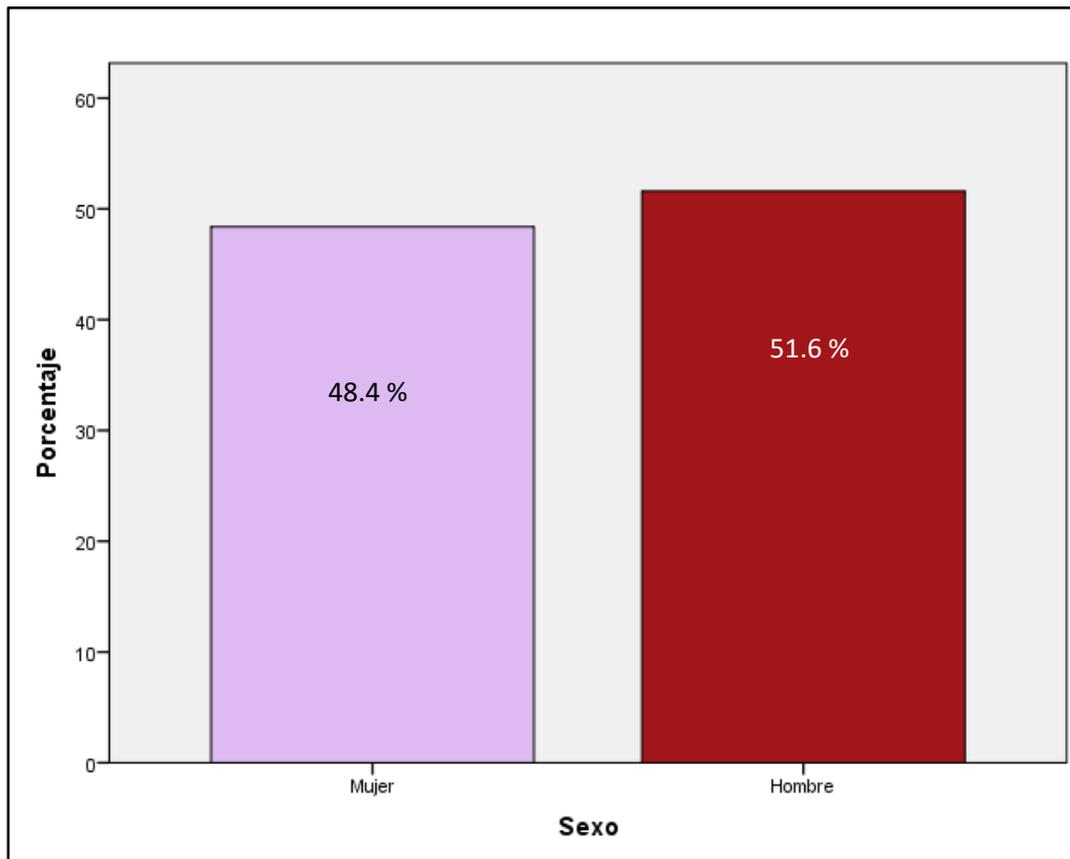
**Figura 1. Flujograma de selección de pacientes**



### Características clínicas y demográficas

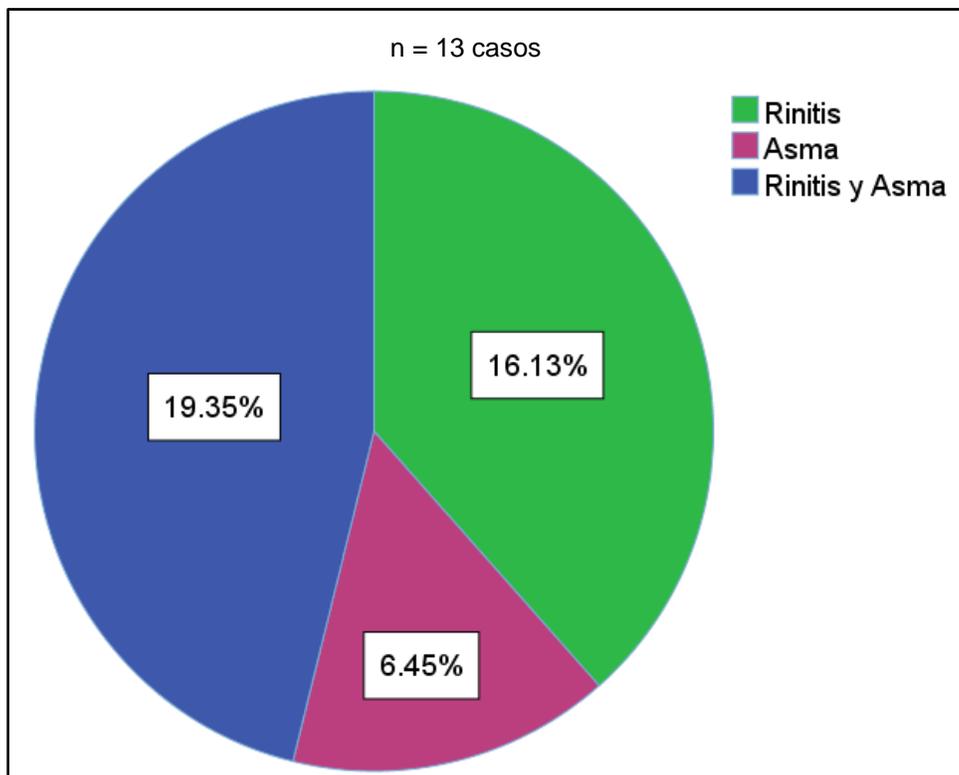
De un total de 31 casos, el sexo masculino fue el más frecuente (51.6 vs 48.4%) y el promedio de edad fue de 38.74 años (**Figura 2**).

**Figura 2. Distribución de sexo en pacientes con dermatitis atópica del HE CMN Siglo XXI**



La frecuencia de enfermedad alérgica fue del 41.9% (n=13) distribuida de la siguiente manera; rinitis alérgica 16.1% (n=5), asma 6.5% (n=2), rinitis y asma 19.4%(n=6) (**Figura 3**).

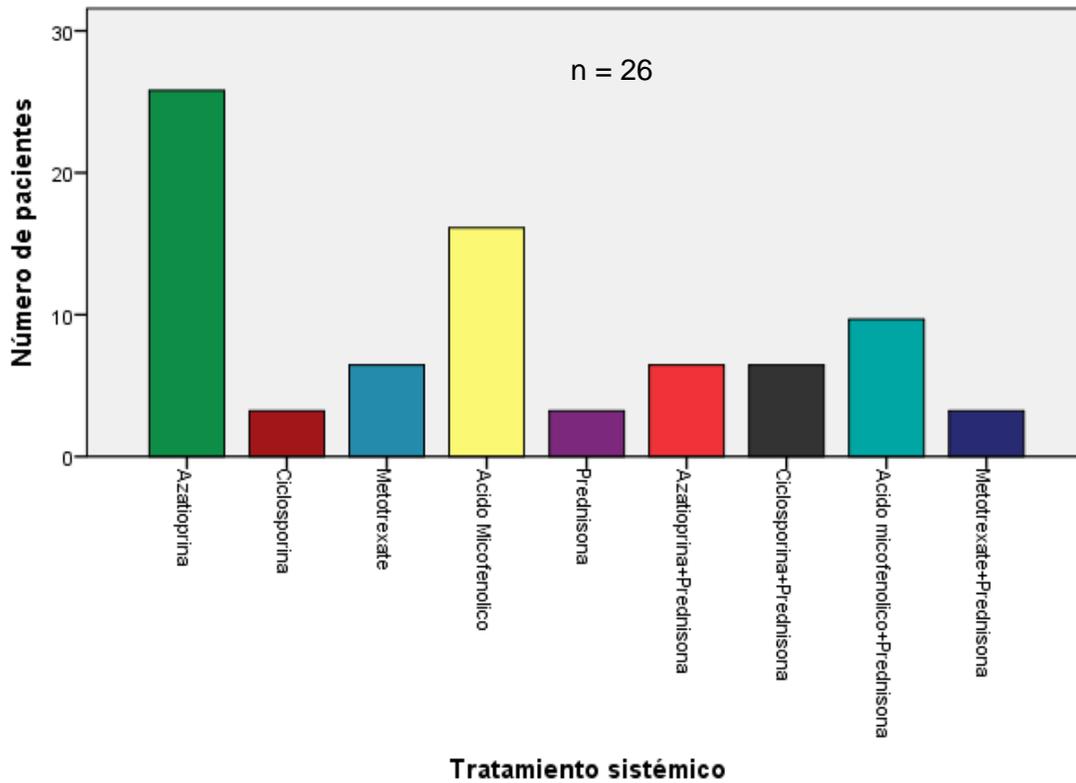
**Figura 3. Enfermedad alérgica en pacientes con dermatitis atópica del HE CMN Siglo XXI**



Veinticinco pacientes se encontraron con tratamiento sistémico con fármacos inmunosupresores y solo seis casos (19.4%) recibieron tratamiento tópico.

