



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

**“PERFIL INMUNOLÓGICO TH2 COMO BIOMARCADOR  
DIAGNÓSTICO DE DERMATITIS ATÓPICA”**

T E S I S

Para obtener el título de:  
ESPECIALISTA EN ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:  
Emy Casasola Rubio

ASESORES DE TESIS:  
Dra. María Eugenia Vargas Camaño  
Dra. María Isabel Castrejón Vázquez

Nº DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 622.2023

Ciudad de México, Enero 2024.





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.

**“PERFIL INMUNOLÓGICO TH2 COMO BIOMARCADOR DIAGNÓSTICO DE DERMATITIS ATÓPICA”**

Registro: 622.2023

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN



\_\_\_\_\_  
DRA. DENISSE AÑORVE BAILÓN

Subdirector de enseñanza e investigación del CMN 20 de Noviembre.



\_\_\_\_\_  
DR. CHRISTIAN GABRIEL TOLEDO LOZANO

Encargado de la Coordinación de Investigación del CMN 20 de Noviembre.



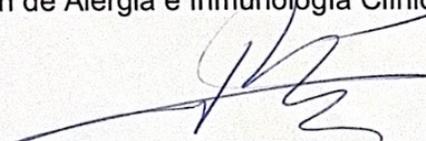
\_\_\_\_\_  
DR. JOSÉ LUIS ACEVES CHIMAL

Jefe de Enseñanza e investigación del CMN 20 de Noviembre.



\_\_\_\_\_  
DRA. MARÍA EUGENIA VARGAS CAMANO

Profesora titular del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica  
Jefa del servicio de Alergia e Inmunología Clínica, CMN 20 de Noviembre



\_\_\_\_\_  
DRA. MARÍA ISABEL CASTREJÓN VAZQUEZ

Asesora de tesis y profesora adjunta del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica, CMN 20 de Noviembre



\_\_\_\_\_  
DRA. EMY CASASOLA RUBIO

Médico residente del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica,  
CMN 20 de Noviembre

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi querida Mamá, gracias por tu amor incondicional y tu apoyo en cada paso que doy, nada de esto sería posible sin ti, doy gracias a Dios por tu vida y por la fortuna que tengo de tenerte junto a mi, Te amo.

A mi compañero de vida Eber por tu gran amor y apoyo constante en todo momento, Te amo por siempre.

A mi hermana Zury y Mateo gracias por siempre estar para mi. Los amo.

Dra. María Eugenia Vargas gracias por la oportunidad que me dio de ser parte de su equipo, por su dedicación y amor a lo que hace, es una fuente de inspiración para mi vida académica.

Dra. Isabel Castrejón gracias por su apoyo en mi crecimiento académico profesional y académico en todo momento.

A mis profesores por compartir su conocimiento y orientación constante durante estos años.

Lizeth, Oscar y José, gracias por ser los mejores compañeros y amigos.

Gracias a Dios por las bendiciones en mi vida.

## Contenido

ABREVIATURAS.....	6
RESUMEN. ....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
ANTECEDENTES .....	9
1. DEFINICIÓN.....	9
2. EPIDEMIOLOGÍA. ....	9
3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. ....	12
4. DIAGNÓSTICO.....	15
5. VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD.....	15
6. ESTUDIOS DE EXTENSIÓN PARA APOYAR EL DIAGNÓSTICO.....	16
7. CONDICIONES COEXISTENTES .....	17
8. FISIOPATOLOGÍA .....	18
9. GENÉTICA .....	19
10. DISREGULACIÓN INMUNOLÓGICA .....	22
11. MECANISMOS NEUROINMUNOLÓGICOS.....	23
12. DISFUNCIÓN BARRERA DE LA PIEL .....	25
13. TRATAMIENTO.....	27
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. ....	29
JUSTIFICACIÓN. ....	30
HIPÓTESIS.....	31
OBJETIVO GENERAL.....	31
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
METODOLOGÍA. ....	31
DISEÑO DEL ESTUDIO. ....	31
POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	31
UNIVERSO DE TRABAJO.....	32
TIEMPO DE EJECUCIÓN: .....	32
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	32
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN. ....	32
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN. ....	32
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	33
TIPO DE MUESTREO. ....	33

TABLA DE VARIABLES. ....	34
TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS POR EMPLEAR. ....	35
METODOLOGÍA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO. ....	35
ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD. ....	37
CONFLICTOS DE INTERÉS. ....	37
INVOLUCRADOS Y RESPONSABLES. ....	37
RECURSOS Y FINANCIAMIENTO. ....	37
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES. ....	38
RESULTADOS. ....	39
DISCUSIÓN. ....	49
CONCLUSIONES. ....	51
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. ....	52
ANEXOS. ....	59

## **ABREVIATURAS.**

DA: Dermatitis Átopica

EC: Estrato córneo

FLG: Proteína de filagrina

IgE: Inmunoglobulina E

IL: Interleucina

ISAAC: Estudio Internacional sobre Asma y Alergia en la Infancia

ITA: Inmunoterapia con Alérgenos

RA: Rinitis alérgica

TH1: Linfocito T cooperador tipo 1

TH2: Linfocito T cooperador tipo 2

TSLP: Linfopoyetina del estroma tímica

## RESUMEN.

**Introducción:** La dermatitis atópica (DA) es una de las enfermedades inflamatorias de la piel más prevalentes, la prevalencia e incidencia han aumentado en las últimas décadas, están bien establecidas las características y cursos clínicos, sin embargo, todavía no se han identificado biomarcadores que puedan apoyar al diagnóstico.

**Objetivos:** Conocer si el Perfil Inmunológico TH2 es un biomarcador diagnóstico en los pacientes con Dermatitis Atópica.

**Metodología:** Se llevó a cabo un estudio analítico, observacional y transversal retrolectivo, entre enero de 2012 y diciembre de 2022, con expedientes de pacientes diagnosticados con DA en el servicio de la Alergia e Inmunología Clínica del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", los datos se describieron como media, mediana, moda, frecuencias, se estratificó al grupo total en 2 grupos, pacientes con perfil TH2 elevado y otro sin perfil TH2 elevado para utilizar la prueba de  $X^2$ .

**Resultados:** La muestra final se conformó por 184 expedientes, Se observó un predominio de casos leves, con predominancia del género femenino 57.1 %, la edad media fue de 17.24 años, la rinitis alérgica y la combinación de rinitis alérgica con asma fueron las enfermedades alérgicas más prevalentes, en el perfil TH2 se encontró que la IgE y los eosinófilos fueron los parámetros consistentemente elevados, se observó una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes que tenían mayor severidad de dermatitis atópica y elevación de marcadores indirectos de un perfil de linfocitos Th2

**Conclusiones:** El perfil inmunológico TH2 como biomarcador diagnóstico de DA se encontró específicamente IGE y Eosinófilos fueron los parámetros mayormente elevados en los pacientes con gravedad leve, los pacientes con gravedad moderada a grave encontramos elevación de marcadores indirectos de un perfil de linfocitos Th2 con un (subpoblaciones de linfocitos T, linfocitos B, Células NK) con un intervalo de confianza significativo.

## **INTRODUCCIÓN.**

La dermatitis atópica (DA), es una afección inflamatoria crónica recurrente de la piel. La incidencia ha aumentado de 2 a 3 veces en los países industrializados, afectando aproximadamente al 15 % al 20 % de los niños y del 1 % al 3 % de los adultos en todo el mundo [1]. La DA tiene un amplio impacto en la calidad de vida de un paciente y la carga de los costos directos e indirectos, la fisiopatología de la dermatitis atópica es compleja y multifactorial, e involucra elementos de disfunción de la barrera, alteraciones en las respuestas inmunitarias mediadas por células, hipersensibilidad mediada por IgE y factores ambientales [2].

Sabemos que en la fase aguda se ha relacionado recientemente con una fuerte activación de los linfocitos Th2/Th22 y la contribución de las células Th17, mientras que la fase crónica se caracterizó por una marcada polarización linfocitos Th11, por lo que es importante la identificación de diferentes biomarcadores, lo cual es esencial para el desarrollo de terapias individualizadas y un apoyo diagnóstico. Se espera que las terapias dirigidas abran una nueva era prometedora para el tratamiento personalizado de la dermatitis atópica. Las nuevas terapias apuntan a vías inflamatorias específicas involucradas en la fisiopatología de la dermatitis atópica, como el Th2 y el eje inflamatorio, a través de la modulación de citoquinas, receptores y otras moléculas involucradas. [3]

Con esta investigación se pretende conocer si el perfil TH2 puede ser utilizado como biomarcador para apoyar el diagnóstico de Dermatitis Atópica.

## **ANTECEDENTES**

### **1. DEFINICIÓN**

La enfermedad se describió y denominó dermatitis atópica en la década de 1930, con "atópica" que refleja la palabra griega *atopos* ("sin lugar") para indicar la aparición frecuente y concomitante de reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE, como el asma [4] . La dermatitis atópica es una de las enfermedades inflamatorias de la piel más prevalentes. Por lo general, se desarrolla en la infancia y puede persistir hasta la edad adulta; con menos frecuencia, comienza en la mediana edad o en la vejez. El trastorno se caracteriza por eccema recurrente, pruriginoso y localizado, a menudo con fluctuaciones estacionales, el amplio espectro de signos y síntomas contribuyen a profundos trastornos funcionales que limitan la capacidad para realizar actividades de la vida diaria y causan angustia psicosocial y estigma [5].

Estas implicaciones de la DA afectan a los pacientes, sus familias, los proveedores de atención médica y la sociedad en general, Muchos de estos pacientes también tienen asma alérgica, rinoconjuntivitis alérgica, alergias alimentarias y otras alergias de hipersensibilidad inmediata (tipo 1). La dermatitis atópica sigue siendo el término preferido para el trastorno, pero se han utilizado otras etiquetas, como eccema atópico, neurodermatitis, y más comúnmente, eccema, se ha convertido en un problema de salud mundial ya que causa altos costos de atención de la salud en todo el mundo y se asocia con una morbilidad considerable y un deterioro de la calidad de vida , una carga de enfermedad comparable a otras afecciones crónicas como la epilepsia, diabetes mellitus y fibrosis quística [6].

### **2. EPIDEMIOLOGÍA.**

El estudio de la epidemiología de la DA es complejo, existen varios desafíos en el estudio de la epidemiología, en primer lugar, no existen biomarcadores ampliamente aceptados ni pruebas diagnósticas objetivas para la DA, Además, la falta de una nomenclatura estandarizada [7].

De acuerdo con los datos de la iniciativa Global Burden of Diseases de la OMS, se estima que la DA afecta al menos a 230 millones de personas en todo el mundo, siendo la causa principal de la carga de enfermedades no mortales dentro de las afecciones de la piel [8]. La prevalencia de la DA ha aumentado de 2 a 3 veces durante las últimas décadas en países industrializados, especialmente en los Estados Unidos, Europa y Japón, con una prevalencia máxima de casi el 30% en algunas poblaciones. Las causas de este aumento son desconocidos, aunque varios estudios sistemáticos a gran escala apuntan a numerosos factores genéticos, sociales y/o ambientales como contribuyentes potenciales [9].

Ambos sexos se ven afectados y la prevalencia varía entre razas y grupos étnicos [10]. El estudio Global Burden of Disease mostró una prevalencia del 15 al 20 % entre los niños y hasta el 10 % entre los adultos [11].

El estudio ISAAC describe la prevalencia global de síntomas de la DA en poco más de un millón de individuos distribuidos en dos grupos de edad, de 6 a 7 años (385,853 participantes) y de 13 a 14 años (663,256 participantes). Para el primero la prevalencia osciló entre 0.9% y 22.5% y, para el segundo entre 0.2% y 24.6%; cuando se estudió el subgrupo de la DA grave la prevalencia máxima fue 4.9% y 5.8% en cada grupo de edad.

Otra variación regional destacable se observó en Asia con una prevalencia tan alta como 9% en Malasia y Singapur y tan baja como 0.9% en China. Las razones de estas diferencias en la prevalencia de la DA son poco conocidas, pero se ha sugerido participación de factores socioeconómicos y de la industrialización.

