



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN MÉDICA
SECRETARÍA DE SALUD**

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR EDUARDO
LICEAGA”, O.D.

SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

**“Asociación entre los marcadores inflamatorios
de enfermedades alérgicas y la gravedad clínica de
dermatitis atópica evaluada por SCORAD.”**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO
DE
ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DRA. ITZEL YOSELIN SÁNCHEZ PÉREZ

ASESORES:

DRA. ANDREA AÍDA VELASCO MEDINA

DR. GUILLERMO VELÁZQUEZ SÁMANO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2022

Facultad de Medicina





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TESIS

Título: “Asociación entre los marcadores inflamatorios de enfermedades alérgicas y la gravedad clínica de dermatitis atópica evaluada por SCORAD.”

Servicio participante:

Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga

Presenta:

Dra. Itzel Yoselin Sánchez Pérez

Investigador principal

Médico residente del cuarto año en la especialidad de Alergia e Inmunología. Clínica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Alumna del curso universitario de Alergia e Inmunología Clínica.

Universidad Nacional Autónoma de México

Email: itzel.ysp@gmail.com

Número de contacto: 5579313698

“Asociación entre los marcadores inflamatorios de enfermedades alérgicas y la gravedad clínica de dermatitis atópica evaluada por SCORAD.”

DRA. ITZEL YOSSELIN SÁNCHEZ PÉREZ

PRESENTA

DR. GUILLERMO VELÁZQUEZ SÁMANO

DIRECTOR DE TESIS

JEFE DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ALERGIA E
INMUNOLOGÍA CLÍNICA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DRA. ANDREA AÍDA VELASCO MEDINA

ASESORA DE TESIS

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA

PROFESORA ADJUNTO DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ALERGIA E
INMUNOLOGÍA CLÍNICA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres Cecilia Yolanda Pérez López y Angel Mayolo Sánchez González por todo su apoyo y amor que desde niña me brindaron, por confiar en mí y darme todo lo necesario para cumplir cada una de mis metas, por estar presentes en los momentos complicados de mi formación profesional y decir las palabras adecuadas para superar cualquier dificultad, también por estar en los momentos buenos de festejo por cada meta alcanzada y por celebrar conmigo mis éxitos profesionales. Gracias por su ejemplo que fue mi impulso a la superación en todos los aspectos de mi vida, los amo y no podría dejar de admirarlos y sentir que son mi ejemplo de superación y fortaleza mas importante. Gran parte de lo que soy y lo que he logrado es gracias a ustedes.

A mi hermano Angel Roberto Sánchez Pérez que desde que éramos niños, me ha alegrado la vida, ha procurado cuidarme como el hermano mayor, aligerando mi camino en estos últimos años. Gracias por estar presente, y por este precioso regalo de vida que junto a su esposa Aura, han decidido traer a esta familia, esperando algún día Romina lea estas líneas, y conozca la fuerza de su presencia en mi vida aun antes de conocerla.

Afortunada y agradecida con todas las personas que han formado parte de mi vida, a mis abuelitos, padrinos, tíos, primos y sobrinos, quienes me han visto crecer, superarme, y nunca han dejado de mostrarme su amor, respeto y apoyo. A mis amigos y a Gabriel Castellanos por celebrar mis logros e impulsarme a seguir superándome en todos los sentidos.

Y, por último, a mis maestros a quienes admiro y respeto, y quienes me han aportado sus conocimientos, su experiencia, intentando siempre corresponder con todo lo que me han enseñado. El Dr. Guillermo Velázquez Samano quien dirige el servicio de alergia e inmunología clínica del Hospital General de México de donde me siento orgullosa de pertenecer en mi formación, un buen ejemplo de constancia, puntualidad, respeto, amabilidad y buenas direcciones. A la Dra Andrea Aida Velasco Medina y el Dr. Antonio Albarrán por preocuparse por mi aprendizaje y darme las herramientas para enfrentarme a la vida profesional.

Esperando que no me falte alguien por mencionar, intentando ser breve sin relacionarse con la magnitud de lo agradecida que me siento con todos y cada uno de ustedes. Recordando que somos la suma de todas las personas que han formado parte de nuestra historia, espero que mi presencia en su vida le aporte tanto como ustedes a mí.

Protocolo aprobado por el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes, con número de registro, DECS/JPO-CT-1410-2022

ÍNDICE

1. Resumen estructurado	9
2. Marco teórico.....	10
2.1 Antecedentes.....	10
2.2 Epidemiología.....	10
2.3 Historia natural	11
2.4 Fisiopatología	11
2.5 Características clínicas	15
2.6 Diagnóstico	16
2.7 Estadificación de la gravedad de la DA.....	16
2.8 Marcadores inflamatorios de las enfermedades alérgicas.....	17
2.9 Complicaciones	20
2.10 Tratamiento.....	20
3. Planteamiento del problema	21
4. Pregunta de investigación.....	22
5. Justificación	22
6. Hipótesis	22
7. Objetivos	22
7.1 Objetivo general.....	22
7.2 Objetivos específicos	22
8. Material y Métodos	22
8.1 Tipo y diseño de estudio	22
8.2 Población.....	23
8.3 Tamaño de la muestra	23
8.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	24
8.5 Definición de las variables.....	24
8.6 Procedimiento.....	25
8.7 Análisis estadístico	26
8.8 Cronograma de actividades	27
8.9 Aspectos éticos y de bioseguridad.....	27
9. Resultados.....	28
10. Discusión	34
11. Conclusión	37
12. Referencias	38
13. ANEXOS	40

Índice de Figuras

Figura 1. Patogénesis, mecanismos principales y patofisiología de DA	13
Figura 2. Patogénesis, mecanismos principales y patofisiología de DA	14
Figura 3. Cálculo de la muestra y potencia	23
Figura 4. Esquema del procedimiento.....	26

Índice de Tablas

Tabla 1. Operacionalización de las variables	24
Tabla 2. Características de la muestra.....	28
Tabla 3. Comparativo de las variables por tipo de dermatitis atópica (SCORAD)	29
Tabla 4. Coeficientes de correlación Rho de Spearman	30
Tabla 5. Contrastes de la razón de verosimilitud.....	33

Índice de Gráficas

Gráfica 1. Diagrama de dispersión de SCORAD y 25- hidroxí vitamina D.....	31
Gráfica 2. Diagrama de dispersión de SCORAD e IgE	32
Gráfica 3. Diagrama de dispersión de SCORAD y eosinófilos séricos.....	33

“Asociación entre los marcadores inflamatorios de enfermedades alérgicas y la gravedad clínica de dermatitis atópica evaluada por SCORAD.”

1. Resumen estructurado

La dermatitis atópica (DA) se considera una de las enfermedades inflamatorias de la piel más prevalentes y multifactoriales. Se ha asociado a mutaciones en el gen de la filagrina que condiciona una disfunción en la barrera cutánea, aunado a una desregulación inmune con una respuesta inflamatoria de tipo 2 (Th2) que promueven la expresión de citocinas específicas (IL-4, IL-5, IL-13), eosinofilia, y la producción de inmunoglobulina E total (IgE). La disminución de la vitamina D también se ha considerado parte de la fisiopatología, ya que posee propiedades antiinflamatorias y estimula la síntesis de filagrina. Estudios previos han intentado identificar marcadores inflamatorios que se relacionen con la mayor gravedad de la dermatitis atópica, considerando el índice de gravedad para esta enfermedad conocido como SCORAD con resultados controversiales.

Objetivo: Determinar la fuerza de asociación entre los marcadores inflamatorios de enfermedades alérgicas (IgE total, eosinófilos séricos y 25- hidroxivitamina D) y la gravedad clínica de dermatitis atópica evaluada por SCORAD.

Metodología: Estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo con una muestra de 59 pacientes con diagnóstico reciente o ya conocido de dermatitis atópica (DA) con base en los criterios de Hanifin y Rajka, en donde se registraron en una base de datos los valores de IgE total, eosinófilos, 25-hidroxivitamina D, y los resultados de SCORAD del expediente clínico. Para establecer la fuerza de asociación de las variables se utilizó el coeficiente de correlación Rho de Spearman.

Resultados esperados: Se encontró una asociación moderada ($r = -0.472$) inversamente proporcional significativa ($p < 0.000$) entre los niveles de Vitamina D (25 hidroxivitamina D) y la gravedad de la dermatitis atópica por SCORAD. Mientras que para la IgE total, la asociación fue muy baja ($r = 0.042$) y para los eosinófilos séricos ($r = 0.113$) la asociación también fue muy baja. En ambos casos fue directamente proporcional a la gravedad de la dermatitis atópica. Pero, no fue significativa con un valor de $p = 0.751$ y de $p = 0.393$, respectivamente.

Conclusiones: En conclusión, los niveles séricos de 25- hidroxivitamina D tuvieron una asociación significativa con la gravedad de la dermatitis atópica por SCORAD. A menores niveles séricos de 25- Hidroxivitamina D fue mayor la gravedad de la enfermedad. La IgE total y los eosinófilos séricos no tuvieron una asociación significativa con el SCORAD.

Palabras clave: Dermatitis atópica / Marcadores inflamatorios / Gravedad / SCORAD.

“Asociación entre los marcadores inflamatorios de enfermedades alérgicas y la gravedad clínica de dermatitis atópica evaluada por SCORAD.”

2. Marco teórico

2.1 Antecedentes

La dermatitis atópica (DA) se describió en la década de 1930, el término “atópica” refleja la palabra griega *atopos* (*sin lugar*) para indicar la aparición frecuente y concomitante de reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE. Dándose a conocer como una de las enfermedades inflamatorias de la piel más prevalentes. Por lo general, se desarrolla en la infancia, con un 60 % antes del año y un 90 % a los cinco años y puede persistir hasta la edad adulta. El trastorno se caracteriza por eczema recurrente, pruriginoso y localizado, a menudo de presentan fluctuaciones estacionales. Se asocia con otros trastornos atópicos, en particular la alergia alimentaria (AA) en un 15%, el asma 25% y la rinitis alérgica (RA) 34%, y otras alergias de hipersensibilidad inmediata (tipo1), siendo la DA el punto de entrada para el resto de las enfermedades alérgicas. Se conoce también con otros términos como: Eccema atópico, neurodermatitis y eccema. (1–3).