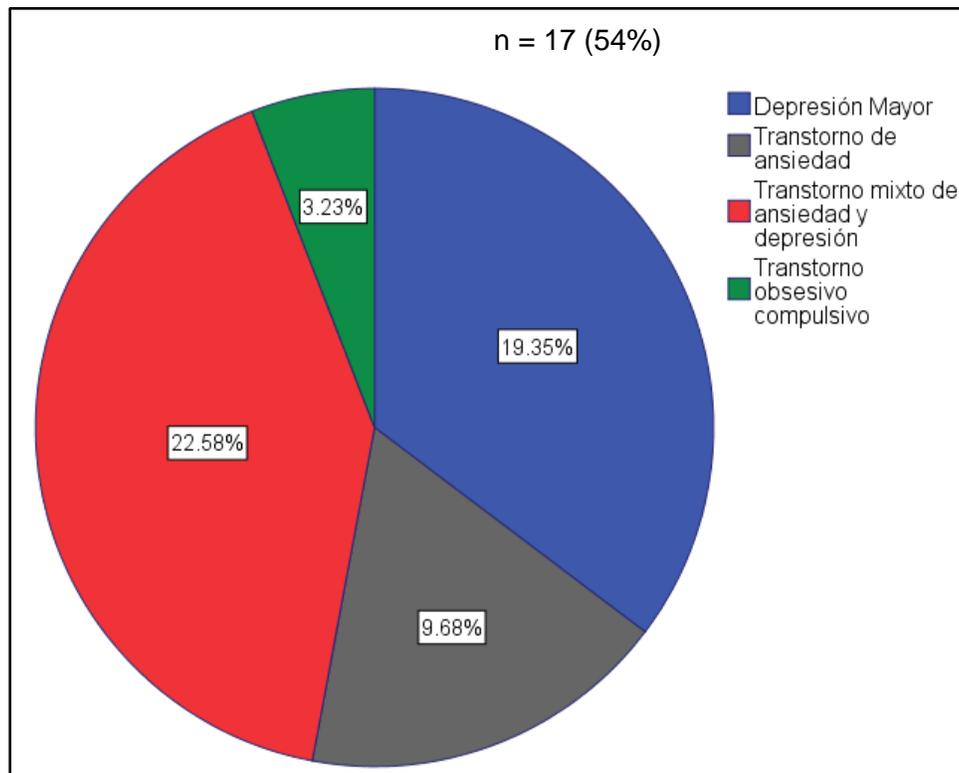
Los tratamientos sistémicos fueron los siguientes: azatioprina 25.8% (n=8), ácido micofenólico 16.1 % (n=5), metotrexato 6.5 % (n=2), ciclosporina 32% (n=1), prednisona 3.2% (n=1). azatioprina + prednisona 6.5% (n=2), ácido micofenólico +prednisona 9.7% (n=3), ciclosporina + prednisona 6.5%, (n=2) metotrexato+ prednisona 3.2% (n=1) (**Figura 4**).

**Figura 4. Tratamientos sistémicos utilizados en pacientes con Dermatitis atópica en el HE CMN Siglo XXI**



Las enfermedades psiquiátricas tuvieron una frecuencia del 54.8% (n=17) distribuido en las siguientes patologías: depresión mayor 19.4% (n=6), trastorno de ansiedad 9.7% (n=3), trastorno mixto de ansiedad y depresión 22.6% (n=7) y trastorno obsesivo compulsivo 3.2% (n=1) (**Figura 5**).

**Figura 5. Frecuencia de trastornos psiquiátricos en paciente con dermatitis atópica en HE CMN Siglo XXI**

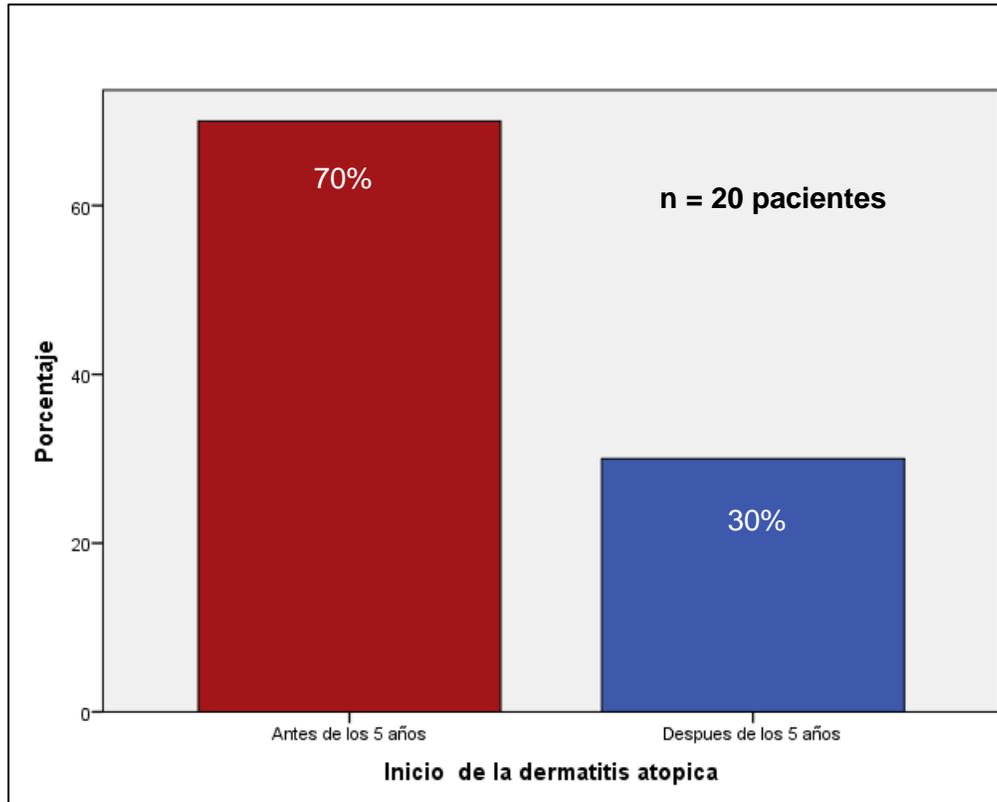


### **Tasa de exacerbación.**

De veinte casos que cumplieron con los criterios de inclusión, con seguimiento clínico mayor o igual a un año, se estimó la tasa de exacerbación por mes correspondiendo a  $0.0759 \pm 0.041$  DE.

