

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE MEDICINA



**“EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS CLÍNICOS EN LA DERMATITIS
ATÓPICA EN PACIENTES CON ALERGIA RESPIRATORIA QUE RECIBEN
INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA**

Por

DRA. CINDY ELIZABETH DE LIRA QUEZADA

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
SUBESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

Enero 2018

**"EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS CLÍNICOS EN LA DERMATITIS
ATÓPICA EN PACIENTES CON ALERGIA RESPIRATORIA QUE
RECIBEN INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA"**

Aprobación de la tesis:



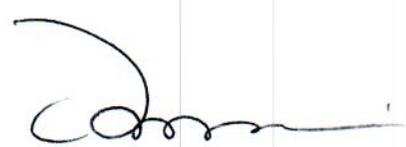
Dra. med Sandra Nora González Díaz
Jefe de Departamento y Co-Director de la tesis



Dr. Alfredo Arias Cruz
Director de la tesis y Coordinador de investigación



Dra. Med. Gabriela Galindo Rodríguez
Coordinador de enseñanza de posgrado



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

**“EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS CLÍNICOS EN LA DERMATITIS
ATÓPICA EN PACIENTES CON ALERGIA RESPIRATORIA QUE RECIBEN
INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA”**

Aprobación de la tesis:

Dra. med Sandra Nora González Díaz
Jefe de Departamento y Co-Director de la tesis

Dr. Alfredo Arias Cruz
Director de la tesis y Coordinador de investigación

Dra. Med. Gabriela Galindo Rodríguez
Coordinador de enseñanza de posgrado

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Le agradezco profundamente a mi familia y novio por su apoyo, sus palabras de aliento y su entusiasmo durante este camino.

Agradezco todo el apoyo por parte de mis asesores el Dr. Alfredo Arias Cruz y la Dra. Med. Sandra Nora González Díaz. A mis colaboradores, Dr. David Eugenio Román Cañamar, Dra. Alma Belen Partida Ortega, Dr. Mauricio Gerardo Ochoa Montemayor, Dr. Daniel Sánchez Guerra, Dra. Rosa Ivett Guzmán Avilán, Dr. Daniel Cantú Moreno, Dra. Rosalaura Virginia Villarreal González, Dra. Diana María Rangel González, Dra. Illian Santoyo Granados, Dr. Octavio Gabino Mancilla Ávila y a la Dra. Ivette Anyluz Pérez Gómez.

Gracias a mis maestros por sus enseñanzas a través de estos dos años compartidos y a mis hermanos y compañeros que emprendieron este camino conmigo.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	3
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	10
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	11
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	12
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	17
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	25
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	27

Capítulo IX

9. ANEXOS.....	28
9.1 Cuestionarios.....	28

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA.....	30
-----------------------	----

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....	32
---------------------------------	----

ÍNDICE DE TABLAS

Tablas	Página
1. Diagnóstico de pacientes incluidos.	19
2. Alérgenos incluidos en la ITE de pacientes.. . . .	19
3. Cambios clínicos incluyendo SCORAD, uso de medicamentos y calidad de vida observados en pacientes incluidos.	24

ÍNDICE DE FIGURAS

Figuras	Página
1. Esquema de recolección de datos en pacientes incluidos..	14
2. Porcentaje del género de pacientes incluidos..	17
3. Esquema representativo de ambos grupos de pacientes incluidos.	19
4. Relación de la media de SCORAD con el número de visita.	20
5. Medicamentos utilizados a los 9 meses de ITE, grupo 1.	21
6. Medicamentos utilizados a los 6 meses de ITE, grupo 2.	21
7. Media de días de uso de medicamento en pacientes del grupo 1.	22
8. Media de días de uso de medicamento en pacientes del grupo 2.	22
9. Relación del impacto en calidad de vida de pacientes con número de visita.	23

CAPÍTULO I.

RESUMEN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad cutánea pruriginosa, no contagiosa, con recaídas crónicas. La inmunoterapia (IT) específica permanece como el único tratamiento dirigido a la causa de las enfermedades alérgicas mediadas por IgE. En el pasado, no había evidencia suficiente del uso de IT en la DA, en comparación con padecimientos como asma o rinitis alérgica. Sin embargo, en la actualidad hay reportes de efectividad y seguridad en DA. Se han publicado meta-análisis de diferentes estudios aleatorizados que mostraron excelentes resultados del tratamiento. A pesar de que existen numerosos reportes sobre la inmunoterapia y la alergia respiratoria, no hay reporte en México ni el resto de Latino América sobre la respuesta clínica al tratamiento con inmunoterapia en pacientes con dermatitis atópica. El objetivo del estudio es evaluar los cambios clínicos y la calidad de vida de los pacientes con DA que reciben inmunoterapia específica subcutánea con alérgenos, indicada por alergia respiratoria. Se incluyeron dos grupos de pacientes: el primero formado por sujetos que iniciaron IT 6 meses previos a la inclusión en el protocolo y quienes se observaron durante 3 meses más. El segundo grupo incluyó pacientes que iniciaron con IT a partir de mayo del 2017 y que cumplieron 6 meses con el tratamiento. Se evaluó calidad de vida (utilizando el cuestionario validado al español “*Quality of life Index for Atopic Dermatitis*” (QoLIAD), uso de medicamentos, valores en la escala de SCORAD y número de exacerbaciones con inmunoterapia específica. Posteriormente se realizaron visitas bimestrales para continuar con la valoración. Se incluyeron 22 pacientes de los

cuales 12 pacientes iniciaron ITE dentro de los últimos 6 meses previos al inicio del estudio y 10 pacientes iniciaron ITE al momento de ser incluidos en el estudio. La ITE para *Dermatophagoides*, pólenes y/o *Canis familiaris* disminuyó el SCORAD de manera significativa en ambos grupos. Los pacientes con ITE requieren de menor cantidad de medicamentos, utilizando en su mayoría solamente emolientes. La calidad de vida está afectada en la mayoría de los pacientes con dermatitis atópica.

CAPÍTULO II.

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad cutánea pruriginosa, no contagiosa, con recaídas crónicas.¹ Su patogénesis es multifactorial combinando causas genéticas, ambientales e inmunológicas. Afecta en un 25% a niños y 10% adultos. Se asocia con comorbilidades importante tanto físicas, psicológicas y económicas, alterando la calidad de vida.¹

La dermatitis atópica inicia en la infancia, en el 60% de los pacientes en el 1er año de vida, sin embargo puede iniciar en la adultez. En muchos pacientes la pronta manifestación de la DA es la primera manifestación clínica de enfermedad alérgica que desencadena la marcha atópica. El asma y rinitis alérgica han sido reportados hasta en un 60% de los niños con DA.¹

La proporción de pacientes con diagnóstico realizado por personal de salud solamente es de un 15-37% del total. De aquellos pacientes que acuden con algún médico de atención primaria, aproximadamente 70% presentan puntaje de gravedad indicando dermatitis atópica leve, 20% moderada y un 2% grave, requiriendo de valoración por alergólogos, pediatras o dermatólogos.²

Patogenia

Su patogenia es multifactorial, combinando genética como la mutación del gen de la filagrina, ambiente, alteraciones en la barrera cutánea y factores inmunológicos.³

Una cantidad considerable de evidencia sugiere que las citocinas TH2 se asocian con mayor frecuencia y gravedad de infecciones bacterianas y virales en la piel.⁴

