



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST
EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA**

T E S I S

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS**

P R E S E N T A :

MIRNA ERÉNDIRA TOLEDO BAHENA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JUAN JOSÉ LUIS SIENRA MONGE

PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

Ciudad de México, Noviembre 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

*A Dios por estar siempre a mi lado.
A mis padres, por demostrarme siempre su amor incondicional.
A Mario, por caminar a mi lado y ser más que mi complemento.
Al Dr. Sierra por su apoyo incondicional.
A Sandy, por impulsarme siempre.
Al Dr. Mena y Adri, por creer en mi.
A mis residentes por motivarme a esforzarme cada día más.
A nuestros pacientitos, porque ellos son la razón de todo.*

Gracias!!!!

"Todo parece imposible hasta que se hace"
Nelson Mandela.

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

INDICE

RESUMEN	1
ANTECEDENTES	3
JUSTIFICACION	7
OBJETIVO	7
PREGUNTAS DE INVESTIGACION	7
HIPÓTESIS	8
CRITERIOS DE SELECCIÓN	8
DEFINICION DE LAS VARIABLES.....	9
MATERIAL Y MÉTODO	11
PROCEDIMIENTO:	11
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	12
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	12
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIÓN	25
REFERENCIAS	26
ANEXOS.....	30

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

RESUMEN

ANTECEDENTES

La dermatitis atópica (DA) se define como una dermatosis reaccional pruriginosa, crónica y recidivante, manifestada por dermatitis aguda o crónica en la que intervienen factores familiares como atopia, constitucionales, inmunológicos y psicológicos. El diagnóstico se realiza por medio de los criterios clínicos mayores y menores descritos en 1980 por Hanifin y Rajka. Es la primera causa de consulta dermatológica. La gravedad se valora con el índice SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis), el cual combina la extensión de la superficie corporal afectada, la intensidad de los signos clínicos, los síntomas subjetivos como son el prurito y el insomnio.

Se ha establecido una base genética, una inmunodisregulación y la existencia de factores disparadores en la patogénesis de la DA.

El tratamiento de la DA es muy variado, en los casos moderados y graves rebeldes a las medidas generales y a la terapia tópica y sintomática, se ha llegado al empleo de esteroides sistémicos, ketotifeno, talidomida, ciclosporina, metotrexate, azatioprina, fototerapia, etc.; a pesar de sus efectos secundarios.

El Montelukast es un antagonista de los receptores de leucotrienos que ha sido efectivo en el tratamiento del asma en adultos y niños. En el área dermatológica existen reportes de su eficacia en urticaria crónica y en DA en adultos. En edad pediátrica sólo existe un estudio piloto en donde se reporta mejoría clínica.

JUSTIFICACIÓN

Hasta el momento no existen series grandes ni estudios controlados que validen el empleo de estos medicamentos en la DA, es por ello que el presente estudio pretende establecer la utilidad terapéutica del montelukast en pacientes pediátricos con DA moderada y grave evitando así el uso de otros medicamentos con mayores reacciones adversas.

OBJETIVO

Determinar la eficacia del uso de terapia convencional y montelukast comparados con aquellos tratados con terapia convencional y placebo en pacientes pediátricos con dermatitis atópica moderada y grave.

Objetivo secundario:

Describir la frecuencia de la presencia de reacciones adversas encontradas en pacientes con DA moderada y grave tratados con terapia habitual y montelukast comparados con aquellos tratados con terapia habitual y placebo.

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

HIPÓTESIS

1. El manejo de pacientes pediátricos con DA moderada y grave con montelukast aunado al tratamiento habitual presentará una eficacia del 65% comparados con aquellos que reciben tratamiento habitual y placebo.
2. La presencia de reacciones adversas encontradas en pacientes con DA moderada y grave tratadas con terapia habitual y montelukast comparados con aquellos tratados con terapia habitual y placebo será del 6%.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO:

Ensayo clínico controlado, doble ciego, en pacientes de 2 a 16 años con diagnóstico de DA moderada y grave de acuerdo al índice SCORAD, que acudieron a la consulta externa de dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) de agosto 2003 a diciembre del 2004.

VARIABLES:

Independiente: Grupo A: Tratamiento habitual estandarizado y montelukast .
Grupo B: Tratamiento habitual estandarizado y placebo.

Dependiente: Eficacia y seguridad

PROCEDIMIENTO:

Se captaron los pacientes en la consulta dermatológica del HIMFG, se realizó una historia clínica y dermatológica, se les aplicó el SCORAD y se aleatorizó el tratamiento a recibir y se realizaron evaluaciones cada 2 semanas que consistían en la aplicación del SCORAD, descripción de reacciones adversas y evaluar apego al tratamiento. El montelukast y el placebo tuvieron la misma presentación y se administraron por vía oral cada 24 horas. La duración del estudio fue de 8 semanas, en cada visita se proporcionó el medicamento necesario para administrarse hasta la siguiente visita. Al inicio del estudio, en la visita 2 y en la 4 se tomaron estudios de laboratorio (biometría hemática, pruebas de función hepática, renal y examen general de orina).

ÉTICA

Este estudio de investigación está apegado a las normas de la declaración de Helsinki. El empleo de montelukast en pacientes mayores de 2 años ya está aceptado por la FDA y es avalado por varios trabajos en los que participan cientos de niños, demostrando un adecuado nivel de seguridad. El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación, Ética y Bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Conflicto de intereses. El laboratorio farmacéutico solo proporcionó el medicamento, el placebo, no influyó esto en la evaluación de los resultados ni en la decisión de publicar el trabajo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En los resultados se empleó estadística descriptiva con porcentajes y medidas de tendencia central, además de estadística inferencial y pruebas de significancia de t de Student y chi cuadrada. Se consideró como estadísticamente significativo a una $p < 0.05$.

RESULTADOS

La población estudiada fue integrada por 29 pacientes, de los cuales el 51.7% recibió placebo como tratamiento mientras que el resto recibió Montelukast (14 casos). Con

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

respecto a la evaluación inicial SCORAD objetivo no se observó diferencia significativa entre ambos grupos ($p=0.8423$), y de igual manera sucedió en el SCORAD subjetivo ($p=0.6284$), llevó acabo el análisis de SCORAD objetivo y subjetivo para cada grupo, teniendo que en el grupo placebo el SCORAD objetivo no mostró diferencia significativa ($p=0.10$), mientras en que en la escala subjetiva se encontró una diferencia significativa ($p=0.019$), comparando las 5 visitas entre ambos grupos, el SCORAD objetivo y subjetivo no mostró diferencia significativa ($p=0.497$ y 0.688 respectivamente) .

DISCUSIÓN

En general en los estudios realizados con montelukast se describe una disminución de los síntomas y del prurito del paciente; sin embargo, no hay diferencia en otros aspectos de la enfermedad con respecto a los pacientes que no recibieron el medicamento; en nuestro estudio hubo diferencia en los síntomas subjetivos dentro del mismo grupo con respecto a la evaluación basal; sin embargo al compararlo entre grupos no mostró una diferencia estadísticamente significativa.

Con respecto a los eventos adversos en todos los estudios realizados se encontraron los mismos resultados en cuanto a seguridad, sin eventos adversos serios, por lo que el montelukast es un medicamento seguro.

CONCLUSIÓN

Con todos los estudios anteriores y el nuestro podemos decir que la evidencia de que el montelukast en dermatitis atópica como tratamiento es limitada, no contamos con estudios grandes ni con diferencias significativas en las escalas de medición que favorezcan el uso de montelukast en dermatitis atópica.

El montelukast es un medicamento seguro pero no ha demostrado utilidad para el tratamiento de la dermatitis atópica, por lo que su uso no es justificado en dicha identidad como monoterapia, se debe proseguir con las líneas de tratamiento actuales que han demostrado su eficacia.

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

ANTECEDENTES

La dermatitis atópica (DA) se define como una dermatosis reaccional pruriginosa, crónica y recidivante, manifestada por dermatitis aguda o crónica en la que intervienen factores familiares como la atopia, inmunológicos y psicológicos. No existen hallazgos clínicos ni estudios de laboratorio únicos de DA por lo que el diagnóstico depende completamente del reconocimiento de los criterios clínicos mayores y menores descritos en 1980 por Hanifin y Rajka ¹⁻³(Anexo 1).

La DA afecta del 10 al 20% de los niños a nivel mundial. Se presenta en todos los grupos de edad; predomina en niños y adolescentes, el 85% de los enfermos inicia dentro de los primeros 5 años de vida, constituye el 4% de la consulta pediátrica de urgencias, siendo la primera causa de consulta dermatológica en general y 22% de la consulta de dermatología en clínicas pediátricas. Se ha descrito un incremento importante en su prevalencia en los últimos años. En el servicio de dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez el 15.8% de las consultas de primera vez corresponde a pacientes con dermatitis atópica, siendo de estas el 72% casos leves, el 5% moderado y el 23% grave ⁴⁻⁷.

Se ha establecido una base genética en la patogénesis de la DA, ya que aproximadamente un 50 al 70% de pacientes con DA presentan historia de atopia entre los padres (dermatitis atópica, asma bronquial, rinitis alérgica). La forma de herencia genética en que la dermatitis atópica se transmite todavía es incierta. Mediante análisis de segregación se ha encontrado que la dermatitis atópica no se hereda mediante un patrón mendeliano simple. La mayoría de los estudios recientes apoyan un modelo multifactorial y poligénico más que la acción de un solo gen autosómico dominante de penetrancia reducida ⁸⁻⁹.

Una variedad de factores ambientales se han considerado como relevantes en la expresión fenotípica de la tendencia genéticamente determinada. Se han descrito factores disparadores dentro de la evolución de la DA, tales como, irritantes, aeroalergenos, alimentos, microorganismos, hormonas sexuales, estrés, sudor y el clima ⁷.

Se han descrito diversas anormalidades en sangre periférica de pacientes con DA. Entre estas encontramos una elevación de los niveles de IgE (43 al 80% de los pacientes), eosinofilia, activación crónica de macrófagos. Incremento de IL-4 e IL-5 secretada por células Th2 y un incremento en la liberación de histamina por los mastocitos y basófilos. Estas alteraciones sugieren una subyacente anormalidad en la inmunoregulación ¹⁰⁻¹³.

El diagnóstico de DA se basa en los hallazgos clínicos que varían con la edad. Los criterios de Hanifin y Rajka se utilizan para confirmar el diagnóstico. La European Task Force on Atopic Dermatitis desarrolló el índice SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) para estandarizar la evaluación de la gravedad de la DA. El SCORAD

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

combina la superficie corporal involucrada, la intensidad de los signos clínicos y los síntomas subjetivos de prurito e insomnio y los clasifica en leve, moderado y grave.^{7,14-16}

El tratamiento actual de la DA tiene como objetivo la disminución de los síntomas, el mantener la hidratación de la piel y la reducción de la inflamación cutánea. Los factores disparadores deben de ser considerados y eliminados (irritantes, alimentos y alergenitos inhalantes, así como el stress emocional). Dentro de las medidas importantes para disminuir el prurito se describen el mantenimiento diario del cuidado de la piel, en particular el baño para hidratar la piel seguido de la aplicación de un lubricante efectivo; así como de ser necesario el uso de corticoesteroides tópicos para reducir la inflamación. Aunque los corticoesteroides sistémicos son altamente efectivos para el control de la dermatitis atópica, su uso se encuentra limitado por sus efectos adversos como la osteopenia, cataratas, etc.; en algunos pacientes, los antihistamínicos de primera generación pueden ofrecer disminución sintomática del prurito debido a su efecto sedante, no existe evidencia que apoye la efectividad de los agentes no sedantes.¹⁷⁻¹⁹

En aquellos pacientes con DA grave o con resistencia al tratamiento, se deben considerar terapias alternativas debido a que los largos períodos con corticoesteroides orales o tópicos de alta potencia pueden tener efectos secundarios importantes⁷. Las terapias alternativas en este tipo de pacientes incluyen fototerapia, inmunoterapia, interferón, inmunoglobulina, tacrolimus tópico, inhibidores de la fosfodiesterasa, inmunosupresores e inhibidores de leucotrienos²⁰⁻²².