2.2 Epidemiología

La prevalencia y la incidencia de la DA ha tenido un aumento exponencial en las últimas décadas. El estudio Global Burden of disease mostró una prevalencia de 15 al 18%. En la población pediátrica la prevalencia es de 15% al 20% y en adultos del 10%. La dermatitis atópica grave se presenta del 10 al 20% de los pacientes adultos y el 3% de los niños con DA. Ambos sexos se ven afectados y la prevalencia varía entre razas y grupos étnicos, teniendo mayor prevalencia en la raza negra que en la raza blanca. Se ha observado que los factores ambientales como la contaminación del aire y los productos de la higiene del hogar han contribuido a la creciente prevalencia en los países industrializados y de altos ingresos. (4)

2.3 Historia natural

La trayectoria de la dermatitis atópica puede variar desde una enfermedad transitoria temprana, dermatitis recurrente-remitente y dermatitis crónica persistente. Los factores que influyen en la persistencia de la DA en la edad adulta son asma concurrente, fiebre del heno o ambas, edad de inicio temprana, bajo estatus socioeconómico y etnicidad no blanca; se desconoce si estos factores son independientes de la gravedad de la DA. Dos ensayos piloto sugirieron que diariamente las aplicaciones de emolientes desde el nacimiento podrían prevenir la aparición de dermatitis atópica en individuos de alto riesgo, como aquellos con un familiar de primer grado con dermatitis atópica, asma o rinitis alérgica, pero esta intervención no pudo mostrar beneficios en ensayos más grandes. (3)

2.4 Fisiopatología

La patogénesis de la dermatitis atópica es multifactorial. Los dos principales factores de riesgo implicados sistemáticamente en el desarrollo de la dermatitis atópica son los antecedentes familiares de atopia y las mutaciones en el gen de la filagrina (FLG). Las interacciones entre los factores genéticos, la disfunción de la barrera cutánea, el desequilibrio microbiano, la desregulación inmunitaria y los desencadenantes ambientales de la inflamación de la piel juegan un papel en la patogenia de la dermatitis atópica. La dermatitis atópica tiene una fuerte heredabilidad (aproximadamente el 75% en estudios de gemelos), lo que sugiere que los factores genéticos son un contribuyente importante. Se han identificado 34 loci que representan menos del 20% de la heredabilidad de la dermatitis atópica. Las variantes genéticas funcionales no han sido identificadas en la mayoría de estos loci, pero estas regiones genómicas contienen múltiples funciones en las respuestas inmunitarias, incluida la diferenciación de tipo 2, a activación de células T e inmunidad innata, diferenciación de la epidermis y la barrera cutánea. (3,5,6)

La barrera cutánea disfuncional

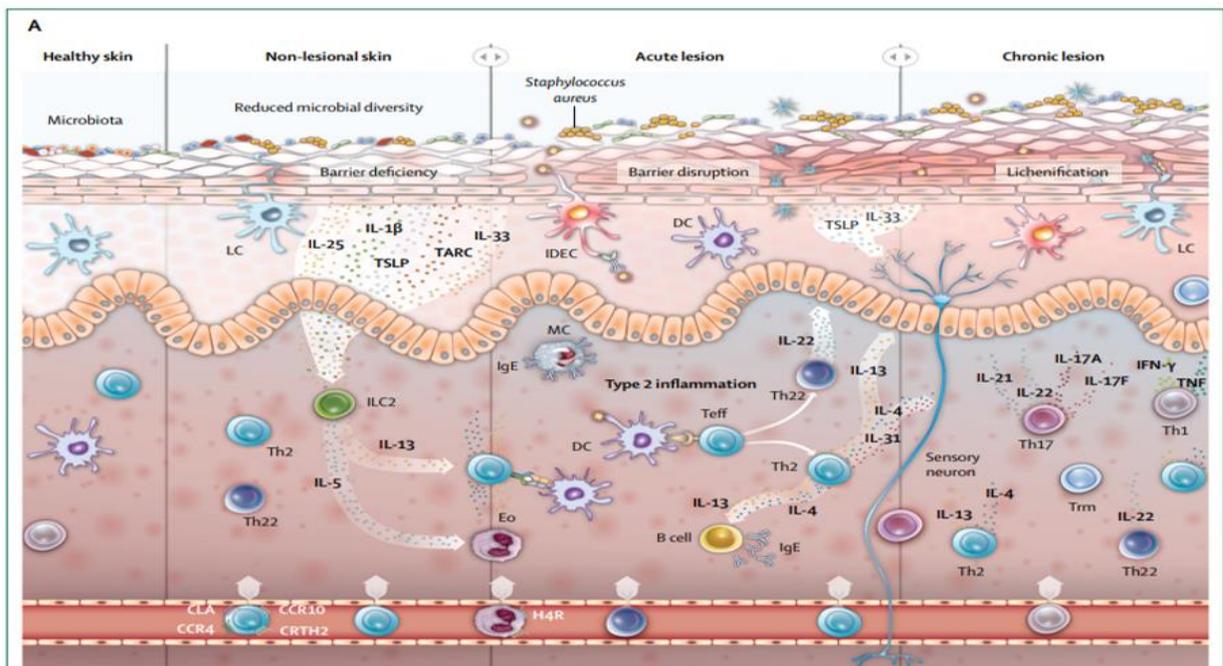
El mayor riesgo genético de dermatitis atópica identificado hasta ahora está asociado con mutaciones en la proteína filagrina, codificada por el gen FLG presente en el cromosoma 1q21.3. Las mutaciones de pérdida de función en FLG confieren un riesgo de 3 a 5 veces mayor de dermatitis atópica, y predisponen a estos individuos a asma y alergia al maní. La filagrina es producida por los queratinocitos de la capa superior de la epidermis, favorece la producción de factores naturales de hidratación y de la matriz lipídica, manteniendo unidos a los queratinocitos de la capa córnea, es fundamental para la correcta formación y función de la barrera cutánea. Dichas mutaciones producen una barrera cutánea deficiente, mayor pérdida de agua transepidérmica, dando como resultado xerosis. La falta de lípidos en la piel también reduce la síntesis de péptidos epidérmicos antimicrobianos, lo que lleva a un aumento de la disbiosis microbiana que incrementa la disfunción de la barrera cutánea principalmente con la colonización con *S. aureus* y *Malassezia*. *S. aureus* contribuye a la dermatitis, a la patogénesis de la dermatitis atópica de muchas maneras, incluida la interrupción de la barrera y efectos proinflamatorios tipo Th2. Las levaduras cutáneas como *Malassezia* podría desencadenar o exacerbar la inflamación cutánea en la dermatitis atópica por causas desconocidas. (3,5,6)

Desregulación inmunológica e inflamación

Los queratinocitos presentes en un barrera cutánea deficiente, envían señales proinflamatorias y pruritogénicas, a través de las alarminas epidérmicas IL-33 y del estroma tímico linfopoyetina (TSLP), con la consecuente activación de las células linfoides innatas y dendríticas, produciendo una reacción inflamatoria de tipo 2 (Th2), esta ruptura de la barrera epidérmica se ha asociado a mutaciones en algunos genes principalmente con mutaciones de pérdida de función en el gen de la filagrina (FLG), presente en el cromosoma 1q21.3 La alteración de la barrera cutánea hace posible que los alérgenos penetren en la piel e induzcan una sensibilización alérgica con la

consecuente liberación de citocinas proinflamatorias, incluidas las alarminas como la linfopoyetina del estroma tímico (TSLP), IL-25 e IL-33, activan las células Th2, que promueven la expresión de citocinas específicas (IL-4, IL-5, IL-13), eosinofilia, y la producción de inmunoglobulina E (IgE). Las interleucinas 4, 13 y 31 activan las vías Janus Cinasa (JAK) produciendo además de la inflamación, prurito y producción de IgE específica al activar las células B y las células plasmáticas. Esta desregulación en la respuesta Th2 es responsable de la lesión fundamental de la DA que es el eccema. Se han descrito factores que pueden favorecer la desregulación a favor de la inflamación tipo th2 como la deficiencia de la vitamina D, la disbiosis microbiana y la colonización por *S. aureus*. (5,6).

Figura 1. Patogénesis, mecanismos principales y fisiopatología de DA.



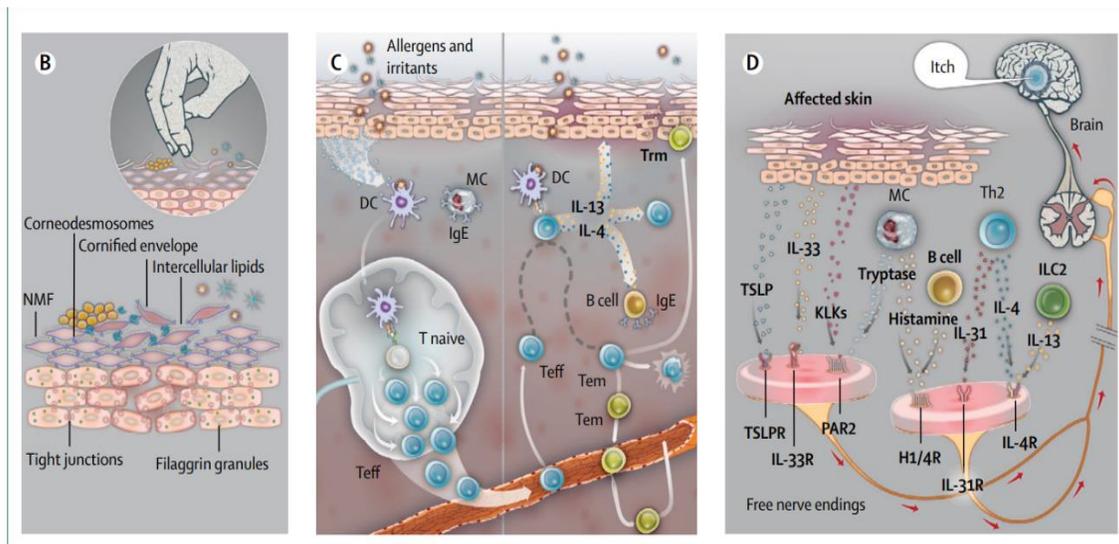
Estudios recientes sugieren que la respuesta tipo Th2 y Th17 se ha relacionado con los fenotipos de la DA en los pacientes asiáticos. Mientras que en poblaciones europeas predomina la respuesta tipo Th2; en los pacientes de raza negra también se observa

ausencia de respuesta tipo Th17 y Th1. Lo anterior podría explicar las diferencias fenotípicas observadas en distintas etnias. Se han identificado factores que pueden empeorar el curso de la dermatitis atópica tales como: las temperaturas extremas, rayos UV y contaminantes del aire. Se considera que la “hipótesis de la higiene”, refiriéndose al aumento de la limpieza, conduce a la disminución de la incidencia de infecciones en los países occidentales, lo que se asocia con el aumento de la incidencia de enfermedades alérgicas y autoinmunes, incluida la dermatitis atópica (2)

Interacciones neuro-inmunes

El síntoma dominante de la dermatitis atópica es el prurito, que contribuye a la patogenia a través del daño de la barrera de la piel permitiendo que los alérgenos e irritantes penetren y activen señales de alarma que perpetúan el ciclo prurito-rascado. Los mastocitos liberan histamina que se une a H1 receptores en las fibras C. La triptasa de los mastocitos activa el receptor 2 activado por proteasa en las terminaciones nerviosas aferentes C, lo que a su vez aumenta la liberación de la sustancia P y, en última instancia, contribuye al inicio del prurito. La histamina liberada predominantemente por mastocitos y basófilos es el pruritogeno más estudiado. (3)

Figura 2. Patogénesis, mecanismos principales y fisiopatología de DA.



