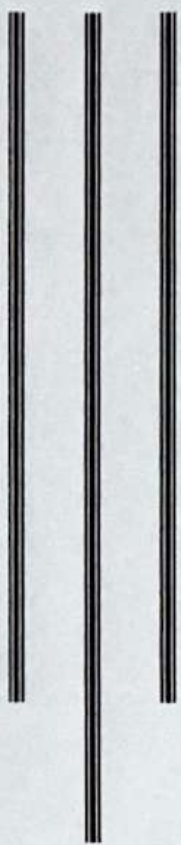




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



EFICACIA Y SEGURIDAD DEL
BÁLSAMO 028104S DENOMINADO
ATODERM INTENSIVE BAUME EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
DERMATITIS ATÓPICA LEVE Y
MODERADA.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dr. Clariza Cecilia Infante
Fernández

TUTOR:

Dra. Mirna Eréndira Toledo Bahen
Dra. Adriana María Valencia Hernández
Dr. Carlos Alfredo Mena Cedillos

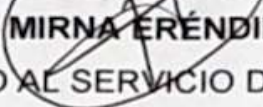


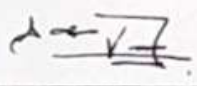
CIUDAD DE MÉXICO

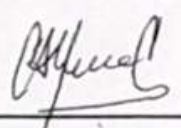
FEBRERO 2021

HOJA DE FIRMAS

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ


M. EN C. MIRNA ERÉNDIRA TOLEDO BAHENA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ


DRA. ADRIANA MARÍA VALENCIA HERRERA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ


DR. CARLOS ALFREDO MENA CEDILLOS
JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Agradecimientos:

A mis maestros: por ser mis guías, enseñarme desde el amor y no del ego, por compartir sus conocimientos y experiencias en mi formación como dermatóloga pediatra, por sus consejos y por cuidarme como una hija más.

A mi padres: Por su apoyo incondicional en mis planes profesionales, a pesar de que eso signifique el sacrificio de distanciamiento de mi hogar, agradecida con ellos por su confianza, amor, por inculcarme valores que me hacen mejor persona y por enseñarme que los sueños se cumplen trabajando con proactividad, entusiasmo, sentido del humor y alegría.

A mi hermanos: Por su paciencia y su apoyo en los diferentes aspectos de mi vida en este largo camino de la medicina, agradecida con ellos por sus consejos y su amor incondicional que me hace sentirme afortunada de tenerlos.

A mis amigos: Alicia, Karina y Abraham: por su cariño, alegrías, tristezas compartidas, por una sincera y bonita amistad. Agradecida con Dios por haberme regalado estas maravillosas personas.

INDICE

1.	Resumen	1
2.	Antecedentes	5
3.	Justificación	11
4.	Objetivo	11
5.	Hipótesis	12
6.	Metodología	12
7.	Criterios de selección	14
8.	Variables	15
9.	Procedimientos del Estudio	18
10.	Análisis Estadístico	20
11.	Consideraciones Éticas	21
12.	Factibilidad	22
13.	Financiamiento	22
14.	Cronograma	23
15.	Resultados	24
16.	Discusión	37
17.	Conclusiones	39
18.	Referencias	40
19.	Anexos	42

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

1. RESUMEN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad crónica, inflamatoria, pruriginosa y recidivante de la piel.

El diagnóstico de DA se hace clínicamente, se utilizan los criterios clínicos de Hanifin y Rafka descritos en 1980. Los pacientes con DA presentan alteraciones en distintos componentes cutáneos que se traducen en afectación de la función de la barrera cutánea. En primer lugar, la pérdida transepidermica de agua (PTEA) se encuentra incrementada al doble debido a las deficiencias en la composición de lípidos del estrato córneo. Dichas deficiencias corresponden a una disminución en los lípidos totales, fosfolípidos y colesterol, así como un aumento de ácidos grasos libres y esteroides. Existen cuatro niveles de tratamiento en la dermatitis atópica dependiendo de la gravedad del cuadro, pero en todos y cada uno de estos peldaños terapéuticos el uso de emolientes es una constante. El papel que desempeñan los emolientes en el tratamiento de la DA será entonces el de recuperar y mantener el estado de hidratación de la piel, así como disminuir la pérdida transepidermica de agua, mejorando a su vez la sensación de prurito, el eritema, la presencia de fisuras y de liquenificación.

El Bálsamo 028104S, denominado Atoderm Intensive Baume (AIB) es un reparador de barrera que se compone de sucroéster vaselina, glicerina, palmidrol, gluconato de zinc, β -sitosterol, y una innovación biotecnológica que contiene lípidos biomiméticos de origen vegetal (ceramidas 1, 3 y 6; fitoesfingosina, colesterol; aceite de girasol y aceite de canola, que proveen ácidos grasos esenciales Omega 3 y 6, respectivamente) con tecnología multilamelar que restauran la barrera cutánea mediante la inducción de producción de ceramidas y filagrina.

La microscopía confocal de reflectancia (RCM) es una técnica no invasiva de diagnóstico por imagen que permite la visualización del tejido en el plano horizontal con una resolución a nivel celular (0.5-1 μ m en la dimensión lateral y 4-5 μ m en el eje axial) y que por ende, provee una alternativa al estudio histopatológico convencional. El dispositivo utiliza una fuente de luz láser (diodo) como luz monocromática y coherente que penetra el tejido e ilumina un pequeño punto interno.

Objetivos general: Evaluar la eficacia y seguridad del bálsamo 028104S denominado Atoderm Intensive Baume en pacientes pediátricos con DA leve a moderada comparado los que reciban emoliente convencional.

Objetivos específicos:

- Describir y comparar los cambios en el índice SCORAD en pacientes que reciban el bálsamo 028104S denominado Atoderm Intensive Baume en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve a moderada comparado los que reciban emoliente convencional.
- Describir y comparar los hallazgos encontrados en piel sana y lesiones activas mediante microscopía confocal de reflectancia en pacientes con DA leve a moderada que reciban el bálsamo 028104S denominado Atoderm Intensive Baume comparado los que reciban emoliente convencional.
- Describir y comparar los cambios en el índice PO-SCORAD en pacientes que reciban el bálsamo 028104S denominado Atoderm Intensive Baume en

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve a moderada comparado los que reciban emoliente convencional.

- Describir y comparar los cambios en la calidad de vida mediante la escala CDQLI en pacientes que reciban el bálsamo 028104S denominado Atoderm Intensive Baume en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve a moderada comparado los que reciban emoliente convencional.
- Describir y comparar los eventos adversos que presenten los pacientes que reciban el bálsamo 028104S denominado Atoderm Intensive Baume en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve a moderada comparado los que reciban emoliente convencional.

Hipótesis: La hipótesis de investigación se apoya en los hallazgos del estudio realizado en Polonia por Gayraud et al.,(25) donde el bálsamo 028104S fue comparado con el tratamiento convencional en pacientes pediátricos con dermatitis atópica. Por lo tanto, se espera que el porcentaje de reducción en el SCORAD y el PO-SCORAD del grupo tratado con el bálsamo 028104S sea entre un 30% y un 50%, en comparación con el grupo tratado con emoliente convencional.

Justificación: Como se mencionó anteriormente en la piel de pacientes con dermatitis atópica la microscopía confocal de reflectancia permite determinar la presencia de espongirosis, pérdida del patrón normal “en panal de abeja” a nivel de la epidermis, acantosis y papilas dérmicas sin borde y correlacionan con los hallazgos histológicos convencionales; sin embargo, no existe hasta el momento ningún estudio en población pediátrica, en el que se evalúe y correlacione los hallazgos clínicos con los encontrados por microscopía confocal; así como el cambio de los mismos una vez que reciben algún tratamiento, lo cual sería innovador y de mucha utilidad para comprender la evolución de la dermatitis atópica sin tener que realizar procedimientos invasivos como biopsias de piel secuenciales. La obtención de las imágenes de microscopía confocal in vivo no tiene riesgo alguno, y puede llevarse a cabo en población pediátrica, mujeres embarazadas, portadores de marcapaso y/o prótesis de cadera.

El bálsamo 028104S denominado Atoderm Intensive Baume, es un restaurador de barrera que ha demostrado su eficacia y tolerabilidad en estudios previos mediante el uso de SCORAD y PO-SCORAD, sin embargo no hay estudios en pacientes pediátricos mexicanos y no se ha comparado con lo emolientes convencionales utilizados en nuestra población.

Metodología:

Diseño del estudio: Ensayo clínico, aleatorizado de grupos paralelos, doble ciego, controlado y prospectivo.

Variable independiente:

Grupo 1: Paciente con DA leve y moderada, a los que se les indicará tratamiento con el bálsamo 028104S durante 56 días.

Grupo 2: Pacientes control con DA leve y moderada que estén utilizando el tratamiento convencional (cold cream), la cual es preescrita en pacientes de manera rutinaria en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, y se les medirán las variables dependientes en la visita basal y en visita final.

Variables dependientes: El SCORAD y la microscopía serán evaluados por investigadores cegados.

a) Gravedad de la DA medida con la escala SCORAD (*Severity Scoring of Atopic Dermatitis*)

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

b) Cambios en la piel evaluado con microscopía confocal:

Habrá también un investigador cegado también que realizará únicamente la evaluación con el índice SCORAD, tampoco conocerá el tratamiento que reciba el paciente.

d) Eventos adversos.

e) Calidad de vida

f) PO SCORAD (*Patient-oriented Severity Scoring of Atopic Dermatitis*)

Análisis estadístico: La recolección de la información obtenida y el análisis estadístico se llevará a cabo con el programa estadístico Stata versión 14.

La presentación de datos se llevará a cabo mediante estadística descriptiva de acuerdo al tipo de variable y se utilizará la prueba estadística χ^2 para valorar significancia estadística.

Criterios de Inclusión:

1. El sujeto tiene entre 1 y 17 años de edad.
2. El sujeto tiene diagnóstico de dermatitis atópica leve a moderada de acuerdo al índice SCORAD.

Criterios de Exclusión:

1. El sujeto se encuentra en tratamiento oral o sistémico con corticoides, inhibidores de calcineurina, o inmunomoduladores.
2. El sujeto está embarazado.
3. El sujeto se encuentra cuenta con otra comorbilidad en la piel además de la dermatitis atópica que impida la evaluación objetiva de la gravedad.

Criterios de Eliminación:

1. El sujeto presenta una nueva dermatosis distinta a la Dermatitis Atópica.
2. El sujeto requiere recibir tratamiento tópico o sistémico con corticoides, inhibidores de calcineurina, o inmunomoduladores.
3. El sujeto no se presente a la toma de imágenes de microscopía confocal.
4. El sujeto recibe otro tratamiento tópico o sistémico distinto a los indicados dentro de este protocolo.

Seguimiento de los pacientes.

1. Al término del protocolo de investigación los pacientes continuarán su control periódico con revisiones y citas de acuerdo a la extensión y la gravedad de su padecimiento en la consulta externa de Dermatología en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Consideraciones éticas: El presente estudio de investigación se apega a las BPC buenas prácticas Clínicas, de acuerdo a la **Norma Oficial Mexicana (NOM) 012-SSA3-2012 (abreviada 012)** Numeral 5.6., en los que se ofrece garantía pública de que los datos son confiables y que los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos han sido debidamente protegidos.

El estudio se realizará de acuerdo con el protocolo, los lineamientos de la Conferencia Internacional de Armonización, las regulaciones y lineamientos aplicables que rijan la realización de estudios clínicos y los principios éticos que tienen su origen en la

Conflicto de intereses: Este es un estudio de innovador, escrito y diseñado por el servicio de Dermatología junto con los médicos de la Unidad de Oncodermatología de la UNAM, el laboratorio productor del bálsamo 028104S denominado Atoderm Intensive Baume únicamente donará el mismo, así como el cold cream que usaremos como

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

emoliente convencional, no participó en el diseño ni escritura del presente protocolo, el cual es un protocolo de tesis para una alumna del Curso de Alta Especialidad en Recursos Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento en Dermatología pediátrica, no El estudio de microscopía confocal y las evaluaciones clínicas no tendrán costo para los pacientes incluidos en el estudio y el bálsamo y la crema blanca serán donados por el laboratorio fabricante. Cualquier gasto extra requerido será cubierto por el fondo de investigación del servicio de Dermatología

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

2. ANTECEDENTES

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad crónica, inflamatoria, pruriginosa y recidivante de la piel, con un patrón clínico e historia natural característicos, resultado de la compleja interacción de aspectos genéticos, inmunológicos y defectos de la barrera epidérmica (1). Se trata de una de las dermatosis más frecuentes cuya incidencia se ha elevado en las últimas décadas afecta al 10-25% de los niños y al 2-8% de los adultos. De todos los pacientes, al menos el 25% cursa con cuadros de dermatitis moderada a grave (2, 3, 4).

El diagnóstico de DA se hace clínicamente y está basada en su historia clínica, morfología, distribución de las lesiones, y la presencia de signos asociados. Se utilizan los criterios clínicos de Hanifin y Rajka descritos en 1980 y los criterios de Williams y Burney desde 1994. (Cuadro. 1 y 2). Generalmente utilizamos los criterios de Hanifin y Rajka por tener una mayor sensibilidad que los criterios de Williams.

Cuadro 1. Criterios de Hanifin y Rajka.*

Criterios mayores

Prurito

Topografía y morfología típicas

Evolución crónica y recidivante

Antecedentes personales, familiares o ambos de atopía

Criterios menores

Xerosis

Pruebas cutáneas positivas

IgE sérica elevada

Inicio a edad temprana

Tendencia a infecciones cutáneas

Dermatitis de las manos y los pies

Eccema del pezón

Conjuntivitis

Pliegues de Dennie-Morgan

Queratocono

Catarata subcapsular anterior

Hiperpigmentación periorbitaria

Eritema con palidez facial

Pitiriasis alba

Pliegues anteriores del cuello

Queratosis pilar

Alergia a alimentos

Factores ambientales y emocionales

Dermografismo blanco

Diagnóstico: 3 criterios mayores + 3 ó más criterios menores.

* Modificado de Hanifin JM, Rajka G. Acta Derm Venerol (Stockh) 1980; 2: 44-47.

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

Cuadro 2. Criterios de Williams y Burney

Criterio mayor

Un exantema pruriginoso en piel (o padre que comenta que el niño se rasca o frota)

Criterios menores

Afección en pliegues de flexión; o en mejillas para menores de 10 años de edad

Antecedentes personales de fiebre del heno o asma (o antecedentes de atopias en un familiar en menores de 10 años de edad)

Antecedente de piel seca generalizada en el último año

Dermatitis visible en pliegues flexores (o dermatitis con afección en mejillas, frente y regiones expuestas en extremidades en niños menores de 4 años de edad).

Inicio de síntomas antes de los 2 años de edad (no aplica en menores de 4 años)

Diagnóstico: 1 Criterio mayor + 3 ó más criterios menores

Los pacientes con DA presentan alteraciones en distintos componentes cutáneos que se traducen en afectación de la función de la barrera cutánea. En primer lugar, la pérdida transepidérmica de agua (PTEA) se encuentra incrementada al doble debido a las deficiencias en la composición de lípidos del estrato córneo. Dichas deficiencias corresponden a una disminución en los lípidos totales, fosfolípidos y colesterol, así como un aumento de ácidos grasos libres y esteroides. La disminución de los fosfolípidos refleja un decremento en el contenido de esfingolípidos, específicamente de esfingomielina. De igual manera, las ceramidas se ven disminuidas. Desde el punto de vista clínico, todos estos elementos se traducen característicamente en la presencia de xerosis, signo cardinal de las alteraciones en DA y resultado de una barrera cutánea disfuncional. La disminución de ácido linoléico está relacionado con la presencia de procesos inflamatorios. En la DA, si bien no se ha documentado una deficiencia de ácido linoléico, cursa con una alteración en la conversión del ácido linoléico en γ -ácido linoléico.

Existe evidencia de que en DA la piel sufre alteraciones de la diferenciación epidérmica llevando a un estado de proliferación epidérmica, constatable tanto en piel clínicamente afectada como en piel sin lesiones aparentes. La deficiencia de filagrina, proteína estructural de la epidermis, juega un papel muy importante en las alteraciones de la barrera cutánea en DA, y es que esta proteína intracelular que se genera durante el proceso de cronificación a partir de profilagrina, se encuentra disminuida su expresión de forma secundaria a mutaciones de pérdida de la función del gen FLG. Estas mutaciones conllevan a un riesgo genético para el desarrollo de DA, y ocurre en al menos el 50% de los pacientes diagnosticados. La barrera bioquímica de la piel contiene diversos péptidos antimicrobianos (catelicidinas, β -defensinas-2 y -3) que la protegen de manera innata contra infecciones bacterianas. Estos péptidos se encuentran ausentes en la piel de los pacientes con DA. Sin embargo, no se conoce la causa de esta alteración. De tal manera, la barrera antimicrobiana en DA está comprometida. *Staphylococcus aureus* coloniza importantemente la piel atópica, tanto en lesiones como en piel aparentemente sana, y produce superantígenos que exacerban y perpetúan la enfermedad (5-6).

Existen cuatro niveles de tratamiento en la dermatitis atópica dependiendo de la gravedad del cuadro, pero en todos y cada uno de estos peldaños terapéuticos el uso de emolientes es una constante. El papel que desempeñan los emolientes en el tratamiento de la DA será entonces el de recuperar y mantener el estado de hidratación de la piel, así como disminuir la pérdida transepidérmica de agua, mejorando a su vez la

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

sensación de prurito, el eritema, la presencia de fisuras y de liquenificación. El uso de emolientes en el tratamiento de DA tiene un grado de recomendación A con nivel de evidencia I. La aplicación de emolientes es entonces un tratamiento eficaz de primera línea, permitiendo disminuir del uso de corticoides. Dentro de las características que deben cumplir los emolientes en pacientes con DA son: que no contengan perfumes, que sean preferentemente untuosos y que se aplique en grandes cantidades (250 – 500 g/ semana). Se pueden utilizar en forma concomitante a otros tratamientos (7).