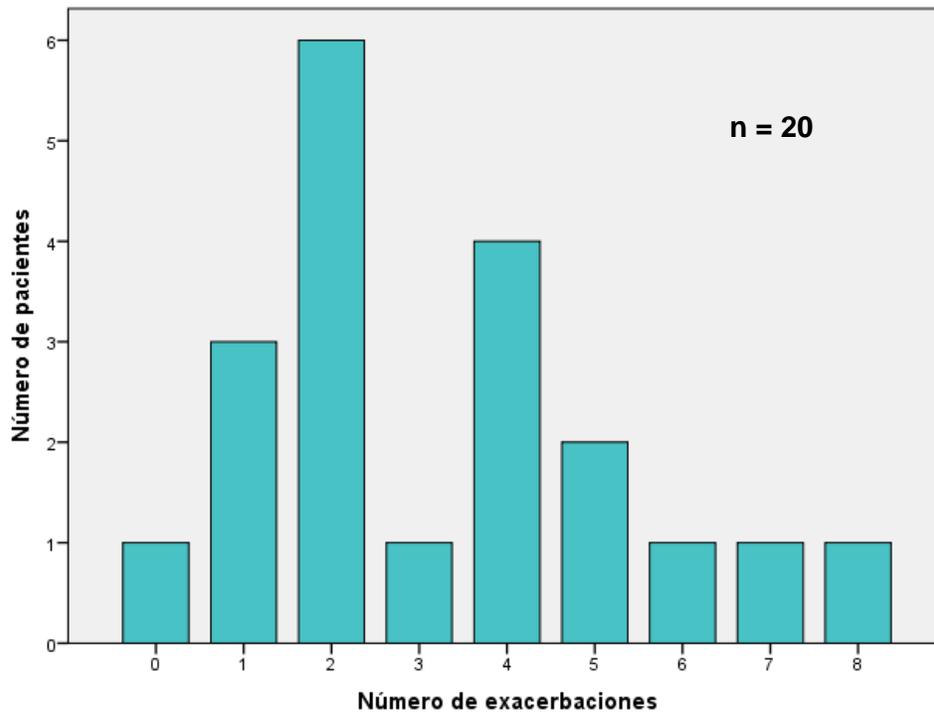
El inicio de la dermatosis fue antes de los 5 años en el 70% (n=14) de los casos y de 30% (n=6) después de los 5 años (**Figura 6**).

**Figura 6. Inicio de la enfermedad en pacientes con dermatitis atópica del HE SMN Siglo XXI**



Diecinueve pacientes presentaron de 1 a 6 exacerbaciones durante el periodo de estudio, y solo en un caso no se registró exacerbación. El promedio de exacerbaciones fue de  $3.25 \pm 2.14$  DE (Figura 7).

Figura 7. Relación de pacientes con número de exacerbaciones



Tasa de exacerbación de acuerdo a sexo, enfermedad psiquiátrica, enfermedad alérgica e inicio de la enfermedad.

- a) **Sexo:** La tasa de exacerbación para mujeres fue menor a la de los hombres (0.0639 vs 0.0904) con un valor de  $p=0.160$ .
- b) **Enfermedad Psiquiátrica:** Se estimó como ausencia y presencia de enfermedad psiquiátrica. La media de la tasa de exacerbación fue 0.0832 para pacientes con presencia y de 0.0621 con ausencia. No se encontró diferencia estadística en ambos grupos ( $p=0.292$ ).

- c) **Inicio de la enfermedad:** La tasa de exacerbación de inicio de la enfermedad antes de los 5 años de edad fue de 0.0957 vs 0.0295 después de los 5 años. Siendo este resultado estadísticamente diferente ( $p= 0.001$ ).
- d) **Enfermedad alérgica:** Considerados también como presencia o ausencia, el grupo con enfermedad tuvo una tasa de exacerbación de 0.0695 vs 0.0822 para los que no contaban con este antecedente, y estadísticamente estos grupos no mostraron diferencia ( $p= 0.509$ ) (Tabla 1).

**Tabla 1. Tasa de exacerbación en diferentes subgrupos de pacientes con dermatitis atópica**

| Variables  | Tasa de exacerbación (media) | Valor de $p$ |
|--|------------------------------|--------------|
| <b>Sexo</b><br>Mujer<br>Hombre   | 0.0639<br>0.0904             | $p=0.160$    |
| <b>Enfermedad psiquiátrica</b><br>Presente<br>Ausente  | 0.0832<br>0.0621             | $p=0.292$    |
| <b>Inicio de la enfermedad</b><br>Antes de los 5 años de edad<br>Después de los 5 años de edad | 0.0957<br>0.0295             | $p= 0.001$   |
| <b>Enfermedad alérgica</b><br>Presente<br>Ausente  | 0.0695<br>0.0822             | $p=0.509$    |

**Cálculo de medidas de asociación entre tasa de exacerbación y subgrupos.**

Tomando en cuenta las variables independientes: enfermedad psiquiátrica, enfermedad alérgica, e inicio de la dermatitis atópica, se construyeron tablas de 2x2 para determinar el valor del riesgo relativo ( $RR$ ) (Tabla 2)

La tasa de exacerbación tuvo un valor máximo de 0.14, se dividió entre 2 para determinar los intervalos de clase. Así, una tasa igual o menor de 0.07 se consideró como pacientes que se exacerbaron menos

- a) Sexo:  $RR= 1.364$   $IC= (0.402-1.655)$
- b) Enfermedad psiquiátrica: Se obtuvo un  $RR=1.077$   $IC (0.498-2.331)$
- c) Inicio de la Dermatitis atópica: Antes de los 5 años,  $RR= 4.714$   $IC= (0.772-28.806)$
- d) Enfermedad alérgica: asma o rinitis o ambas,  $RR= 1.4$   $IC= (0.667-2.937)$

**Tabla 2. Valores de RR para variables predictoras**

| Variable   | Valor de RR | Intervalo de Confianza |
|--|-------------|------------------------|
| <b>Sexo (Hombre)</b>   | 1.364       | 0.402-1.655            |
| <b>Enfermedad psiquiátrica</b>                               | 1.077       | 0.498-2.331            |
| <b>Inicio de la dermatitis atópica (antes de los 5 años)</b> | 4.714       | 0.772-28.806           |
| <b>Enfermedad alérgica</b>                                   | 1.4         | 0.667-2.937            |

## X. DISCUSIÓN

Las dermatosis de evolución crónica representan en dermatología un problema frecuente visto en la consulta. En la dermatitis atópica hay diversos factores de riesgo que se han estudiado para tratar de predecir su comportamiento y progresión de la niñez a la edad adulta. Entre estos factores se han descrito tener antecedente de enfermedad alérgica, el inicio de la dermatitis atópica y el sexo femenino. En nuestro servicio se atienden casos de dermatitis atópica de moderada a grave, por lo tanto, el estudio actual podría definir cuales son los factores que predicen una evolución mas agresiva y por lo tanto implementar el uso de manejo inmunosupresores y manejo multidisciplinario de forma más temprana.

La población de pacientes de nuestro servicio representa el espectro clínico de dermatitis atópica del adulto, con una media de edad de 39.74 años.

La distribución por sexo en nuestra población tuvo un predominio en hombre de 51.6%. en la literatura se ha reportado una mayor prevalencia de dermatitis atópica en mujeres. [2] Al realizar el análisis comparativo en este subgrupo el sexo no representó un factor de riesgo para un mayor número de exacerbaciones obteniendo un valor de  $p=0.160$ , en contraste con lo reportado en otros estudios que se reporta un curso mas agresivo de la enfermedad en mujeres. [85]

El tratamiento sistémico más utilizado en los pacientes de nuestro servicio fue azatioprina con un 32.3 % (n=10), seguido de la prednisona en un 29% (n=9) y el ácido micofenólico con un 25.8 %(n=8). Los medicamentos sistémicos menos utilizados fueron metotrexato y ciclosporina con un 9.7% (n=3) cada uno. La explicación para esta distribución puede ser sustentada principalmente por la seguridad de los tratamientos. Debido a que el perfil de seguridad de azatioprina y ácido micofenolico es mejor en pacientes que requieren terapia inmunosupresora crónica por mas de un año, lo que por otra parte puede limitar el uso de

ciclosporina. Además, hay que tomar en cuenta que estas proporciones de uso de inmunosupresores son derivados de un análisis transversal por lo que es de esperarse que los tratamientos con mayor tiempo de duración tengan mayor prevalencia.