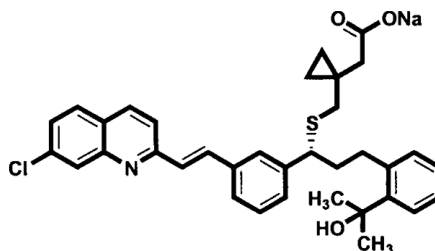
Dentro de este último grupo de medicamentos se ha iniciado un campo amplio de investigación. Los leucotrienos son metabolitos de la vía del ácido araquidónico en la vía de la 5-lipoxigenasa. Los cisteinil-leucotrienos son una clase única ya que contienen cisteína, son potentes mediadores proinflamatorios producidos por una variedad de células inflamatorias, incluyendo los mastocitos, eosinófilos, basófilos y macrófagos, son responsables de causar constricción del músculo liso de la vía aérea, migración eosinofílica, permeabilidad vascular y edema en pacientes con asma²³.

Dentro de las evidencias del papel que tienen los leucotrienos en DA se mencionan: Se ha demostrado liberación de cisteinil-leucotrienos de basófilos activados con IL-3, incremento en la permeabilidad vascular cutánea por el leucotrieno D-4, mayor liberación de leucotrienos B-4 y C-4 de linfocitos en estos pacientes, aumento en los niveles urinarios de leucotrieno E-4 en pacientes con esta entidad. Se ha demostrado que la inyección intradérmica de LTD4 causa una respuesta de tipo eritema-roncha que puede ser bloqueada por antagonistas²⁴⁻²⁸.

El montelukast, zafirlukast y pranlukast son los antagonistas de los receptores de los leucotrienos.

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

El montelukast sódico se describe como [R-(E)- 1 - [[[1 - [3 - [2 - (7 - cloro - 2 quinolinil) etilenil] penil] -3 -[2 - (1 - hidroxil - 1 - metiletil) fenil] propil] tio] metil] sal monosódica de ácido ciclopropaneacético. La forma empírica es $C_{35}H_{35}ClNaO_3S$ y su peso molecular es de 608.18 daltons. La fórmula estructural es:



El montelukast tiene propiedades antiinflamatorias, es activo por vía oral. Tiene gran afinidad y selectividad por los receptores CysLT1. El montelukast inhibe potientemente las acciones fisiológicas de los leucotrienos LTC₄, LTD₄, LTE₄ en los receptores CysLT1.

Farmacocinética:

Absorción:

Posterior a la administración oral, el montelukast es absorbido casi en su totalidad. El comprimido recubierto de 10 mg alcanza el promedio de concentración máxima (C_{max}) en tres horas en adultos en ayunas, no se altera su absorción con los alimentos. Con el comprimido masticable de 5 mg se llega a la C_{max} en 2 horas posterior a la administración en adultos en ayunas y la biodisponibilidad es del 73%. Con el comprimido masticable de 4 mg se llega a la C_{max} en 2 horas en pacientes de 2 a 5 años de edad en ayunas.

Distribución:

El 99% del montelukast se une a las proteínas plasmáticas. Los estudios en ratas con montelukast marcado con un radioisótopo indican una distribución mínima a través de la barrera hematoencefálica.

Biotransformación:

En el metabolismo del montelukast intervienen los citocromos P450 3A4 2C9.

Eliminación:

El montelukast y sus metabolitos son excretados casi exclusivamente por vía biliar.

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

Dosis terapéuticas:

El montelukast ha demostrado su efectividad y seguridad en el tratamiento del asma en adultos y niños ²⁹⁻³³.

Mayores de 15 años de edad o adultos es de 10 mg al día por las noches.

Niños de 6 a 14 años de edad 5 mg al día por las noches.

Niños de 6 meses a 2 años 4 mg por las noches.

Interacciones medicamentosas:

Durante la coadministración de fenobarbital la curva de concentración plasmática-tiempo de montelukast disminuyó 40% aproximadamente .

Los efectos colaterales se presentan del 2 al 6 %, el más común es la cefalea, faringitis, (17-20%), dispepsia (7-15%), en el 3% se reporta incremento de la TGO. En casos raros los pacientes pueden presentar eosinofilia sistémica ³³⁻³⁵. El síndrome de Churg-Strauss ha sido una asociación causal con el montelukast y con condiciones subyacentes que no han sido establecidas ³⁶⁻³⁷.

En el área dermatológica existen reportes en adultos de su eficacia en algunos padecimientos, como la urticaria crónica y algunos reportes de casos de su utilidad en DA ³⁸⁻⁴⁰.

Carucci y cols, reportaron los primeros 4 casos de pacientes con DA multitratados, con involucro del 25 al 70% de la superficie corporal, estos pacientes fueron tratados con zafirlukast encontrando una mejoría importante ⁴¹.

Yanase MAJ et al realizaron un estudio cruzado, doble ciego placebo-controlado aleatorizado con 8 pacientes adultos con DA persistente, reportaron mejoría clínica con el uso de montelukast durante 4 semanas⁴².

Kâgi MK reportó más recientemente un estudio abierto con 4 pacientes con DA en cara, refractaria a tratamiento convencional con esteroides tópicos manejados con montelukast, los cuales dentro de las dos primeras semanas de tratamiento mostraban franca mejoría y pudieron discontinuar el esteroide tópico, ninguno presentó reacciones adversas al medicamento ⁴³.

Pei A, y cols, realizaron el primer estudio piloto en niños con DA, reportaron una mejoría estadísticamente significativa en niños de 6 a 16 años con DA moderada y grave en un estudio cruzado, doble ciego, placebo-controlado ⁴⁴.

Eustachio y cols, reportan un estudio en el que incluyeron 20 pacientes de 18 a 28 años con DA grave en los que se inició tratamiento con montelukast por 6 semanas encontrando una disminución en la actividad de la enfermedad (20%). Ninguno presentó efectos adversos al medicamento ⁴⁵.

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

JUSTIFICACIÓN

Aunque se han empleado en urticaria crónica, con resultados alentadores el potencial terapéutico de estos medicamentos en los trastornos cutáneos no ha sido bien determinado. Hay pocos casos reportados en adultos y un estudio piloto (en 15 casos) de pacientes pediátricos con DA moderada y grave, manejados con antagonistas de leucotrienos, en los cuales se encontró mejoría clínica.

Hasta el momento no existen series grandes ni estudios controlados que validen el empleo de estos medicamentos en la DA, es por ello que el presente estudio pretende establecer la utilidad terapéutica del montelukast en pacientes pediátricos con DA moderada y grave.

OBJETIVO

Determinar la eficacia del uso de terapia convencional y montelukast comparados con aquellos tratados con terapia convencional y placebo en pacientes pediátricos con dermatitis atópica moderada y grave.

Objetivo secundario:

Describir la frecuencia de la presencia de reacciones adversas encontradas en pacientes con DA moderada y grave tratados con terapia habitual y montelukast comparados con aquellos tratados con terapia habitual y placebo.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿ Existe una diferencia significativa en la mejoría clínica en pacientes pediátricos con DA moderada y grave que reciben tratamiento habitual y montelukast comparados con los que reciben tratamiento habitual y placebo?

¿ En qué porcentaje de pacientes se encontrarán reacciones adversas en pacientes con DA moderada y grave tratados con terapia habitual y montelukast comparados con aquellos tratados con terapia habitual y placebo?

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

HIPÓTESIS

El manejo de pacientes pediátricos con DA moderada y grave con montelukast aunado al tratamiento habitual presentará una eficacia del 65% comparados con aquellos que reciben tratamiento habitual y placebo.

La presencia de reacciones adversas encontradas en pacientes con DA moderada y grave tratadas con terapia habitual y montelukast comparados con aquellos tratados con terapia habitual y placebo será del 6%.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes con diagnóstico de DA moderada y grave de acuerdo al índice SCORAD (anexo 3), con edad de 2 a 16 años, de ambos géneros.
2. Pacientes del sexo femenino en edad fértil con prueba de embarazo negativa.
3. No haber recibido esteroides sistémicos ni tópicos durante el tiempo requerido de acuerdo a la potencia del mismo (anexo 4).
4. Pacientes con biometría hemática, pruebas de función renal y hepática normales.
5. Carta de consentimiento informado por escrito de la madre, el padre o el tutor (anexo 5).

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

1. Pacientes con enfermedades crónico-degenerativas, autoinmunes (vasculitis), alteraciones hepáticas.
2. Ingesta durante la última semana previa al estudio de algún medicamento que interactúe con el montelukast (fenobarbital o rifampicina).
3. Pacientes que estén recibiendo tratamientos con inmunomoduladores, esteroides por vía sistémica o tópica.
4. Pacientes que hayan recibido montelukast anteriormente por otra indicación y hayan demostrado hipersensibilidad a la sustancia activa.
5. Situación geográfica con vivienda muy alejada de los hospitales del estudio, aunado a la incapacidad del paciente para acudir a las citas de seguimiento.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

1. Pacientes que por alguna razón reciban tratamiento con inmunomoduladores, antibióticos o esteroides por vía sistémica o tópica durante el estudio.

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Variable Independiente:

1. Tratamiento

Definición operacional:

Los pacientes recibieron el tratamiento correspondiente al grupo asignado por la aleatorización de la siguiente manera:

Grupo A: Recibieron tratamiento habitual estandarizado y montelukast.

El tratamiento habitual estandarizado se indicó de acuerdo a la fase clínica que presente el paciente:

- **Fase aguda:** Se caracteriza por la presencia de costras melicéricas y eritema con un aspecto de piel llorosa. El tratamiento en esta fase consiste en utilizar una pasta inerte a base de óxido de zinc, glicerina y talco, además de las medidas generales.
- **Fase crónica.** Muestra liquenificación, piel seca y áspera, sin eritema y con algunas costras hemáticas. La terapéutica será a base de un lubricante y medidas generales.

El montelukast se proporcionó con la misma presentación que el placebo, de acuerdo a la dosis correspondiente, la cuales son indistinguibles entre sí. Se administró vía oral, de acuerdo a la dosis utilizada en asma bronquial y se aleatorizó si recibe montelukast o placebo.

Mayores de 15 años de edad	comprimido recubierto 10 mg al día por las noches.
Niños de 6 a 14 años de edad	comprimido masticable 5mg al día por las noches.
Niños de 2 a 5 años de edad	granulado 4mg al día por las noches.

Grupo B: Recibió el tratamiento habitual estandarizado y placebo.

Escala: Cualitativa nominal dicotómica

Variables Dependientes:

1. Eficacia

Definición operacional:

La eficacia del montelukast se define como la mejoría clínica de la enfermedad. Se evaluó mediante la aplicación del índice SCORAD. (Anexo 3).

