



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**  
**“DR EDUARDO LICEAGA”**

**ASOCIACIÓN ENTRE LA GRAVEDAD DE DERMATITIS**  
**ATÓPICA POR SCORAD Y VARIANTES DEL GEN FILAGRINA**  
**EN POBLACIÓN MEXICANA.**

**TESIS**

PARA OBTENER EL  
TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN:  
**ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA:  
**DRA. VALERIA ISABEL VALERIO GÓMEZ**

ASESORES:  
DRA. ANDREA AIDA VELASCO MEDINA  
DR. GUILLERMO VELÁZQUEZ SÁMANO  
DR. ANTONIO ALBARRÁN GODÍNEZ  
DRA. LUZ MARIA GONZALEZ HUERTA



DR. EDUARDO LICEAGA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX, 2023



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.

## TESIS

**Título: “Asociación entre gravedad de dermatitis atópica por SCORAD y variantes del gen filagrina en población mexicana.”**

**Servicio participante:**

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

**Presenta:**

**Dra. Valeria Isabel Valerio Gómez**

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: valeisa12@hotmail.com

Número de contacto: 2381025188

**“Asociación entre gravedad de dermatitis atópica por SCORAD y variantes del gen filagrina en población mexicana.”**

**DRA. VALERIA ISABEL VALERIO GÓMEZ**

PRESENTA

**DRA. ANDREA AÍDA VELASCO MEDINA**

DIRECTORA 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

**DR. GUILLERMO VELÁZQUEZ SÁMANO**

ASESOR 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

**DR. ANTONIO ALBARRÁN GODÍNEZ**

ASESOR DE TESIS

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

**M. en C. LUZ MARIA GONZALEZ HUERTA**

ASESOR DE TESIS

ADSCRITO AL SERVICIO DE GENETICA CLÍNICA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA

## AGRADECIMIENTOS

En este día solo recuerdo por todo lo que hemos tenido que pasar y hablo en plural porque no he llegado sola hasta aquí, me acompañan años, días, horas, minutos y segundos de esfuerzo, entrega y amor incondicional de todas las personas que amo y me aman; vienen a mi mente infinidad de personas, gracias.

Mami gracias por ser el amor más grande de mi vida, mi ángel de la guarda y como te digo mi ratón, eres la razón de que este día que tanto anhele, llegara.

Papi gracias por todo el apoyo incondicional, este logró también es tuyo, felicidades.

Fede gracias por todas las tardes de estudio, de preguntas, pero sobre todo gracias por enseñarme a confiar en mí misma y darme fortaleza. Gracias por haber formado una familia con Erikita la cual admiro y amo y me han dado el regalo más grande y valioso que es mi Alejandro y Anthony.

Ale, bby bu gracias vida por siempre confiar en mí, por ayudarme a sanar en mis días más oscuros y enseñarme con tu ejemplo que todo es posible en esta vida.

Vale que inicio este sueño, ¡lo lograste!

Su amor es mi luz más grande y sin ustedes nada de esto tendría razón, espero que Dios y la vida me den la oportunidad de seguir agradeciéndoles y devolverles tan solo un poco de lo mucho que ustedes me han dado.

Agradezco desde lo más profundo de mi corazón a mis abuelitos, madrina, padrino, tías, tíos, primas, primos y sobrinos, quienes me han visto a lo largo de todos estos años, sus palabras de aliento siempre fueron un apapacho al alma, gracias por también nunca dejarme caer.

No quiero pasar por alto a mis Doctoras y Doctores sin el cual este proyecto tan ambicioso no se hubiera logrado su cometido, gracias a mis pacientes que a través de sus enfermedades han sido mis mayores maestros también.

Dr. Guillermo Velázquez Samano quien dirige el servicio de alergia e inmunología clínica del Hospital General de México en el cual siempre soñé realizar mi especialidad. Dr. gracias por ser un ejemplo de constancia, tenacidad, respeto, empatía, amabilidad sin nunca perder que la misión más importante es nuestro paciente. Gracias a la Dra. Andrea Aida Velasco Medina y el Dr. Antonio Albarrán Godínez por procurar mi aprendizaje, por todos los días de clases y aportaciones, por ayudar en mí formación y al final labrar cada día con empeño y dedicación. Gracias a la Dra. Luz María González Huerta que sin su aportación por parte del servicio de genética para valorar las variantes del gen de filagrina, no se hubiera logrado este proyecto.

Gracias Dios, gracias familia, gracias vida.



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



**HOSPITAL GENERAL de MÉXICO**  
DE EDUARDO LICETAGA  
**Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes**

Oficio No.: DECS/JPO-1913-2023  
Num. Ident. Protocolo: (1171-082/23)

Ciudad de México a 12 de julio del 2023

**Dra. Valeria Isabel Valerio Gómez**  
Servicio de Alergia e Inmunología Clínica  
PRESENTE

Hacemos de su conocimiento que con esta fecha el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes dictaminó la última versión de su Protocolo Titulado:  
**Asociación entre gravedad de dermatitis atópica por SCORAD y variantes del gen filagrina en población mexicana.**  
como:

**APROBADO**

En caso de que su protocolo tenga el dictamen de aprobado cuenta con el siguiente número de registro:

**DECS/JPO-CT-1913-2023**

En el caso de que su protocolo tenga dictamen de **CONDICIONADO A CORRECCIONES**, éste **NO** cuenta con número de registro y debe realizar las correcciones que se enlistan en los puntos que integran la tabla adjunta a este documento para su consideración y en su caso, aprobación definitiva y asignación de número de registro. Si su protocolo tiene dictamen de **RECHAZADO**, este ya no podrá ser evaluado por este comité y no se le asignará ningún número de registro.

Deberá entregar la respuesta a las **CORRECCIONES** en un tiempo de 15 a 30 días **vía correo electrónico**, a partir de la fecha de este oficio. Cabe mencionar que de no entregarlo como se indica, no será revisado por el **Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes** y su protocolo será cancelado.