La dermatitis atópica es un proceso inflamatorio complejo, el entendimiento de éste constantemente está siendo revisado a medida que se obtiene mayor información sobre el papel de las células de Langerhans e IgE, queratinocitos atópicos, monocitos/macrófagos, eosinófilos y los mastocitos y su interacción con IL-4-, IL-5- e IL-13 productoras de la respuesta TH2, células T reguladoras y los linfocitos TH22. Hay una interacción complicada entre estas células y sus productos y la susceptibilidad genética con el ambiente del huésped, los cuales llevan a los hallazgos clínicos característicos de la AD.⁵

Al determinar el tratamiento, el médico debe estar consciente de que las lesiones cutáneas agudas en la AD presentan una mezcla compleja de citocinas inflamatorias que por lo regular incluyen células TH2, aunque en las lesiones crónicas se encuentran células TH1 que expresan IFN-G.⁵

La dermatitis atópica es un trastorno que en parte es iniciado por defectos de la barrera cutánea. Estos defectos pueden ser adquiridos o genéticos. Modelos

múridos de DA sugieren que estos defectos de barrera promueven una respuesta inmune adaptativa a los antígenos aplicado de manera epicutánea.

El diagnóstico de DA se basa en características clínicas. El prurito y lesiones eccematosas crónicas y recidivantes con morfología y distribución típica en pacientes con antecedente de atopia son esenciales para el diagnóstico. Los hallazgos clínicos incluyen lesiones agudas y subagudas en piel, las cuales se observan en lactantes y niños y se caracterizan por ser lesiones intensamente pruriginosas con eritema, pápulas y vesículas asociadas a excoriaciones y exudado seroso. Las lesiones crónicas se caracterizan por liquenificación, pápulas y excoriaciones.⁵

En 1992, se validó la escala de puntuación de gravedad de dermatitis atópica, el SCORAD por parte de la fuerza de trabajo Europea para Dermatitis Atópica. Este puntaje evalúa seis datos clínicos: xerosis, eritema, edema/papulas, exudación/costras, excoriaciones y liquenificación. Además de prurito y trastornos del sueño ocasionado por lesiones, los cuales contribuyen a la gravedad clínica.⁶ Se considera como leve: valores de 0 a 15, moderado: 16 a 40 y grave : > 40.⁷ Es importante realizar el SCORAD en cada consulta para registrar la evolución clínica de los pacientes y evaluar su respuesta al tratamiento.

Es importante siempre considerar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con dermatitis atópica ya que es un padecimiento que puede tener repercusiones en la percepción individual del paciente, además de causar impacto en el entorno familiar. Por lo tanto se han desarrollado diversas

herramientas ya validadas al español como son los cuestionarios Quality of Life Index for Atopic Dermatitis (QoLIAD), para uso en pacientes adultos con dermatitis atópica, y Parents' Index of Quality of Life in Atopic Dermatitis (PIQoL-AD) , para padres de pacientes pediátricos con este padecimiento.⁸

Los desencadenantes de la DA pueden ser confirmados utilizando pruebas cutáneas y estudios in vitro para anticuerpos IgE específicos y en algunos casos, pruebas de parche los cuales pueden producir reacciones inmediatas o tardadas debido a proteínas de alérgenos.⁹ Los alérgenos más comunes que originan eccema derivan de los ácaros del polvo casero, de las especies *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*.⁹ En estudio de un centro de tercer nivel del noreste de México se incluyeron 46 pacientes con dermatitis atópica a los cuales se realizaron pruebas cutáneas para determinación de sensibilización, encontrando mayor frecuencia de respuesta positiva a *D. farinae* y *pteronyssinus*.¹⁰

Además de *D. pteronyssinus* y *D. farinae*, otros alérgenos de animales y pólenes pueden causar exacerbaciones y por lo tanto su exposición debe ser minimizada.⁵ La aplicación epicutánea de aeroalérgenos con pruebas de parche en piel no afectada de pacientes con dermatitis atópica puede iniciar reacciones eccematosas hasta en 40% de los casos, aunque la importancia clínica este hallazgo no esta claro.¹¹

Dos estudios encontraron que una disminución efectiva del nivel de ácaros del polvo casero se asocia con mayor mejoría clínica en pacientes con dermatitis atópica

aunque algunos estudios controlado, aleatorizados no han mostrado mejoría significativa.¹²

Para lograr disminuir el contacto con los ácaros se pueden utilizar medidas de control del medio ambiente como protectores para colchones y almohadas además de cambio semanal de ropa de cama con lavado en agua caliente, eliminar alfombras y tapetes además de adecuada ventilación de las habitaciones.¹³

El tratamiento de la dermatitis atópica incluye humectación constante de la piel sin embargo cuando esto no es suficiente por sí solo, se deben recomendar esteroides de baja potencia como tratamiento de mantenimiento mientras que los corticoesteroides de potencia media y alta deben ser utilizados por periodos cortos en caso de exacerbaciones.¹⁴

En los casos de dermatitis atópica refractaria a tratamiento, se recomienda el uso de lienzos húmedos en combinación con corticoesteroides tópicos. Los lienzos húmedos ayudan en la recuperación de la barrera cutánea, aumentan la efectividad de los esteroides tópicos al utilizarse en conjunto y protegen la piel de rascado persistente, permitiendo que las lesiones excoriativas sanen. Agentes inmunomoduladores como la ciclosporina, mofetil de micofenolato, azatioprina, IFN gamma y corticoesteroides han demostrado tener beneficio en pacientes con DA refractaria a tratamiento sin embargo se debe considerar siempre los potenciales efectos adversos.¹⁴

Además se debe considerar la inmunoterapia a alérgenos en pacientes sensibilizados.⁵

ANTECEDENTES

La inmunoterapia (IT) específica fue descrita por primera vez por Noon en 1911 y permanece como el único tratamiento dirigido a la causa de las enfermedades alérgicas mediadas por IgE. El principio básico de la IT es inducir una tolerancia inmunológica a alérgenos al administrarlos a pacientes en dosis repetidas y en aumento. La IT puede ser administrado vía subcutánea (ITESC) y sublingual (ITESL). La ITESC es efectiva para pacientes con rinitis alérgica, asma y anafilaxia por veneno de himenópteros.⁹

En el pasado, no había evidencia suficiente del uso de ITESC en dermatitis atópica, en comparación con padecimientos como asma o rinitis alérgica. Sin embargo en la actualidad hay reportes de efectividad y seguridad en DA. Se han publicado meta-análisis de diferentes estudios aleatorizados que mostraron excelentes resultados del tratamiento.³

De acuerdo a Werfel y colaboradores¹⁵ la inmunoterapia específica es capaz de mejorar clínicamente el eccema en pacientes sensibilizados a alérgenos como *Dermatophagoides* y disminuye la necesidad de corticoesteroides tópicos.

