

11220
3



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**IMPLICACIONES NEUROINMUNOENDOCRINOLÓGICAS
EN DERMATITIS ATÓPICA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA
DRA. CLAUDIA YUSDIVIA BELTRÁN DE PAZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

**ASESOR DE TESIS
DRA. GRACIELA FLORES SANDOVAL
DR. SERGIO ESTRADA PARRA
DRA. ERNESTINA SERRANO MIRANDA**



ISSSTE

2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

IMPLICACIONES NEUROINMUNOENDOCRINOLOGICAS EN
DERMATITIS ATÓPICA

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA
DRA. CLAUDIA YUSDIVIA BELTRAN DE PAZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE
ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

ASESOR DE TESIS
DRA. GRACIELA FLORES SANDOVAL

2002

[Handwritten signature]

Dr. Julio César Díaz Becerra
Coordinador de Capacitación, Desarrollo e Investigación

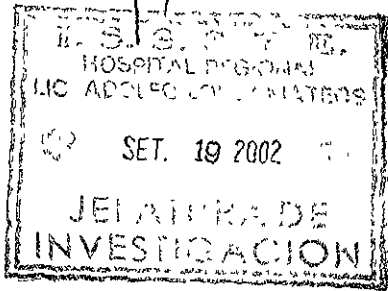


[Handwritten signature]

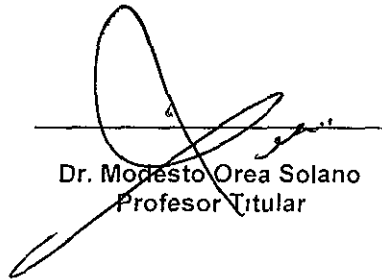
Dr. Luis S. Alcazar Alvarez
Jefe de Investigación

[Handwritten signature]

Dra. Gabriela Salas Pérez
Jefe de Enseñanza



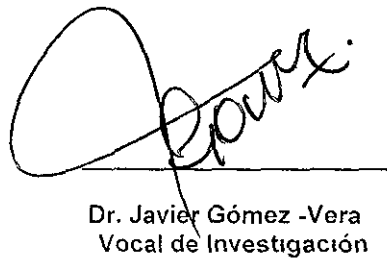
SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M



Dr. Modesto Orea Solano
Profesor Titular



Dra. Graciela Flores Sandoval
Asesor de Tesis



Dr. Javier Gómez -Vera
Vocal de Investigación

Aunque el mundo este totalmente materializado,
aunque la humanidad no sepa hacia dónde camina,
aunque no haya poetas, siempre habra poesía
Mientras haya en el mundo primavera,
mientras haya un misterio para el hombre,
mientras haya esperanzas y recuerdos
y unos labios que rían
¡habra poesía!

Gustavo A Becquer

Con agradecimiento especial a la Dra Patricia Sevilla, Psicóloga adscrito al servicio de Psiquiatría del Hospital Regional Licenciado Adolfo Lopez Mateos ISSSTE, por su colaboración en la evaluación y tratamiento psicológico brindado a nuestros pacientes, motivo de estudio

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
OBJETIVO	5
MATERIAL Y METODOS	6
RESULTADOS	8
DISCUSION	10
CONCLUSIONES	12
BIBLIOGRAFIA	13
ANEXOS	15
TABLAS	18
GRAFICAS	21

IMPLICACIONES NEUROINMUNOENDOCRINOLOGICAS EN DERMATITIS ATÓPICA

La Dermatitis Atópica (DA) es una enfermedad crónica, con aberraciones inmunológicas, implicación neuroendocrinológica y repercusiones en la psique.

Objetivo: Demostrar que el control medio ambiental y el tratamiento conjunto con inmunomodulador y apoyo psicológico en la DA moderada y severa, mejora la evolución clínica e inmunológica de esta enfermedad.

Material y Métodos: Se incluyeron 20 pacientes con DA moderada y severa del servicio de Alergia del Hospital López Mateos, con rango de edad de 15 a 50 años (12 femeninas, 8 masculinos), basando el diagnóstico en los criterios de Hanifin y Rafka modificados. Se clasificaron en 3 grupos de tratamiento: A) 10 pacientes con Factor de Transferencia (FT) y apoyo psicológico, B) 10 pacientes con FT sin apoyo psicológico, C) 10 sujetos sanos como control. Al inicio y término del estudio se determinó el grado de severidad de la enfermedad utilizando la escala SCORAD. Se evaluó el perfil psicológico en los grupos A y B, brindando a A tratamiento individual y de grupo. Se solicitó laboratorio en todos los grupos: subpoblación de linfocitos T, B y NK, proteína básica principal, expresión de linfocitos en apoptosis, prolactina, cortisol sérico y perfil tiroideo. Los grupos A y B recibieron tratamiento con FT durante 3 meses, entregando a los pacientes un diario para el reporte de síntomas cada 15 días. Este estudio fue prospectivo, longitudinal, transversal, abierto y comparativo.