Si su protocolo tiene dictamen de **APROBADO**, haga caso omiso de las indicaciones anteriores, ya que el mismo cuenta con número de registro. Así mismo deberá entregar por escrito el avance del protocolo cada **3 meses** a partir de la fecha en que fue aprobado y hasta obtener resultado de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, de la Secretaría de Salud. **De no presentar los avances o resultados del proyecto, la Dirección de Educación y Capacitación en Salud se reserva el derecho de cancelar el registro del protocolo hasta la entrega de los mismos.**

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

**Dra. Rocío Natalia Gómez López**  
Presidenta del Comité

Ccp.- Acuse  
ccgr

DIRECCIÓN DE  
EDUCACIÓN Y  
CAPACITACIÓN EN SALUD  
www.ajgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148  
Colonia Doctores  
Cuahtémoc 06720

T +52 (55) 5004 3821  
Cen +52 (55) 2789 2000



Protocolo aprobado por el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes, con número de registro, DECS/JPO-CT-1913-2023

## ÍNDICE

1. Resumen estructurado.....	8
2. Marco teórico.....	9
3. Planteamiento del problema.....	14
4. Justificación.....	14
5. Hipótesis.....	14
6. Objetivos.....	15
6.1 Objetivo general.....	15
6.2 Objetivos particulares.....	15
7. Metodología.....	15
7.1 Tipo y diseño de estudio.....	15
7.2 Población.....	15
7.3 Tamaño de la muestra.....	16
7.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	16
7.5 Operacionalización de las variables.....	17
7.6 Procedimiento.....	18
7.7 Análisis estadístico.....	18
8. Cronograma de actividades.....	20
9. Aspectos éticos y de bioseguridad.....	20
10. Relevancia y expectativas.....	21
11. Recursos disponibles.....	21
12. Recursos necesarios.....	21
13. Resultados.....	22
14. Conclusiones.....	24
15. Referencias.....	25
16. Anexos.....	28

### Índice de Figuras

<b>Figura 1.</b> Estructura filagrina.....	11
<b>Figura 2.</b> Patogénesis, mecanismos principales y patofisiología de DA.....	11
<b>Figura 3.</b> Genoma filagrina.....	12
<b>Figura 4.</b> Variantes en gen filagrina.....	13
<b>Figura 5.</b> Cálculo de la muestra y potencia.....	16

### Índice de Tablas

<b>Tabla 1.</b> Operacionalización de las variables.....	17
<b>Tabla 2.</b> Cronograma de actividades.....	20
<b>Tabla 3.</b> Características de la muestra.....	22



# **“Asociación entre gravedad de dermatitis atópica por SCORAD y variantes del gen filagrina en población mexicana.”**

## **1. RESUMEN ESTRUCTURADO**

La dermatitis atópica se considera la enfermedad inflamatoria de la piel más común caracterizada por múltiples alteraciones epidérmicas, generalmente asociado a antecedentes personales y/o familiares de dermatitis atópica (DA), rinitis alérgica (RA) y/o asma. El defecto genético más significativo relacionado con la patogénesis de la DA en la epidermis son las mutaciones de pérdida de función (LOF) en el gen de la filagrina.

### **OBJETIVO**

Objetivo general: Analizar la prevalencia de las variantes genéticas en el gen de filagrina mediante los resultados reportados por el servicio de Genética y su asociación con la gravedad clínica en pacientes con dermatitis atópica en población mexicana.

### **JUSTIFICACIÓN**

La identificación de variantes del gen FLG ampliará la fenotipificación en población mexicana para posteriormente continuar con mejora en el tratamiento y calidad de vida.

### **METODOLOGÍA**

Se realizará un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal de expedientes clínicos de pacientes mayores de 6 años con diagnóstico de DA por criterios clínicos de Hanifin y Rajka y clasificación de severidad por escala SCORAD ya incluidos previamente en otro protocolo; se correlaciona la severidad del cuadro clínico con la presencia de variantes genéticas en el gen de filagrina.

**Palabras clave:** dermatitis atópica, SCORAD, variantes filagrina, población mexicana

## 2. MARCO TEÓRICO

### ANTECEDENTES

La dermatitis atópica se considera la enfermedad inflamatoria de la piel más común caracterizada por múltiples alteraciones epidérmicas, generalmente asociado a antecedentes personales y/o familiares de dermatitis atópica (DA), rinitis alérgica (RA) y/o asma. Su etiología es multifactorial con componentes inmunológicos, genéticos y ambientales, aunado a alteraciones en el microbioma cutánea teniendo como resultado disfunción de la barrera y desregulación inmunológica. (1) (2)

Afecta hasta al 20% de los niños y 10% de los adultos a nivel mundial; en nuestro país, la DA es la causa más frecuente de consulta en dermatología pediátrica y una de las más frecuentes en adultos (3)(4). Ambos sexos se ven afectados, y la prevalencia varía entre razas y grupos étnicos (5)

Puede presentarse con un amplio espectro de presentaciones clínicas, diferentes momentos de inicio, persistencia en la edad adulta, gravedad y respuesta terapéutica. (6)(5) En su mayoría los casos se desarrollan en la infancia, el 85% de los casos antes de los 5 años logrando persistir hasta la adolescencia, con menos frecuencia tiene un inicio en la edad adulta o vejez. (7)

Al clasificar la DA por edad (lactante, escolar, adolescente y adulto) se recomienda utilizar la descripción por edad al inicio de la enfermedad, como describe Thomas Bieber, con seis categorías: Inicio muy temprano (tres meses a los dos años). (5)

- Inicio temprano (de dos y seis años). 0
- Inicio en la edad escolar (de seis a 13 años).1
- Inicio en la adolescencia (de 14 y 19 años).2
- Inicio en el adulto (de 20 a 60 años).3
- Inicio muy tardío (> 60 años).