Estas variaciones son evidentes no sólo entre diferentes países, también dentro del mismo país, en México se observó una prevalencia de 0.8% en Ciudad Victoria, y de 1.2% en Cuernavaca, Morelos [12].

Los datos sobre la incidencia y prevalencia de la DA en México son escasos. En el Instituto Nacional de Pediatría en un estudio retrospectivo de 20 años se encontró una incidencia de 129 a 169 por cada 1,000 consultas de primera vez otorgadas.

El estudio ISAAC-III encontró una prevalencia promedio en México para el grupo de 6 a 7 años de 6% y para el grupo de 13 a 14 años de 5.2%[13].

Originalmente considerada como una enfermedad de la primera infancia, con una prevalencia estimada del 15 % al 25 % en niños, la evidencia más reciente muestra que la DA también es muy prevalente en adultos, con tasas que oscilan entre el 1 % y el 10 %, aproximadamente el 45 % de todos los casos comienzan dentro de los primeros seis meses de vida, el 60 % durante el primer año y el 80 % – 90 % antes del quinto año de vida [14].

La DA suele ser el primer paso en el desarrollo de otras enfermedades atópicas, como la rinitis alérgica, el asma y la alergia alimentaria, denominada "marcha atópica", caracterizada por una secuencia típica de enfermedades atópicas que preceden al desarrollo de otros trastornos alérgicos. El número de pacientes quién desarrollará asma y/o rinitis alérgica depende de las características subyacentes de su condición, con evidencia que sugiere que el 50% de aquellos que desarrollan DA antes de los 2 años desarrollarán asma durante los años subsiguientes. Además, los niños con DA que desarrollan asma y rinitis alérgica tienen más probabilidades de tener una enfermedad grave. El curso de la DA puede ser continuo durante muchos años, pero también puede mostrar un patrón de recaídas y remisiones. Los primeros estudios habían sugerido que la enfermedad desaparece en > 50% de los niños afectados, y solo los casos más graves persisten hasta la edad adulta [15].

Pero estudios transversales más recientes mostraron que la proporción de pacientes con enfermedad persistente o de inicio en la edad adulta o con recaídas después de un largo período asintomático intervalos es mucho mayor de lo que se pensaba anteriormente. Uno de cada cuatro adultos con DA informa enfermedad de inicio en la edad adulta, que parece estar asociada con un fenotipo de enfermedad diferente en comparación con la DA de inicio en la infancia.

En un estudio retrospectivo, la utilización de la atención médica y los costos anuales del tratamiento fueron más altos para los pacientes con dermatitis atópica que para los controles sin dermatitis atópica y se asociaron con la gravedad de la enfermedad [16].

La creciente prevalencia en los países industrializados y de altos ingresos se ha atribuido tentativamente a factores ambientales como la exposición a la contaminación del aire y los productos de higiene del hogar [17].

### 3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Las características clínicas de la dermatitis atópica varían según la edad, el estadio de la enfermedad, la raza o el grupo étnico y la ubicación geográfica. Los aspectos clínicos heterogéneos reflejan la naturaleza compleja de esta enfermedad, tradicionalmente, las lesiones clínicas se clasifican como “agudas”, caracterizadas por supuración, edema y eritema, o “crónicas”, con xerosis prevalente, liquenificación y despigmentación. Sin embargo, como condición crónica recidivante, ambos tipos de lesiones pueden coexistir en el mismo individuo, especialmente durante los brotes. El sello distintivo de la DA es el prurito, responsable de las excoriaciones y la liquenificación de la piel [18].

Una definición clara de los diferentes fenotipos clínicos de la DA es fundamental para mejorar su tratamiento y manejo, pasando de un enfoque único a un enfoque personalizado basado en la diferenciación de las expresiones clínicas de la DA, en la literatura se han descrito fenotipos clínicos relacionados con la edad, topografía y morfología [19].

Fenotipo clínico relacionado con la edad:

DA lactante (0 meses/2 años) caracterizada por lesiones eccematosas que afectan cuero cabelludo, mejillas, cuello y partes extensoras de las extremidades con vesículas pápulo-edematosas, supuración y formación de costras, DA infantil (2-

12 años) caracterizada por lesiones eccematosas que afectan la fosa poplítea y antecubital, la mano y el pie, con vesículas pápulo-edematosas, supuración, formación de costras y liquenificación, DA adolescente/adulto (12-60 años) caracterizada por lesiones eccematosas que afectan predominantemente a la cabeza, el cuello y las áreas de flexión, con xerosis, liquenificación y despigmentación.

En las mujeres también involucran áreas periorbitales y del pezón, la DA anciano (más de 60 años) se caracteriza por lesiones eccematosas extensas, incluyendo áreas de flexión, hasta el aspecto eritrodérmico, por último el fenotipo de la DA de edad avanzada plantea muchos problemas de diagnóstico diferencial que podrían simular la DA, como la dermatitis alérgica de contacto o el linfoma cutáneo de células T, y debe investigarse profundamente para evitar un diagnóstico erróneo [20].

Fenotipos clínicos relacionados con la topografía

Fenotipo numular: El término deriva de la moneda como aspecto de las lesiones. De hecho, son típicamente placas circinadas y ovoides con aclaramiento central y extensión periférica de pápulas y pápulo-vesículas. Las extremidades inferiores se ven predominantemente afectadas. Es la variante morfológica más común de la DA y es más prevalente en las formas de inicio en niños y adultos.

Fenotipo Prurigo Nodular: En algunos pacientes con DA, la morfología de las lesiones se caracteriza por múltiples nódulos excoriados, hiperqueratósicos e intensamente pruriginosos, es más común en adultos, para esta variante morfológica se debe considerar un diagnóstico diferencial preciso.

Fenotipo eritrodérmico: Es la presencia de eritema en > 90% de la superficie corporal. Esta forma es frecuente en adolescentes y adultos.

Fenotipo liquenificado. En esta variante la piel es gruesa con pliegues acentuados y aspecto correoso. Es más común en adolescentes y adultos del Sureste Asiático o África que en pacientes caucásicos.

Fenotipo folicular/papular. Es un subtipo morfológico más frecuente en pieles oscuras, caracterizado por lesiones pápulo-liquenoides [21].

Los pacientes con dermatitis atópica tienen una serie de signos clínicos asociados como: Pliegue de Dennie-Morgan. Se ve con frecuencia en DA, y la mayoría de los estudios informan su presencia en 50% al 60% de los casos de DA. Lustres atópicos, Signo de Hertoghe, Dermografismo blanco, Hiperlinealidad palmar, Pitiriasis alba, Queratosis pilar[22].

El prurito es un sello distintivo de la dermatitis atópica, deteriora en gran medida la calidad de vida, la intensidad de la picazón corresponde ampliamente a la gravedad de la enfermedad, constituye uno de los principales criterios diagnósticos, según Hanifin & Rajka, en diversos estudios se ha demostrado que este aparece con mayor frecuencia por la noche, hasta la fecha, los mecanismos subyacentes responsables del prurito nocturno no se comprenden por completo, pero podrían estar relacionados con el ritmo circadiano de varios mediadores, así como con la temperatura de la piel y la función de barrera [23].

El rascado relacionado con el prurito induce excoriaciones, sangrado y la formación de costras hemorrágicas, El rascado persistente conduce a la liquenificación, así como al prurigo nodular, que se caracteriza por nódulos generalizados que pican intensamente [24].

La presencia de estos signos ayuda a establecer el diagnóstico de dermatitis atópica, pero su ausencia no lo descarta. La dermatitis atópica tiene un curso crónico fluctuante. Sin embargo, los signos clínicos antes mencionados y las lesiones crónicas relacionadas con el rascado, como las liquenificaciones, persisten durante los períodos en que el eccema está inactivo.

El eccema crónico y recurrente, el prurito intenso, los signos clínicos, las condiciones médicas coexistentes y las complicaciones dermatológicas conducen a una disminución de la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Estos síntomas provocan la interrupción del sueño, una disminución de la productividad en el trabajo o la escuela, con efectos perjudiciales en la vida emocional y social [25].

#### 4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de DA es clínico, as características esenciales son prurito intenso; lesiones eczematosas con un curso crónico o recurrente de la enfermedad, ya que no existe un marcador de laboratorio específico, se basa en las características morfológicas, la distribución de las lesiones cutáneas, la presencia de signos clínicos asociados y un historial médico característico, generalmente es fácil de hacer pero puede ser difícil en niños pequeños y en ancianos, en quienes las características clínicas podrían ser más atípicas, Se han descrito varios criterios para el diagnóstico de DA. Los primeros fueron de Hanifin y Rajka et al. en 1980 quienes publicaron una lista de 23 signos y síntomas clínicos [26]

Los criterios de Williams et al. de 1994 [27], han sido evaluados respecto a su validez y reproducibilidad tanto en adultos como niños, son promovidos por las guías de DA en México [28].

#### 5. VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD

La gravedad de la dermatitis atópica se puede cuantificar con el uso de herramientas de puntuación de varios ítems, como el Índice de área y gravedad del eccema (EASI) y el Escala Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD); ambos se utilizan en la práctica y en ensayos clínicos.

El EASI evalúa la severidad del enrojecimiento, el espesor, la exoriación y la liquenificación y el porcentaje de afectación de la piel en cuatro áreas del cuerpo (la

cabeza, el tronco, los brazos y las piernas). Los puntajes se suman, para obtener un puntaje general que varía de 0 a 72. Se considera que un puntaje EASI de 7 o menos indica enfermedad leve, 8 a 21 enfermedad moderada, 22 a 50 enfermedad grave y 51 a 72 enfermedad muy grave [29].

La puntuación SCORAD tiene en cuenta más tipos de lesiones y áreas del cuerpo que la puntuación EASI y 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, evaluados por separado para la cabeza, y cuello, brazos y piernas, tronco anterior, espalda y genitales. La puntuación incluye la gravedad de los síntomas informada 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. 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 [30].

La Medida de Eccema Orientada al Paciente (POEM) y el SCORAD Orientado al Paciente (PO-SCORAD) son los instrumentos preferidos para medir los síntomas informados por el paciente en los ensayos de DA. [31]

## 6. ESTUDIOS DE EXTENSIÓN PARA APOYAR EL DIAGNÓSTICO

Recordando que el diagnóstico de la DA es clínico nos podemos apoyar de estudios complementarios, los biomarcadores de inflamación tipo 2 (TH2) de primera línea son Eosinófilos en sangre  $\geq 4\%$  o  $\geq 300/\mu\text{L}$ , Inmunoglobulina E (IgE) total elevada (los valores de corte dependen de la edad) o IgE específica positiva a aeroalérgenos [32], los eosinófilos en sangre periférica se han encontrado elevados en los pacientes con DA grave, nos hace sospechar de atopia, mientras que los eosinófilos en sangre periférica en pacientes con DA grave sin atopia generalmente se encuentran en cantidad normal o levemente elevados [33], los niveles séricos totales de IgE nos orientan a un endotipo extrínseco, los niveles normales para la edad de IgE sérica total puede servir como un parámetro útil que disminuye la

probabilidad de DA extrínseca, debido a su alto valor predictivo negativo en la población abierta (84 a 98%) [34]. Los niveles de IGE no se correlacionan consistentemente con la gravedad de la enfermedad o solo están débilmente correlacionados y en estudios de dupilumab , las respuestas de los pacientes con EA son independientes de sus niveles basales de IgE. [35]

## 7. CONDICIONES COEXISTENTES

Los pacientes con dermatitis atópica corren el riesgo de una “marcha atópica”, el desarrollo secuencial de trastornos alérgicos, incluidas alergias alimentarias (especialmente en niños), rinitis alérgica, rinoconjuntivitis y asma [36]. Se ha considerado que esta aparente inducción de alergias está relacionada a la fuga de la barrera cutánea, con penetración de alérgenos y una predisposición del sistema inmunitario al reaccionar a los alérgenos con una respuesta en las células T auxiliares CD4+ tipo 2 (Th2) y la subsiguiente producción de anticuerpos de células B [37].