Resultados: El promedio del índice de SCORAD inicial en los grupos A y B fue de 46 puntos, observando en el grupo A disminución a 12 puntos, aumento de apoptosis en eosinófilos y plaquetas, disminución de la necrosis de neutrófilos, así como discreta elevación de linfocitos T CD8 no siendo estadísticamente significativo. En la evaluación psicológica inicial se observó el curso de depresión menor y ansiedad en todos los casos, disminuyendo tras el tratamiento. En el perfil hormonal se presentó elevación de prolactina en 3 casos, que disminuyó con tratamiento, los niveles del perfil tiroideo y del cortisol sérico fueron normales.

En el grupo B se observó que el SCORAD disminuyó a 24 puntos, con aumento de la apoptosis de eosinófilos y plaquetas, disminución de necrosis de neutrófilos en menor proporción que en grupo A. Estos parámetros se observaron a partir de los 3 meses de tratamiento. En la evaluación psicológica se observó el curso de depresión menor y ansiedad en todos los casos no modificada tras el término de tratamiento.

En el grupo C las determinaciones fueron normales.

Conclusiones: Hubo mejoría clínica estadísticamente significativa en el grupo A más que en grupo B además de disminución en la ansiedad y depresión, a nivel laboratorio sin cambios estadísticos significativos.

IMMUNE-NEUROENDOCRINE IMPLICATIONS ON ATOPIC DERMATITIS

The Atopic dermatitis (AD) is a chronic sickness with immunology aberrations, neuro-immune-endocrinely and implications in the psyche

Objective: Demonstrate that the half environmental control and the joint treatment with immune-modulator and psychological support on the moderated and severe AD improves the clinic and immunology evolution of this illness

Material and methods: 20 patients with moderated and severe DA were included from the allergy service of the Lic López Mateos Hospital, within a 15 to 50 year old range (12 feminine, 8 masculine) basing the diagnostic on the Hanifin and Rafka modified criteria They were classified in three groups of treatment A) 10 patients with Transference Factor (TF) and psychological support, B) 10 patients with TF without psychological support, C) 10 sane individuals as control At the beginning and ending of the analysis the degree of severity of the illness was determined using the SCORAD scale The psychological profile was evaluated in the groups A and B, toasting to A treatment individual and group treatment Was requests laboratory on all the groups sub-population of lymphocytes T,B and NK, basic main protein, expression of lymphocytes in apoptosis , prolactin, serum cortisol and thyroid profile The A and B groups received treatment with TF during three months delivering to the patients a diary for reporting the symptoms each 15 days This analysis was prospective, longitudinal, transversal, open and comparative

Results The average of the initial SCORAD Index on the groups A and B was of 46 points, observing on the group A a decrease reaching 12 points, an increase on apoptosis on eosinophils and platelets, decrease of necrosis of neutrophils, as the discrete increase of lymphocytes T CD8 nor being statistically meaningful On the initial psychological assessment, it was observed a minor depression and anxiety in all the cases, decreasing after the treatment On the hormonal profile, there was an increase of prolactine on three cases, that decreases with the treatment, the levels of the thyroid profile and of the serum cortisol were normal

On group B it was observed that the SCORAD decreased reaching 24 points, with an increase of the apoptosis of eosinophils and platelets, decrease of necrosis of neutrophils in a monor proportion than the group A This parameters were observed as of the three months of treatment On the psychological assessment it was observed the course of minor depression and anxiety in all the cases without modification in the treatment term

On group C, the determinations were normal

Conclusions There was a statistically meaningful clinic improvement on group A more than in group B, besides a decrease in anxiety and depression, at a lab level without meaningful changes

INTRODUCCION

La Dermatitis Atópica (DA) es una enfermedad cutánea inflamatoria de evolución crónica y recidivante (1,2,20). Es un padecimiento de etiología multifactorial con factores genéticos, ambientales, inmunológicos y psicológicos que contribuyen al desarrollo y severidad de la enfermedad, asociado con antecedentes familiares y/o personales de atopia con frecuencia vinculada a rinitis alérgica y asma, caracterizándose por alteraciones morfológicas y topográficas típicas de acuerdo a la edad (1,3).