Dentro de la presentación clínica se caracteriza por prurito, eritema, pápulas, edema, vesículas, costras, liquenificación o xerosis e hipopigmentación de las lesiones después de la cicatrización (8) en zonas topográficas de acuerdo con la edad del paciente y a menudo con fluctuaciones estacionales (1)(5)

La epidermis juega un papel crucial como barrera tanto física como funcional, su principal función es actuar como una barrera protectora entre el huésped y su entorno externo evitando la entrada de patógenos y alérgenos, aunado a disminuir la pérdida de agua transepidermica. Las alteraciones en esta barrera se consideran como los hallazgos patológicos más significativos en la piel con dermatitis atópica (9)(10)

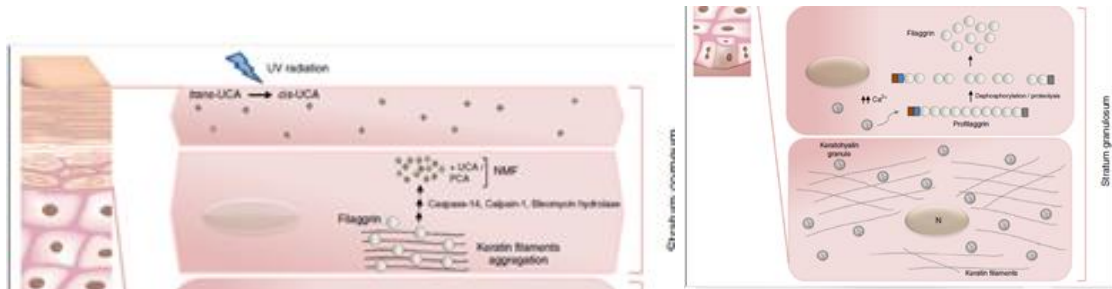
La DA es una enfermedad altamente hereditaria. En una revisión sistemática, se encontró que la tasa de concordancia para la DA en gemelos monocigóticos era de hasta el 86% en gemelos monocigóticos, en comparación con hasta el 41% en gemelos dicigóticos, destacando la importancia de los factores genéticos (11) (12).

El defecto genético más significativo relacionado con la patogénesis de la DA en la epidermis son las mutaciones de pérdida de función (LOF) en el gen de la filagrina (FLG) ubicado en el complejo de diferenciación epidérmica en el cromosoma 1q21. La FLG es una proteína estructural importante en el estrato córneo, es producida por los queratinocitos epidérmicos de la capa superior de la piel, dentro de sus principales funciones se encuentran mantener unidos los queratinocitos a la capa córnea y promover la producción de factores hidratantes naturales y matriz lipídica. (5)(13)

Los monómeros FLG se degradan aún más a aminoácidos libres, incluyendo glutamina e histidina, que luego se convierte en ácido urocánico y ácido carboxílico de pirrolidina, respectivamente. Estos metabolitos son constituyentes principales de los factores hidratantes y son responsables de la retención de agua y manteniendo un pH ácido en el estrato córneo. Mutaciones FLG resulta en una incapacidad para mantener el

citoesqueleto de los queratinocitos y para producir factores hidratantes naturales en el estrato córneo. (2) (7).

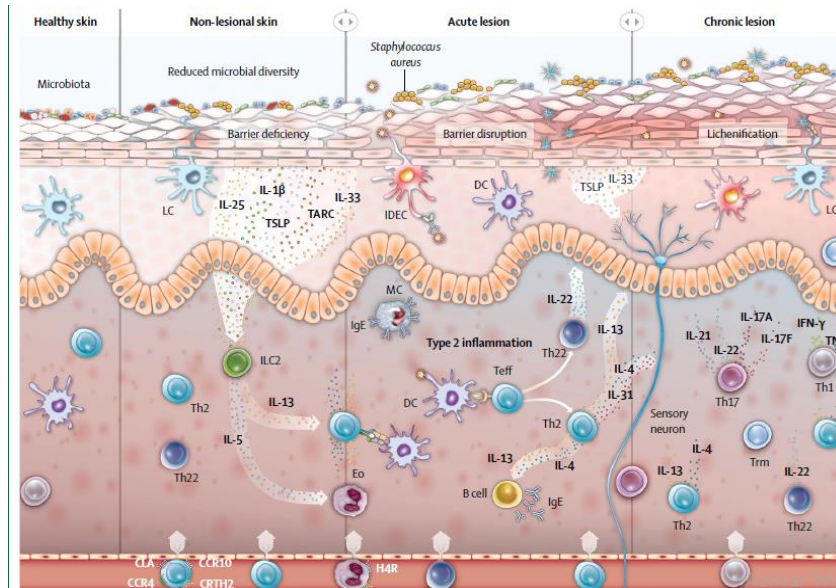
**Figura 1. Estructura filagrina**



Fuente: Cabanillas B, Novak N. Atopic dermatitis and filaggrin. *Curr Opin Immunol.* 2016 Oct;42:1-8. doi: 10.1016/j.coi.2016.05.002. Epub 2016 May 17. PMID: 27206013.

Los pacientes con dermatitis atópica portadores de mutaciones de FLG tienen una enfermedad más persistente con mayor incidencia de infecciones cutáneas, y mayor riesgo de otras enfermedades atópicas como alergias múltiples y asma, en comparación con pacientes con dermatitis atópica sin estas mutaciones (14)(15) ya que los alérgenos externos posiblemente penetran la barrera epitelial alterada, resultando en la activación de Th2 mediante la producción de citocinas, como Linfopoyetina estromal tímica.(2) (7)

**Figura 2. Patogénesis, mecanismos principales y patofisiología de DA**

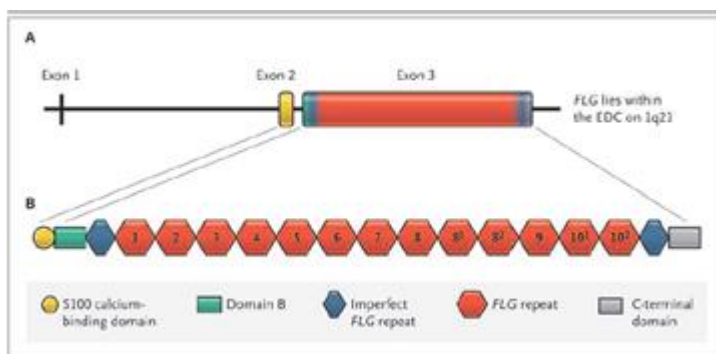


Fuente: David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1027:21-37. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0\_3. PMID: 29063428.