Las neurotrofinas como el factor de crecimiento nervioso (NGF) también son importantes mediadores del prurito. NGF provoca la proliferación de fibras C y mejora la liberación de otros neuropéptidos. Los queratinocitos de la piel con DA expresan altos niveles de NGF y su receptor. Además, citoquinas tipo 2, incluidas IL-4, IL-13, TSLP y IL-31, contribuyen al prurito especialmente para la dermatitis atópica crónica. Debido a la integración de diversos mecanismos que originan el prurito, los antihistamínicos no han demostrado ser efectivos para el tratamiento de la DA. El descubrimiento del receptor de IL-4 tipo 2 subunidad α (IL-4R α) en las neuronas aferentes refuerza la interrelación de la respuesta de tipo 2 y el prurito neural. La respuesta del prurito con la inhibición de IL-4R α por dupilumab y Janus quinasa aguas abajo (JAK) apoya la relevancia clínica de estas interacciones inmunes-neuronales tipo 2. El anticuerpo nemolizumab refuerza el papel clave de la IL-31 en el prurito relacionado con la dermatitis atópica. (3)

2.5 Características clínicas

Existen variaciones en cuanto a las características clínicas de acuerdo con la edad, el estadio de la enfermedad, la raza, grupo étnico y la ubicación geográfica. Además, de acuerdo con el tiempo de evolución, se pueden considerar lesiones agudas típicas caracterizadas por parches de eczema (pápulas, papulovesículas, edema y eritema), el eritema es más violáceo e incluso invisible en pacientes de raza negra. En las presentaciones crónicas, se puede apreciar formación de costras, descamación, hiperpigmentación, hipopigmentación o liquenificación. En reacciones graves, las áreas de eczema pueden confluir formando regiones más grandes de enrojecimiento generalizado denominado eritrodermia. De acuerdo con la localización, la dermatitis atópica típicamente se presenta durante el primer año de vida con pápulas, parches o placas eritematosas en la cara (especialmente en las mejillas), piel cabelluda, el tronco y las extremidades. Los niños mayores suelen presentar parches en las superficies de flexión afectando zonas extensoras, cabeza, cara, mejillas, brazos y piernas. En la edad adulta pueden presentar parches secos y escamosos confinados a piernas y brazos, principalmente en ángulos poplíteos y las manos, la parte inferior de las piernas y los

pies, cuello, y la región periocular. Se han descrito fenotipos asociados con la raza, grupo étnico, y la región geográfica, en pacientes blancos, negros y asiáticos principalmente, siendo más frecuentes las lesiones en el tronco en los pacientes asiáticos. El síntoma principal asociado a las lesiones cutáneas es el prurito y su intensidad puede estar relacionado con la gravedad de esta, puede agravarse con el estrés, el sudor, humedad, contacto con prendas de lana. Como resultado del intenso prurito se pueden desarrollar costras hemorrágicas, excoriaciones, liquenificación y/o prurigo nodular. (2)

Existen signos clínicos asociados a la dermatitis atópica como la pérdida de las cejas laterales signos conocido como Hertoghe, hiperlinealidad palmar, áreas de piel seca (xerosis) hasta en el 75% de los pacientes, estos signos clínicos pueden persistir incluso cuando el eccema se encuentra inactivo, además que la ausencia de estos signos no descarta el diagnóstico, pero su presencia ayuda a establecer el diagnóstico.

Otras manifestaciones no menos importantes, es el impacto en la calidad de vida de los pacientes, con interrupción del sueño, y disminución de la productividad en el trabajo y escuela, existiendo asociación con otras comorbilidades como ansiedad, depresión y tendencia suicida. (2)

2.6 Diagnóstico

El diagnóstico es por excelencia clínico, basado en la morfología y distribución de las lesiones cutáneas, la presencia de los signos clínicos asociados, y una historia clínica compatible, sin evidencia de pruebas de laboratorio definitivas. En 1980, Hanifin y Rajka propusieron criterios mayores y menores para el diagnóstico de DA, estableciendo que para el diagnóstico se requieren tres de los cuatro criterios mayores y tres de los 23 criterios menores. La dermatitis atópica debe distinguirse de otras entidades como dermatitis alérgica de contacto y linfoma cutáneo de células T (7).

2.7 Estadificación de la gravedad de la DA

La estadificación de la gravedad se realiza mediante la escala de puntuación de la dermatitis atópica (SCORAD); se calcula sobre la base del área de la piel afectada y la

gravedad del enrojecimiento, la hinchazón, la supuración, la formación de costras, la liquenificación y la sequedad. Se hace la evaluación por regiones corporales (cabeza, brazos, piernas, tronco anterior y genitales). La puntuación incluye la gravedad de los síntomas percibida por el paciente con dos escalas analógicas visuales de 100 puntos, uno para la pérdida de sueño y otro para el prurito. La puntuación total varía de 0 a 103; una puntuación de 25 o menos indica enfermedad leve, 26 a 50 enfermedad moderada y 51 a 103 enfermedad grave (1).

2.8 Marcadores inflamatorios de las enfermedades alérgicas.

Un marcador es un parámetro que se puede utilizar para medir la gravedad de la enfermedad, la progresión de la enfermedad o la eficacia del tratamiento. Pueden ser marcadores químicos, físicos o biológicos, que pueden ayudar en la atención e investigación del paciente, incluidos: el diagnóstico temprano, la evaluación de riesgos, la prevención de enfermedades y el tratamiento personalizado. Mismos que están asociados con el proceso de la enfermedad y la patogénesis. (8).

a) **Inmunoglobulina E (IgE)** total sérica es un factor clave en la inflamación alérgica, conduce a un mayor recambio de los queratinocitos y al daño de la barrera cutánea. La IgE se encuentra aumentada en el 80% de los pacientes con DA, y además correlaciona con mayor compromiso de eosinófilos y mayor reacción a alérgenos específicos. La IgE se encuentra entre los 20 criterios menores para la DA, en los criterios diagnósticos de Hanifin y Rajka. Aunque la IgE en sangre no es esencial para diagnosticar la DA, su elevación en la DA define el fenotipo de DA extrínseca (IgE elevada) más que de DA intrínseca (IgE normal). De acuerdo con estudios clínicos revisados, la IgE total es la que posee mayor asociación con la gravedad de DA por SCORAD. Además, se ha estudiado que los pacientes adultos con DA y valores altos de IgE tienen dermatitis continua, incluso después de una década. También se ha encontrado que la intensidad del prurito en pacientes con DA está estrechamente relacionada con la IgE. Cheon et al. encontraron que el índice SCORAD se correlacionó positivamente con los niveles totales

de IgE. Kiiski et al, reportaron que el nivel de IgE sérica total se asoció significativamente con la gravedad de la DA. Schultz Larsen también han afirmado la correlación de la gravedad de la enfermedad con los niveles séricos de IgE. Por el contrario, Weber MB et al, informaron que, aunque los niveles de IgE eran más altos en la dermatitis atópica severa, en su estudio no demostró una tendencia hacia niveles más altos en pacientes con eccema severo en comparación con eccema leve. Oslem et al, no encontraron una correlación significativa entre SCORAD e IgE en pacientes lactantes y niños. Las personas normales pueden tener aumentos similares en los niveles séricos de IgE. Además, la elevación de la IgE sérica también se confunde por la asociación con otros estados de enfermedad, como enfermedades parasitarias, enfermedades neoplásicas, como la enfermedad de Hodgkin, enfermedades infecciosas, aspergilosis broncopulmonar alérgica, infección por VIH y trastornos de inmunodeficiencia como el mieloma IgE, hiper IgE. síndrome y síndrome de Wiscott Aldrich. (8-11)

b) **Eosinófilos:** Son células de defensa que participan como mediadores de la alergia, ejerciendo una función proinflamatoria. Liu et al, encontraron que el 31.8% de los pacientes con DA presentaban eosinofilia (>5%). Yuqing et al, encontraron que el 36.9% de los pacientes con DA tenían eosinofilia. Sin embargo, la importancia diagnóstica de la eosinofilia no ha sido clara, ya que la elevación de los eosinófilos en sangre puede ser causada por otras enfermedades, como la infección por parásitos. Y algunos pacientes con DA también pueden tener niveles normales de eosinófilos en la sangre. Nomura et al., demostraron que el nivel de IgE total, la duración de las lesiones eccematosas, la sensibilización al polvo y la edad de aparición de la DA jugaron un papel importante en el recuento de eosinófilos en sangre periférica. En investigaciones más antiguas se ha demostrado que niveles elevados de suero de eosinófilos se correlacionan con la gravedad de DA desde 1991 Kapp et al., Jakob et al. Y, en 1992 Tsuda et al. Sin embargo, continúa siendo controversial, por la relación ya comentada que existe entre la eosinofilia y otras patologías no alérgicas como infecciones parasitarias (12).