Entre los factores que contribuyen a exacerbar la sintomatología se encuentran las alteraciones psicoemocionales y fluctuaciones hormonales (5,6,17), motivo por el cual se decidió estudiar la repercusión neuropsicológica y endocrinológica sobre la respuesta del sistema inmune en esta enfermedad.

Los primeros trabajos científicos dirigidos al estudio de la interacción inmuno-neuroendocrina se describen a partir de 1919 al observar que durante los episodios de estrés emocional se disminuía la actividad fagocítica en pacientes tuberculosos, sin embargo no fue sino a partir de 1970 que se ha venido demostrando que los sistemas inmunitario y neuroendocrino se comunican bioquímicamente dada su similitud estructural y funcional (2,4,8).

En la inmunopatogénesis de la DA, aun existen muchas dudas sobre los mecanismos inmunopatogénicos que la producen (1,2,20). El sistema neurobiológico de respuesta al estrés está involucrado en la fisiopatología de este tipo de trastornos inflamatorios, esta susceptibilidad se encuentra asociada con la incapacidad del eje hipotálamo-hipofisis-adrenal (HHA) de responder adecuadamente a este estímulo. De manera inicial el estrés psicoemocional estimula al sistema nervioso central mediante la activación del eje HHA y la del sistema simpático, influyendo así sobre el proceso inflamatorio que se está llevando a cabo, sin embargo ante la cronicidad de la enfermedad se instala una respuesta del HHA exageradamente frenada (5,7,8).

La explicación a la interrelación funcional entre estos tres sistemas se basa en que los péptidos producidos por cada uno de ellos, y sus receptores, en muchos casos tienen similitud estructural lo que les permite presentar función de ligando y ser estimulados por varios agonistas (neuropeptidos, hormonas y citocinas) (4,6). Existe conexión anatómica entre sistema nervioso central (SNC), órganos endocrinos y el sistema inmune (4,7). Con ello se explica como las células inmunocompetentes pueden ser estimuladas e incluso secretar hormonas regulando así, en forma parácrina, sus funciones y modificando la respuesta neuropsicológica, que se explica mediante el conocimiento de que las células del sistema inmune, atraviesan la barrera hematoencefálica liberando diversos mediadores inflamatorios que ocasionan daño tisular. Por otra parte células residentes del parenquima cerebral como astrocitos y microglia (relacionadas funcionalmente con los macrófagos), pueden ser activados antígenicamente liberando también mediadores inflamatorios, explicando por este mecanismo cambios conductuales y emocionales. La depresión se ha asociado con aumento de neutrófilos circulantes, disminución de células NK, linfocitos T y B relacionado con el estímulo sostenido del eje

HHA e incremento subsecuente de glucocorticoides con alteración en la regulación del sistema inmune (5 6 7 17)

Con respecto al diagnóstico de DA este se realiza a partir del análisis de las lesiones cutáneas siendo de utilidad los criterios de Hanifin y Rajka propuestos en

1980 (9) El grado de severidad se valora de manera objetiva y cuantitativa con la escala SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis Index), sugerida por el European Task Force on Dermatitis Atopic en 1993 (Anexo 2) (10 11)

En relación al tratamiento éste se ha basado en la utilización de medidas higienicas, uso de emolientes, identificar y evitar irritantes dermicos, control medioambiental de alergenos, uso de antihistamínicos, antileucotrienos y en casos rebeldes a tratamiento ciclos cortos de esteroides e inmunomoduladores (3 12 16) El Factor de Transferencia (FT) es un extracto dializable que se obtiene de células linfoides humanas que expresa respuesta inmunitaria mediada por células, es decir modifica la respuesta inmunobiológica con incremento de la actividad del sistema inmune como adyuvante y de manera especifica ante un antígeno determinado Su aplicación terapeutica ha tenido gran éxito en enfermedades infecciosas como Herpes Zoster, casos graves de varicela, Hepatitis B y C, tuberculosis y en enfermedades alergicas como asma y la DA (13 14 15 16)

OBJETIVO:

Se demostró que el tratamiento conjunto con Factor de transferencia y apoyo psicológico en la DA moderada y severa, mejora la evolución clínica e inmunológica de esta enfermedad

MATERIAL Y MÉTODOS:

El estudio fué de tipo experimental, longitudinal, prospectivo, comparativo y abierto

Este estudio incluyo 20 pacientes con DA moderada y severa del servicio de Alergia del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos ISSSTE, con siguientes características

Criterios de inclusion

- Diagnostico clínico de DA moderada y severa de acuerdo a los criterios de Hanifin y Rafka modificados (Anexo 1)
- Antecedente de atopia
- Sin respuesta a tratamiento convencional
- Sexo indistinto
- Edad comprendida entre 15 y 50 años

Criterios de exclusión

- Diagnóstico de DA leve
- Edad menor de 15 años o mayor de 50 años
- Pacientes que cursen con otro padecimiento dermatológico
- Pacientes con tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador 30 días previos al inicio de estudio
- Pacientes que cursen con padecimientos neuropsiquiátricos

Se dividieron en dos grupos A con apoyo psicologico y B sin este, administrando a ambos FT en siguientes dosis

- 1 Dosis diaria durante 5 días vía oral (semana 1)
- 1 Dosis cada tercer día (semana 2)
- 1 Dosis cada 15 días (semanas 4 y 6)
- 1 Dosis cada 21 días (semana 9 y 12)

Como grupo C o testigo se incluyeron a 10 individuos sanos, sin antecedentes atópicos, de edad y características sociodemográficas similares

El grado de severidad se evaluó mediante el SCORAD, escala que valora la extensión de las lesiones utilizando la regla de los nueve en adultos y niños mayores de 2 años, así como el grado de intensidad de éstas (eritema, excoriación, edema, liquenificación, eczema, xerosis) (anexo 2), de utilidad en el seguimiento de la evolución de esta enfermedad (10).

La valoración psicológica se efectuó de acuerdo a al inventario multifásico de la personalidad de Minesota MMPI, test Guestralítico vasomotor de Bender y test proyectivo de Machover (Anexo 3) (21,22,23,24)

Los estudios de laboratorio solicitados fueron perfil hormonal tiroideo (T3 I, T3 f, T4f, TSH) prolactina, cortisol sérico, a nivel inmunológico Biometría Hemática con diferencial, IgE sérica, poblaciones de linfocitos T B, NK y T activados, expresión de proteína básica principal (MBP) en la población de polimorfonucleares,

expresión de CD95 y fosfatidil serina (apoptosis) en linfocitos, linfocitos en apoptosis y en necrosis (Técnica de Annexina y yoduro de propidio) (19,20) Todas estas determinaciones se realizaron mediante la utilización de anticuerpos monoclonales y de reactivos unidos a fluorocromos para hacer la medición mediante citometría de flujo, utilizando un software de dos y de tres colores (19,20)

RESULTADOS:

El presente estudio incluyó 20 pacientes (12 del sexo femenino y 8 del sexo masculino) con DA moderada y severa, con edad promedio de 36 años

El promedio del índice de SCORAD inicial en los grupos A y B fue de 46 puntos, con un rango que osciló entre 40 y 54 puntos

A nivel de laboratorio el perfil inmunológico reportó leucocitos totales 8988 ± 2607 13mm^3 , linfocitos 3081mm^3 , eosinófilos 1178mm^3 , LcB 456.4mm^3 , LcT 1961mm^3 , NK 246.4mm^3 , Lc activados 361mm^3 , CD4 1178mm^3 , CD8 1282mm^3 , relación CD4/CD8 0.065 , PMN con expresión de CD95 y MBP $321 \pm 300.99\text{mm}^3$, MBP $349.77 \pm 593.16\text{mm}^3$, linfocitos en apoptosis 773.5mm^3 , linfocitos en necrosis 1439mm^3 , expresión de CD95 y fosfatidil serina en linfocitos 657.8mm^3 , plaquetas en apoptosis $24.81 \pm 36.04\%$, plaquetas en necrosis $24.81 \pm 36.04\%$, IgE sérica 1985.55UI/ml El perfil hormonal presentó elevación de prolactina en 3 casos (promedio 27mUI/ml), con perfil tiroideo (T3 $0.86-1.87\text{ ng/ml}$, T4t $4.5-12.5\text{ }\mu\text{g/dl}$, T4i $0.8-2.0\text{ ng/dl}$, TSH $0.3-5.0\text{ }\mu\text{UI/ml}$) y cortisol sérico matutino ($5.0-25.0\text{ }\mu\text{g/dl}$) dentro de parámetros normales