El gen FLG es altamente polimórfico, y hasta la fecha, se han identificado más de 80 variantes asociadas a la enfermedad LOF FLG en múltiples poblaciones étnicas, mostrando una gran variación en el tipo y la prevalencia (6) (16)

La FLG es una proteína grande (37 kD) rica en histidina, llamada así por su capacidad de agregar filamentos intermedios de queratina (filament aggregating protein). Su precursor más grande (>400 kD) es la profilagrina; un polímero funcionalmente inactivo altamente fosforilado (14.) FLG comprende tres exones, el primero de los cuales no codifica, el exón 2 codifica parte del dominio S100 y el exón 3, uno de los exones más grandes del genoma en más de 12.7 kb, codifica casi toda la proteína profilagrina. (16)

**Figura 3. Genoma filagrina**

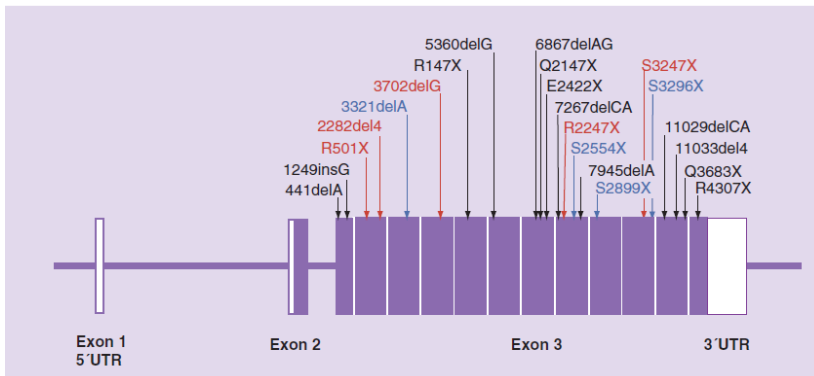


Fuente: Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. N Engl J Med. 2011 Oct 6;365(14):1315-27.

Los pacientes con una sola mutación tienen una enfermedad muy leve o ninguna, mientras que aquellos con 2 mutaciones tienen un fenotipo más grave.(17) La mutación FLG más común en pacientes con DA fue 2282del4 (3%), seguida de R501X (1%) (6)(18). Estas 2 variantes constituyen el 80% de mutaciones en el norte de Europa (16) las cuales también se han encontrado presentes en población mestizo-mexicana y ausentes en población con ascendencia asiática o africana (19)(20). En población

mestizo-mexicana se realizó un estudio donde los resultados mutaciones en el 42% de los pacientes analizados FLG 2282del4 de los cuales (10,5%) eran homocigotos y 6 (31,5%) heterocigotos, mientras que 1 (5,2%) resultó en un heterocigoto compuesto para las mutaciones 2282del4 y R501X. (8)

**Figura 4.** Variantes en gen filagrina



Fuente: .Elke Rodríguez, Thomas Illig, and Stephan Weidinger. Filaggrin loss-of-function mutations and association with allergic diseases. Pharmacogenomics 2008 9:4, 399-413

Sin embargo, sólo entre el 10 % y el 40 % de los pacientes con DA tienen pérdida de función en mutaciones de FLG. (27) Algunos estudios han demostrado frecuencia de FLG no fueron significativamente diferentes.

El diagnóstico de DA se basa en las características morfológicas y distribución de las lesiones cutáneas, la presencia de signos clínicos asociados y una historia clínica característica. Existe una lista de 27 signos y síntomas clínicos publicados por Hanifin y Rajka en 1980, 4 mayores y 23 menores los cuales aún continúan vigentes como referencia en la investigación clínica (4) (8)

La gravedad de DA se puede cuantificar con el uso de herramientas de puntuación de múltiples ítems como el Eczema Area and Severity Index (EASI) y la escala Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD); ambos se utilizan en la práctica y en ensayos clínicos. La puntuación SCORAD se calcula sobre la base del área de piel afectada y la gravedad del eritema, edema, vesículas, costras, liquenificación y xerosis, evaluados por cada

región cabeza y cuello, los brazos y las piernas, el tronco anterior, la espalda y los genitales. La puntuación incluye la gravedad de los síntomas informados por el paciente sobre la base de dos escalas analógicas visuales de 100 puntos, una para la pérdida de sueño y otra para el prurito, dando una totalidad de 0 a 103, una puntuación de 25 o menos indica enfermedad leve, 26 a 50 enfermedad moderada y 51 a 103 enfermedad grave (8)

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La epidermis juega un papel crucial dentro de la fisiopatología de la dermatitis atópica, dentro de las principales proteínas que lo conforman se encuentra la filagrina. En caso de existir algún defecto genético en dicha proteína, clínicamente el paciente presentaría un cuadro más grave de dermatitis atópica aunado a la predisposición de enfermedades atópicas.

Se han estudiado variantes del gen de la filagrina en varias poblaciones siendo las más predisponentes 2282del4 y R501X, sin embargo, en población mexicana no se tiene registro de estos hallazgos aunado con la relación de presentación clínica.

### **4. JUSTIFICACIÓN**

La DA es una enfermedad altamente heterogénea, donde la mutación de filagrina es diversa entre diferentes grupos étnicos y etarios; sin embargo, en población mexicana son pocos los estudios que se tienen de estas variaciones. Por lo tanto, el ampliar la identificación de estas variantes ampliará el conocimiento de una fenotipificación más específica, para posteriormente dirigir tratamientos individualizados y por consecuencia una mejora en la calidad de vida de estos pacientes.

### **5. HIPÓTESIS**

Si las variantes en el gen de la filagrina (2282del4 y R501X) se asocian con una presentación clínica de dermatitis atópica moderada a grave entonces se encontrarán puntuaciones  $\geq 25$  en el SCORAD de los pacientes con dichas mutaciones.

## **6. OBJETIVOS**

### **A. Objetivo general**

Analizar la prevalencia de las variantes genéticas en el gen de filagrina mediante los resultados reportados por el servicio de Genética y su asociación con la gravedad clínica en pacientes con dermatitis atópica en población mexicana.

### **B. Objetivos particulares**

1. Estadificar las principales mutaciones de filagrina en pacientes con DA en población mexicana clasificados por edad (lactante, escolar adolescente y adulto)
2. Determinar principales comorbilidades en pacientes con mutación de filagrina
3. Evaluar características poblaciones existentes en población con mutación de filagrina (edad, sexo, severidad DA por escala SCORAD)

## **7. METODOLOGÍA**

### **7.1 Tipo y diseño del estudio**

Se realizará un estudio retrospectivo de acuerdo con la temporalidad, observacional, descriptivo y transversal.