La DA es un factor de riesgo importante para la alergia alimentaria en la infancia , los lactantes con DA grave, de inicio temprano y de mayor duración tienen un riesgo mucho mayor de alergia alimentaria, los alérgenos más comunes son el maní, el huevo y la proteína de la leche de vaca, Por el contrario, es mucho menos frecuente que la alergia alimentaria preceda al inicio de una DA, aunque esta secuencia se ha observado en un pequeño número de niños [38].

[La DA se asocia débilmente con la enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis reumatoide, así como, con la alopecia areata y el vitíligo [39].

Evidencia sólida muestra que los niños y adolescentes con DA tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos de salud mental, en particular, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, depresión, ansiedad, trastorno de conducta y autismo, y

esta relación se ve exacerbada por la alteración del sueño y la gravedad de la enfermedad [40].

Los estudios epidemiológicos de alta calidad han mostrado señales contradictorias con respecto al vínculo entre la DA y las enfermedades cardiovasculares y metabólicas [41].

Los pacientes de cualquier edad con dermatitis atópica corren el riesgo de desarrollar infecciones cutáneas bacterianas, víricas o fúngicas debido a los defectos de la barrera cutánea, la colonización bacteriana de la piel (especialmente por *Staphylococcus aureus*) y un microbioma cutáneo alterado.

Infecciones cutáneas comunes en pacientes con dermatitis atópica son infecciones inducidas por *S. aureus* (impétigo y abscesos), eccema herpético relacionado con el virus del herpes simple tipo 1 e infección por molusco contagioso [42].

Debido a las infecciones de la piel, los pacientes con dermatitis atópica tienen un mayor riesgo de infecciones sistémicas potencialmente mortales (p. ej., osteomielitis, artritis séptica y endocarditis) que los pacientes que no tienen dermatitis atópica, aunque tales complicaciones son raras [43].

## 8. FISIOPATOLOGÍA

Aunque la fisiopatología de la dermatitis atópica no se comprende por completo, las interacciones entre los factores genéticos, ambientales, la disfunción de la barrera cutánea, el desequilibrio microbiano, la desregulación inmunitaria y los desencadenantes ambientales de la inflamación de la piel desempeñan un papel en la patogenia de la dermatitis atópica [44], la epidermis juega un papel crucial como barrera física y funcional, los defectos de la barrera cutánea son los hallazgos patológicos más importantes en la piel con DA [45].

Se ha considerado que la disfunción de la barrera cutánea es el primer paso en el desarrollo de la marcha atópica, así como de la dermatitis atópica [46]. Sin embargo, ahora también es evidente que la desregulación inmunitaria, incluida la activación de las respuestas inmunitarias de tipo 2, da como resultado un deterioro de la barrera epidérmica. Nuevos conocimientos sobre la fisiopatología del desarrollo de la DA se centraron en un papel importante de las anomalías en la capa lipídica epidérmica, así como en las interacciones neuroinmunes y la disbiosis microbiana [47].

## 9. GENÉTICA

El factor de riesgo de DA más fuerte es un historial familiar positivo de enfermedades atópicas, especialmente DA, entre los factores genéticos que promueven la disfunción de la barrera de la piel, las mutaciones en el gen de la filagrina (FLG) han surgido como los más destacados y afectan del 30 al 50 % de los pacientes [48]. La filagrina, que es producida por los queratinocitos epidérmicos de la capa superior, promueve la producción de factores hidratantes naturales y de la matriz lipídica, que actúa como mortero, manteniendo unidos los queratinocitos de la capa córnea. Una mutación de pérdida de función en FLG provoca una formación alterada de la barrera cutánea y una mayor pérdida de agua transepidérmica, lo que da como resultado una piel seca. La falta de lípidos en la piel también reduce la producción de péptidos antimicrobianos epidérmicos, lo que lleva a un aumento de la disbiosis microbiana [49].

Las mutaciones del gen filagrina (FLG) son el factor de riesgo genético conocido más fuerte para la DA, sin embargo, el 40% de los portadores de la mutación FLG no desarrollan DA, y las mutaciones FLG solo se encuentran en el 15-50% de los pacientes con DA. Por lo tanto, las anomalías genéticas en FLG por sí solas no explican todas las disfunciones de la barrera cutánea de la DA [50].

La filagrina, que es producida por los queratinocitos epidérmicos de la capa superior, promueve la producción de factores hidratantes naturales y de la matriz lipídica, que actúa como mortero, manteniendo unidos los queratinocitos de la capa córnea. Una mutación de pérdida de función en FLG provoca una formación alterada de la barrera cutánea y una mayor pérdida de agua transepidérmica, lo que da como resultado una piel seca. La falta de lípidos en la piel también reduce la producción de péptidos antimicrobianos epidérmicos, lo que lleva a un aumento de la disbiosis microbiana, esta alteración de la barrera cutánea hace posible que los alérgenos penetren en la piel e inducen una sensibilización alérgica [51].

Las mutaciones nulas de FLG a menudo se asociaron con todos los subfenotipos y se asociaron más fuertemente con el subgrupo de enfermedad persistente de inicio temprano. Los endotipos más persistentes se asociaron con mutaciones nulas de FLG y tenían el mayor riesgo de asma, niveles elevados de IgE y antecedentes de atopía en los padres [52].

Incluso los pacientes con DA que no albergan anomalías genéticas relacionadas con FLG pueden tener niveles de FLG disminuidos posteriormente, lo que sugiere que el nivel de expresión de FLG está relacionado con cambios en el entorno de la piel durante el desarrollo de la DA. El gen de la filagrina (FLG) está ubicado en el cromosoma 1q2 y codifica FLG (proteína de filagrina), que es una proteína estructural importante en el estrato córneo (EC), la agregación de filamentos de queratina y la formación de estrato córneo. La generación de productos de degradación de FLG, ácido urocánico y ácido pirrolidina carboxílico, contribuye a la hidratación de EC y al pH ácido de la piel [53]. Las mutaciones FLG, en particular las mutaciones homocigotas, se asocian con un mayor riesgo de DA grave de aparición más temprana, persistencia más prolongada e infecciones de la piel. Los polimorfismos de varios genes de vías inmunitarias están asociados con un mayor riesgo de DA a través de alternancias en la vía de señalización T-helper tipo 2 [54].

Una ganancia de polimorfismos funcionales de los receptores de citoquinas tipo 2 (IL-4R e IL-13R) también está implicada en la patogénesis de la DA, el activador de la transcripción (STAT), linfopoyetina estromal tímica (TSLP) y sus receptores (IL 7R y TSLPR), factor regulador de interferón 2, receptor tipo Toll 2 y gen del receptor de IgE de alta afinidad (FcRI) en poblaciones específicas [55].

Además, estudios recientes demostraron que los polimorfismos del receptor de vitamina D y la variante del miembro 1 de la subfamilia A de la familia 27 del citocromo P450 (CYP27A1) están asociados con la DA. Se sabe que el CYP27A1 está involucrado en el metabolismo de la vitamina D3, que juega un papel esencial en la modulación inmune [56].

Otro genes sólidamente asociado con la DA y otras enfermedades atópicas es el grupo de citocinas TH2 en el cromosoma 5q31.1, donde los genes que codifican las citocinas de la inmunidad tipo 2, IL-4 e IL-13, se agrupan con el gen de reparación del ADN expresado constitutivamente RAD50. El locus muestra un patrón de desequilibrio de ligamiento complejo y parece albergar múltiples señales independientes de asociación entre el fenotipo de DA y las variantes genéticas, incluido RAD50. Estas señales de asociación son variantes genéticas que son solo marcadores de riesgo y no necesariamente tienen un papel causal. RAD50 no tiene una función conocida directamente relacionada con la DA, pero su extremo 3' es parte de una región de control de locus que, a través de la remodelación epigenética, regula la expresión de los genes de citocinas de inmunidad tipo 2; la evidencia preliminar indica que las variantes genéticas en esta región de control del locus interactúan con los mecanismos epigenéticos para sesgar los patrones de respuesta inmunitaria adaptativa hacia un fenotipo tipo 2 [57].

Los mecanismos epigenéticos son hereditarios y pueden regular la expresión génica sin cambiar la secuencia del ADN. Cada vez hay más pruebas que demuestran que las exposiciones ambientales inducen cambios epigenéticos y DA a través de la

modificación del ADN y la regulación postranscripcional mediada por micro-ARN [58].

## 10. DISREGULACIÓN INMUNOLÓGICA

El mecanismo inmediato de las lesiones eczematosas es la inflamación relacionada con la desregulación de las células Th2 [47]. Las células T activadas liberan citocinas en la piel, principalmente IL-4, IL-13 e IL-31, que activan las vías posteriores de la cinasa Janus (JAK). En estudios previos mostraron que las citocinas de tipo Th2, por ejemplo, IL-4 e IL-13, juegan un papel importante en la producción de citocinas, la disfunción de la barrera cutánea, la supresión de péptidos antimicrobianos (AMP) y la inflamación alérgica [59]. Curiosamente, la IL-31 se informó que aumenta la liberación y producción de péptido natriurético derivado del cerebro y coordina la liberación de citocinas y quimiocinas de las células de la piel, lo que induce prurito en pacientes con DA. Además, TSLP se expresa altamente en la epidermis de pacientes con DA, y su producción se desencadena por la exposición a factores ambientales como alérgenos, microorganismos, humo de cigarrillos e irritantes químicos [60].

Aunque el bloqueo de la inflamación impulsada por el tipo Th2 mejora los síntomas de la DA, la patogenia de la DA no se explica exclusivamente por la inmunidad Th2. Los estudios han identificado otros inmunoendotipos, como los asociados con la activación de otras vías de células T auxiliares (es decir, Th1, Th17 y Th22), en parte asociados con la raza o el grupo étnico [61]. En este sentido, se ha informado que la IL-17 reduce la expresión de FLG e involucrina. Se observó una activación de Th17 y TH2 más elevada en la sangre y en lesiones cutáneas agudas de DA en pacientes asiáticos en comparación con pacientes europeo-americanos, donde hay sobre todo activación de la vía Th2. Sin embargo, apuntar a los mediadores y las citoquinas en la vía Th2 parece ser el enfoque individualizado más prometedor para el tratamiento [62].

Además, la DA es clasificada como extrínseca e intrínseca, y la producción de la citoquina IL-17 es más alta en la DA intrínseca con niveles normales de inmunoglobulina E que en la DA extrínseca [63].

En particular, la transición a la fase crónica se manifiesta por el inicio de la activación de las células Th1, así como la activación sostenida de las células Th2 y Th22 .

Estudios recientes mostraron que las células linfoides innatas del grupo 2 residentes en la piel (ILC2) desempeñan un papel en la patogenia de la DA. Se encontró que las ILC2 producen IL-5 e IL-13, que dan como resultado el desarrollo de una lesión cutánea similar a la DA, derivados de citocinas como IL-25, IL-33 y/o TSLP. Esto lleva a la producción de citoquinas tipo 2 e inflamación alérgica de la piel [64].

## 11. MECANISMOS NEUROINMUNOLÓGICOS

El prurito es inducido por una variedad de pruritogenos (antígenos, mediadores moleculares como la histamina) y mediado por nervios sensoriales primarios pruriceptivos cutáneos (fibras C no mielinizadas de conducción lenta y fibras A $\delta$  mielinizadas rápidas), estos nervios transmiten la señal pruriginosa a través de fibras aferentes a la médula espinal.

En modelos animales de piel con DA se incrementa la densidad y grosor de las neuronas epidérmicas, lo que podría explicar el prurito cutáneo característico producido por estimulación mecánica inocua. Tal hiperinervación probablemente se deba a un desequilibrio entre los factores de elongación nerviosa (como el factor de crecimiento nervioso y la IL-31) y factores como la semaforina 3A, se ha descrito también un factor neutrofílico Artemin (Artn) derivado de células gliales, es producido por fibroblastos y queratinocitos e induce una inervación periférica anormal e hiperalgesia térmica , los contaminantes del aire actúan sobre el receptor de hidrocarburo de arilo en los queratinocitos para producir artemina, lo que provoca

hiperinervación epidérmica e hipersensibilidad al prurito, todas estas interacciones neuroinmunes pueden verse exacerbadas por el estrés psicológico [65].