La valoración psicológica reportó alteraciones perceptomotoras, depresión y ansiedad moderada en 14 casos y severa en 6 casos, acompañada de somatización en 10 casos e introversión en 13 casos, sin comprensión de su enfermedad en los 20 casos y antecedente de uso y abuso de sustancias tóxicas en la pareja o padres en 8 casos, brindando en el grupo A terapia individual en un caso y de grupo en 9 casos restantes

Después del tratamiento en el grupo A se observó índice de SCORAD con disminución a 12 puntos, con un rango que osciló entre 6 y 16 puntos

A nivel de laboratorio el perfil inmunológico reportó leucocitos totales $15723 \pm 7558\text{mm}^3$, linfocitos $5607 \pm 4202\text{mm}^3$, eosinófilos $2265 \pm 1957\text{mm}^3$, LcB $774.30 \pm 743.62\text{mm}^3$, LcT $774.30 \pm 743.62\text{mm}^3$, NK $468.23 \pm 481.16\text{mm}^3$, Lc activados $587.61 \pm 602.10\text{mm}^3$, CD4 $1545.84 \pm 1261.45\text{mm}^3$, CD8 $2110.46 \pm 1764.65\text{mm}^3$, relación CD4/CD8 0.72 , PMN con expresión de CD95 y MBP $696.81 \pm 1232.55\text{mm}^3$, MBP $899.5 \pm 1444.24\text{mm}^3$, linfocitos en apoptosis $1078 \pm 366.28\text{mm}^3$, linfocitos en necrosis $1078 \pm 366.28\text{mm}^3$, expresión de CD95 y fosfatidil serina en linfocitos $1670.83 \pm 1745.92\text{mm}^3$, plaquetas en apoptosis $2.23 \pm 2.11\%$, plaquetas en necrosis $94.73 \pm 0.148\%$, IgE sérica en 1973.6 UI/ml El perfil hormonal con prolactina $3.2-25.3\text{ mUI/ml}$ (mujeres) y $2.9-17.0\text{ mUI/ml}$ (hombres), perfil tiroideo (T3 $0.86-1.87\text{ ng/ml}$, T4t $4.5-12.5\text{ }\mu\text{g/dl}$, T4i $0.8-2.0\text{ ng/dl}$, TSH $0.3-5.0\text{ }\mu\text{UI/ml}$) y cortisol sérico matutino ($5.0-25.0\text{ }\mu\text{g/dl}$) dentro de parámetros normales

La valoración psicológica reportó tras la terapia individual o de grupo evolución buena en 7 casos y regular en 3 casos

En el Grupo B se observó índice de SCORAD con disminución a 24 puntos, con un rango que osciló entre 14 y 26 puntos

A nivel de laboratorio el perfil inmunológico reportó leucocitos totales $14212 \pm 4932\text{mm}^3$, linfocitos $4611 \pm 2816\text{mm}^3$, eosinófilos $2695 \pm 1326\text{mm}^3$, LcB $831.62 \pm 527.99\text{mm}^3$, LcT $2865.14 \pm 2034.67\text{mm}^3$, NK $516.71 \pm 685.63\text{mm}^3$, Lc activados $241.28 \pm 274.93\text{mm}^3$, CD4 $1091.28 \pm 791.52\text{mm}^3$, CD8 $1448.14 \pm 1374.19\text{mm}^3$, relación CD4/CD8 0.73 , PMN con expresión de CD95 y MBP

1842 \pm 1062 43mm³, MBP 694 8 \pm 831 45mm³, expresión de CD95 y fosfatidil serina en linfocitos 2472 \pm 2159 32mm³, IgE sérica en 1973 6 UI/ml El perfil hormonal con prolactina 3 2-25 3 mUI/ml (mujeres) y 2 9-17 0 mUI/ml (hombres), perfil tiroideo (T3 0 86-1 87 ng/ml, T4t 4 5-12 5 μ g/dl, T4l 0 8-2 0 ng/dl, TSH 0 3-5 0 μ UI/ml) y cortisol sérico matutino (5 0-25 0 μ g/dl) dentro de parámetros normales

En el grupo A se observó aumento de apoptosis en eosinófilos y plaquetas, disminución de la necrosis de neutrofilos, así como discreta elevación de linfocitos T CD8 no siendo estadísticamente significativo En la evaluación psicológica inicial se observó el curso de depresión menor y ansiedad en todos los casos, disminuyendo tras el tratamiento