JUSTIFICACIÓN

Las alteraciones en la barrera cutánea como es el caso de los pacientes con dermatitis atópica contribuyen a la susceptibilidad a infecciones, hiperreactividad de células inmunes así como la sensibilización de numerosos alérgenos que influyen directamente en la gravedad y evolución de la enfermedad. Este padecimiento puede tener un impacto considerable en la calidad de vida al interferir con el desarrollo de los niños, influyendo en la autopercepción y autoestima, en la habilidad para realizar actividades diarias así como la presencia de trastornos del sueño y repercutir en el resto de la familia. A pesar de que existen numerosos reportes sobre la inmunoterapia y la alergia respiratoria, no hay reporte en México ni el resto de Latino América sobre la respuesta clínica al tratamiento con inmunoterapia en pacientes con dermatitis atópica.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

- **Hipótesis:** La inmunoterapia específica con alérgenos administrada en pacientes pediátricos con alergia respiratoria y dermatitis atópica, se asocia a una mejoría significativa en la evolución clínica de la dermatitis atópica.
- **Hipótesis nula:** La inmunoterapia específica con alérgenos administrada en pacientes pediátricos con alergia respiratoria y dermatitis atópica, no se relaciona con una mejoría significativa en la evolución clínica de la dermatitis atópica.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

Objetivo general

- Evaluar los cambios clínicos de los pacientes con dermatitis atópica (DA) que reciben inmunoterapia específica subcutánea con alérgenos, indicada por alergia respiratoria.

Objetivos particulares

- Evaluar los cambios en el SCORAD con inmunoterapia específica subcutánea (ITESC).
- Evaluar el número de exacerbaciones de la DA presentadas durante los primeros 9 meses de ITESC.
- Evaluar uso de medicamentos al inicio de la inmunoterapia y al concluir periodo de 9 meses.
- Valorar el impacto en la calidad de vida de los pacientes con dermatitis atópica e inmunoterapia subcutánea.
- Evaluar el apego a la inmunoterapia subcutánea.
- Comparar los cambios clínicos en pacientes con alergia respiratoria y dermatitis atópica.
- Valorar reacciones adversas a inmunoterapia.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODO

Es un estudio observacional, longitudinal, prospectivo y de carácter poblacional que incluirá pacientes mayores de 2 años con diagnóstico de dermatitis atópica y alergia respiratoria que hayan acudido al Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de enero del 2016 a abril del 2017.

Se incluirán dos grupos de pacientes: el primero formado por sujetos que iniciaron inmunoterapia específica en el curso de los 6 meses previos al inicio del estudio y quienes se observarán hasta que cumplan 9 meses de tratamiento con inmunoterapia específica. Se obtendrán del expediente clínico de este grupo de pacientes, los siguientes datos, (todos ellos registrados en las visitas bimestrales de seguimiento previas al inicio de su participación en el estudio): puntaje de SCORAD, uso de medicamentos para el tratamiento de su dermatitis atópica y número de exacerbaciones de dermatitis atópica (Figura 1).

La visita 1 corresponde al momento en el que se incluyó al paciente en el estudio. Se obtendrán los datos demográficos de los pacientes y se aplicará el cuestionario de calidad de vida para pacientes con dermatitis atópica (QoLIAD) a pacientes mayores de 8 años y el cuestionario de índice de calidad de vida de pacientes pediátricos desde la perspectiva de los padres (PIQoL-AD) en menores de 8 años de edad. Se realizará la medición de SCORAD, registro de medicamentos utilizados para el tratamiento de la dermatitis atópica y registro de las exacerbaciones de dermatitis atópica. El número de visitas de seguimiento bimestral (visitas 2,3,4, y 5)

dependerá del momento del tratamiento en el que se encuentra cada paciente al inicio de su participación en el estudio. En cada una de las visitas de seguimiento se realizará medición de SCORAD, registro de medicamentos utilizados para el tratamiento de la dermatitis atópica y registro de las exacerbaciones de dermatitis atópica. Todos los pacientes completarán una visita 6 en la que se aplicará el cuestionario de calidad de vida para pacientes con dermatitis atópica (QoLIAD) a pacientes mayores de 8 años y el cuestionario de índice de calidad de vida de pacientes pediátricos desde la perspectiva de los padres (PIQoL-AD) en menores de 8 años de edad. Se realizará la medición de SCORAD, registro de medicamentos utilizados para el tratamiento de la dermatitis atópica y registro de las exacerbaciones de dermatitis atópica (Tabla 1).

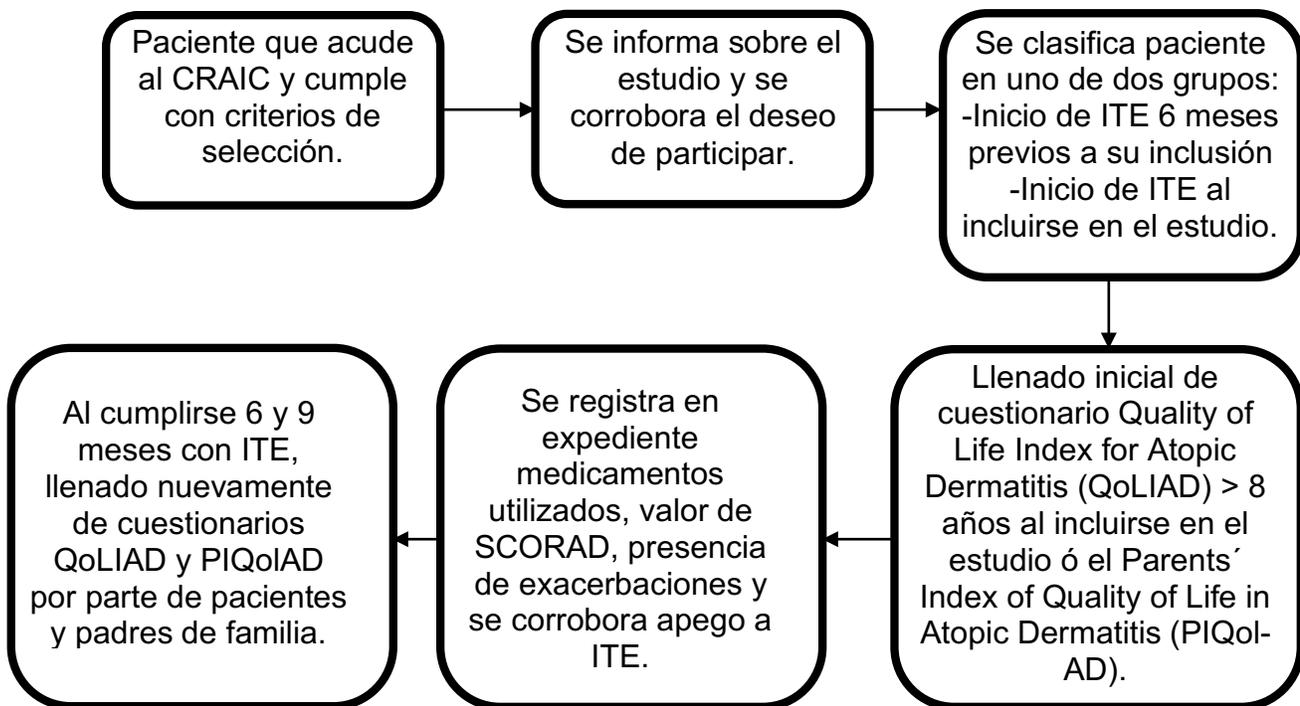
El segundo grupo incluye pacientes que iniciarán con inmunoterapia subcutánea a partir del inicio del estudio y que cumplirán mínimo 6 meses con el tratamiento, con periodo de observación en total de 9 meses. Todos los pacientes tienen una visita basal antes del inicio de la inmunoterapia en donde se obtendrán los datos demográficos de los pacientes y se aplicará el cuestionario de calidad de vida para pacientes con dermatitis atópica (QoLIAD) a pacientes mayores de 8 años y el cuestionario de índice de calidad de vida de pacientes pediátricos desde la perspectiva de los padres (PIQoL-AD) en menores de 8 años de edad. Se realizará la medición de SCORAD, registro de medicamentos utilizados para el tratamiento de la dermatitis atópica y registro de las exacerbaciones de dermatitis atópica.