La enfermedad alérgica fue prevalente en casi la mitad de nuestra población con un porcentaje del 41.9 por ciento ( $n=13$ ). La rinitis alérgica fue la más frecuente con un porcentaje de 36.5 % ( $n=11$ ) y 25.9% ( $n=8$ ) para asma, hay que recordar que estas patologías pueden ser diagnosticadas en forma aislada o concomitante. En estudios previos la prevalencia de enfermedad alérgica fue del 30-39% y esta proporción aumenta en relación a un diagnóstico más temprano de la dermatitis atópica. (86) En el análisis por subgrupos considerando la actividad de la dermatitis atópica y enfermedad alérgica se obtuvo un valor de  $p=0.509$ . Al contrario de nuestro estudio, la rinitis alérgica en la infancia se ha demostrado como un factor de riesgo para la progresión de la dermatitis atópica de la infancia a la edad adulta. (84). Por otra parte, el cálculo del RR se asoció débilmente con un mayor riesgo a presentar mayor número de exacerbaciones ( $RR=1.4$ ).

La enfermedad psiquiátrica estuvo presente en mas de la mitad de la población (54.8%). La prevalencia reportada de enfermedad psiquiátrica para estudios realizados en población infantil no supera el 8%. (86) En un estudio transversal de pacientes con dermatitis atópica del adulto, Makoto y colaboradores, encontraron una prevalencia de trastorno de ansiedad del 44.4% y de 37.8% para síntomas depresivos. (96) En el presente estudio la enfermedad psiquiátrica con mayor diagnóstico fue el trastorno de ansiedad y depresión con un 22.6% seguido de la depresión mayor con 19.4 %. Actualmente es conocido que los pacientes con dermatitis atópica tienen predisposición inherente a padecer trastornos psiquiátricos debido al deterioro de la calidad de vida en estos pacientes. Por lo tanto, el aumento de prevalencia de los trastornos psiquiátricos probablemente pueda ir en relación al promedio de edad de nuestra población, así como la mayor duración de la dermatitis atópica. Si consideramos

que la mayoría de nuestros pacientes tienen antecedente de una evolución recalcitrante, el impacto y el deterioro en la calidad de vida favorecería la aparición de estas patologías con la evolución de la enfermedad. En el análisis por subgrupos se obtuvo una  $p=.292$  por lo que no se encontró diferencia significativa en las poblaciones. Podría esperarse que los pacientes con enfermedad psiquiátrica podrían tener una mayor predisposición a exacerbaciones por la falta de apego a los tratamientos (fenómeno que se observa de forma frecuente con estos pacientes) no obstante no fue posible demostrarlo en nuestra población. La determinación del RR tampoco fue de magnitud importante obteniendo un valor de 1.077.

El inicio de la enfermedad si representó un factor de riesgo para un mayor número de exacerbaciones. Dentro del grupo analizado predominaron aquellos con inicio de la enfermedad antes de los 5 años, en donde además se observó una media de exacerbación mas alta que el grupo comparativo (.0957 vs .0295) con una  $p < 0.001$ . Este resultado apoya los hallazgos obtenidos en estudios previos en donde el inicio de la dermatitis atópica predice una mayor progresión de la enfermedad de la infancia a la edad adulta. [77] En el cálculo del riesgo relativo se obtuvo un valor de 4.714, asociándose con 4 veces mas riesgo de presentar una exacerbación con respecto a su contraparte. Esto tiene relación con el OR encontrado en estudios previos que fue de 2 (1.1-3.8), donde el inicio de la dermatitis atópica antes de los 2 años se relaciona con mayor progresión de la enfermedad. (85)

Debe de reconocerse que el estudio actual tiene algunas limitaciones, como el tamaño de muestra, lo que puede limitar el encontrar diferenciar entre las variables estudiadas y obtener intervalos de confianza muy amplios. Dicho lo anterior, la validez interna obtenida es adecuada, no obstante, la validez externa se limita solo a terceros niveles de atención. Debido a la complejidad, el tiempo limitado y falta de recursos es difícil realizar estudios multicéntricos lo que aumentaría el tamaño de muestra, además de incluir otra población

de paciente con dermatitis atópica con menos evolución y enfermedad psiquiátrica no tratada. Por lo anterior es necesario la realización de más estudios con mayor tamaño de muestra y estudiar otros aspectos de las variables.

## **XI. CONCLUSIONES**

- En nuestro estudio, la dermatitis atópica fue más frecuente en hombres
- El sexo femenino no se relacionó con mayor número de exacerbaciones en nuestra población.
- La enfermedad psiquiátrica no se relacionó con una mayor actividad en los pacientes con dermatitis atópica en nuestra población a pesar de que la prevalencia fue del 54.8%. No obstante, se requiere realizar estudios con un tamaño de muestra mayor y en donde se tome en cuenta el estado actual de la enfermedad psiquiátrica para descartar totalmente esta asociación.
- Se recomienda que todos los pacientes con dermatitis atópica y enfermedad psiquiátrica sean enviados a valoración por especialista.
- La enfermedad alérgica no se asoció con una mayor actividad de la dermatitis atópica en nuestra población, pero se recomienda que estén en control de la comorbilidad.
- El inicio de la dermatitis atópica antes de los 5 años predice una mayor actividad de la enfermedad en nuestra población traducida por el aumento en la tasa de exacerbación por mes.
- De las variables analizadas en nuestro estudio, solo el inicio de la dermatitis atópica se relacionó con una mayor actividad de la dermatitis atópica durante la edad adulta, lo que concuerda a lo reportado a la literatura. Por otra parte, el sexo, la enfermedad alérgica y enfermedad psiquiátrica no mostraron ser factores predictores para la actividad de la dermatitis atópica en la edad adulta.

## XII. BIBLIOGRAFIA

1. Ellis C and Luger T: Internacional Consensos Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): Chairman's Introduction and Overview. *Brit J Dermatol* 2003; 148; (Suppl. 63): 1-2
2. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:209.
3. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6
4. Williams H, Robertson C, Stewart A et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 125–38.
5. Rönmark EP, Ekerljung L, Lötvall J, et al. Eczema among adults: prevalence, risk factors and relation to airway diseases. Results from a large-scale population survey in Sweden. *Br J Dermatol* 2012; 166:1301.
6. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H: Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733–743.
7. Leung DYM, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic dermatitis (atopic eczema). In: Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*, 6th edn. (Freedberg IM, ed). New York: McGraw-Hill, 2003; 1180–94.
8. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011; 365:1315.
9. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD000133.
10. Flohr C, Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr Probl Dermatol* 2011; 41:1.
11. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2011; 242:233.
12. Kuo IH, Yoshida T, De Benedetto A, Beck LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:266.

13. Elias PM, Wakefield JS. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:781.
14. Feingold KR, Elias PM. Role of lipids in the formation and maintenance of the cutaneous permeability barrier. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1841:280.
15. Flohr C, England K, Radulovic S, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol* 2010; 163:1333.
16. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WH. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci* 2009; 122:1285.
17. Broccardo CJ, Mahaffey S, Schwarz J, et al. Comparative proteomic profiling of patients with atopic dermatitis based on history of eczema herpeticum infection and *Staphylococcus aureus* colonization. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:186.
18. Walley AJ, Chavanas S, Moffatt MF, et al. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat Genet* 2001; 29:175.
19. Kato A, Fukai K, Oiso N, et al. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in the Japanese population. *Br J Dermatol* 2003; 148:665.
20. Lan CC, Tu HP, Wu CS, et al. Distinct SPINK5 and IL-31 polymorphisms are associated with atopic eczema and non-atopic hand dermatitis in Taiwanese nursing population. *Exp Dermatol* 2011; 20:975.
21. De Benedetto A, Agnihotri R, McGirt LY, et al. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol* 2009; 129:14.
22. Kuo IH, Carpenter-Mendini A, Yoshida T, et al. Activation of epidermal toll-like receptor 2 enhances tight junction function: implications for atopic dermatitis and skin barrier repair. *J Invest Dermatol* 2013; 133:988.
23. Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:769.
24. Leung YM. Atopic dermatitis: New insights and opportunities for therapeutic intervention. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000; 105(5):860–76.
25. Leyden JJ, Kligman AM. The case for steroid-antibiotic combinations. *British Journal of Dermatology* 1977; 96: 179–87.
25. Pugliarello S, Cozzi A, Gisondi P, Girolomoni G. Phenotypes of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9:12.