En el grupo B hubo aumento de la apoptosis de eosinófilos y plaquetas, disminución de necrosis de neutrofilos en menor proporción que en grupo B Estos parámetros se observaron a partir de los 3 meses de tratamiento En la evaluación psicológica se observó el curso de depresión menor y ansiedad en todos los casos no modificada tras el término de tratamiento

En el grupo C las determinaciones fueron normales

DISCUSION:

Después de un análisis comparativo entre el grupo testigo y los dos grupos de pacientes, se observó que los niveles de leucocitos, linfocitos y eosinófilos fueron elevados en los grupos A y B, lo que se explica dado que ambos recibieron FT como tratamiento, se tiene referencia en la bibliografía que éste ejerce aumento de estas células, principalmente en la población linfocida. Por otro lado, los niveles de eosinófilos se mantuvieron elevados en ambos grupos, pero es de llamar la atención que este aumento fue ligeramente mayor en el grupo de pacientes que no recibió apoyo psicológico, aún cuando se esperaba que los niveles de éstas células disminuyeran de acuerdo a los datos reportados en la literatura. Se observó que en la mayoría de los pacientes presentaron variaciones en los niveles de los eosinófilos y en ocasiones de los de linfocitos, que se relacionan con las recaídas y con los cambios emocionales de los pacientes.

Las poblaciones de linfocitos Tc, B NK, subpoblaciones de T CD4 y CD8 antes y después del tratamiento, se encontraron aumentados, respecto al grupo testigo (parámetros normales), sin embargo en el grupo A la elevación fue más evidente que en el grupo B, en el que solo aumentaron los linfocitos B y NK. Estos resultados fueron obtenidos aproximadamente tres meses después de haber iniciado el tratamiento, sin embargo reportes de otros investigadores indican que estas poblaciones celulares empiezan a estabilizarse después de seis meses de tratamiento con FT (3,14,15 16). Otro dato que es interesante resaltar son los niveles de los linfocitos T CD4 y CD8, los primeros se esperan que aumenten debido a el efecto cooperador que desempeñan en este padecimiento, sin embargo los niveles de los linfocitos T CD8, también aumentan (18) observando franco desplazamiento de la relación hacia linfocitos T CD8. Con ello y ante el reporte bibliográfico de elevación de T CD8 en padecimientos alérgicos, no se conoce todavía que papel tengan en los mecanismos de regulación inmunológicos (18). En la población de eosinófilos se presentó elevación de la expresión de CD95 y MBP simultáneamente, mismo que se observó de manera notoria después del tratamiento, en grupos A y B, aunque más evidente en este último grupo, estos datos se correlacionan con los resultados obtenidos en los niveles de eosinófilos. Los resultados obtenidos después de medir los niveles de células en apoptosis y en necrosis, mediante la técnica de Anexina-FITC -Yoduro de propidio, fueron los siguientes. Las células que expresaron la fosfatidil serina extramembranal, se encontraron en mayor proporción en los linfocitos de los pacientes desde antes del tratamiento, en ambos grupos. Por otro lado, hubo elevación de los niveles de células en necrosis, antes y después del tratamiento. Las plaquetas en apoptosis y en necrosis disminuyen notablemente después el tratamiento en grupos A y B.

Debido a la permanencia de los linfocitos en los sitios de la reacción con el alérgeno, en la fase tardía de la enfermedad alérgica, era de esperarse que los niveles de los linfocitos en apoptosis estuvieran disminuidos, sin embargo, al aplicar la técnica que mide la expresión de fosfatidil serina extramembranal (apoptosis) éstos niveles se elevaron respecto al grupo testigo observándose más fehacientemente después del tratamiento. Estos resultados no apoyan lo

anteriormente planteado ni lo reportado en la literatura, probablemente al aplicar otra técnica como la de TUNEL, que mide DNA fragmentado, los resultados coincidirían con los reportes en la literatura (19,20) En lo que respecta a las plaquetas el aumento encontrado en apoptosis, indicaría la muerte de estas y la disminución en su participación en los procesos de coagulación y los que intervengan En la expresión del receptor que induce apoptosis, el CD95 y la correlación con la expresión extramembranal de la fosfatidil serina, se encontró en los linfocitos de los pacientes que aumentan la expresión de ambas moléculas , tanto antes como después del tratamiento, en ambos grupos, comparando con el grupo testigo Estos datos se correlacionan con el aumento en la expresión de linfocitos en apoptosis