### **7.2 Población**

Se revisarán los expedientes de los pacientes incluidos en el protocolo titulado "Identificación de endotipos inmunológicos en la patogénesis de la dermatitis atópica" previamente aprobado por los comités de investigación, ética y bioseguridad del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga con número de registro DI/21/601/03/68 que cumplan con los criterios de inclusión.

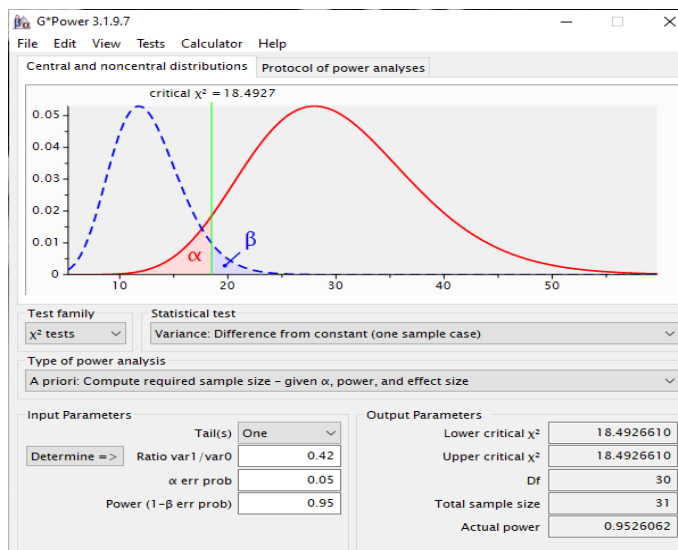


### 7.3 Tamaño de la muestra

Para realizar el cálculo del tamaño de muestra, nos basamos en un estudio realizado en San Luis Potosi en donde se realizó el análisis genético donde se demostró que 8 de los 19 pacientes (42%) presentaron una mutación FLG. Estos 8 pacientes presentaron la mutación FLG 2282del4, de los cuales (10,5%) eran homocigotos y 6 (31,5%) heterocigotos, mientras que 1 (5,2%) resultó en un heterocigoto compuesto para las mutaciones 2282del4 y R501X.

Utilizando el programa GPower, el cual nos dio un tamaño de la muestra de 31.

**Figura 5.** Cálculo de la muestra y potencia



Fuente: elaboración propia

### 7.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se tomarán en cuenta lo siguientes criterios de inclusión, exclusión y eliminación

#### Criterios de inclusión

- Expedientes clínicos de pacientes de ambos sexos
- Expedientes clínicos de mayores de 6 años de edad

- Expedientes clínicos de diagnóstico de dermatitis atópica que cumplan criterios de Hanifin y Rajka que sean atendidos en la Consulta Externa de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México.

### **Criterios de exclusión**

- Expedientes clínicos incompletos
- Expedientes clínicos que no cuenten con historia clínica de Alergología
- Expedientes clínicos que no cuenten con los resultados de las variantes genéticas
- Expedientes clínicos de pacientes no mexicanos
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de DA que cursen con enfermedades inflamatorias crónicas (cáncer y/o enfermedades autoinmunes).
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de DA con otras enfermedades crónicas de la piel (psoriasis, entre otras) o enfermedades sistémicas que afectan a la piel, como inmunodeficiencias primarias, lupus eritematoso sistémico

### **Criterios de eliminación**

- No aplica (retrospectivo)

## **7.5 Operacionalización de las variables a evaluar y forma de medirlas**

**Tabla 1.**

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>UNIDAD DE MEDICIÓN</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>CODIFICACIÓN</b>
Sexo	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino.	Masculino/ Femenino	Cualitativa nominal dicotómica	masculino femenino
Edad	Tiempo cronológico de vida cumplido por el sujeto desde el nacimiento hasta el	Escolar (6-14 año) Adolescente (14-18 años)	Cualitativa nominal	Escolar Adolescente

	momento de entrar al estudio. Se utilizará la descripción de Thomas Bieber en categorías.	Adulto (20-60 años)		Adulto
Dermatitis atópica	Enfermedad inflamatoria de la piel crónica, pruriginosa	Si/No	Cualitativa nominal	Si No
Criterios de diagnóstico de DA	Puntaje obtenido mediante la aplicación de criterios de Hanifin y Rajka	0-27 Presente: ( $\geq 6$ ) Ausente: ( $\leq 5$ )	Cuantitativa	No aplica
Criterios de gravedad de DA	Puntaje obtenido mediante la aplicación de criterios de SCORAD	1-50 puntos	Cualitativa ordinal	Leve Moderado Grave
Comorbilidades	Enfermedades atópicas preexistentes en el paciente, distintas de dermatitis atópica	Rinitis alérgica, asma, conjuntivitis alérgica, alergia alimentaria	Cualitativa	0: Rinitis alérgica 1: Asma 2: Conjuntivitis alérgica 3: Alergia alimentaria 4: Urticaria
Niveles de Inmunoglobulina IgE	Es un tipo de proteína plasmática denominada anticuerpo, cuyo valor se eleva en pacientes atópicos.	pg/mL	Cuantitativa	No aplica
Eosinófilos	Célula inmunitaria que tiene gránulos con enzimas que se liberan durante las infecciones y	células/mcL	Cuantitativa	No aplica

	reacciones alérgicas			
Variante gen Filagrina	Gen que codifica para una proteína estructural de la piel. Las principales variantes valoradas serán dos.	2282del4 y R501X	Cualitativa	0: 2282del4 1:R501 X

Fuente: elaboración propia

## 7.6 PROCEDIMIENTO

Se revisarán los expedientes de los pacientes incluidos en el protocolo titulado “Identificación de endotipos inmunológicos en la patogénesis de la dermatitis atópica”. Se incluirán aquellos expedientes que cumplan con los criterios de inclusión. Se recabarán los datos sociodemográficos, antecedentes heredofamiliares de atopia, comorbilidades, edad de inicio de enfermedad, cuadro clínico y parámetros de exploración física para formar la base de datos. Se recabarán los datos del expediente clínico y/o expediente electrónico sobre estudios de laboratorio y las variantes genéticas del gen de filagrina. Una vez recolectada la información, se procederá al análisis estadístico.