- **Índice SCORAD:**

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

Índice que combina criterios objetivos y subjetivos para evaluar la gravedad y evolución de la dermatitis atópica (Anexo 3). La puntuación final de este índice refleja la gravedad de la enfermedad de la siguiente manera:

Leve: Menos de 15 puntos

Moderada: De 15 a 40 puntos

Grave: Más de 40 puntos

La evaluación se realizó por un investigador cegado, desconocía que tratamiento recibió el paciente.

Escala: Cualitativa ordinal

2. Seguridad

Definición operacional:

La seguridad del montelukast se define como la ausencia de reacciones adversas clínicas o en estudios de laboratorio. Se evaluó mediante la vigilancia de los mismos.

- Reacciones adversas clínicas: Cefalea, faringitis, tos y dispepsia
- Reacciones adversas en estudios de laboratorio:
 - Pruebas de función hepática: TGO, TGP, Bilirrubinas, F.Alcalina
 - Pruebas de función renal: Urea, Creatinina y EGO
 - Biometría hemática completa

Se tomaron en cuenta los rangos normales para la edad y el laboratorio en donde se realizaron los estudios.

Escala: Cualitativa dicotómica

Variables de Control:

1. Edad

Definición Operacional:

Edad al momento del inicio del estudio en meses y años cumplidos.

Escala: Cuantitativa continua

3. Cronicidad de la enfermedad

Definición operacional:

Tiempo en meses desde la aparición del primer cuadro de DA.

Escala: Cuantitativa continua

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño: Ensayo clínico placebo-controlado, doble ciego.

Lugar: Servicio de Dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Periodo: Agosto del 2003 a diciembre del 2005.

Fuente de los pacientes: Pacientes que acudieron a la consulta externa de dermatología en Hospital Infantil de México.

Duración del estudio: 8 semanas durante las cuales se administró el montelukast o el placebo de acuerdo al grupo de tratamiento correspondiente.

PROCEDIMIENTO:

1. Se reclutaron a aquellos pacientes de la consulta dermatológica del HIMFG que tenían el diagnóstico de DA de acuerdo a los criterios de Hanifin y Rajka (cuadro 1). Se clasificó su gravedad de acuerdo al índice SCORAD (anexo 3). Se eligieron a los pacientes con DA moderada y grave que cumplieron con los criterios de inclusión con un muestreo de casos consecutivos.
2. Se realizó una historia clínica y dermatológica de acuerdo al formato de captura de datos (anexo 2).
3. Se explicó el proyecto al padre o tutor y se solicitó la firma del consentimiento informado (anexo 4).
4. Se aleatorizó a que grupo de tratamiento pertenecería (montelukast o placebo) de acuerdo a una tabla de número aleatorios. Los pacientes no supieron el grupo al que pertenecían, ni tampoco el investigador que realizó la evaluación del scorad.
5. Todos los pacientes recibieron información sobre el cuidado correcto de la piel y las medidas generales, así como, la aplicación de la **terapia habitual estandarizada** en relación con la presentación clínica de cada una de las lesiones y se les proporcionó información sobre el cuidado correcto de la piel y las medidas generales, así como, la aplicación de los tratamientos tópicos.
6. Se inició la administración del medicamento o del placebo, según correspondió durante 8 semanas.
7. Las evaluaciones se realizaron al inicio del tratamiento y al final de cada dos semanas el investigador cegado, el cual evaluó al mismo paciente en todas sus visitas, las cuales consistían en:
 - a) Una valoración clínica de la evolución de las lesiones y síntomas basándose en la calificación del SCORAD (anexo 3), el cual fue realizado por un investigador cegado, el cual evaluó al mismo paciente hasta finalizar el estudio.
 - b) Las pruebas de laboratorio incluyeron: Una evaluación basal al inicio del estudio, seguida de mediciones en las semanas 4 y 8. Se realizó biometría hemática completa con cuenta plaquetaria, pruebas de función hepática (proteínas séricas,

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

fosfatasa alcalina, transaminasas, bilirrubinas) y de función renal (urea y creatinina séricas y examen general de orina).

8. Se proporcionó el medicamento o el placebo requerido para completar un periodo de dos semanas de tratamiento y en cada visita se renovaron para continuar con el mismo, verificando así el apego al tratamiento con el número de tabletas utilizadas.
9. Se dieron medidas de alerta sobre posibles síntomas de toxicidad o reacciones adversas y medidas de alarma, manteniéndose cita abierta al servicio.
10. Se suspendió el tratamiento al término del estudio, continuando su revisión y manejo por el servicio.
11. En caso de presentar empeoramiento en la gravedad de la DA durante 2 visitas continuas se consideraría fracaso del tratamiento, iniciándose el tratamiento correspondiente con esteroide tópico de mediana potencia, sin embargo se continuará administrando el medicamento del grupo asignado hasta finalizar el estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En los resultados se empleó estadística descriptiva con porcentajes y medidas de tendencia central, además de estadística inferencial y pruebas de significancia de t de student, anova y chi cuadrada. Se consideró como estadísticamente significativo a una $p < 0.05$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio de investigación se apegó a la Declaración de Helsinki. El empleo de montelukast en pacientes mayores de 2 años ya está aceptado por la FDA y es avalado por varios trabajos en los que participan cientos de niños con asma bronquial, demostrando un adecuado nivel de seguridad.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Investigación, Ética y Bioseguridad del Hospital Infantil de México.

Es requisito la obtención del consentimiento informado escrito de los padres o tutores, previa explicación de los posibles efectos secundarios e indeseables del medicamento.

Así mismo es importante destacar que en todos los pacientes de este se indicarían los tratamientos habituales ya descritos anteriormente.

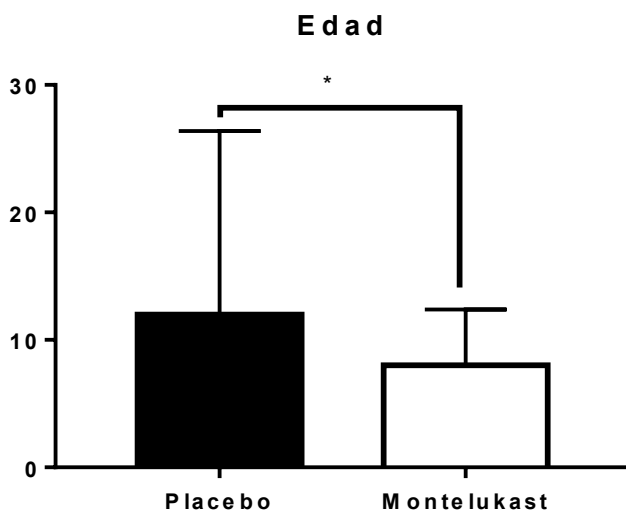
Conflicto de intereses. El laboratorio farmacéutico solo proporcionó el medicamento, no influyó esto en la evaluación de los resultados ni en la decisión de publicar el trabajo o de presentarlo en diferentes foros, ya sea nacionales o internacionales.

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

RESULTADOS.

La población estudiada fue integrada por 29 pacientes, de los cuales el 51.7% recibió placebo como tratamiento mientras que el resto recibió Montelukast (14 casos). La población total fue integrada por 65.5% de mujeres (19 casos) y una edad promedio de 10 años.

El grupo placebo estuvo integrado por 9 pacientes del sexo femenino (60%) y una edad promedio de 11 años 9 meses , mientras que el grupo con tratamiento el 71% fueron del sexo femenino con una edad promedio de 8 años. Al comparar por t de Student la edad de ambos grupos no se encontró diferencia significativa entre ellos ($p=0.33$) (Gráfica 1); sin encontrar diferencias entre ambos grupos en relación a la gravedad de los pacientes y sus antecedentes de ambos grupos (Tabla 1).



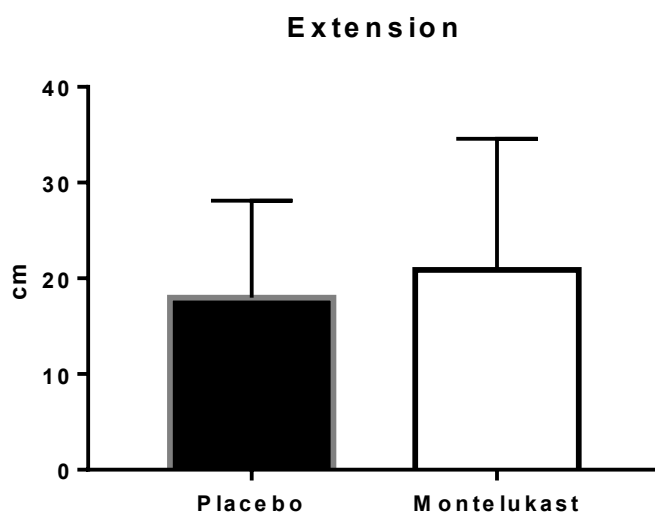
Gráfica 1. Distribución de los pacientes de acuerdo al grupo de tratamiento y y su edad.

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

Tabla 1. Distribución de los pacientes de acuerdo al grupo de tratamiento y la gravedad y antecedentes patológicos.			
	Placebo	Montelukast	p
Gravedad			0.803
Moderada	73.3%	85.7%	
Grave	26.7%	14.28%	
Antecedentes Qx			
Si	46.6%	57.14%	0.589
No	53.3%	42.85%	
Antecedentes de transfusión			
Si	100%	92.85%	0.309
No	0%	7.14%	
Antecedentes alérgicos			0.309
Si	100%	92.85%	
No	0%	7.14%	
Antecedentes ONG			0.961
Si	93.3%	93.3%	
No	6.67%	6.67%	
Antecedentes respiratorios			0.961
Si	100%	100%	
No	0%	0%	
Antecedentes cardiovasculares			0.961
Si	100%	100%	
No	0%	0%	
Antecedentes gastroenterológicos			0.309
Si	100%	92.85%	
No	0%	7.14%	
Antecedentes neurológicos			0.343
Si	93.3%	100%	
No	6.67%	0%	
Antecedentes dermatológicos			0.961
Si	100%	100%	
No	0%	0%	

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

Como se mencionó se evaluó la extensión de las lesiones antes y durante 4 semanas posteriores al tratamiento. Por lo que primeramente se realizó una comparativa entre ambos grupos, en la cual no se encontró diferencia significativa entre la extensión de la dermatitis atópica de ambos grupos (Gráfica 2) al igual que en el resto de características (Tabla 2).



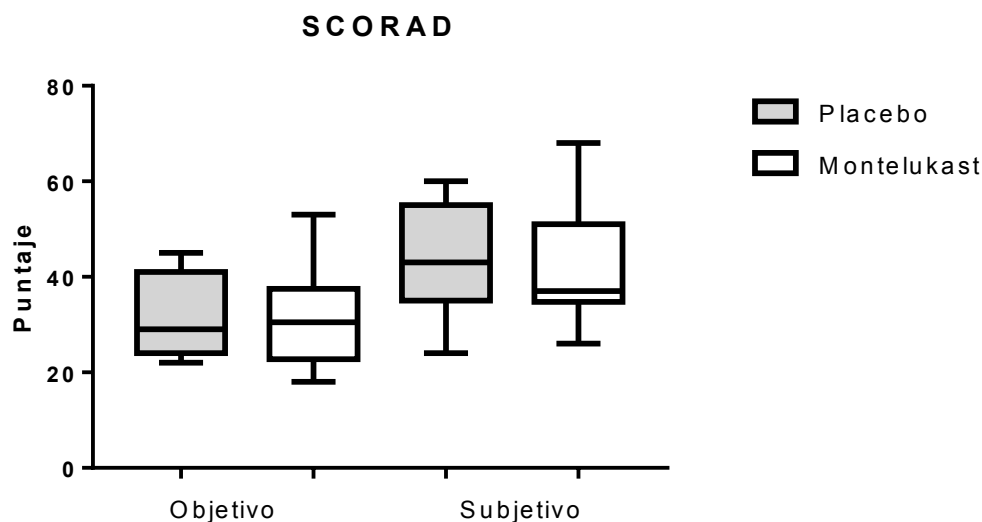
Gráfica 2. Comparación de la extensión de lesión de la dermatitis atópica al inicio del estudio.