El Bálsamo 028104S, denominado Atoderm Intensive Baume (AIB) es un reparador de barrera que se compone de sucroéster vaselina, glicerina, palmidrol, gluconato de zinc, β -sitosterol, y una innovación biotecnológica que contiene lípidos biomiméticos de origen vegetal (ceramidas 1, 3 y 6; fitoesfingosina, colesterol; aceite de girasol y aceite de canola, que provienen ácidos grasos esenciales Omega 3 y 6, respectivamente) con tecnología multilamelar que restauran la barrera cutánea mediante la inducción de producción de ceramidas y filagrina.

El sucroéster tiene la capacidad de regular el microbioma cutáneo, bloquea las adhesinas del *Staphylococcus aureus*, satura los receptores corneocitarios específicos para *Staphylococcus aureus*. (8) Por su parte, de manera sinérgica, el gluconato de zinc limita la proliferación del *Staphylococcus aureus* al alterar su membrana bacteriana con los iones de zinc. (9)

El palmidrol modula la liberación de sustancias pruriginosas, proporciona un efecto analgésico y aumenta el umbral de tolerancia cutánea al activar el receptor TRPV-1, así como reduce el dolor y la inflamación a través de la actividad endógena del ligando PPAR- α . (10-12). El β -sitosterol tiene un efecto inmunomodulador y anti-inflamatorio al reducir la producción de IgE de los linfocitos B, aumentando la producción de IFN-g y de IL-2 de los linfocitos T, al mismo tiempo que reduce la producción del TNF- α y la IL-6 de los mismos (13-15). El Gluconato de Zinc reduce el tropismo de las células proinflamatorias a la epidermis. En conjunto, el Beta-sitosterol y el Gluconato de Zinc, actúan en sinergia reduciendo la inflamación persistente en pacientes con DA. La vaselina y la glicerina en el bálsamo 028104S mantienen el pH cutáneo entre 5-5.5, y se administran mediante tecnología de Gel D-Phase. (8).

La tolerabilidad del producto se sustenta en su tecnología DAF (Dermatological Advanced Formulation) que se conforma de: a) Alga dorada, reduce la liberación de interleucinas pro-inflamatorias b) ramnosa, que reduce la reactividad cutánea; c) Fructo-oligosacáridos, que funciona de protección contra agentes nocivos; d) Manitol, quien reduce la presencia de radicales libres; y e) Xilitol, que provee hidratación a la epidermis.

En las últimas décadas el desarrollo de la tecnología ha permitido el uso de nuevas técnicas de diagnóstico no invasivo, que facilitan la obtención en tiempo real, *in vivo*, de imágenes para evaluar los cambios morfológicos en el tejido. Estas técnicas incluyen el ultrasonido de alta frecuencia, la microscopía confocal de reflectancia (RCM) y tomografía de coherencia óptica (OCT). El empleo de estos equipos de diagnóstico ha mostrado ser útil en diversas especialidades médicas como oftalmología (16), cardiología (17), gastroenterología (18), dermatología (20-22) y cirugía vascular (23).

La microscopía confocal de reflectancia (RCM) es una técnica no invasiva de diagnóstico por imagen que permite la visualización del tejido en el plano horizontal con una resolución a nivel celular (0.5-1 μ m en la dimensión lateral y 4-5 μ m en el eje axial) y que por ende, provee una alternativa al estudio histopatológico convencional. El dispositivo utiliza una fuente de luz láser (diodo) como luz monocromática y coherente que penetra el tejido e ilumina un pequeño punto interno. La luz es reflejada, atraviesa un pequeño agujero y forma una imagen en el detector. Este pequeño agujero no

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

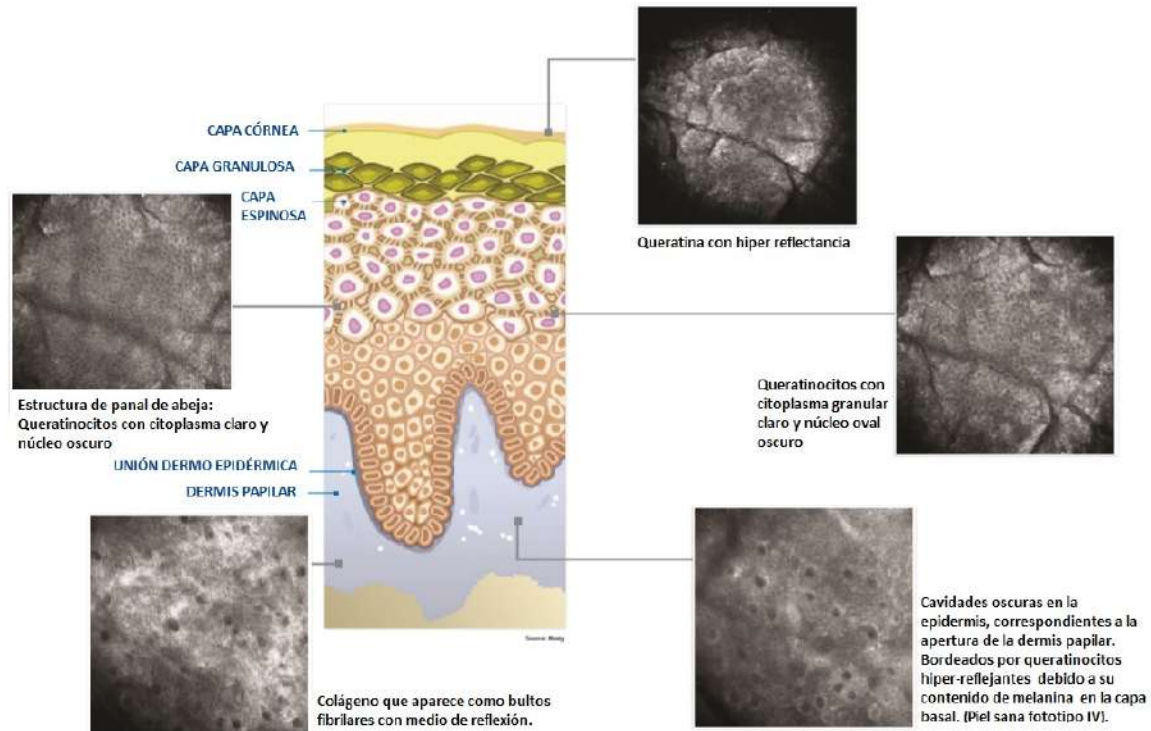
permite que la luz reflejada (reflectancia) alcance al detector desde otro punto; como resultado solamente la luz reflejada a partir de una región focal (confocal) es detectada. La luz derivada de los planos fuera de foco es rechazada a nivel del agujero. El contraste en la microscopía confocal de reflectancia depende de las diferencias de reflectividad del tejido que derivan a partir de estructuras químicas y moleculares. Debido a estas variaciones en el índice de refracción, solamente una porción de luz es reflejada. Las estructuras celulares con mayor índice de refracción se observan brillantes en la microscopía confocal de reflectancia. La melanina y los melanosomas son las principales fuentes naturales de contraste que se identifican como blanco en la RCM. El microscopio confocal de reflectancia Vivascope 1500 emplea un láser de diodo con una longitud de onda de 830 nm cerca al infrarrojo. Este láser es absolutamente inocuo pero limita la visualización hasta una profundidad de aproximadamente 200-300µm.

MICROSCOPIO CONFOCAL VIVASCOPE 1500



Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

MICROSCOPÍA CONFOCAL Y REFLECTANCIA DE LA PIEL SANA



La microscopía confocal de reflectancia ha sido previamente utilizada para caracterizar diversas afecciones cutáneas, entre ellos: tumores cutáneos, problemas de pigmentación, infecciones cutáneas, enfermedades inflamatorias como la dermatitis atópica, estudio en uñas, pelo así como en mucosas (19). Se cuenta con un estudio en piel seca y dermatitis atópica antes del tratamiento con una crema con hiperforina. A través de la evaluación mediante RCM la inflamación en la dermis también puede valorarse para investigar el progreso en el tratamiento de la dermatitis atópica (24).

Particularmente en la piel de pacientes con dermatitis atópica la microscopía confocal de reflectancia permite determinar la presencia de espongiosis, pérdida del patrón normal “en panal de abeja” a nivel de la epidermis, acantosis y papilas dérmicas sin borde. Estos hallazgos son frecuentes en trastornos inflamatorios de la piel tal como sucede en la dermatitis atópica y correlacionan con los hallazgos histológicos convencionales. Casi todas estas descripciones han sido hechas en adultos (24).

DERMATITIS ATÓPICA

Información clínica: Niño de 8 años con DA.

Apariencia clínica



Lesiones progresivas localizadas principalmente en pliegues de codo y rodilla.

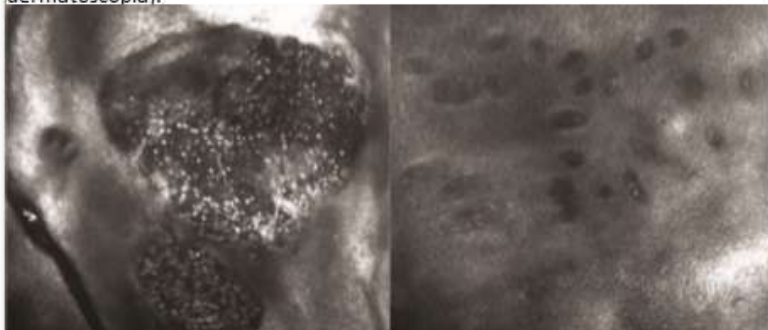
Dermatoscopia



Ulceración superficial, patrón vascular punctiforme y estructuras amarillentas

MICROSCOPIA CONFOCAL

Vesículas intra-epidérmicas de tamaños variables con células refractantes (parecidas a estructuras amarillas en dermatoscopia). Fibras capilares dilatadas (en lo alto de la dermis papilar) Lo que explica el patrón punctiforme en dermatoscopia).



3. JUSTIFICACIÓN

Como se mencionó anteriormente en la piel de pacientes con dermatitis atópica la microscopía confocal de reflectancia permite determinar la presencia de espongirosis, pérdida del patrón normal “en panal de abeja” a nivel de la epidermis, acantosis y papilas dérmicas sin borde y correlacionan con los hallazgos histológicos convencionales; sin embargo, no existe hasta el momento ningún estudio en población pediátrica, en el que se evalúe y correlacione los hallazgos clínicos con los encontrados por microscopía confocal; así como el cambio de los mismos una vez que reciben algún tratamiento, lo cual sería innovador y de mucha utilidad para comprender la evolución de la dermatitis atópica sin tener que realizar procedimientos invasivos como biopsias de piel secuenciales.

La obtención de las imágenes de microscopía confocal in vivo no tiene riesgo alguno, y puede llevarse a cabo en población pediátrica, mujeres embarazadas, portadores de marcapaso y/o prótesis de cadera.

El bálsamo 028104S denominado Atoderm Intensive Baume, es un restaurador de barrera que ha demostrado su eficacia y tolerabilidad en estudios previos mediante el uso de SCORAD y PO-SCORAD, sin embargo no hay estudios en pacientes pediátricos mexicanos y no se ha comparado con los emolientes convencionales utilizados en nuestra población.

4. OBJETIVOS GENERAL:

Evaluar la eficacia y seguridad del bálsamo 028104S denominado Atoderm Intensive Baume en pacientes pediátricos con DA leve a moderada comparado los que reciban emoliente convencional.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir y comparar los cambios en el índice SCORAD en pacientes que reciban el bálsamo 028104S denominado Atoderm Intensive Baume en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve a moderada comparado los que reciban emoliente convencional.
- Describir y comparar los hallazgos encontrados en piel sana y lesiones activas mediante microscopía confocal de reflectancia en pacientes con DA leve a moderada que reciban el bálsamo 028104S denominado Atoderm Intensive Baume comparado los que reciban emoliente convencional.
- Describir y comparar los cambios en el índice PO-SCORAD en pacientes que reciban el bálsamo 028104S denominado Atoderm Intensive Baume en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve a moderada comparado los que reciban emoliente convencional.
- Describir y comparar los cambios en la calidad de vida mediante la escala CDQLI en pacientes que reciban el bálsamo 028104S denominado Atoderm Intensive Baume en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve a moderada comparado los que reciban emoliente convencional.
- Describir y comparar los eventos adversos que presenten los pacientes que reciban el bálsamo 028104S denominado Atoderm Intensive Baume en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve a moderada comparado los que reciban emoliente convencional.

5. HIPÓTESIS

La hipótesis de investigación se apoya en los hallazgos del estudio realizado en Polonia por Gayraud et al.,(25) donde el bálsamo 028104S fue comparado con el tratamiento convencional en pacientes pediátricos con dermatitis atópica. Por lo tanto, se espera que el porcentaje de reducción en el SCORAD y el PO-SCORAD del grupo tratado con el bálsamo 028104S sea entre un 30% y un 50%, en comparación con el grupo tratado con emoliente convencional.

6. METODOLOGÍA.

Diseño del Estudio

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado y prospectivo.

Tipo de estudio

Se trata de un estudio farmacológico fase IV, ya que el bálsamo 028104S se vende libremente en México con el nombre de Atoderm Intensive Baume.

Población del Estudio

Pacientes de 1 a 18 años con diagnóstico de DA leve a moderada que acudan a la consulta externa del Departamento de Dermatología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de octubre 2018 a febrero de 2019 y que cumplan con los criterios de selección.

Duración del estudio: 8 semanas durante las cuales se administró el bálsamo o el emoliente convencional de acuerdo al grupo de tratamiento correspondiente.

Tamaño de la muestra

Para probar las hipótesis estadísticas de eficacia $H_0: p_1 = p_2$ versus $H_1: p_1 \neq p_2$, los cálculos del tamaño de muestra se realizaron utilizando la siguiente fórmula para una diferencia de proporciones:

$$n = \left(\frac{z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}}{p_1 - p_2} \right)^2$$

Donde:

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

p_1 es la proporción de eventos de interés en el grupo control;

p_2 es la proporción de eventos de interés en el grupo experimental; y

$z_{1-\alpha/2}$ y $z_{1-\beta}$ son valores que se obtienen de la distribución normal estándar en función de la seguridad y la potencia seleccionadas para el estudio. En particular, para un nivel de seguridad de un 95 % y una potencia estadística del 80 % se tiene que $z_{1-\alpha/2} = 1.96$ y $z_{1-\beta} = 0.84$.

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

Los parámetros utilizados en el cálculo del tamaño de muestra fueron extraídos del estudio Gayraud et al., donde los autores reportaron que los pacientes tratados con el bálsamo 028104S tuvieron una reducción de 50% en el SCORAD mientras que los pacientes tratados con el emoliente convencional tuvieron una reducción de 0%. Con estos valores, el tamaño de muestra obtenido es el siguiente:

Alfa	0.05
Poder	0.8
N total	22
n_1	11
n_2	11
p_1	0.0
p_2	0.5

Los autores del estudio de Gayraud et al., también utilizaron la escala PO-SCORAD con la cual reportaron que los pacientes tratados con el bálsamo 028104S tuvieron una reducción de 55% mientras que los pacientes tratados con el emoliente convencional tuvieron una reducción de 15%. Con estos valores, el tamaño de muestra obtenido es el siguiente:

Alfa	0.05
Poder	0.8
N total	44
n_1	22
n_2	22
p_1	0.15
p_2	0.55

Los autores del estudio de Gayraud et al., evaluaron los cambios en la piel mediante el número de pacientes con sequedad de la piel después de 112 días de tratamiento. En el grupo de pacientes que recibieron el bálsamo 028104S, el 40% de ellos presentaron sequedad de la piel mientras que en el grupo control 63% de los pacientes tuvieron sequedad de la piel. Con estos valores, el tamaño de muestra obtenido es el siguiente:

Alfa	0.05
Poder	0.8
N total	146
n_1	73
n_2	73
p_1	0.63
p_2	0.40

El tamaño de muestra promedio de estos tres cálculos da como resultado 35 pacientes por grupo, más un 15% de pérdidas de seguimiento esperadas, da como resultado un tamaño de muestra de 40 pacientes por grupo.

7. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión

- Pacientes de 1 a 18 años, género femenino o masculino con diagnóstico de dermatitis atópica leve a moderada de acuerdo a la escala SCORAD.
- Que los padres o tutores de los pacientes firmen el consentimiento informado y los pacientes el asentimiento del menor en los casos que aplique.

Criterios de exclusión

- Estar recibiendo tratamiento tópico o sistémico con corticoides, inhibidores de calcineurina o inmunomoduladores.
- Embarazo.
- Otra morbilidad distinta a la dermatitis atópica que nos impida valorar la piel.

Criterios de eliminación

- Ausentarse a las citas de seguimiento
- Presentar una nueva dermatosis distinta a la dermatitis atópica.
- El paciente requiere tratamiento tópico o sistémico con corticoides, inhibidores de calcineurina o inmunomoduladores.
- Inasistencia a la toma de imágenes de microscopía confocal.
- Recibir otro tratamiento tópico o sistémico distinto a los indicados dentro de este protocolo.
- Intolerancia al bálsamo 028104S.