26. Kang K, Polster AM, Nedorost St, et al. Atopic dermatitis. In: *Dermatology*, Bologna JL, Jorizzo JL, Rappini RP, et al (Eds), Mosby, New York 2003.
27. Rudikoff D, Lebwohl M. Atopic dermatitis. *Lancet* 1998; 351:1715.
28. Deleuran M, Vestergaard C. Clinical heterogeneity and differential diagnosis of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2014; 170 Suppl 1:2.
29. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:338.
30. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol* 1980;92 (suppl 1):44-7.
31. Simpson EL, Thompson MM, Hanifin JM. Prevalence and morphology of hand eczema in patients with atopic dermatitis. *Dermatitis* 2006; 17:123.
32. Bannister MJ, Freeman S. Adult-onset atopic dermatitis. *Australas J Dermatol*. 2000;41:225-8.
33. Hello M, Aubert H, Bernier C, Neel A, Barbarot S. Atopic dermatitis of the adult. *Rev Med Interne*. 2016;37:91-9.
34. Katsarou A, Armenaka M. Atopic dermatitis in older patients: particular point. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:12-8.
35. De León FJ, Berbegal L, Silvestre JF. Abordaje terapéutico en el eczema crónico de manos. *Actas Dermosifilogr*. 2015; 106:533-44
36. Sánchez J. Eccema de las manos, ¿Una entidad nosológica plurietiológica? *Piel (Barc)*. 2014; 29:129-31.
37. Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A. The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. *Dtsch Arztl Int*. 2014; 111:509-20
38. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity Scoring of Atopic Dermatitis. The SCORAD index. *Dermatology*. 1993; 186:23-31
39. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eccema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2001; 10:11-8
40. Berth-Jones J. Six Area, six Sign Atopic Dermatitis (SASSAD) severity score: a simple system for monitoring disease activity in atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 1996:135 (suppl.48):25-30.
41. Elaine S, Hebert A. diagnosis of Atopic Dermatitis: Mimics, Overlaps, and complication. *J. Clin. Med*. 2015,4,884-917

42. Alexopoulos, A.; Kakourou, T.; Orfanou, I.; Xaidara, A; Chrousos, G. Restrospective analysis of the relationship between infantile seborrheic dermatitis and atopic dermatitis. *Pediatr. Dermatol.* 2014,31,125-130
43. Krol, A.; Krafchik, B. The differential diagnosis of atopic dermatitis in childhood. *Dermatol. Ther.* 2006,19,73-82
44. Fonacier, L.S.; Aquino, M.R. The role of contact allergy in atopic dermatitis. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2010, 30, 337-350
45. Dohil, M.A.; Lin, P.; Lee, J.; Lucky, A.W.; Paller, A.S.; Eichenfiels. L.F. The epidemiology of molluscum contagiosum in children *J.Am. Acad. DErmatol.* 2006, 54,47-54
46. Frisch, S.; Siegfried, E.C. The clinical spectrum and therapeutic challenge of eczema herpeticum. *Pediatr. DErmatol.* 2011, 28, 46-52
47. Ely, J.W.; Rosenfeld, S.; Seabury Stone, M. diagnosis ans management of tinea infection. *J. Am. Fam. Physician* 2014, 90, 702-710.
48. Orrico, J.A.; Krause-Parello, C.A. Facts, fiction, and figures of the *Sarcoptes scabiei* infection. *J. Sch. Nurs.* 2010, 26,260-266
49. Pope, E.; Weitzman, S.; Ngan, B.; Walsh, S.; Morel, K.; Williams, J.; Stein, S.; Garzon, M.; Knobler,E.; Lieber, C.; et al. Mycosis fungoides in the pediatric population.*J. Clin. Med.* 2015; 4
50. Bremmer, S.F.; Hanifin, J.M.; Simpson, E.L Clinical detection of ichthyosis vulgaris in an atopic dermatitis clinic: Implication for allergic respiratory disease and prognosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001, 137, 747-750.
51. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:116.
52. Langan SM, Williams HC. What causes worsening of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol* 2006; 155:504.
53. Langan SM, Bourke JF, Silcocks P, Williams HC. An exploratory prospective observational study of environmental factors exacerbating atopic eczema in children. *Br J Dermatol* 2006; 154:979.
54. Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy* 2004; 59:1318.

55. Garritsen FM, ter Haar NM, Spuls PI. House dust mite reduction in the management of atopic dermatitis. A critically appraised topic. *Br J Dermatol* 2013; 168:688.
56. Kjaer HF, Eller E, Høst A, et al. The prevalence of allergic diseases in an unselected group of 6-year-old children. The DARC birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:737.
57. Malajian D, Belsito DV. Cutaneous delayed-type hypersensitivity in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69:232.
58. Miller DW, Koch SB, Yentzer BA, et al. An over-the-counter moisturizer is as clinically effective as, and more cost-effective than, prescription barrier creams in the treatment of children with mild-to-moderate atopic dermatitis: a randomized, controlled trial. *J Drugs Dermatol* 2011; 10:531.
59. Schneider L, Tilles S, Lio P, et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:295.
60. Nuovo J, Ellsworth AJ, Larson EB. Treatment of atopic dermatitis with antihistamines: lessons from a single-patient, randomized clinical trial. *J Am Board Fam Pract* 1992; 5:137.
61. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4:1.
62. Ng SY, Begum S, Chong SY. Does Order of Application of Emollient and Topical Corticosteroids Make a Difference in the Severity of Atopic Eczema in Children? *Pediatr Dermatol* 2016; 33:160.
63. Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P. Topical corticosteroids for atopic eczema: clinical and cost effectiveness of once-daily vs. more frequent use. *Br J Dermatol* 2005; 152:130.
64. Nakagawa H. Comparison of the efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment with topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis: review of randomised, double-blind clinical studies conducted in Japan. *Clin Drug Investig* 2006; 26:235.
65. Reitamo S, Wollenberg A, Schöpf E, et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. *Arch Dermatol* 2000; 136:999.
66. Stein Gold LF, Spelman L, Spellman MC, et al. A Phase 2, Randomized, Controlled, Dose-Ranging Study Evaluating Crisaborole Topical Ointment, 0.5% and 2% in Adolescents With Mild to Moderate Atopic Dermatitis. *J Drugs Dermatol* 2015; 14:1394.
67. Murrell DF, Gebauer K, Spelman L, Zane LT. Crisaborole Topical Ointment, 2% in Adults With Atopic Dermatitis: A Phase 2a, Vehicle-Controlled, Proof-of-Concept Study. *J Drugs Dermatol* 2015; 14:1108.

68. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75:494.
69. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:327.
70. Jekler J, Larkö O. Combined UVA-UVB versus UVB phototherapy for atopic dermatitis: a paired-comparison study. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:49.
71. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:429.
72. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26:1176.
73. Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol* 2018; 178:768.
74. Saeki H, Nakahara T, Tanaka A, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2016. *J Dermatol* 2016; 43:1117.
75. Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MM, et al. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:353.
76. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002; 147:324.
77. Thijs JL, Van Der Geest BAM, Van Der Schaft J, et al. Predicting therapy response to mycophenolic acid using UGT1A9 genotyping: towards personalized medicine in atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2017; 28:242.
78. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet* 2016; 387:40.
79. Simpson EL, Gadkari A, Worm M, et al. Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): A phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). *J Am Acad Dermatol* 2016; 75:506.
80. Ewing CI, Ashcroft C, Gibbs ACC, Jones GA, ConnorPJ, David TJ. Flucloxacillin in the treatment of atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 1998; 138: 1022–9.