Posteriormente en las visitas de seguimiento (2,3,4,5,) se realizará medición de SCORAD, registro de medicamentos utilizados para el tratamiento de la dermatitis

atópica y registro de las exacerbaciones de dermatitis atópica. Todos los pacientes completarán una visita 6 en la que se aplicará el cuestionario de calidad de vida para pacientes con dermatitis atópica (QoLIAD) a pacientes mayores de 8 años y el cuestionario de índice de calidad de vida en padres de pacientes pediátricos (PIQoL-AD) en menores de 8 años de edad. Se realizará la medición de SCORAD, registro de medicamentos utilizados para el tratamiento de la dermatitis atópica y registro de las exacerbaciones de dermatitis atópica (Tabla 2) .

Al término de su participación, todos los pacientes continuarán con su tratamiento de acuerdo al esquema de inmunoterapia específica y las guías de dermatitis atópica.

Figura 1. Esquema de recolección de datos en pacientes incluidos.



CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores a 2 años de edad.
- Pacientes que acuden a seguimiento a la consulta del Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en Monterrey, México.
- Diagnóstico de dermatitis atópica.
- Pacientes con alergia respiratoria con pruebas positivas para aeroalérgenos del medio ambiente.
- Pacientes que hayan iniciado tratamiento con inmunoterapia subcutánea en el curso de 6 meses previos al inicio de este estudio o bien, que inicien inmunoterapia subcutánea a partir del inicio del estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que decidan suspender inmunoterapia.
- Pacientes que no contesten cuestionario de calidad de vida *Quality of life Index for Atopic Dermatitis* (QoLIAD) o el cuestionario de índice de calidad de vida en padres de pacientes pediátricos (PIQoL-AD).
- Pacientes que no deseen participar en estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que no hayan completado inmunoterapia subcutánea durante mínimo 6 meses.

- Pacientes que no acudan a seguimiento a la consulta del Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en Monterrey, México.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes mayores a 2 años con dermatitis atópica y alergia respiratoria que acuden al Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica y los cuales iniciaron tratamiento con inmunoterapia subcutánea en los 6 meses previos y aquellos que inicien inmunoterapia subcutánea a partir del inicio del estudio.

MUESTRA

Muestra (por conveniencia): Todos los pacientes con dermatitis atópica y alergia respiratoria que acudan al Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, que inicien ITE de noviembre de 2016 a junio del 2017 y que cumplan con los criterios de selección, serán incluidos en el estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

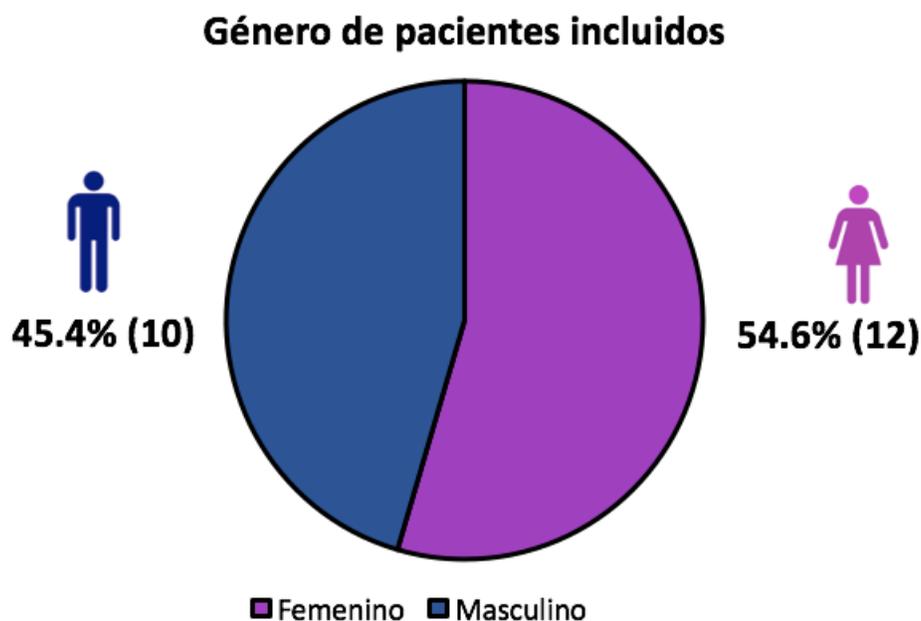
Las variables continuas serán descritas con medias y desviación estándar, para las bivariables categóricas se utilizará porcentajes y frecuencias. Se utilizará la fórmula de Wilcoxon en caso de variables no paramétricas, para la comparación de más de dos grupos se empleará ANOVA o H de Kruskal Wallis. Se considerará como número de significancia un valor de $p < 0.05$. El análisis estadístico de los datos de realizará con el software IBM SPSS versión 23 para Mac (SPSS, Inc. Armon, NY).

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Se incluyeron 22 pacientes de los cuales 12 pacientes iniciaron ITE 6 meses previos a su inclusión y 10 pacientes iniciaron ITE al momento de ser incluidos en el estudio. El rango de edad fue de 3 a 53 años de edad con una media de 12.5 años. De los 22 pacientes, 12 (54.6%) fueron del género femenino y 10 (45.4%) fueron masculino (Figura 2).

Figura 2. Porcentaje del género de pacientes incluidos.



Del grupo de 12 pacientes que inició ITE 6 meses previos a su inclusión (Grupo 1), 10 (83%) presentaban diagnóstico de rinitis alérgica (RA) y DA mientras que 2 (17%) RA, DA y asma. Seis (50%) pacientes presentaban DA leve, 6 (50%) DA

moderada y ningún paciente DA grave. En la evaluación de calidad de vida, en 4 (33%) pacientes se utilizó el PIQoL-AD y en 8 (66.6%) el QoL-AD (Figura 3).

Con respecto a la preparación de las vacunas para ITE, en 8 (66%) pacientes se incluyó mezcla de *Dermatophagoides farinae* y *Dermatophagoides pteronyssinus* (DM), en 1 (8.5%) se utilizaron extractos de pólenes (*Atriplex canescens*, *Fraxinus americana*, *Junglans regia*) y en 3 (25.5%) pacientes, pólenes (*Cynodon dactylon*, *Lolium perenne*, *Holcus lanatus*, *Quercus spp*) con DM.

En el grupo con ITE al inicio del estudio (Grupo 2), 6 (60%) presentaban diagnóstico de RA y DA y 4 (40%) con RA, DA y asma (Tabla 1).

Tabla 1. Diagnóstico en los pacientes incluidos.

	ITE que inició 6 meses previos a su inclusion en el estudio	ITE iniciada al momento de inclusion en el estudio
RA, DA	10 (83%)	6 (60%)
RA, DA, asma	2 (17%)	4(40%)

Abreviaturas: RA: rinitis alérgica; DA: dermatitis atópica

En este grupo, 5 (50%) presentaban DA leve, 3 (30%) DA moderada y 2 (20%) con DA grave. Dos (20%) pacientes presentaron una exacerbación. En la evaluación de calidad de vida, a 1 (10%) paciente se aplicó el PIQoL-AD y a 9 (90%) pacientes el QoL-AD.