Medicaciones / Suplementaciones Prohibidas

Durante el estudio están prohibidos los siguientes tratamientos para todos los sujetos:

- Fotodepilación
- Cualquier terapia biológica.
- Cualquier tratamiento de quimioterapia.
- Cualquier agente de investigación.
- Corticoesteroides orales, tópicos o inyectables.
- Inhibidores de calcineurina.
- Inmunomoduladores.
- Cualquier tratamiento hormonal oral, tópico o inyectable.
- Tratamiento antibiótico tópico o sistémico.

Método de aleatorización

Se realizó una aleatorización en bloques balanceados, que consistió en ensamblar una serie de bloques formados por un número determinado de celdas, en las cuales se incluyeron los distintos tipos de tratamiento. Se utilizó bloques de 4 celdas para asignar a los 80 pacientes del estudio. Cada bloque tuvo en cada celda una de las alternativas de tratamiento y dentro de cada bloque hubo un número balanceado de los tratamientos. La lista de aleatorización se generó utilizando la aplicación en línea Sealed Envelope Ltd. 2017 "Create a blocked randomisation list"; disponible en: <https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists> [Accessed 18 Jun 2018].

8. VARIABLES DE ESTUDIO

Variable Independiente:

1. Tratamiento

Definición operacional:

Los pacientes recibieron el tratamiento correspondiente al grupo asignado por la aleatorización de la siguiente manera:

Grupo A: Recibirá emoliente habitual estandarizado, el cual consiste en el uso de emoliente convencional “cold cream” dos veces al día, se proporcionó en un recipiente etiquetado con número de lote y número de frasco, por el farmacéutico del estudio de acuerdo al grupo que se asignó en la aleatorización.

Grupo B: Recibirá el bálsamo 028104S denominado Atoderm Intensive Baume en un frasco idéntico al emoliente convencional, únicamente identificado con número de lote y número de frasco.

Ni el paciente ni el médico evaluador del scorad y de los hallazgos en microscopía confocal conocían a que grupo pertenecía.

Escala: Cualitativa nominal dicotómica

Variables Dependientes:

1. Eficacia

Definición operacional:

La eficacia del montelukast se define como la mejoría clínica de la enfermedad. Se evaluó mediante la aplicación del índice SCORAD. (Anexo 3).

• Índice SCORAD:

Índice que combina criterios objetivos y subjetivos para evaluar la gravedad y evolución de la dermatitis atópica (Anexo 3). La evaluación se realizará por un investigador cegado que desconocerá que tratamiento recibirá el paciente.

La puntuación final de este índice refleja la gravedad de la enfermedad de la siguiente manera:

Leve: Menos de 15 puntos

Moderada: De 15 a 40 puntos

Grave: Más de 40 puntos

Escala: Cualitativa ordinal

2. Seguridad:

Definición Operacional :

Será evaluada mediante la vigilancia de reacciones adversas clínicas.

Se define eventos adversos indicados en los siguientes puntos a evaluar:

a) Escorzor, prurito o rash relacionado con la aplicación del medicamento.

b) Calidad de la piel al momento de la aplicación.

c) Dolor relacionado al contacto de la piel con el vehículo.

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

Un evento adverso se define como cualquier ocurrencia médica desfavorable en un paciente o sujeto de una investigación clínica al que se le administra un producto y que no necesariamente tiene una relación causal con este procedimiento. Por lo tanto, un evento adverso puede ser cualquier signo desfavorable y no planeado, síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un producto, se considere o no que el evento esté relacionado causalmente al uso del producto. En el caso específico de este estudio en el que se aplicará al paciente atópico el bálsamo 028104S, el evento adverso que puede llegar a presentar durante la aplicación es la sensación de ardor, calor o prurito. En el caso de la realización de la microscopía confocal, dicho procedimiento no genera ninguna afectación al sujeto en estudio por lo que no representa un riesgo para el paciente.

Escala: Cualitativa dicotómica

Presente o ausente.

El servicio de dermatología y dará seguimiento posterior a los pacientes, mediante citas mensuales, y control del padecimiento en la consulta externa.

- 3. Hallazgos por microscopía confocal de reflectancia :** El estudio se realizará mediante Vivascope 1500.

Preparación del paciente. : No existe una recomendación específica.

Selección del sitio para la medición: El estudio se llevará a cabo en una región seleccionada de la topografía afectada.

Medición Basal: Se realizará Microscopía Confocal preferentemente el día de la evaluación inicial, antes de iniciar el tratamiento tópico, lo que permitirá conocer el estado inicial de la barrera cutánea.

Medición Final: Se realizará microscopía confocal en el día 56 de manejo con el bálsamo 028104S o con el emoliente convencional. En cada una de ellas se describirán los hallazgos de cada una. Los cuales pueden ser los siguientes:

- **Paraqueratosis:**

Definición Operacional: Presencia a nivel del estrato córneo de células poligonales con núcleo altamente refráctil.

Escala: Cualitativa dicotómica: Ausente o presente.

- **Espongiosis:**

Definición Operacional: Área oscura respecto al epitelio circundante a nivel del estrato espinoso con espacios intercelulares más anchos (amplios) de lo normal. Esta característica generalmente se asocia a la presencia de pequeñas estructuras redondas a poligonales ligeramente refráctiles (exocitosis).

Escala: Cualitativa dicotómica: Ausente o presente.

- **Desarreglo epidérmico:**

Definición Operacional: Pérdida del patrón normal “en panal de abeja” de la arquitectura de la epidermis a nivel del estrato espinoso.

Escala: Cualitativa dicotómica: Ausente o presente.

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

- **Acantosis:**

Definición Operacional: Engrosamiento epidérmico evidenciado a través de la obtención de imágenes “en pila” (Vivastack) con grosor mayor a 60-90 micras (dependiendo de la zona anatómica).

Escala: Cualitativa dicotómica: Ausente o presente.

- **Papilas dérmicas sin borde:**

Definición Operacional: Ausencia de la apariencia de “anillos brillantes” redondos alrededor de las papilas dérmicas a nivel de la unión dermo-epidérmica.

Escala: Cualitativa dicotómica: Ausente o presente.

- **Dilatación vascular:**

Definición Operacional: Estructuras canaliculares redondas o lineales, oscuras, prominentes con flujo activo.

Escala: Cualitativa dicotómica: Ausente o presente.

- **Inflamación dérmica:**

Definición Operacional: Presencia de pequeñas estructuras redondas a poligonales, ligeramente refráctiles a nivel de la dermis papilar.

Escala: Cualitativa dicotómica: Ausente o presente.

4. **Cuestionario dermatológico de calidad de vida en niños (CDLQI)**

Definición operacional: Es una escala de medición de calidad de vida que consta de 10 ítems, relacionados con síntomas y sentimientos, actividades diarias, pasatiempos, trabajo o escuela, relaciones personales y tratamiento. Cada ítem tiene un valor de 0 a 3 con un puntaje mayor de 30, relacionado con mayor afección de la calidad de vida. (Anexos 3)

Escala de medición: Cualitativo ordinal.

0-1 Sin afección de la calidad de vida.

2-6 Afección pequeña en la calidad de vida.

7-12 Afección moderada de la calidad de vida.

13-18 Importante afección de la calidad de vida.

19-30 Extremadamente importante la afección en la calidad de vida.

5. **PO-SCORAD (*Patient-oriented Severity Scoring of Atopic Dermatitis*)²⁶**

Defición operacional:

Es una escala de medición de la gravedad de la dermatitis atópica mediante cuestionarios estandarizados llenados directamente por los pacientes, o por uno de los padres cuando la edad del paciente no lo permite.

Esta herramienta cuenta con imágenes fácilmente entendibles y descriptivas las cuales son adaptadas para su correcta utilización, se explica detalladamente al paciente o al familiar la forma de evaluar cada ítem .

Evalua datos clínicos como son:

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

Extensión de su eccema, resequedad de la piel, intensidad de los síntomas y de problemas vinculados al padecimiento. (Anexo 4).

Escala: Cualitativa ordinal

Leve: Menos de 15 puntos

Moderada: De 15 a 40 puntos

Grave: Más de 40 puntos

Variables de Control

1. Edad

Definición Operacional:

Edad al momento del inicio del estudio en meses y años cumplidos.

Escala: Cuantitativa continua

2. Género

Definición operacional:

Sexo femenino o masculino

Escala: Cualitativa nominal

9. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Una vez seleccionado el paciente que cumple los criterios de selección se realizó los siguientes procedimientos:

VISITA 1 O BASAL

1. Firma de Consentimiento Informado. Se obtuvo la firma de consentimiento informado del padre / tutor / representante legal, y del sujeto cuando éste fue mayor de 6 años de edad el asentimiento al menor durante la visita de evaluación inicial antes de emprender cualquier procedimiento del estudio con el fin de participar en el mismo. Se protegió la integridad y confidencialidad de los datos obtenidos y registrados en el expediente clínico.
2. Historia Clínica. En la visita de evaluación inicial se obtuvo de cada sujeto una historia clínica completa. Dicha historia clínica fue revisada y actualizada y esto nos aseguró que el sujeto está calificado para el estudio.
3. Exploración Física. Se realizó una exploración física dermatológica. Los hallazgos encontrados durante la exploración física se registró en el expediente del sujeto.
4. Clasificación de la Dermatitis Atópica mediante uso de SCORAD (Anexo 1) la cual fue realizada por un investigador cegado que desconoció a que grupo está asignado el paciente.
5. El paciente o en su caso su tutor llenó el cuestionario de Índice de Calidad de vida en Dermatología para niños (CDLQI)(Anexo 2).
6. El paciente o en su caso su tutor realizó el PO SCORAD (Patient-oriented Severty Scoring of Atopic Dermatitis).
7. La microscopía confocal de reflectancia se realizó por el Dr.Rodrigo Roldan Marín en la Unidad de Oncodermatología de la UNAM.
8. Se entregó el frasco correspondiente al grupo asignado por la aleatorización, previamente pesado y se indicó aplicar dos veces al día. Se dejó la indicación

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

de traer el frasco en la próxima visita para verificar el apego al tratamiento. Todo frasco de emoliente fue pesado y registrado en un log de contabilidad antes de ser dispensado. En cada visita, el peso del frasco fue verificado antes de ser resurtido.

VISITA 2 / DIA 28

1. Se realizó una exploración física dermatológica
2. Clasificación de la Dermatitis Atópica mediante el uso del SCORAD (Anexo 1) por un investigador cegado.
3. El paciente o en su caso su tutor llenó el cuestionario de Índice de Calidad de vida en Dermatología para niños (CDLQI)(Anexo 2).
4. El paciente o en su caso su tutor realizó el PO SCORAD (Patient-oriented Severty Scoring of Atopic Dermatitis).
5. Se recogió el frasco surtido la visita anterior, se pesó, y se registró en un log de contabilidad de medicamento, posteriormente se entregó el nuevo frasco correspondiente al grupo asignado, previamente pesado y se dejó la indicación de aplicar dos veces al día.
6. Se registraron los eventos adversos

VISITA 3 DÍA 56 FINAL

1. Se realizó una exploración física dermatológica
2. Clasificación de la Dermatitis Atópica mediante uso de SCORAD (Anexo 1) por un investigador cegado.
3. El paciente o en su caso su tutor llenó el cuestionario de Índice de Calidad de vida en Dermatología para niños (CDLQI)(Anexo 2).
4. El paciente o en su caso su tutor realizó el PO SCORAD (Patient-oriented Severty Scoring of Atopic Dermatitis).
5. Se realizó la microscopía confocal de reflectancia por el Dr.Rodrigo Roldan Marín en la Unidad de Oncodermatología de la UNAM.
6. Se recogió el frasco surtido la visita anterior y se realizó la medida de peso , posterior se registró en un log de contabilidad de medicamento.
7. Se registraron los eventos adversos.
Se dio la cita de seguimiento del paciente a los 15 días y posteriormente en la consulta externa de Dermatología se continuó su tratamiento para la dermatitis atópica.

10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La recolección de la información y el análisis de los datos se realizó con el programa estadístico Stata versión 14.

- Análisis univariado.

Se hizo la estadística descriptiva de las variables de estudio. Se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión de las variables numéricas en escala continua, mientras que para el caso de las variables cualitativas se estimaron frecuencias relativas y absolutas. Los resultados se presentaron en forma tabular y gráfica.

- Análisis distribucional.

Se evaluó la distribución de probabilidad de las variables numéricas en escala continua por grupo de tratamiento, con el fin de determinar el tipo de pruebas estadísticas a utilizar con base en la distribución de las variables de interés.

- Análisis inferencial

Para la comparación de variables cualitativas y variables ordinales entre grupos de tratamiento se utilizaron las pruebas χ^2 y exacta de Fisher. Para las variables numéricas continuas se utilizó, la prueba t de Student en caso de distribución normal, o bien la prueba de Kolmogorov-Smirnoff para cualquier otra distribución no conocida.

Este trabajo es un estudio de dos grupos de pacientes: uno a los que se les aplicó un bálsamo y el segundo grupo de pacientes controles.

Se obtuvieron las estadísticas descriptivas de media, desviación estándar, valores mínimo y máximo a la variable edad (años), escalas objetiva y subjetiva, valoración del paciente y calidad de vida en los tiempos inicial y a los 56 días de aplicado el tratamiento.

De la misma forma se detallo los hallazgos en la microscopía confocal como la parqueratosis, espongiosis, desarreglo epidérmico, acantosis, papilas dérmicas, dilatación vascular e inflamación dérmica al momento inicial se les obtuvo su tabla de distribución de frecuencia absoluta y relativa, medida esta última como proporción.

De igual forma se hizo con la parqueratosis, espongiosis, desarreglo epidérmico, acantosis, papilas dérmicas, dilatación vascular e inflamación dérmica a los 56 días.

El análisis gráfico consistió en obtener el histograma para las variables cuantitativas y la de sectores para las variables cualitativas.

Para las variables calidad de vida y valoración del paciente se les obtuvieron sus perfiles en los tiempos inicial y a los 56 días en cada uno de los tratamientos bálsamo y controles. Por perfil se define la gráfica formada por segmentos de recta de los valores de una variable respuesta en mediciones sucesivas a diferentes tiempos de estudio.

El análisis estadístico de este tipo de respuesta parte de dos escenarios: en el primero, los perfiles muestran una estructura en que se aprecia que son paralelos: se contrastan dos hipótesis, la de igualdad de efecto de los tratamientos y a la de que no hay cambios en el interior de los tratamientos a lo largo del tiempo.

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

El segundo escenario, es cuando los perfiles no son paralelos, es decir, los perfiles se cruzan o se alejan de manera no proporcional. Se contrastan las mismas hipótesis pero con metodologías diferentes. (Mardia, Kent y Bibby, 1979 y Morrison, 2004)

En este trabajo se consideró el caso de que los perfiles no son paralelos. La prueba de igualdad de los tratamientos bálsamo y controles en cada uno de los tiempos inicial y a los 56 días para la variable calidad de vida y valoración del paciente se realizó mediante la prueba t de Student para dos muestras independientes. (Van Belle et al, 2004).

Previamente a la comparación de medias se realizó la prueba de homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Levene. (Kuehls, 2001).

La prueba de nulidad de efecto del tratamiento a lo largo del tiempo en cada una de las variables calidad de vida y valoración del paciente se realizó mediante la prueba de t de Student para medias de diferencias (valor inicial menos el valor final) en cada paciente consignado en el estudio. (Van Belle et al, 2004).

Se tuvo un grupo de variables que se observaron sus valores en tres tiempos: inicial, a los 28 y 56 días, ellas fueron: escala subjetiva y las variables nominales paraqueratosis, espongiosis, desarreglo epidérmico, acantosis, papilas dérmicas, dilatación vascular e inflamación dérmica y se evaluó el efecto de tratamientos, días y el efecto conjunto de tratamientos con días mediante un modelo EEG (Estimación del modelo de Ecuaciones Generalizadas; por sus siglas en inglés (Generalized Estimating Equations model, GEE model). Los estimadores de los efectos del modelo corresponden a una supuesta estructura de independencia de los errores. Posteriormente se compararon las medias para escala subjetiva y proporciones de las variables nominales antes mencionadas para tratamientos, los tres tiempos observados y el efecto conjunto de tratamientos con días. (Penn State, 2018 y Song, 2007).

Para el procesamiento de la información y el análisis estadístico se elaboró una base de Stata 13, de Microsoft.

11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio de investigación se apega a las BPC buenas prácticas Clínicas, de acuerdo a la **Norma Oficial Mexicana (NOM) 012-SSA3-2012 (abreviada 012)** Numeral 5.6., en los que se ofrece garantía pública de que los datos son confiables y que los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos han sido debidamente protegidos.

Cualquier enmienda al protocolo requerirá la aprobación del Comité de Ética antes de la implementación de cualquier cambio hecho al diseño del estudio. Se le pedirá al investigador principal que presente, mantenga y archive documentos esenciales del estudio de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización.

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

Conducta Ética del Estudio

El estudio se realizó de acuerdo con el protocolo, los lineamientos de la Conferencia Internacional de Armonización, las regulaciones y lineamientos aplicables que rijan la realización de estudios clínicos y los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki.

El estudio de microscopía confocal y las evaluaciones clínicas no tendrán costo para los pacientes incluidos en el estudio y el bálsamo y la crema blanca serán donado por el laboratorio fabricante.

Información al Sujeto y Consentimiento

El investigador principal o su representante explicarán la naturaleza del estudio al sujeto así como a su padre / tutor / representante legal, y contestarán todas las preguntas con respecto al estudio. Antes de realizar cualquier procedimiento de selección relacionado con el estudio con el sujeto, se revisará, firmará y fechará la declaración de consentimiento informado por parte del sujeto o tutor / representante legal y por la persona que administró el consentimiento informado, y dos testigos. En el se describe detalladamente los procedimientos, así como que puede retirar su consentimiento en cualquier momento y continuar siendo tratado en la consulta externa de Dermatología normalmente.