## 7.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todas las variables obtenidas en cada una de las determinaciones analizadas se expresarán como resultados en medias  $\pm$  desviación estándar o como medianas y rangos intercuartiles según su distribución. Las variables categóricas se describen como frecuencias y porcentajes. Se utilizará la prueba chi cuadrada para analizar la asociación entre la presencia de variantes genéticas y presencia de dermatitis atópica moderada-grave determinada por SCORAD considerando un  $\alpha$  de 5% y un valor de  $p \leq 0.05$  como estadísticamente significativo.

## 8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

**Tabla 2.** Cronograma de actividades

Actividad	Bimestre y año							
	Noviembre-Diciembre 2022	Enero- Febrero 2023	Marzo- Abril 2023	Mayo- Junio 2023	Julio 2023	Agosto 2023	Septiembre 2023	Octubre 2023
Investigación documental y elaboración del protocolo								
Registro y aprobación del protocolo por los comités del HGM								
Obtención de expedientes								
Análisis de resultados preliminares								
Análisis de resultados finales y conclusiones								
Elaboración de manuscrito								

Fuente: elaboración propia

## 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. Los resultados obtenidos se utilizarán exclusivamente para fines académicos y de investigación.

Se manifiesta que este nuevo protocolo deriva del protocolo titulado “Identificación de endotipos inmunológicos en la patogénesis de la dermatitis atópica” previamente sujeto a su aprobación por los comités de investigación, ética y bioseguridad del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga con número de registro DI/21/601/03/68.

## **10. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS**

Con este protocolo se pretende generar conocimiento con respecto a las variantes genéticas en población mexicana que se asocian con mayor severidad de la enfermedad.

También se tiene como objetivo la elaboración de una tesis de Especialidad en Alergia e Inmunología Clínica y la presentación de los resultados en congresos nacionales de la especialidad.

## **11. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)**

- a. Expediente clínico.
- b. Asesor metodológico: Dra. Andrea Aida Velasco Medina  
Asesor metodológico: Dra. Luz Maria González Huerta
- c. Un médico recolector de datos: Dra. Valeria Isabel Valerio Gómez
- d. Financieros: no requiere otros recursos financieros

## **12. RECURSOS NECESARIOS**

1. Recursos humanos: un analista de datos, un recabador de datos.
2. Recursos materiales: computadora portátil de 1 GB de memoria, programa SPSS versión 24, bolígrafos de color negro, hojas blancas tamaño carta, impresora digital.
3. Recursos financieros: no requiere otros recursos financieros
4. Nombre del personal: Valeria Isabel Valerio Gómez
5. Lugar: Unidad de consulta externa de Alergia e Inmunología del Hospital General de México” Dr. Eduardo Liceaga” este es el nombre oficial. El reclutamiento de los expedientes se llevará a cabo a través del sistema electrónico y en la Consulta Externa.
6. Se solicitará apoyo por parte del servicio de Archivo en caso de requerir algún dato adicional.

### 13. RESULTADOS

En el presente trabajo se evaluaron los expedientes de 20 pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica atendidos en nuestro servicio en un periodo de junio de 2017 a 2023, se obtuvieron diferentes datos de características sociodemográficas, manifestaciones clínicas asociados a la presencia o ausencia de variantes el gen de la filagrina, parámetros laboratoriales, comorbilidades y tratamiento inmunosupresor empleado en algunos casos.

Del total de los 20 pacientes, 12 pacientes era del sexo femenino (60%) y 8 pacientes masculino (40%), entre ellos la edad media de la población fue de  $22 \pm 15.2$  años.

Se encontró que al clasificar DA por edad en categorías de Thomas Bieber 5% en el grupo de edad inicio temprano, 25% en edad escolar, adolescente 15%, adulto 55%.

**Tabla 3.** Características de la muestra

Variable	Porcentaje (%)		Mediana	Valor
	n= 20			
<b>Edad</b>			21	Años
<b>4-6</b>	5	1	(4-67)	
<b>6-14</b>	25	5		
<b>15-19</b>	15	3		
<b>20-65</b>	55	11		
<b>Sexo</b>			10	Fem/Masc
<b>Femenino</b>	60	12	(1-20)	
<b>Masculino</b>	40	8		
<b>IgE sérica total</b>			484	(UI/ml)
<b>1-164</b>	35	7	(15-30,000)	
<b>&gt;165</b>	65	13		
<b>Eosinófilos séricos</b>			500	(células/ $\mu$ cl)
<b>0-299</b>	35	7	(100-2160)	
<b>&gt;300</b>	65	13		
<b>SCORAD</b>			26	Puntos
<b>&lt;25</b>	45	9	(4-82)	
<b>25-50</b>	20	4		

<b>&gt;50</b>	35	7		
<b>Comorbilidad</b>				
<b>Rinitis alérgica</b>	85	17		Presencia o ausencia
<b>Asma</b>	45	9		
<b>Conjuntivitis alérgica</b>	25	5		
<b>Urticaria</b>	5	1		
<b>Alergia alimentaria</b>	5	1		

Fuente: creación propia

Las poblaciones afectadas con formas leves en 9 pacientes (45%), moderadas en 4 (20%) y graves 7 (35%) fueron predominantemente en pacientes adultos (60%).

En el total de las observaciones, no importando la gravedad de la dermatitis atópica por escala de SCORAD, se registraron valores superiores de: IgE en 13 (65%) de los pacientes y eosinofilia en 13 (65%).

En cuanto a las comorbilidades se reportó rinitis alérgica en una frecuencia 17 (85%), Asma 9 (45%), conjuntivitis alérgica 5 (25%), urticaria 1 (5%) y alergia alimentaria 1 (5%).