Tabla 2. Evaluación y comparación inicial de los ítems del SCORAD entre los dos grupos.

	Placebo		Montelukast		p
	Media	DS	Media	DS	
Extensión	17.97	10.16	20.89	13.7	0.51
Eritema	2	1.95	1.85	0.363	0.672
Edema	1.4	0.507	1.21	0.42	0.297
Eccema	1.067	0.883	0.785	0.693	0.353
Excoriación	1.2	0.676	1.071	0.73	0.626
Liquenificación	1.533	0.516	1.786	0.578	0.225
Xerosis	1.333	0.488	1.214	0.578	0.553
Prurito	6.8	2.731	6.64	2.17	0.866
Insomnio	4.867	3.248	3.429	3.48	0.26

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

En relación a la evaluación inicial SCORAD objetivo no se observó diferencia significativa entre ambos grupos ($p=0.8423$), y de igual manera sucedió en el SCORAD subjetivo ($p=0.6284$) (Gráfica 3).



Gráfica 3. Puntajes SCORAD objetivo y subjetivo inicial entre ambos grupos sin diferencia significativa.

Posteriormente se realizó una comparativa de la evolución de cada grupo (Tabla 3a y 3b). La comparativa se realizó mediante la prueba de ANOVA.

Tabla 3a. Comparativa de la evolución de la dermatitis atópica en el grupo de placebo						
	1 ^a revisión	2 ^a revisión	3 ^a revisión	4 ^a revisión	5 ^a revisión	p
Extensión	17.97	17.47	15	13.29	13.07	0.3855
Eritema	2	1.53	2.5	2	1.5	0.414
Edema	1.4	1.2	1.071	1.143	1.143	0.2154
Eccema	1.067	1	1	0.857	0.857	0.9282
Excoriación	1.2	1.26	1.067	1.143	1	0.812
Liquenificación	1.53	1.46	1.267	1.286	1.214	0.523
Xerosis	1.33	1.13	1.07	1.07	1.143	0.271
Prurito	6.8	6.33	8.28	2.214	4.57	0.032
Insomnio	4.86	3.53	2.78	6.143	2.35	0.006

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

Tabla 3a. Comparativa de la evolución de la dermatitis atópica en el grupo de montelukast

	1 ^a revisión	2 ^a revisión	3 ^a revisión	4 ^a revisión	5 ^a revisión	p
Extensión	20.89	19.36	17.86	18.21	15.07	0.856
Eritema	1.85	2.714	1.857	1.57	1.38	0.2025
Edema	1.21	1	1.14	1.14	1	0.6053
Eccema	0.785	0.785	0.857	0.571	0.5	0.597
Excoriación	1.07	1	1	0.857	0.714	0.719
Liquenificación	1.78	1.85	1.78	1.429	1.35	0.06
Xerosis	1.21	1.14	1	0.92	0.92	0.115
Prurito	6.64	6.57	6.42	3.85	5.64	0.045
Insomnio	3.42	3.21	3.21	6.5	3	0.028

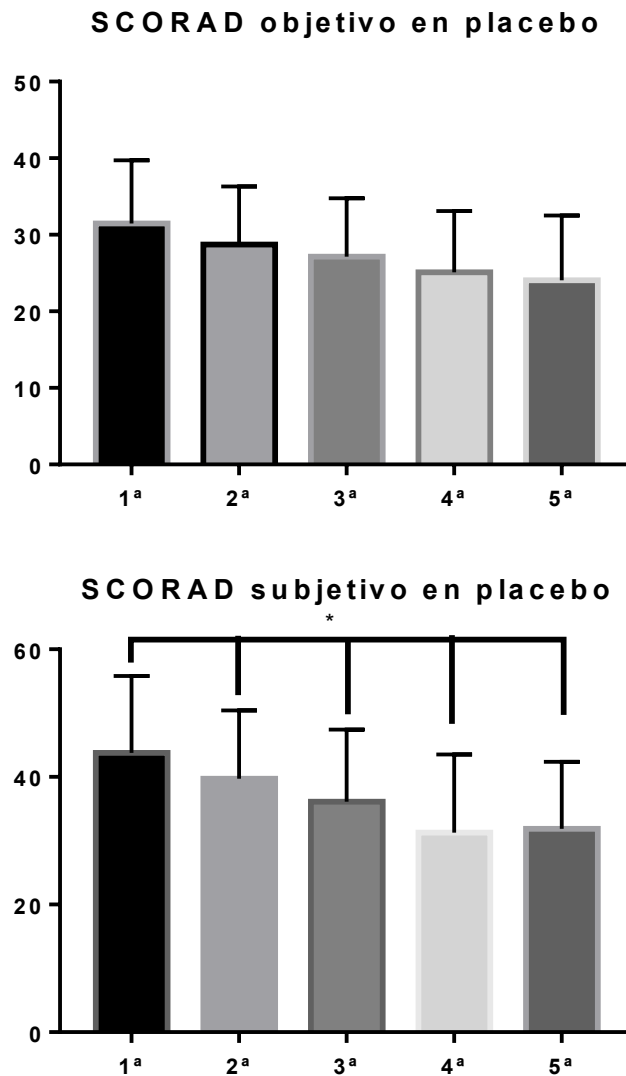
Posteriormente se realizó la comparación entre ambos grupos en cada revisión expresando solamente el valor de p de la prueba t de Student (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación de ambos grupos en cada revisión.

	1 ^a revisión	2a revisión	3a revisión	4a revisión	5 ^a revisión
Extensión	0.517	0.677	0.5	0.256	0.639
Eritema	0.67	0.111	0.401	0.481	0.731
Edema	0.2968	0.1936	1	1	1
Eccema	0.3532	0.436	0.618	0.258	0.196
Excoriación	0.626	0.309	0.78	0.302	0.292
Liquenificación	0.225	0.05	0.03	0.509	0.538
Xerosis	0.553	0.943	1	1	1
Prurito	1	1	1	1	1
Insomnio	0.259	0.765	0.743	0.66	0.592

Por último, se llevó a cabo el análisis de SCORAD objetivo y subjetivo para cada grupo. Teniendo que en el grupo placebo el SCORAD objetivo no mostró diferencia significativa ($p=0.10$), mientras que en la escala subjetiva se encontró una diferencia significativa ($p=0.019$) (Gráfica 4).

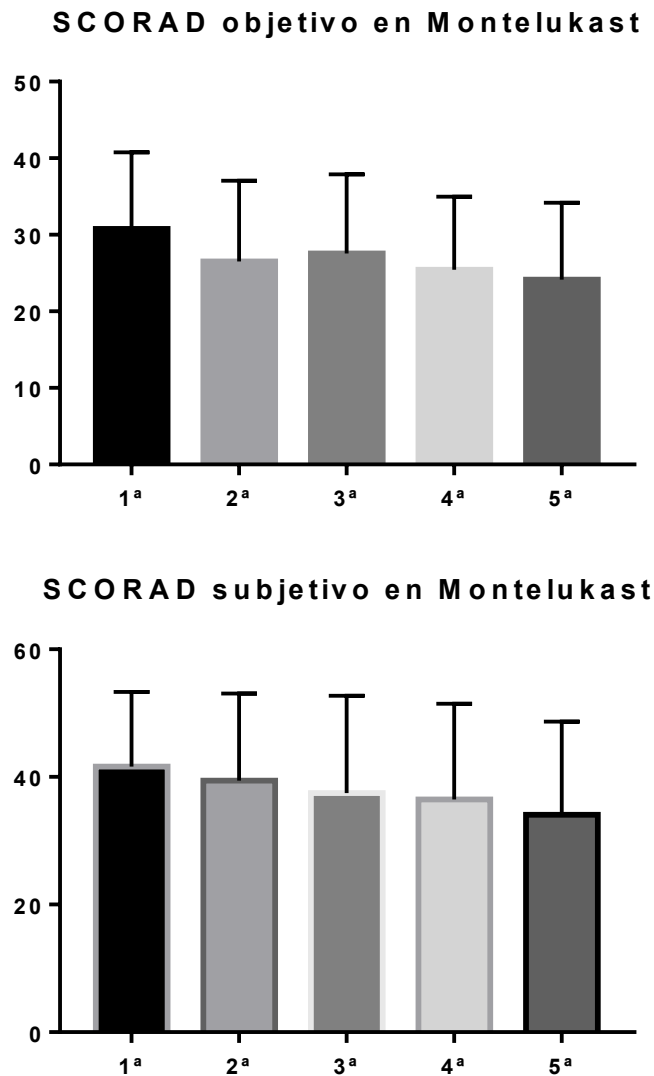
ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA



Gráfica 4. SCORAD objetivo y subjetivo en el grupo placebo.

De igual manera se procedió con el grupo que recibió tratamiento con Montelukast, donde el SCORAD objetivo y subjetivo no mostró diferencia significativa ($p=0.497$ y 0.688 respectivamente) (Gráfica 5).

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA



Gráfica 5. Comparación del puntaje SCORAD objetivo y subjetivo en el grupo que recibió Montelukast.

Posteriormente se realizó un análisis comparando el SCORAD objetivo y subjetivo entre ambos grupos en las 5 revisiones. Donde se aplicó la prueba de t de Student donde se obtuvieron los siguientes resultados de p (Tabla 5).

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

Tabla 5. Comparación del SCORAD objetivo y subjetivo entre ambos grupos en las 5 revisiones

	1ª revisión	2a revisión	3a revisión	4a revisión	5ª revisión
Objetivo	0.8423	0.5169	0.901	0.918	0.981
Subjetivo	0.628	0.9469	0.793	0.325	0.652

Significancia estadística $p < 0.05$

Con respecto a eventos adversos ningún paciente presentó algún evento adverso serio, y no hubo diferencia entre eventos adversos no serios entre ambos grupos.

