



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

“EXPERIENCIA DEL TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB EN
PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPICA SEVERA EN LA
CONSULTA DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA DEL
HOSPITAL REGIONAL LICENCIADO ADOLFO LÓPEZ MATEOS”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
MARIO ALBERTO CAMARGO PIRRON

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

ASESOR DE TESIS:
DRA. ELVIA ANGELICA CONTRERAS CONTRERAS

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
661.2020

CIUDAD DE MÉXICO, 2021





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.

DR. RAMÓN MINGUET ROMERO
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. FÉLIX ESPINAL SOLÍS
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR JOSE JESUS LOPEZ TIRO
PROFESOR TITULAR
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

DRA ELVIA ANGELICA CONTRERAS CONTRERAS
ASESORA DE TESIS

RESUMEN

Antecedentes: La dermatitis atópica es un trastorno cutáneo inflamatorio crónico común que se caracteriza por la presencia de dermatitis eccematosa pruriginosa. La mayoría de los pacientes tienen una enfermedad de leve a moderada y en la mayoría de los pacientes, se maneja con prácticas de cuidado de la piel, reparación de barreras, terapias tópicas para la inflamación y la eliminación de factores agravantes. Sin embargo, una subpoblación de pacientes desarrolla síntomas graves, que puede describirse vagamente como la presencia de áreas generalizadas de piel seca, picazón incesante, enrojecimiento (con o sin excoriación, engrosamiento extenso de la piel, sangrado, supuración, agrietamiento y alteración de la pigmentación), que incapacita física o emocionalmente y que compromete significativamente la calidad de vida del paciente. Los pacientes con enfermedad grave que no mejoran, pueden beneficiarse de terapias de segunda línea, como el Omalizumab, el cual es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humanizada G1 recombinante que se une a la IgE con alta afinidad. Antes de iniciar tratamientos de segunda línea para la Dermatitis Atópica, se deben evaluar y tratar los factores potencialmente asociados con enfermedades recalcitrantes. Estos incluyen mala adherencia al tratamiento, presencia de desencadenantes ambientales o alérgenos, eccema infectado y diagnóstico incorrecto.

Material y Métodos: Se evaluaron los expedientes correspondientes a pacientes que actualmente reciben Terapia Anti IgE (Omalizumab) de la consulta de alergia e inmunología clínica como parte del manejo de Dermatitis Atópica severa, durante el periodo de Diciembre 2020-Abril 2021. De cada expediente se obtuvieron los registros: edad, peso, talla, índice de masa corporal, antecedentes personales y familiares de enfermedades atópicas y alergias alimentarias, el año de inicio de terapia anti IgE, y dosis de la misma. Se evaluó el requerimiento de hospitalizaciones relacionadas a los síntomas severos de la dermatitis. La gravedad de la Enfermedad, fue valorada mediante el SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis), con medición de los niveles de IgE previo al inicio de tratamiento, y durante los 6 meses siguientes, valoración de eventos adversos relacionados con la administración del anticuerpo monoclonal, así como la terapia previa utilizada antes del inicio del tratamiento con anticuerpo monoclonal. Los registros fueron recolectados en una hoja Excel y Acces, los cuales se examinaron individualmente, para la distribución de cada una de las variables, se utilizaron gráficos lineales, circulares y de barras para mostrar la información recolectada.

Resultados: Dentro del estudio realizado (n=12), se observó que 9 de ellas (75%) son mujeres, el peso que presentaron los pacientes al momento de la recolección de los datos, fue variado, ya que 7 de los pacientes (58%) se encuentra en el intervalo de 60 a 80 kg. Para el año de inicio de Omalizumab en la muestra, el intervalo de 2010 a 2013 muestra que 5 de los pacientes (42%) fue cuando se inició en la mayoría de ellos. Los antecedentes Heredofamiliares mas frecuentes fueron Rinitis alérgica en el 83% de los pacientes, Asma en el 83%, Dermatitis Atópica en el 50% y Urticaria en el 33%. 11 de los pacientes (92%) tienen antecedente personal de asma, y 83% de Rinitis Alérgica. El 42% de los pacientes fue diagnosticado con Dermatitis atópica en el intervalo de 6 a los 20 años de edad. Las alergias registradas en el estudio fueron el 17% al huevo y pescado. Los niveles séricos de IgE en 6 de los pacientes 50% fue de 100-499UI/ml. El SCORAD previo al inicio de la terapia, fue de 40-70 en el 83% de los pacientes, y una vez iniciado el Omalizumab, el 50% de los pacientes, mostró un SCORAD mantenido de menos de 40 puntos. La dosis mas frecuentemente empleada en el 75% de los pacientes, fue de 300mg. Solo el 33% de los pacientes (4 de ellos) presentó reacción adversa en la primera dosis de Omalizumab.

Conclusiones: El Omalizumab promete grandes beneficios como terapia coadyuvante para el manejo de la Dermatitis Atópica severa en los pacientes tratados en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional "Lic Adolfo Lopez Mateos" ISSSTE que además tienen enfermedades Atópicas asociadas. Su uso disminuye la severidad de la enfermedad, mejora la calidad de vida y disminuye el uso de inmunosupresores sistémicos evitando efectos adversos relacionados con el uso crónico de estos. Se requieren nuevos estudios para poder valorar la función precisa de la terapia anti-IgE, su población diana ideal, así como duración óptima del tratamiento con Omalizumab en pacientes con Dermatitis Atópica severa.

Palabras Clave: Omalizumab, Dermatitis Atópica, SCORAD, Inmunoglobulina E, Expresión de Citocinas

ABSTRACT

Background : Atopic dermatitis is a common chronic inflammatory skin disorder characterized by the presence of pruritic eczematous dermatitis. Most patients have mild to moderate disease and in most patients, it is managed with skin care practices, barrier repair, topical therapies for inflammation, and elimination of aggravating factors. However, a subpopulation of patients develops severe symptoms, which can be loosely described as the presence of areas generalized areas of dry skin, incessant itching, redness (with or without excoriation, extensive skin thickening, bleeding, suppuration, cracking, and pigmentation alteration), which is physically or emotionally incapacitating and significantly compromises the patient's quality of life. Patients with severe disease who do not improve may benefit from second-line therapies, such as Omalizumab, which is a recombinant humanized immunoglobulin G1 monoclonal antibody that binds IgE with high affinity. Before starting second-line treatments for Atopic Dermatitis, factors potentially associated with recalcitrant diseases should be evaluated and treated. These include poor adherence to treatment, presence of environmental triggers or allergens, infected eczema, and incorrect diagnosis.

Material and Methods : The files corresponding to patients currently receiving Anti IgE Therapy (Omalizumab) from the allergy and clinical immunology consultation as part of the management of severe Atopic Dermatitis were evaluated, during the period of December 2020-April 2021. From each file Records were obtained: age, weight, height, body mass index , personal and family history of atopic diseases and food allergies, the year of initiation of anti-IgE therapy, and its dose. The requirement for hospitalizations related to the severe symptoms of dermatitis was evaluated. The severity of the disease was assessed using SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis), with measurement of IgE levels prior to the start of treatment, and during the following 6 months, assessment of adverse events related to the administration of the monoclonal antibody. , as well as the previous therapy used before the start of monoclonal antibody treatment. The records were collected in an Excel and Access sheet , which were examined individually, for the distribution of each of the variables, linear, circular and bar graphs were used to show the information collected.

Results : Within the study carried out (n = 12), it was observed that 9 of them (75%) are women, the weight that the patients presented at the time of data collection was varied, since 7 of the patients (58%) is in the range of 60 to 80 kg. For the year of initiation of Omalizumab in the sample, the interval from 2010 to 2013 shows that 5 of the patients (42%) was when it was initiated in most of them. The most frequent hereditary antecedents were Allergic rhinitis in 83% of the patients, Asthma in 83%, Atopic Dermatitis in 50% and Urticaria in 33%. 11 of the patients (92%) have a personal history of asthma, and 83% of Allergic Rhinitis. 42% of the patients were diagnosed with atopic dermatitis in the range of 6 to 20 years of age . The allergies recorded in the study were 17% to eggs and fish. Serum IgE levels in 6 of the 50% patients were 100-499IU / ml. The SCORAD prior to the start of therapy was 40-70 in 83% of the patients, and once Omalizumab was started, 50% of the patients showed a maintained SCORAD of less than 40 points. The most frequently used dose in 75% of the patients was 300mg. Only 33% of the patients (4 of them) had an adverse reaction in the first dose of Omalizumab.

Conclusions : Omalizumab promises great benefits as an adjunctive therapy for the management of severe Atopic Dermatitis in patients treated at the Allergy and Clinical Immunology Service of the Regional Hospital " Lic Adolfo Lopez Mateos" ISSSTE who also have associated Atopic diseases. Its use reduces the severity of the disease, improves quality of life and reduces the use of systemic immunosuppressants, avoiding adverse effects related to their chronic use. New studies are required to be able to assess the precise role of anti-IgE therapy, its ideal target population, as well as the optimal duration of treatment with Omalizumab in patients with severe Atopic Dermatitis.

Key Words: Omalizumab, Atopic Dermatitis, SCORAD, Immunoglobulin E, Cytokine Expressio

AGRADECIMIENTOS

Al concluir una etapa maravillosa de mi vida quiero extender un profundo agradecimiento, a quienes hicieron posible este sueño, aquellos que junto a mí caminaron en todo momento y siempre fueron inspiración, apoyo y fortaleza.

Gracias a mi familia y a todos en el Servicio de Alergia (quienes se han convertido en una extensión de la misma), por estar presente no solo en esta etapa tan importante de mi vida, sino en todo momento ofreciéndome lo mejor y siempre buscando lo mejor para mí.

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT	5
AGRADECIMIENTOS	6
INTRODUCCIÓN.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
OBJETIVO GENERAL:	20
OBJETIVOS ESPECIFICOS:	20
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	20
TAMAÑO DE LA MUESTRA	20
DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN.....	20
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	21
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	21
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:	21
DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA	22
SELECCIÓN DE LAS FUENTES	24
DEFINICIÓN DEL PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN	25
CONSIDERACIONES ÉTICAS	25
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	26
RECURSOS HUMANOS.....	26
RECURSOS MATERIALES	26
RECURSOS FINANCIEROS	26
DIFUSIÓN.	26
ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	27
CONCLUSIÓN.....	35
ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO	36
ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.	37
ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO 2	39
BIBLIOGRAFÍA.....	40

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica es una enfermedad cutánea inflamatoria pruriginosa crónica que se presenta con mayor frecuencia en los niños, pero que también afecta a los adultos. La dermatitis atópica a menudo se asocia con un nivel sérico elevado de inmunoglobulina E (IgE) y antecedentes personales o familiares de atopia, que describe un grupo de trastornos que incluyen eccema, asma y rinitis alérgica. Aunque la sensibilización a alérgenos ambientales o alimentarios está claramente asociada con el fenotipo de dermatitis atópica, no parece ser un factor causal, pero puede ser un factor contribuyente en un subgrupo de pacientes con enfermedad grave¹.

EPIDEMIOLOGÍA.

La dermatitis atópica afecta aproximadamente del 5 al 20 por ciento de los niños en todo el mundo⁴. En los Estados Unidos, la prevalencia es aproximadamente del 11 al 15 por ciento^{5,6}. Los datos sobre la prevalencia de la dermatitis atópica en adultos son limitados y en la mayoría de los casos se basan en información de cuestionarios autoadministrados.

En la gran mayoría de los casos, la dermatitis atópica comienza antes de los cinco años y los datos de prevalencia en niños muestran una ligera preponderancia de mujeres a hombres (1,3 a 1)¹². La dermatitis atópica persistente puede estar presente en aproximadamente el 50 por ciento de los pacientes diagnosticados con dermatitis atópica durante la infancia¹.

FACTORES DE RIESGO

Aproximadamente el 70 por ciento de los pacientes tienen antecedentes familiares positivos de enfermedades atópicas. Los niños con un padre atópico tienen un riesgo dos o tres veces mayor de desarrollar dermatitis atópica, y el riesgo aumenta de tres a cinco veces si ambos padres son atópicos. Aunque del 30 al 80 por ciento de los pacientes con dermatitis atópica están sensibilizados a ciertos alimentos, el momento de la introducción de alimentos sólidos o las estrategias de evitación de alimentos en mujeres embarazadas o lactantes no parece influir en el riesgo de dermatitis atópica².

No hay evidencia de una asociación entre los patrones dietéticos proinflamatorios y el riesgo de dermatitis atópica

PATOGENESIS

En la patogenia de la dermatitis atópica intervienen una multiplicidad de factores, que incluyen anomalías de la barrera cutánea, defectos en la respuesta inmunitaria innata, respuesta inmunitaria adaptativa sesgada con Th2 y alteración de la flora microbiana residente en la piel.

***Barrera epidérmica** : la epidermis es la primera línea de defensa entre el cuerpo y el medio ambiente. La barrera cutánea evita que los irritantes ambientales, los alérgenos y los microbios ingresen al cuerpo y evita la pérdida excesiva de agua. La función de barrera de la piel se localiza principalmente en el estrato córneo, que consiste en pilas verticales de corneocitos anucleados empaquetados con filamentos de queratina incrustados en una matriz de productos de degradación de la filagrina. Las capas de corneocitos están incrustadas en una matriz extracelular repleta de múltiples bicapas lamelares enriquecidas en ceramidas, colesterol y ácidos grasos libres derivados de los lípidos precursores del cuerpo lamelar secretados³.

La permeabilidad de la epidermis está determinada por interacciones complejas entre queratinocitos diferenciados terminales en la superficie de la piel y grupos de proteínas estructurales, como filagrina, enzimas reguladoras y lípidos. La deficiencia de filagrina es un determinante importante de la función de barrera defectuosa. La epidermis de los pacientes con dermatitis atópica se caracteriza por una función de barrera cutánea alterada genéticamente con una mayor pérdida de agua transepidérmica. Estas anomalías pueden estar presentes al nacer y predecir el desarrollo de dermatitis atópica en el primer año de vida.