Se dará una copia de la forma de consentimiento informado al sujeto y a su padre / tutor / representante legal, y el original se colocará en el registro médico del sujeto.

Uso de la Información y Publicación

La información obtenida en el estudio, que comprende tanto los datos personales de cada sujeto, así como los resultados del estudio realizado, serán confidenciales. La información personal de cada sujeto no será revelada ni publicada. Este protocolo de estudio es un trabajo de tesis del Curso de Alta Especialidad en Recursos Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento en Dermatología Pediátrica. Los resultados del estudio se discutirán y se publicarán en una revista de divulgación científica previa revisión y aprobación de la misma así como se presentarán en un congreso internacional.

12. FACTIBILIDAD

En el servicio de dermatología la dermatitis atópica constituye la primera causa de consulta, siendo un aproximado de 30 pacientes por mes, de los cuales el 80% corresponden a dermatitis atópica leve y moderada.

13. FINANCIAMIENTO

Este es un estudio de innovador, escrito y diseñado por el servicio de Dermatología junto con los médicos de la Unidad de Oncodermatología de la UNAM, el laboratorio productor del bálsamo 028104S denominado Atoderm Intensive Baume únicamente

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

donará el mismo, así como el cold cream que usaremos como emoliente convencional, no participó en el diseño ni escritura del presente protocolo, el cual es un protocolo de tesis para una alumna del Curso de Alta Especialidad en Recursos Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento en Dermatología pediátrica, no El estudio de microscopía confocal y las evaluaciones clínicas no tendrán costo para los pacientes incluidos en el estudio y el bálsamo y la crema blanca serán donados por el laboratorio fabricante. Cualquier gasto extra requerido será cubierto por el fondo de investigación del servicio de Dermatología.

14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Fecha de inicio:	2018.	2019		2020	
Insumos	Octubr – Diciemb	Marzo-abril	Jul-agos	Sept- Diciembre	Enero- Abril
Redacción del protocolo y sometimiento a comité de Investigación	x	x	x	x	
Selección de pacientes		x		x	
Inclusión pacientes			x		
Definición de grupos al azar			x	x	
Realización estudios			x	x	
Evaluaciones y procedimientos, aplicación de escalas.				x	
Análisis estudio				x	
Presentación resultados				x	XX
Manuscrito de la tesis					XX

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

15. RESULTADOS

La dermatitis atópica es una enfermedad crónica, inflamatoria, que se presenta en 10-20% de la población pediátrica en general.

En el presente estudio se incluyeron 78 pacientes entre los 1 y 17 años, con las siguientes características, el promedio de edad fue de 6.6 años para el grupo de bálsamo y de 8.4 años para el de emoliente convencional con un valor p de 0.079.

El género predominante fue el masculino con un total de 24 masculinos y 15 femeninos, que representarán el 61.5% y 38.5% de los pacientes que cumplieron los criterios de selección para el grupo de bálsamo. Sin embargo el género predominante para el grupo de emoliente convencional fue el femenino con un total de pacientes de 22 (56.4%) y 17 del sexo masculino (43.6%).

En la tabla 1 se representaron la media de las siguientes variables como la edad de inicio, el número de exacerbaciones y la duración de las éstas en días siendo de 2.6 años; 4.4 exacerbaciones en los últimos 6 meses con una duración de 11.9 días en el grupo bálsamo y de 2.2 años de edad inicio de la dermatitis atópica ; 3.8 exacerbaciones en los últimos 6 meses con una duración de 11.3 días en el grupo emoliente convencional.

Tabla 1. Características del grupo bálsamo y emoliente convencional.

Variabes	Grupo Bálsamo (n=39)	Grupo Emoliente convencional (n =39)	Value p
Edad en años (DE)	6.6 (4.4)	8.4 (4.2)	0.079
Masculino , n (%)	24 (61.5%)	17 (43.6%)	0.173
Femenino, n (%)	15 (38.5%)	22 (56.4%)	
Edad de inicio (DE)	2.6 (2.9)	2.2 (2.1)	0.774
Número de exacerbaciones (media) (DE)	4.4 (3.2)	3.8 (2.9)	0.381
Duración en días (DE)	11.9 (8.3)	11.3 (5.2)	0.978

DE: Desviación Estándar

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

Se registró uso frecuente de emoliente convencional el 90% de los pacientes y uso de antihistaminico en 9%.

39 (50%) pacientes recibieron bálsamo 028104S y 39 (50%) recibieron emoliente tradicional por lo que se consideraron controles.

En cuanto a la gravedad de la enfermedad, la mayoría de los pacientes de ambos grupos presentaron intensidad moderada, 72.7% en el grupo control y 63.1% en el grupo de estudio.

3 pacientes del grupo de estudio y 6 pacientes del grupo control tuvieron pérdida de seguimiento a las citas preescritas y salieron del estudio.

Con respecto a los eventos adversos, en todos los pacientes el tratamiento fue bien tolerado para el grupo bálsamo. Sin embargo 2 pacientes del grupo control presentaron irritación local, lo cual remitió espontáneamente en tres días, sin necesidad de suspender el tratamiento.

Con respecto a la aplicación de instrumentos y escalas de valoración obtuvimos los siguientes resultados:

VALORACIÓN SCORAD

La valoración del SCORAD se realizó en cada visita. En la visita de inicio, en el grupo de estudio, encontramos un promedio del SCORAD de 17.5 con una desviación estandar de 6.1, mientras que en el grupo control encontramos un promedio de SCORAD de 14.6 con una desviación estandar de 4.4, con diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos.

En cuanto al SCORAD de la visita final, en ambos grupos hubo disminución significativa con un promedio en el grupo de estudio de 4.4 con una desviación estandar de 3.5 y en el grupo control de 9.3 con una desviación estandar de 6.6. (Tabla 2).

Los resultados del análisis de los perfiles del SCORAD en los 3 tiempos de observación para los 2 tratamientos del estudio mediante el modelo GEE nos muestran el grupo en estudio sobre el grupo control tienen diferencia estadísticamente significativa con $p=0.001$.

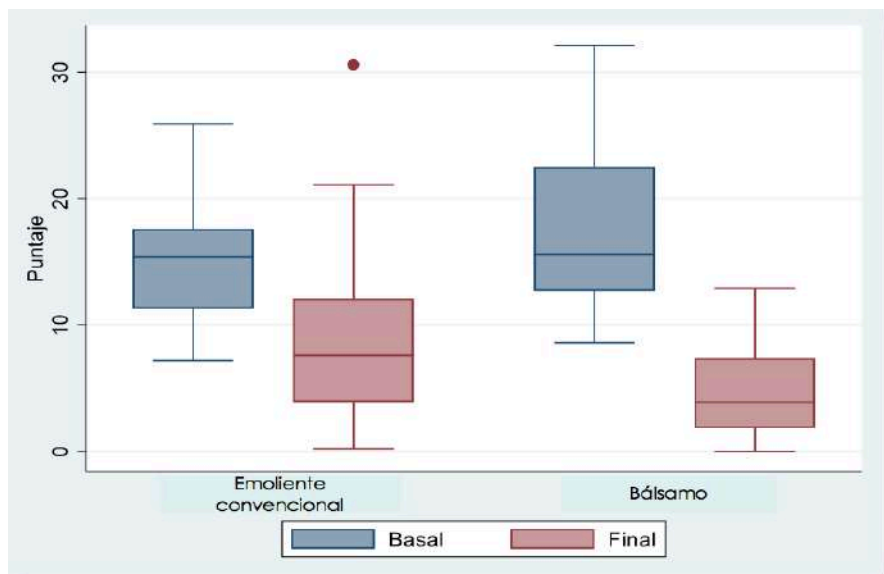
Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

Tabla 2. SCORAD comparativo del grupo bálsamo y emoliente convencional.

SCORAD Dato Estadístico	Grupo Bálsamo				Grupo Emoliente convencional			
	Basal (n=39)	Final (n=36)	Dif	Reducción	Basal (n=39)	Final (n=33)	Dif	Reducción
Media	17.5	4.4	13.1	75%	14.6	9.3	5.3	36%
Mediana	15.6	3.9	11.7	75%	15.4	7.6	7.8	51%
Desviación estándar	6.1	3.5			4.4	6.6		
Valor p intragrupo			<0.001				<0.001	
Valor p entre los grupos					0.0832	0.0014		

El porcentaje de reducción del SCORAD entre la visita basal y final fue mayor en el grupo de estudio, con una reducción del 75% y la del grupo control del 51%, con diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos, lo mencionado anteriormente se ve reflejado en la disminución del puntaje del SCORAD. (Gráfico 1).

Gráfico 1. SCORAD del grupo bálsamo y emoliente convencional.



Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

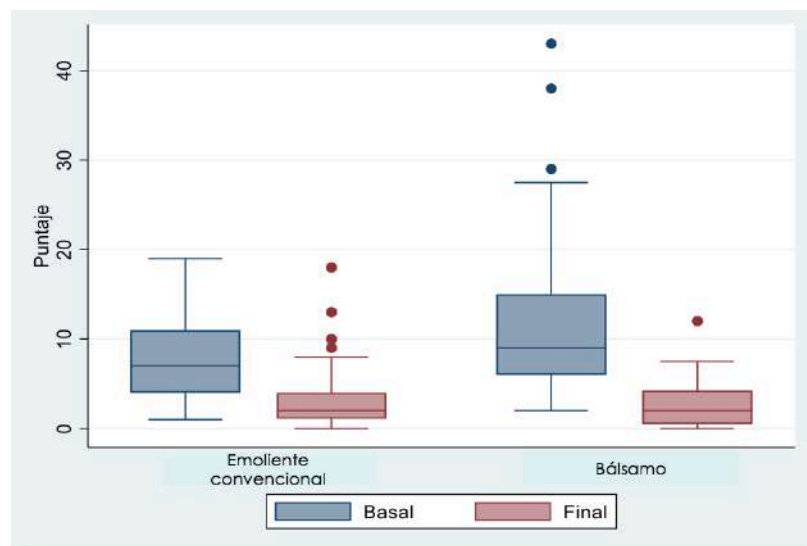
Se realizó análisis de los parámetros que constituyen el SCORAD que incluyó la extensión de lesiones; la intensidad de las lesiones (eritema, papulas, eccema, excoriaciones, liquenificación, xerosis) y de los síntomas como el prurito y la calidad del sueño.

Con respecto a la extensión de las lesiones, en el grupo de estudio, encontramos disminución en el porcentaje de afectación de la superficie corporal siendo la media del 12.2 % (DE:9.9) en la visita inicial y 2.7 % (DE:2.6) en la final. En el grupo control disminuyó de 7.8% (DE: 4.9) a 3.5% (DE: 3.9), con un valor $p < 0.001$ para ambos grupos. (Tabla 3). La disminución de la extensión de las lesiones de ambos grupos se reflejó en la disminución del SCORAD. (Gráfico 2).

Tabla 3. Extensión de lesiones del grupo bálsamo y emoliente convencional.

Estadísticos	Grupo Bálsamo				Grupo Emoliente convencional			
	Final (n=36)	Diferencia	Reducción		Basal (n=39)	Final (n=33)	Diferencia	Reducción
media	12.2	2.7	9.50	78%	7.8	3.5	4.30	55%
mediana	9	2	7.00	78%	7	2	5.00	71%
desviación estándar	9.9	2.6			4.9	3.9		
valor p intra grupos			<0.001				<0.001	
valor p entre grupos					0.0607	0.5028		

Gráfico 2. Extensión de lesiones del grupo bálsamo y emoliente convencional.



La intensidad de lesiones tuvo un puntaje de 0-3 de acuerdo a los hallazgos que se encontró en el examen físico. En la visita inicial la media de puntaje en el grupo de estudio fue de 4.3 puntos con una desviación estándar de 1.4; mientras en el grupo control encontramos 3.7 puntos con una desviación estándar de 1.1.

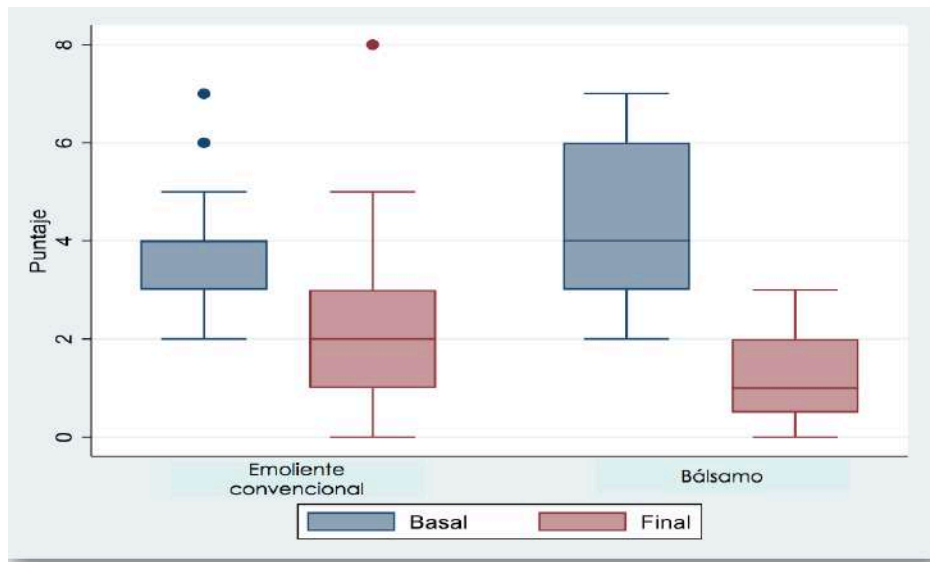
Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

Con respecto a la visita final, se observó que el grupo de estudio presentó más disminución de la intensidad de las lesiones con respecto al grupo control. (Gráfico 3). La media fue 1.1 puntos con desviación estándar de 0.9 en el grupo de estudio y de 2.5 puntos en el grupo control con un valor $p < 0.001$ (Tabla 4).

Tabla 4. Intensidad de lesiones del grupo bálsamo y emoliente convencional.

Estadísticos	Grupo Bálsamo				Grupo Emoliente Convencional			
	Basal (n=39)	Final (n=36)	Dif	Reducción	Basal (n=39)	Final (n=33)	Dif	Reducción
media	4.3	1.1	3.1	74%	3.7	2.5	1.3	34%
mediana	4.0	1.0	3.0	75%	4.0	2.0	2.0	50%
desviación estándar	1.4	0.9			1.1	1.7	-0.6	
valor p intra grupos			<0.001				<0.001	
valor p entre grupos					0.0701	0.0001		

Gráfico 3. Intensidad de lesiones del grupo bálsamo y emoliente convencional.



Con respecto a los síntomas subjetivos, que incluye prurito y calidad del sueño, existió en ambos grupos una disminución importante lo que mejoró en nuestros pacientes su calidad de vida.

Con respecto al prurito en el grupo de estudio, encontramos en el grupo de estudio un promedio de 6.3 en la visita inicial con reducción del 78% a 1.4 en la visita final. Las varianzas son homogéneas estadísticamente $p = < 0.001$. En el grupo emoliente

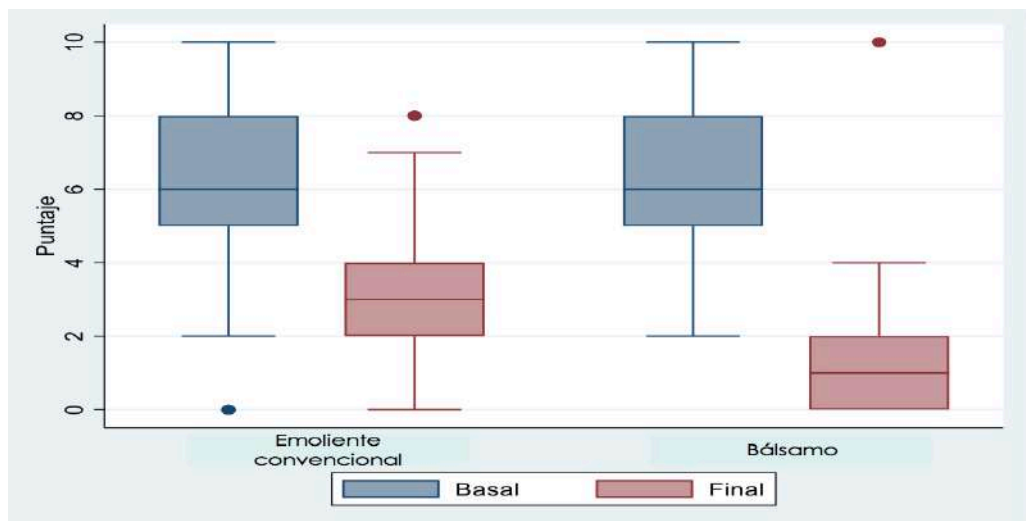
Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

convencional presento reducción del 45%, siendo el puntaje promedio en la visita inicial de 6.1 y la final de 3.4 con valor $p = < 0.001$. Cabe mencionar que el valor p de la comparación entre ambos grupos de estudio en la visita inicial fue 0.7368 y en la visita final < 0.001 . Tabla 5. Gráfico 4.

Tabla 5. Prurito en el grupo bálsamo y emoliente convencional.

Estadísticos	Grupo Bálsamo				Grupo Emoliente convencional			
	Basal (n=39)	Final (n=36)	Dif	Reducción	Basal (n=39)	Final (n=33)	Dif	Reducción
media	6.3	1.4	4.9	78%	6.1	3.4	2.7	45%
mediana	6.0	1.0	5.0	83%	6.0	3.0	3.0	50%
desviación estándar	2.3	1.9			2.4	2.0		
valor p intra grupos			<0.001				<0.001	
valor p entre grupos					0.7368	<0.001		

Gráfico 4. Prurito en el grupo bálsamo y emoliente convencional.