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

DISCUSIÓN

En los últimos años se ha avanzado en forma importante en la etiopatogenia de la dermatitis atópica, actualmente se ha considerado como una enfermedad sistémica, lo cual tiene importantes implicaciones terapéuticas.^{19,56}

La dermatitis atópica plantea una gran necesidad insatisfecha de tratamientos seguros y efectivos; al comprender mejor los complejos mecanismos patogénicos implicados en esta enfermedad multifactorial, cada vez es más evidente que la selección del agente terapéutico no debe basarse en la casualidad, sino tomando en cuenta el fenotipo de la enfermedad (intrínseco/extrínseco), su gravedad y los antecedentes del paciente.⁵⁶

Se han sugerido dos hipótesis principales para la patogénesis primaria de la dermatitis atópica. En la hipótesis del "afuera adentro", una disfunción de barrera epidérmica intrínseca es el daño inicial que precede a la activación inmune. El estrato córneo defectuoso ocasiona pérdida transepidérmica de agua, la penetración de alérgenos, una mayor susceptibilidad a la colonización y la infección por patógenos microbianos, y la sensibilización sistémica a alérgenos, lo que predispone a la alergia alimentaria y al asma. La hipótesis de "adentro hacia afuera" sugiere que la enfermedad está primariamente dirigida por citocinas con hiperplasia epidérmica reactiva resultante, causada por la activación inmune. Estas hipótesis alternativas han sido debatidas durante algún tiempo. El descubrimiento de mutaciones en el gen que codifica la filagrina (FLG) en dermatitis atópica en 2006 llevó a una teoría de las mutaciones de FLG como una posible causa de dermatitis atópica, y esto cambió temporalmente la hipótesis del mecanismo patogénico primario de dermatitis atópica a uno de epiteliales disfunción de barrera. Sin embargo, solo del 30% a 40% de pacientes presentaba dicha mutación, con tasas de mutación FLG significativamente más bajas o incluso ausentes en ciertos grupos étnicos.

Estudios más recientes describen los perfiles genómicos e histológicos en la dermatitis atópica, en particular comparando clínicamente la piel sin lesiones con la piel dañada y a las lesiones crónicas de dermatitis atópica; así como y una línea nueva de investigación entre las posibles similitudes y diferencias entre la piel atópica y la psoriasis, han mejorado considerablemente nuestra comprensión de los mecanismos patogénicos de la misma.⁵⁶⁻⁵⁷

El leucotrieno B4 y los cisteinil- leucotrienos derivan del metabolismo oxidativo del ácido araquidónico de la membrana celular. y pertenece a un grupo más grande conocido como eicosanoides. El término leucotrieno deriva del término leucocito; son mediadores potentes de la inflamación y moduladores de la actividad de los linfocitos T; se ha demostrado que se encuentran elevados en los pacientes con dermatitis atópica, en los que hay una regulación positiva de la vía de los leucotrienos que conlleva a una generación espontánea de leucotrienos B4 y C4 de los leucocitos circulantes en sangre periférica. Los monocitos en estos pacientes muestran quimiotaxis aumentada.^{27,55}

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

La piel con o sin dermatitis atópica es capaz de producir leucotrienos B4 y C4, que se encuentran elevadas y biológicamente activas en la piel de los pacientes con dermatitis atópica y las lesiones presentan altas concentraciones de leucotrienos C4 y D4, así como incremento de la quimiotaxis.⁵⁴

Los eventos que podemos ver en forma local de la actividad de la prostaglandina E2 y leucotrieno B4 en el tejido inflamado es una mayor supresión de la actividad de los linfocitos T supresores y un incremento de interleucina 4 e interleucina 5; no se ha definido un receptor antileucotrieno en dermatitis atópica si es bien conocido la importancia de los leucotrienos en la patogénesis de.⁵⁴

El presente estudio incluyó 29 pacientes divididos en dos grupos que nos permite comparar la diferencia en la mejoría clínica de los pacientes que recibieron montelukast comparada con los que recibieron placebo, ambos grupos además recibieron el tratamiento convencional estandarizado, observamos mayor incidencia de dermatitis atópica en mujeres que en hombres, como se ha mostrado en diferentes estudios que han evaluado diversas edades.⁴⁷⁻⁴⁹

Como se observó en el análisis descriptivo no se encontró diferencia significativa entre las características iniciales de ambos grupos de estudio; es decir, ambos grupos eran similares, sin que hubiese ninguna característica o antecedente que afectara más a un grupo que al otro, acorde a los resultados de nuestro estudio se puede observar que no se encontró ninguna diferencia significativa entre ambos grupos, o que el uso de Montelukast haya inducido un mejor resultado en el control y tratamiento de la dermatitis atópica. La dermatitis atópica tiene de respuesta elevada al placebo, que generalmente consiste en cremas emolientes, esto es una gran desventaja cuando se realizan ensayos clínicos de tratamiento, ya que las diferencias resultan sin diferencia estadísticamente significativa.

Encontramos mejor respuesta de los síntomas subjetivos en el grupo con montelukast, a pesar de que en la mejoría clínica no hubo diferencia significativa, esto puede deberse al mecanismo de acción del montelukast que es como ya se mencionó un antileucotrieno y tiene papel importante aunque no único en la patogénesis del prurito en la dermatitis atópica.

Si bien es entendido que la dermatitis atópica cursa con un cuadro inflamatorio, y que en muchos casos se ha observado un cambio en la liberación de leucotrienos en pacientes que cursan con dicha dermatitis.²⁸ Esto debido al incremento de basófilos activos en los pacientes con la atopia, los cuales favorecen la liberación de leucotrienos.²⁶ Por lo que los inhibidores de leucotrienos como el Montelukast funcionan como poderosos antiinflamatorios.⁵⁰ Sin embargo, hasta el momento la FDA solo ha autorizado el uso del Montelukast para el tratamiento de la rinitis alérgica y del asma bronquial.⁵¹

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

Sin embargo, se ha ampliado su uso en el tratamiento de dermatitis atópica esto derivado de que las personas que suelen presentar problemas asmáticos o rinitis alérgica cursan o llegan a desarrollar dermatitis atópica, se ha considerado en clínica como de uso natural para la dermatitis atópica.⁵² Lo cual fue validado por estudios de carácter clínico, pero con muestras integradas por 6 o menos pacientes, los cuales afirmaron que el uso de Montelukast era benéfico para el tratamiento de la dermatitis atópica; cuando se realizaron estudios basados en sistemas de tamizaje o evaluación como el SCORAD, mismo que utilizamos en este estudio, no se observó diferencia significativa entre los pacientes a los que se les brindo el Montelukast como monoterapia que aquellos que no lo recibieron.⁵³

Los pacientes con dermatitis atópica generalmente se asocian a historia familiar o personal de atopia, elevación de IgE y enfermedades como asma y rinitis alérgica; éstas tres patologías tienen numerosos elementos en común en la fisiopatología y les denominamos colectivamente como triada atópica, en las que encontramos basófilos activos circulantes y leucotrienos por lo que podríamos asumir que el montelukast, un antagonista del receptor del leucotrienos, el cual es un medicamento oral, aprobado por la FDA para la profilaxis y tratamiento crónico del asma y rinitis alérgica podría ser útil, en nuestro estudio no hubo diferencia entre la mejoría de los pacientes que tenía antecedentes atópicos con los que no lo tenían.^{54,55}

En la literatura actualmente solo existen 11 estudios con metodología fuerte, de los cuales solo 4 son en población pediátrica.⁵¹

El primer estudio piloto en niños, realizado por Pei y colaboradores en 2001, un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, diseño cruzado, incluyó 15 pacientes de los 2 a 16 años, con DA moderada, tuvo una pérdida del 26.7%, con predominio del sexo femenino, con duración de 12 semanas, pacientes con resistencia al tratamindo convencional como esteroide tópico de moderada potencia, sustitutos de jabón y emolientes.⁵¹ Este fue uno de los principales estudios en los que se basó nuestro protocolo en el momento de elaboración.

Posteriormente, estudios realizados con una mejor aleatorización como el realizado por *Pei et al.* en el 2001 y el de *Horn et al.* en el 2005 mostraron solo una mejoría parcial de la sintomatología de la dermatitis atópica en pacientes en los que se empelo Montelukast en monoterapia que en aquellos que se utilizó algún otro medicamento o placebo. Adicionalmente, no se encontraron mejoras en la calidad de vida.^{44,54} Lo que es idéntico a lo observado en nuestro estudio; por lo que se comprobó que la ineficacia del Montelukast en el tratamiento de la dermatitis atópica es indistinto a la etnicidad.⁵⁵

Ehlayel et al, en 2016, de 2 a 16 años, realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo contrololado, cruzado, con 25 pacientes, sin abandono de algún

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

paciente, sin predominio de género, 12 semanas de duración, incluyeron DA moderada y grave.⁵¹

Jeon et al , en Corea en 2016 incluyó 54 pacientes con DA moderada a grave, de 2 a 6 años, con 20.4% de pérdidas, mismo predominio de género, con 20 semanas de duración, sin encontrar diferencias estadísticamente significativa en la mejoría clínica de ambos grupos, al igual que en nuestro estudio.⁵¹

En general en los estudios realizados con montelukast se describe una disminución de los síntomas y del prurito del paciente; sin embargo, no hay diferencia en otros aspectos de la enfermedad con respecto a los pacientes que no recibieron el medicamento; en nuestro estudio hubo diferencia en los síntomas subjetivos, siendo la diferencia estadísticamente significativa, sin embargo, la medición objetiva, no mostró una diferencia importante entre los dos grupos.

Los eventos adversos reportados en los estudios clínicos a nivel mundial incluyen eventos leves, cefalea, infecciones de vías respiratorias, y alteraciones gastrointestinales leves; así como los estudios de biometría y de función hepática no mostraron anomalías, lo cual coincide con lo que encontramos en nuestros pacientes, el montelukast es un medicamento seguro.

Debido a que la dermatitis atópica es una enfermedad crónica y recidivante, tradicionalmente se otorgaba un manejo reactivo ante exacerbaciones con regímenes de tratamiento a corto plazo. Actualmente, conociendo hay un defecto de la barrera epidérmica y su relación con un proceso inflamatorio en la piel, se recomienda un manejo proactivo que incluye terapia de mantenimiento a largo plazo, con el objetivo de prevenir exacerbaciones y el desarrollo de complicaciones o comorbilidades.^{55,57}

Los médicos deben optimizar el tratamiento tópico antes de considerar tratamientos sistémicos para la dermatitis atópica en pacientes que no responden, debemos reevaluar los factores desencadenantes tales como infecciones cutáneas, diagnósticos diferenciales tales como dermatitis atópica de contacto. La decisión de iniciar tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad, el impacto en la calidad de vida, los riesgos y beneficios de tratamientos sistémicos debe individualizarse para cada paciente.

Actualmente existe un panorama amplio en la investigación dentro del campo del tratamiento de la dermatitis atópica, principalmente la dermatitis atópica moderada y grave dirigida a blancos específicos de la respuesta inmune, cada uno con pros y contras que deberán ser evaluados a largo plazo.

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

CONCLUSIÓN

Con todos los estudios anteriores y el nuestro podemos decir que la evidencia del uso de montelukast en dermatitis atópica como tratamiento en la dermatitis atópica es limitada, no contamos con estudios grandes ni con diferencias significativas en las escalas de medición que favorezcan el uso de montelukast en dermatitis atópica.

El montelukast es un medicamento seguro pero no ha demostrado utilidad para el tratamiento de la dermatitis atópica, por lo que su uso no es justificado en dicha identidad como monoterapia, se debe proseguir con las líneas de tratamiento actuales que han demostrado su eficacia.

Actualmente hay muchas líneas de investigación en el tratamiento de la dermatitis atópica, similar a la que ha ocurrido en la psoriasis durante la última década. La investigación se ha centrado en dilucidar las vías inmunes responsables de la enfermedad, incluidas las vías Th2, Th22 y Th17, con pruebas de inmunoantagonistas específicos de estos ejes. Un antagonista de IL-4R, dupilumab, es el primer fármaco aprobado para el tratamiento de dermatitis atópica moderada y grave actualmente. Al estudiar las respuestas clínicas y moleculares luego del tratamiento con inmunoantagonistas específicos, nuestra comprensión y capacidad para tratar la dermatitis atópica se expandirán.