***Filagrina:** la filagrina es una proteína que se produce al diferenciar los queratinocitos codificados por el gen *FLG* en el complejo de diferenciación epidérmica 1q21, un grupo de más de 70 genes que codifican proteínas implicadas en la formación de la barrera cutánea y la diferenciación de los epitelios estratificado. Después de su síntesis, la profilagrina sufre una fosforilación extensa, se almacena en gránulos de queratohialina y posteriormente se desfosforila, lo que da como resultado la formación de monómeros de filagrina que tienen propiedades de agregación de filamentos de queratina. Los aminoácidos libres higroscópicos y sus derivados, como el ácido pirrolidona carboxílico y el ácido transurocánico, resultantes de la descomposición de la filagrina, son componentes principales del factor humectante natural (NMF). El NMF mantiene la hidratación de la piel y la retención de agua dentro del estrato córneo en condiciones de baja humedad ambiental.

***Genética:** La base genética para la dermatitis atópica, con tasas de concordancia del 80 por ciento para los gemelos monocigóticos en comparación con el 20 por ciento para los gemelos dicigóticos. Los estudios de ligamiento y los metanálisis han implicado loci asociados con anomalías de la barrera cutánea, en particular los ubicados en el complejo de diferenciación epidérmica en el cromosoma 1q21, que incluyen el gen de la filagrina (*FLG*)⁴

***Mutaciones FLG:** Las mutaciones de pérdida de función en el gen de la filagrina *FLG*, causa la ictiosis vulgaris, el trastorno más común heredado de la queratinización, y están asociados con un fenotipo más grave de ligado al X ictiosis recesiva y paquioniquia congénita. Las mismas mutaciones de *FLG* son factores de riesgo importantes para la dermatitis atópica y otras enfermedades alérgicas y de la piel, como la dermatitis de contacto irritante, el asma y la alergia alimentaria.

***SPINK5:** El gen *SPINK5* codifica el inhibidor de proteasa linfopitelial Kazal-tipo 5 inhibidor de serina proteasa LEKTI que participa en la profilagrina en el procesamiento de filagrina. LEKTI1 es deficiente en el síndrome de Netherton, un trastorno autosómico recesivo raro caracterizado por una dermatitis atópica grave y una anomalía específica del tallo del cabello.

***Respuesta Inmune Innata :** el sistema inmune innato es el mecanismo de respuesta rápida de primera línea para prevenir invasiones microbianas. Consta de cuatro componentes principales: la barrera física (estrato córneo y uniones intercelulares); péptidos antimicrobianos (AMP), citocinas y quimiocinas; células presentadoras de antígenos, queratinocitos, mastocitos y PMN; y la flora microbiana normal residente en la piel. La exposición a microorganismos a través de una barrera física defectuosa o lesionada inicia una respuesta inmune rápida e innata que previene una mayor invasión y replicación microbiana. Los queratinocitos y las células presentadoras de antígenos de la piel expresan una serie de receptores inmunes innatos llamados receptores de reconocimiento de patrones, que incluyen receptores de tipo toll (TLR). La estimulación de los TLR por daño tisular o microorganismos conduce a la liberación de una amplia gama de mediadores inflamatorios, incluidos AMP, citocinas y quimiocinas, y mejora la fuerza de las uniones estrechas para limitar aún más la penetración de alérgenos y microorganismos. Una función adicional de los TLR es inducir la maduración de las células dendríticas, lo que determina el carácter y la magnitud de la respuesta inmune adaptativa. Se ha encontrado que los pacientes con dermatitis atópica tienen una función de TLR2 y TLR9 reducida. Un defecto en este proceso de reparación de la barrera epidérmica inmunomediado innato puede provocar una alteración del microbioma cutáneo y una inflamación más grave, como se observa en pacientes con dermatitis atópica colonizados por *Staphylococcus aureus*.

***Respuesta inmune adaptativa :** La penetración de alérgenos a través de una barrera cutánea deteriorada da como resultado un medio de tipo Th2 es el vínculo crítico entre el defecto de la barrera primaria en pacientes con dermatitis atópica y polarización Th2⁵.

El inicio agudo de las lesiones de la dermatitis atópica se caracteriza por un aumento de la expresión de las citocinas Th2, Th22 y Th17. Las citocinas Th2 y Th22 (IL-4, IL-13, IL-31 e IL-22) parecen modular la función de barrera epidérmica al suprimir la expresión de genes terminales de diferenciación de queratinocitos (p. Ej., *FLG*, loricrina, involucrina), inhibiendo la producción de AMP y promoción de la hiperplasia epidérmica.

***Linfopoyetina del estroma tímico:** La linfopoyetina del estroma tímico (TSLP) es una citocina similar a IL-7 altamente expresada en las células epiteliales en las superficies de barrera (p. Ej., Piel, intestino, pulmón); TSLP promueve el desarrollo de células T colaboradoras vírgenes en células Th2 inflamatorias y puede ser un factor crítico que vincule la función de barrera defectuosa con las respuestas Th2 a la exposición epicutánea a alérgenos.

PATOLOGÍA.

Histológicamente, la dermatitis atópica se caracteriza por cambios epidérmicos, incluida la espongiosis (edema epidérmico), con grados variables de acantosis e hiperqueratosis, acompañados de un infiltrado linfocítico en la dermis. En la fase aguda, el cuadro histológico está dominado por la espongiosis, un edema epidérmico intercelular que conduce al estiramiento y eventual ruptura de las uniones intercelulares, con formación de vesículas⁶.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Características comunes: la piel seca y el prurito severo son los signos cardinales de la dermatitis atópica. Sin embargo, la presentación clínica es muy variable, según la edad del paciente y la actividad de la enfermedad. El eccema agudo se caracteriza por pápulas y vesículas eritematosas intensamente pruriginosas con exudación y costras, mientras que las lesiones subagudas o crónicas se presentan como pápulas eritematosas secas, escamosas o excoriadas. Es posible que con el tiempo se desarrolle un engrosamiento de la piel por rascado crónico (liquenificación) y fisuras. En muchos pacientes, pueden presentarse lesiones en diferentes estadios al mismo tiempo. La mayoría de los pacientes con dermatitis atópica tienen una hiperreactividad cutánea a diversos estímulos ambientales, incluida la exposición a alérgenos alimentarios e inhalantes, irritantes, cambios en el entorno físico (incluida la contaminación, humedad, etc.), infección microbiana y estrés⁷.

La dermatitis atópica ocurre en el primer año de vida en el 60 por ciento de los casos y a la edad de cinco años en casi el 85 por ciento de los casos. La presentación clínica a distintas edades se describe a continuación:

*En bebés y niños pequeños (0-2 años): Se presenta con lesiones pruriginosas, rojas, escamosas y con costras en las superficies extensoras y las mejillas o el cuero cabelludo. Por lo general, se respeta el área del pañal. Las lesiones agudas pueden incluir vesículas y puede haber exudados serosos y costras en casos graves.

*En niños mayores y adolescentes (2-16 años): Menor exudación y a menudo muestra placas liquenificadas en una distribución flexural, especialmente de las fosas antecubital y poplitea, cara volar de las muñecas, tobillos y cuello]. Los lados del cuello pueden mostrar una pigmentación reticulada, el llamado "cuello sucio atópico".

*En los adultos, la dermatitis atópica está considerablemente más localizada y liquenificada. Las áreas involucradas son en la mayoría de los casos las flexiones de la piel. Con menos frecuencia, la dermatitis puede afectar la cara, el cuello, o manos.

*En todos los grupos de edad, cualquier área del cuerpo puede verse afectada en casos graves, aunque es poco común ver lesiones en el área axilar, glútea o inguinal; las lesiones en estos lugares deben impulsar la consideración de otros diagnósticos como psoriasis, dermatitis alérgica de contacto o dermatitis seborreica. Hasta el 80 por ciento de los pacientes con dermatitis atópica tienen niveles elevados de IgE sérica, a menudo con eosinofilia. El nivel de IgE tiende a variar con la gravedad de la enfermedad, aunque algunos pacientes con enfermedad grave tienen valores normales de IgE.

****Características asociadas :** los pacientes pueden presentar una variedad de hallazgos cutáneos, los llamados estigmas atópicos, que incluyen palidez centrorfacial, dermatografismo blanco, queratosis pilaris, hiperlinealidad palmar, pitiriasis alba, oscurecimiento periorbitario y pliegues infraorbitarios de Dennie-Morgan, adelgazamiento o ausencia de la porción lateral de las cejas (signo de Hertoghe), fisuras infraauriculares y retroauriculares y eccema del pezón⁸.

***Variantes clínicas:** Pueden ser la única manifestación de dermatitis atópica u ocurrir en asociación con las manifestaciones clásicas relacionadas con la edad. Las variantes regionales incluyen:

-Eccema atópico de la mano: el eccema atópico de la mano generalmente afecta las zona volar y el dorso de las manos. Es más común en adultos con antecedentes de dermatitis atópica que ya no tienen dermatitis en áreas típicas (p. Ej., Flexión), especialmente en aquellos que están expuestos a entornos de "trabajo húmedo".

-Eccema palpebral: Característica común de la dermatitis atópica y, en algunos pacientes, puede ser la única manifestación. A menudo se asocia con liquenificación y presencia de líneas Dennie-Morgan.

*Queilitis atópica: el eccema labial o "queilitis seca" es una manifestación común de la dermatitis atópica, caracterizada por sequedad, descamación y fisuras de los labios.

Evolución clínica y complicaciones : la dermatitis atópica sigue un curso recurrente crónico durante meses o años. Los pacientes con enfermedad leve pueden experimentar brotes intermitentes con remisión espontánea, pero los pacientes con dermatitis moderada a grave rara vez desaparecen sin tratamiento. La mayoría de los pacientes desaparecen del eccema al final de la niñez, pero la enfermedad puede persistir hasta la adolescencia y la edad adulta en una proporción variable de casos. Los pacientes con dermatitis atópica están predispuestos al desarrollo de infecciones cutáneas bacterianas y virales. Debido a que *S. aureus* coloniza casi el 100% de los pacientes, la impetiginización de las lesiones de la dermatitis atópica es frecuente y se asocia con la exacerbación de la enfermedad. Sin embargo, la infección por *S. aureus* resistente a la meticilina adquirida en la comunidad es poco común entre los niños con dermatitis atópica. El eccema herpético, también llamado erupción variceliforme de Kaposi, es la rápida diseminación de una infección viral por herpes simple en la piel afectada de pacientes con dermatitis atópica. El eccema herpético es una complicación poco frecuente, que se presenta en menos del 3% de los pacientes con dermatitis atópica y, en ocasiones, puede ser recurrente. El eccema grave, los niveles elevados de IgE sérica y los antecedentes de alergia alimentaria o asma parecen ser factores predisponentes⁹.

COMORBILIDADES

***Rinitis alérgica, asma y alergia alimentaria:** los pacientes con dermatitis atópica y una predisposición genética a producir IgE después de la exposición a alérgenos pueden desarrollar una secuencia típica de dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma y alergia alimentaria a determinadas edades (la "marcha atópica").

Se ha planteado la hipótesis de que la sensibilización epicutánea a los alérgenos puede ocurrir en la vida temprana de los niños con dermatitis atópica debido a la barrera cutánea defectuosa, lo que aumenta el riesgo de otras formas de enfermedad alérgica durante la infancia.

Los pacientes con dermatitis atópica también tienen un mayor riesgo de urticaria/anafilaxia inducida por alimentos. La exposición ambiental a los alérgenos alimentarios a través de una barrera cutánea deteriorada es una ruta plausible para la sensibilización alimentaria y la alergia. La tasa real de alergia alimentaria confirmada es muy poca. Por tanto, la IgE sérica no debe utilizarse para el diagnóstico de alergia alimentaria en ausencia de reacciones clínicas a la ingestión de un determinado alimento.¹⁰

***Ictiosis vulgar:** Aproximadamente del 10 al 30 por ciento de los pacientes con dermatitis atópica tienen ictiosis vulgar. Palmas hiperlineales y queratosis pilaris suelen estar presentes en pacientes con dermatitis atópica e ictiosis vulgar.

***Enfermedades de los ojos:** Incluyen queratoconjuntivitis atópica (AKC) y queratoconjuntivitis vernal (VKC). La AKC es una enfermedad ocular alérgica crónica que se presenta con mayor frecuencia en adultos con antecedentes de dermatitis atópica. La VKC ocurre con mayor frecuencia en niños que viven en climas subtropicales cálidos y secos. Picazón, ardor, lagrimeo y secreción en los ojos son síntomas comunes. Sus complicaciones incluyen queratocono, queratitis infecciosa y blefaritis.

***Obesidad y síndrome metabólico:** la asociación entre la dermatitis atópica y la obesidad en niños y adultos es controvertida. Los niños con dermatitis atópica era más probable que los controles de tener un índice de masa corporal (IMC) en el percentil 97 o superior y una circunferencia de la cintura en el percentil 85 o superior. Además, la dermatitis atópica se asoció con un percentil más alto de presión arterial sistólica y diastólica independiente de la edad, el sexo y los antecedentes familiares de hipertensión. Los mecanismos subyacentes a esta asociación se desconocen en gran medida.

***Enfermedad cardiovascular:** Los pacientes con dermatitis atópica, y en particular aquellos con enfermedad grave (según la definición del tratamiento con inmunosupresores sistémicos, fototerapia o derivación a un especialista), tienen un mayor riesgo de enfermedad Cardiovascular, incluido el infarto de miocardio¹¹.

***Anemia:** Los niños con antecedentes de trastornos atópicos, incluidos eccema, asma, fiebre del heno o alimentos alergia, tienen un mayor riesgo de anemia. Se desconoce si la anemia en niños atópicos está relacionada con inflamación crónica o desnutrición secundaria a restricciones dietéticas en pacientes con sospecha de alergias alimentarias.

***Trastornos psiquiátricos:** Hoy día, existe una creciente evidencia de que varios trastornos y síntomas psiquiátricos, incluido el funcionamiento psicosocial deficiente, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, la depresión y los trastornos de ansiedad, son más comunes entre los adultos y los niños con dermatitis atópica que entre la población general. Esta asociación puede verse influida por la gravedad de la enfermedad percibida y otros factores que afectan negativamente la calidad de vida, como la pérdida de sueño, el prurito incapacitante y la vergüenza social.

Por esto, es necesario enfatizar la necesidad de un enfoque multidisciplinario para el tratamiento de la dermatitis atópica que incluya educación del paciente / padres y apoyo psicológico y conductual. Los médicos que tratan la dermatitis atópica deben estar atentos a los síntomas depresivos, especialmente en pacientes con enfermedad grave que pueden necesitar derivación psiquiátrica.

RIESGO DE CÁNCER¹².