Con respecto a la preparación de las vacunas para ITE, en 5 (50%) pacientes se utilizó DM, en 1 (10%) extracto de pólenes (*Quercus spp*, *Populus alba*, *Fraxinus americana*, *Cynodon dactylon*) y 3 (30%) con DM y pólenes (*Phleum pratense*,

Sorghum halepense, *Atriplex canescens*) y 1 (10%) con DM, pólenes (*Fraxinus americana*, *Amaranthus palmeria*, *Prosopis spp*) y *Canis familiaris* (Tabla 2).

Figura 3. Esquema representativo de ambos grupos de pacientes incluidos.

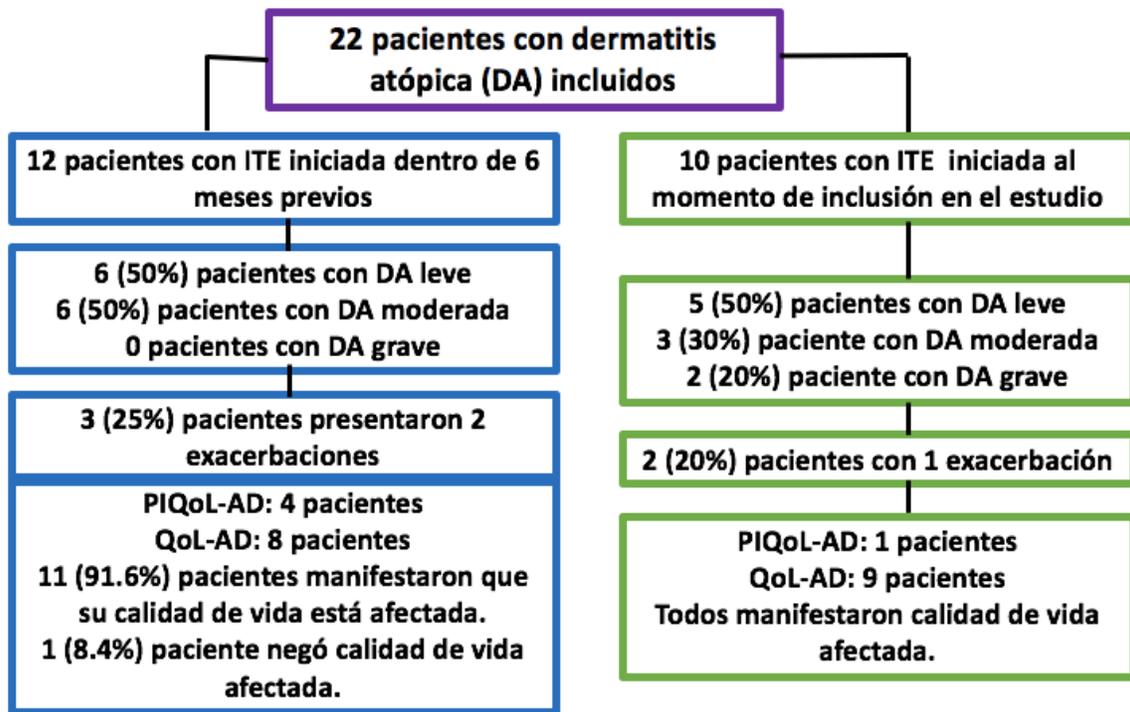
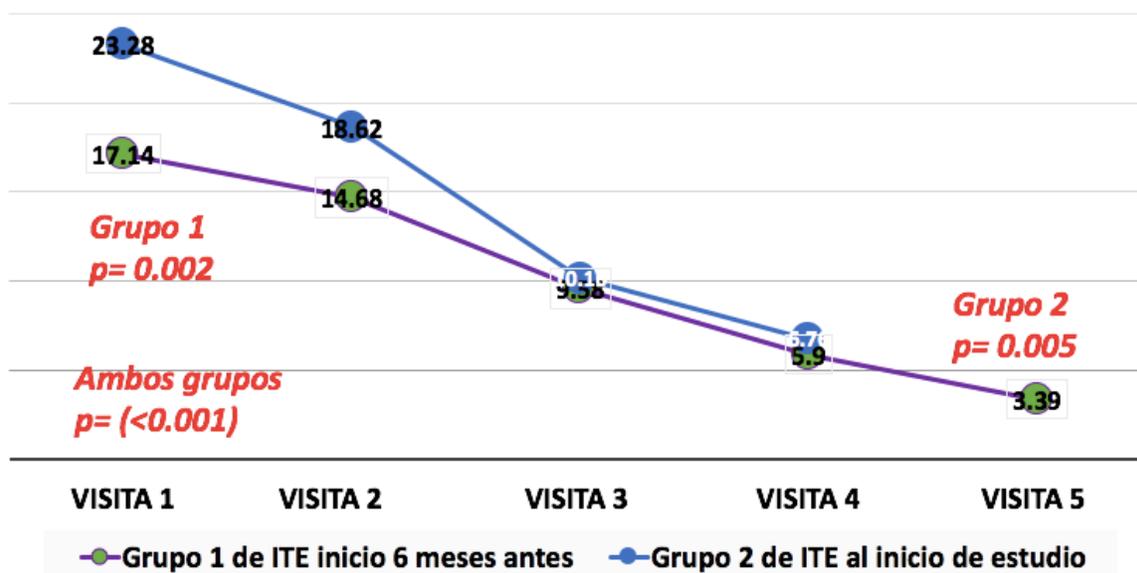


Tabla 2. Extractos alergénicos incluidos en la ITE de pacientes.

	Extractos de alérgenos incluidos	ITE iniciada dentro de los 6 meses previos	ITE iniciada al momento de inclusión en el estudio
ITE subcutánea	Mezcla de <i>Dermatophagoides farinae</i> y <i>pteronyssinus</i> : DM	8 (66%)	5 (50%)
	Pólenes (<i>Atriplex canescens</i> , <i>Fraxinus americana</i> , <i>Junglans regia</i>)	1 (8.5%)	1 (10%)
	Ambos (DM+ pólenes)	3 (25.5%)	3 (30%)
	Ambos, DM + pólenes + <i>Canis familiaris</i>	0 (0%)	1 (10%)

Se evaluó la relación de la media del SCORAD para cada grupo en cada una de las visitas, encontrando una diferencia estadística significativa con respecto al SCORAD en la visita 1 y visita final $p=0.002$ en el grupo 1 (ITE que inició 6 meses previos a su inclusión) y una $p= 0.005$ en el grupo 2 (ITE al inicio del estudio). Al conjuntar ambos grupos, se encontró una diferencia significativa en el SCORAD basal (visita 1) con el SCORAD de la visita final $p < 0.001$ (Figura 4).

Figura 4. Relación de la media de SCORAD con el número de visita



En ambos grupos observados, se encontró una disminución en la cantidad de grupos de medicamentos requeridos y en los días de uso para el tratamiento de la DA. En el grupo 1, 11 (91.6%) pacientes utilizaron solamente emolientes a los 9 meses con ITE y 1 (8.3%) paciente aún requería de esteroide tópico (Figura 5). En el grupo 2, 9 pacientes (90%) se encontraron solamente con uso de emolientes y 1 (10%) paciente con esteroide tópico a los 6 meses con ITE. (Figura 6).