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

REFERENCIAS

1. Ruiz-Maldonado R. Dermatitis atópica. En: Ruiz-Maldonado R, Parish LC, Beare JM. Tratado de Dermatología Pediátrica. México D.F.: Interamericana-McGraw-Hill, 1992: 620-31.
2. Leung DYM, Rhodes AR, Geha RS, Scheiner L, Ring J. Atopic dermatitis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editors. *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill; 1999:1464-1482
3. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1980; 92: 44-7.
4. Sepulveda-Gutiérrez P, Guzmán-Ramírez A, Mena-Cedillos CA. Manifestaciones extracutáneas y patologías asociadas con dermatitis atópica.. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1999;(56),1: 162-7.
5. Correale CE, Walker C, Murphy L, Craig TJ. Atopic Dermatitis: A review of Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 1999;60:1191-210.
6. Morales-Martínez M. Dermatitis atópica. Estudio de prevalencia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el año 2002. Tesis
7. Jill RM, Grant-Kels J. Atopic dermatitis: An update. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 1-13.
8. Larsen FS, Holm NV, Henningsen K. Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:487-94.
9. Schultz Larsen F. Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:719-23.
10. Kang K, Tian R. Atopic dermatitis, an evaluation of clinical and laboratory findings. *Int J Dermatol* 1987; 26(1): 27-32.
11. Leung DY. Pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: S99-108.
12. Leung DY. Atopic dermatitis: The skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 303-19
13. Leung DYM, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2001; 44 (1suppl): S1-12
14. Beltrani V. The clinic spectrum of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(3) S87-98).
15. Kunz B, Oranje AP, Labreze L, Sialder JF, Ring J, Taieb A. Clinical Valiation and Guidelines for the SCORAD Index: Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1997; 195:10-19.
16. Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index. *Dermatology* 1993; 186: 23-31
17. Samter M. Dermatitis atópica, In immunological diseases. Fourth edition. Ed. Little, Brown and Co., 1988: 13-6.
18. Klein PA, Clark RA. An Evidence-Based Review of the Efficacy of Antihistamines in Relieving Pruritus in Atopic Dermatitis
19. Tofte SJ, Hanifin JM. Current management and therapy of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2001; 44 (1suppl): S13-6.

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

20. Sidbury R, Hanifin JM. Old, new, and emerging therapies for Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin* 2000;18(1):1-12.
21. Leung DY. Atopic dermatitis: New insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 860-76.
22. Scheiner LC. New treatment for Atopic Dermatitis *Immunol Allergy Clin of North Am* 2002;22(1):
23. O'Byrne PM. Leukotrienes in the pathogenesis of asthma. *Chest*, 1997; 111: 27S-34S
24. Koro O, Furutani K, Hide M, Yamada S, Yamamoto S. Chemical mediators in atopic dermatitis: Involvement of leukotriene B4 released by type I allergic reaction in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:663-670..
25. Talbot SF, Atkins PC, Goetzel EJ, Zweimann B. Accumulation of leukotriene C4 and histamine in human allergic skin reactions. *J Clin Invest* 1985;76:650-656.
26. James JM, Kagey-Sobotka A, Sampson H. Patients with severe atopic dermatitis have activated circulating basophils. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1993;91(6):1155-62.
27. Sansom JE, Taylor GW, Dollery CT, Archer CB. Urinary leucotriene E-4 levels in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 1997; 136: 790-1
28. Ruzicka T, Ring J. Enhanced releasability of prostaglandin E2 and leukotrienes B4 and C4 from leukocytes of patients with atopic eczema. *Acta Derm Venereol*. 1987;67(6):469-75.
29. Wenzel SE. Antileukotriene Drugs in the management of Asthma. *JAMA* 1998; 280(24): 2068-2069
30. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg B, Reiss TF, Becker A. Montelukast of chronic asthma in 6 to 14 year old children. *JAMA*, 1998; 279 (, 15): 1181-6.
31. Altman LC, Munk Z, Seltzer J, Noonan N, Shingo S, Zhang J, Reiss TF. A placebo-controlled, dose-ranging study of montelukast, a cysteinyl leukotriene-receptor antagonist. *J Allergy Clin Immunol*, 1998; 102(1):50-6.
32. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma. *Arch Intern Med*, 1998; 158:1213-20.
33. Becker A. Leukotriene receptor antagonists: efficacy and safety in children with asthma. *Pediatr Pulmonol*, 2000; 30 (2): 183-6.
34. Storms W, Michele TM, Knorr B, Noonan G, Shapiro G, Zhang J, et al. Clinical safety and tolerability of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in controlled clinical trials in patients aged >= years. *Clin Experimental Allergy* 2001(31):77-87.
35. Knorr B, Franchi, Bisgaard H, Vermeulen LM, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108(3):1-10.
36. Donohue J. Montelukast and Churg-Strauss syndrome (letter). *Chest* 2000;119(2).

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

37. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000;117:708-713.
38. Spector S, Tan RA. Antileukotrienes in chronic urticaria (letter). *J Allergy Clin Immunol*, 1998; 101 (4 pt 1):572.
39. Erbagci Z. The leukotriene antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: A single-blind, placebo-controlled, crossover clinical study. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(3):
40. Shalit YB. Successful treatment of delayed pressure urticaria with montelukast *Allergy* 2001; 56:456-457.
41. Carucci JA, Washemik K, Weinstein A, Shupack J, Cohen DE. The leukotriene antagonist zafirlukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *Arch Dermatol*, 1998; 134: 785-6.
42. Yanese DJ, David-Bajar K. The leukotriene antagonist montelukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2001; 44 (1): 89-93.
43. Kägi MK. Leukotriene receptor antagonists. A novel therapeutic approach in atopic dermatitis? *Dermatology* 2001; 203:280-283.
44. Pei AYS, Chan HHL, Leung TF. Montelukast in the treatment of children with moderate-to-severe atopic dermatitis: A pilot study. *Pediatric allergy and immunology*. 2001;12(3):154-8.
45. Eustachio N, Alessandro P, Margherita F, Antonio F, Tursi A. Efficacy and tolerability of montelukast as a therapeutic agent for severe atopic dermatitis in adults. *Acta Derm Venereol* 2002;82: 297-298.
46. Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Lusawa A, Furmańczyk K, et al. Obesity—a risk factor for asthma, but not for atopic dermatitis, allergic rhinitis and sensitization. *Public health nutrition*. 2015;18(3):530-6.
47. Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, Tomaszewska A, Lusawa A, Furmańczyk K, et al. Obesity—a risk factor for asthma, but not for atopic dermatitis, allergic rhinitis and sensitization. *Public health nutrition*. 2015;18(3):530-6.
48. Blomberg M, Rifas-Shiman SL, Camargo Jr CA, Gold DR, Asgari MM, Thyssen JP, et al. Low maternal prenatal 25-hydroxy vitamin D blood levels are associated with childhood atopic dermatitis. *The Journal of investigative dermatology*. 2017;137(6):1380.
49. Lee KS, Song J-H, Rha Y-H, Choi S-H. Vitamin D deficiency as a risk factor of atopic dermatitis in Korean female adolescents. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(2):AB262.
50. Peng W, Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2015;45(3):566-74.
51. Philip G, Malmstrom K, Hampel FC, Weinstein SF, LaForce CF, Ratner PH, et al. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(7):1020-8.
52. Rackal JM, Vender RB. The treatment of atopic dermatitis and other dermatoses with leukotriene antagonists. *Skin Therapy Lett*. 2004;9(2):1-5.

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

53. Chin W. Leukotriene receptor antagonism may not be effective in atopic dermatitis treatment after all. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2018;43(1):159-62.
54. Hon K, Leung T, Ma K, Wong Y, Fok T. Brief case series: montelukast, at doses recommended for asthma treatment, reduces disease severity and increases soluble CD14 in children with atopic dermatitis. *Journal of dermatological treatment*. 2005; 16(1): 15-8.
55. Chin WK, Lee SWH. A systematic review on the off-label use of montelukast in atopic dermatitis treatment. *Int J Clin Pharm*. 2018 May 18. doi: 10.1007/s11096-018-0655-3
56. Mansouri Y1, Guttman-Yassky E2. Immune Pathways in Atopic Dermatitis, and Definition of Biomarkers through Broad and Targeted Therapeutics. *J Clin Med*. 2015 Apr 29;4(5):858-73. doi: 10.3390/jcm4050858.
57. Simpson, Eric L. et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *Journal of the American Academy of Dermatology* , Volume 77 , Issue 4 , 623 – 633.

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

ANEXOS.

ANEXO 1. Criterios diagnósticos de Hanifin y Rajka para dermatitis atópica. *

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

*** El diagnóstico se hace con más de dos criterios mayores, más dos o más menores.**

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

ANEXO 2. HISTORIA CLÍNICA PEDIATRICA SIMPLIFICADA

Paciente número: _____

Número de medicamento _____

Expediente No: _____

Nombre: _____

Sexo: _____. Edad: _____ a.

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS:

Alérgicos: Positivos (), Negados ().

Resto de antecedentes: Negados (), Positivos ().

Especificar: _____

INTERROGATORIO POR APARATOS Y SISTEMAS:

Sano (), Alteración o alteraciones ()

Especificar alteración: _____

EXPLORACIÓN FÍSICA:

Peso : _____ Kg.

Exploración: (Sin incluir la dermatosis).

A) Normal ()

B) Anormal ()

Especificar: _____

DERMATOSIS:

1.- Dermatitis: Localizada (), Diseminada () o Generalizada ().

Especificar zona(s) afectada: _____

2.- Tiempo de evolución de la dermatitis atópica: _____

3.- Numero de exacerbaciones en los últimos 6 meses: _____

4.- Duración de las exacerbaciones: (últimos 6 meses, en promedio): _____ semanas.

5.- Tratamientos empleados en las ultimas CUATRO semanas: Ninguno ()

a) SISTEMICO: Si() o No(). Especificar tipo _____ y tiempo: _____

b) TOPICO: Si() o No (). Especificar tipo _____ y tiempo: _____

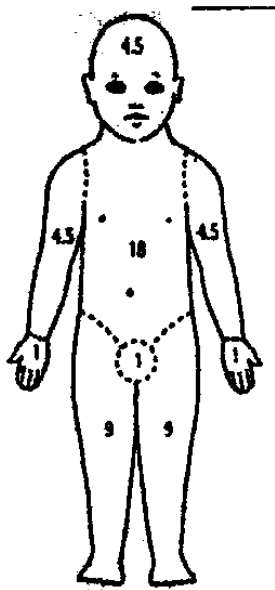
especificar: _____

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

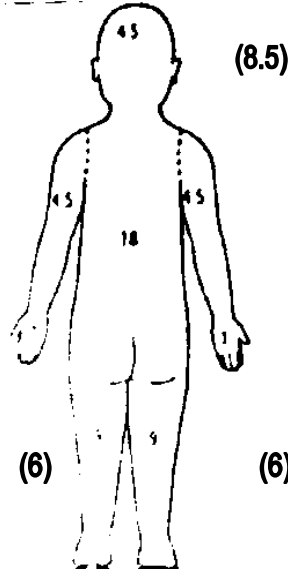
ANEXO 3. VALORACION DE GRAVEDAD DE DA

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

Nombre: _____
 Registro: _____ No. Paciente _____
 Fecha: _____ No. SCORAD: _____
 Tratamiento actual: _____



(Menores de 2 años)



A: EXTENSION : Area involucrada: .
 B: INTENSIDAD: .