La asociación de la dermatitis atópica con el cáncer de piel y los cánceres internos es controvertida. Entre los pacientes con dermatitis atópica, hay una tasa de incidencia más alta de carcinomas de queratinocitos, y cánceres de riñón, sistema nervioso central y páncreas. Debido a la heterogeneidad metodológica y de calidad entre los estudios hasta el momento realizados y la variación en la definición de dermatitis atópica, no se pueden sacar conclusiones firmes sobre estas asociaciones. Además, no se puede excluir el sesgo de detección, debido a una mayor vigilancia médica de los pacientes con dermatitis atópica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de dermatitis atópica es clínico y se basa en la historia, la morfología y la distribución de las lesiones cutáneas y los signos clínicos asociados. El grupo de trabajo del Reino Unido sobre dermatitis atópica publicó criterios para el diagnóstico de la dermatitis atópica que incluyen uno obligatorio y cinco criterios principales¹³:

- 1) Evidencia de piel pruriginosa, incluido el informe de un padre de que un niño se frota o se rasca. Además de la picazón en la piel, se necesitan tres o más de los siguientes para hacer el diagnóstico:
 - a) Historial de arrugas en la piel involucradas. Estos incluyen fosas antecubitales, fosas poplíteas, cuello, áreas alrededor de los ojos, frente de los tobillos.
 - b) Antecedentes de asma o fiebre del heno (o antecedentes de enfermedad atópica en un familiar de primer grado para niños menores de 4 años).
 - c) La presencia de piel generalmente seca durante el último año.
 - d) Síntomas que comienzan en un niño antes de los dos años. Este criterio no se utiliza para realizar el diagnóstico en un niño menor de cuatro años.
 - e) Dermatitis visible que involucra superficies de flexión. Para los niños menores de cuatro años, este criterio se cumple con una dermatitis que afecta las mejillas o la frente y la parte externa de las extremidades.

El análisis del grupo de trabajo del Reino Unido excluyó los criterios de alergia propuestos originalmente por Hanifin y Rajka¹⁴.

La biopsia de piel y las pruebas de laboratorio, incluidos los niveles de IgE, no se utilizan de forma rutinaria en la evaluación de pacientes con sospecha de dermatitis atópica y no se recomiendan. Sin embargo, en pacientes seleccionados, el examen histológico de una biopsia de piel u otras pruebas de laboratorio (p. Ej., IgE sérica, preparación de hidróxido de potasio, pruebas de parche, pruebas genéticas) pueden ser útiles para descartar otras afecciones de la piel.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

-Dermatitis de contacto alérgica o irritante: la dermatitis de contacto alérgica o irritante puede ser difícil de diferenciar de la dermatitis atópica. Además, la dermatitis alérgica de contacto puede coexistir con la dermatitis atópica. La localización de la dermatitis en un área específica de la piel, el historial de exposición a irritantes o sensibilizadores potenciales y una positividad relevante en la prueba del parche sugieren el diagnóstico de dermatitis de contacto¹⁵.

-Dermatitis seborreica : Es el diagnóstico diferencial más común en lactantes. Las dos condiciones también pueden coexistir. La presencia de parches cutáneos eritematosos de color rojo salmón con escamas grasosas, afectación del cuero cabelludo y poco o ningún prurito apoyan el diagnóstico de dermatitis seborreica.

-Psoriasis: La psoriasis a menudo afecta el área del pañal, con parches eritematosos bien delimitados con escamas pequeñas.

-Sarna : la sarna puede presentarse como una erupción difusa que imita la dermatitis atópica. La afectación de los pliegues cutáneos (y, en los lactantes, de la zona del pañal) y la presencia de vesículas y pústulas en las palmas y plantas, sugieren el diagnóstico de sarna. La demostración de ácaros o huevos mediante raspado de piel, dermatoscopia o prueba de cinta adhesiva puede confirmar el diagnóstico.

Las afecciones menos comunes que pueden confundirse con la dermatitis atópica incluyen: Reacciones a medicamentos, Inmunodeficiencias primarias, incluido el síndrome de Wiskott-Aldrich y síndrome de hiperinmunoglobulina E, Deficiencias nutricionales, acrodermatitis enteropática, Síndrome de Netherton, Linfoma cutáneo de células T¹⁶.

EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD

Para el tratamiento del paciente individual, es importante que los médicos evalúen la extensión y las características de la erupción (p. Ej., Presencia de eritema, excoriaciones, supuración, liquenificación, signos clínicos de sobreinfección bacteriana) y hagan preguntas generales sobre picazón, sueño, impacto sobre las actividades diarias y la persistencia de la enfermedad. Se han probado varias escalas de gravedad de la enfermedad (p. Ej., El índice de puntuación de dermatitis atópica [SCORAD], el índice de área y gravedad del eccema [EASI] y la medida de eccema orientada al paciente [POEM]) y escalas de medición de la calidad de vida del paciente y validados para su uso en ensayos clínicos, pero no se utilizan habitualmente en la práctica clínica. El índice SCORAD fue diseñado y aprobado por la European Task Force on Atopic Dermatitis en 1993 como una herramienta sencilla para la valoración de la gravedad de la enfermedad. Incluye¹⁷:

El Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención del Reino Unido ha propuesto una guía para la evaluación visual de la gravedad del eccema que también incluye el impacto de la enfermedad en la calidad de vida y el bienestar psicosocial¹⁸:

Leve: áreas de piel seca, picazón poco frecuente (con o sin pequeñas áreas de enrojecimiento); poco impacto en las actividades diarias, el sueño y el bienestar psicosocial

Moderado: áreas de piel seca, picazón frecuente, enrojecimiento (con o sin excoriación y engrosamiento cutáneo localizado); impacto moderado en las actividades diarias y el bienestar psicosocial, sueño perturbado con frecuencia

Severo: áreas generalizadas de piel seca, picazón incesante, enrojecimiento (con o sin excoriación, engrosamiento extenso de la piel, sangrado, supuración, agrietamiento y alteración de la pigmentación); limitación severa de las actividades diarias y el funcionamiento psicosocial, pérdida de sueño durante la noche.

ENFOQUE GENERAL DE TRATAMIENTO

El manejo óptimo de la dermatitis atópica requiere un enfoque múltiple que implica la eliminación de los factores agravantes, la restauración de la función de barrera cutánea y la hidratación de la piel, educación del paciente y tratamiento farmacológico de la inflamación cutánea¹⁹.

Educación del paciente: Es un componente importante de la gestión de la dermatitis atópica. Los niños y sus padres o cuidadores pueden beneficiarse de la educación estructurada proporcionada por el equipo médico. , con estas intervenciones, la disminución de la gravedad total de la puntuación de la puntuación de la dermatitis atópica (SCORAD) fue mayor, así como la mejora significativa en la evaluación subjetiva de la gravedad, el comportamiento de picazón y el afrontamiento emocional.

Eliminación de factores agravantes: Los factores agravantes de la dermatitis atópica que alteran una barrera epidérmica ya anormal incluyen baños excesivos sin hidratación posterior, ambientes con poca humedad, estrés emocional, xerosis (piel seca), sobrecalentamiento de la piel y exposición a disolventes y detergentes. Evitar estas situaciones es útil tanto para los brotes agudos como para el tratamiento a largo plazo. Dado que los individuos atópicos tienden a responder más fácilmente a los estímulos pruriginosos, se debe evitar cualquier cosa que tienda a inducir prurito en un individuo. Evitar factores desencadenantes como el calor y la baja humedad, tratar infecciones de la piel como *Staphylococcus aureus* y herpes simplex, uso de antihistamínicos para la sedación y el control de la urticaria, y manejar el estrés y la ansiedad.

Aeroalergenos y alérgenos alimentarios: Aunque muchos pacientes con dermatitis atópica están sensibilizados a los ácaros del polvo doméstico, la reducción de los antígenos de los ácaros del polvo doméstico en el entorno del paciente con dermatitis atópica no parece ser útil para el control de la enfermedad. Aproximadamente el 50% de los niños con dermatitis atópica pueden tener pruebas cutáneas positivas o inmunoglobulina E (IgE) específica para uno o más alérgenos alimentarios (en particular, leche de vaca, huevo, trigo y maní), la sensibilización a los alimentos es clínicamente irrelevante en la mayoría de los casos. Casos.

Alérgenos de contacto: Las personas atópicas tienen un mayor riesgo de desarrollar dermatitis alérgica de contacto al níquel, así como a muchos componentes de los tratamientos tópicos (Ej., Fragancias, conservantes, neomicina) ²⁰

Uso de emolientes y humectantes: la hidratación de la piel es un componente clave del tratamiento general de los pacientes con dermatitis atópica. Para mantener la hidratación de la piel, los emolientes deben aplicarse al menos dos veces al día e inmediatamente después de bañarse o lavarse las manos. Se prefieren las cremas espesas, que tienen un bajo contenido de agua, o los ungüentos, que tienen cero contenido de agua, ya que protegen mejor contra la xerosis, pero algunos pacientes pueden quejarse de que son grasosas. Dado que la piel atópica es deficiente en lípidos del estrato córneo (especialmente ceramida) y "factor humectante natural", los humectantes que contienen esos ingredientes pueden ser beneficiosos. Los emolientes se aplican mejor inmediatamente después del baño, cuando la piel está bien hidratada²¹.

Frecuencia de los baños: baños o duchas tibias con limpiadores suaves o sin jabón deben formar parte del cuidado rutinario de la piel de los pacientes con dermatitis atópica. La mayoría de los expertos recomiendan un baño hidratante seguido de la aplicación inmediata de un emoliente. El baño frecuente se asocia con una mayor disminución de la puntuación SCORAD desde el inicio en comparación con los baños poco frecuentes.

PRÚRITO.

Para el tratamiento del prurito atópico requiere un enfoque múltiple que aborde los múltiples factores implicados en su patogenia. Éstas incluyen: ruptura de la barrera cutánea, respuesta inmune aberrante tipo 2, con aumento de la producción de IgE, eosinofilia, activación de mastocitos y sobreexpresión de citocinas Th2, mediadores del prurito, como histamina, factor de crecimiento nervioso (NGF), sustancia P (SP), proteasas y citocinas / quimiocinas (p. Ej., Linfopoyetina del estroma tímico, interleucina [IL] 2, IL-4, IL-13, e IL-31)²²

Intervenciones no farmacológicas : la hidratación e hidratación óptimas de la piel y el tratamiento con terapia antiinflamatoria tópica son la piedra angular del control del prurito atópico.

Los tratamientos tópicos: La terapia anti-inflamatoria tópica con corticosteroides tópicos o inhibidores tópicos de la calcineurina es eficaz en el control de prurito.

Fototerapia: En pacientes con prurito difuso que no se controla con terapia tópica sola, la fototerapia ultravioleta B de banda estrecha (NBUVB) o ultravioleta A1 (UVA1) son opciones terapéuticas. El mecanismo de acción implica una producción reducida de histamina a partir de mastocitos y basófilos. Además, como la luz ultravioleta A (UVA) penetra más profundamente en la piel, en comparación con la luz ultravioleta B (UVB), también puede causar daño a las células de Schwann y perineurales, lo que resulta en una disminución de la sensibilidad al prurito.

Los antihistamínicos orales se utilizan ampliamente como un complemento terapéutico en pacientes con dermatitis atópica para aliviar el prurito. Los antihistamínicos sedantes de primera generación pueden ser beneficiosos para pacientes con trastornos del sueño secundarios a prurito, aunque no se han determinado las dosis óptimas ni la duración del tratamiento. La eficacia de los antihistamínicos H1 menos sedantes de segunda generación, como fexofenadina , cetirizina o loratadina , como complemento del tratamiento tópico en adultos y niños con dermatitis atópica debe limitarse a pacientes con síntomas concurrentes de urticaria o rinitis alérgica.

Ciclosporina : La ciclosporina puede ser especialmente útil para el control rápido del prurito asociado con la dermatitis atópica. Sin embargo, la recurrencia es común al suspender el tratamiento.

Dupilumab: Un anticuerpo monoclonal completamente humano que inhibe la IL-4 y la IL-13, mejora rápida y sustancialmente el prurito atópico, incluso en pacientes con una respuesta cutánea insatisfactoria²³.

ENFERMEDAD LEVE O MODERADA

Tratamiento inicial: los corticosteroides y emolientes de aplicación tópica son la base del tratamiento para la dermatitis atópica. La elección de la potencia de los corticosteroides debe basarse en la edad del paciente, el área corporal afectada y el grado de inflamación de la piel. Los inhibidores tópicos de la calcineurina pueden ser una alternativa a los corticosteroides tópicos, en particular para el tratamiento de la cara, incluidos los párpados, el cuello y los pliegues de la piel.

Corticosteroides tópicos: para pacientes con dermatitis atópica leve, emplear esteroides de baja potencia en crema o ungüento, se aplican una o dos veces al día durante dos a cuatro semanas. Los emolientes deben usarse abundantemente varias veces al día junto con corticosteroides tópicos, estos se pueden aplicar antes o después de los corticosteroides tópicos. Los pliegues de la piel y la cara son áreas de alto riesgo de atrofia con los corticosteroides. La terapia inicial en estas áreas debe comenzar con un esteroide de baja potencia. La terapia de mantenimiento que incluye el uso intermitente de un corticosteroide tópico o un inhibidor tópico de la calcineurina puede ayudar a prevenir la recaída. **Eficacia y efectos adversos:** El uso prolongado de corticosteroides tópicos, especialmente preparaciones de alta o súper alta potencia, en áreas grandes del cuerpo puede provocar supresión suprarrenal. Otros efectos adversos incluyen adelgazamiento de la piel, telangiectasias, foliculitis y dermatitis de contacto²⁴.

Inhibidores de la calcineurina tópicos: Son agentes inmunomoduladores no esteroideos que, a diferencia de los corticosteroides tópicos, no causan atrofia de la piel u otros efectos adversos de corticosteroides. Pueden utilizarse como una alternativa a los corticosteroides tópicos para el tratamiento de la dermatitis atópica leve a moderada que afecta la cara, incluidos los párpados, el cuello y los pliegues cutáneos. La pomada de tacrolimus y la crema de pimecrolimus se aplican dos veces al día.

Eficacia y efectos secundarios menores : el tacrolimus tópico generalmente se reconoce como igual en potencia a esteroides de potencia media, y deben considerarse una terapia de segunda línea. El tacrolimus tópico causa alteraciones en las células dendríticas presentadoras de antígenos epidérmicos que pueden dar lugar a una disminución de la respuesta inmunológica a los antígenos. El pimecrolimus al 1% es un inhibidor de la calcineurina, como el tacrolimus, que se desarrolló específicamente para tratar afecciones inflamatorias de la piel. Aunque es menos eficaz que el tacrolimus tópico, no parece tener efectos inmunarios sistémicos. Los efectos adversos más frecuentes son ardor, eritema y prurito transitorios²⁵.