Se calculó por chi cuadrada para determinar la asociación entre gravedad de la enfermedad por SCORAD y presencia de variante del gen de la filagrina, y se encontró que no existe significancia estadística debido que la p fue mayor a 0.05 ( $p = 0.333$ ); con lo cual se rechaza la hipótesis de que asocia una presentación clínica de dermatitis atópica moderada a grave

puntuaciones  $\geq 25$  en el SCORAD con la presencia de la variante del gen de la filagrina que se estudió. Puesto que la prueba nos dice que en este caso no existe asociación entre gravedad y presencia de variante del gen estudiado.



## 14. CONCLUSIONES

Respecto a las características descriptivas nuestros pacientes se ha asociado una prevalencia mayor en el sexo masculino la cual coincide con los resultados obtenidos.

Pacientes con DA portadores de mutaciones de FLG tienen una enfermedad más persistente con mayor riesgo de otras enfermedades atópicas como alergias múltiples y asma, en comparación con pacientes con dermatitis atópica sin estas mutaciones lo cual se demostró en este estudio asociándose principalmente a rinitis alérgica (100%), asma (66%), conjuntivitis alérgica (33%).

Teniendo estos parámetros como nos indica la literatura dichos pacientes con presencia de mutación tendrían a tener un cuadro clínico más grave, aunado a más comorbilidades atópicas.

Dicha mutación se encontró en 3 pacientes sin embargo solo 2 paciente con SCORAD mayor de 50 clasificándose, así como grave aunado al uso de inmunosupresores para mejoría, en el resto de pacientes se encontraron con clasificación leve.

Concluimos que una de las limitantes es que en cuanto la variación del gen de la filagrina solo se valoró una variante de la mutación; siendo que hasta este momento se han valorado principalmente 2 mutaciones en la población mestizo mexicana: 2282del4 y R501X. De las cuales la más prevalente es la variante 2282del4; sin embargo, no fue posible la determinación de esta ya que no se cuenta con el recurso en la unidad y hasta este momento se han reportado más de 80 variantes.

Por lo que con los resultados obtenidos no se puede hacer una inferencia estadística debido a que el tamaño de la muestra es pequeño y existen más variantes del gen de FLG que aún no se han estudiado dentro del panel de lo que se analizó.

Se necesita más estudios para determinar si este gen es frecuente con DA grave

## 15. REFERENCIAS

1. Rincón-Pérez C, Torres-Alarcón CG, Cerda S, Maldonado-Hernández JG, Marín-Ambrocio P, Tovar-Franco R. Características clínicas de una población con dermatitis atópica en un centro de tercer nivel. *Rev Alerg Mex.* 2021;68(1):12-25
2. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020 Aug 1;396(10247):345-360. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1. Erratum in: *Lancet.* 2020 Sep 12;396(10253):758.
3. Nedoszytko, B.; Reszka, E.; Gutowska-Owsiak, D.; Trzeciak, M.; Lange, M.; Jarczак, J.; Niedozytko, Genetic and Epigenetic Aspects of Atopic Dermatitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 6484.
4. Herrera-Sánchez DA, Hernández-Ojeda M, Vivas-Rosales IJ. Estudio epidemiológico sobre dermatitis atópica en México. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(2):192-204
5. Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2021 Mar 25;384(12):1136-1143.
6. Jurakic Toncic R, Kezic S, Jakasa I, Ljubojevic Hadzavdic S, Balic A, Petkovic M, Pavicic B, Zuzul K, Marinovic B. Filaggrin loss-of-function mutations and levels of filaggrin degradation products in adult patients with atopic dermatitis in Croatia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Aug;34(8):1789-1794.
7. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan;143(1):1-11.
8. Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica en adolescentes y adultos. *Rev Alerg Mex.* 2018;65 Supl 2:s8-s88
9. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019 Mar 1;40(2):84-92.
10. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WH. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci.* 2009 May 1;122(Pt 9):1285-94.
11. Gupta J, Margolis DJ. Filaggrin gene mutations with special reference to atopic dermatitis. *Curr Treat Options Allergy.* 2020 Sep;7(3):403-413
12. Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E, Wagenpfeil S, Brown SJ. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Jun;123(6):1361-70.e7

13. Sandilids A, O'Regan GM, Liao H, Zhao Y, Terron-Kwiatkowski A, Watson RM, Cassidy AJ. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2006 Aug;126(8):1770-5.
14. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2011 Oct 6;365(14):1315-27
15. Arehart CH, Daya M, Campbell M, Boorgula MP, Rafaels N, Chavan S, David G, Hanifin J. Polygenic prediction of atopic dermatitis improves with atopic training and filaggrin factors. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Jan;149(1):145-155.
16. Drislane C, Irvine AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 Jan;124(1):36-43.
17. Pellerin L, Henry J, Hsu CY, Balica S, Jean-Decoster C, Méchin MC. Defects of filaggrin-like proteins in both lesional and nonlesional atopic skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Apr;131(4):1094-102.
18. Hertz A, Azulay-Abulafia L, Nascimento APD, Ohara CY, Kuschnir FC, Porto LC. Analysis of filaggrin 2 gene polymorphisms in patients with atopic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2020 Mar-Apr;95(2):173-179
19. Ramírez-Elías Miguel G, Alda J, Moncada B, Torres-Álvarez B, González F.J, Aplicaciones de la espectroscopía raman en dermatología: dermatitis atópica, 1-7,2019
20. Rodrigo Valdés Rodríguez, Victor M. Saavedra Alanis, Mario A. Islas Aguilar, Bertha Torres Álvarez, Eccema herpético en un paciente con dermatitis atópica portador de las mutaciones R501X y 2282del4 en el gen de la filagrina. *Gaceta médica de México*, Vol. 151, N°. 2, 2015, págs. 252-255.
21. Criado PR, Miot HA, Ianhez M. Eosinophilia and elevated IgE serum levels: a red flag: when your diagnosis is not a common atopic eczema or common allergy. *Inflamm Res.* 2023 Mar;72(3):541-551.
22. Van den Oord RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2009 Jul 9;339:b2433.
23. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1027:21-37. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0\_3. PMID: 29063428.