El pruritogeno mejor estudiado es la histamina, que normalmente se libera de las células cebadas y los basófilos en el contexto de una reacción de hipersensibilidad tipo 1; la histamina activa un subconjunto de neuronas sensoriales que expresan el receptor de histamina H1 y H4, así como, el miembro 1 de la subfamilia A del canal catiónico del potencial receptor transitorio (TRPV1). Recientemente, diversos estudios se han centrado en el papel de las vías de señalización del prurito independientes de la histamina, en la DA, además de la histamina, aumenta la expresión de otros pruritogenos, como la endotelina 1 (ET1), que activa TRPV1, y TSLP, así como citocinas tipo 2 como IL-4, IL 13 e IL-31 y la señalización a través de vías moleculares independientes de la histamina, la cuál podría ser más importante que la histamina para la inducción del prurito. En particular, la TSLP liberada por los queratinocitos activa directamente las neuronas sensoriales que expresan el miembro 1 de la subfamilia A del canal catiónico del potencial receptor transitorio (TRPA1), y las citocinas de tipo 2 estimulan directamente las neuronas aferentes a través de la subunidad  $\alpha$  del receptor de IL-4 (IL-4R $\alpha$ ) y Janus quinasa 1 (JAK1) [66]. Esta observación puede explicar por qué dupilumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL-4R $\alpha$ , no solo redujo la inflamación de los tejidos y los signos de DA, sino que también mejoró rápidamente los síntomas de prurito [67].

Cabe destacar que la IL-31 liberada por varias células inmunitarias de tipo 2 en las lesiones cutáneas induce la elongación y la ramificación de los nervios sensoriales en la piel, crea un estímulo neuronal al estimular las neuronas que expresan la subunidad  $\alpha$  del receptor de IL-31 (IL-31R $\alpha$ ) o TRPV1 o TRPA1. En un ensayo de fase II, nemolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL31R $\alpha$ , mejoró significativamente el prurito en pacientes con DA; sin embargo, el efecto de nemolizumab sobre los signos de la DA fue solo modesto, lo que sugiere que la IL-31 no tiene un papel previo en la patogenia de la DA [68].

## 12. DISFUNCIÓN BARRERA DE LA PIEL

La disfunción de la barrera epidérmica observada en pacientes con DA puede estar mediada por mecanismos primarios, como mutaciones en FLG, y/o mecanismos secundarios, por ejemplo, el ciclo de picazón-rascado o la expresión reducida de proteínas estructurales epidérmicas o lípidos en respuesta a citocinas de inmunidad tipo 2 como IL-4, IL-13 e IL-33 [69]. Una barrera epidérmica dañada no solo conduce al desarrollo de la enfermedad, sino que también aumenta la sensibilización a los alérgenos y contribuye al riesgo de alergia alimentaria (AF) e hiperreactividad de las vías respiratorias.

Los defectos en las proteínas de la barrera epidérmica, como FLG, transglutaminasas, queratinas y proteínas intercelulares, facilitan respuestas inmunitarias desreguladas a antígenos externos y provocan respuestas inflamatorias cutáneas y sistémicas de pacientes con DA [70].

La interrupción de la barrera epidérmica promueve la inflamación a través de la desregulación de inmunomoduladores proteínas y la liberación de moléculas patrón moleculares asociadas al daño, incluyendo alarminas como IL-1 $\beta$ , IL-25, IL-33 y TSLP [71].

Recientemente, McAleer et al. demostraron que los productos de descomposición de FLG en el primer año de vida son más bajos en la mejilla en comparación con el codo y la punta nasal, lo que respalda la importancia de FLG en la patogénesis de DA infantil. En ese estudio, las enzimas de procesamiento de FLG, como la bleomicina hidrolasa y la calpaína-1, también aumentaron en la piel de las mejillas al mes de edad, esto puede explicar la predilección por la DA en las mejillas inicialmente en la primera infancia. Los niveles epidérmicos de FLG también se reducen por factores ambientales, incluida la baja humedad, las quemaduras solares, las partículas de escape de diésel y los irritantes de la piel. Además, la loricrina y la involucrina se regulan a la baja por la sobreexpresión de citocinas Th2 a través de un mecanismo dependiente de STAT6 en la piel con EA. La

corneodesmosina (CDSN) y las uniones estrechas desempeñan un papel central al apoyar la adhesión entre los corneocitos y la integridad de la barrera cutánea como proteína intercelular. Un estudio reciente mostró que CDSN estaba regulado a la baja por IL-4, IL-13, IL-22, IL-25 e IL-31 en queratinocitos humanos. Además, se informó que los ratones con deficiencia de claudina 1 morían dentro del día siguiente al nacimiento con aspecto de piel arrugada y deshidratación severa, lo que proporciona una buena evidencia del papel esencial de la claudina para la función de barrera de la piel [72].

Los AMP, incluida la catelicidina (LL-37) y las defensinas humanas, son producidos por los queratinocitos y desempeñan un papel fundamental en la defensa del huésped, así como en el control de las funciones fisiológicas como la inflamación y la cicatrización de heridas. Las citocinas Th2 inhiben las expresiones de AMP. , que son altamente producidos en la piel con DA. La disminución de la expresión de AMP se asocia con una mayor predisposición a la colonización por *Staphylococcus aureus*, que puede agravar la DA. Se ha informado que las defensinas humanas y LL-37 son quimioatrayentes para los linfocitos T, monocitos, células dendríticas y neutrófilos, que pueden inducir la producción de citocinas por parte de monocitos y células epiteliales. Estas propiedades inmunomoduladoras de los AMP tienen funciones importantes para la defensa del huésped contra las infecciones a través de la activación de las células inmunitarias, así como su actividad antimicrobiana directa [73].

### Lípidos

Los lípidos, como las ceramidas, los AGL de cadena larga y el colesterol, constituyen la matriz lipídica que se organiza en cuerpos lamelares y se localiza entre los corneocitos.

El procesamiento enzimático posterior produce las principales clases de lípidos, que son necesarias para mantener la integridad de la barrera epidérmica. Se observa una composición lipídica alterada en la piel lesionada y no lesionada con DA. Las

citoquinas Th2 reducen los niveles de FFA de cadena larga y EO. Los niveles de ceramidas de cadena larga estaban disminuidos en pacientes con DA y colonizados por *S. aureus* en comparación con los no colonizados [74].

### 13. TRATAMIENTO

La terapia para la dermatitis atópica se selecciona de acuerdo con 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 deteriora la calidad de vida y los objetivos del paciente [75].

Para todos los estadios de la enfermedad, incluidos los intervalos libres de eccema, las medidas generales como el uso de emolientes y la evitación de infecciones y desencadenantes son indispensables, Los emolientes se dirigen a restaurar la integridad de la barrera cutánea, contrarrestando la xerosis y reduciendo el picor, el uso regular diario del emoliente prolonga el intervalo entre recaídas y atenúa la intensidad de las fases agudas con efecto ahorrador de esteroides [76].

Cuando se presenta eczema, se recomienda el uso de terapias inmunosupresoras tópicas con fármacos antiinflamatorios como los corticosteroides tópicos, entre los esteroides tópicos más potentes se encuentra el propionato de clobetasol, pero los más utilizados en la práctica clínica son los de clase III, generalmente utilizados en aplicación única vespertina, los inhibidores tópicos de la calcineurina (crema de pimecrolimus al 1 % y pomada de tacrolimus al 0,03 % y al 0,1 %) también son fármacos antiinflamatorios importantes, especialmente para su uso en áreas de la piel más sensibles (cara, sitios intertriginosos, área anogenital) [77].

Sin embargo, estos agentes no se dirigen a puntos específicos de desregulación inmunitaria en la dermatitis atópica. El microbioma de la piel tiene un papel central en la terapia tópica, hasta el 90% de los pacientes con EA presentan colonización

de la piel por *Staphylococcus aureus*, Si bien la terapia tópica con ácido fusídico o mupirocina está indicada en la sobreinfección bacteriana, los lisados de bacterias gramnegativas como *Vitreoscilla filiformis* se han probado, demostrado que mejora la DA reduciendo la inflamación local [78].

La terapia sistémica incluye corticosteroides, ciclosporina A y otros inmunosupresores, los corticosteroides se deben utilizar para el tratamiento a corto plazo en la fase aguda, preferentemente en adultos con DA grave, a largo plazo no se recomienda su uso, Muchos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) indican la eficacia de ciclosporina A frente a placebo en la DA [79].

Con respecto a la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19), la mayoría de las sociedades dermatológicas, incluida la Academia Estadounidense de Dermatología, recomiendan que los pacientes con dermatitis atópica continúen recibiendo terapia inmunosupresora sistémica a menos que tengan una prueba positiva para el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS). -CoV-2). Para pacientes con una prueba positiva, la terapia inmunosupresora sistémica puede reiniciarse después de la recuperación de Covid-19 [80].

Además de los emolientes, la terapia tópica y sistémica tradicional, el armamento contra la DA se enriquece hoy en día con la terapia biológica aprobada en formas graves [81].

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. En un estudio comparativo, el anticuerpo interleucina-4 dupilumab y el inhibidor de JAK abrocitinib se asociaron con reducciones en los signos y síntomas de la dermatitis atópica en comparación con el placebo; abrocitinib fue superior a

dupilumab en la reducción de la picazón a las 2 semanas, pero por lo demás los dos fármacos tuvieron resultados similares [82].

Otras terapias y próximas terapias son el crisaborol es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 4 (PDE4). En la formulación de pomada tópica al 2%, ha sido aprobado en 2016 para el tratamiento de la DA leve a moderada en adultos y pacientes pediátricos a partir de 2 años con  $\leq 40\%$  de superficie corporal sin embargo no se encuentra disponible en nuestro país.

La perspectiva futura de las opciones terapéuticas personalizadas en la DA será el uso en la vida real de biomarcadores validados específicos de la DA tanto en la selección/estratificación como en el seguimiento de los pacientes con EA [83].

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria de la piel con un origen multifactorial, su prevalencia e incidencia han aumentado en las últimas décadas, con un gran impacto en la calidad de vida tanto para el paciente como para sus familiares, están bien establecidas las características y los cursos clínicos típicos, así como los factores desencadenantes, sin embargo, todavía no se han identificado biomarcadores que puedan caracterizar el fenotipo de la dermatitis atópica, lo cual es esencial para el desarrollo de terapias individualizadas. Se espera que las terapias dirigidas abran una nueva era prometedora para el tratamiento personalizado de la dermatitis atópica.

En vista de esta carencia de datos y conocimiento, planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿El perfil inmunológico TH2 es un biomarcador en Dermatitis Atópica?

## **JUSTIFICACIÓN.**

La medicina personalizada en dermatitis atópica, en comparación con otras enfermedades, se encuentra aún en una etapa muy temprana, el manejo actual de la dermatitis atópica no tiene en cuenta el espectro de subtipos inmunológicos, lo que genera una necesidad insatisfecha de un tratamiento bien tolerado, efectivo y personalizado de la enfermedad. El desarrollo de una clasificación basada en la fisiopatología de la dermatitis atópica es el requisito para un uso racional de la terapia adaptada al paciente, en ese contexto, los biomarcadores ayudarían a definir fenotipos de dermatitis atópica para identificar objetivos potenciales para nuevas estrategias terapéuticas. Se espera que el mayor conocimiento generado en los últimos años sobre las bases moleculares de la dermatitis atópica contribuya a la definición de biomarcadores específicos que categoricen los fenotipos clínicos heterogéneos en la dermatitis atópica.

La investigación es viable, pues se dispone de los recursos económicos, humanos y documentos para llevarla a cabo. Este estudio beneficia a todos los pacientes que cursan con el diagnóstico de dermatitis atópica, así como médicos e investigadores que quieran conocer si el perfil inmunológico es un biomarcador que ayude a definir los fenotipos de dermatitis atópica pudiendo así identificar objetivos potenciales para nuevas estrategias terapéuticas. El trabajo tiene una utilidad metodológica ya que podrán realizarse futuras investigaciones que utilicen metodologías compatibles.