c) **Vitamina D:** La vitamina D es una vitamina liposoluble sintetizada principalmente en la piel. Está implicado en importantes mecanismos reguladores del sistema inmunitario innato y adaptativo, además de sus funciones en la homeostasis del calcio y el metabolismo óseo. También tiene varios efectos sobre la piel, incluido el desarrollo y la función normal de los queratinocitos, una mayor cicatrización de heridas, una disminución de la inflamación y la estimulación de la síntesis de proteínas, como la filagrina, que es necesaria para la formación de la barrera del estrato córneo. Actúa directamente sobre las células inmunitarias para promover un estado antiinflamatorio. Recientemente, ha habido varios informes de que los niveles bajos de vitamina D desempeñan un papel en la patogenia de muchas afecciones, como enfermedades autoinmunes, infecciones, tumores malignos, enfermedades cardiovasculares, trastornos neuropsiquiátricos y enfermedades alérgicas, incluida la DA. Varios estudios han informado sobre los niveles de vitamina D en pacientes con DA, la suplementación con vitamina D en el tratamiento de la DA y la relación entre los niveles de vitamina D y la gravedad de la DA. Sin embargo, los resultados han sido contradictorios. En la sangre se puede medir la vitamina D en dos formas, 25-hidroxivitamina D y 1,25-dihidroxivitamina D; la 25-hidroxivitamina D permanece más tiempo en sangre por tener una vida media mayor, por lo que es la forma que se mide habitualmente para conocer la cantidad de vitamina D en una persona. Por mencionar algunos estudios importantes, que han investigado la deficiencia de vitamina D en asociación con la gravedad de la DA, Peroni et al. informaron sobre una correlación inversa entre la concentración sérica de 25(OH) D₃ y la gravedad de la DA en 37 niños. Según los resultados del estudio de Wang, la gravedad de la DA se correlacionó inversamente con la deficiencia de vitamina D en los niños chinos que viven en Hong Kong. En contraste, Chiu et al., evaluaron a 94 niños con DA, pero no encontraron una correlación estadísticamente significativa entre el nivel de vitamina D y la gravedad de la enfermedad. Además, se ha informado que los agonistas del receptor de vitamina D suprimen la producción de IgE en células B humanas cultivadas y en un modelo de ratón con alergia. Brehm et al., informaron que

los niveles más bajos de vitamina D están asociados con un aumento de los marcadores de alergia, como la IgE total, en niños con asma. En estudios sobre pacientes con DA, Wang et al., y Cheon et al., encontraron una correlación inversa entre la vitamina D y la IgE total. Por estos resultados contradictorios, es que la vitamina D no se ha incluido en el tratamiento de rutina de la DA (13).

Los biomarcadores son importantes para controlar la gravedad de la enfermedad, el pronóstico y las respuestas al tratamiento.

2.9 Complicaciones

La infección es la complicación más común de la dermatitis atópica y se debe principalmente a la alteración de la epidermis y la desregulación inmunitaria causada por mutaciones del gen FLG. Las infecciones bacterianas secundarias generalmente son causadas por *Staphylococcus aureus* y estreptococo betahemolítico. El rascado prolongado puede resultar en la formación de cicatrices postinflamatorias y liquenificación. (3)

2.10 Tratamiento

La terapia para la dermatitis atópica se selecciona considerando la etapa clínica de la enfermedad (leve, moderada o severa). La extensión del área de la superficie corporal afectada, la edad, las condiciones coexistentes y los medicamentos que toma el paciente, la gravedad del prurito, el grado a los que se ve afectada la calidad de vida y los objetivos. Para todos los estadios de la enfermedad, incluidos los intervalos libres de eczema, se recomiendan medidas generales como el uso de emolientes (con o sin agentes antipruriginosos) y evitar infecciones y factores desencadenantes del paciente. En eczemas leves se prefiere inmunosupresores tópicos como primera línea. Para eczema moderado se puede aplicar fototerapia UV, excepto en niños y adultos jóvenes por su potente efecto cancerígeno; en caso de eczema grave se han utilizado varios inmunosupresores sistémicos como esteroides, ciclosporina o metrotexato. Sin embargo, pueden provocar efectos adversos graves, como disfunción hepática y renal. Es importante señalar que ha habido avances en el desarrollo de terapias dirigidas a Th2;

los agentes prometedores son los anticuerpos monoclonales contra los receptores de interleucina 4, 13, 22 y 31, los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 y los inhibidores de JAK (tópicos y sistémicos), la mayoría de los cuales se han probado en ensayos de fase 2-3. (2)

3. Planteamiento del problema

Existe un aumento en la prevalencia de las enfermedades atópicas que se ha ido presentando en la última década, particularmente hablando de la dermatitis atópica. Esto ha implicado la necesidad de ampliar y enriquecer los conocimientos de dicha patología, desde el estudio de los factores implicados en este aumento exponencial de su frecuencia. Se han sumado: la teoría de la higiene, los cambios climáticos, la contaminación ambiental, las modificaciones en el microbiota por deficiencia de algunas vitaminas como la 25 - hidroxivitamina D, los ácidos grasos, entre otros componentes implicados en las dietas actuales, con la consecuente disbiosis.

También se intenta comprender más acerca de los cambios inmunológicos relacionados, sobre todo intentando determinar diversos endotipos, como en otras patologías como el asma y rinitis alérgica, que permitan la mejor comprensión de las manifestaciones clínicas, gravedad de la enfermedad, resolución de ésta, y como resultado final el poder realizar modificaciones en los tratamientos que ayuden a mejorar la calidad de vida de los pacientes. Se han descrito diversos biomarcadores asociados con la DA, sin embargo, no se conoce la relación que tienen dichas moléculas con el grado de severidad de la enfermedad, lo cual es valorado por la escala clínica antes mencionada (SCORAD). Debido a que hasta el 80% de los pacientes con DA se presentan con una enfermedad extrínseca o con una inflamación de tipo Th2, es posible utilizar biomarcadores, principalmente la IgE, el número de eosinófilos en sangre y de manera secundaria los niveles de 25 - hidroxivitamina D para correlacionar con la severidad clínica de la enfermedad teniendo una valoración más objetiva que permita un abordaje diagnóstico y terapéutico más preciso.

4. Pregunta de investigación

¿Qué fuerza de asociación existe entre los marcadores inflamatorios y la puntuación del SCORAD en pacientes con dermatitis atópica?

5. Justificación

Debido a que actualmente solo se cuenta con parámetros subjetivos para la clasificación del paciente con DA, asociar esta puntuación con marcadores inflamatorios accesibles permitirá una mejor valoración del paciente y, por tanto, un mejor diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

6. Hipótesis

Si existe una correlación positiva fuerte entre los marcadores inflamatorios y la gravedad de la dermatitis atópica, entonces encontraremos una relación directamente proporcional de los niveles de IgE total y eosinófilos séricos ($r > 0$), e inversamente proporcional de la 25 - hidroxivitamina D ($r < 0$) con la gravedad de la dermatitis atópica.

7. Objetivos

7.1 Objetivo general

Determinar la fuerza de asociación entre los marcadores inflamatorios de enfermedades alérgicas con la gravedad clínica de dermatitis atópica evaluada por SCORAD.

7.2 Objetivos específicos

Estadificar la gravedad de la dermatitis atópica por SCORAD en leve, moderado y grave.

Determinar los niveles de IgE total sérica en pacientes con DA.

Determinar los niveles de eosinófilos séricos en pacientes con DA.

Determinar los niveles de 25-hidroxivitamina D en pacientes con DA.

8. Material y Métodos

8.1 Tipo y diseño de estudio

Tipo de estudio: Estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo.

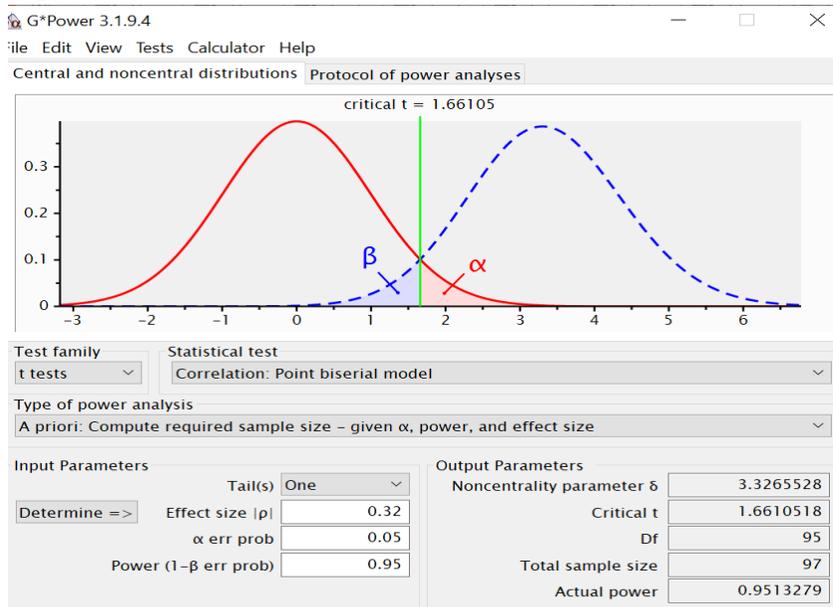
8.2 Población

Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica (DA) con base en los criterios de Hanifin y Rajka.

8.3 Tamaño de la muestra

Para realizar el cálculo del tamaño de muestra, se tomó como base un estudio realizado en Taiwán en el año 2020. El cual evaluó la correlación de los niveles de IgE sérica total, el recuento de eosinófilos, la proteína catiónica de eosinófilos e IgE específica in vitro para queso cheddar con gravedad de la DA, mediante el índice SCORAD utilizando la correlación de Pearson y la correlación de orden de rango de Spearman. Se concluyó que los valores de IgE total, los valores de IgE específica, WBC, EC e IgE específica al queso cheddar tienen correlaciones significativas con el índice SCORAD en AD de niños taiwaneses. Se encontró una correlación de 0.319 para la IgE total y el índice de SCORAD, por lo que se decide mediante el programa de GPower calcular un tamaño de muestra con fuerza del efecto de **0.32**, probabilidad de error α de **0.05** y probabilidad de error β de **0.95**, determinando un tamaño de la muestra de **97**. (14)

Figura 3. Cálculo de la muestra y potencia



Fuente: Elaboración propia

8.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes mujeres y hombres de 6 a 60 años con diagnóstico de dermatitis atópica con base en los criterios de Hanifin y Rajka.
- Que tengan un registro de SCORAD al momento del diagnóstico y sin tener tratamiento o inmunoterapia.
- Que tengan mediciones de IgE total, 25-hidroxivitamina D y eosinófilos séricos previos al inicio de tratamiento o inmunoterapia.