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

Promedio del área representativa

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

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

PRURITO (0 a 10) / 10
 SUEÑO ALTERADO / 10

**SCORAD objetivo: A/7+7B/2 /83

SCORAD A/5+7B/2+C /103

LEVE < 15
MODERADA 15-40
GRAVE > de 40

C: Síntomas subjetivos: Prurito + sueño alterado: .

ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MONTELUKAST EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA

ANEXO 4. MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN LAVADO PARA INGRESAR AL ESTUDIO

Antihistamínicos sistémicos (por la boca o inyectados)	10 días antes del inicio del estudio
Esteroides tópicos (en toda la piel)	15 días antes del inicio del estudio
Esteroides sistémicos (p. ej., prednisona)	30 días
Inmunomoduladores tópicos (p.ej., tracolimus, pimecrolimus)	14 días
Inmunesupresores/inmunomoduladores sistémicos (p.ej., ciclosporina, tracolimus)	30 días
Otros medicamentos en investigación	30 días antes

Nombre del Centro: Hospital Infantil de México Federico Gómez
Dirección del Centro: Dr. Márquez 162 Col. Doctores
México, D.F. C.P. 06700

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Información para el voluntario y consentimiento

Título del protocolo: Estudio de eficacia y seguridad de montelukast en niños con dermatitis atópica moderada y grave.

Investigador principal: Dra. Mirna Eréndira Toledo Bahena

Invitación:

Se invita a su niño(a) a participar en un estudio de investigación sobre la eficacia y la seguridad de un medicamento llamado montelukast, el cual actualmente se utiliza para el tratamiento de asma y rinitis alérgica en niños.

Su niño (a) está invitado (a) a participar en este estudio porque tiene una edad comprendida entre los 2 y 14 años y tiene dermatitis atópica moderada o grave.

Propósito del estudio:

El objetivo de este estudio es determinar si la administración de este medicamento es útil y seguro en el tratamiento de niños con dermatitis atópica moderada y severa.

Durante el estudio su niño(a) recibirá el tratamiento convencional (el que normalmente se utiliza) y de acuerdo al grupo que se le designe al azar (como cuando se echa un “volado” con una moneda) recibirá además montelukast o una pastilla con la misma apariencia pero que no contiene la sustancia activa. Las probabilidades para recibir cualquiera de ellos es de una de cada dos pacientes. Este es un estudio doble “doble ciego”, lo que significa que usted, su niño(a) y el médico del estudio desconocerán a que grupo de tratamiento le va a tocar a su niño(a).

Las presentaciones de montelukast que se están usando en este estudio (tabletas masticables de 4 y 5 mg y tabletas de 10mg) han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de asma bronquial y rinitis alérgica en niños.

Los niños con dermatitis atópica podrán beneficiarse en el futuro por este estudio, ya que la información que se obtenga ayudará a los doctores a entender mejor la exposición del sujeto al medicamento después del uso diario de montelukast.

Quién puede participar en este estudio:

Para participar en este estudio, deberán cumplirse ciertos requisitos. Si su niño(a) cumple o no dichos requisitos será determinado por el personal de la clínica durante las visitas de selección e inicial.

Para poder estar en este estudio, su niño(a) deberá tener al menos 2 años de edad, pero menos de 16 años. La dermatitis atópica de su niño(a) deberá ser calificada por un doctor de moderada a grave. Aparte de la dermatitis de su niño(a), un doctor deberá cerciorarse de que su niño(a) tiene buena salud para participar en el estudio. Por la seguridad de su niño(a), usted deberá discutir con el doctor la verdad de los datos de la historia clínica y cualquier medicamento que esté tomando su niño(a). Usted y su niño(a) deberán estar de acuerdo y poder cumplir con las visitas programadas del estudio. Su niño(a) no deberá estar participando en otro estudio de investigación.

El uso de algunos productos, medicamentos o tratamientos podría no estar permitido en este estudio. Usted y su niño(a) deberán estar de acuerdo y poder cumplir con los requerimientos y restricciones de este estudio. A continuación hay un resumen de lo que está y no permitido durante el estudio:

¿Puede mi niño tomar?	SI o NO	¿ Por cuánto tiempo?
Medicamentos de prescripción		
Tópicos (aplicados en la piel)	NO	14 días antes y durante el estudio.
Antihistamínicos tópicos	NO	14 días antes y durante el estudio
Otros (por la boca, inhalador o nebulizador, etc)	SI	Se permitirán algunos medicamenos de prescripción (el médico del estudio le dirá cuál de sus medicamentos de prescripción puede usar durante el estudio)
Antihistamínicos sistémicos (por la boca o inyectados)	NO	10 días antes y durante el estudio
Mis medicamentos de venta libre comunes (no prescritos)	SI	Se permitirán algunos de los medicamentos de venta libre (el médico del estudio le dirá cuál de sus medicamentos de ventra libre puede usar durante el estudio)
Cremas, lociones, emolientes	SI	Se permitirá el uso de cremas y emolientes indicadas por el médico de estudio, las cuales seran individualizadas a cada paciente, de acuerdo al tipo de lesiones que presente.

Esteroides tópicos (en toda la piel)	NO	15 días antes y durante el estudio únicamente el indicado por el médico encargado y en la forma que él indique.
Esteroides sistémicos (p. ej., prednisona)	NO	14 días antes y durante el estudio
Inmunomoduladores tópicos (p.ej., tracolimus, pimecrolimus)	NO	14 días antes y durante el estudio
Inmunesupresores/inmunomoduladores sistémicos (p.ej., ciclosporina, tracolimus)	NO	14 días antes y durante el estudio
Otros medicamentos en investigación	NO	30 días antes y durante el estudio
Productos para baño	SI	Durante el estudio, los indicados por el médico encargado.

Número de sujetos en el estudio:

Este estudio se llevará a cabo en el servicio de dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se incluirá un total de 100 pacientes con dermatitis atópica moderada y grave, 50 en cada grupo de tratamiento . Los pacientes para este estudio se escogerán por medio de un reclutamiento de casos consecutivos, es decir conforme se identifiquen a los pacientes con las características requeridas para ingresar al estudio se asignarán al azar al grupo de tratamiento, y así sucesivamente hasta completar el total de los pacientes.

Qué ocurrirá en este estudio:

Generalidades del estudio:

El estudio durará 8 semanas desde el ingreso. Se asignará a su niño(a) al azar (como cuando se echa un “volado” con una moneda) para recibir las tabletas con montelukast o las de apariencia similar sin sustancia activa durante el estudio. En el transcurso del estudio, se les pedirá a usted y a su niño(a) que acudan a 5 visitas clínicas de aproximadamente 30 minutos cada una cada 2 semanas, en las que se realizarán evaluaciones de su dermatitis atópica, se le entregará el medicamento para administrarlo las siguientes 2 semanas y se les entrevistará para preguntar acerca de la salud de su niño(a) y el tratamiento y el medicamento que haya recibido, y se le tomarán muestras de sangre cuando corresponda.

Se practicará a su niño(a) una exploración física antes de iniciar el estudio. Se tomará aproximadamente una chucharadita cafetera (5.0 ml) de sangre a su niño(a) para hacer pruebas de laboratorio para ver su estado de salud en las visitas de la semana 1, 3 y 5.

Los procedimientos que se harán en cada visita del estudio se indican en la tabla anexa y se describen con más detalla a continuación.

Entrevistas:

Las visitas de selección e inicial establecerán si su niño(a) es elegible para estar en este estudio. En las entrevistas de estas visitas :

- Usted discutirá con el personal del estudio los procedimientos, tratamientos y visitas que se piden en el mismo.
- Usted le dirá al personal del estudio todo acerca de las condiciones médicas o enfermedades (pasadas y actuales) de su niño(a), alergias y uso reciente de medicamentos y tratamientos de prescripción y venta libre.
- El personal médico le explicará cuáles medicamentos y tratamientos pueden o no, tomarse antes y durante el estudio. Usted deberá hacer tantas preguntas como sean necesarias para comprender completamente en que consiste el estudio.

En cada visita, usted y su niño(a) le dirán al médico encargado del estudio acerca de cualquier cambio que tenga en la salud general del (la) niño(a), cambios en su piel o “efectos secundarios” que pudiera haber presentado con el medicamento del estudio. Usted informará de cualquier medicamento de prescripción o no prescripción, cremas y emolientes que haya usado su niño(a) desde su última visita. Después de la visita inicial, usted informará sobre la administración vía oral de la tableta del medicamento asignado por las noches diariamente. Dicha información es muy importante para hacer monitoreo de la salud y seguridad de su niño(a) durante el estudio, y deberá responder con la verdad.

Muestras de sangre:

Durante el estudio, se tomarán muestras de sangre a su niño(a) de una vena de su brazo. Se tomará una sola muestra de sangre en las visitas 1,3 y 5. Se tomará cerca de una cucharadita (5 ml) de sangre para análisis de laboratorio para ver el estado de salud de su niño(a). En total, se tomarán 3 cucharaditas cafeteras (15 ml) de sangre durante todo el estudio.

Podría ser necesario tomar más muestras de sangre de su niño(a) durante el estudio si el doctor considera que es necesario para monitorear el estado de salud de su niño(a).

Evaluaciones de la dermatitis atópica:

En todas las visitas clínicas, se hará la valoración de la dermatitis atópica de su niño(a), según la intensidad, localización y tamaño de las lesiones en su cuerpo. Después de haber iniciado el tratamiento con las tabletas del medicamento, el médico comparará el estado actual de la enfermedad de su niño(a) contra el que se registró el día de inicio. Todas las lesiones nuevas que se desarrollen también se anotarán. Usted debe informar sobre cualquier cambio en la enfermedad de su niño(a) a su médico del estudio en cada visita.

Medicamentos de estudio y tratamientos:

Se asignará a su niño(a) al azar para recibir vía oral tabletas de montelukast o las tabletas sin sustancia activa. La dosis de montelukast se elegirá de acuerdo a la edad de su niño(a).

Las tabletas serán administradas, vía oral, cada 24 horas, por las noches, de acuerdo a su presentación, tabletas masticables las de 4 y 5mg y recubiertas las de 10mg durante todo el estudio.

El medicamento que necesita su niño(a) para el estudio le será proporcionado por el personal del centro de investigación. Usted deberá traer todas las cajas con el empaque de las tabletas, así como tabletas sobrantes en cada visita.

EL MEDICAMENTO QUE LE SEA ENTREGADO PARA ESTE ESTUDIO SÓLO DEBERÁ ADMINISTRARSE A SU NIÑO(A). DEBERÁ CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS O PERSONAS CON CAPACIDAD LIMITADA PARA LEER O COMPRENDER LAS ADVERTENCIAS DELAS ETIQUETAS.

Efectos secundarios y riesgos posibles por participar en este estudio:

Existe una posibilidad de que el tratamiento de estudio le produzca efectos secundarios tales como dolor de cabeza, inflamación de la garganta o dolor abdominal.

Su niño(a) no deberá participar en este estudio si padece una alergia conocida al montelukast.

La dermatitis atópica de su niño(a) podría no mejorar, o podría empeorar mientras participa en este estudio.