Problemas de seguridad a largo plazo: En 2005, la FDA emitió advertencias sobre un posible vínculo entre los inhibidores tópicos de la calcineurina y el cáncer: mayor riesgo de linfoma y cánceres de piel con la exposición tópica u oral a inhibidores de la calcineurina.

Evaluación de la adherencia al tratamiento tópico : la mala adherencia a las terapias tópicas prescritas es una de las principales causas de exacerbación de la dermatitis atópica. Por lo tanto, evaluar la adherencia del paciente a la terapia tópica es fundamental al evaluar la respuesta al tratamiento inicial y la necesidad de terapia adicional. Si bien la "fobia a los esteroides" que da como resultado un uso insuficiente de los corticosteroides tópicos prescritos es una causa común de fracaso del tratamiento, el uso de cantidades inadecuadas de emolientes debe considerarse como un obstáculo adicional para el éxito del tratamiento²⁶.

Los brotes de dermatitis atópica que ocurren durante el tratamiento intermitente pueden tratarse reanudando el uso continuo de corticosteroides tópicos o inhibidores de la calcineurina que hayan sido eficaces para el paciente en el pasado. Se recomiendan estrategias similares para la terapia proactiva en múltiples guías nacionales e internacionales para el tratamiento de la dermatitis atópica

Tratamiento de las exacerbaciones agudas : en adolescentes y adultos, una exacerbación aguda de la dermatitis atópica crónica a veces puede interrumpirse con un ciclo corto de glucocorticoides sistémicos (p. Ej., Prednisona 40 a 60 mg / día durante tres a cuatro días, luego 20 a 30 mg / día durante tres o cuatro días). Para evitar el brote de rebote, se debe reanudar la terapia tópica mientras se disminuyen los glucocorticoides sistémicos.

ENFERMEDAD MODERADA A GRAVE

Los pacientes con enfermedad persistente de moderada a grave a pesar de la terapia tópica óptima pueden requerir fototerapia o terapia inmunomoduladora sistémica para lograr un control adecuado de la enfermedad. La fototerapia **no** es adecuada para bebés y niños pequeños. En niños mayores y adolescentes con dermatitis atópica no controlada con terapias tópicas, la fototerapia NBUBV puede ser una opción terapéutica, si está disponible. **Terapias sistémicas:** Dupilumab es el tratamiento más eficaz para lograr una reducción del 75% en la puntuación del índice de área y gravedad del eccema (EASI-75) y mejorar la Puntuación de la Medida de eccema orientada al paciente (POEM) durante el seguimiento a corto plazo en comparación con placebo²⁷.

***Ciclosporina :** la ciclosporina oral es una opción de tratamiento a corto plazo para pacientes con dermatitis atópica moderada a grave. La ciclosporina generalmente se administra en una dosis de 3 a 5 mg / kg por día en dos dosis divididas durante cuatro a ocho semanas o más, hasta que se note una mejoría. Luego, la dosis se reduce a la dosis mínima efectiva y se mantiene hasta que se logra una mejoría estable. Después de la retirada de ciclosporina, se puede continuar el tratamiento con corticosteroides tópicos y emolientes. **No** recomendable en lactantes y niños pequeños con dermatitis atópica. En niños mayores y adolescentes, el uso de ciclosporina debe reservarse para los casos más graves que no respondieron al tratamiento tópico óptimo y donde existe un impacto negativo significativo en la calidad de vida.

***Metotrexato** : En adultos y adolescentes, el metotrexato generalmente se administra en una sola dosis semanal de 7.5 a 25 mg en combinación con un suplemento diario de ácido fólico 1 mg para reducir el riesgo de varias toxicidades comunes del metotrexato. El metotrexato tiene un inicio de acción lento y es posible que no se observe beneficio en los primeros meses de tratamiento.

***Omalizumab:** Anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humanizada G1 (IgG1) recombinante que se une a la IgE con alta afinidad y está aprobado para el tratamiento del asma moderada a grave que no se controla adecuadamente con corticosteroides inhalados en niños de seis años o más con niveles de IgE de hasta 1500 unidades/mL. Los estudios limitados de omalizumab para la EA han proporcionado resultados contradictorios. Un pequeño ensayo aleatorizado previo que incluyó a ocho niños con EA grave y refractaria mostró que el omalizumab administrado en una dosis de 150 a 375 mg cada dos a cuatro semanas no fue más eficaz que el placebo para mejorar los síntomas clínicos de la EA, medido con SCORAD. a pesar de una marcada reducción en los niveles sanguíneos de marcadores inflamatorios IgE y Th2. El mecanismo de acción de omalizumab en la atopia es multifactorial y se traduce en una inmunomodulación global. En primer lugar disminuye la IgE y la degranulación de los mastocitos y los macrófagos, así como una gran cantidad de mediadores de la inflamación implicados en la DA (IL-13, IL-5, IL-8, TFN- α , leucotrienos, prostaglandinas). Además bloquea la cascada de eventos TH2, punto clave en la fisiopatología de la atopia. Por último, y no menos importante, destaca que los anticuerpos anti-IgE inhiben el proceso de presentación de antígenos. Todo lo anterior se traduce en un bloqueo, tanto de la sensibilización como de la fase efectora, lo que supone un enfoque terapéutico novedoso.

La utilidad real de omalizumab en la DA plantea algunos problemas. En primer lugar, la IgE no es el único factor etiopatogénico de esta enfermedad. Por otro lado, la mayoría de los pacientes atópicos tienen niveles de IgE elevados, muy por encima del límite recomendado en el tratamiento del asma (700 UI/ml), por lo que cabe preguntarse si sería adecuado dar una dosis mayor de omalizumab a estos pacientes. Algunos estudios han señalado esta posibilidad, pero el principal problema sería un posible mayor riesgo de anafilaxia.²⁸

EXPERIENCIA CON OMALIZUMAB EN EL SERVICIO DE ALERGIA DEL HOSPITAL REGIONAL LIC ADOLFO LÓPEZ MATEOS

Posterior a la aprobación inicial en 2003 por la FDA, del anticuerpo monoclonal anti IgE, su distribución a nivel mundial fue muy pronta debido al gran éxito alcanzado en pacientes con Asma de difícil control y Urticaria Crónica.. La llegada a México de Omalizumab, fue aproximadamente en el año 2011; siendo el Hospital regional “Lic Adolfo López Mateos” del ISSSTE, uno de los pioneros en la aplicación de terapia biológica con Omalizumab, ya que ha sido de los pocos centros a nivel nacional que desde la aprobación oficial para su uso en México, se ha mantenido ofreciendo esta opción de tratamiento a sus asegurados. La clínica de Asma de difícil control, es el enfoque que toma la consulta del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica los días Jueves, en el que se centra la atención a pacientes (principalmente con Diagnóstico de Asma de difícil control, de ahí el nombre) que requieren por la gravedad de la enfermedad de base que padecen, la administración de algún biológico destinado al manejo integral de sus síntomas y mejoría en la calidad de vida²⁹.

La mayoría de los pacientes de este grupo, emplean el anticuerpo monoclonal humanizado Omalizumab (Xolair ®), ya sea para tratar Asma grave, o Urticaria Crónica. Al día de hoy, con un total de 123 pacientes divididos en grupos semanales. Hay un grupo reducido de estos pacientes (12), en quienes además de tener algún padecimiento alérgico de base (Asma, Rinitis), presentan datos clínicos de Dermatitis Atópica severa, que no suele responder al tratamiento habitual, por lo que, a pesar de ser un tratamiento Off-label para la dermatitis atópica severa, se ofrece como alternativa, ya que en el Instituto, no se cuenta con algún otra terapia biológica dirigida para este grupo de pacientes. Previo al ingreso por dermatitis atópica severa, TODOS los pacientes, firman un consentimiento informado en el cual aceptan que el Omalizumab es un tratamiento off-label específicamente para la Dermatitis Atópica Severa. La dosis de Omalizumab ha sido establecida por el fabricante (independientemente el diagnóstico por el que se indique). Para ello, se toma en consideración los niveles séricos en UI/ml de IgE en suero, y el peso en kilogramos del paciente.

JUSTIFICACIÓN

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria, crónica y recidivante de la piel, que afecta fundamentalmente en la edad infantil, pero puede aparecer a cualquier edad y que en ocasiones cuando ésta es severa, afecta considerablemente la calidad de vida de quien la padece. Hasta la fecha, no hay un tratamiento específico curativo para los pacientes que presentan dermatitis atópica severa; las terapias actuales suelen constar de manejos inmunosupresores, y pueden estar asociadas con efectos secundarios a corto y largo plazo. Existe una creciente evidencia in vitro y en modelos murinos del papel de la IgE en la inmunopatogénesis del eccema atópico. Por lo que es un área de oportunidad que permitirá a futuro estudios con grandes grupos de pacientes. Valorar el tratamiento anti-IgE (omalizumab) es de utilidad en el manejo de la Dermatitis Atópica Severa.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Dermatitis Atópica es una de las dermatosis más frecuentes y afecta al 7,7% de los niños de 6 a 7 años y al 7,3% de los adolescentes de 13 a 14 años en todo el mundo. En la mayoría de los casos graves de Dermatitis Atópica, los inmunosupresores sistémicos han sido empleados (incluyendo ciclosporina, azatioprina sódica y metotrexato sódico).

Sin embargo, la evidencia publicada en la niñez es limitada; la mayoría de los medicamentos no tienen autorización en este grupo de edad, y conllevan efectos adversos graves, mientras que otros agentes biológicos siguen sin estar autorizados para el tratamiento de la dermatitis atópica en niños. La genética, los factores ambientales y el sistema inmunológico interactúan en el complejo mecanismo fisiopatológico de la Dermatitis Atópica. Los niveles más altos de IgE se asocian con una Enfermedad grave y las lesiones con un número considerablemente mayor de células portadoras de IgE; la cual se une al receptor de alta afinidad de IgE en la piel eczematosa³⁰.

La IgE alérgeno específica, unida al receptor de alta afinidad, presenta el alérgeno de manera más eficaz a la célula T, llevando a la activación de las células T y la inflamación cutánea. La liberación de histamina mediada por IgE del mastocito cutáneo también puede agravar el eccema a través del ciclo de comezón-rascado. La dermatitis atópica puede volverse menos impulsada por alérgenos y más autorreactivo con la edad. Principalmente en los pacientes pediátricos, en quienes se encuentra un componente atópico en la dermatitis, hay una participación de IgE más relevante³¹. La IgE fue descubierta en 1967 por Johansson e Ishizaka. La mayoría de las reacciones alérgicas a sustancias inhaladas o digeridas son reacciones de hipersensibilidad tipo I mediadas por la IgE. Desde su descubrimiento en 1967 hasta los años 80 las investigaciones realizadas fueron demostrando la participación de los mastocitos y los basófilos en los procesos inflamatorios asociados a respuestas alérgicas, así como el papel clave de la IgE en la sensibilización a alérgenos. Omalizumab (Xolair; Novartis) es un anticuerpo monoclonal humanizado, diseñado para unirse al receptor de Alta afinidad de la IgE, limitando la degranulación de los mastocitos y de mediadores inflamatorio³²

Con licencia para su uso en niños a partir de los 6 años y adultos, Omalizumab es bien tolerado en pacientes con Asma Grave, Urticaria Crónica Espontánea y Poliposis Nasal³³.

El mecanismo de acción de Omalizumab en la atopia es multifactorial y se traduce en una inmunomodulación global. En primer lugar disminuye la IgE y la degranulación de los mastocitos y los macrófagos, así como una gran cantidad de mediadores de la inflamación implicados en la Dermatitis Atópica (IL-13, IL-5, IL-8, TFN- α , leucotrienos, prostaglandinas). Además bloquea la cascada de eventos TH2, punto clave en la fisiopatología de la atopia. Por último, y no menos importante, destaca que los anticuerpos anti-IgE inhiben el proceso de presentación de antígenos. Todo lo anterior se traduce en un bloqueo, tanto de la sensibilización como de la fase efectora, lo que supone un enfoque terapéutico novedoso, que puede llevar al alivio de los síntomas y mejorar considerablemente la calidad de vida en pacientes con Dermatitis Atópica Severa³⁴.

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la respuesta clínica al tratamiento con anticuerpo monoclonal Anti-IgE (Omalizumab) en pacientes con dermatitis atópica severa

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1.- Valorar la modificación de los niveles de IgE séricos después del tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti IgE en pacientes con Dermatitis Atópica severa.
- 2.- Valorar la modificación de la severidad de la dermatitis atópica mediante la escala de SCORAD posterior al tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti-IgE.
3. -Establecer las características asociadas a los pacientes respondedores contra los pacientes no respondedores a la terapia con un anticuerpo monoclonal anti-IgE.
- 4.- Establecer la correlación entre la escala SCORAD y el valor sérico de IgE.
- 5.- Realizar el Análisis descriptivo de los datos recopilados

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo, prospectivo, intervencionista y analítico.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Tomado en cuenta una población total de 2092 pacientes en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" y un total de 123 pacientes en manejo con Omalizumab en la clínica de Asma de Difícil Control, actualmente hay 12 pacientes con manejo con Omalizumab por Dermatitis Atópica Severa**.

***Cabe aclarar en este punto, que no existe una indicación oficial aceptada para la administración de Omalizumab por esta indicación, por lo que todos los pacientes, han firmado un consentimiento sobre el conocimiento de ser un tratamiento no Aceptado en las indicaciones del Biológico.

DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN

- Expediente Clínico.
- Puntuación SCORAD aplicada.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes del Hospital Regional Lic. Adolfo Lopez Mateos, incluidos en el programa de aplicación de Omalizumab.
- Pacientes con diagnóstico de Dermatitis atópica severa que tengan una puntuación SCORAD mayor de 40 puntos.
- Sin distinción de Sexo.
- Pacientes mayores de 6 años de edad
- Pacientes que acepten participar en el estudio y firmen consentimiento informado (padres o tutor en caso de menores de 18 años).
- Pruebas cutáneas (Prick test) positivas para alergia.
- Niveles de IgE mayores a 30 UI.
- Pacientes con continuidad en el tratamiento con Omalizumab de acuerdo a niveles de IgE y peso.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes menores de 5 años
- Pacientes que no acepte participar en el estudio.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con insuficiencia hepática, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, alergia a Omalizumab.
- Expedientes clínicos en los que se evidencie que no acuden con regularidad a aplicación de tratamiento.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Pacientes que fueron dados de baja del Instituto
- Que haya abandonado el tratamiento.
- Pacientes que en cualquier momento no desearon continuar con el estudio.
- Embarazo posterior a inicio del estudio.

DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Años cumplidos del paciente, referida en el expediente (años)	Cuantitativa	Discreta	Años
Sexo	Características fisiológicas y biológicas que definen entre mujer y hombre obtenidas de la historia clínica del expediente.	Cualitativa	Nominal	a) Hombre b) Mujer
Índice de Masa Corporal	Se calcula en base al peso y talla del paciente	Cualitativa	Discreta	Unidades 20,21, etc.
Antecedentes Familiares de Rinitis Alérgica.	Dentro de la familia algún integrante con Diagnóstico de Rinitis Alérgica	Cualitativa	Nominal	a) Si b) No
Antecedentes Familiares de Asma.	Dentro de la familia algún integrante con Diagnóstico de Asma	Cualitativa	Nominal	a) Si b) No
Antecedentes Familiares de Urticaria.	Dentro de la familia algún integrante con Diagnóstico de Urticaria	Cualitativa	Nominal	a) Si b) No
Antecedentes Familiares de Dermatitis Atópica.	Dentro de la familia algún integrante con Diagnóstico de Dermatitis Atópica	Cualitativa	Nominal	a) Si b) No
Antecedente Personal de Rinitis Alérgica.	Realización de Diagnóstico médico de Rinitis Alérgica	Cualitativa	Nominal	a) Si b) No
-Antecedente Personal de Asma.	Realización de Diagnóstico médico de Asma	Cualitativa	Nominal	a) Si b) No
-Antecedente Personal de Urticaria.	Realización de Diagnóstico médico de Urticaria	Cualitativa	Nominal	a) Si b) No
Edad de Diagnóstico de Dermatitis Atópica	Edad corroborada en el expediente a la cual se diagnosticó Dermatitis Atópica	Cuantitativa	Discreta	Años
Antecedente de Alergia Alimentaria	Realización de Diagnóstico médico de Alergia Alimentaria (Prick)	Cualitativa	Nominal	a) Si b) No

Niveles de IgE sérica	Niveles séricos por laboratorio de IgE	Cuantitativa	Discreta	U/mL
Edad de Inicio de Aplicación de Omalizumab.	Edad corroborada en el expediente a la cual se inició la aplicación de Omalizumab	Cuantitativa	Discreta	Años
Dosis e intervalo de administración del medicamento	Posología a la cual se administrará el medicamento en base a peso y edad (según fabricante)	Cualitativa	Nominal	a) Mensual b) Bimensual
Antecedente de Infecciones Respiratorias o gastrointestinales asociadas a la Dermatitis Atópica.	Antecedente infecciosos asociados a Dermatitis atópica	Cualitativa	Nominal	a) Si b) No
Requerimiento de Hospitalizaciones por cuestiones relacionadas a la Dermatitis Atópica Severa previa a la aplicación de terapia con Omalizumab.	Antecedente de hospitalización asociados a Dermatitis atópica antes de ingresar al estudio	Cualitativa	Nominal	a) Si b) No
Tratamiento médico previo al inicio de terapia con Omalizumab.	Describir los tipos de tratamientos que mantenía antes del inicio de la terapia con Omalizumab	Cualitativa	Nominal	a) Metotrexate b) Ciclosporina c) Prednisona d) Deflazacort e)Factor de transferencia
Tratamiento médico actual posterior al inicio de la terapia con Omalizumab.	Describir los tipos de tratamientos que mantiene posterior al inicio de la terapia con Omalizumab	Cualitativa	Nominal	a) Metotrexate b) Ciclosporina c) Prednisona d) Deflazacort e)Factor de transferencia
Requerimiento de Hospitalizaciones por cuestiones relacionadas a la Dermatitis Atópica Severa posterior al inicio de terapia con Omalizumab.	Hospitalización asociados a Dermatitis atópica posterior a ingresar al estudio	Cualitativa	Nominal	a) Si b) No
Presencia de efectos secundarios con la administración de Omalizumab	Alteraciones Locales o sistémicas asociadas a la administración de Omalizumab	Cualitativa	Nominal	a) Cefalea b) Mialgias c) Artralgias d) Lesiones Cutáneas e) Hipotensión f) Dolor Abdominal g) Reacción Alérgica

SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Se obtendrá información de los Expedientes Clínicos de los pacientes que acudieron a la Aplicación de Omalizumab y seguimiento, con diagnóstico de Dermatitis Atópica Severa (SCORAD >40), con los siguientes datos dentro de un formato de recolección de datos con lo siguiente:

- Nombre (INICIALES).
- Número de Expediente.
- Edad.
- Sexo.
- Índice de Masa Corporal
- Antecedentes Familiares de Rinitis Alérgica.
- Antecedentes Familiares de Asma.
- Antecedentes Familiares de Urticaria.
- Antecedentes Familiares de Dermatitis Atópica.
- Antecedente Personal de Rinitis Alérgica.
- Antecedente Personal de Asma.
- Antecedente Personal de Urticaria.
- Edad de Diagnóstico de Dermatitis Atópica
- Antecedente de Alergia Alimentaria a Leche, huevo, manzana, cacahuate, pescado, camarón, fresa, nuez.
- Niveles de IgE sérica al Inicio del Tratamiento y posterior a iniciar el tratamiento.
- Edad de Inicio de Aplicación de Omalizumab.
- Dosis e intervalo de administración del medicamento
- Antecedente de Infecciones Respiratorias o gastrointestinales asociadas a la Dermatitis Atópica.
- Requerimiento de Hospitalizaciones por cuestiones relacionadas a la Dermatitis Atópica Severa previa a la aplicación de terapia con Omalizumab.
- Tratamiento médico previo al inicio de terapia con Omalizumab.
- Tratamiento médico actual posterior al inicio de la terapia con Omalizumab.
- Requerimiento de Hospitalizaciones por cuestiones relacionadas a la Dermatitis Atópica Severa posterior al inicio de terapia con Omalizumab.
- Presencia de efectos secundarios con la administración de Omalizumab durante el estudio.

En presente estudio, no se utilizaron agentes biológicos patógenos, así mismo, tampoco se emplearon microorganismos, plásmidos o cualquier otro producto modificado genéticamente. Ninguna fuente radioactiva (como Rayos X, Rayos gamma) fue empleada en la realización del presente estudio.

DEFINICIÓN DEL PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Los datos recolectados a través de hoja de datos y cuestionario SCORAD, serán evaluados en escala numérica (observaciones cuantitativas), se describirán en términos de porcentajes o proporciones. Las variables continuas se describirán en media, mediana y moda. La información se resumirá en tablas de frecuencia y se representará visualmente con histogramas de frecuencia y gráficas de caja y líneas.

Las variables dicotómicas se analizarán utilizando chi cuadrada. Se aplicará T de student para comparar las variables continuas. El análisis estadístico de los datos de realizará con el software IBM SPSS versión 23 para Windows 10 (SPSS, Inc. Armon, NY)

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio, no es continuación de estudios anteriores relacionados en el Hospital regional “Lic Adolfo López Mateos” del ISSSTE; tampoco tiene relación con estudios en México para validar la indicación de Omalizumab como terapia biológica en los pacientes con Dermatitis Atópica Severa.

La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.

El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

En base a lo anterior, el presente protocolo de investigación se realizará bajo los principios éticos de investigación médica de la declaración de Helsinki y la Declaración de Ginebra de la AMM, donde vincula al médico con la fórmula “velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente”, así como en el Código Internacional de Ética Médica que afirma que “El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica”.

Durante el estudio, no se revelará la identificación de los pacientes, únicamente se obtendrán los datos necesarios a través del expediente clínico y con la realización del cuestionario SCORAD. Se explicará de manera clara y precisa al paciente el objetivo de la realización del cuestionario y se realizará un consentimiento informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto, justifican su realización, que contamos con la capacidad de llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente.

PROGRAMA DE TRABAJO

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Agosto 2020	Septiembre 2020	Octubre 2020	Noviembre 2020	Diciembre 2020	Enero 2021	Febrero 2021	Marzo 2021	Abril 2021	Mayo 2021
Elección del tema	X									
Revisión bibliográfica		X								
Realización y aprobación del protocolo			X	X	X					
Recolección de datos					X	X	X			
Análisis								X		
Asesoría y correcciones									X	
Presentación de tesis										X

RECURSOS HUMANOS

- Médicos residentes de la subespecialidad de Alergia e Inmunología Clínica en el Hospital regional "Lic. Adolfo López mateos" ISSSTE; encargados de la recopilación de datos del expediente Clínico de los pacientes con diagnóstico de Dermatitis Atópica Severa; así como entrevista directa con los mismos, para la aplicación del SCORAD y analizar si ha habido mejoría clínica con la intervención.
- Dra. Elvia Angélica Contreras Contreras, asesora de la presente Tesis

RECURSOS MATERIALES

- Hojas blancas tamaño carta.
- Fotocopias de las cédulas de encuesta para el registro de los datos.
- Lápiz o pluma, corrector.
- Computadora portátil.
- Impresora.

RECURSOS FINANCIEROS

Los gastos empleados en esta investigación correrán a cargo del investigador. Dado que se trata de un estudio descriptivo, no requiere del uso de recursos financieros adicionales para su realización.

DIFUSIÓN.

Con el presente trabajo, se podrán elaborar los siguientes elementos: Cartel, asistencia a congresos nacionales (Cartel), y publicación en una revista médica.

ANÁLISIS DE RESULTADOS.

El número total de pacientes evaluados en el presente trabajo, fue de 12, los cuales cumplieron cabalmente con los criterios de Inclusión del estudio.

En la gráfica número 1, es posible observar que del total de pacientes evaluados, 3 corresponden a hombres (25%), y 9 corresponden a mujeres (75%).

Pacientes Estudiados		
	Pacientes	(%)
Hombres	9	75%
Mujeres	3	25%
Total	12	100%



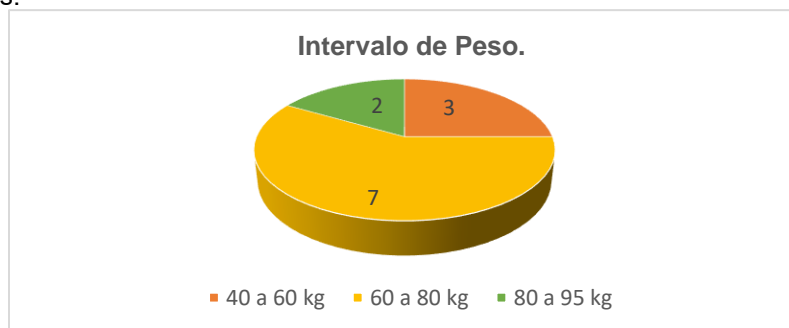
En la gráfica número 2, se observa que el intervalo de edad comprendido en los pacientes del estudio, fue de 10 a 35 años de edad, fue de 4 pacientes, con un promedio de 33%. El intervalo de edad de 36 a 50 años de edad, con 2 pacientes, corresponde el 17% del total. El mayor número de pacientes(6), corresponde al intervalo de edad comprendido de 51-75 años, juntando al 50% de los pacientes.

Intervalo de Edades.		
	Pacientes	(%)
De 9 a 35 años	5	42%
De 36 a 50 años	2	17%
De 51 a 75 años	5	42%
Total	12	100%



En la gráfica número 3, se muestra el peso promedio de los pacientes. Los intervalos de peso mostrados, fueron de 40 a 60 kilogramos, de 60 a 80 kilogramos y de 80 a 95 kilogramos. Se encontró que la mayoría de los pacientes corresponden a un peso en los intervalos de 60 a 80 kilogramos, siendo el 57% de los pacientes estudiados.

Intervalo de Peso.		
	Pacientes	(%)
40 a 60 kg	3	25%
60 a 80 kg	7	58%
80 a 95 kg	2	17%
Total	12	100%

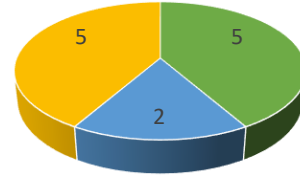


En la gráfica 4, se observan los intervalos de los años, en que fue iniciada la terapia Anti IgE como medida de tratamiento en los pacientes con dermatitis atópica severa. Se encuentra que el 42% de los pacientes corresponde al intervalo de 2010 a 2013, así mismo; otro 42% de los pacientes (5) corresponde al intervalo de los años de 2017 a 2019.

Fecha (Año) de inicio de Omalizumab .

	Pacientes	(%)
De 2010 a 2013	5	42%
De 2014 a 2016	2	17%
De 2017 a 2019	5	42%
Total	12	100%

Fecha (Año) de inicio de Omalizumab.



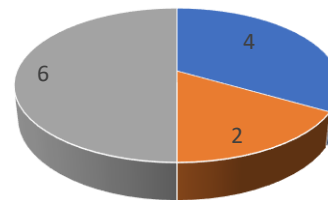
■ De 2010 a 2013 ■ De 2014 a 2016 ■ De 2017 a 2019

En la gráfica 5, se muestra el intervalo de edad en la que se inició el manejo con Omalizumab como terapia principal en los pacientes con dermatitis atópica severa. Se observó que el intervalo de edad comprendida mas frecuente, es el que corresponde a los 51 a 70 años de edad, con un 50% de los pacientes estudiados.

Edad de inicio de Omalizumab .

	Pacientes	(%)
De 10 a 35 a	4	33%
De 36 a 50 a	2	17%
De 51 a 75 a	6	50%
Total	12	100%

Edad de inicio de Omalizumab .