Criterios de exclusión: Expedientes de pacientes que no cuenten con la información requerida.

Criterios de eliminación: No aplican criterios de eliminación por tratarse de un diseño de estudio retrospectivo.

8.5 Definición de las variables

- Independientes: Niveles séricos de IgE total sérica, eosinófilos séricos y 25 - hidroxivitamina D.
- Dependiente: Estadificación de gravedad de dermatitis atópica (SCORAD).

Tabla 1. Operacionalización de las variables

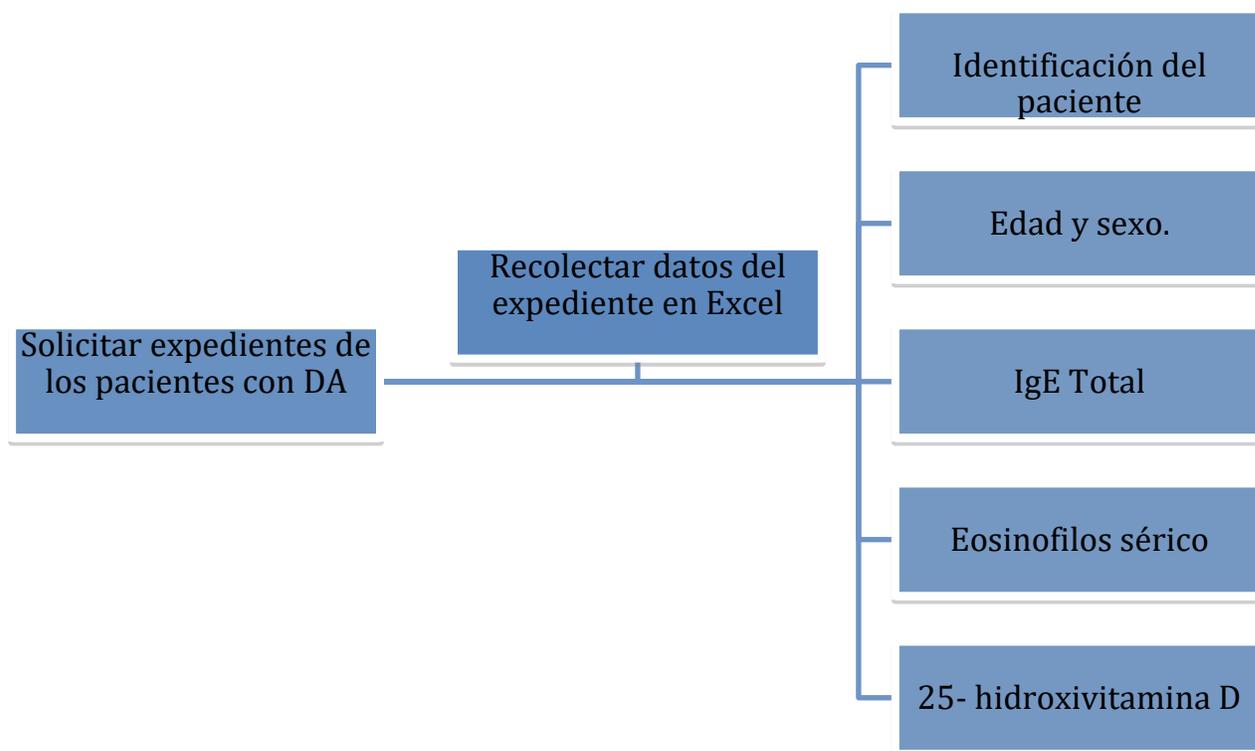
Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento.	Cuantitativa discreta.	Años	0-100
Género	Fenotipo masculino o femenino de la persona.	Cualitativa nominal.	Masculino Femenino	Masculino Femenino
Gravedad (SCORAD)	Escala que valora la gravedad de la dermatitis atópica	Cualitativa ordinal	1-50 puntos	Leve: <25p Moderado: 25-50p

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Inmunoglobulina E total sérica	Concentración de IgE (un tipo de anticuerpo producido por el sistema inmune) en sangre.	Cuantitativa discreta	UI/mL.	0-165 normal Grave:> 50
25 - hidroxivitamina D	Cantidad de 25-hidroxivitamina D (Variante química medible en sangre que representa los niveles de vitamina D de una persona, esta última confiere propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y neuro protectoras).	Cuantitativa discreta	ng/ml	0-19 deficiente 20-29 insuficiente 30-60 Suficiente
Eosinófilos séricos	Número de eosinófilos (Célula inmunitaria presente en infecciones y reacciones alérgicas) en sangre periférica.	Cuantitativa discreta	células/mcL	< 500 Normal

8.6 Procedimiento

Se consultaron los expedientes de los pacientes con dermatitis atópica. Se realizó base de datos en Excel, registrando la edad, el género, se clasificó la dermatitis atópica en leve, moderada y grave de acuerdo con el SCORAD al momento del diagnóstico y previo a recibir tratamiento médico o inmunoterapia, de igual manera se reportan los valores de IgE, eosinófilos séricos y 25 - hidroxivitamina D medidos antes de recibir tratamiento o inmunoterapia.

Figura 4. Esquema del procedimiento



Fuente: Elaboración propia.

8.7 Análisis estadístico

Se utilizó SPSS V25 para el análisis. Se emplearon medidas de tendencia central y de dispersión para la descripción de las variables demográficas.

Para establecer la fuerza de asociación de las variables se realizó un análisis de correlación determinando el coeficiente de correlación de Spearman considerando un valor de p estadísticamente significativo < 0.05 .

8.8 Cronograma de actividades

Actividad	Mes/Año									
	FEB 2021	MAR 2022	ABR 2022	MAY 2022	JUN 2022	JUL 2022	AGO 2022	SEP 2022	OCT 2022	NOV 2022
Búsqueda bibliográfica	x	x								
Diseño del protocolo			x	x	x					
Aprobación del protocolo						x	x			
Desarrollo del protocolo y recolección de datos								x	x	
Análisis de datos y entrega de resultados.										x

8.9 Aspectos éticos y de bioseguridad

En cumplimiento a lo estipulado en el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud este proyecto se clasifica en la categoría I (investigación sin riesgo) debido a que este protocolo se presenta como un estudio observacional retrospectivo en la que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables de estudio de los individuos que participantes. Además, se cumplirá en todo momento con aspectos éticos de privacidad y confidencialidad de los datos.

9. Resultados

Se calculó una muestra de 97 pacientes sin embargo se logró recabar una n=59 pacientes, representando el 60% de la n calculada. Por la parte de la estadística descriptiva, la mediana para la edad de los pacientes fue de 19 años (6-53). Del total de 59 pacientes, 30 pacientes eran hombres (50.8%) con una mediana para la edad de 19 años (6-53), y 29 pacientes del sexo femenino (49.2%), entre quienes la edad alcanzó una mediana para la edad de 20 años (6-53). En la tabla uno se despliegan las características de la muestra.

Tabla 2. Características de la muestra.

Variable	Porcentaje (%)		Mediana	Valor
	n= 59			
Edad			19	Años
6-18	49.2	29	(6-53)	
19-60	50.8	30		
Sexo			1 (1-2)	Masculino
Masculino	50.8	30		
Femenino	49.2	29		
IgE sérica total			770	(UI/ml)
<1	0	0	(170-44,797)	
1-165	69.5	41		
>165	30.5	18		
Eosinófilos séricos			300	(células/ μ cl)
<40	3.4	2	(0-3900)	
40-500	64.4	38		
>500	32.2	19		
15-Hidroxi – Vit D			19	(ng/ml)
0-19	54.2	32	(9-30)	
20-29	42.2	25		
30-60	3.4	2		
SCORAD			26 (0-85)	Puntos
<25	49.2	29		
25-50	28.8	17		
>50	22	13		

Fuente: Hoja de Registro

En el total de las observaciones, sin importar la gravedad de la dermatitis atópica por escala de SCORAD, se registraron valores superiores de: IgE en el 30.5% de los

pacientes, en el 32.2% elevación de eosinófilos. Y, valores subóptimos de 25 hidroxivitamina D en el 96.4%.

Con respecto a la edad de la muestra, el grupo etario de mayor proporción fueron los pacientes entre 19 a 60 años, que correspondió al 50.8% de ellos. De los pacientes con dermatitis leve, el 31 % tuvieron elevación de IgE, 27% eosinofilia, 31 % deficiencia de 25 hidroxivitamina D y 62% insuficiencia de 25 hidroxivitamina D.

En el grupo de pacientes con dermatitis atópica moderada, se observó que el 35% presentó elevación de IgE, 29% eosinofilia elevada, 70 % deficiencia de 25 hidroxivitamina D y 29% insuficiencia de 25 hidroxivitamina D. Mientras que en los pacientes con dermatitis atópica grave 23% presentaron elevación de IgE, 46% elevación de eosinofilia, 11% deficiencia de 25 hidroxivitamina D y 2% insuficiencia de 25 hidroxivitamina D. En la tabla 3 se muestra un comparativo de los valores de las variables estudiada con respecto a la gravedad de la dermatitis atópica por SCORAD, en la que destaca que del total de pacientes 49.2% tenían dermatitis atópica leve.