Figura 5. Medicamentos utilizados a los 9 meses de ITE, grupo 1.

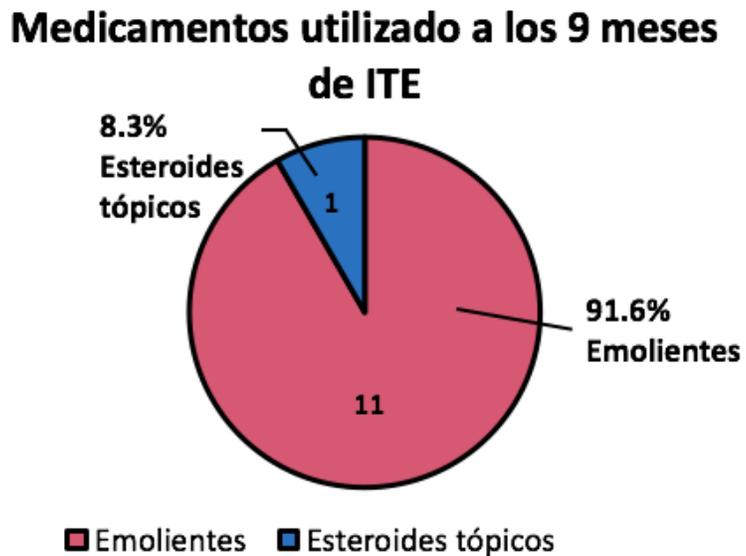
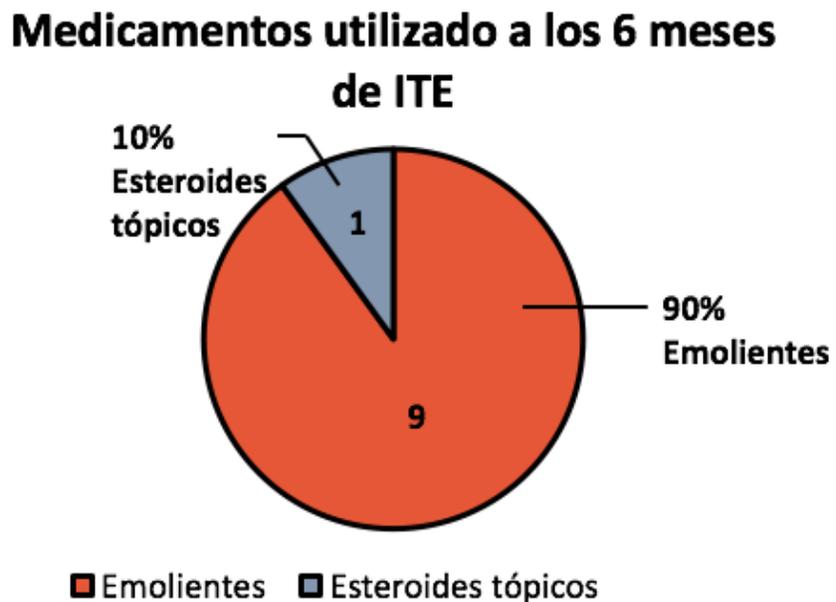


Figura 6. Medicamentos utilizados a los 6 meses de ITE, grupo 2.



Se observó en ambos grupos, una disminución en la media de días de uso de medicamentos incluyendo esteroide tópico, inhibidores de calcineurina y emolientes a comparación del aumento de uso de emolientes solamente. Figura 7 y 8.

Figura 7. Media de días de uso de medicamento en pacientes del grupo 1.

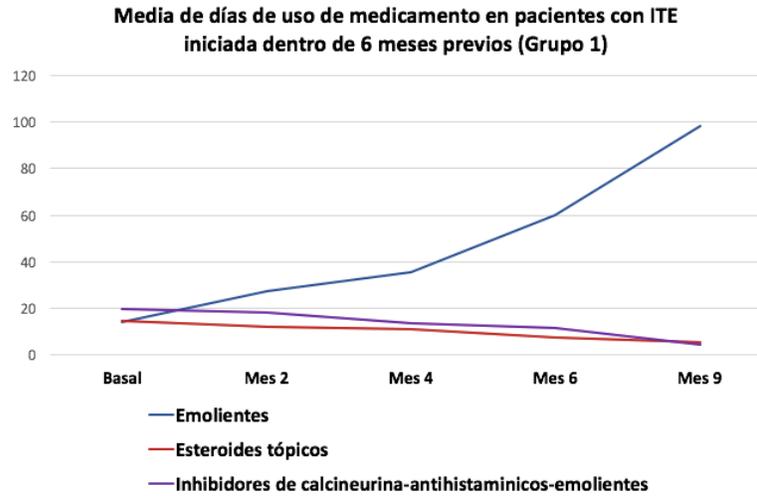
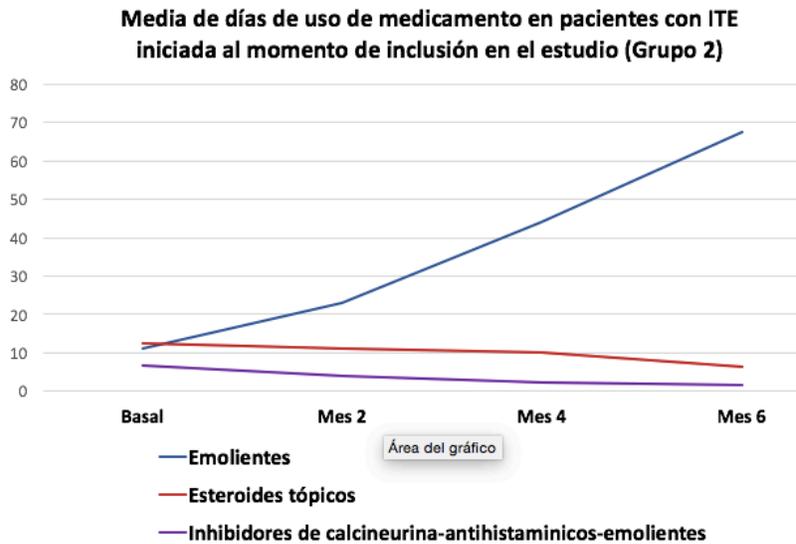


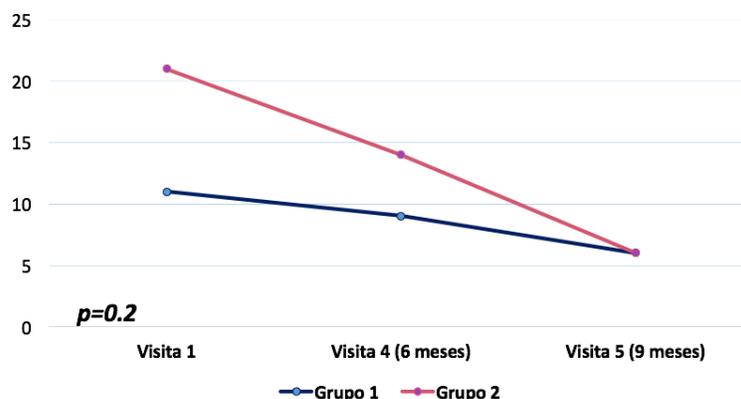
Figura 8. Media de días de uso de medicamento en pacientes del grupo 2.