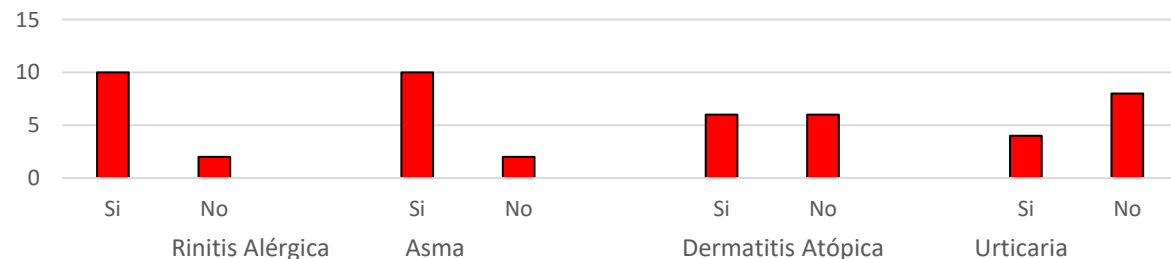
■ De 10 a 35 años ■ De 36 a 50 años ■ De 51 a 75 años

En la gráfica 6, se muestran la presencia o no de antecedentes familiares de enfermedades alérgicas. El 83% de los pacientes, refirieron la presencia de antecedente familiar de Rinitis Alérgica, 83% refirieron antecedente familiar de Asma, 50% refirieron el antecedente familiar de Dermatitis Atópica, y finalmente solo el 33% de los pacientes cuentan con antecedente familiar de Urticaria.

Antecedentes Heredofamiliares

	Pacientes	% del Total
Rinitis Alérgica	10	83%
Asma	10	83%
D. atópica	6	50%
Urticaria	4	33%

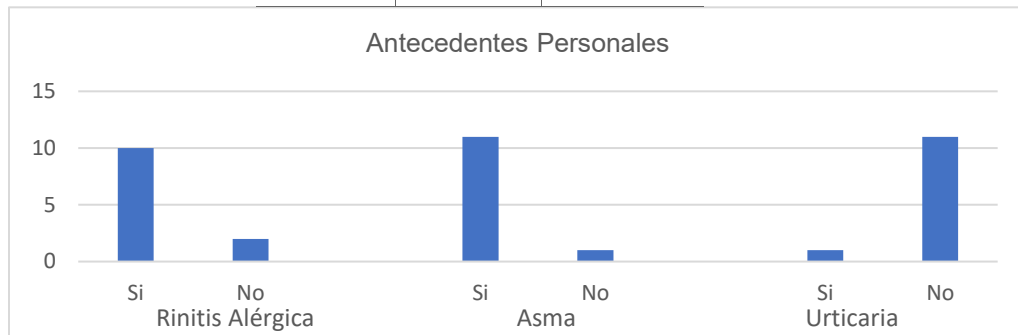
Antecedentes Heredofamiliares



En la gráfica 7, observamos la presencia o no de antecedentes personales de enfermedades alérgicas. Del total de los pacientes estudiados, el 83%, refirieron antecedente personal de Rinitis Alérgica, el 92% con antecedente personal de Asma, y solo el 8% con antecedente personal de Urticaria.

Antecedentes Personales

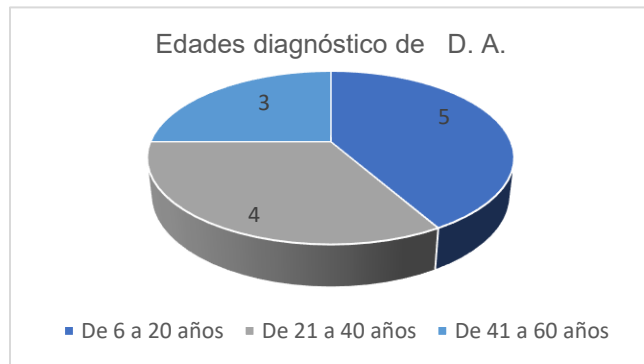
	Pacientes	% del Total
Asma	11	92%
R A	10	83%
Urticaria	1	8%



En la gráfica 8, se observan los intervalos de edad cuando se realizó el diagnóstico de Dermatitis Atópica. El 42% de los pacientes, cuenta con un diagnóstico entre los 6 y 20 años de edad, el 33% en el intervalo de 21 a 40 años de edad, y el 25% de 41 a 60 años de edad

Edades diagnóstico de D. A.

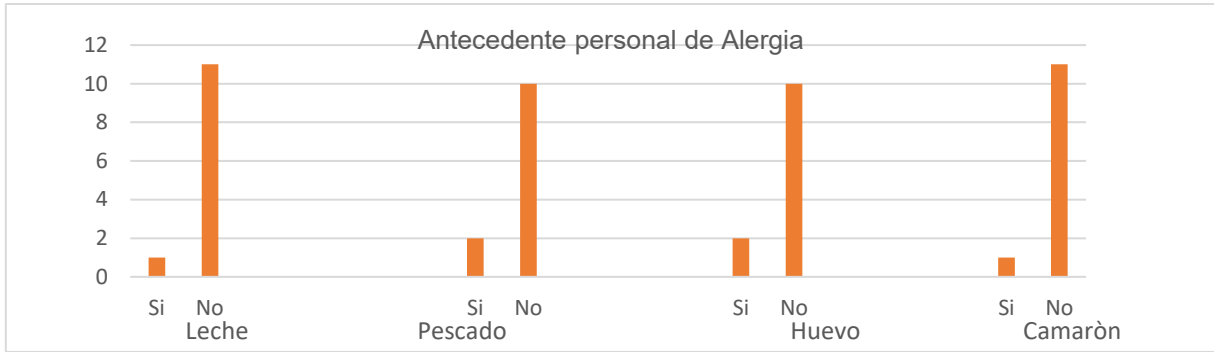
	Pacientes	(%)
De 6 a 20 a	5	42%
De 21 a 40 a	4	33%
De 41 a 60 a	3	25%
Total	12	100%



En la gráfica 9, se muestra el antecedente personal de Alergias en los pacientes estudiados. El 17% de los pacientes refiere alergia al huevo, el 17% de los pacientes también refiere alergia a Pescado. 8% con alergia al camarón; y finalmente el 8% con alergia a lácteos (al interrogatorio dirigido, solo se corroboró intolerancia a la lactosa)

Antecedentes Personales de Alergia

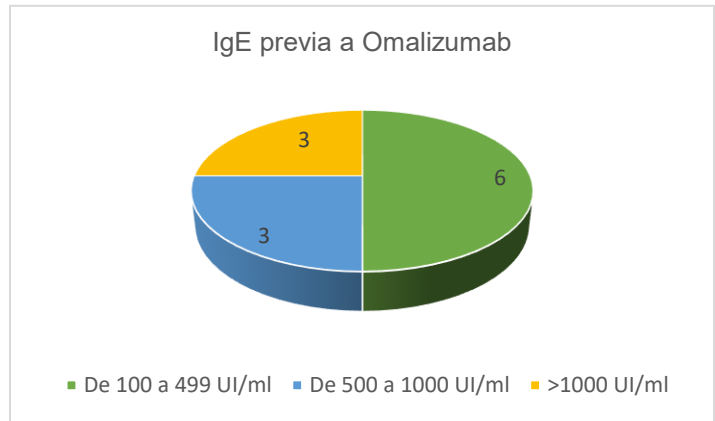
	Pacientes	% del Total
Pescado	2	17%
Huevo	2	17%
Camarón	1	8%
Leche	1	8%



En la gráfica 10, se observan los niveles séricos de IgE previos a la decisión de iniciar tratamiento con IgE para la dermatitis atópica severa. El intervalo mas frecuente encontrado de IgE sérica, fue de 100 a 499 UI/ml. 25% de los pacientes mostró cifras de IgE de 500 a 1000UI/ml, y el 25% restante de >1000UI/ml; lo que muestra lo elevado que suelen tener los niveles de IgE los pacientes, con respecto a otros padecimientos alérgicos que cursan con aumento también de IgE sérica.

IgE previa a Omalizumab

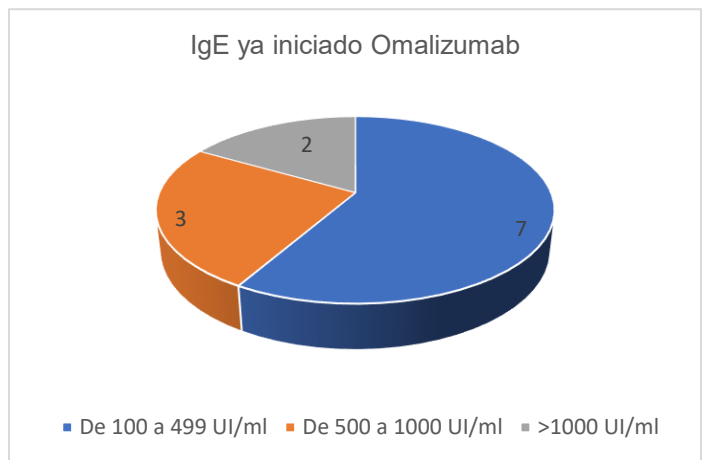
	Pacientes	(%)
100 a 499 UI/ml	6	50%
500 a 1000 UI/ml	3	25%
>1000 UI/ml	3	25%
Total	12	100%



Se acompaña así mismo, con la información proporcionada en la gráfica 11, en donde se observa que posterior al inicio de la terapia con Omalizumab, los niveles de IgE sérica disminuyen discretamente, encontrando que el intervalo mas frecuente de niveles séricos de IgE posterior al inicio, es de 100 a 499UI/ml, con el 58% de los pacientes, 25% de 500 a 1000UI/ml y 17% persistían con niveles séricos de IgE mayores a 1000UI/ml.

IgE ya iniciado Omalizumab

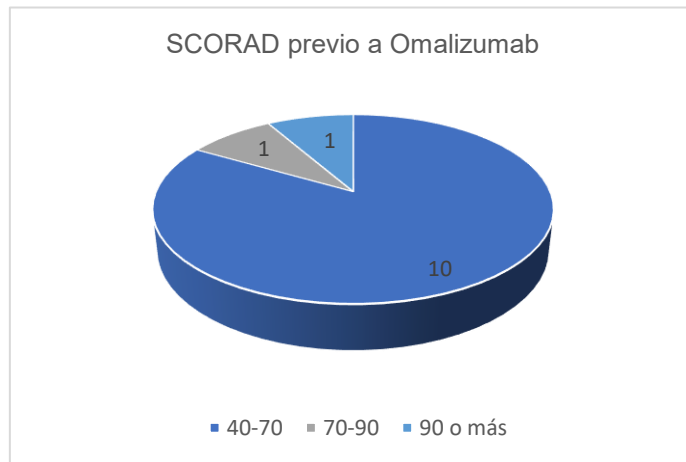
	Pacientes	(%)
100 a 499 UI/ml	7	58%
500 a 1000 UI/ml	3	25%
>1000 UI/ml	2	17%
Total	12	100%



En la gráfica 11, se observa el puntaje SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis), a pesar de ser en todo momento mayor a 40 (criterio de Inclusión), muestra diferencias considerables en cuanto al curso de la enfermedad en un momento determinado. Se observó que al inicio del tratamiento, el puntaje mayor alcanzado fue de 92 puntos, y el menor (aún considerándose como dermatitis atópica severa), fue de 49 puntos. Con un promedio general en el intervalo de 40-70 puntos con el 83% de los pacientes. Se acompaña también, en este apartado, de la gráfica 12, la cual muestra que el puntaje SCORAD posterior al inicio de la terapia con Omalizumab, que muestra una mejoría considerable en la mayoría de los pacientes. Mostrando un SCORAD máximo de 62 puntos y un mínimo de 32; el 50% de los pacientes, con un SCORAD menor de 40, el 42% con intervalo de 40 a 60, y solo el 9% con un puntaje mayor a 60.

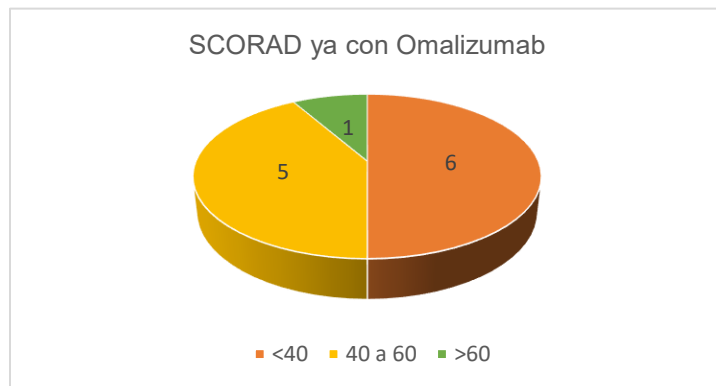
SCORAD previo a Omalizumab

	Pacientes	(%)
40-70	10	83%
70-90	1	8%
90 o más	1	8%
Total	12	100%

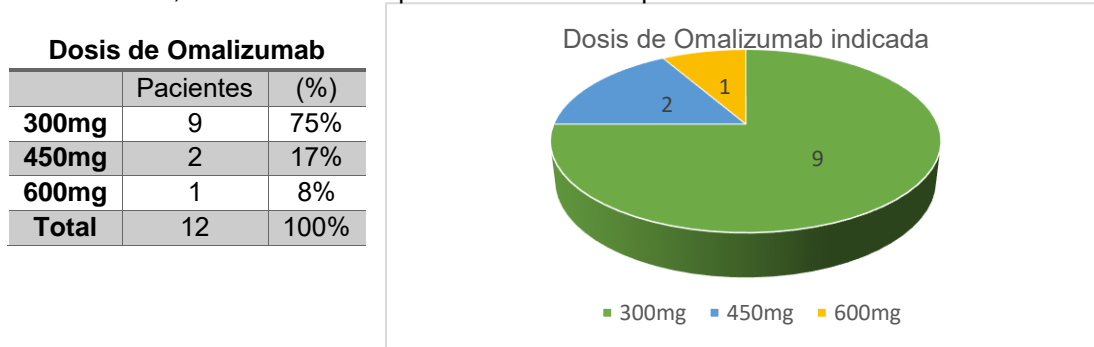


SCORAD ya con Omalizumab

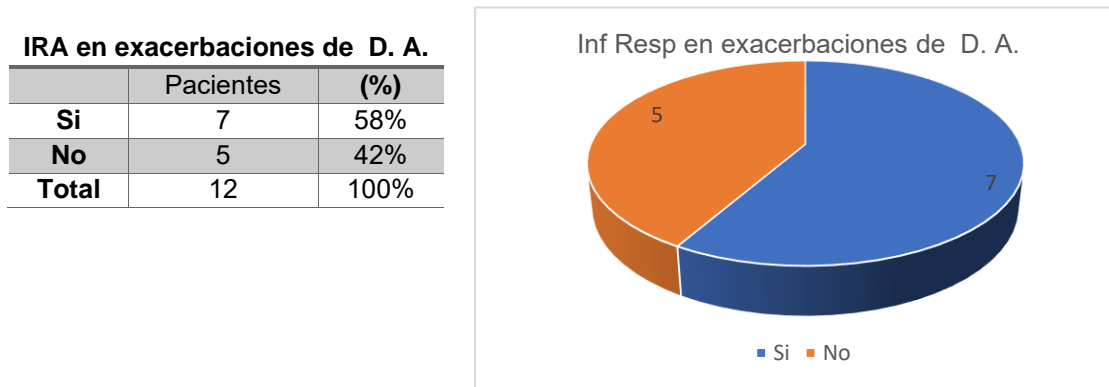
	Pacientes	(%)
<40	6	50%
40 a 60	5	42%
>60	1	8%
Total	12	100%