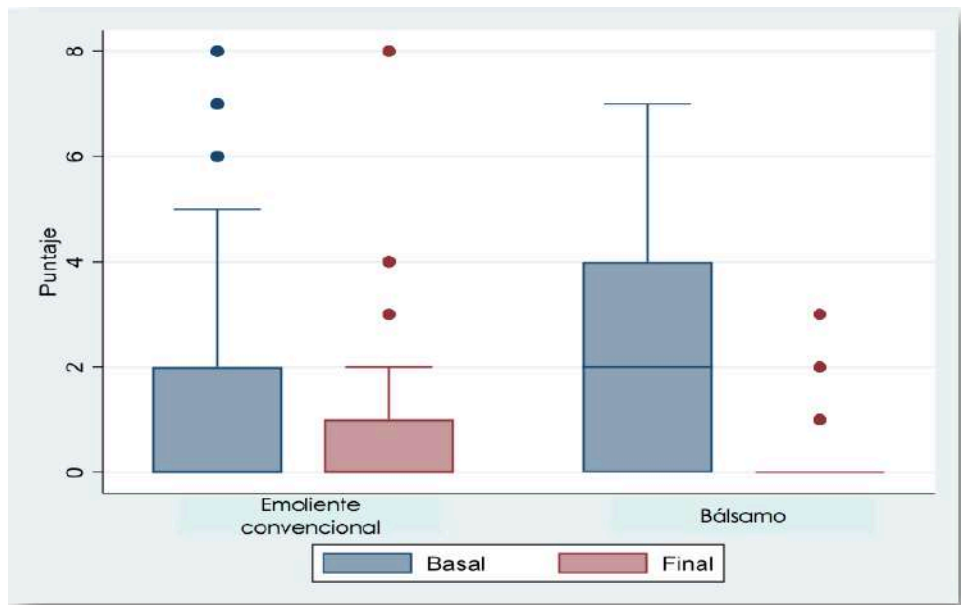
La pérdida del sueño es medida a través de la Escala análoga visual en el SCORAD, encontramos un promedio de 2.1 en la visita inicial con reducción del 87% a 0.3 en la visita final en el grupo de estudio. Las varianzas son homogéneas estadísticamente $p = < 0.001$. En el grupo control hubo reducción del 34%, con el puntaje promedio en la visita inicial de 1.3 y la final de 0.9 con valor $p = < 0.001$. El valor p entre ambos grupos de estudio en la visita inicial fue 0.0577 y en la visita final 0.1202. Tabla 6. Gráfico 5.

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

Tabla 6. Pérdida del sueño en el grupo bálsamo y emoliente convencional.

Estadísticos	Grupo Bálsamo				Grupo Emoliente Convencional			
	Basal (n=39)	Final (n=36)	Dif	Reducción	Basal (n=39)	Final (n=33)	Dif	Reducción
media	2.1	0.3	1.8	87%	1.3	0.9	0.5	34%
mediana	2.0	0.0	2.0	100%	0.0	0.0	0.0	
desviación estándar	2.2	0.7			2.1	1.7		
valor p intra grupos			<0.001				0.1378	
valor p entre grupos					0.0577	0.1202		

Gráfico 5. Pérdida del sueño en el grupo bálsamo y emoliente convencional.



Se realizó la comparación respectiva de la sumatoria del puntaje de los síntomas de prurito y pérdida del sueño. Encontramos en el grupo de estudio un promedio de 8.4 en la visita inicial con disminución del puntaje a 1.6 en la visita final en el grupo de estudio, lo que representa una reducción del 81% de los síntomas, con un valor p estadísticamente significativo $p = < 0.001$.

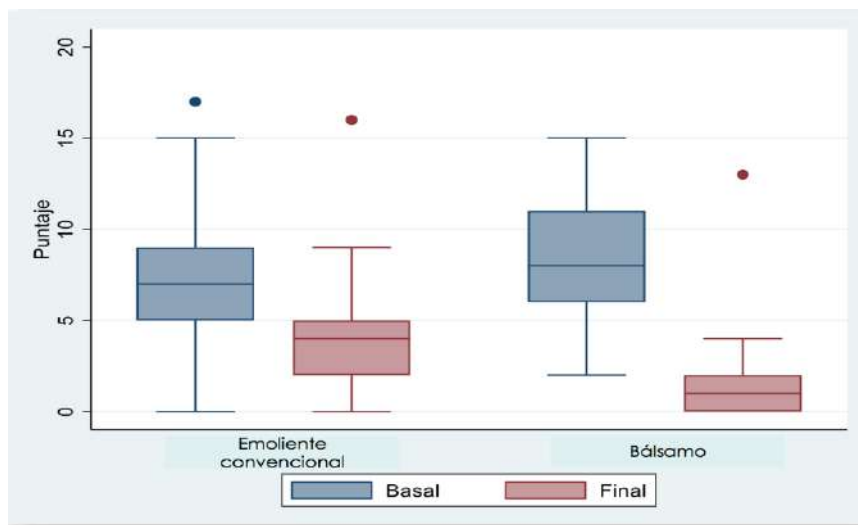
Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

En el grupo control el promedio fue de 7.4 en la visita inicial con disminución del puntaje a 4.2 en la visita final en el grupo de estudio, lo que representa una reducción del 43% de los síntomas, con un valor p estadísticamente significativo $p = < 0.001$. El valor p entre ambos grupos de estudio en la visita inicial fue 0.2768 y en la visita final < 0.001 . Tabla 7. Gráfico 6.

Tabla 7. Síntomas en el grupo bálsamo y emoliente convencional.

Estadísticos	Grupo Bálsamo				Grupo Emoliente Convencional			
	Basal (n=39)	Final (n=36)	Dif	Reducción	Basal (n=39)	Final (n=33)	Dif	Reducción
media	8.4	1.6	6.8	81%	7.4	4.2	3.2	43%
mediana	8.0	1.0	7.0	88%	7.0	4.0	3.0	43%
desviación estándar	3.6	2.3			3.8	3.1		
valor p intra grupos			<0.001				<0.001	
valor p entre grupos					0.2768	<0.001		

Gráfico 6. Síntomas en el grupo bálsamo y emoliente convencional.



Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

Calidad de vida

Los niños menores de 4 años de vida, fueron apoyados por los padres para contestar el cuestionario CDLQI. El día 0, y al final del estudio en el día número 56.

Al inicio de tratamiento los pacientes del grupo bálsamo mostraron una media de 8.5 puntos de afectación en sus actividades cotidianas y a los 56 días de 1.3 puntos, presentando una reducción del 85%, con un valor p 0.0023 estadísticamente significativa lo que refiere tener impacto en la calidad de vida del paciente.

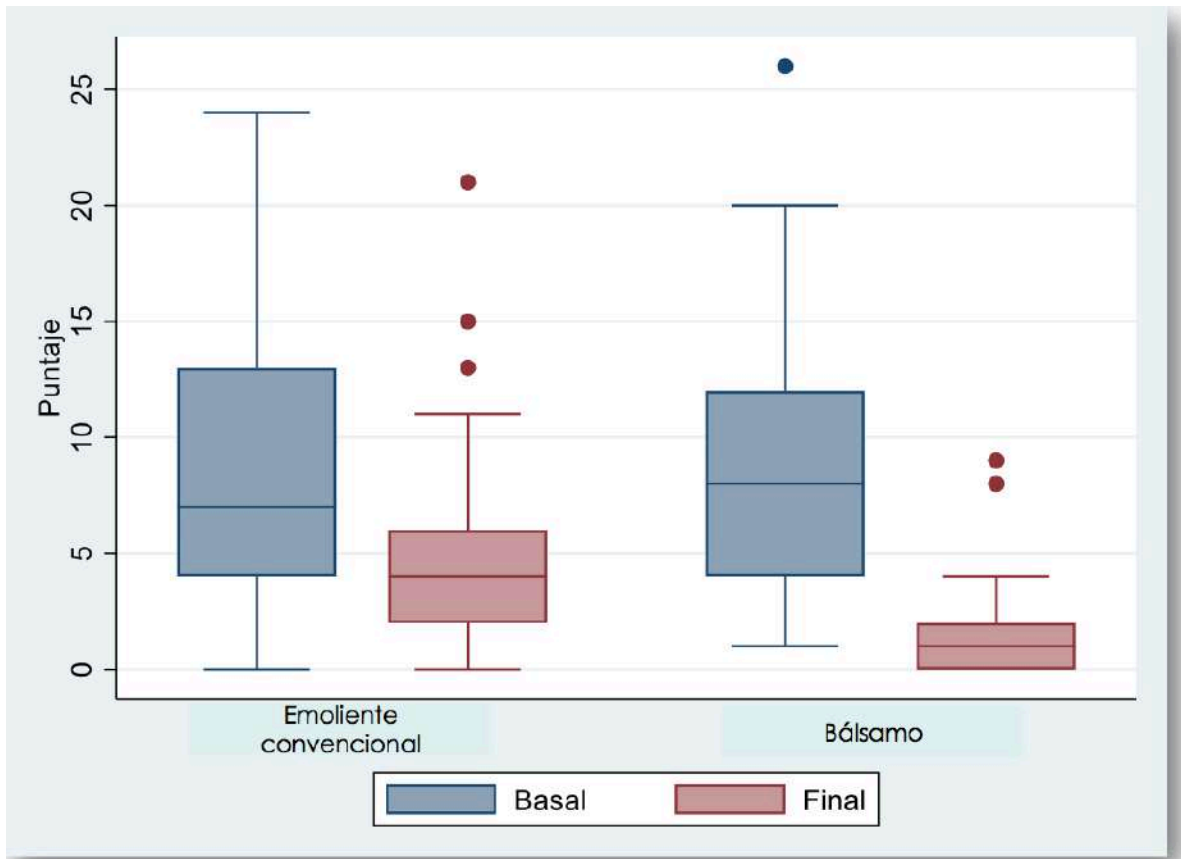
En los pacientes del grupo emoliente convencional tuvieron un pequeño impacto en la calidad de vida del paciente con reducción del puntaje en el 38%. En la visita inicial presentaron una media de 8.6 puntos y en la final 5.4, con un valor p de <0.001. Tabla 8. Gráfico 7.

Para comparar los efectos entre cada uno de los tratamientos, la T de student mostro p=0.9861 en la visita inicial y de < 0.001 en la final, lo que significa que hay una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 8. CDLQI en el grupo bálsamo y emoliente convencional.

CDLQI Statistical data	Grupo Bálsamo				Grupo Emoliente conveccional			
	Basal (n=39)	Final (n=36)	Dif	Reducción	Basal (n=39)	Final (n=33)	Dif	Reducción
Media	8.5	1.3	7.2	85%	8.6	5.4	3.3	38%
Mediana	8.0	1.0	7.0	88%	7.0	4.0	3.0	43%
Desviación estándar	5.9	2.1			6.4	4.5		
Valor p intragrupo			0.0023				<0.001	
Valor p entre los grupos					0.9861	<0.001		

Gráfico 7. CDLDQ en el grupo bálsamo y emoliente convencional.



Valoración PO SCORAD

En cuanto a la valoración del efecto del tratamiento en el PO SCORAD del grupo de estudio se observó en la visita inicial una media de 14 puntos con disminución a 3.3 en la visita final, siendo la reducción del 77%, por lo que hubo diferencia estadísticamente significativa comparada con la valoración inicial del tratamiento. ($p < 0.001$).

Los pacientes del grupo control presentaron en la visita inicial una media de 12.6 puntos con disminución a 8.4 en la visita final, la reducción del PO SCORAD fue pequeña, siendo del 33, hubo diferencia estadísticamente significativa comparada con el inicio del tratamiento. ($p < 0.001$). Sin embargo se evidenció una reducción más marcada del PO SCORAD del grupo de estudio. Tabla 9.

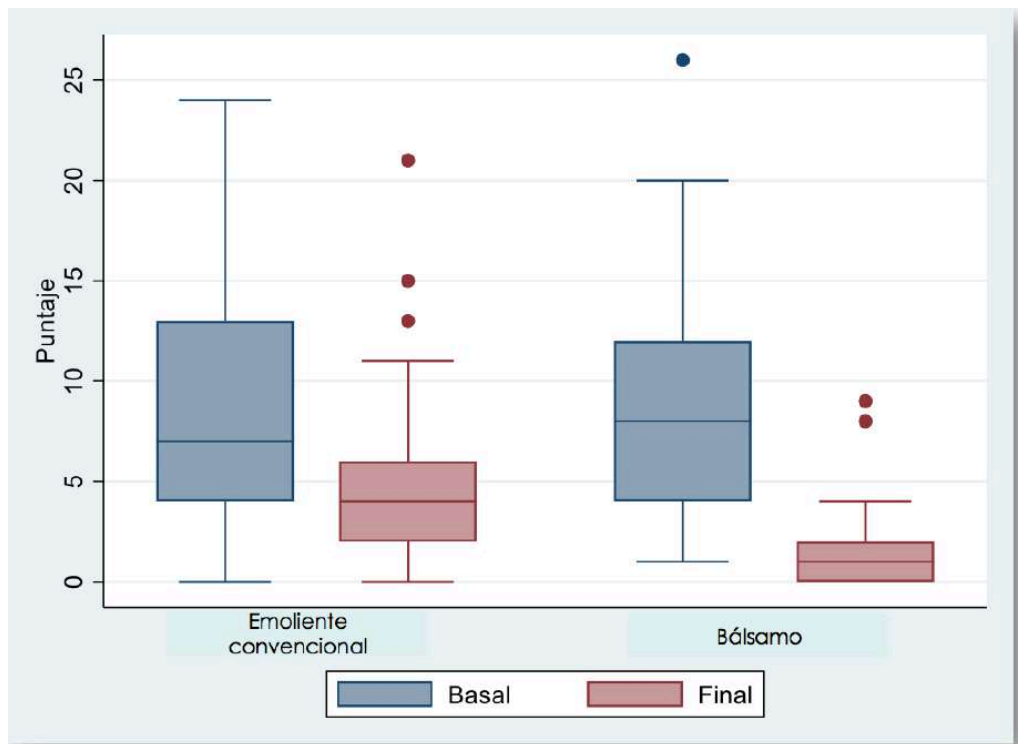
Se aprecia una disminución importante del PO-SCORAD con bálsamo versus el grupo control. Gráfico 8.

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

Tabla 9. PO SCORAD en el grupo bálsamo y emoliente convencional.

POSCORAD Statistical data	Bálsamo				Grupo Emoliente convencional			
	Basal (n=39)	Final (n=36)	Dif	Reduction	Basal (n=39)	Final (n=33)	Dif	Reduction
Media	14.0	3.3	10.7	77%	12.6	8.4	4.1	33%
Mediana	12.5	3.9	8.6	69%	13.1	7.2	5.9	45%
Desviación estándar	5.0	2.4			4.0	6.1		
Valor p intragrupo			<0.001				<0.001	
Valor p entre los grupos					0.4478	<0.001		

Gráfico 8. PO SCORAD en el grupo bálsamo y emoliente convencional.

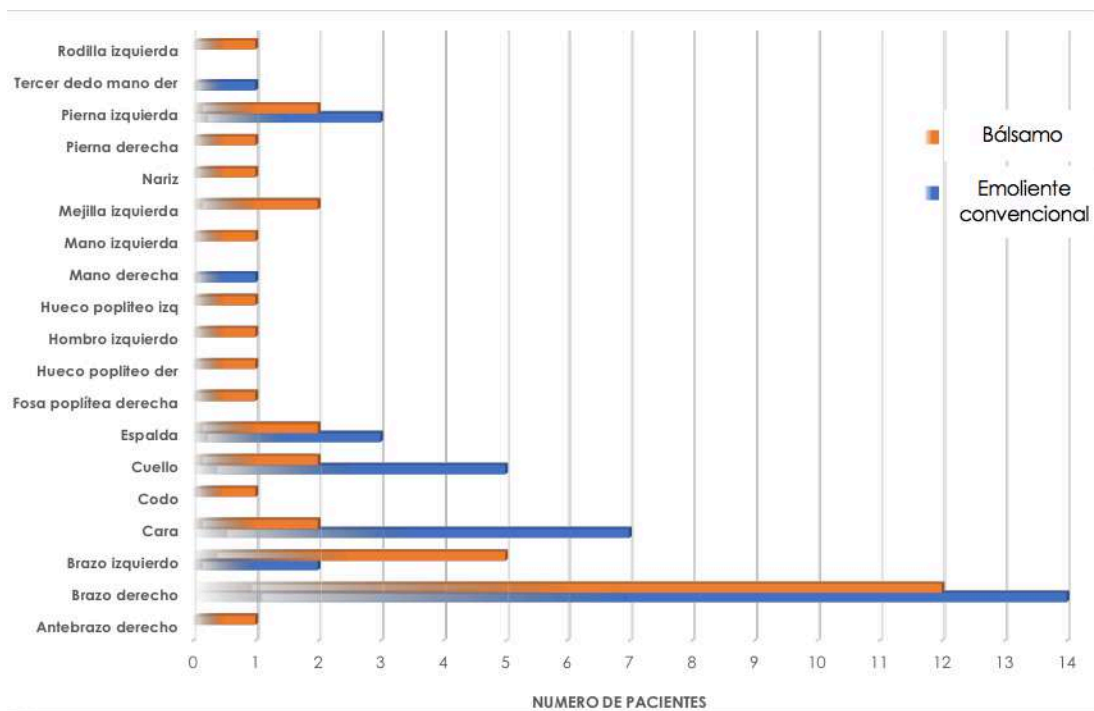


Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

MICROSCOPIA CONFOCAL

Al inicio del protocolo todos los paciente fueron sometidos a una revisión de microscopía confocal, encontrándose los siguiente resultados, en relación a la topografía se observo que la zona que se afecto con mayor frecuencia fue el brazo derecho en el grupo de estudio y el de control. Gráfico 9.