81. Weinberg E, Fourie B, Allmann B, Toerien A. the use of cefadroxil in superinfected atopic dermatitis. *CurrentTherapeutic Research* 1992; 52(5):671–6.
82. Tan WP, Suresh S, Tey HL, et al. A randomized double-blind controlled trial to compare a triclosan-containing emollient with vehicle for the treatment of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2009. [Epub 19 Oct]
83. Wong SM, Ng TG, Baba R. Efficacy and safety of sodium hypochlorite (bleach) baths in patients with moderate to severe atopic dermatitis in Malaysia. *J Dermatol* 2013; 40:874-80.
84. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, et al. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy* 2015; 70:836.
85. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75:681.
86. Kwon I, Won C. et al. The prevalence and risk factor of atopic dermatitis ans clinical characteristisc according to disease onset in 19-year-old korean male subjects. *Ann Dermatol* Vol. 30, No. 1, 2018
87. Margolis J, Abuabara K et al. Persistence of mild to moderate atopic dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2014 June ; 150 (6):593-600
88. Chang J, Mitra N, Hoffstad O, Margolis DJ. Association of Filaggrin Loss of Function and Thymic Stromal Lymphopoietin Variation With Treatment Use in Pediatric Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol* 2017; 153:275.
89. Wan J, Mitra N, Hoffstad OJ, et al. Variations in risk of asthma and seasonal allergies between early- and late-onset pediatric atopic dermatitis: A cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77:634.
90. Von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Hasselgren M, et al. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatol* 2012; 12:11.
91. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:428.
92. Flohr C, Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A, Strachan DP, Williams HC: Lack of evidence for a protective effect of prolonged breastfeeding on childhood eczema: lessons from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Br J Dermatol* 2011; 165: 1280–1289.
93. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, Galeone C, Moja L, Bach JF, La Vecchia C: Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology* 2012; 23: 402–414

94. Bath-Hextall FJ, Jenkinson C, Humphreys R, Williams HC: Dietary supplements for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2:CD005205.
95. Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, Ferguson A, Moustafa M, MacGowan A, Duff GW, Ward SJ, Tazi-Ahnini R: New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 3–21.
96. Makoto H, Mutsuko O. Anxiety, depression and psychosomatic symptoms in patients with atopic dermatitis: comparison with normal controls and among groups of different degrees of severity. *Journal of Dermatological Science* 14 (1997) 63-67

### XIII. ANEXOS

#### Anexo 1. Criterios diagnósticos de dermatitis atópica

##### Criterios mayores

- Prurito.
- Morfología y distribución característica:
  - Liquenificación en flexuras en adultos.
  - Afectación de cara, flexuras y superficies de extensión en niños y jóvenes.
  - Combinación de estos patrones en niños y adultos.
- Carácter crónico y recidivante.
- Historia personal o familiar de atopia.

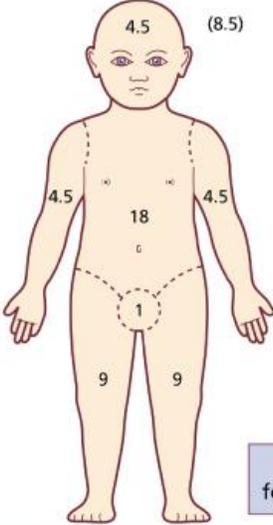
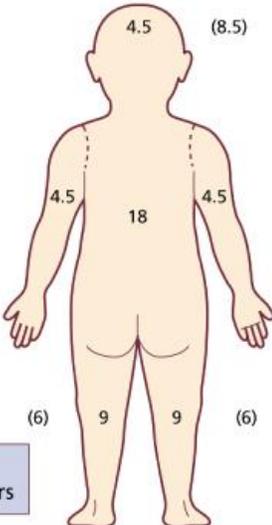
##### Criterios menores

- Xerosis.
- Ictiosis/exageración pliegues palmares/queratosis pilar.
- Reactividad cutánea inmediata (tipo I) a los test cutáneos.
- Elevación de valores séricos de IgE.
- Edad precoz de comienzo.
- Tendencia a infecciones cutáneas y déficit de la inmunidad celular.
- Tendencia a dermatitis inespecíficas de pies y manos.

- Eczema de pezón.
- Queilitis.
- Conjuntivitis recidivante.
- Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan.
- Queratocono.
- Catarata subcapsular anterior.
- Ojeras u oscurecimiento periocular.
- Palidez facial o eritema en cara.
- Pitiriasis alba.
- Pliegues en parte anterior de cuello.
- Prurito provocado por la sudoración.
- Intolerancia a la lana y los solventes de las grasas.
- Acentuación perifolicular.
- Intolerancia a algunos alimentos.
- Evolución influenciada por factores ambientales y emocionales.
- Dermografismo blanco.