En el grupo 1, tres (25%) pacientes tuvieron 2 exacerbaciones en la primera visita de observación mientras que en el grupo 2, dos pacientes (20%) presentaron una exacerbación durante la visita 1.

Ambos grupos de pacientes, tenían algún grado de afectación en la calidad de vida. En aquellos pacientes que contestaron el cuestionario QoLIAD, las respuestas más frecuentes fueron la preocupación por el aspecto físico y la incomodidad con gente desconocida. Por otra parte, los padres que contestaron el cuestionario PIQoLAD expresaron preocupación por el futuro de los hijos así como inquietud por el aspecto físico. En el grupo 1, visita 1 al inicio de la ITE, 11 (91.6%) pacientes expresaron impacto en calidad de vida mientras que en la visita 5 a los 9 meses de ITE 6 (50%) pacientes permanecieron con afectación en la calidad de vida (Tabla 3.) En el grupo 2, visita 1 al inicio de la ITE, 10 (100%) pacientes expresaron impacto en calidad de vida mientras que en la visita 4 a los 6 meses de ITE 5 (50%) pacientes permanecieron con afectación en la calidad de vida (Figura 9).

Figura 9. Relación del impacto en calidad de vida de pacientes con número de visita.



Todos los pacientes incluidos mostraron un buen apego a la ITE, cumpliendo con las visitas bimestrales de seguimiento de evolución clínica y cambio en el esquema de ITE.

Tabla 3. Cambios clínicos incluyendo SCORAD, uso de medicamentos y calidad de vida observados en pacientes incluidos.

Pacientes incluidos	Relación de la media en SCORAD con número de visita	Media de días de uso de medicamento control	Impacto en calidad de vida
Grupo 1	14.71 (.002)	11.12 (0.37)	(8.6) 0.197
Grupo 2	10.19 (.005)	19.42 (0.490)	(7.5) 0.439
Ambos	12.45 (<0.001)	13.22(0.262)	(8.05) 0.2

Se considera diferencia estadística significativa: valor de $p < 0.05$.

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

La ITE para alérgenos es la única opción de tratamiento a largo plazo actualmente disponible, dirigido hacia las causas de enfermedades alérgicas mediadas por IgE. El uso de la ITE en pacientes con DA aún es controversial y a pesar de que su efectividad ha sido demostrada en estudios controlados, en otros existen resultados contradictorios. La ITE modifica la hipersensibilidad por una variedad de mecanismos. El desarrollo de tolerancia a alérgenos específicos involucra la producción de células T reguladoras, específicos de alérgenos las cuales suprimen la respuesta celular Th2, disminuyendo la producción de IgE, la activación de células endoteliales y la sobrevivencia de mastocitos, eosinófilos y basófilos. La administración de ITE a pacientes con DA multisensibilizados puede regular la respuesta inmune y disminuir los síntomas. Además, la ITE puede disminuir la relación IgE alérgeno específico: IgG4 en el transcurso de varios meses. La proporción aumentada de IgG4 específica para alérgenos, la cual bloquea los efectos de la IgE específica contribuye a la efectividad clínica de la ITE.¹⁶

La ITE se ha asociado en estudios previos con mejoría significativa en la DA posterior a mínimo 9 meses de tratamiento, en comparación con placebo o tratamiento convencional basado en antihistamínicos o preparaciones tópicas.

Czarnecka-Operacz compararon dos cohortes de pacientes con DA moderada a grave tratados con ITE o tratamiento convencional incluyendo antihistamínicos, agentes antiprurícticos, esteroides tópicos y emolientes durante un periodo de 4

años. Encontraron que el grupo con ITE a aeroalérgenos a *Dermatophagoides* y pólenes tuvo mayor efectividad en pacientes pediátricos⁽¹⁷⁾.

Por otro lado, Pajno et al.¹⁸ reportaron que posterior a 9 meses con ITE en pacientes con DA leve-moderada, se observó una mejoría significativa en el SCORAD ($p < 0.025$) y en el uso de medicamentos, de igual manera que se encontró en el puntaje de SCORAD en este estudio posterior a 6 y 9 meses con ITE.

La limitación en el estudio realizado es el tamaño de la muestra incluida, una mayor muestra de nuestra población y un seguimiento en un periodo de tiempo más prolongado podría ser de mayor utilidad para determinar la efectividad de la ITE con diferencia estadística significativa con respecto a la calidad de vida, sin embargo se observó una tendencia a la mejoría. Los resultados clínicos observados en ambos grupos de pacientes, incluyendo el SCORAD, menor requerimiento de medicamentos y disminución en número de exacerbaciones en relación con las visitas proporcionan evidencia para considerar a la ITE como parte del tratamiento de la alergia respiratoria y DA.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES

La ITE para DM, pólenes y/o *Canis familiaris* disminuyó el SCORAD de manera significativa en ambos grupos. Los pacientes con ITE requieren de menor cantidad de medicamentos, utilizando en su mayoría solamente emolientes.

La calidad de vida está afectada en la mayoría de los pacientes con dermatitis atópica sin embargo se observó una tendencia a la mejoría posterior al tratamiento con ITE, a pesar de que los resultados no fueron estadísticamente significativos.

La ITE para aeroalérgenos es efectiva en pacientes con dermatitis atópica, ocasionando cambios clínicos significativos reflejados en el valor de SCORAD, uso de medicamentos, número de exacerbaciones y calidad de vida por lo que representa una alternativa importante de tratamiento para los pacientes con esta patología.

Es el primer estudio realizado en México que evaluó los cambios clínicos en pacientes con dermatitis atópica que se encuentran con inmunoterapia específica.

CAPÍTULO IX

ANEXOS

Anexo 1. Versión en español de Quality of life Index for Atopic Dermatitis (QoLIAD).

Autorización de uso por Dr. Raúl De Lucas.

ANEXO 1. VERSIÓN ESPAÑOLA DEL CUESTIONARIO QUALITY OF LIFE INDEX FOR ATOPIC DERMATITIS (QoLIAD)

Lea estas líneas atentamente

A continuación podrá leer algunas afirmaciones hechas por personas que tienen eccema.

Por favor marque verdadero si se siente identificado/a con estas afirmaciones y en caso contrario marque falso.

Escoja siempre la opción con la que más se identifique en estos momentos.