24. Cabanillas B, Novak N. Atopic dermatitis and filaggrin. *Curr Opin Immunol.* 2016 Oct;42:1-8. doi: 10.1016/j.coi.2016.05.002. Epub 2016 May 17. PMID: 27206013.
25. Elke Rodríguez, Thomas Illig, and Stephan Weidinger. Filaggrin loss-of-function mutations and association with allergic diseases. *Pharmacogenomics* 2008 9:4, 399-413
26. Ercan H, Ispir T, Kirac D, Baris S, Ozen A, Oztezcan S, Cengizlier MR. Predictors of atopic dermatitis phenotypes and severity: roles of serum immunoglobulins and filaggrin gene mutation R501X. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013 Mar-Apr;41(2):86-93.
27. Ota M, Sasaki T, Ebihara T, Yokosawa E, Murakami Y, Matsunaka H, Chinuki Y, Amagai M, Morita E. Filaggrin-gene mutation has minimal effect on the disease severity in the lesions of atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2021 Nov;48(11):1688-1699.

## **16. ANEXOS**

### **Anexo 1 Criterios de Hanfin y Rafka. Revisados por la American Academy of Dermatology (6)**

#### **Criterios mayores**

- Prurito.
- Distribución y morfología típica.
- Liquenificación o linealidad flexional en adultos.
- Afección de superficies de extensión y facial en lactantes y niños.
- Dermatitis crónica o crónicamente recidivante.
- Antecedente personal o familiar de atopias (asma, rinitis, alergia, 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 periorbitario (ojeras).
- Eritema o palidez facial.

- Pitiriasis alba.
- Pliegues anteriores al cuello.
- Prurito al sudar (hipersudoración).
- Intolerancia a lanas y solventes orgánicos.
- Acentuación perifolicular.
- Intolerancia a alimentos.
- Curso fluido por factores ambientales o emocionales.
- Dermografismo blanco.
- Diagnóstico:  $\geq 3$  criterios mayores y  $3 \geq$  criterios menores.

## **Anexo 2 Instrumento para evaluar la gravedad a ser completado por el médico.(6)**

### **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 valorados por una escala visual análoga del 0 al 10 cada uno de ellos (20 % del valor total).

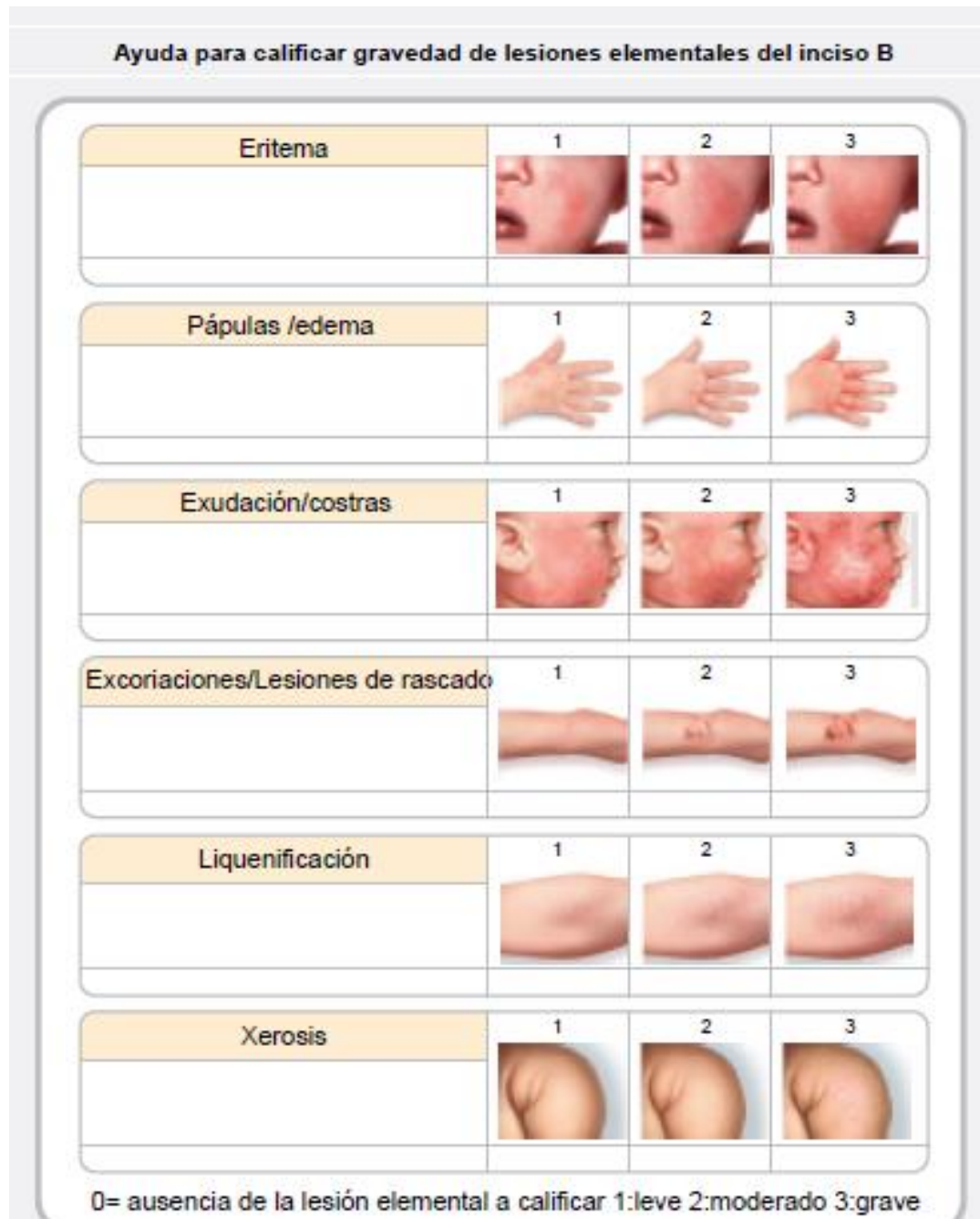


Figura 4. Imágenes para determinar la numérica en el SCORAD

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	
Eritema			
Edema/Pápulas			
Exudado/Costra			
Escoriación			
Liquenificación			
Xerosis*			
Medios de cálculo		0 ausencia 1 leve 2 moderado 3 severo *Evaluado en áreas sanas	
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"/>	

Figura 5. Formato de llenado para el cálculo del SCORAD

Interpretación del Índice SCORAD (puntaje máximo 103):

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