Tabla 3. Comparativo de las variables por tipo de dermatitis atópica (SCORAD)

Variables	Dermatitis atópica leve (SCORAD = <25)			Dermatitis atópica moderada (SCORAD = 25-50)			Dermatitis atópica grave (SCORAD = > 50)			p
	Mediana	%	n	Mediana	%	n	Mediana	%	n	
		49.2	29		28.8	17		22	13	
Sexo	Masculino			Femenino			Femenino			0.103
Masculino		62.1	18		41.2	7		38.5	5	
Femenino		37.9	11		58.8	10		61.5	8	
Edad años	15 (6-53)			19 (11-52)			19 (6-51)			0.454
6-18		58.6	17		41.2	7		38.5	5	
19-60		41.4	12		58.8	10		61.5	8	
IgE UI/mL.	434 (6- 44707)			248 (23-4450)			836 (11-23400)			0.751
<1		-	0		-	0		-	0	
1-165		69	20		64.7	11		75.9	10	
>165		31	9		35.3	6		23.1	3	

Variables	Dermatitis atópica leve (SCORAD = <25)		Dermatitis atópica moderada (SCORAD = 25-50)		Dermatitis atópica grave (SCORAD = > 50)		p
Eosinófilos células/ µcL	300 (0-6900)		300 (100-1840)		450 (0-3000)		0.393
<40		3.4	1		-	0	
40-500		69	20		70.6	12	
>500		27.6	8		29.4	5	
25 Hidroxi vitamina D ng/ml	22 (13-30)		17 (9-23)		15 (10-26)		0.000
0-19		31	9		70.6	12	
20-29		62.1	18		29.4	5	
30-60		6.9	2		-	0	

Fuente: Hoja de Registro

Se encontró una asociación moderada ($r = -0.472$) inversamente proporcional significativa ($p < 0.000$) entre los niveles de Vitamina D (25 hidroxivitamina D) y la gravedad de la dermatitis atópica por SCORAD. Mientras que para la IgE total la asociación fue muy baja ($r = 0.042$) y los eosinófilos séricos ($r = 0.113$) la asociación fue muy baja, directamente proporcional a la gravedad de la dermatitis atópica. Pero, no fue significativa con un valor de $p = 0.751$ y de $p = 0.393$ respectivamente. Además, se encontró una correlación baja ($r = 0.373$) significativa ($p = 0.004$) y directamente proporcional entre los valores de IgE total y eosinófilos séricos, como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Coeficientes de correlación Rho de Spearman

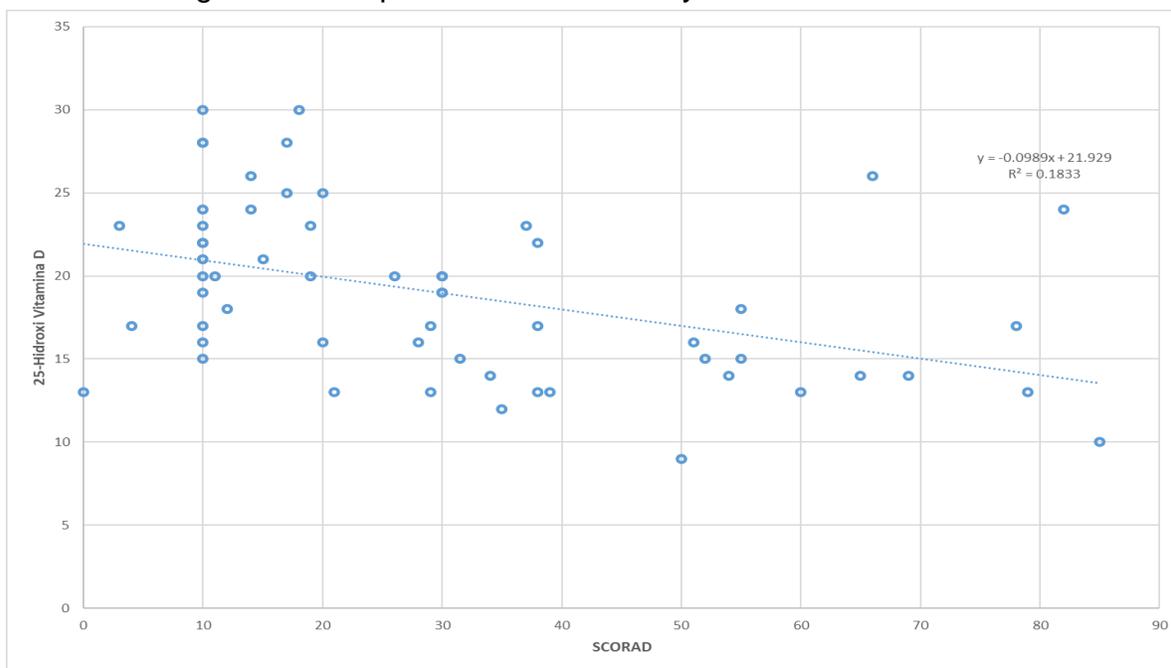
		Gravedad de DA por SCORAD	25-Hidroxi-Vit D	Eosinófilos séricos	IgE total sérica
Gravedad de DA por SCORAD	Coeficiente de correlación	1	-0.472	0.113	0.042
	Sig.	-	0.000	0.393	0.751
25-Hidroxi-Vit D	Coeficiente de correlación	-0.472	1	-0.56	-0.137
	Sig.	0.000	-	0.674	0.300

		Gravedad de DA por SCORAD	25-Hidroxi-Vit D	Eosinófilos séricos	IgE total sérica
Eosinófilos séricos	Coefficiente de correlación	0.113	-0.56	1	0.373
	Sig.	0.393	0.674	-	0.004
IgE total sérica	Coefficiente de correlación	0.042	-0.137	0.373	1
	Sig.	0.751	0.300	0.004	-

Fuente: Hojas de Registro. Nota: En negritas aparecen las correlaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$)

Para ilustrar la relación que existe entre SCORAD y la 25- hidroxí vitamina D observe en la gráfica 1 que el valor de R^2 es bajo, determinando que la relación es mas bien baja, pero, como se puede apreciar en la dirección de la recta ($y = -0.0989x + 21.929$) coincide con el coeficiente de Spearman en que ambas pruebas demuestran una relación inversa entre las variables estudiadas.

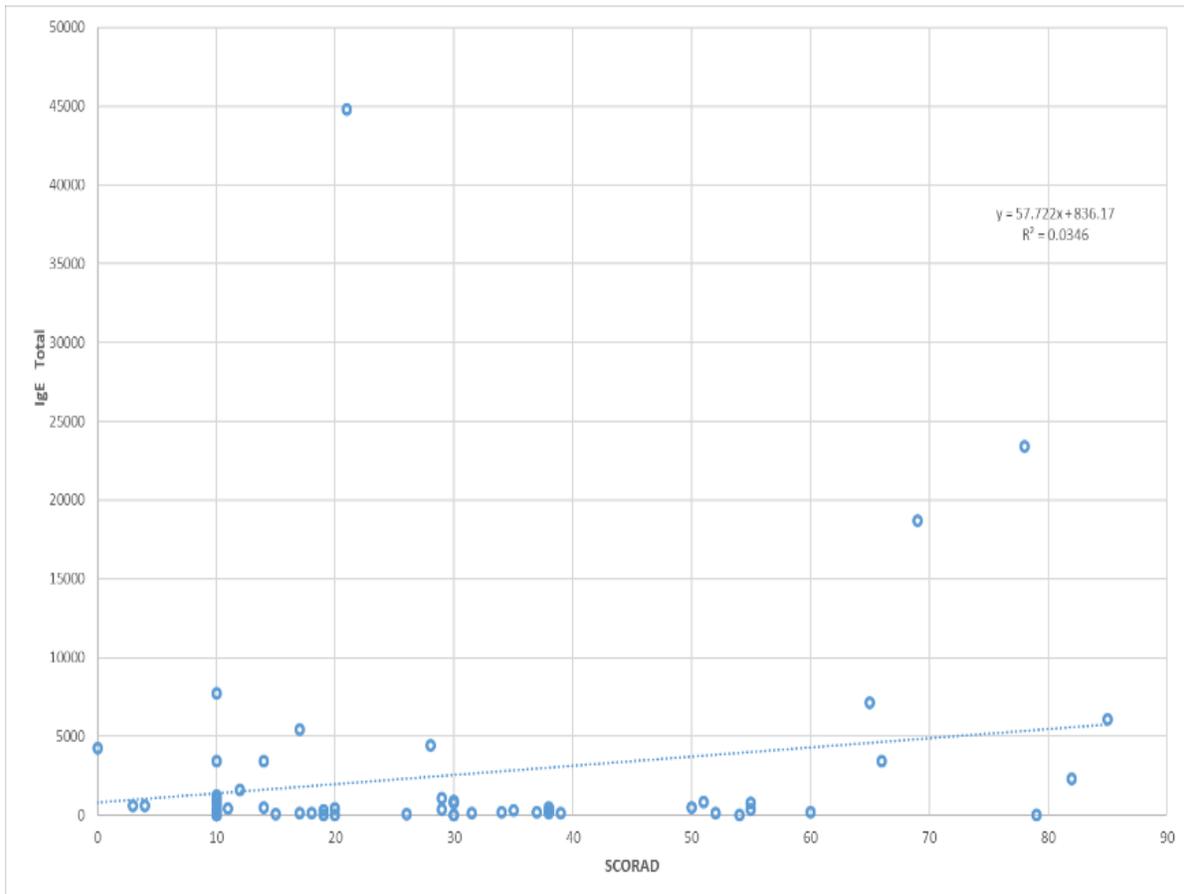
Gráfica 1. Diagrama de dispersión de SCORAD y 25- hidroxí vitamina D



Fuente: Hojas de Registro.

En la gráfica 2 se ilustra la relación que existe entre SCORAD y la IgE en donde el valor de R^2 confirma que la relación es muy baja (0.0346), aunque en sentido positivo, como se puede apreciar en la recta ($y = 57.722x + 836.17$).