En el aspecto disciplinario, el estudio pretende contribuir a los estudios que se realizan a nivel nacional, y en particular en este Centro Médico Nacional, sobre la importancia del conocimiento del perfil inmunológico TH2 como biomarcador diagnóstico que ayude a definir fenotipos de dermatitis atópica para identificar objetivos potenciales para nuevas estrategias terapéuticas

## **HIPÓTESIS.**

El perfil inmunológico TH2 es un biomarcador diagnóstico de Dermatitis Atópica, en un 90%.

## **OBJETIVO GENERAL.**

Conocer si el Perfil Inmunológico TH2 es un biomarcador diagnóstico en los pacientes con diagnóstico de Dermatitis Atópica.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

-Conocer los niveles de IgE sérica, eosinófilos sanguíneos, subpoblación de linfocitos, linfocitos B, células NK, perfil de inmunoglobulinas, en los diferentes grados de severidad en los pacientes con diagnóstico de Dermatitis Atópica.

-Conocer comorbilidades alérgicas asociadas

## **METODOLOGÍA.**

### DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo y analítico.

### POBLACIÓN DE ESTUDIO

Expedientes de pacientes con diagnóstico clínico de Dermatitis Atópica que se encuentren en el servicio de la consulta externa del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"

### UNIVERSO DE TRABAJO.

Expedientes de pacientes atendidos en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” con diagnóstico de Dermatitis Atópica.

### TIEMPO DE EJECUCIÓN:

Periodo de análisis de los datos: 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre 2022.

Ejecución del proyecto: 1 de noviembre 2022 al 31 de diciembre del 2023.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Expedientes de hombres y mujeres de 2 a 60 años:
- Con diagnóstico clínico de dermatitis atópica confirmado y documentado en el expediente electrónico.
- Derechohabientes del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).
- Perfil TH2 completo documentado en el expediente.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes que presenten alguna otra patología que modifique el perfil inmunológico como una inmunodeficiencia primaria.

### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Pacientes que no cumplan con el perfil inmunológico TH2 completo documentado en el expediente.
- Expediente electrónico incompleto de acuerdo a las variables del estudio.

## CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Considerando la proporción mencionada en hipótesis, utilizando una fórmula para proporciones para un error tipo I de 0.05 se requiere una población de estudio de 35 pacientes.

$$n = \left\lceil \frac{Z_{\alpha/2}^2 \hat{p} (1 - \hat{p})}{d^2} \right\rceil$$

En donde

n: representa el tamaño de muestra deseado.

$Z_{\alpha/2}$ : es el parámetro estadístico del que depende el nivel de confianza (95% que equivale a 1.96)

d: error de estimación máximo aceptado (10%)

$\hat{p}$ : probabilidad de que ocurra el evento estudiado (90%)

$(1 - \hat{p})$ : probabilidad de que no ocurra el evento estudiado

Realizando sustitución de los valores obtenemos:

$$n = [(3.8) (0.90) (1-0.90)] / (0.01)$$

$$n = 35$$

## TIPO DE MUESTREO.

Muestreo por conveniencia de acuerdo con los criterios de selección.

**TABLA DE VARIABLES.**

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
EDAD	Edad al momento de la toma del perfil inmunológico TH2	Cuantitativa discontinua	Años (números)
SEXO	Condición orgánica que distingue entre hombres y mujeres.	Cualitativa nominal dicotómica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombre</li> <li>• Mujer</li> </ul>
GRAVEDAD	SCORAD Índice que evalúa gravedad de la DA a través de seis ítems (eritema, edema/ pápulas, efecto del rascado, supuración/ formación de costras, liquenificación y resequedad) y 2 síntomas subjetivos (prurito e insomnio).	Nominal ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leve (&gt;25)</li> <li>• Modera (25-50)</li> <li>• Severa (&lt;50)</li> </ul>
COMORBILIDADES ALÉRGICAS	Coexistencia médica de dos enfermedades de etiología alérgica diferente en una misma persona.	Cualitativa discreta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presente</li> <li>• Ausente</li> </ul>
SUBPOBLACIÓN DE LINFOCITOS (CD4/CD8)	Cantidad de linfocitos (CD4/CD8) determinada por laboratorio con rango superior al límite normal para la edad del paciente en cuestión.	Cualitativa discreta	Cel/AuL
LINFOCITOS B	Cantidad de linfocitos B (CD19) con rango superior al límite normal para la edad del paciente en cuestión.	Cualitativa discreta	Cel/AuL
CÉLULAS NK	Cantidad de células NK (CD16+CD56) con rango superior al límite normal para la edad del paciente en cuestión.	Cualitativa discreta	Cel/AuL
EÓSI NOFILOS SÉRICOS	Cantidad de eosinófilos determinada por laboratorio con rango superior al límite normal para la edad del paciente.	Cualitativa discreta	Miles/mm3

## TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS POR EMPLEAR.

Posterior a la autorización del protocolo, se revisó el expediente electrónico (Sistema Integral de Administración Hospitalaria) en busca de expedientes de pacientes con diagnóstico de Dermatitis Atópica que cumplan con el perfil TH2 completo atendidos en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE en el servicio de Alergia e Inmunología clínica en un periodo de 10 años (comprendido de 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2022), se obtuvo una lista de los pacientes, se utilizó una ficha de recolección de datos diseñada de acuerdo al estudio, los datos recolectados se ingresaron y codificaron en una base de datos de Microsoft Excel, posteriormente se realizó el análisis estadístico con Software SPSS v22.0.

## METODOLOGÍA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico se realizó usando el programa estadístico SPSS 22.0. Se utilizó estadística descriptiva como media, mediana, moda, frecuencias, para describir las características de la población de estudio. Además, se estratificó al grupo total en 2 grupos, pacientes con perfil TH2 elevado y otro sin perfil TH2 elevado para después utilizar la prueba de  $X^2$ .

## ASPECTOS ÉTICOS.

El presente protocolo fue diseñado observando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecido en las normas de la Declaración de Helsinki, Finlandia, Junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial de Tokio, Japón, octubre 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia , Italia, Octubre 1983, 41 Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48 Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996, y la 52 Asamblea General de Edimburgo, Escocia, Octubre 2000.

También durante la realización del presente protocolo se observaron de manera cuidadosa las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización y Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en ejercicio de la facultad que confiere al Ejecutivo Federal la fracción I del Artículo 89 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamento en el Capítulo III, Artículo 34 donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos menores de edad.

1) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica en este protocolo se realizará bajo los principios aceptados universalmente y está basada en un conocimiento minucioso de la literatura científica.

2) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica realizada en este protocolo se presentará a consideración, comentario y guía del comité de investigación

3) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo los posibles riesgos e inconvenientes se han sopesado con los beneficios que se anticipa obtener para los sujetos del estudio y para la sociedad en general.

4) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas para la realización de este protocolo, la seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio son lo más importante y prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y la sociedad. De acuerdo con las directivas de las buenas prácticas clínicas, durante el desarrollo del presente protocolo, se evaluaron los posibles riesgos e inconvenientes sobre los beneficios que se pudieran obtener/para los participantes del estudio y para la sociedad médica en general. También se observaron de manera cuidadosa las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la conferencia internacional de Armonización y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamento en el capítulo III Artículo 34 donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos, además del artículo 17.

Especificar que se considera “Sin riesgo” por ser investigación documental.

#### ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.

Por las características del estudio, no es necesario aspectos de Bioseguridad.

#### CONFLICTOS DE INTERÉS.

No existen conflictos de interés de alguno de los participantes del estudio.

#### INVOLUCRADOS Y RESPONSABLES.

Dra. María Eugenia Vargas Camaño

Profesora titular del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica

Jefa del servicio de Alergia e Inmunología Clínica, CMN "20 de Noviembre".

Dra. María Isabel Castrejón Vázquez

Asesora de tesis y profesora adjunta del Curso de Posgrado de Alergia e

Inmunología Clínica, CMN "20 de Noviembre".

Dra. Emy Casasola Rubio

Médico residente del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica, CMN "20 de Noviembre".

#### RECURSOS Y FINANCIAMIENTO.

Este estudio no cuenta con recursos o financiamiento externo fuera del proporcionado por los autores.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Mes Actividad	Nov 2022	Dic 2022	Ene 2023	Feb 2023	Mar 2023	Abr 2023	May 2023	Jun 2023	Jul 2023	Ago 2023	Sept 2023	Oct 2023	Nov 2023	Dic 2023
Ajuste de la propuesta según líneas de investigación del CMN "20 de Noviembre" ISSSTE														
Presentación del proyecto a la asesora de tesis														
Desarrollo del marco teórico														
Registro y revisión de protocolo de tesis														
Diseño del instrumento para el vaciado de datos														
Revisión de expedientes electrónicos														
Recolección de la información														
Procesamiento de datos														
Análisis de resultados														
Informe final														
Presentación de la tesis frente a sinodales														

## RESULTADOS.

Se incluyeron un total de 184 pacientes con dermatitis atópica en el estudio (Diagrama 1), de ellos 136 fueron pacientes pediátricos y 48 fueron pacientes en edad adulta . Del total de pacientes el 89.1% padecía un grado leve de dermatitis atópica, el 5.4% moderada y el 5.4% grave según su puntaje obtenido en la escala de SCORAD (figura 1).

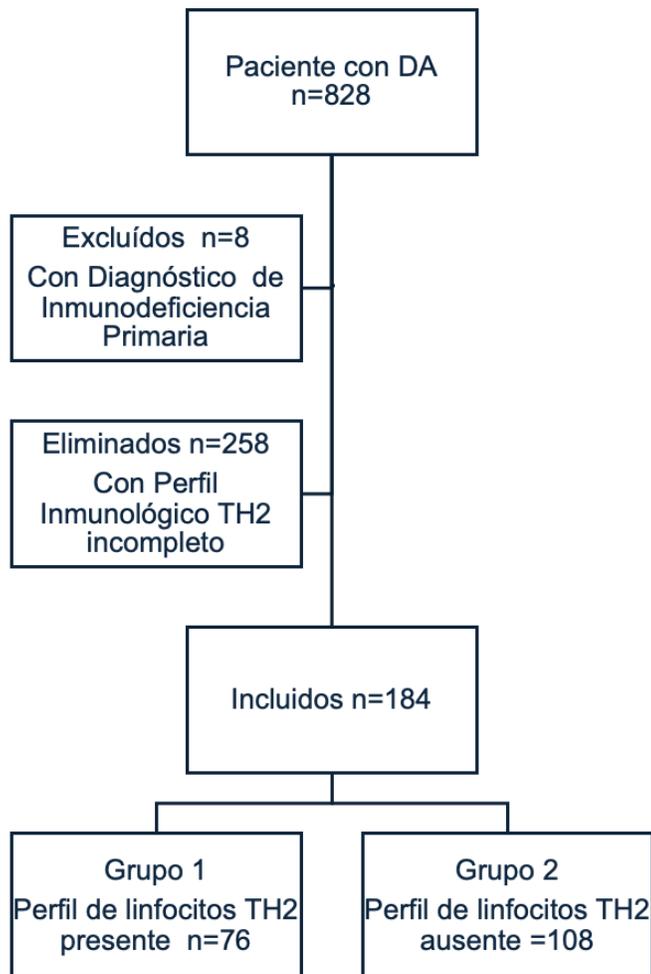


Diagrama 1. Diagrama de flujo de la selección de pacientes de la muestra.