Por favor, lea detenidamente cada afirmación y decida si se corresponde con su caso en estos momentos

1. Me preocupa mi aspecto físico
Verdadero Falso
 2. No tengo confianza en mí mismo/a
Verdadero Falso
 3. Evito el contacto físico
Verdadero Falso
 4. Me siento muy incómodo/a con gente que no conozco demasiado
Verdadero Falso
 5. El eccema condiciona toda mi vida
Verdadero Falso
 6. Siempre estoy en tensión
Verdadero Falso
 7. Me gustaría aislarme del mundo
Verdadero Falso
 8. No puedo llevar la ropa que me gusta
Verdadero Falso
 9. Tengo la sensación de que la gente no quiere tocarme
Verdadero Falso
- Por favor, recuerde que debe *marcar únicamente una opción* en cada afirmación
10. Haga lo que haga no puedo olvidarme de mi problema
Verdadero Falso

11. No quiero que la gente me vea mi piel
Verdadero Falso
 12. Me cuesta concentrarme
Verdadero Falso
 13. A veces tengo ganas de llorar
Verdadero Falso
 14. Me preocupa que no me acepten
Verdadero Falso
 15. No soporto verme en el espejo
Verdadero Falso
 16. Me cuesta relajarme
Verdadero Falso
 17. No me puedo concentrar en ninguna otra cosa
Verdadero Falso
 18. Pierdo mucho tiempo a causa de mi problema
Verdadero Falso
 19. Me da vergüenza mi aspecto físico
Verdadero Falso
 20. No puedo librarme de ello
Verdadero Falso
 21. Me preocupa conocer gente
Verdadero Falso
 22. No me deja hacer las cosas que quiero hacer
Verdadero Falso
- Por favor, recuerde que debe *marcar únicamente una opción* en cada afirmación
23. Tengo que hacer un gran esfuerzo para hacer cualquier cosa
Verdadero Falso
 24. El eccema afecta todo lo que hago
Verdadero Falso
 25. No puedo soportar que nadie me toque
Verdadero Falso

Anexo 2. Versión en español Parents' Index of Quality of Life in Atopic Dermatitis

ANEXO 2. VERSIÓN ESPAÑOLA DEL CUESTIONARIO PARENTS' INDEX OF QUALITY OF LIFE IN ATOPIC DERMATITIS (PIQoL-AD) (PARA PACIENTES PEDIÁTRICAS)

Lea estas líneas atentamente

A continuación podrá leer algunas afirmaciones hechas por padres que tienen hijas con eccema.

Por favor marque verdadero si se siente identificado/a con estas afirmaciones y en el caso contrario marque falso.

Escoga siempre la opción con la que más se identifique en estos momentos.

Por favor, lea detenidamente cada afirmación y decida si se corresponde con su caso en estos momentos

1. Debo tener cuidado con la ropa que lleva

Verdadero Falso

2. Me preocupa su aspecto

Verdadero Falso

3. No duermo bien

Verdadero Falso

4. Me siento incómodo/a cuando salgo con mi hija

Verdadero Falso

5. Siento que tengo poca libertad

Verdadero Falso

6. Siempre estoy cansado/a

Verdadero Falso

7. Me preocupa que la gente pueda pensar que no la cuido bien

Verdadero Falso

8. Me cuesta encontrar tiempo para ir de compras

Verdadero Falso

9. Esta situación nos afecta en casa

Verdadero Falso

10. Es agotador estar siempre pendiente de que no se rasque

Verdadero Falso

11. No tengo tiempo para relajarme

Verdadero Falso

12. Tengo la sensación de que no puedo controlar su eccema

Verdadero Falso

13. Me preocupan los posibles efectos secundarios de su tratamiento

Verdadero Falso

14. No me puedo relajar cuando salgo con ella

Verdadero Falso

15. Hay un ambiente muy tenso en la familia

Verdadero Falso

16. Mi vida gira en torno a mi hija

Verdadero Falso

17. Estoy deprimido/a

Verdadero Falso

18. Tengo que vigilarla constantemente

Verdadero Falso

19. Es un problema salir con ella

Verdadero Falso

20. A menudo estoy irritable

Verdadero Falso

21. Me preocupa la reacción de los demás ante mi hija

Verdadero Falso

22. Estar por ella requiere un gran esfuerzo

Verdadero Falso

23. Me preocupa su futuro

Verdadero Falso

24. Toda esta situación me supera

Verdadero Falso

25. Es un verdadero problema pasar la noche fuera de casa

Verdadero Falso

26. Tengo que dedicarle toda mi atención a mi hija

Verdadero Falso

27. No me gusta dejarla con nadie

Verdadero Falso

28. Siempre estoy preocupado/a por ella

Verdadero Falso

CAPÍTULO X

REFERENCIAS

1 DaVeiga SP. Epidemiology of atopic dermatitis: a review. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33:227-34.

2 Willemsen MG, van Valburg RM, Dirven-Meijer PC, Oranje AP, van der Wouden JC, Moed H. Determining the severity of atopic dermatitis in children presenting in general practice: an easy and fast method. *Dermatol Res Pract* 2009;2009:357046.

3 Lee et al. Specific Immunotherapy in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015 May;7(3):221-229.

4 Simpson AB, Yousef E, Hossain J. Evaluation of the relationship between IgE level and skin superinfection in children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma*

5 Lynda Schneider, Stephen Tilles, Peter Lio, et al. Atopic dermatitis: A practice parameter update 2012. (*J Allergy Clin Immunol* 2013;131:295-9.)

6 Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis *Dermatology* 1993;186:23–31 (DOI:10.1159/000247298)

7 ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients *JEADV* 2016, 30, 729–747

8 De Lucas R, González-Enseñat MA, Giménez A, Puig L, Vicente A, Díaz JM, et al. Validación de las versiones españolas de los cuestionarios Parents' Index of Quality of Life in Atopic Dermatitis (PIQoL-AD) y Quality of life Index for Atopic Dermatitis (QoLIAD): un estudio internacional. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94(8):539-48.

9 Bae, Jung Min et al. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 132 , Issue 1 , 110 - 117

10 Yong-Rodríguez A, Macías-Weinmann A, Palma-Gómez S, Arias-Cruz A y col. Perfil de sensibilización a alérgenos en niños con dermatitis atópica atendidos en el Servicio de Alergología del Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, México. *Revista Alergia México* 2015;62:98-106.

11 Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, Wollenberg A, Przybilla B, Wuthrich B, et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy* 2004;59:1318-25.

12 Oosting AJ, de Bruin-Weller MS, Terreehorst I, Tempels-Pavlica Z, Aalberse RC, de Monchy JG, et al. Effect of mattress encasings on atopic dermatitis outcome measures in a double-blind, placebo-controlled study: the Dutch mite avoidance study. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:500-6, (Ib).

13 Arlian LG, Platts-Mills TA. The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(suppl):S406-13, (IV).

14 Sánchez J, Paéz B, Macías A, Olmos, et al. Atopic dermatitis guideline. Position paper from the Latin America Society of Allergy, Asthma and Immunology. *Revista Alergia México* 2014; 61: 178-211

15 T. Werfel , K. Breuer , F. Ruéff , B. Przybilla , M. Worm , M. Grewe , T. Ruzicka , R. Brehler , H. Wolf , J. Schnitker Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose–response study *Allergy*. 2006 Feb;61(2):202-5

16 Novak N. Allergen specific immunotherapy for atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:542-6.

17 Silny W, Czarnecka-Operacz M, Gołę bka E, Silny P. W-AZS a new scoring index for patients with atopic dermatitis. *Przeegl Dermatol* 1999; 86:215–222.

18 Pajno GB, Caminiti L, Vita D, et al. Sublingual immunotherapy in mitesensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:164–170.

CAPÍTULO XI

12. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Cindy Elizabeth de Lira Quezada

Candidato para el Grado de Sub-especialidad en Alergia e Inmunología Clínica

Tesis: “EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS CLÍNICOS EN LA DERMATITIS ATÓPICA EN PACIENTES CON ALERGIA RESPIRATORIA QUE RECIBEN INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA”

Campo de Estudio: Ciencias de la salud

Datos personales: Nacida en Monterrey, NL, México el 9 de mayo de 1987, hija de Gerardo de Lira Reyes y Elizabeth Quezada Rodríguez

Educación: Egresada de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Médico Cirujano y Partero generación 2005-2011
Especialidad en Pediatría. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” 2013-2016