**Han de cumplirse tres o más criterios mayores y tres o más criterios menores.**

## Anexo 2. Escala de severidad SCORAD

| SCORAD<br>EUROPEAN TASK FORCE<br>ON ATOPIC DERMATITIS  |   | INSTITUTION   |          |   |   |   |   |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |
|--|---|---|----------|---|---|---|---|---|-------------|---|-----------------|---|----------|---|---|----------------------|--|---|--|-------------|--|----------|--|--------------|--|------------|--|--|--|
| PHYSICIAN  |   |   |          |   |   |   |   |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |
| Last Name <input style="width: 100%;" type="text"/>  |   | First Name <input style="width: 100%;" type="text"/>  |          |   |   |   |   |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |
| Date of Birth <input style="width: 100%;" type="text"/>  |   | DD/MM/YY <input style="width: 100%;" type="text"/>  |          |   |   |   |   |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |
| Date of Visit <input style="width: 100%;" type="text"/>  |   | Topical steroid used:<br>Potency (brand name) <input style="width: 100%;" type="text"/><br>Amount/month <input style="width: 100%;" type="text"/> (G)<br>Number of flares/month <input style="width: 100%;" type="text"/>   |          |   |   |   |   |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |
|    |   |    |          |   |   |   |   |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |
| <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">                         Figures in parenthesis for children under two years                     </div>   |   |   |          |   |   |   |   |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |
| <b>A: EXTENT:</b> Please indicate the area involved <input style="width: 100%;" type="text"/>  |   |   |          |   |   |   |   |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |
| <b>B: INTENSITY</b> <input style="width: 100%;" type="text"/>  |   | <b>C: SUBJECTIVE SYMPTOMS</b><br><b>PRURITUS+SLEEP LOSS</b> <input style="width: 100%;" type="text"/>   |          |   |   |   |   |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |
| <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">CRITERIA</th> <th style="width: 50%;">INTENSITY</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Erythema</td><td><input style="width: 100%;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Oedema/papulation</td><td><input style="width: 100%;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Oozing/crust</td><td><input style="width: 100%;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Excoriation</td><td><input style="width: 100%;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Lichenification</td><td><input style="width: 100%;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Dryness*</td><td><input style="width: 100%;" type="text"/></td></tr> </tbody> </table> | CRITERIA                                  | INTENSITY   | Erythema | <input style="width: 100%;" type="text"/> | Oedema/papulation                         | <input style="width: 100%;" type="text"/> | Oozing/crust                              | <input style="width: 100%;" type="text"/> | Excoriation | <input style="width: 100%;" type="text"/> | Lichenification | <input style="width: 100%;" type="text"/> | Dryness* | <input style="width: 100%;" type="text"/> | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2">MEANS OF CALCULATION</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">INTENSITY ITEMS (average representative area)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">0 = absence</td> </tr> <tr> <td colspan="2">1 = mild</td> </tr> <tr> <td colspan="2">2 = moderate</td> </tr> <tr> <td colspan="2">3 = severe</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>*Dryness is evaluated on uninvolved areas</b></p> | MEANS OF CALCULATION |  | INTENSITY ITEMS (average representative area) |  | 0 = absence |  | 1 = mild |  | 2 = moderate |  | 3 = severe |  | <b>SCORAD A/5+B/2=C</b><br><input style="width: 100%;" type="text"/> |  |
| CRITERIA   | INTENSITY                                 |   |          |   |   |   |   |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |
| Erythema   | <input style="width: 100%;" type="text"/> |   |          |   |   |   |   |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |
| Oedema/papulation  | <input style="width: 100%;" type="text"/> |   |          |   |   |   |   |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |
| Oozing/crust   | <input style="width: 100%;" type="text"/> |   |          |   |   |   |   |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |
| Excoriation  | <input style="width: 100%;" type="text"/> |   |          |   |   |   |   |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |
| Lichenification  | <input style="width: 100%;" type="text"/> |   |          |   |   |   |   |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |
| Dryness*   | <input style="width: 100%;" type="text"/> |   |          |   |   |   |   |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |
| MEANS OF CALCULATION   |   |   |          |   |   |   |   |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |
| INTENSITY ITEMS (average representative area)  |   |   |          |   |   |   |   |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |
| 0 = absence  |   |   |          |   |   |   |   |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |
| 1 = mild   |   |   |          |   |   |   |   |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |
| 2 = moderate   |   |   |          |   |   |   |   |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |
| 3 = severe   |   |   |          |   |   |   |   |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |
| Visual analogue scale (average for the last 3 days or nights)  |   | <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"><b>PRURITUS (0 to 10)</b></td> <td style="width: 50%;"><input style="width: 100%;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td><b>SLEEP LOSS (0 to 10)</b></td> <td><input style="width: 100%;" type="text"/></td> </tr> </table> |          | <b>PRURITUS (0 to 10)</b>                 | <input style="width: 100%;" type="text"/> | <b>SLEEP LOSS (0 to 10)</b>               | <input style="width: 100%;" type="text"/> |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |
| <b>PRURITUS (0 to 10)</b>  | <input style="width: 100%;" type="text"/> |   |          |   |   |   |   |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |
| <b>SLEEP LOSS (0 to 10)</b>  | <input style="width: 100%;" type="text"/> |   |          |   |   |   |   |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |
| <b>TREATMENT:</b> <input style="width: 100%;" type="text"/>  |   |   |          |   |   |   |   |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |
| <b>REMARKS:</b> <input style="width: 100%;" type="text"/>  |   |   |          |   |   |   |   |   |             |   |                 |   |          |   |   |                      |  |   |  |             |  |          |  |              |  |            |  |  |  |

### Anexo 3. Escala de Severidad EASI

**TABLA 4. EASI (*Eccema Area and Severity Index*)**

| Región del cuerpo | EASI en pacientes >8 años                  | EASI en pacientes < 7 años                 |
|-------------------|--|--|
| Cabeza y cuello   | $(E+I+Ex+L) \times \text{área} \times 0,1$ | $(E+I+Ex+L) \times \text{área} \times 0,2$ |
| Brazos            | $(E+I+Ex+L) \times \text{área} \times 0,2$ | $(E+I+Ex+L) \times \text{área} \times 0,2$ |
| Tronco            | $(E+I+Ex+L) \times \text{área} \times 0,3$ | $(E+I+Ex+L) \times \text{área} \times 0,3$ |
| Piernas           | $(E+I+Ex+L) \times \text{área} \times 0,4$ | $(E+I+Ex+L) \times \text{área} \times 0,4$ |
| EASI              | Suma de las 4 regiones                     | Suma de las 4 regiones                     |

*E: eritema; I: induración/papulación; Ex: excoriaciones; L: liquenificación.*

*Área está definida en una escala de 7 puntos: 0: no erupción; 1= <10%; 2= 10-29%; 3= 30-49%; 4= 50-69%; 5= 70-89%; 6= 90-100%.*

**Anexo 4. Escala de severidad SASSAD**

**SIX AREA, SIX SIGN SCORE**

| <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><th colspan="2" style="text-align: left;">Head and neck</th></tr> <tr><td>Erythema</td><td></td></tr> <tr><td>Exudation</td><td></td></tr> <tr><td>Excoriation</td><td></td></tr> <tr><td>Dryness</td><td></td></tr> <tr><td>Cracking</td><td></td></tr> <tr><td>Lichenification</td><td></td></tr> <tr><td>Total</td><td></td></tr> </table> | Head and neck |  | Erythema |  | Exudation |  | Excoriation |  | Dryness |  | Cracking |  | Lichenification |  | Total |  | Subject No.<br><input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/><br>Subject Initials<br><input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/><br>Visit<br><input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/><br>Date<br><input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/> | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><th colspan="2" style="text-align: left;">Trunk</th></tr> <tr><td>Erythema</td><td></td></tr> <tr><td>Exudation</td><td></td></tr> <tr><td>Excoriation</td><td></td></tr> <tr><td>Dryness</td><td></td></tr> <tr><td>Cracking</td><td></td></tr> <tr><td>Lichenification</td><td></td></tr> <tr><td>Total</td><td></td></tr> </table> | Trunk |  | Erythema |  | Exudation |  | Excoriation |  | Dryness |  | Cracking |  | Lichenification |  | Total |  |
|--|---------------|--|----------|--|-----------|--|-------------|--|---------|--|----------|--|-----------------|--|-------|--|--|--|-------|--|----------|--|-----------|--|-------------|--|---------|--|----------|--|-----------------|--|-------|--|
| Head and neck  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Erythema   |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Exudation  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Excoriation  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Dryness  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Cracking   |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Lichenification  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Total  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Trunk  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Erythema   |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Exudation  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Excoriation  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Dryness  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Cracking   |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Lichenification  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Total  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><th colspan="2" style="text-align: left;">Hands</th></tr> <tr><td>Erythema</td><td></td></tr> <tr><td>Exudation</td><td></td></tr> <tr><td>Excoriation</td><td></td></tr> <tr><td>Dryness</td><td></td></tr> <tr><td>Cracking</td><td></td></tr> <tr><td>Lichenification</td><td></td></tr> <tr><td>Total</td><td></td></tr> </table>         | Hands         |  | Erythema |  | Exudation |  | Excoriation |  | Dryness |  | Cracking |  | Lichenification |  | Total |  | <p><b>Score</b></p> 0 = absent<br>1 = mild<br>2 = moderate<br>3 = severe   | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><th colspan="2" style="text-align: left;">Feet</th></tr> <tr><td>Erythema</td><td></td></tr> <tr><td>Exudation</td><td></td></tr> <tr><td>Excoriation</td><td></td></tr> <tr><td>Dryness</td><td></td></tr> <tr><td>Cracking</td><td></td></tr> <tr><td>Lichenification</td><td></td></tr> <tr><td>Total</td><td></td></tr> </table>  | Feet  |  | Erythema |  | Exudation |  | Excoriation |  | Dryness |  | Cracking |  | Lichenification |  | Total |  |
| Hands  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Erythema   |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Exudation  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Excoriation  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Dryness  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Cracking   |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Lichenification  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Total  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Feet   |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Erythema   |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Exudation  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Excoriation  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Dryness  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Cracking   |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Lichenification  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Total  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><th colspan="2" style="text-align: left;">Arms</th></tr> <tr><td>Erythema</td><td></td></tr> <tr><td>Exudation</td><td></td></tr> <tr><td>Excoriation</td><td></td></tr> <tr><td>Dryness</td><td></td></tr> <tr><td>Cracking</td><td></td></tr> <tr><td>Lichenification</td><td></td></tr> <tr><td>Total</td><td></td></tr> </table>          | Arms          |  | Erythema |  | Exudation |  | Excoriation |  | Dryness |  | Cracking |  | Lichenification |  | Total |  |  | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><th colspan="2" style="text-align: left;">Legs</th></tr> <tr><td>Erythema</td><td></td></tr> <tr><td>Exudation</td><td></td></tr> <tr><td>Excoriation</td><td></td></tr> <tr><td>Dryness</td><td></td></tr> <tr><td>Cracking</td><td></td></tr> <tr><td>Lichenification</td><td></td></tr> <tr><td>Total</td><td></td></tr> </table>  | Legs  |  | Erythema |  | Exudation |  | Excoriation |  | Dryness |  | Cracking |  | Lichenification |  | Total |  |
| Arms   |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Erythema   |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Exudation  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Excoriation  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Dryness  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Cracking   |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Lichenification  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Total  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Legs   |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Erythema   |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Exudation  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Excoriation  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Dryness  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Cracking   |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Lichenification  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| Total  |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |
| <b>Total body score =</b> <input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>   |               |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |  |  |       |  |          |  |           |  |             |  |         |  |          |  |                 |  |       |  |