PODRIA HABER RIESGOS Y COMPLICACIONES DESCONOCIDOS POR TOMAR LOS MEDICAMENTOS DE ESTUDIO, DIFERENTES A LOS QUE SE DESCRIBEN EN ESTE DOCUMENTO.

Tomas de muestras de sangre:

Los riesgos de la toma de muestras de sangre incluyen moretones en el sitio donde la aguja penetra a su vena, infección, sangrado, formación de coágulo, ardor y en contadas ocasiones, desmayo.

Toma de fotografías clínicas:

En cada visita se tomarán fotografías de las lesiones más representativas de la dermatitis atópica de su niño(a) para vigilar su evolución.

Compensación en caso de daño:

Los gastos médicos de los daños directos que produzca el montelukast y los procedimientos descritos en el estudio serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

Procedimientos alternativos:

Si usted elige no participar en este estudio, también podrá tener acceso, por prescripción médica, a otros medicamentos o tratamientos disponibles para la dermatitis atópica, incluyendo la aplicación de corticoesteroides tópicos, tratamientos con luz, antihistamínicos, antibióticos o inmunosupresores. No es necesario que usted participe en este estudio para que reciba tratamiento para su dermatitis atópica.

Costo para los sujetos:

Su niño(a) recibirá las evaluaciones de su dermatitis atópica, exploraciones físicas y análisis de laboratorio clínico sin costo. Además, el medicamento de estudio, las exploraciones y atención médica requerida como parte del estudio no tendrán ningún costo para usted.

Mayor información disponible:

Se le proporcionará cualquier conocimiento nuevo que se obtenga en el transcurso del estudio, que pudiera afectar su disposición para continuar con el estudio.

Origen del financiamiento:

El financiamiento de este estudio será proporcionado de la siguiente manera:

Las tabletas de montelukast y placebo serán donadas por el laboratorio fabricante.

Los estudios de laboratorio y papelería serán cubiertos por el fondo del servicio de Dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Preguntas:

Si usted o su niño(a) tiene alguna pregunta acerca de los procedimientos del estudio o de la participación en el mismo, puede comunicarse con la Dra. Mirna E. Toledo Bahena, teléfono 5228-99-17 Ext. 1114 o al teléfono celular 04455-54-33-15-66).

Si su niño(a) tuviera algún problema médico como resultado de su participación en el estudio, o usted o su niño(a) quisiera preguntar algo sobre un efecto secundario posible, o si desea reportar efectos secundarios o lesiones durante el estudio, deberá comunicarse con el Dr. Pedro Valencia Mayoral al teléfono 5228-99-17 Ext. 1482.

Si usted tuviera alguna pregunta con respecto a los derechos de su niño(a) como participante en el estudio, puede comunicarse con el Dr. Felipe Mota Hernández al teléfono 5228-99-17 Ext. 1108.

Usted no deberá firmar esta forma de consentimiento hasta que todas sus preguntas hayan sido respondidas a su satisfacción y comprenda los procedimientos, riesgos y beneficios de participar en este estudio.

Confidencialidad:

Si usted acepta a participar en el estudio su nombre será confidencial. No puede garantizarse la confidencialidad absoluta debido a la necesidad de proporcionar información a las dependencias regulatorias autorizadas. La identidad de su niño(a) no será divulgado en ningún reporte o publicación resultante de este estudio sin su consentimiento expreso.

Participación/Retiro voluntarios

La participación de su niño(a) en este estudio de investigación es totalmente voluntaria. Su niño(a) puede retirarse del mismo en cualquier momento sin aplicación de penalización o pérdida alguna de los beneficios a los que de otra manera pudiera tener derecho. También, la negativa del (la) niño(a) a participar no ejercerá ninguna influencia negativa en su tratamiento futuro en esta institución.

El médico del estudio puede terminar la participación de su niño(a) si surgieran problemas no anticipados o si no se observan los lineamientos del mismo. Se requieren procedimientos de terminación de estudio para valorar la salud del (la) niño(a) al dejar el estudio. Una dependencia legalmente autorizada podría detener este estudio en cualquier momento.

CONSENTIMIENTO:

He leído la información en esta forma de consentimiento para estudio. He hecho al personal del estudio todas las preguntas que tenía acerca de la participación de mi niño(a) en dicho estudio, las cuales me fueron respondidas a mi satisfacción. Comprendo los procedimientos y los riesgos y beneficios potenciales de la participación de mi niño(a) en este estudio.

Comprendo que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento sin penalización ni pérdida de los beneficios o derechos legales a que pudiera tener derecho mi niño(a).

Nombre completo del padre

Nombre completo del participante

Firma del padre

Fecha y hora

Nombre completo de la madre

Fecha y hora

Firma de la madre

Testigo I.

Nombre completo

Parentesco con el participante

Firma del testigo

Fecha y hora

Domicilio del testigo

Testigo II.

Nombre completo

Parentesco con el participante

Firma del testigo

Fecha y hora

Domicilio del testigo

Empleando vocabulario comprensible para un niño, he explicado al mismo la naturaleza, propósito, beneficios y riesgos potenciales relacionados con este estudio de investigación. He respondido a todas las preguntas que me hicieron en este tiempo y he sido testigo de la firma que antecede.

Nombre de quien obtuvo el consentimiento

Firma de quien obtuvo el consentimiento

Fecha y hora

Nombre del Investigador

Firma del Investigador

Fecha y hora

PROCEDIMIENTOS PROGRAMADOS DEL ESTUDIO

ACTIVIDADES	VISITAS					
	Sel	1	2	3	4	5
Firma del consentimiento informado	X					
Historia clínica pediátrica	X					
Diagnóstico de DA	X					
Aplicación del SCORAD	X	X	X	X	X	X
Antecedentes de medicamentos	X					
Programar visitas al servicio	X					
Exploración física	X	X				X
Toma de estudios de laboratorio	X			X		X
Criterios de inclusión/exclusión		X				
Explicación del tratamiento convencional y medidas generales		X				
Aleatorización del tratamiento		X				
Fotografía de lesiones representativas		X	X	X	X	X
Inicio del tratamiento con montelukast o placebo		X				
Dispensar medicamentos		X	X	X	X	
Recoger empaques de medicamento y medicamento sobrante			X	X	X	X
Registrar eventos adversos			X	X	X	X

Ciudad de México, a ____ de _____ de 20__.

INFORME DE CONSENTIMIENTO

Los médicos investigadores del Departamento de Dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, me han explicado de que se trata el estudio clínico denominado “Estudio de eficacia y seguridad del montelukast en niños con dermatitis atópica moderada y grave”, el cual tiene como objetivo principal evaluar la utilidad y seguridad del montelukast en niños con dermatitis atópica moderada y grave, el tratamiento se administrará por 8 semanas.

Los doctores del estudio me han explicado claramente el desarrollo del estudio y se me contestaron las preguntas que hice al respecto. Ellos me informaron, que si es mi deseo que mi niño(a) participe en este estudio, tendré que traerlo(a) al Departamento de Dermatología de este hospital las veces y en el horario que se me indique de acuerdo a las visitas del estudio.

También se me informó que, en caso de que decida que mi niño(a) participe en este estudio, habrá visitas en las que se realizarán valoraciones de la dermatitis, los doctores me preguntarán acerca de la salud y medicamentos que haya tomado mi niño(a). Tomarán muestras de sangre en algunas visitas; además se me explicó acerca de los beneficios y los posibles riesgos para mi niño(a) al participar en este estudio. Entiendo que en caso de que se requiera mayor información sobre el estudio, ésta me la proporcionarán los doctores de estudio o algún miembro del Comité de Ética.

La participación de mi niño(a) en este estudio es voluntaria y podré retirar mi consentimiento para que mi niño(a) participe en cualquier momento sin que eso repercuta en su tratamiento posterior en este hospital.

He leído y entiendo la información escrita en este consentimiento informado, por lo tanto, yo _____ doy el consentimiento para que mi niño(a) _____ participe en este estudio.

Nombre y firma del padre

Fecha: _____

Nombre y firma de la madre

Fecha: _____

TESTIGOS

Nombre y firma

Fecha: _____

Nombre y firma

Fecha: _____

INVESTIGADOR

Nombre y firma

Fecha: _____

ASENTIMIENTO DEL MENOR

Si tu deseas platicar con el doctor del estudio en privado, por favor pídeselo. Este formato puede contener palabras o información que tú no entiendas. Por favor pídele al doctor del estudio o al personal del estudio que te explique cualquier cosa que no entiendas.

A ti se te ha pedido participar en un estudio de investigación para determinar la utilidad y seguridad del montelukast en niños con dermatitis atópica moderada o grave. Te han pedido que participes porque tienes dermatitis atópica. El doctor del estudio de explicará mas acerca de esta condición de la piel si tuvieras alguna pregunta.

Aproximadamente 100 pacientes entre los 2 y 14 años de edad van a participar en este estudio. Si decides que deseas participar en este estudio, tu participación tendrá una duración de 8 semanas. Te asignarán al azar (como echando un volado) para tomar tabletas con montelukast o tabletas de apariencia similar al montelukast sin el ingrediente activo. Ni tu ni el doctor del estudio sabrán cual de los dos tratamientos tomarás en el estudio.

El doctor del estudio y el personal de estudio te explicarán lo que va a suceder si participas en el estudio. Se te pedirá que en el transcurso del estudio visites al doctor del estudio en el hospital en 5 ocasiones. Las visitas tienen una duración de aproximadamente 30 minutos cada una. Durante el estudio el doctor o el personal del estudio tomarán sangre de una aguja insertada en una vena de tu brazo. El doctor o el personal del estudio tomarán un total de 15 ml de sangre durante el estudio completo, algo así como 3 cucharaditas.

Si decides participar en el estudio, es posible que tuvieras efectos colaterales al usar el medicamento del estudio. El doctor del estudio te explicará los efectos secundarios posibles, para que puedas saber lo que podría pasar si tienes estos efectos, necesitas decirle a tu padre o madre y al doctor del estudio. Si no entiendes algo, por favor pide al doctor del estudio que te lo vuelvan a explicar. Si durante el tiempo en que recibas el medicamento del estudio te sientes mal o diferente, asegúrate de avisar a alguno de tus padres o al doctor del estudio inmediatamente. Tu dermatitis atópica podría mejorar mientras estás en el estudio, pero esto no se puede garantizar.

Si tu decides que no quieres participar en el estudio, no hay problema, puedes decírselo al doctor del estudio. Tu puedes terminar tu participación en el estudio en cualquier momento. Tu recibirás el mismo tratamiento y atención médica del doctor que recibías antes, y no se te tratará de manera diferente.

Si tu firmas abajo con tu nombre, significa que entiendes la información que se te presentó acerca del estudio, que todas tus preguntas fueron contestadas, y que ofreces como voluntario para participar en este estudio. Puedes hacer preguntas en cualquier momento. Te van a dar una copia de esta forma para que la conserves. Si tuvieras cualquier pregunta, puedes comunicarte con la doctora Mirna Toledo Bahena al teléfono 52-28-99-17 Ext. 1114 o al celular 04455-54-33-15-66.

Nombre o firma del niño

Fecha y hora: _____

Nombre y firma del investigador

Fecha y hora: _____

TESTIGOS

Nombre y firma

Fecha y hora: _____ Relación con el participante _____

Nombre y firma

Fecha y hora: _____ Relación con el participante _____