Los resultados encontrados, demuestran en la mayoría de los parametros medidos, niveles muy parecidos en grupo A y B de pacientes después del tratamiento con FT, pero en algunos de éstos las mediciones son mas notorias en el grupo A (apoyo psicológico)

En la presente estudio se analizaron algunos de los conocimientos actuales sobre la interacción del los sistemas inmune, nervioso y endocrino, moléculas que median su interaccion y evidencia de su implicación organica y fisiopatológica en la expresión de varias enfermedades Demostramos como algunas alteraciones inducidas por cambios en la conducta o estrés psicológico pueden alterar el comportamiento inmunológico y clínico en enfermedades como la DA El escepticismo inicial que caracterizó a estos conceptos ha sido disipado por la demostración de que los sistemas inmune y neuroendocrino comparten receptores, citocinas, hormonas peptídicas y neurotransmisores como medios moleculares de comunicacion

En los últimos años ha aumentado la incidencia de DA y dado que su patogenia y los mecanismos inmunológicos que la regulan no son totalmente conocidos, actualmente se carece de una terapéutica eficaz para su control en casos de severidad, por lo que es importante el control de los mecanismos que regulan la estimulación o supresion del sistema neuroendocrino a fin de lograr también el control de la respuesta inmune y con ello el éxito del tratamiento Este fue el fundamento de nuestro trabajo mismo que consistió en demostrar que el tratamiento conjunto con inmunomodulador y apoyo psicológico en la DA moderada y severa, mejora la evolución clínica e inmunológica de esta enfermedad, mediante un programa de apoyo psicosocial basado en la Psiconeurología, disciplina tomada como herramienta en el tratamiento integral de la DA moderada y severa, observando correlacion clínica en cuanto al grado de mejoría de la enfermedad con respecto a la mejoría de ansiedad y depresión en los pacientes estudiados

CONCLUSIONES:

Es indiscutible que la respuesta inmune afecta funcionalmente al sistema neuroendocrino (neuroinmunomodulación) y viceversa, por lo tanto, las interacciones entre los sistemas inmune y neuroendocrino son bidireccionales, lo cual ocurre a través de la inervación directa de compartimentos linfoides, en forma paracrina a través de la liberación de mediadores por los nervios situados próximos a las células del sistema inmune (o viceversa) y por la acción endocrina de diversas hormonas y citocinas

El objetivo fundamental de esta interrelación, es mantener un microambiente idóneo para conservar la homeostasis, basándose en la existencia de mediadores y receptores con homología estructural y funcional similar que les permiten tales efectos ✓

BIBLIOGRAFIA

- 1 Leung D Pathogenesis of atopic dermatitis *J Allergy Clin Immunol* 1999, 104 S99-108
- 2 Akdis C Immune regulation in atopic dermatitis *Curr Op Immunol* 2000, 12 (64), 641-646
- 3 Sosa V Tratamiento comparativo entre talidomida y Factor de Transferencia en dermatitis atópica severa *Rev Alerg Mex* 2001, 51 (1) 45-53
- 4 Aguirre L , Sotelo J Sistemaz Neuroinmunoendocrino Series del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velazco Suárez 1997
- 5 Singh A et al Differential hypothalamus-pituitary-adrenal axis reactivity to psychological and physical stress *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84 1944-48
- 6 Buske K et al Altered Responsiveness of the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis and the Sympathetic Adrenomedullary System to Stress in Patients with Atopic Dermatitis *Clin Endocrinol Metab* 2002,87 (9) 4245-5
- 7 Elenkov I et al Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease *Trends Endocrinol Metab* 1999, 10 359-68
- 8 Chrousos G et al Stress, chronic inflammation, and emotional and physical well-being concurrent effects and chronic sequelae *J Allergy Clin Immunol* 2000, 106 S275-S291
- 9 Hanifin J , Rajka G Diagnostic features of atopic dermatitis *Acta Derm Venereol* 1980, 92 S44-47
- 10 European Task Force on Dermatitis Atopic Severity escoring of atopic dermatitis The SCORAD Index *Dermatology* 1993, 186 (1) 23-31
- 11 Charman C et al Outcomes measures of disease severity in atopic eczema *Archives of Dermatology* 2000, 136 (6) 763-69
- 12 Leung D Atopic dermatitis New insights and opportunities for therapeutic intervention *J Allergy Clin Immunol* 2000, 105 (5) 860-66
- 13 Estrada S El Factor de Treansferencia como agente terapéutico Temas de inmunofarmacología Los estimulantes IPN México 1993, 19-37
- 14 Kirckpatrick C Transfer Factor *J Allergy Clin Immunol* 1993, 81(5) 803-13