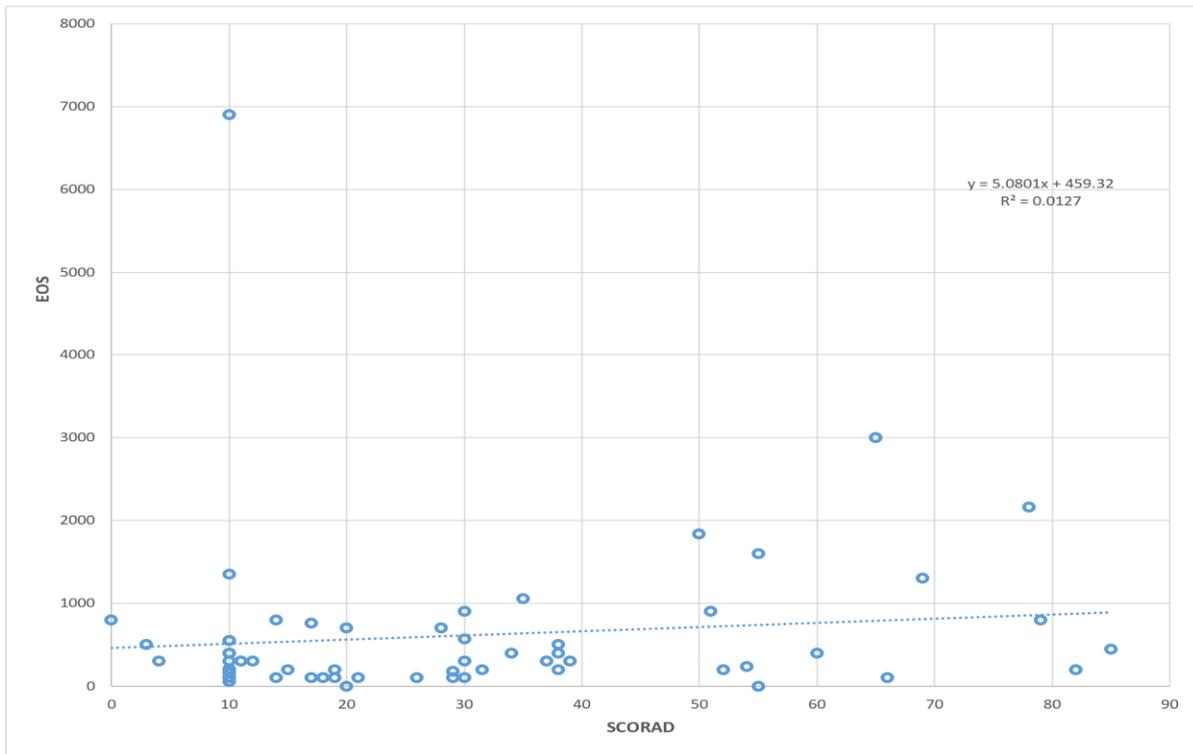
Gráfica 2. Diagrama de dispersión de SCORAD e IgE



Fuente: Hojas de Registro.

En la gráfica 3 se ilustra la relación que existe entre SCORAD y los eosinófilos con un valor de R^2 que también confirma que la relación es muy baja (0.0127). Además, la recta ($y = 5.0801x + 459.32$), indica que las variables estudiadas tienen una relación positiva.

Gráfica 3. Diagrama de dispersión de SCORAD y eosinófilos séricos.



Fuente: Hojas de Registro.

Siguiendo la literatura consultada, se decide realizar una regresión logística multinomial encontrando que el grado de deficiencia de 25-hidroxi vitamina D es la única variable que tiene un efecto significativo en la gravedad de la DA determinada por el índice de SCORAD.

Tabla 5. Contrastes de la razón de verosimilitud

Efecto	Criterio de ajuste del modelo	Contrastes de la razón de verosimilitud		
	-2 log verosimilitud del modelo reducido	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Intersección	36.561 ^a	.000	0	.
VIT2_CAT	51.577	15.016	4	.005
EOS_CAT	39.809	3.248	4	.517
IGE2_CAT	37.248	.687	2	.709

Fuente: Hojas de Registro.

10. Discusión

La dermatitis atópica es considerada una de las enfermedades inflamatorias cutáneas más frecuentes, afectando principalmente en la edad pediátrica específicamente en escolares, pero que puede prevalecer hasta la edad adulta. Constituye una de las cuatro entidades que conforman la marcha atópica, y se considera la primera en manifestarse seguida de la alergia alimentaria.

Se conoce como una enfermedad multifactorial que involucra factores genéticos como la mutación en el gen de la filagrina, produciendo alteraciones en la integridad de la barrera cutánea, lo que favorece que ante cualquier estímulo ambiental favorecerá una inflamación Th2 en el 80% de los casos, caracterizada por la liberación de citocinas como IL-4, IL-5, IL-13, eosinofilia, y cambio de isotipo a inmunoglobulina E (IgE). Lo anterior, se conoce como desregulación inmunológica, también puede ser propiciada por otros factores como el microbioma y la deficiencia de vitamina D.

Se conoce que en algunos pacientes con DA con menor frecuencia pueden predominar otro tipo de respuestas inflamatorias como Th1 o Th 17 en lugar de la respuesta tipo Th2, en las que no se encontrará un aumento importante de eosinófilos e IgE, esto se ha observado principalmente en asiáticos y afroamericanos.

Al ser una enfermedad con manifestaciones muy características, su diagnóstico es clínico y se han diseñado escalas de gravedad, siendo SCORAD la más utilizada en la práctica clínica, a través de la cual se define la intensidad de los síntomas y las características de las lesiones y se establece una puntuación. Entre mayor es la puntuación, mayor gravedad de la enfermedad, teniendo implicaciones en su entorno psicosocial.

De tal forma que se han intentado encontrar asociaciones de la gravedad de la enfermedad con parámetros más objetivos, que puedan llegar a ser de utilidad en un futuro como pronóstico; nuevos enfoques terapéuticos o como método para evaluar la evolución del paciente durante el tratamiento. Estos esfuerzos han llevado a diseñar estudios para correlacionar los marcadores presentes en la inflamación con la gravedad

de la enfermedad, obteniendo resultados controvertidos pudiendo ser explicados por los múltiples factores asociados en la fisiopatología de la dermatitis atópica.

De igual manera el presente estudio tuvo como objetivo determinar la asociación que se presentaba entre el SCORAD y los tres parámetros inflamatorios estudiados que fueron la IgE total, los eosinófilos serios y la vitamina D. Encontrándose que los niveles de vitamina D caracterizados con la medición de 25 hidroxivitamina D sérica se asociaron con en el índice SCORAD; se observó que con mayor deficiencia de esta vitamina, se presentó una mayor puntuación en el SCORAD lo que implica mayor gravedad de la dermatitis atópica. Además, se encontró que un aumento en la inmunoglobulina E se asoció significativamente con el aumento de eosinofilia en sangre periférica. Sin embargo, estas dos últimas variables estudiadas (IgE total y eosinófilos séricos) no se asociaron de forma significativa con la gravedad de la dermatitis atópica por SCORAD. Estas observaciones apoyan que concentraciones óptimas de vitamina D ejercen un efecto positivo en la dermatitis atópica por su efecto antiinflamatorio y su capacidad de favorecer la síntesis de la filagrina.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio coincidieron con las observaciones de Peroni et al., y Wang quienes también encontraron una correlación inversa significativa entre la concentración sérica de 25 hidroxivitamina D y la gravedad de la DA. En contraste con lo obtenido por Chiu et al., que no se encontró esta correlación. Brehm et al., determinaron que los niveles más bajos de vitamina D también estaban asociados con un aumento de otros marcadores de alergia en el contexto de pacientes con asma, posteriormente se apoyó esta asociación en pacientes con DA por Wang et al., y Cheon et al. Sin embargo, en nuestro estudio no se encontró una correlación significativa entre los valores de IgE total y los valores de 25-hidroxivitamina D como se muestra en la tabla 3.

En otras consideraciones, y contrastando con nuestros resultados, con respecto a la asociación de la IgE total y los eosinófilos séricos Ho-Chang Kuo demostró que los valores de IgE sérica y los eosinófilos sí influyeron en el índice SCORAD, el cual aumentó junto con los valores de IgE total y eosinófilos séricos. En el mencionado

estudio aplicaron la correlación de Pearson, la correlación de orden de rango de Spearman para medir la correlación entre 2 variables aleatorias, el coeficiente Phi para medir la asociación entre 2 variables nominales y se realizó un modelo de regresión lineal para identificar los principales factores relacionados con el índice de SCORAD, utilizando el mismo software estadístico IBM SPSS. Se ha considerado que esta discrepancia entre la correlación entre la IgE total y los eosinófilos séricos con la gravedad de la DA, podría deberse a la diversidad de endotipos dependiendo de la raza, edad, tiempo de evolución de la enfermedad, que representan el 20% de la población con dermatitis atópica y que no se caracterizan por presentar niveles elevados de IgE o eosinófilos, lo que también explica que algunos pacientes muestran recuentos normales de eosinófilos e IgE en sangre a pesar de presentar DA grave. Además, muchos de los pacientes con dermatitis atópica poseen otras enfermedades concomitantes que forman parte de las enfermedades atópicas y que también pueden manifestarse con niveles elevados de IgE y eosinófilos, por lo cual sería complicado discernir si la elevación se debe a la propia dermatitis atópica o a las enfermedades concomitantes.

Por último y similar a nuestro estudio, Jarmila Celakovská encontró una correlación significativa en el recuento de eosinófilos con el nivel de IgE en pacientes con dermatitis atópica, en el que mediante una evaluación estadística con la prueba de Mann-Whitney encontró que el recuento de eosinófilos en sangre periférica fue significativamente mayor en pacientes con IgE total ≥ 200 UI/ml, y también se asoció a la presencia de sensibilización al ácaro del polvo, aunque es preciso señalar que ese trabajo no se estudió la correlación con el índice de gravedad (SCORAD), se encontró que los valores de eosinófilos e IgE más elevados se correlacionaban significativamente con lesiones eczematosas persistentes, lo que no fue considerado en nuestro estudio.

Las limitaciones presentes en nuestro estudio incluyeron que no se logró cumplir con el tamaño de la muestra calculado, siendo inferior al esperado, representando el 60% de la n calculada. Lo anterior se debió a que el número total de pacientes con dermatitis atópica que se atiende de forma regular en el servicio de alergia e inmunología clínica en

donde se llevó a cabo este estudio era de 70 pacientes, sin lograr alcanzar la n calculada con diagnósticos recientes, además de que no todos los pacientes diagnosticados contaban con todos los parámetros a estudiar, derivado de lo anterior, el hecho de tener una muestra menor a la calculada, pudo influir en la potencia de los resultados obtenidos. Por otra parte, se detectó que una línea de investigación futura podría ser analizar los parámetros inflamatorios considerando las comorbilidades concomitantes a la dermatitis atópica, que podría limitar la elevación de marcadores inflamatorios por otras etiologías.

11. Conclusión

La vitamina D es una vitamina liposoluble sintetizada principalmente en la piel, es capaz de regular mecanismos inmunes, actuando directamente sobre las células inmunitarias para promover un estado antiinflamatorio. También tiene varios efectos sobre la piel, incluido el desarrollo y las funciones normales de los queratinocitos, una mayor cicatrización de heridas y la estimulación de la síntesis de filagrina, que es necesaria para la formación de la barrera del estrato córneo.