## Anexo 5. Definición conceptual y operacional de variables de estudio

| Tipo de variable                | Variable                           | Descripción de la variable | Definición conceptual   | Definición operacional  | Unidad de Medición   |
|---------------------------------|------------------------------------|----------------------------|---|---|--|
| <b>Variables independientes</b> | Actividad de la dermatitis atópica | Cuantitativa continua      | Enfermedad de la piel caracterizada por manifestaciones de inflamación crónica: prurito intenso, piel seca, eritema y exudado. La actividad puede estar dado por los grados de severidad de sus síntomas y los signos a la exploración. | Se determinará de acuerdo a la tasa de exacerbaciones que presente durante el seguimiento. Definiremos como exacerbación al aumento de síntomas referidas por el paciente y que además sea corroborado durante la exploración física en relación a la cita previa. Se tomará también como exacerbación al aumento en la dosis de medicamento sobre todo de esteroides o también de inmunosupresores. Se catalogará también como una exacerbación si la actividad de la dermatosis persiste por 2 meses sin lograr el control. | Tasa de exacerbaciones expresado como exacerbaciones/meses                 |
|                                 | Edad                               | Cuantitativa discreta      | Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual.  | Tiempo Transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del registro.  | Años   |
| <b>Variables dependientes</b>   | Sexo                               | Cualitativa dicotómica     | Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres  | Sexo consignado en la hoja de registro  | Mujer=1<br>Hombre=2  |
|                                 | Inicio de la dermatitis atópica    | Cualitativa                | Primera identificación del diagnóstico de dermatitis atópica  | Se dividirá en inicio de la dermatitis atópica antes o después de la edad de 5 años.  | < 5 años<br>>5 años  |
|                                 | Tratamientos inmunosupresores      | Cualitativa nominal        | Tratamiento, generalmente de absorción sistémica que va destinado a disminuir la respuesta inmune en pacientes con dermatitis atópica. Los más utilizados son la Azatioprina, ácido micofenólico, ciclosporina y metotrexato            | Terapia con inmunosupresora a la cual está sujeta el paciente durante el seguimiento del estudio  | Ciclosporina=1<br>Azatioprina =2<br>Ácido micofenólico =3<br>Metotrexato=4 |
|                                 | Enfermedad psiquiátrica            | Cualitativa dicotómica     | Grupo de enfermedades caracterizada por trastorno del comportamiento y que repercuten en el desarrollo social e individual del paciente.  | Para los resultados descriptivos, se definirá por el antecedente de los siguientes diagnósticos: Depresión mayor, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad o trastorno mixto de ansiedad y depresión. Para la comparación entre grupos se definirá de acuerdo a la presencia de enfermedad psiquiátrica.  | Si=1<br>No=2   |
|                                 | Asma o rinitis alérgica            | Cualitativa dicotómica     | Grupo de enfermedades pertenecientes a un espectro de patologías alérgicas de evolución crónica caracterizadas por cuadros recurrente de rinitis o de obstrucción bronquial y que generalmente está asociada a exacerbanes externos.    | Antecedentes de enfermedad alérgica tipo rinitis o asma referida en el expediente. Para la comparación entre grupos se definirá con presencia o ausencia de enfermedad alérgica.  | Si= 1<br>No=2  |

## Anexo 6. Hoja de recolección de datos

**Instituto Mexicano Del Seguro Social  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Hospital de Especialidades Servicio Dermatología y Micología Médica**

Hoja de Recolección de Datos "FACTORES PRONÓSTICOS DE EXACERBACIÓN EN PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPICA EN SEGUIMIENTO DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI"

Nombre: \_\_\_\_\_ N. Seguro Social:  
\_\_\_\_\_

Sexo                      Mujer=1                      Hombre=2

Número de Exacerbaciones \_\_\_\_\_

Tratamiento inmunosupresor

Ciclosporina=1                      Azatioprina=2                      Acido micofenolico=3  
Metotrexato=4

Inicio de la dermatitis atópica                      <5 años= 1                      > 5 años=1

Enfermedad psiquiátrica                      Si=1                      No=2

Rinitis Alérgica o asma bronquial:                      Si=1                      No=2

Uso de esteroides sistémico:                      Numero de meses \_\_\_\_\_

Fecha:

## Anexo 7. Carta de consentimiento informado



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “BERNARDO SEPÚLVEDA”  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**



### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**

Lo (a) estamos invitando a participar en el estudio de investigación titulado: **FACTORES PRONÓSTICOS DE EXACERBACIÓN EN PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPICA EN SEGUIMIENTO DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI** que se llevara a cabo en el Servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de Especialidades en el Centro Médico Nacional Siglo XXI,

El propósito del estudio es: Evaluar los factores pronósticos que predicen las exacerbaciones en pacientes con Dermatitis atópica en un Hospital de Especialidades

Usted está siendo invitado porque se encuentra que tiene esta enfermedad. Al igual que Usted, otras personas más, derechohabientes del IMSS, serán invitadas. Su participación es completamente voluntaria. Por favor, lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que juzgue pertinentes antes de decidir si desea o no participar.

**Procedimiento:** Si usted acepta participar, Usted autoriza el uso de su información contenida en nuestro archivo tanto físico como electrónico con la finalidad de inferir conclusiones que ayuden a evaluar mejor los factores pronósticos de su enfermedad.

Durante la recopilación de datos de los expedientes existe la posibilidad de no encontrar antecedentes que son necesarios para el análisis, por lo que durante sus consultas mensuales o mediante llamada telefónica recabaremos la información faltante.

**Beneficio de su participación en este estudio:** El beneficio de su participación en este estudio permitirá la evaluación de los factores pronósticos en dermatitis atópica

**Participación o retiro:** Es importante que sepa que no recibirá un pago por su participación y que el estudio no implica gasto alguno para Usted, **de la misma manera, es importante que sepa que conserva el derecho de negar el uso de sus datos para el desarrollo del proyecto, sin que ello afecte la atención médica que recibe del Instituto.**

**Uso de la información obtenida:** La información que nos proporcione para identificarlo(a) (**nombre, teléfono y dirección**), al igual que los resultados de sus pruebas clínicas y de laboratorio, serán guardados de manera confidencial, para garantizar su privacidad.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad, la cual será protegida al asignarle un número que utilizaremos para identificarle en nuestras bases de datos.

**Pago por su participación en el estudio:** Usted NO recibirá pago alguno por participar en este estudio

Si tiene dudas sobre su participación puede comunicarse al teléfono 55 5414 2579 con la Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca, Investigador principal del estudio.

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) 56276900 extensión 21230, correo electrónico: [comisión.etica@imss.gob.mx](mailto:comisión.etica@imss.gob.mx)

Declaración de Consentimiento

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

---

Nombre del Participante

---

Firma del Participante

---

Fecha

**Firma del encargado de obtener el consentimiento informado**

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

---

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

---

Firma del encargado de obtener el CI

---

Fecha