Gráfico 9. Zona de microscopía confocal del grupo bálsamo y emoliente convencional.



En cuanto a los pacientes que fueron tratados con balsamo 028104S se reporta paraqueratosis en 89.5%, espongiosis en 94.7%, desarreglo epidérmico en un 81.6%, acantosis en 68.4%, papilas dérmicas en 68.4%, dilatación vascular en 42.1% e inflamación dérmica en 78.9%.

En los pacientes tratados con emoliente tradicional se encontraron datos similares, paraqueratosis en 91.7%, espongiosis en 88.9%, desarreglo epidérmico en 61.1%, acantosis en 41.7%, papilas dérmicas sin borde en 72.2%, dilatación vascular en 38.9% e inflamación dérmica en un 75%. Tabla 10

Todos estos datos nos hablan de una enfermedad activa con afectación en grado variable, encontrándose en la mayoría de los pacientes con dermatitis atópica.

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

Tabla 10. Hallazgos de microscopía confocal en el grupo bálsamo y emoliente convencional.

Variables	Grupo bálsamo	Grupo Emoliente convencional	Valor p
Paraqueratosis	34/38 (89.5%)	33/36 (91.7%)	0.750
Espongiosis	36/38 (94.7%)	32/36 (88.9%)	0.420
Desarreglo epidérmico	31/38 (81.6%)	22/36 (61.1%)	0.071
Acantosis	26/38 (68.4%)	15/36 (41.7%)	0.035
Papilas dérmicas sin borde	26/38 (68.4%)	26/36 (72.2%)	0.800
Dilatación vascular	16/38 (42.1%)	14/36 (38.9%)	0.820
Inflamación dérmica	30/38 (78.9%)	27/36 (75.0%)	0.785

Se evaluaron posteriormente al día 56 encontrándose :

En los pacientes tratados con el bálsamo 028104S se encontro, disminución de la paraqueratosis y espongiosis al 25%, desarreglo epidérmico al 27.8%, acantosis a al 36.1%, papilas dérmicas sin borde disminuyo al 27.8%, dilatación vascular reducida a un 13.9% e inflamación dérmica al 66.7%. Por lo que evidenciamos que los hallazgos que se modifican de de forma temprana y que disminuyen en gran magnitud son la paraqueratosis, espongiosis, desarreglo epidérmico, acantosis, papilas dérmicas sin borde y dilatación vascular, las cuales disminuyeron con un valor p estadísticamente significativo. Tabla11

Tabla 11. Hallazgos de microscopía confocal en el grupo bálsamo.

Grupo bálsamo	Basal	Final	Value p
Paraqueratosis	34/38 (89.5%)	9/36 (25.0%)	<0.001
Espongiosis	36/38 (94.7%)	9/36 (25.0%)	<0.001
Desarreglo epidérmico	31/38 (81.6%)	10/36 (27.8%)	<0.001
Acantosis	26/38 (68.4%)	13/36 (36.1%)	0.0054
Papilas dérmicas sin borde	26/38 (68.4%)	10/36 (27.8%)	0.0005
Dilatación vascular	16/38 (42.1%)	5/36 (13.9%)	0.0071
Inflamación dérmica	30/38 (78.9%)	24/36 (66.7%)	0.2345

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

En los pacientes tratados con emoliente convencional se observaron los siguientes resultados disminución de la paraqueratosis al 72.7%, espongiosis al 36.4%, desarreglo epidérmico al 48.5%, acantosis al 39.4%, papilas dérmicas sin borde disminuyo al 63.6%, dilatación vascular reducida al 30.3% e inflamación dérmica al 69.7%. El hallazgo en la microscopía confocal que disminuyo con un valor p (0.001) estadísticamente significativo fue la espongiosis. Tabla12.

Tabla 12. Hallazgos de microscopía confocal en el grupo emoliente convencional.

Grupo Emoliente convencional	Basal	Final	Value p
Paraqueratosis	33/36 (91.7%)	24/33 (72.7%)	0.0381
Espongiosis	32/36 (88.9%)	12/33 (36.4%)	<0.001
Desarreglo epidérmico	22/36 (61.1%)	16/33 (48.5%)	0.2922
Acantosis	15/36 (41.7%)	13/33 (39.4%)	0.8477
Papilas dérmicas sin borde	26/36 (72.2%)	21/33 (63.6%)	0.4446
Dilatación vascular	14/36 (38.9%)	10/33 (30.3%)	0.4545
Inflamación dérmica	27/36 (75.0%)	23/33 (69.7%)	0.6223

16. DISCUSIÓN.

Los emolientes son la base del tratamiento de mantenimiento de la dermatitis atópica. Estos actúan mejorando la función de barrera cutánea y ejercen un efecto ahorrador de corticoides. Por esta razón se aconseja su uso de una a tres veces al día sobre la piel sana o sobre las áreas inflamadas varias veces al día.

El tratamiento adecuado de la dermatitis atópica es integral y basado en la fisiopatología de la enfermedad. La inflamación es la base clínica e histológica de la enfermedad, que secundariamente genera el prurito incoercible y malestar por parte del paciente. De esta forma un manejo adecuado del proceso inflamatorio va a permitir aliviar los síntomas del paciente.

Existen emolientes que presentan en su composición moléculas activas que sustituyen temporalmente la función de barrera cutánea y favorecen su reparación. Algunos lo

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

hacen por tener efecto antimicrobiano y otros disminuyendo la pérdida transepidermica del agua o por ejercer un efecto antiinflamatorio local.(5)

Además al mejorar la calidad de la piel y los síntomas subjetivos existe una reducción en en la afectación en la calidad de vida, que mejora las relaciones interpersonales y sociales. Varios expertos entre ellos la Dra Lee del Hospital Boston Children´s resaltan que en la dermatitis atópica es esencial un buen manejo domiciliario y un buen ambiente familiar.

La educación de los padres, profesores y los rasgos psicológicos del niño atópico son dos aspectos destacados en las ponencias sobre Dermatitis atópica.

El prurito crónico tiene un impacto profundo en la calidad de vida de los niños y sus familias ya que genera un estrés psicológico que afecta el estado emocional, rendimiento escolar y el sueño. El estrés y los síntomas de atopia forman un círculo vicioso y los dermatólogos pediátras tenemos que incidir en este punto y ser conscientes del beneficio que el control del prurito aporta a los pacientes pediátricos. Ante ello, el principal tratamiento es los emolientes, terapias antiinflamatorias tópicas y el apoyo psicológico. (7)

Los emolientes son utilizados en forma frecuente, prefiriendo los de composición lipídica, especialmente en épocas invernales. La hipótesis de investigación se apoya en los hallazgos del estudio realizado en Polonia por Gayraud et al(25) donde el bálsamo 028104S fue comparado con el tratamiento convencional en pacientes pediátricos con dermatitis atópica. Por lo tanto, se espera que el porcentaje de reducción en el SCORAD y el PO-SCORAD del grupo tratado con el bálsamo 028104S sea entre un 30% y un 50%, en comparación con el grupo tratado con emoliente convencional.

En nuestro estudio encontramos una reducción del SCORAD objetivo en un 75% respecto al 36% de los pacientes tratados con un emoliente convencional y una disminución del 78% de los síntomas de prurito y pérdida del sueño en el grupo de estudio comparado con el 38% del grupo control. Los resultados obtenidos muestran que la mejoría con el bálsamo 028104S es mayor en nuestro estudio con respecto a lo publicado en la literatura.

Con el uso adecuado del emoliente se demostró un beneficio significativo en la reducción del uso del esteroide y de los inhibidores de la calcineurina, y con ello se disminuye el riesgo de complicaciones asociadas a su uso continuo como atrofia de la piel, presencia de telangiectasias e hirsutismo entre otros. (8)

Ademas el uso prolongado de inhibidores de la calcineurina aún continua en vigilancia por el reporte emitido en el año 2000 por la FDA en que se reportaron algunos casos de pacientes que presentaron cáncer de piel no melanoma, linfoma y leucemia, sin poder descartarse aún si se encuentra relación de estas neoplasias con el uso de estos medicamentos.(12)

La validación del instrumentos de gravedad en enfermedades crónicas se están convirtiendo cada vez más importantes en la investigación clínica y epidemiológica en dermatología. El Grupo de Trabajo Europeo de Dermatitis Atópica diseñó el denominado SCORAD para valorar a los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos habituales y que es el más utilizado en Europa.

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

Con el presente estudio, hemos demostrado que el bálsamo 028104S aplicado diariamente proporciona una mejoría significativa de los síntomas subjetivos, objetivos y calidad de vida del paciente con dermatitis atópica en comparación con emolientes convencionales.

17. CONCLUSIONES

En conclusión el bálsamo 028104 disminuyó el SCORAD, el PO-SCORAD y el CDLQI en comparación con el emoliente convencional, las puntuaciones después de 56 días de su uso proporcionaron una evidencia estadísticamente significativa en comparación con su emoliente de base, una disminución en el número y gravedad de exacerbaciones y reducción de tratamientos adicionales, como el uso de esteroide tópico, esteroide sistémico o antihistámicos, así como disminución en síntomas subjetivos con pérdida de sueño y prurito.

18. REFERENCIAS

1. Eichenfield LF, et al: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Feb; 70(2):338-51. doi: 10.10162.
2. Weidinger S, Novak N: Atopic dermatitis. *Lancet* 2016; 387:1109-1122.
3. Flohr C, Mann J: New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy* 2014; 69:3-16.
4. Silverberg JI, Simpson EL: Associations of childhood eczema severity: a US population-based study. *Dermatitis* 2014; 25:107-114.
5. Busi, F.M.: Barrera epidérmica en dermatitis atópica. *Rev Asoc Col Dermatol.* 2008; Dic; 16 (4): 293-301.
6. Conde-Taboada A., González-Barcala F.J., Toribio J. Dermatitis atópica infantil: revisión y actualización. *Actas Dermosifilogr.* 2008; 99: 690-700.
7. Eichenfield L., Tom W., Berger T., et al. Guidelines of care for management of atopic dermatitis. Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014: Jul; 71(1):116-32.
8. Koepfel. *Dermatite atopique.* EMC. 2001.
9. Atmaca. The effect of zinc on microbial growth. *TR. J. of Medical Sciences.* 1998; 28: 595-597.
10. Petrosino. Protective role of PEA in contact allergic dermatitis. *Allergy.* 2010; 65: 698-711.
11. Dubrac. PPAR alpha in cutaneous inflammation. *Dermato-endocrino.* 2011; 3:1, 23-26.
12. Lo Verme. The nuclear receptor peroxisome proliferator activated receptor- α mediates the anti-inflammatory actions of PEA. *Mol Pharmacol.* 2005; 67: 15-19.
13. Gupta. Anti-inflammatory and antipyretic activities of beta-sitosterol. *Planta Med.* 1980; 39 (2): 157-163.
14. Bouic. Plant sterols and sterolins: a review of their immune-modulating properties. *Altern Med Rev.* 1999; 4(3): 170-177.
15. Monograph Plant Sterols and Sterolins *Alternative Medicine Review.* 2001; 6(2): 203-206.
16. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-1181.
17. Nadkarni SK, Pierce MC, Park BH, de Boer JF, Whittaker P, Bouma BE, et al. Measurement of collagen and smooth muscle content in atherosclerotic plaques using polarization-sensitive optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1474-1481.
18. Vakoc BJ, Shishko M, Yun SH, Oh WY, Suter MJ, Desjardins AE, et al. Comprehensive esophageal microscopy by using optical frequency-domain imaging (with video). *Gastrointest Endosc* 2007;65:898-905.
19. Carrera C, Puig S, Malvey J. In vivo confocal reflectance microscopy in melanoma. *Dermatol Ther* 2012;25:410-422.
20. Cambazard Frédéric, Cinotti E., Perrot Jean-Luc., Labeille Bruno., Confocal Microscopy, the diagnostic tool of tomorrow. 2017. 1-20

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

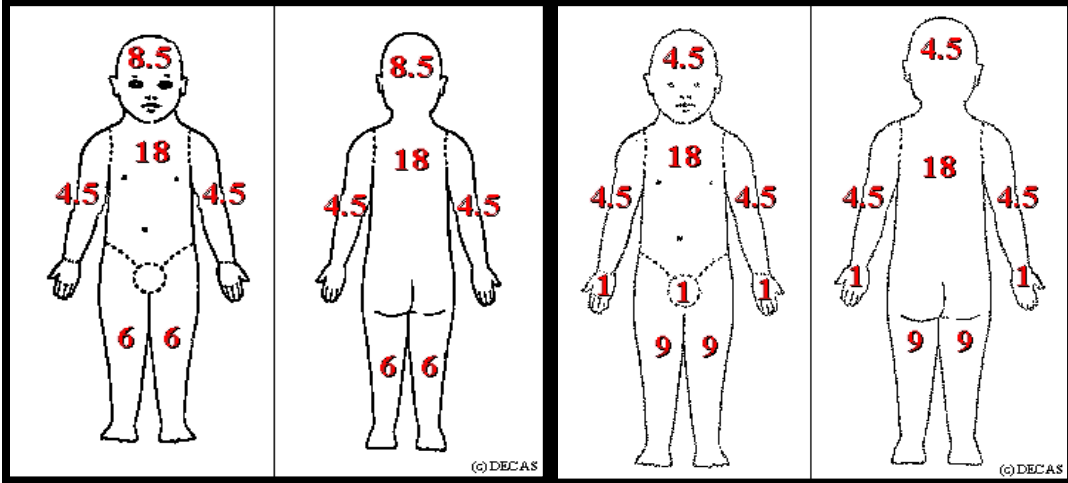
21. Boone M, Jemec GB, Del Marmol V. High-definition optical coherence tomography enables visualization of individual cells in healthy skin: comparison to reflectance confocal microscopy. *Exp Dermatol* 2012;21:740-744.
22. Maier T, Braun-Falco M, Hinz T, Schmid-Wendtner MH, Ruzicka T, Berking C. Morphology of basal cell carcinoma in high definition optical coherence tomography: en-face and slice imaging mode, and comparison with histology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(1):e97-104.
23. Patel NA, Li X, Stamper DL, Fujimoto JG, Brezinski ME. Guidance of aortic ablation using optical coherence tomography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2003;19:171-178.
24. Meinke MC, Richter H, Kleemann A, Lademann J, Tshcerch K, Rohn S, Schempp CM. Characterization of atópica skin and the effect of a hyperforin-rich cream by laser scanning microscopy. *J Biomed Opt.* 2015;20:05013. doi: 10.1117/1.JBO.20.5.051013.
25. Gayraud F1, Sayag M1, Jourdan E1, Efficacy and tolerance assessment of a new type of dermocosmetic in infants and children with moderate atopic dermatitis. *J Cosmet Dermatol.* 2015 Jun;14(2):107-12.

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

19. ANEXOS.

Anexo 1. SCORAD
 SCORAD, EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS

A: EXTENSION : Area involucrada: .



B: INTENSIDAD: .

CRITERIO	INTENSIDAD
Eritema/Oscurecimiento	
Edema/Pápulas	
Lloroso/Costras	
Excoriaciones	
Liquenificación/Prurigo	
Sequedad de la piel en áreas no involucradas	

Promedio del área representativa

- 0 Ausente
- 1 Leve
- 2 Moderado
- 3 Severo

LEVE < 15
MODERADA 15-40
GRAVE > de 40

Escala análoga visual (promedio de los 3 últimos días y noches)

PRURITO (0 a 10) 10

SUEÑO ALTERADO

**SCORAD objetivo: A/5+7B/2 /83

SCORAD A/5+7B/2+C /103

C: Síntomas subjetivos: Prurito + sueño alterado:

EVALUADO POR:

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

Anexo 2.

16.2 CLDQI CUESTIONARIO DERMATOLOGICO DE CALIDAD DE VIDA EN NIÑOS

El objetivo de este cuestionario es medir cuánto te ha afectado la enfermedad de tu piel, DURANTE LA ULTIMA SEMANA.

Por favor marque  con la casilla que corresponda con cada pregunta.