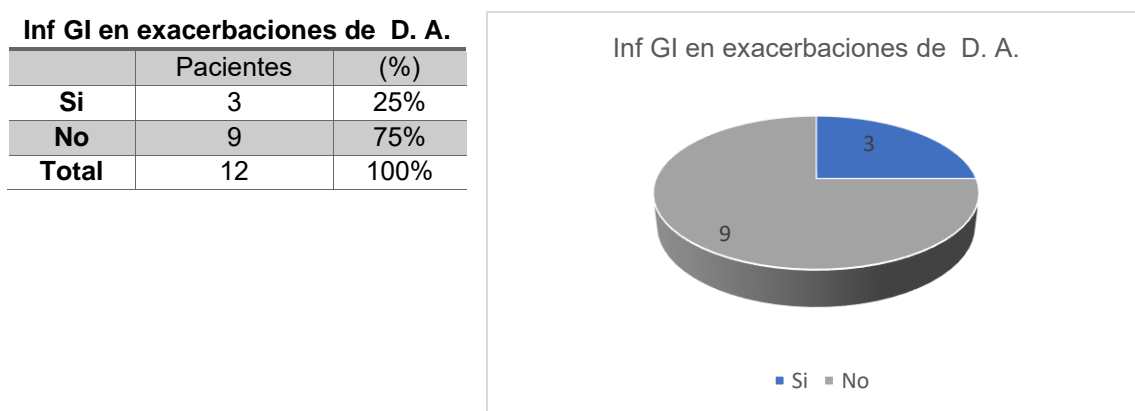
En la gráfica 13, se puede observar la dosis empleada para el manejo de Omalizumab, la cual se calcula en base a las indicaciones del laboratorio fabricante. La dosis máxima aplicada en nuestros pacientes con dermatitis atópica severa, es de 600 miligramos. Con un promedio de 75% de los pacientes con 300 miligramos. El intervalo impuesto para la administración de las dosis subsecuentes, es de 4 semanas para el 100% de los pacientes.



En la gráfica 14, se muestra que el 58% de los pacientes ha tenido antecedente de, al menos en alguna ocasión, de procesos infecciosos de vías aéreas respiratorias relacionadas a exacerbaciones de la dermatitis atópica (asociado al uso de ciclo corto de esteroides orales).



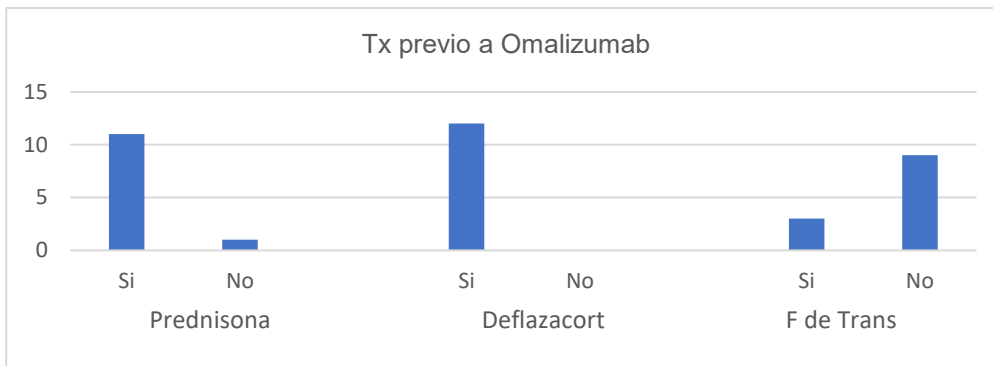
En la gráfica 15, se muestra que el 25% de los pacientes ha tenido antecedente de, al menos en alguna ocasión, de proceso infeccioso gastrointestinal relacionado a exacerbaciones de la dermatitis atópica (asociado al uso de ciclo corto de esteroides orales).



En la gráfica 16, se muestra el número de pacientes que mantuvo previo al inicio de la terapia biológica con Omalizumab en al menos una ocasión, algún otro tratamiento considerado también de segunda línea. En nuestro servicio, no contamos con experiencia amplia en la indicación de tratamientos como Metotrexate o Ciclosporina, por lo que se observa que los esteroides sistémicos y el Factor de Transferencia, corresponden a los tratamientos de segunda línea empleados. El 100% de los pacientes, refiere en algún momento, haber empleado ciclo con Deflazacort, el 92% de los pacientes ha tenido que emplear Prednisona como manejo, y el 25% de los pacientes empleó Factor de Transferencia como manejo de segunda línea.

Tx previo a Omalizumab

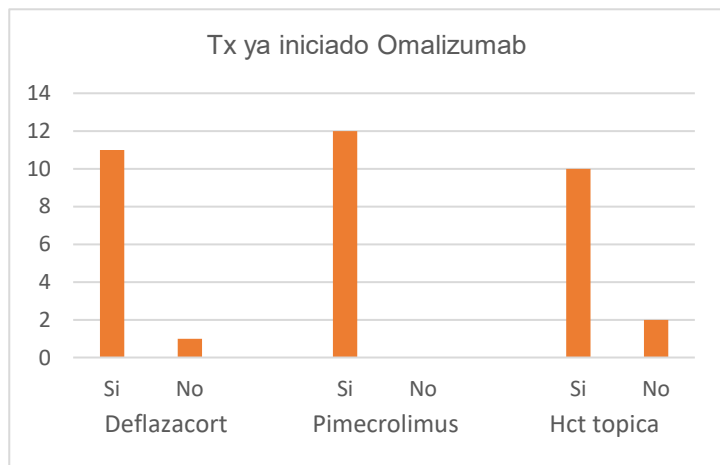
	Pacientes	(%)
Deflazacort	12	100%
Prednisona	11	92%
F de Transf	3	25%



En la gráfica 17, observamos el número de pacientes que posterior al inicio de la terapia biológica con Omalizumab en al menos una ocasión, ha empleado otro tratamiento considerado también de segunda línea. Aunado a la disminución en el número e intensidad de las exacerbaciones, 12 pacientes (100%) refirieron haber empleado Deflazacort en al menos una ocasión posterior al inicio de la terapia biológica. Posteriormente, se puede observar, que ya no se recurrió a tratamiento de segunda línea de manera tan recurrente; pues los 12 pacientes (100%), refieren emplear Pimecrolimus durante los primeros indicios de exacerbación de la enfermedad. Los esteroides untados fueron también empleados en el manejo, pese a que en el catálogo de insumos básicos de la institución, no se encuentra disponible la presentación tópica de Hidrocortisona al 1%, el 92% de los pacientes (11), refieren haberla empleado en alguna ocasión posterior al inicio de Omalizumab.

Tx ya iniciado Omalizumab

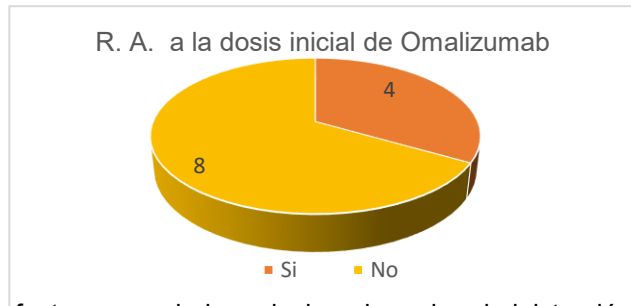
	Pacientes	(%)
Deflazacort	11	92%
Pimecrolimus	12	100%
Hdct 1%	10	83%



En la gráfica 18, se puede observar que el 33% de los pacientes presentó una reacción adversa relacionada a la administración de la primera dosis de Omalizumab. Lo que se correlaciona con la literatura, pues es en la primera dosis del biológico, cuando mas riesgo de reacciones adversas encontramos.

R. A. a la dosis inicial de Omalizumab

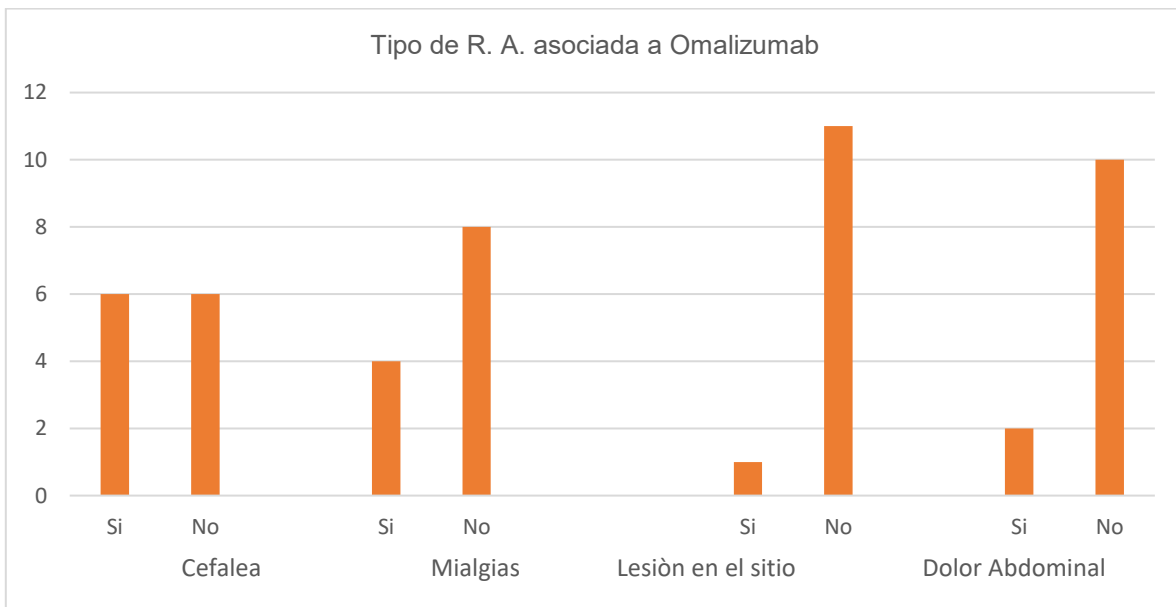
	Pacientes	(%)
Si	4	33%
No	8	67%
Total	12	100%



En la gráfica 19, se observa la frecuencia de efectos secundarios relacionados a la administración de la terapia biológica independientemente del momento de la aplicación (dosis inicial o subsecuente). El 50% refiere haber padecido cefalea, el 33% refiere haber presentado mialgias, el 17% refiere haber presentado dolor abdominal, el 8% refiere haber presentado lesión en el sitio de aplicación.

Tipo de R. A. asociada a Omalizumab

	Pacientes	(%)
Cefalea	6	50%
Mialgias	4	33%
Dolor Abd	2	17%
Lesión en sitio	1	8%



CONCLUSIÓN

La respuesta al tratamiento con omalizumab se produce por un fenómeno de regulación a la baja (downregulation), y una disminución cuantitativa de los receptores de alta afinidad para la IgE expresados en la superficie de los basófilos y células dendríticas; recordar que la IgE no es el único factor etiopatogénico de esta enfermedad. Por otro lado, la mayoría de los pacientes atópicos tienen niveles de IgE elevados, muy por encima del límite recomendado en el tratamiento del asma (700 UI/ml), por lo que cabe preguntarse si sería adecuado dar una dosis mayor de omalizumab a estos pacientes (esperando una mejoría mas marcada en la evaluación clínica de los pacientes). Se pudo observar, también que la dermatitis atópica puede volverse menos impulsada por alérgenos y más autorreactiva con la edad, observado en este estudio que los pacientes de mayor edad, pese al tratamiento con el biológico Omalizumab, presentaron menor mejoría de los síntomas y exacerbaciones. Un aspecto que resulta interesante, es la posible relación entre los niveles de IgE pre y post-omalizumab y la respuesta al tratamiento; ya que en nuestro caso, las cifras de IgE no mostraron un cambio tan significativo durante el tratamiento. Otro punto a destacar es el coste tan elevado del tratamiento y la valoración coste-efectividad que debe ser sopesada, pero que en la mayoría de los casos, pudo ofrecer a los pacientes mejoría relativa en los síntomas y exacerbaciones de la Dermatitis Atópica.

El Omalizumab promete grandes beneficios como terapia coadyuvante para el manejo de la Dermatitis Atópica severa en los pacientes tratados en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional "Lic Adolfo Lopez Mateos" ISSSTE que además tienen enfermedades Atópicas asociadas. Su uso disminuye la severidad de la enfermedad, mejora la calidad de vida y disminuye el uso de inmunosupresores sistémicos evitando efectos adversos relacionados con el uso crónico de estos. Se requieren nuevos estudios para poder valorar la función precisa de la terapia anti-IgE, su población diana ideal, así como duración óptima del tratamiento con Omalizumab en pacientes con Dermatitis Atópica severa. Aunque en el mercado ya existen nuevas alternativas con biológicos para la Dermatitis Atópica severa con una eficacia mayor comprobada al omalizumab, en nuestra institución aún no tenemos acceso a las mismas, por lo que en un futuro, esperamos no muy lejano, se puedan comparar los efectos de terapias con Dupilumab en pacientes que hoy reciben Omalizumab.



**ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO
HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.**

Ciudad de México a _____ de _____ del 202__.

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO
HOSPITAL REGIONAL “LIC ADOLFO LOPEZ MATEOS”
SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico médico, publicado en el Diario Oficial de la Federación, es presentado este documento escrito y signado por el paciente y/o representante legal, mediante el cual acepta, bajo la debida información los riesgos y beneficios esperados de este estudio.