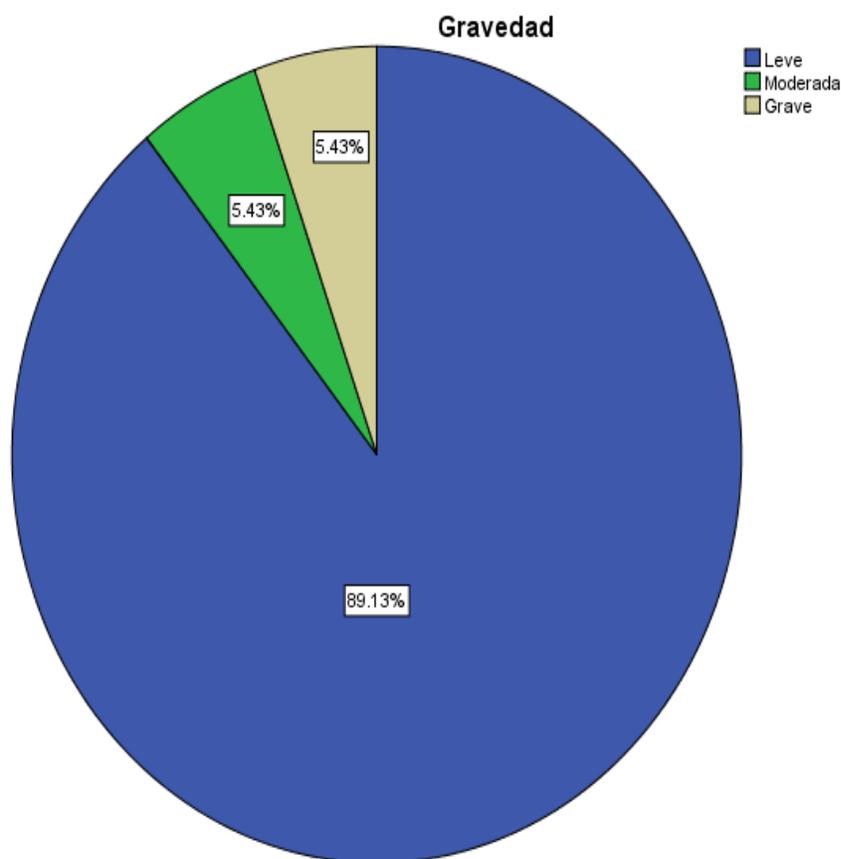


Figura 1. Gráfico circular en donde se muestra la distribución en porcentaje del total de los pacientes tomados en cuenta en el estudio por la gravedad de su Dermatitis Atópica

De los participantes el 57.1% correspondió al género femenino y el 42.9% al masculino (figura 2). También se registró si los pacientes tenían otra enfermedad alérgica asociada, siendo reportadas en 101 pacientes, encontrando con mayor frecuencia rinitis aislada y rinitis más asma (Figura 3). Además, la media de edad de los pacientes fue de 17.24 años  $\pm$ 15.232 años con un mínimo de 1 año y un máximo de 73 años (tabla 1)

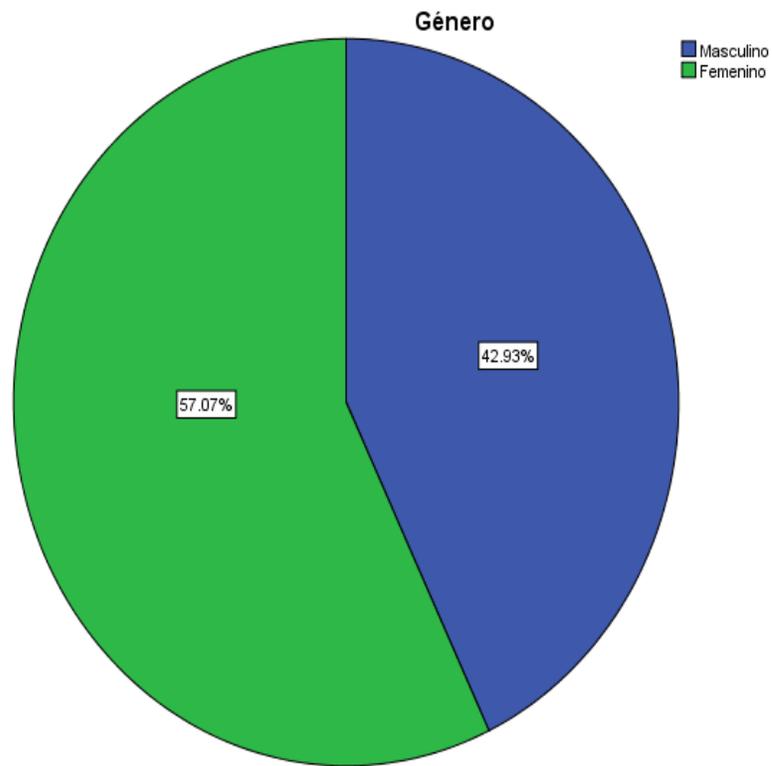


Figura 2. Gráfico circular en donde se muestra la distribución en porcentaje del total de los pacientes tomados en cuenta en el estudio por su género.

**Tabla 1. Variables sociodemográficas**

Variable	n (%)
<b>Sexo</b>	
Femenino	105 (57.1)
Masculino	79 (42.9)
<b>Gravedad Dermatitis Atópica</b>	
Leve	164 (89.1)
Moderada	10 (5.4)
Severa	10 (5.4)
Edad (años)	17.24±15.232*

\*Media ± desviación estándar

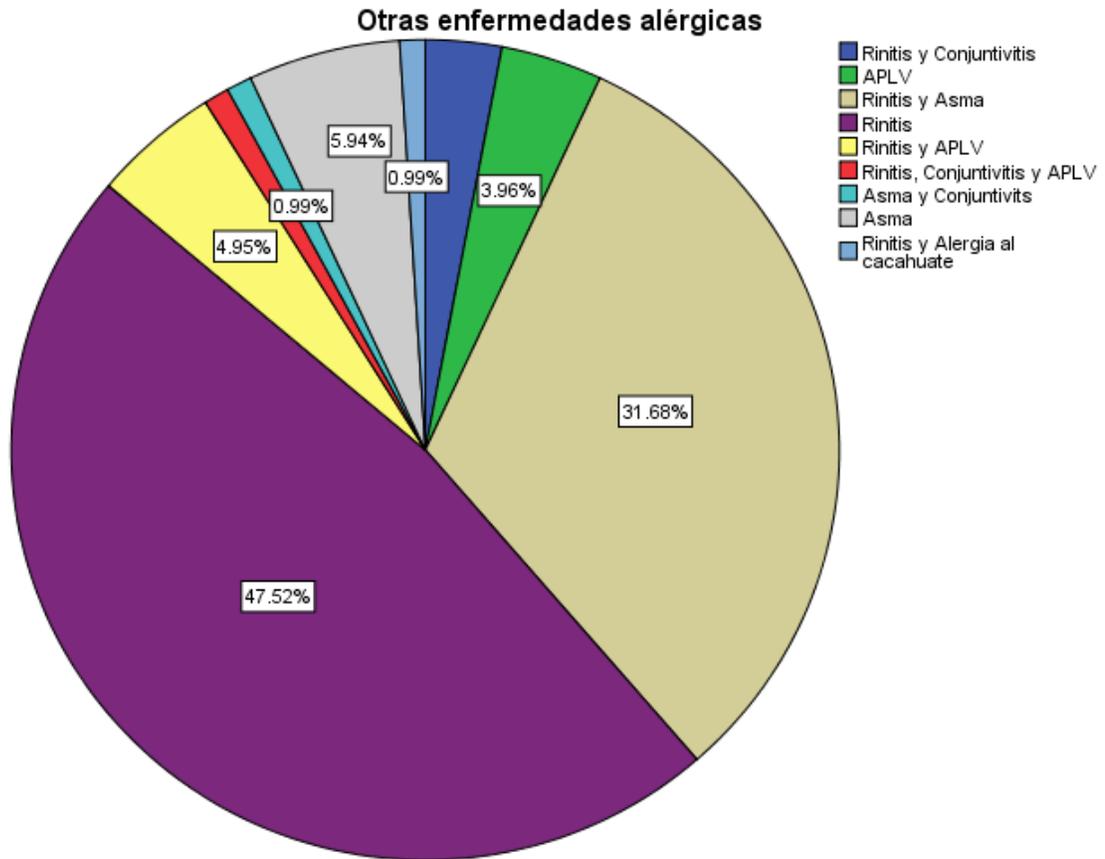


Figura 3. Gráfico circular en donde se muestra la distribución en porcentaje del total de los pacientes tomados en cuenta en el estudio por la frecuencia de otras enfermedades alérgicas asociadas.

De los parámetros de laboratorio evaluados se encontró en los expedientes una determinación previa de IgE en 182 pacientes y de linfocitos CD19<sup>+</sup> en 183. Todos los pacientes incluidos en el estudio tuvieron determinaciones previas de los demás parámetros de laboratorio. La IgE y los eosinófilos obtuvieron las medias más altas considerando el límite superior normal (tabla 2).

**Tabla 2. Valores de laboratorio**

<b>Variable</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>IgE (UI/mL)</b>	1739.502	6187.163	4.3	72000
<b>Eosinófilos (miles/mm<sup>3</sup>)</b>	0.393	0.465	0.00	2.900
<b>Linfocitos CD3<sup>+</sup> (cel/μL)</b>	2056.59	1307.381	344	12470
<b>Linfocitos CD4<sup>+</sup> (cel/μL)</b>	1021.22	783.424	175	7291
<b>Linfocitos CD8<sup>+</sup> (cel/μL)</b>	911.18	613.484	70	4350
<b>Relación CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup></b>	10.92	124.610	0.54	1692
<b>Células NK (cel/μL)</b>	394.34	383.085	11	2949
<b>Linfocitos CD19<sup>+</sup> (cel/μL)</b>	565.71	385.239	14	2872

Posteriormente se clasificaron los resultados de los valores de laboratorio obtenidos en alto, normal o bajo dependiendo del rango de valores normales para la edad correspondiente de cada paciente. De todos los valores analizados, los dos parámetros de laboratorio que se encontraron elevados con mayor frecuencia fueron la IgE y los eosinófilos. De los demás valores de laboratorio solamente se encontraron en niveles clasificados como altos en menos del 30% de los pacientes incluidos en el estudio (tabla 3).

Después se procedió a analizar si existía un grupo en donde se encontrarán más elevados dichos parámetros de laboratorio encontrando que en cuanto a los niveles de IgE, linfocitos CD4<sup>+</sup> y células NK fueron más altos en el sexo femenino que en el masculino, y de manera contraria fueron más elevados los niveles de eosinófilos, linfocitos CD3<sup>+</sup>, linfocitos CD8<sup>+</sup>, relación CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> y linfocitos CD19<sup>+</sup> en el género masculino.

**Tabla 3. Patrón de los valores de laboratorio**

Variable	Frecuencia	Porcentaje
<b>IgE</b>		
Normal	64	34.8
Alto	118	64.1
<b>Eosinófilos</b>		
Normal	80	43.5
Alto	104	56.5
<b>Linfocitos CD3<sup>+</sup></b>		
Bajo	18	9.8
Normal	138	75.0
Alto	28	15.2
<b>Linfocitos CD4<sup>+</sup></b>		
Bajo	42	22.8
Normal	122	66.3
Alto	20	10.9
<b>Linfocitos CD8<sup>+</sup></b>		
Bajo	15	8.2
Normal	127	69
Alto	20	22.8
<b>Relación CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup></b>		
Bajo	85	46.2
Normal	75	40.8
Alto	24	13.0
<b>Células NK</b>		
Bajo	7	3.8
Normal	144	78.3
Alto	33	17.9
<b>Linfocitos CD19<sup>+</sup></b>		
Bajo	16	8.7
Normal	139	75.5
Alto	28	15.2

Después se procedió a analizar si existía un grupo en donde se encontrarán más elevados dichos parámetros de laboratorio encontrando que en cuanto a los niveles de IgE, linfocitos CD4<sup>+</sup> y células NK fueron más altos en el sexo femenino que en el masculino, y de manera contraria fueron más elevados los niveles de eosinófilos, linfocitos CD3<sup>+</sup>, linfocitos CD8<sup>+</sup>, relación CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> y linfocitos CD19<sup>+</sup> en el género masculino.

En cuanto al nivel de gravedad de la dermatitis atópica la mayoría de los pacientes con dermatitis atópica en todos sus grados de severidad tuvieron niveles más elevados de IgE y eosinófilos. Sin embargo, para la mayoría del resto de determinaciones de laboratorio, sus valores se encontraron dentro del rango normal. Además de lo anterior, tanto la mayoría de los pacientes pediátricos (aquellos menores a 18 años), como la mayoría de los pacientes adultos presentaron niveles elevados de IgE y eosinófilos. Para el resto de los laboratorios, tanto los pacientes adultos como pediátricos, la mayoría se encontraron dentro de los rangos de normalidad. normalidad.