- | | | |
|---|--------------------|--------------------------|
| 1. Durante la última semana, ¿cuánta comezón, ardor o dolor has sentido en la piel dañada? | Demasiado | <input type="checkbox"/> |
| | Bastante | <input type="checkbox"/> |
| | Poco | <input type="checkbox"/> |
| | Nada | <input type="checkbox"/> |
| 2. Durante la última semana ¿qué tan avergonzado, apenado, enojado o triste te has sentido debido a la condición de tu piel? | Demasiado | <input type="checkbox"/> |
| | Bastante | <input type="checkbox"/> |
| | Poco | <input type="checkbox"/> |
| | Nada | <input type="checkbox"/> |
| 3. Durante la última semana, ¿qué tanto ha afectado la condición de tu piel las relaciones con tus amigos ? | Demasiado | <input type="checkbox"/> |
| | Bastante | <input type="checkbox"/> |
| | Poco | <input type="checkbox"/> |
| | Nada | <input type="checkbox"/> |
| 4. Durante la última semana, ¿qué tanto has cambiado o usado ropa o zapatos distintos o especiales debido a la condición de tu piel? | Demasiado | <input type="checkbox"/> |
| | Bastante | <input type="checkbox"/> |
| | Poco | <input type="checkbox"/> |
| | Nada | <input type="checkbox"/> |
| 5. Durante la última semana, ¿qué tanto el problema de tu piel ha afectado tus salidas, tus juegos y pasatiempos ? | Demasiado | <input type="checkbox"/> |
| | Bastante | <input type="checkbox"/> |
| | Poco | <input type="checkbox"/> |
| | Nada | <input type="checkbox"/> |
| 6. Durante la última semana, ¿qué tanto has evitado nadar o hacer otros deportes debido al problema de tu piel? | Demasiado | <input type="checkbox"/> |
| | Bastante | <input type="checkbox"/> |
| | Poco | <input type="checkbox"/> |
| | Nada | <input type="checkbox"/> |
| 7. La última semana,
¿fue periodo escolar ? | Falté a la escuela | <input type="checkbox"/> |
| Si fue periodo escolar: Durante la última semana,
¿qué tanto afectó la condición de tu piel
tus actividades escolares ? | Demasiado | <input type="checkbox"/> |
| | Bastante | <input type="checkbox"/> |
| | Poco | <input type="checkbox"/> |
| | Nada | <input type="checkbox"/> |
| O
¿fue día festivo o vacaciones ? | Demasiado | <input type="checkbox"/> |
| Si fue día festivo o vacaciones: Durante la última semana,
¿qué tanto problema me ^{te} tu ^{te} viste para disfrutar
tus vacaciones debido a la condición de tu piel. | Bastante | <input type="checkbox"/> |
| | Poco | <input type="checkbox"/> |
| | Nada | <input type="checkbox"/> |
| 8. Durante la última semana, ¿qué tanto problema has tenido con otras personas porque te ponen apodos, te molestan, te hacen sentir miedo, te hacen preguntas o te evitan debido a la condición de tu piel? | Demasiado | <input type="checkbox"/> |
| | Bastante | <input type="checkbox"/> |
| | Poco | <input type="checkbox"/> |
| | Nada | <input type="checkbox"/> |
| 9. Durante la última semana, ¿qué tantos problemas has tenido para dormir debido a la condición de tu piel? | Demasiado | <input type="checkbox"/> |
| | Bastante | <input type="checkbox"/> |
| | Poco | <input type="checkbox"/> |
| | Nada | <input type="checkbox"/> |
| 10. Durante la última semana, ¿qué tan molesto ha sido el tratamiento para tu piel? | Demasiado | <input type="checkbox"/> |
| | Bastante | <input type="checkbox"/> |
| | Poco | <input type="checkbox"/> |
| | Nada | <input type="checkbox"/> |

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

**Anexo 3.
PO SCORAD**

NOMBRE _____ FECHA _____

REGISTRO _____ VISITA No. _____

El cuestionario fue llenado por: El paciente _____ Madre _____ Padre _____

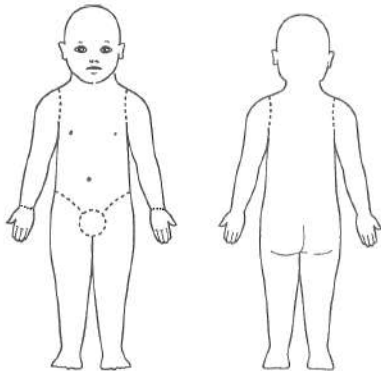
Evaluación de la gravedad del eczema

¿Cuántos brotes de eczema ha tenido durante las 4 últimas semanas? _____

Evalúe el eczema con la ayuda de la escala siguiente: PO-SCORAD

I. ¿Cuál es la superficie de piel afectada por el eczema durante los 3 últimos días?

Sombree las zonas que corresponden a su eczema sobre el dibujo que se le proporciona:



En el caso de pequeñas zonas, comparando el tamaño con la mano del paciente (incluidos los dedos), cuántas manos serían necesarias para recubrir toda la piel afectada por el eczema? _____

b. Sobre la piel sana, sin eczema, la piel es seca?

SEQUEDAD			
En absoluto	Un poco	Moderadamente	Extremadamente

c. Las próximas preguntas hacen referencia a la evaluación de la severidad de su eczema en los 3 últimos días.

(Por favor. consulte la guía de cómo llenar el PO-SCORAD)

¿Existen zonas rojas (eritema) sobre sus placas de eczema?

ROJEZ			
En absoluto	Un poco	Moderadamente	Extremadamente

¿Las zonas de eczema están inflamadas? (edema)

INFLAMACIÓN			
En absoluto	Un poco	Moderadamente	Extremadamente

¿Existen costras o zonas llorosas sobre las placas de eczema?

COSTRA/SUPURACIONES			
En absoluto	Un poco	Moderadamente	Extremadamente

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

¿Existen huellas de rascado (excoriación) en las zonas de eczema?

LESIONES DE RASCADO			
En absoluto	Un poco	Moderadamente	Extremadamente

¿Ha observado un engrosamiento de la piel (como si fuera piel de elefante) sobre las zonas de eczema (liquenificación)?

ENGROSAMIENTO			
En absoluto	Un poco	Moderadamente	Extremadamente

¿ Ha sangrado tu piel por el eczema? ¿ Has visto manchas de sangre en tu pijama o sábanas?

SANGRADO	
SI	NO

¿ Has tenido fisuras en manos o pies por el eczema?

FISURAS	
SI	NO

¿ Has tenido descamación de tu piel por el eczema?

DESCAMACIÓN	
SI	NO

En los 3 últimos días, su eczema:

- ¿Le ha provocado comezón?

Señale sobre la siguiente línea que tanta comezón ha tenido :

Comezón

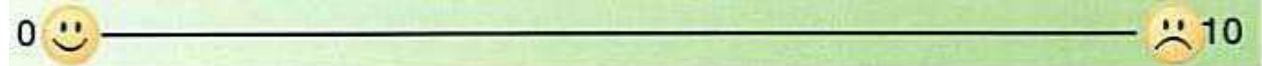


Nada

Mucho.

¿Le ha provocado trastornos del sueño?

Señale sobre la siguiente línea que tanta comezón ha tenido



Nada

Mucho.

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

Anexo 4.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Ciudad de México. a ____ de _____ de _____

Nombre _____ **del** _____ **paciente:**

Edad _____ **Registro** _____

Nombre del familiar más cercano, tutor o representante legal del paciente

Por favor, lea atentamente este documento y haga todas las preguntas a los médicos sobre la enfermedad de su hijo (a).

Invitación: Se invita a su hijo (a) a participar en un estudio de investigación sobre la **“eficacia y seguridad del bálsamo 028104s denominado atoderm intensive baume en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada”**

Su hijo (a) está invitado (a), a participar porque tiene una edad entre 1 – 18 años y tiene una enfermedad que se llama Dermatitis Atópica.

Objetivo: Este estudio es de investigación y tiene como objetivo describir la eficacia y la seguridad del bálsamo 028104S “Atoderm intensive Baume” en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada, además de los hallazgos clínicos, y por microscopía confocal de reflectancia de la piel de su hijo (a); antes y después de utilizar un tratamiento.

-Durante el estudio su niño(a) recibirá atención dermatológica y se le realizarán estudios no invasivos que consiste en visualizar lesiones presentes en la piel de su niño (a), con instrumentos especializados como microscopio confocal de reflectancia, para evaluar la severidad o la mejoría de su pedecimiento.

-Durante el estudio su niño(a) recibirá cualquiera de los dos tratamientos establecidos, ya sea Balsamo emoliente 028104S ó emoliente convencional “cold cream” sobre toda la superficie de la piel.

Este documento sirve para que usted o quien lo represente, otorgue su consentimiento para que su hijo (a) se realice los estudios de microscopía confocal, y se le apliquen los bálsamos o emolientes convencionales “cold cream” para esta patología.

Esto significa que otorga su autorización para que se realicen los estudios a su hijo (a). Usted puede retirar su consentimiento cuando así lo desee. Firmarlo, no le obliga a que su hijo (a) se realice los estudios. Su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad de la atención que le brindamos a usted y su hijo (a).

Antes de firmar, es importante que lea cuidadosamente y entienda la siguiente información.

INDICACIONES

- Aplicación de bálsamo emoliente 028104S
- Aplicación de emoliente convencional “cold cream”.

ESTUDIOS:

- VALORACIÓN MÉDICA
- MICROSCOPIA CONFOCAL DE REFLECTANCIA

¿En que consiste la aplicación del bálsamo emoliente 028104S ó la aplicación de convencional “cold cream”?

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

Consiste en aplicar varias veces al día, por lo menos dos, en toda la superficie corporal incluyendo áreas afectadas el bálsamo indicado para el tratamiento de su hijo(a), esto con objetivo de mejorar la calidad de la piel afectada por la dermatitis atópica.

En qué consiste la dermatoscopia ¿Para qué sirve?

La dermatoscopia es una técnica sencilla, no invasiva; es decir no genera ninguna molestia para su hijo (a), que consiste en colocar un lente a 3 cm de la piel de su paciente para observar a mayor detalle las lesiones de interés.

En qué consiste la microscopía confocal de reflectancia ¿Para qué sirve?

El estudio de microscopía confocal es una técnica que se ha desarrollado en los últimos años para examinar la piel con resolución celular similar a la histología convencional sin ningún riesgo para el paciente y de forma totalmente indolora. Se consigue de esta forma realizar un análisis de la piel sin necesidad de extirpar tejido suponiendo un avance en la investigación

¿Cómo se realiza?

Se coloca el microscopio sobre la piel o mucosa a tratar mediante una anilla, gel de ultrasonido y un adhesivo que permite que este no se desplace, después solo se pedirá al paciente inmovilizar la zona. En este momento se obtendrán imágenes con resolución celular de las lesiones a diagnóstico.

¿Cuál es el beneficio?

Al someterse su hijo (a) a este estudio de diagnóstico no invasivo permite a los médicos conocer más sobre la enfermedad de su hijo (a) sin la necesidad de tomar fragmentos de piel debido a la diversidad de lesiones que se puede presentar en esta patología.

¿Qué riesgos tiene?

La obtención de las imágenes de dermatoscopia y microscopía confocal no tiene riesgo alguno. De la misma manera me han explicado que en caso de negarme no influiría en el trato y prestaciones que recibo por parte del Hospital Infantil de México Federico Gómez, obedeciendo a los derechos que como paciente tengo y al respeto de mi toma de decisiones y de mi dignidad.

He leído y entiendo la información escrita en este consentimiento informado, por lo tanto, yo _____ doy el consentimiento para que se le tomen las fotografías a mi hijo(a) _____.

Por lo anterior firmo este documento de conformidad y recibo una copia del mismo.

Nombre y firma del padre o tutor/Representante Legal

Fecha (dd/mmm/aaaa)

Testigo 1

Nombre completo

Parentesco con el participante

Firma del testigo

Fecha (dd/mmm/aaaa)

Domicilio del testigo

Testigo 2

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

Nombre completo _____ Parentesco con el participante _____

Firma del testigo _____ Fecha (dd/mmm/aaaa) _____

Domicilio del testigo _____

Datos del Médico que lleva a cabo el proceso de Consentimiento Informado:

Nombre completo del Médico _____ Cargo _____

Firma _____ Fecha (dd/mmm/aaaa) _____

**Anexo 5
ASENTIMIENTO INFORMADO**

Ciudad de México. a ____ de _____ de _____

Nombre del paciente: _____ **Registro:** _____

Por favor, leé atentamente este documento y has todas las preguntas a los médicos sobre tu enfermedad.

Si tú deseas platicar con el médico del estudio en privado, por favor pídeselo. Este formato puede contener palabras o información que tú no entiendas. Por favor pídele al médico del estudio que te explique cualquier duda que tengas.

A ti se te ha pedido participar en un estudio de investigación titulado **“EFICACIA Y SEGURIDAD DEL BÁLSAMO 028104S DERNOMINADO ATODERM INTENSIVIE BAUME EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DERMATITIS ATÓPICA LEVE Y MODERADA”**

Te han pedido que participes porque tienes una enfermedad que se llama dermatitis atópica. El médico del estudio te explicará más acerca de esta enfermedad de la piel si tuvieras alguna pregunta.

Este documento es para saber si estás de acuerdo en que se te realicen un estudio que no genera ninguna molestia para ti, y se te apliquen los emolientes que necesitas para ayudar a tu enfermedad.

Si tú no estás de acuerdo nadie te obligará a que se te realicen y eso no generará ningún problema, nosotros te seguiremos viendo en tus consultas con el buen trato que siempre te damos.

Antes de firmar, es importante que leas cuidadosamente este documento para que sepas de qué se trata cada estudio.

ESTUDIOS:

- MICROSCOPIA CONFOCAL DE REFLECTANCIA

INDICACIONES:

- Aplicación de emoliente convencional “cold cream”.

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

- Aplicación del Bálsamo 028104S denominado Atoderm Intensive Baume.

El uso de cualquiera de los dos emolientes, es indicado para el tratamiento de la enfermedad que padeces y está enfocado a mejorar los síntomas como la comezón, el enrojecimiento y la irritación de tu piel, los cuales no generarán ningún daño a tu padecimiento.

El tratamiento se deberá de aplicar por lo menos dos veces de preferencia en toda la piel incluyendo áreas más afectadas.

MICROSCOPIA CONFOCAL DE REFLECTANCIA:

¿Para qué sirve?

El estudio de microscopia confocal es una técnica que se ha desarrollado en los últimos años para examinar la piel en sus capas más profundas que a simple vista sería imposible y muchas veces requerimos tomar un fragmento de tu piel para lograrlo; pero con este estudio; esto no es necesario y con solo fotos podemos estudiar tu piel sin generarte ninguna molestia.

¿Cómo se realiza?

Se coloca el microscopio sobre tu piel o mucosa a tratar mediante un anillo, gel de ultrasonido y un adhesivo que permite que este no se mueva, después solo se te pedirá que no te muevas por unos minutos mientras tomamos las imágenes de la zona a estudiar.

¿Cuál es el beneficio?

Al someterte a este estudio podemos estudiar tu piel a mayor detalle en diferentes áreas para entender lo que está sucediéndote y poder ayudarte con algunos tratamientos sin causarte ningún daño así mismo futuro poder diagnosticar a otros niños con tu misma enfermedad y no generarles alguna molestia.

¿Qué riesgos tiene?

La obtención de las imágenes de dermatoscopia y microscopia confocal no tiene riesgo alguno.

Deseo manifestar que estoy de acuerdo que se me realice el estudio de microscopia confocal de reflectancia y la aplicación del Bálsamo correspondiente.

Manifiesto que he leído y entendido, toda la información que se me han dado los doctores.

He podido preguntar y aclarar todas mis dudas, por eso he tomado libre y conscientemente la decisión de realizarme los estudios. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando así lo estime oportuno.

De la misma manera me han explicado que en caso de negarme no influiría en el trato y prestaciones que recibo por parte del Hospital Infantil de México Federico Gómez, obedeciendo a los derechos que como paciente tengo y al respeto de mi toma de decisiones y de mi dignidad.

Por lo anterior firmo este documento de conformidad y recibo una copia del mismo.

Nombre del paciente

Fecha (dd/mmm/aaaa)

Testigo 1

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

Nombre completo

Parentesco con el participante

Firma del testigo

Fecha (dd/mmm/aaaa)

Testigo 2

Nombre completo

Parentesco con el participante

Firma del testigo

Fecha (dd/mmm/aaaa)

Datos del Médico que lleva a cabo el proceso de Consentimiento Informado:

Nombre completo del Médico

Cargo

Firma

Fecha (dd/mmm/aaaa)

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

Anexo 6

INFORMACION ADICIONAL DEL PRODUCTO

El bálsamo 028104S es el primer tratamiento preventivo específicamente desarrollado para tratar a niños tan pequeños como recién nacidos propensos a las alergias y dermatitis atópica.

Propiedades: reduce rápidamente el prurito gracias a su ingrediente activo, antipruriginoso, se encuentra enriquecido con agentes que calman y purifican, reducen inmediatamente la irritación.

Reconstruye la barrera cutánea de forma duradera gracias a su complejo exclusivo Lipigenium, compuesto por biolipidos naturales presentes en la piel.

Además de los cuidados generales, el tratamiento detendrá y evitará biológicamente la evolución de la xerosis y su transformación a dermatitis atópica.

MODO DE USO

Aplicar el Báslamo 028104S una a dos veces al día sobre la piel limpia.

PRECAUCIONES

No dejar al alcance de los niños, producto para uso externo, evitar el contacto con los ojos. De presentar irritación, suspender su uso.

INGREDIENTES

agua termal, glicerina, parafina líquida, aceite mineral, huile de colza, hidroxyetil acrylate, aceite de semilla de girasol, estereato de sucrosa, aceite de canola, Hidroxetil gluconato, arilodimetil taurato dimetilo, betasistosterol, xilitol, zinc, gluconato de zinc, ceramidas, ácido cítrico, ceramidas.

El Bálsamo 028104S reduce la frecuencia de estos episodios de eccema atópico y actuando de la siguiente manera:

-Acción de picor gracias al Palmitol Ethanol Amide, lo que mejora la calidad de vida y previene las placas de piel enferma, que se empeoran mediante el rascado de las lesiones.

El Palmitol Ethanol Amida reduce el dolor y la inflamación a través de la actividad endógena del ligando PPAR- α , el prurito es un estímulo nociceptivo que es capaz de contrarrestar la liberación de sustancias pruríticas y pro inflamatorias,

-El B-sistosterol pertenece a la familiar de esteroides vegetales o fitoesteroides que están en forma natural en todas las plantas, incluidas frutas y verduras. También se encuentran en alimentos como el germen de trigo y la soja y en aceites vegetales comestibles, La función de la membrana celular

-Acción antibacteriana gracias al Zinc que ayuda a reducir la proliferación de microorganismos como S. Aureus, que hacen que la condición de la piel empeore.

Presenta además actividad inmunomoduladora, al estimular la secreción de interleucina -2 e interferón, normalizando la función de los linfocitos T.