En calidad de sujeto de estudio, acepto participar en el protocolo de investigación titulado: **“EXPERIENCIA DEL TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB EN PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPCA SEVERA EN LA CONSULTA DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA DEL HOSPITAL REGIONAL LICENCIADO ADOLFO LÓPEZ MATEOS.”**

Los pacientes que participarán, serán: los pacientes que reciben manejo biológico con Omalizumab y tienen diagnóstico de Dermatitis Atópica Severa (SCORAD >40)

DECLARO:

- 1.- Que he recibido la invitación de participar como sujeto de investigación sin haber sido sometido a coacción, influencias inadecuadas o intimidaciones.
- 2.- Que conozco las razones por las cuales he sido elegido, que mi participación es voluntaria y que tengo la libertad para rehusarme y de retirarme en cualquier momento sin ninguna penalización.
- 3.- Que se me ha explicado el propósito del proyecto y que cuento con la información suficiente sobre los riesgos y beneficios durante mi entrevista.
- 4.- Que puedo acceder a la información sobre los resultados que se obtengan durante el estudio y que no recibiré remuneración ninguna por la participación en este estudio más que los beneficios razonables explicados previamente.
- 6.- El investigador responsable me ha explicado que no se me identificara en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

ACEPTO

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

**NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO (2)
(Médico Informante)**



**ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.
EXPERIENCIA DEL TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB EN PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPCA SEVERA EN LA CONSULTA DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA DEL HOSPITAL REGIONAL LICENCIADO ADOLFO LÓPEZ MATEOS.**

FECHA: _____

NOMBRE DEL PACIENTE: (Iniciales) _____

EXPEDIENTE: _____ **EDAD:** _____ **SEXO:** _____

PESO: _____ **TALLA:** _____ **INDICE DE MASA CORPORAL:** _____

FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB: (AÑO) _____

EDAD DE INICIO DE APLICACIÓN DE OMALIZUMAB: _____

HAY EN SU FAMILIA ANTECEDENTES DE: (Marque con una X)

RINITIS ALERGICA	SI _____	NO _____	FAMILIAR:
ASMA	SI _____	NO _____	
DERMATITIS ATOPICA	SI _____	NO _____	
URTICARIA:	SI _____	NO _____	

ANTECEDENTES PESONALES DE: (Marque con una X)

RINITIS ALERGICA	SI _____	NO _____
ASMA	SI _____	NO _____
URTICARIA:	SI _____	NO _____

EDAD DE DIAGNÓSTICO DE LA DERMTITIS ATÓPICA (AÑOS): _____

ANTECEDENTE DE ALERGIA ALIMENTARIA A:

LECHE	SI _____	NO _____
HUEVO	SI _____	NO _____
MANZANA	SI _____	NO _____
CACAHUATE	SI _____	NO _____
PESCADO	SI _____	NO _____
CAMARON	SI _____	NO _____
FRESA	SI _____	NO _____
NUEZ	SI _____	NO _____

NIVELES DE IGE SÉRICA:

INICIO DEL TRATAMIENTO: _____

YA INICIADO EL MISMO: _____

PUNTAJE SCORAD:

INICIO DEL TRATAMIENTO: _____

YA INICIADO EL MISMO: _____

DOSIS DE OMALIZUMAB ADMINISTRADA: _____

INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN DE OMALIZUMAB: _____

ANTECEDENTE DE INFECCIONES RESPIRATORIAS ASOCIADAS A EXACERBACIÓN DE LA DERMATITIS ATÓPICA

SI _____ NO _____

ANTECEDENTE DE INFECCIONES GASTROINTESTINALES ASOCIADAS A EXACERBACIONES DE DERMATITIS ATÓPICA.

SI _____ NO _____

TRATAMIENTO MÉDICO PREVIO AL INICIO DE TERAPIA CON OMALIZUMAB.

METOTREXATE	SI _____	NO _____
CICLOSPORINA	SI _____	NO _____
PREDNISONA	SI _____	NO _____
DEFLAZACORT	SI _____	NO _____
F DE TRANSFERENCIA	SI _____	NO _____

TRATAMIENTO MÉDICO ACTUAL CON EL INICIO DE TERAPIA CON OMALIZUMAB.

METOTREXATE	SI _____	NO _____
CICLOSPORINA	SI _____	NO _____
PREDNISONA	SI _____	NO _____
DEFLAZACORT	SI _____	NO _____
F DE TRANSFERENCIA	SI _____	NO _____

PRESENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS CON LA ADMINISTRACIÓN DE OMALIZUMAB

CEFALEA	SI _____	NO _____
MIALGIAS	SI _____	NO _____
ARTRALGIAS	SI _____	NO _____
LESIONES CUTÁNEAS	SI _____	NO _____
HIPOTENSIÓN	SI _____	NO _____
DOLOR ABDOMINAL	SI _____	NO _____
REACCIÓN ALÉRGICA	SI _____	NO _____

VECES QUE HA PRESENTADO REACCIONES A LA AMINISTRACIÓN _____

¿PRESENTÓ REACCIÓN EN LA PRIMERA ADMINISTRACIÓN?

SI _____ NO _____



**ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO 2
HOJA DE CONSENTIMIENTO: OMALIZUMAB COMO TRATAMIENTO OFF-LABEL
PARA PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPICA SEEVERA**

Ciudad de México a _____ de _____ del 202__.

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
HOSPITAL REGIONAL “LIC ADOLFO LOPEZ MATEOS”
SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico médico, publicado en el Diario Oficial de la Federación, es presentado este documento escrito y signado por el paciente y/o representante legal, mediante el cual acepta, bajo la debida información los riesgos y beneficios esperados de esta indicación de tratamiento.

Acepto el uso de la terapia biológica con Anticuerpo monoclonal humanizado Omalizumab (Xolair ®) en base a mi Diagnóstico de Dermatitis Atópica severa:

A PESAR DE QUE EL OMALIZUMAB SE ENCUENTRA ACTUALMENTE COMO UN TRATAMIENTO OFF-LABEL (TRATAMIENTO NO ACEPTADO DE MANERA OFICIAL)

La IgE no es el único factor etiopatogénico de esta enfermedad. Por otro lado, la mayoría de los pacientes atópicos tienen niveles de IgE elevados, muy por encima del límite recomendado en el tratamiento del asma (700 UI/ml). Se valorará la posible relación entre los niveles de IgE previos y una vez iniciado el tratamiento con Omalizumab, y la respuesta al tratamiento.

DECLARO:

- 1.- Que he recibido la invitación de participar sin haber sido sometido a coacción, influencias inadecuadas o intimidaciones.
- 2.- Que conozco las razones por las cuales he sido elegido, mi elección es voluntaria y que tengo la libertad para rehusarme y de retirarme en cualquier momento sin ninguna clase de represalia.
- 3.- Que se me ha explicado la finalidad del tratamiento, y que cuento con la información suficiente sobre los riesgos y beneficios del mismo.
- 4.- Que puedo acceder a la información sobre los resultados obtenidos durante el tratamiento y que no recibiré remuneración ninguna por la elección de este tratamiento, más que los beneficios razonables explicados previamente.
- 6.- Que se me ha explicado que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de esta indicación en el uso de terapia biológica, y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial y de acuerdo a la normativa vigente.

ACEPTO LA ADMINISTRACIÓN

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

**NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO (2)
(Médico Informante)**

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Wu AC. Omalizumab for Atopic Dermatitis: Overtreatment or Lifesaver? *JAMA Pediatr.* 2019 Nov 25.
- 2.-Deleanu D, Nedelea I. Biological therapies for atopic dermatitis: An update. *Exp Ther Med.* 2019 Feb;17(2):1061-1067.
- 3.-Chan S, Cornelius V, Cro S, Harper JI, Lack G. Treatment Effect of Omalizumab on Severe Pediatric Atopic Dermatitis: The ADAPT Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2019 Nov 25;174(1):29–37.
- 4.-Holm JG, Thomsen SF. Omalizumab for atopic dermatitis: evidence for and against its use. *G Ital Dermatol Venereol.* 2019 Aug;154(4):480-487.
- 5.-Holm JG, Agner T, Sand C, Thomsen SF. Omalizumab for atopic dermatitis: case series and a systematic review of the literature. *Int J Dermatol.* 2017 Jan;56(1):18-26.
- 6.-García M, Durán-Crane A, Chapman E, García E. Omalizumab as an adjuvant therapy for treating severe atopic dermatitis in children. A serie of cases. *Rev Alerg Mex.* 2019 Jul-Sep;66(3):282-291. English.
- 7.-El-Qutob D. Off-Label Uses of Omalizumab. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016 Feb;50(1):84-96.
- 8.-Iyengar SR, Hoyte EG, Loza A, Bonaccorso S, Chiang D, Umetsu DT, Nadeau KC. Immunologic effects of omalizumab in children with severe refractory atopic dermatitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;162(1):89-93.
- 9.-Bormioli S, Matucci A, Dies L, Nencini F, Grosso F, Maggi E, Vultaggio A. Rapid clinical improvement of atopic dermatitis in an Omalizumab treated patient. *Clin Mol Allergy.* 2019 Mar 12;17:5.
- 10.-Fernández-Antón Martínez MC, Leis-Dosil V, Alfageme-Roldán F, Paravisini A, Sánchez-Ramón S, Suárez Fernández R. Omalizumab for the treatment of atopic dermatitis. *Actas Dermosifiliogr.* 2012 Sep;103(7):624-8.
- 11.-Boguniewicz M, Schmid-Grendelmeier P, Leung DY. Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Jul;118(1):40-3.
- 12.-Chan S, Cornelius V, Chen T, Radulovic S, Wan M, Jahan R, Lack G. Atopic Dermatitis Anti-IgE Paediatric Trial (ADAPT): the role of anti-IgE in severe paediatric eczema: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2017 Mar 22.
- 13.-Sirufo MM, De Martinis M, Ginaldi L. Omalizumab an effective and safe alternative therapy in severe refractory atopic dermatitis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jun.
- 14.-Humbert M, Bousquet J, Bachert C, Palomares O, Pfister P, Kottakis I, Jaumont X, Thomsen SF, Papadopoulos NG. IgE-Mediated Multimorbidities in Allergic Asthma and the Potential for Omalizumab Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 May-Jun;7(5):1418-1429.
- 15.-Iannelli M, Caminiti L, Vaccaro M, Marafioti I, Spinuzza A, Panasiti I, Barbalace A, Crisafulli G, Pajno GB. Omalizumab for treatment of refractory severe atopic dermatitis. A pediatric perspective. *Dermatol Ther.* 2020 Jul;33(4)

- 16.-Del Duca E, Esposito M, Lechiancole S, Giunta A, Bianchi L. Rapid, persistent, and simultaneous remission of urticaria and severe atopic dermatitis after treatment with omalizumab. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(sup4):2-4.
- 17.-Bußmann C, Novak N. Systemic therapy of atopic dermatitis. *Allergol Select.* 2017 Aug 4(1):1-8.
- 18.-Zink A, Gensbaur A, Zirbs M, Seifert F, Suarez IL, Mourantchian V, Weidinger S, Mempel M, Ring J, Ollert M. Targeting IgE in Severe Atopic Dermatitis with a Combination of Immunoabsorption and Omalizumab. *Acta Derm Venereol.* 2016 Jan;96(1):72-6.
- 19.-Chia JC, Mydlarski PR. Dermatologic uses of omalizumab. *J Dermatolog Treat.* 2017 Jun;28(4):332-337.
- 20.-Balbino B, Conde E, Marichal T, Starkl P, Reber LL. Approaches to target IgE antibodies in allergic diseases. *Pharmacol Ther.* 2018 Nov;191:50-64.
- 21.-Velling P, Skowasch D, Pabst S, Jansen E, Tuleta I, Grohé C. Improvement of quality of life in patients with concomitant allergic asthma and atopic dermatitis: one year follow-up of omalizumab therapy. *Eur J Med Res.* 2011 Sep 12;16(9):407-10.
- 22.-Wegner J, Weinmann-Menke J, von Stebut E. Immunoabsorption for treatment of severe atopic dermatitis. *Atheroscler Suppl.* 2017 Nov;30:264-270.
- 23.-Rincón-Pérez C, Larenas-Linnemann D, Figueroa-Morales MA, Luna-Pech J, García-Hidalgo L, Macías-Weinmann A, Gómez-Vera J, Barba-Gómez JF, Matta-Campos JJ, Guevara-Sangines E, Jurado-Santacruz F, López Tello-Santillán A, Ortega-Martell JA, Pulido-Díaz N, Serrano-Jaén LG, Toledo-Bahena M, Villanueva-Quintero G, Mayorga-Butrón JL. Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica en adolescentes y adultos [Mexican consensus on the diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adolescents and adults]. *Rev Alerg Mex.* 2018;65
- 24.-Eyerich S, Metz M, Bossios A, Eyerich K. New biological treatments for asthma and skin allergies. *Allergy.* 2020 Mar;75(3):546-560. doi: 10.1111/all.
- 25.-Del Rosso JQ. More from the Pipeline of Clinical Research on SELECTED SYSTEMIC THERAPIES FOR ATOPIC DERMATITIS. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019 May;12(5):49-53.
- 26.-Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study
Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeier WB. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc.* 2008 Sep-Oct;29(5):530-7.
- 27.-Fernandez JM, Fernandez AP, Lang DM. Biologic Therapy in the Treatment of Chronic Skin Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017 May;37(2):315-327.

- 28.-Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course - a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010 Dec;8(12):990-8. English, German.
- 29.-Harskamp CT, Armstrong AW. Immunology of atopic dermatitis: novel insights into mechanisms and immunomodulatory therapies. *Semin Cutan Med Surg*. 2013 Sep;32(3):132-9.
- 30.-Ricci G, Dondi A, Patrizi A, Masi M. Systemic therapy of atopic dermatitis in children. *Drugs*. 2009;69(3):297-306.
- 31.-Krathen RA, Hsu S. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Aug;53(2):338-40.
- 32.-Park SY, Choi MR, Na JI, Youn SW, Park KC, Huh CH. Recalcitrant atopic dermatitis treated with omalizumab. *Ann Dermatol*. 2010 Aug;22(3):349-52.
- 33.-García M, Durán-Crane A, Chapman E, García E. Omalizumab as an adjuvant therapy for treating severe atopic dermatitis in children. A serie of cases. *Rev Alerg Mex*. 2019 Jul-Sep;66(3):282-291.
- 34.-Staines-Boone AT, Piña-Osuna AK, Amaya-Guerra M, García-Campos JA, Reyes-Delgado K. Dermatitis atópica resistente en tratamiento con omalizumab. *Dermatol Rev Mex* 2013;57:192-195.