**Tabla 4. Valores de laboratorio por grupos**

Variable	Género (%)		Gravedad (%)			Edad (%)		
	Femenino	Masculino	Leve	Moderada	Severa	<18 años	>18 años	
<b>IgE</b>	<b>Normal</b>	36(19.8)	28 (15.4)	62	2 (1.1)	0 (0)	51 (28)	13 (7.1)
	<b>Alto</b>	67 (36.8)	51 (28)	(34.1)	8 (4.4)	10 (5.5)	84 (46.2)	34 (18.7)
<b>Eosinófilos</b>	<b>Normal</b>	55 (29.9)	25 (13.6)	76	2 (1.1)	2 (1.1)	59	21
	<b>Alto</b>	50 (27.2)	54 (29.3)	(41.3)	8 (4.3)	8 (4.3)	(32.1)	(11.4)
<b>Linfocitos CD3<sup>+</sup></b>	<b>Bajo</b>			88			77	27
	<b>Normal</b>	8 (4.3)	10 (5.4)	16 (8.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	16 (8.7)	2 (1.1)
<b>Linfocitos CD4<sup>+</sup></b>	<b>Alto</b>	62 (33.7)	76 (41.3)	125	5 (2.7)	8 (4.3)	95	43
		9 (4.9)	19 (10.3)	(67.9)	4 (2.2)	1 (0.5)	(51.6)	(23.4)
<b>Linfocitos CD4<sup>+</sup></b>	<b>Bajo</b>			23			25	3 (1.6)
	<b>Normal</b>	24 (13)	18 (9.8)	40	2 (1.1)	0 (0)	33	9 (4.9)
<b>Linfocitos CD4<sup>+</sup></b>	<b>Alto</b>	67 (36.4)	55 (29.9)	(21.7)	5 (2.7)	9 (4.9)	(17.9)	37
		14 (7.6)	6 (3.3)	108	3 (1.6)	1 (0.5)	85	(20.1)
			(58.7)			(46.2)	2 (1.1)	
			16 (8.7)			18 (9.8)		

<b>Linfocitos CD8<sup>+</sup></b>							
<b>Bajo</b>							
<b>Normal</b>	7 (3.8)	8 (4.3)	12 (6.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	13 (7.1)	2 (1.1)
<b>Alto</b>	52 (28.3)	75 (40.8)	117	5 (2.7)	5 (2.7)	85	42
	20 (10.9)	22 (12)	(63.6)	4 (2.2)	3 (1.6)	(46.2)	(22.8)
			35 (19)			38	4 (2.2)
						(20.7)	
<b>Relación CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup></b>							
<b>Bajo</b>	45 (24.5)	40 (21.7)	76	4 (2.2)	5 (2.7)	70 (38)	15 (8.2)
<b>Normal</b>	27 (14.7)	48 (26.1)	(41.3)	4 (2.2)	2 (1.1)	58	17 (9.2)
<b>Alto</b>	7 (3.8)	17 (9.2)	69	2 (1.1)	3 (1.6)	(31.5)	16 (8.7)
			(37.5)			8 (4.3)	
			19				
			(10.3)				
<b>Células NK</b>							
<b>Bajo</b>	3 (1.6)	4 (2.2)	6 (3.3)	0 (0)	1 (0.5)	3 (1.6)	4 (2.2)
<b>Normal</b>	57 (31.0)	87 (47.3)	126	10 (5.4)	8 (4.3)	105	39
<b>Alto</b>	19 (10.3)	14 (7.6)	(68.5)	0 (0)	1 (0.5)	(57.1)	(21.2)
			32			28	5 (2.7)
			(17.4)			(15.2)	
<b>Linfocitos CD19<sup>+</sup></b>							
<b>Bajo</b>							
<b>Normal</b>	7 (3.8)	9 (4.9)	15 (8.2)	0 (0)	1 (0.5)	13 (7.1)	3 (1.6)
<b>Alto</b>	59 (32.2)	80 (43.7)	125	7 (3.8)	7 (3.8)	102	37
	13 (7.1)	15 (8.2)	(68.3)	3 (1.6)	1 (0.5)	(55.7)	(20.2)
			24			21	7 (3.8)
			(13.1)			(11.5)	

Además, se clasificó la población estudiada en dos grupos. El primer grupo se dividió a su vez en dos dependiendo de la severidad de la dermatitis atópica, por un lado, los que tenían severidad leve y por otro aquellos con severidad moderada y severa. El segundo grupo se dividió a su vez en aquellos pacientes que cumplían con características de un perfil de linfocitos Th2 (eosinofilia en biometría hemática y elevación de IgE sérica total) y aquellos que no cumplían características de un perfil de linfocitos Th2.

<b>Severidad de la Dermatitis Atópica</b>	<b>Perfil de linfocitos Th2</b>	
	<i>Presente (%)</i>	<i>Ausente (%)</i>
<i>Moderada/Severa</i>	15 (8.2)	5 (2.7)
<i>Leve</i>	61 (33.5)	101 (55.5)

*Tabla 5. Asociación entre el perfil de linfocitos Th2 y la severidad de la Dermatitis Atópica*

Para la asociación de los grupos anteriormente descritos y sus diferentes variables se calculó la prueba de  $\chi^2$  con un resultado de 10.209 con una  $p$  de .002. Se calculó también una razón de momios (RM) de 4.967 con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de 1.719-14.349.

### **Análisis de Resultados**

La presente investigación ofrece una visión de los aspectos clínicos y de laboratorio en pacientes con dermatitis atópica (DA). La muestra, compuesta por 184 individuos, refleja la diversidad en la presentación de la enfermedad, con un predominio de casos leves (89.1%). Este hallazgo respalda la noción de que la mayoría de los pacientes con DA experimentan formas clínicas más moderadas, corroborando datos epidemiológicos previos.

En términos demográficos, la ligera predominancia del género femenino (57.1%) se alinea con estudios previos que sugieren una mayor incidencia de DA en mujeres. Sin embargo, no se puede pasar por alto la representación significativa de pacientes masculinos (42.9%), indicando que la DA no es exclusiva de un género específico. La edad media de 17.24 años destaca la relevancia de la DA a lo largo de distintas etapas de la vida.

El análisis de comorbilidades revela la asociación frecuente con otras enfermedades alérgicas, siendo la rinitis y la combinación de rinitis con asma las más prevalentes.

Esta correlación subraya la interrelación de las enfermedades alérgicas, lo que podría tener implicaciones en el manejo clínico y el pronóstico de los pacientes con DA.

El examen de parámetros de laboratorio ofrece valiosa información sobre el perfil inmunológico de los pacientes con DA. La IgE y los eosinófilos, consistentemente elevados, reflejan la hiperactividad inmunológica característica de la enfermedad. Este hallazgo respalda la teoría central de la implicación de la respuesta inmunológica en la fisiopatología de la DA.

Sin embargo, la diversidad en los resultados de otros parámetros, como linfocitos CD3+, CD4+, CD8+, relación CD4+/CD8+, células NK y linfocitos CD19+, plantea interrogantes sobre la complejidad de la respuesta inmunológica en la DA.

La variabilidad observada en estos marcadores sugiere que la enfermedad no sigue un patrón uniforme en todos los pacientes y destaca la necesidad de una comprensión más detallada de los mecanismos inmunológicos subyacentes.

El análisis estratificado por género y gravedad de la DA revela diferencias significativas en los perfiles inmunológicos. La elevación de la IgE, linfocitos CD4+ y células NK en mujeres, en contraste con niveles más altos de eosinófilos, linfocitos CD3+, CD8+, relación CD4+/CD8+ y linfocitos CD19+ en hombres, indica posibles disparidades inmunológicas relacionadas con el género. Estas diferencias podrían tener implicaciones en la respuesta al tratamiento y en la comprensión de la enfermedad en el contexto clínico.

La persistente elevación de IgE y eosinófilos, independientemente de la edad, sugiere la continuidad de la activación inmunológica en todas las etapas de la vida. Este hallazgo respalda la necesidad de intervenciones terapéuticas específicas que aborden la cronicidad de la enfermedad.

Además, en el análisis estadístico se reportó una asociación estadísticamente significativa ( $\chi^2=10.209$ ,  $p=.002$ ) entre los pacientes que tenían mayor severidad de dermatitis atópica y elevación de marcadores indirectos de un perfil de linfocitos Th2 (eosinofilia en biometría hemática y elevación de IgE total sérica). También se observó que los pacientes con dermatitis atópica moderada y severa tienen 4.967 veces el riesgo de tener marcadores indirectos de un perfil de linfocitos Th2 elevados (RM=4.967, IC 95%=1.719-14.349).

## **DISCUSIÓN.**

La dermatitis atópica (DA), es una afección inflamatoria crónica y recurrente de la piel, están bien establecidas las características y los cursos clínicos típicos, así como los factores desencadenantes, sin embargo todavía no se han identificado biomarcadores que apoyen el diagnóstico de la dermatitis atópica.

El objetivo general fue conocer si el Perfil Inmunológico TH2 es un biomarcador diagnóstico de Dermatitis Atópica, observamos que de todos los valores analizados, los dos parámetros de laboratorio que se encontraron elevados con mayor frecuencia fueron los eosinófilos séricos, en los grados leve, estos resultados concuerdan con la bibliografía consultada, donde se menciona que los niveles de eosinófilos en sangre se correlacionan con la gravedad de la enfermedad en pacientes con dermatitis atópica, aunque existen muchas excepciones en los que los casos graves muestran un nivel de eosinófilos normal [33], así como los niveles de IGE esto se puede relacionar con lo que plantea el estudio el cuál demuestra que la sensibilidad y especificidad de la IgE total sérica para el diagnóstico de asma, rinitis y eczema fue moderado, el estudio confirma que los niveles de IgE total en niños pueden ayudar a excluir el diagnóstico de enfermedades alérgicas [34], en la práctica clínica nos orienta a un componente de alérgica, que clasifica al paciente en un endotipo extrínseco, de los demás valores de laboratorio solamente se encontraron en niveles clasificados como altos en menos del 30% de los pacientes.

En los pacientes con mayor grado de severidad medido por SCORAD (moderada y severa) se observó elevación de marcadores indirectos de un perfil de linfocitos Th2 con un (RM=4.967, IC 95%=1.719-14.349).

Se analizó si existía un grupo en donde se encontrarán más elevados dichos parámetros de laboratorio encontrando que en cuanto a los niveles de IgE, linfocitos CD4<sup>+</sup> y células NK fueron más altos en el género femenino que en el masculino, y de manera contraria fueron más elevados los niveles de eosinófilos, linfocitos CD3<sup>+</sup>, linfocitos CD8<sup>+</sup>, relación CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> y linfocitos CD19<sup>+</sup> en el género masculino.

Durante la realización de este estudio, se presentaron una serie de limitantes que dificultaron el análisis y la interpretación de los resultados obtenidos. Dentro de estas se destacan la falta de un grupo control, ya que todos los pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica cuentan con perfil inmunológico TH2, como fortaleza podemos mencionar que es el primer estudio en el que se realiza el abordaje completo del perfil inmunológico incluidos la medición de linfocitos B, Células NK y subpoblación de linfocitos T, en pacientes con Dermatitis Atópica, que servirá para futuras investigaciones al respecto. A pesar de estas limitaciones, los hallazgos destacan la necesidad de investigaciones más amplias y rigurosas para comprender la fisiopatología de la enfermedad, nuevos biomarcadores séricos para poder determinar el espectro de subtipos inmunológicos, para poder otorgar un tratamiento bien tolerado, efectivo y personalizado de la enfermedad.

## **CONCLUSIONES.**

El diagnóstico de DA es clínico, ya que no existe un marcador de laboratorio específico, en este estudio sobre el perfil inmunológico TH2 como biomarcador diagnóstico de Dermatitis Atópica se encontró específicamente que la IGE y Eosinófilos fueron los parámetros que se encontraron mayormente elevados en los pacientes con gravedad leve, medida por la escala SCORAD, que nos hace sospechar de un componente de atopia, observamos que los pacientes con gravedad moderada a grave medida por la escala SCORAD presentaron una elevación de marcadores indirectos de un perfil de linfocitos Th2 con un (subpoblaciones de linfocitos T, linfocitos B, Células NK) con un intervalo de confianza significativo.