-Efecto antiadherente de los sucroésteres, por ruptura de la membrana bacteriana, especialmente de los sistemas de fijación y por lo tanto prevenir la adhesión de Estafilococo Aureus.

La presencia de sales de zinc en el bálsamo 028104S ayuda a limitar la proliferación bacteriana y particularmente a la proliferación del Estafilococo Aureus, reducción de la

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

inflamación mediante disminución del ICAM-1 y la producción de la producción del TNF- α .

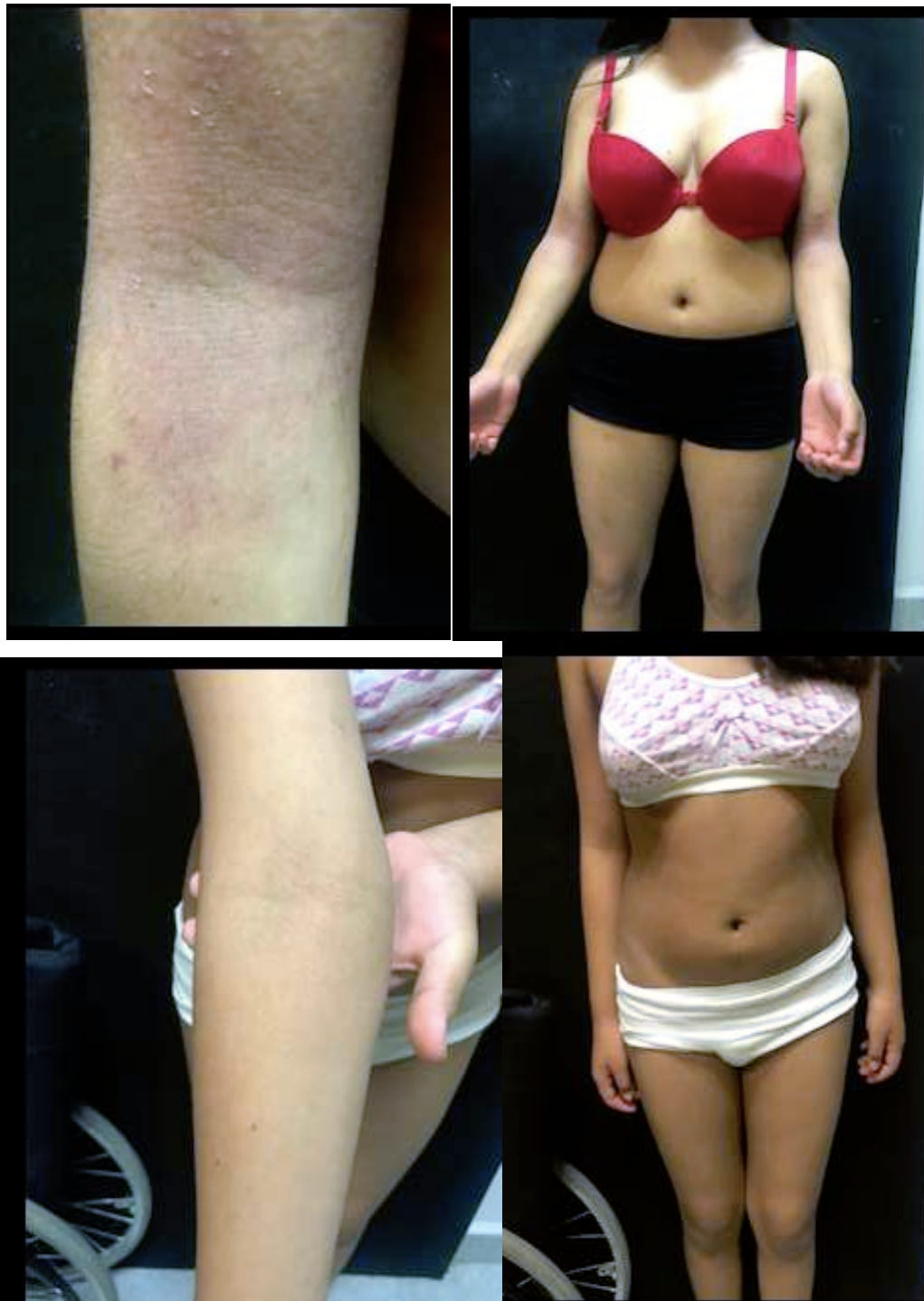
La textura ayuda es ampliamente tolerable, y el agente emulsionante cumple un doble propósito; implementar la emulsión y garantizar una humectación óptima.

Su diseño se basa en la tecnología llamada Fase Gel-D que permite obtener una emulsión de aceite en agua muy fina y muy estable, el contenido del aceite esta compuesto por aceite blanco médico. Por lo tanto la barrera se reconstruye la perdida transepidermica , la creación de la película hidrofóbica en la superficie de la piel .

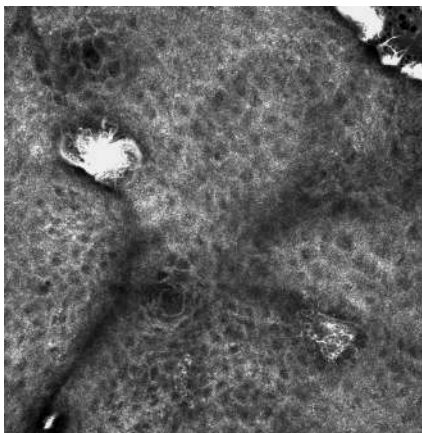
El aceite de canola y el aceite de girasol , además de tener un efecto refrescante, no es pegajoso. La glicerina es un agente hidratante biomimético con sustancias activas cosméticas que retiene agua a nivel de la piel y con propiedades reparadoras.

Gracias a esta triple acción , se recrea de forma física y biológica una barrera cutánea saludable , a a vez que evita la adhesión y la proliferación bacteriana.

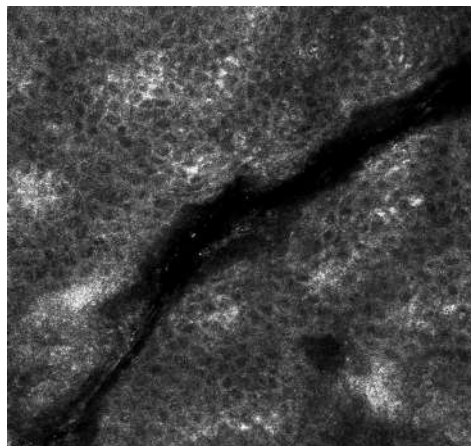
Anexo 7: GALERÍA FOTOGRÁFICA



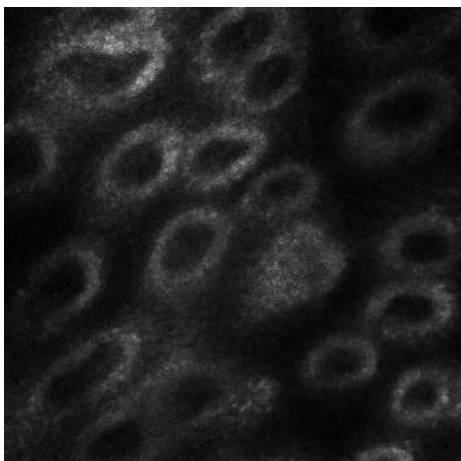
Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.



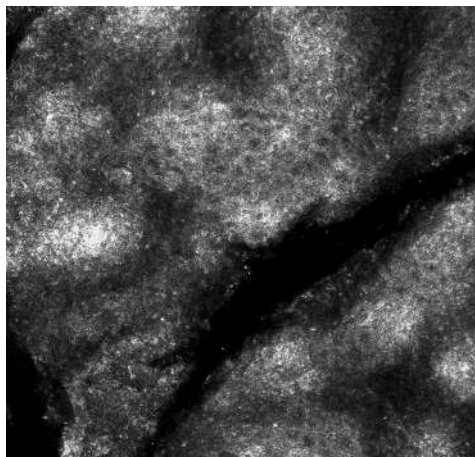
Desarreglo Epidérmico.



Espongiosis



Dilatación vascular.



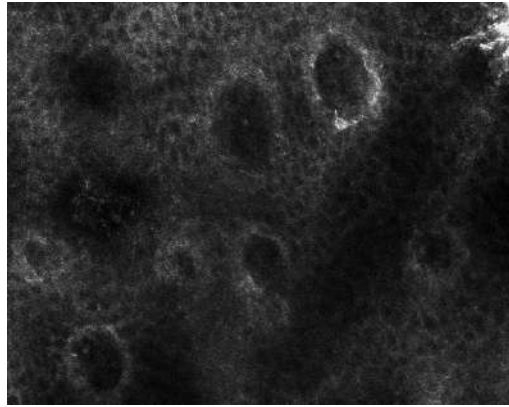
Paraqueratosis.

Anexo 8.

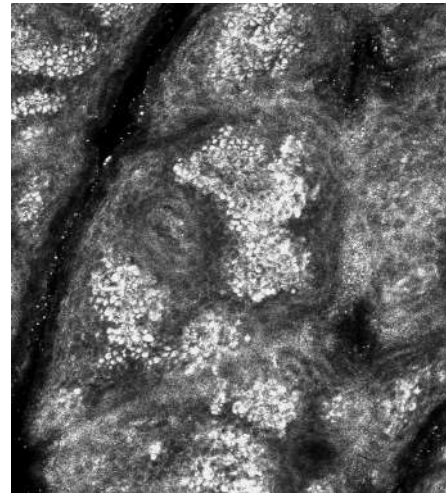
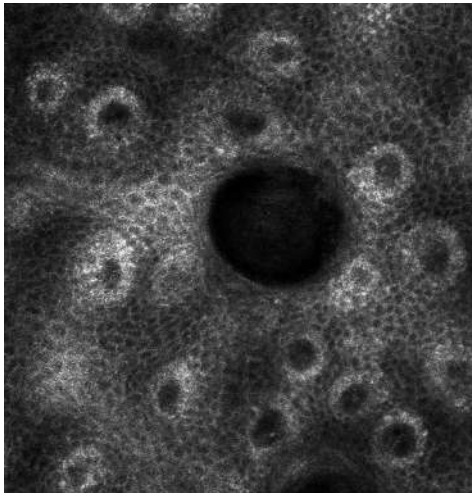
Comparación de variables.

Comparaciones por pares

(I)Tratamiento3*Tiempo	(J)Tratamiento3*Tiempo	Diferencia de medias (I-J)	Típ. Error	gl	Sig.	Intervalo de confianza de Wald para la diferencia 95%
3	3					



Papilas sin borde.



Piel normal

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

						Inferior	Superior
	[Tratamiento3=1]*[Tiem po3=2]	16.9789 ^a	1.86238	1	.000	13.3288	20.6291
	[Tratamiento3=1]*[Tiem po3=3]	20.4368 ^a	1.92409	1	.000	16.6657	24.2080
[Tratamiento3=1]*[Tiem po3=1]	[Tratamiento3=2]*[Tiem po3=1]	5.9890 ^a	3.04388	1	.049	.0231	11.9549
	[Tratamiento3=2]*[Tiem po3=2]	5.0557	2.80727	1	.072	-.4464	10.5578
	[Tratamiento3=2]*[Tiem po3=3]	6.9307 ^a	3.44603	1	.044	.1766	13.6848
	[Tratamiento3=1]*[Tiem po3=1]	-16.9789 ^a	1.86238	1	.000	-20.6291	-13.3288
	[Tratamiento3=1]*[Tiem po3=3]	3.4579 ^a	1.57537	1	.028	.3702	6.5456
[Tratamiento3=1]*[Tiem po3=2]	[Tratamiento3=2]*[Tiem po3=1]	-10.9899 ^a	2.70256	1	.000	-16.2868	-5.6930
	[Tratamiento3=2]*[Tiem po3=2]	-11.9232 ^a	2.43298	1	.000	-16.6918	-7.1547
	[Tratamiento3=2]*[Tiem po3=3]	-10.0482 ^a	3.14861	1	.001	-16.2194	-3.8771
	[Tratamiento3=1]*[Tiem po3=1]	-20.4368 ^a	1.92409	1	.000	-24.2080	-16.6657
	[Tratamiento3=1]*[Tiem po3=2]	-3.4579 ^a	1.57537	1	.028	-6.5456	-.3702
[Tratamiento3=1]*[Tiem po3=3]	[Tratamiento3=2]*[Tiem po3=1]	-14.4478 ^a	2.60544	1	.000	-19.5544	-9.3412
	[Tratamiento3=2]*[Tiem po3=2]	-15.3811 ^a	2.32463	1	.000	-19.9373	-10.8250
	[Tratamiento3=2]*[Tiem po3=3]	-13.5061 ^a	3.06565	1	.000	-19.5147	-7.4976
	[Tratamiento3=1]*[Tiem po3=1]	-5.9890 ^a	3.04388	1	.049	-11.9549	-.0231
[Tratamiento3=2]*[Tiem po3=1]	[Tratamiento3=1]*[Tiem po3=2]	10.9899 ^a	2.70256	1	.000	5.6930	16.2868
	[Tratamiento3=1]*[Tiem po3=3]	14.4478 ^a	2.60544	1	.000	9.3412	19.5544

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

	[Tratamiento3=2]*[Tiem po3=2]	- .9333	2.07720	1	.653	-5.0046	3.1379
	[Tratamiento3=2]*[Tiem po3=3]	.9417	3.03691	1	.757	-5.0106	6.8939
	[Tratamiento3=1]*[Tiem po3=1]	-5.0557	2.80727	1	.072	-10.5578	.4464
	[Tratamiento3=1]*[Tiem po3=2]	11.9232 ^a	2.43298	1	.000	7.1547	16.6918
[Tratamiento3=2]*[Tiem po3=2]	[Tratamiento3=1]*[Tiem po3=3]	15.3811 ^a	2.32463	1	.000	10.8250	19.9373
	[Tratamiento3=2]*[Tiem po3=1]	.9333	2.07720	1	.653	-3.1379	5.0046
	[Tratamiento3=2]*[Tiem po3=3]	1.8750	3.06533	1	.541	-4.1329	7.8829
	[Tratamiento3=1]*[Tiem po3=1]	-6.9307 ^a	3.44603	1	.044	-13.6848	-.1766
	[Tratamiento3=1]*[Tiem po3=2]	10.0482 ^a	3.14861	1	.001	3.8771	16.2194
[Tratamiento3=2]*[Tiem po3=3]	[Tratamiento3=1]*[Tiem po3=3]	13.5061 ^a	3.06565	1	.000	7.4976	19.5147
	[Tratamiento3=2]*[Tiem po3=1]	-.9417	3.03691	1	.757	-6.8939	5.0106
	[Tratamiento3=2]*[Tiem po3=2]	-1.8750	3.06533	1	.541	-7.8829	4.1329

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

Anexo 9:



Hospital Infantil de México Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud
Dirección Investigación

Ciudad de México, 08 de mayo de 2019. DI/ 4000 / 584/ 2019

Dra. Mirna Eréndira Toledo Bahena
Servicio de Dermatología
Presente

Informo a usted, que los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad, después de revisar el protocolo HIM-2019-009 "Neurodesarrollo en pacientes con dermatitis atópica del Hospital Infantil de México Federico Gómez", al respecto me permito informarle que los Comités han decidido emitir un dictamen favorable al mismo.

No omito recordarle que la autorización para que este estudio se lleve a cabo será otorgada por la Dirección General de nuestra Institución.

Como investigadora responsable de este protocolo será su obligación asegurarse de que sea llevado a cabo tal y como fue enviado a los Comités antes citados; cualquier modificación al protocolo o a la carta de consentimiento informado requiere ser notificada para ser evaluada por los mismos. Deberá ajustarse a las normas éticas vigentes y deberá enviar cualquier información que le sea solicitada a este Comité sobre su desarrollo. Cabe mencionar que para el registro de su protocolo es importante entregar invariablemente, al Departamento de Control y Gestión a Protocolos de Investigación el Formato PEO4 en un plazo no mayor a 10 días naturales a partir de la recepción de este documento.

Atentamente


Dr. Juan Garza Espinosa
Presidente del Comité de Investigación


Dr. Luis Jasso Gutiérrez
Presidente del Comité de Ética en Investigación


Dra. Marcela Salazar García
Presidenta del Comité de Bioseguridad

Con copia:
Dr. Jaime Nieto Zermeño. Director General.
Lic. Martha Reynoso Robles. Jefa del Departamento Administrativo de Control y Gestión a la Investigación.

JGE/MSG/vzn

Dr. Márquez 162, Col. Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, C.P. 06720, Ciudad de México;
conmutador: (55) 5228-9917, ext. 4322 y 4315 www.himfg.edu.mx


2019
BICENTENARIO DE EMILIANO ZAPATA

Eficacia y seguridad del bálsamo 028104S en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve y moderada.

Anexo 10:



Hospital Infantil de México Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud
Dirección General

Ciudad de México, a 15 de mayo de 2019

DC/1000/353/2019

Dra. Mirna Eréndira Toledo Bahena
Servicio de Dermatología
Presente

Informo a usted, que los Comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad, después de haber revisado su protocolo HIM-2019-009 "Neurodesarrollo en pacientes con dermatitis atópica del Hospital Infantil de México Federico Gómez", han emitido el dictamen de:

APROBADO

En los términos y condiciones señalados por dichos Comités. Por lo anterior, se autoriza su desarrollo.

Atentamente



Dr. Jaime Nieto Zernaño
Director General

Con copia:
Lic. Martha Reynoso Robles, Jefa del Departamento Administrativo de Control y Gestión a la Investigación.


JNZ/JGE/MSG/vzn

Dr. Márquez 162, Col. Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, C.P. 06720, Ciudad de México;
conmutador: (55) 5228-9917, ext. 4322 y 4315 www.himfg.edu.mx