Nuestro estudio concluyó que los niveles séricos de 25- Hidroxivitamina D tuvieron una asociación significativa ($p < 0.05$) con la gravedad de la dermatitis atópica determinada por SCORAD. Comportándose inversamente proporcionales. Es decir, a menores niveles séricos de 25- Hidroxivitamina D se encontró mayor gravedad de la enfermedad. La IgE total y los eosinófilos séricos no tuvieron una asociación significativa con la gravedad de la DA por SCORAD.

Las observaciones y los datos obtenidos son un indicio para considerar la importancia de solicitar niveles de 25- hidroxí vitamina D en todos los pacientes con dermatitis atópica, identificando a aquellos que tengan insuficiencia o deficiencia, principalmente aquellos que a pesar de tratamiento presenten poca o ninguna mejoría clínica, y de esta forma determinar a los pacientes que podrían beneficiarse con la suplementación oral de vitamina D.

12. Referencias

1. Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021 Mar 25;384(12):1136–43.
2. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020 May 15;101(10):590–8.
3. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *The Lancet*. 2020 Aug;396(10247):345–60.
4. Li H, Zhang Z, Zhang H, Guo Y, Yao Z. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Dec;61(3):324–38.
5. Mandlik DS, Mandlik SK. Atopic dermatitis: new insight into the etiology, pathogenesis, diagnosis and novel treatment strategies. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2021 Mar 4;43(2):105–25.
6. Vakharia PP, Silverberg JI. Adult-Onset Atopic Dermatitis: Characteristics and Management. *Am J Clin Dermatol*. 2019 Dec;20(6):771–9.
7. Hassan S, Hamideh N, Poulos C, Cheema S, Rangwani S, Lio PA. Atopic Dermatitis Biomarkers and the Movement Toward Personalized Treatment. *Dermatitis®*. 2021 Oct;32(1S): S8.
8. Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allegros Int*. 2022 Jan;71(1):14–24.
9. Nomura T, Wu J, Kabashima K, Guttman-Yassky E. Endophenotypic Variations of Atopic Dermatitis by Age, Race, and Ethnicity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jun;8(6):1840–52.
10. Holm JG, Hurault G, Agner T, Clausen ML, Kezic S, Tanaka RJ, et al. Immunoinflammatory Biomarkers in Serum Are Associated with Disease Severity in Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 2021;237(4):513–20.
11. Celakovská J, Bukac J, Ettlér K, Vanecková J, Krcmova I, Ettlérova K, et al. Evaluation of Peripheral Blood Eosinophilia in Adolescent and Adult Patients Suffering from Atopic Dermatitis and the Relation to the Occurrence of Allergy to Aeroallergens. *Indian J Dermatol*. 2019;64(1):34–40.

12. Murdaca G, Gerosa A, Paladin F, Petrocchi L, Banchemo S, Gangemi S. Vitamin D and Microbiota: Is There a Link with Allergies? *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 20;22(8):4288.
13. Kuo HC, Chu CH, Su YJ, Lee CH. Atopic dermatitis in Taiwanese children: The laboratory values that correlate best to the SCORAD index are total IgE and positive Cheddar cheese IgE. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jul 24.

13. ANEXOS

ANEXO 1.

Criterios de Hanfin y Rafka. Revisados por la American Academy of Dermatology

Criterios mayores

- Prurito.
- Distribución y morfología típica.
- Liquenificación o linealidad flexional en adultos.
- Afectación de superficies de extensión y facial en lactantes y niños.
- Dermatitis crónica o crónicamente recidivante.
- Antecedente personal o familiar de enfermedades atópicas (asma, rinitis, dermatitis atópica).

Criterios menores

- Xerosis.
- Ictiosis, hiperlinealidad palmar, o queratosis pilar.
- Reactividad a pruebas cutáneas inmediatas (tipo 1).
- IgE sérica elevada.
- Comienzo a edad temprana.
- Tendencia a infecciones cutáneas (en especial por *S. aureus* y herpes simple) o defecto de la inmunidad mediada por células.
- Tendencia a dermatitis inespecíficas en las manos y los pies.
- Eccema del pezón.
- Queilitis.
- Conjuntivitis recurrente.
- Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan.
- Queratocono.
- Catarata anterior subcapsular.
- Oscurecimiento peri orbitario (ojeras).

- Eritema o palidez facial.
- Pitiriasis alba.
- Pliegues anteriores al cuello.
- Prurito con el sudor (hiperhidrosis).
- Intolerancia a lanas y solventes orgánicos.
- Acentuación perifolicular.
- Intolerancia a los alimentos.
- Curso fluido por factores ambientales o emocionales.
- Dermografismo blanco.
- Diagnóstico: ≥ 3 criterios mayores y $3 \geq$ criterios menores.

ANEXO 2.

Instrumento para evaluar la gravedad a ser completado por el médico.

Índice SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis)

El SCORAD tiene dos partes. La parte objetiva pide al médico evaluar la extensión de la superficie afectada por la DA y la gravedad de las lesiones individuales. La parte subjetiva pide al paciente calificar el nivel de prurito y de afectación del sueño. Así, el Índice SCORAD da una evaluación completa, incluyendo tanto la parte subjetiva como la parte objetiva.

Índice SCORAD

El Índice SCORAD califica la extensión y la intensidad del eccema con la presencia de las lesiones elementales eritema, edema, costras, excoriación, liquenificación y xerosis y la importancia del prurito y los problemas del sueño. El valor se obtiene aplicando la siguiente fórmula:

$$A / 5 + B / 2 + C$$

- A. Extensión de la superficie afectada basada en la regla de los 9 (20 % del valor total).
- B. Intensidad del eccema calificando las lesiones elementales: eritema, edema, costras, excoriación, liquenificación y xerosis, con un valor de 0-3 (60 % del valor total).

C. Los signos subjetivos de prurito e insomnio son valorados por una escala visual análoga del 0 al 10 cada uno de ellos (20 % del valor total).

Ilustración 1. Imágenes para determinar la numérica en el SCORAD

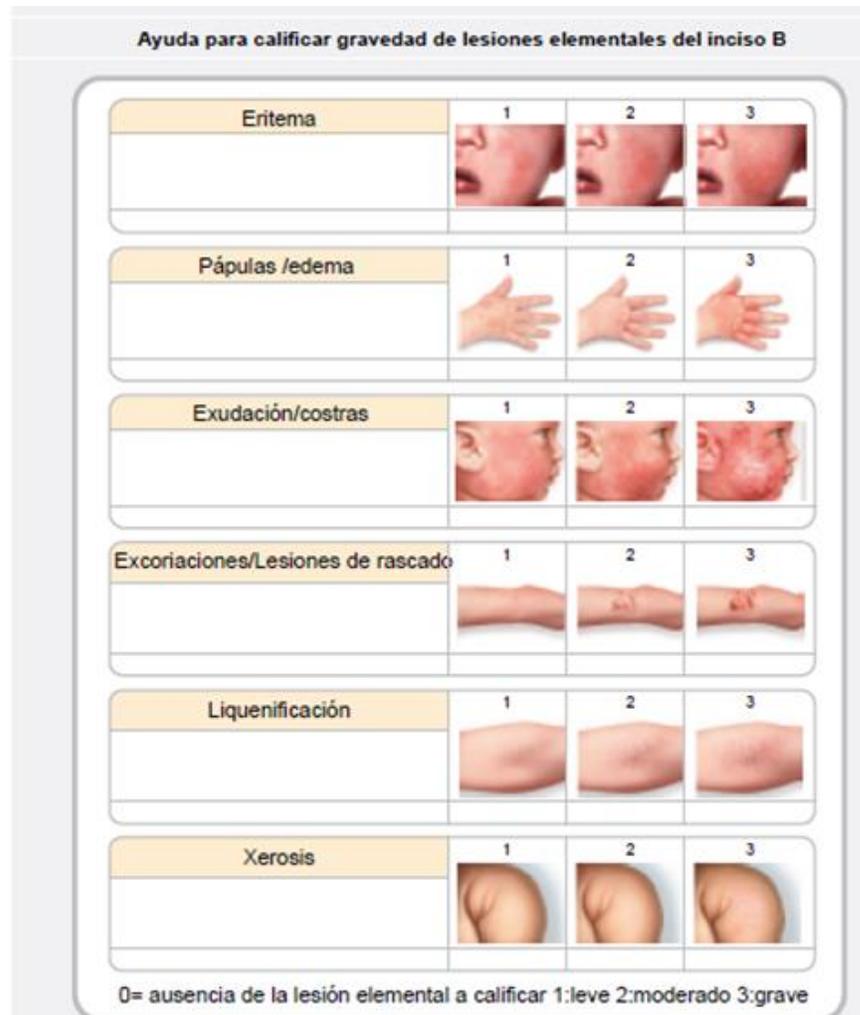


Ilustración 2. Formato de llenado para el cálculo del SCORAD

Índice SCORAD	Nombre	
	Fecha de nacimiento	
	Fecha de visita	
<p>Las figuras en el paréntesis son para niños menores de dos años.</p>		
A. Extensión por favor indique la zona afectada <input type="text"/>		$A/5 + 7B/2 + C$ <input type="text"/>
B. Intensidad <input type="text"/>		
C. Síntomas subjetivos Prurito e insomnio <input type="text"/>		
Medios de cálculo	Intensidad	Medios de cálculo 0 ausencia 1 leve 2 moderado 3 severo *Evaluado en áreas sanas
Eritema		
Edema/Pápulas		
Exudado/Costra		
Escoriación		
Liquenificación		
Xerosis*		
Escala analógica visual (promedio de los últimos 3 días o noches) Prurito (0-10) <input type="text"/>	Pérdida de sueño (0-10) <input type="text"/>	<input type="text"/> 0 <input type="text"/> 10

Interpretación del Índice SCORAD (puntaje máximo 103):

- DA leve: < 25
- DA moderada: ≥ 25-50
- DA grave: > 50

ANEXO 3.

Variables de interés

Variables dependientes	Variables independientes
Estadificación de gravedad de dermatitis atópica (SCORAD)	IgE sérica
	Eosinófilos séricos
	25 - hidroxivitamina D