El perfil inmunológico detallado, con especial atención a los niveles elevados de IgE y eosinófilos, confirma la base inmunológica de la enfermedad y puede ser utilizado como apoyo diagnóstico para orientarnos a un endotipo extrínseco, sin embargo, la variabilidad en otros marcadores inmunológicos plantea preguntas sobre la diversidad de respuestas inmunológicas en pacientes con DA.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. What's new in atopic dermatitis. *Dermatol Clin* 2019;37:205-13.
2. 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.
3. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, Mitsui H, Cardinale I, de Guzman Strong C, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*.
4. Ring J. Terminology of allergic phenomena. *Chem Immunol Allergy* 2014; 100:46-52.
5. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:1.
6. Bieber T. How to define atopic dermatitis? *Dermatol Clin*. 2017;35:275–81
7. Silverberg, J. I. (2017). Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis. *Dermatologic Clinics*, 35(3), 283–289. doi:10.1016/j.det.2017.02.002
8. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol*. 2014;134:1527–34
9. Abuabara K, Yu AM, Okhovat JP, Allen E, Langan SM. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Allergy*. 2018;73:696–704
10. Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017. *Br J Dermatol* 2021;184:304-9.
11. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, et al. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(6):1251- 1258.

12. Drucker AM, Qureshi AA, Amand C, et al. Health care resource utilization and costs among adults with atopic dermatitis in the United States: a claims-based analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6: 1342-8
13. McKenzie C, Silverberg JI. The prevalence and persistence of atopic dermatitis in urban United States children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123(2):173.e1- 178.e1
14. Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One*. 2012;7:e39803
15. Kapur S, Watson W, Carr S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14:S52.
16. Milam EC, Jacob SE, Cohen DE. Contact dermatitis in the patient with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:18–26
17. Brunner PM, Guttman-Yassky E. Racial differences in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;122:449- 55
18. Yew YW, Thyssen JP, Silverberg JI. A systematic review and meta-analysis of the regional and age-related differences in atopic dermatitis clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:390-401.
19. Williams HC, Burney PG, Strachan D, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. II. Observer variation of clinical diagnosis and signs of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1994; 131(3):397-405.
20. Raimondo A, Lembo S. Atopic Dermatitis: Epidemiology and Clinical Phenotypes. *Dermatol Pract Concept*. 2021 Oct 1;11(4):e2021146. doi: 10.5826/dpc.1104a146. PMID: 35024238; PMCID: PMC8648436.
21. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schappi G, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4S):S58-S64.
22. Girolomoni G, de Bruin-Weller M, Aoki V, et al. Nomenclature and clinical phenotypes of atopic dermatitis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021;26;12:20406223211002979. DOI: 10.1177/20406223211002979. PMID: 33854747. PMCID: PMC8010850

23. Maza-Ramos G. Diagnóstico clínico de Dermatitis Atópica. En: López Pérez GT, Mendoza Hernández DA, Rodríguez González M. *Alergia y sus comorbilidades*. Ciudad de México.
24. Lavery MJ, Stull C, Kinney MO, Yosipovitch G. Nocturnal pruritus: the battle for a peaceful night's sleep. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 425.
25. Huet F, Faffa M-S, Poizeau F, Merhand S, Misery L, Brenaut E. Characteristics of pruritus in relation to self-assessed severity of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2019;99:279-83
26. Hanifin J, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1980;92:44-7.
27. Williams HC, Burney PG, Strachan D, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. II. Observer variation of clinical diagnosis and signs of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1994; 131(3):397-405.
28. Arenas-Linnemann D, Rincón-Pérez C, Luna-Pech JA, Macías-Weinmann A, Guía de dermatitis atópica para México (GUIDAMEX): lineamientos usando metodología ADAPTE *Gac Med Mex*. 2023 Jan 20.
29. Chopra, R. et al. Severity strata for EASI, mEASI, oSCORAD, SCORAD, ADSI and BSA in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol*. 177, 1316–1321 (2017).
30. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2017;177:1316-21.
31. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020 May 15;101(10):590-598
32. Arenas-Linneman D, SalasHernández J, Del Río-Navarro BE, Luna-Pech JA, Navarrete Rodríguez EM, Gochicoa L, et al. MIA 2021, Manejo Integral del Asma. Lineamientos para México. *Rev Alerg Mex*. 2021;68 Supl 1:s1-s122
33. Uehara M, Izukura R, Sawai T. Blood eosinophilia in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 1990;15(4):264-6.
34. Tu YL, Chang SW, Tsai HJ, Chen LC, Lee WI, Hua MC, et al. Total serum IgE in a population-based study of Asian children in Taiwan: reference value and significance in the diagnosis of allergy. *PLoS One*. 2013;8(11):e80996.

35. Hamilton JD, Ungar B, Guttman-Yassky E. Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis. *Immunotherapy* 2015;7:1043-58.
36. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:144-51.
37. Yang L, Fu J, Zhou Y. Research progress in atopic march. *Front Immunol* 2020;11:1907.
38. Renz, H. et al. Food allergy. *Nat. Rev. Dis. Primers* 4, 17098 (2018).
39. Andersen, Y. M., Egeberg, A., Gislason, G. H., Skov, L. & Thyssen, J. P. Autoimmune diseases in adults with atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 76, 274–280 e1 (2017).
40. Thyssen, J. P. et al. Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide. *Allergy* 73, 214–220 (2017).
41. Standl, M. et al. Association of atopic dermatitis with cardiovascular risk factors and diseases. *J. Invest. Dermatol.* 137, 1074–1081 (2017).
42. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY. The infectious complications of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;126:3-12.
43. Droitcourt C, Vittrup I, Kerbrat S, Egeberg A, Thyssen JP. Risk of systemic infections in adults with atopic dermatitis: a nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:290-9.
44. Narla S, Silverberg JI. The role of environmental exposures in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020;20:74.
45. Kim BE, and Leung DYM. Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018; 10:207–215.
46. Lowe AJ, Leung DYM, Tang MLK, Su JC, and Allen KJ. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120:145–151.
47. Berdyshev E, Goleva E, Bronova I, et al. Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. *JCI Insight.* 2018; 3. pii: 98006
48. Drislane C, Irvine AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 124: 36–43.

49. Patrick GJ, Archer NK, Miller LS. Which way do we go? Complex interactions in atopic dermatitis pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2021;141:274-84.
50. Paternoster, L., et al., Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol*, 2018. 141(3): p. 964-971.
51. Egawa G, and Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergol Int.* 2018; 67:3–11.
52. Kaufman BP, Guttman-Yassky E, and Alexis AF. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups-Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment. *Exp Dermatol.* 2018; 27:340 –357
53. Bin L, and Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016; 12:52.
54. Suzuki H, Makino Y, Nagata M, et al. A rare variant in CYP27A1 and its association with atopic dermatitis with high serum total IgE. *Allergy.* 2016; 71:1486 –1489.
55. Thurmann L, Grutzmann K, Klos M, et al. Early-onset childhood atopic dermatitis is related to NLRP2 repression. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141:1482–1485.e16.
56. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet* 2020;396:345- 60.
57. Manz, J. et al. Targeted resequencing and functional testing identifies low-frequency missense variants in the gene encoding GARP as significant contributors to atopic dermatitis risk. *J. Invest. Dermatol.* 136, 2380–2386 (2016).
58. Boguniewicz M. Biologic therapy for atopic dermatitis: moving beyond the practice parameter and guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5:1477–1487.
59. Meng J, Moriyama M, Feld M, et al. New mechanism underlying IL-31-induced atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141:1677–1689.e8
60. Suaini NHA, Tan CPT, Loo EXL, Tham EH. Global differences in atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32:23-33
61. Tan Q, Yang H, Liu E, and Wang H. P38/ERK MAPK signaling pathways are involved in the regulation of filaggrin and involucrin by IL-17. *Mol Med Rep.* 2017; 16:8863– 8867.

62. Schneider LC. Ditching the itch with anti-type 2 cytokine therapies for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2017;376:878-9
63. Nakahara T, Kido-Nakahara M, Tsuji G, Furue M. Basics and recent advances in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2021 Feb;48(2):130-139. doi: 10.1111/1346-8138.15664. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33118662.
64. Guttman-Yassky E, Krueger JG, and Lebwohl MG. Systemic immune mechanisms in atopic dermatitis and psoriasis with implications for treatment. *Exp Dermatol*. 2018; 27:409 – 417.
65. Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, and Kabashima K. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen*. 2017; 37:14.
66. Sanders, K. M. & Akiyama, T. The vicious cycle of itch and anxiety. *Neurosci. Biobehav Rev*. 87, 17–26 (2018)
67. Oetjen, L. K. et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell* 171, 217–228 e13 (2017).
68. Simpson, E. L., Akinlade, B. & Ardeleanu, M. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med*. 376, 1090–1091 (2017).
69. Ruzicka, T. et al. Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med*. 376, 826–835 (2017).
70. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, and Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4:1
71. Danby, S. G. et al. The effect of water hardness on surfactant deposition following washing and subsequent skin irritation in atopic dermatitis patients and healthy controls. *J. Invest. Dermatol*. 138, 68–77 (2017).
72. Elias, M. S. et al. Proteomic analysis of filaggrin deficiency identifies molecular signatures characteristic of atopic eczema. *J. Allergy Clin. Immunol*. 140, 1299–1309 (2017)
73. McAleer MA, Jakasa I, Raj N, et al. Early life regional and temporal variation in filaggrin-derived natural moisturising factor, filaggrin processing enzyme activity, corneocyte phenotypes and plasmin activity: implications for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2018; 179:431– 441.

74. Li S, Villarreal M, Stewart S, et al. Altered composition of epidermal lipids correlates with *Staphylococcus aureus* colonization status in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2017; 177: e125–e127.
75. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:657-82.
76. Salvati L, Cosmi L, Annunziato F. From Emollients to Biologicals: Targeting Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 26;22(19):10381. doi: 10.3390/ijms221910381. PMID: 34638722; PMCID: PMC8508966
77. Wollenberg, A.; Barbarot, S.; Bieber, T.; Christen-Zaech, S.; Deleuran, M.; Fink-Wagner, A.; Gieler, U.; Girolomoni, G.; Lau, S.; Muraro, A.; et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: Part I. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2018, 32, 657–682.
78. Byrd, A.L.; Belkaid, Y.; Segre, J.A. The human skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol*. 2018, 16, 143–155.
79. Nakatsuji, T.; Chen, T.H.; Narala, S.; Chun, K.A.; Two, A.M.; Yun, T.; Shafiq, F.; Kotol, P.F.; Bouslimani, A.; Melnik, A.V.; et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci. Transl. Med*. 2017, 9, eaah4680.
80. American Academy of Dermatology Association. Guidance on the use of immunosuppressive agents. 2020 (<https://www.aad.org/member/practice/coronavirus/clinical-guidance/biologics>).
81. Puar, N.; Chovatiya, R.; Paller, A.S. New treatments in atopic dermatitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2021, 126, 21–31. [CrossRef]
82. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis *N Engl J Med* 2021;384:1101-12.
83. Eichenfield, L.F.; Call, R.S.; Forsha, D.W.; Fowler, J., Jr.; Hebert, A.A.; Spellman, M.; Gold, L.F.S.; Van Syoc, M.; Zane, L.T.; Tschen, E. Long-term safety of crisaborole ointment 2% in children and adults with mild to moderate atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2017, 77, 641–649.e5

**ANEXOS.****ANEXO 1.****“PERFIL INMUNOLÓGICO TH2 COMO BIOMARCADOR DIAGNOSTICO DE DERMATITIS ATOPICA”**

<b>RECOLECCIÓN DE DATOS</b>				
Expediente				
Edad:		Sexo:	M ____	F ____
Diagnóstico:				
Nivel de IgE				
Nivel de eosinófilos				
Nivel de subpoblación de (CD4/CD8)				
Nivel de células NK y Linfocitos B				
Gravedad SCORAD	Leve (>25)		Modera (25-50)	Severa (<50)
COMORBILIDADES ALERGICAS	Presente		Ausente	