- 15 Navarro C Factor de Transferencia en dermatitis atópica moderada y severa Rev Alerg Mex 1999, 43 (5). 116-23
- 16 Cordero M Seguridad y eficacia en el tratamiento de la dermatitis atópica severa con ciclosporina A y Factor de Transferencia Rev Alerg Mex 1999, 46 (2) 49-60
- 17 Ehlers A Treatment of atopic dermatitis A comparison of psychological and dermatological approaches to relapse prevention 1995, J Consult Clin Psychol 63 624-35
- 18 Grewe M et al A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis Immunol Today 1998, 19 359-61
- 19 Vermes I A novel assay for apoptosis Flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on early apoptotic cell using fluorescein labeled annexin J Immunol Methods 1995, 184 39-51
- 20 Nicoletti I A rapid and simple method for measuring thymocyte apoptosis by propidium iodide staining and flow cytometry J Immunol Methods 1991, 139 271-7916
- 21 Fernández B Evaluación psiconeurológica en psicodiagnóstico Tomo 2, Universidad Nacional de Educación a Distancia, Madrid España 1983, 975- 1021
- 22 Nuñez F Aplicaciones del MPPI a la Psicopatología, México 1994, Manual Moderno
- 23 Test Gestáltico vasomotor de Bender
- 24 Test proyectivo de Machover

ANEXO 1

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE DA DE ACUERDO A LOS CRITERIOS PROPUESTOS POR HANNIFIN Y RAJKA

Los criterios mayores son

- Prurito
- Topografía típica
- *Morfología típica*
- Cronicidad
- Recurrencia del padecimiento
- Antecedentes familiares y/o personales de atopia

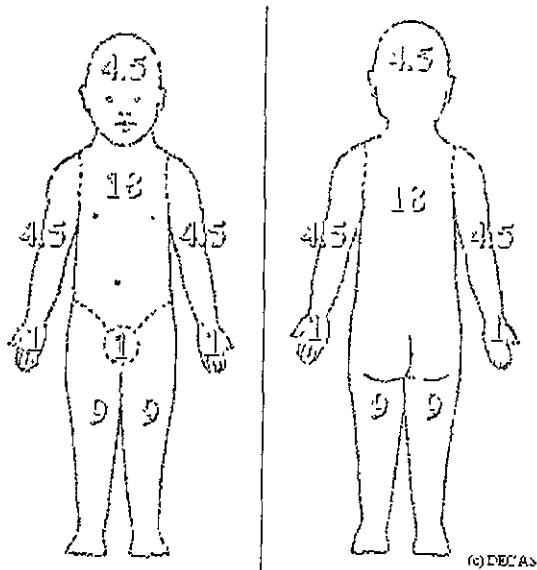
Los criterios menores son

- Xerosis
- Hiperlinealidad palmo-plantar
- Queratosis pilar
- Palidez facial
- Oscurecimiento periorbitario (ojeras)
- Pliegue de Dennie Morgan
- Dermatitis inespecíficas de manos y pies
- Infecciones cutáneas repetidas
- Conjuntivitis
- Rinitis
- Queratono
- Catarata subcapsular
- Ictiosis

ANEXO 2

SCORAD

La regla de los 9 en adultos y niños mayores de 2 años



Grado de intensidad/severidad

- Eritema fase 1 / fase 2 / fase 3
- Edema/papulación fase 1 / fase 2 / fase 3
- Eczema/descamación fase 1 / fase 2 / fase 3
- Escoriación fase 1 / fase 2 / fase 3
- Liquenificación fase 1 / fase 2 / fase 3

Cálculo

- $A = \text{Extensión lesión} / 100$
- $B = \text{intensidad (severidad) lesión} / 18$
- $C = \text{Síntomas} / 20$

INDICE SCORAD: $A/5 + 7 B/2 + C$

La intensidad representa 60%, extensión de la lesión 20% y síntomas 20%.
Síntomas representativos 3 días previos a evaluación (prurito, insomnio graduado de 0 a 10)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANEXO 3

EVALUACION PSICONEUROLOGICA

MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory)

Se proporciona un cuestionario en el que se realizan preguntas sobre la presencia o ausencia de sentimientos, pensamientos, experiencias según el formato verdadero/falso. Consta de más de 500 ítems y evalúa los siguientes factores: 1) Hipocondría (Hs), 2) Depresión (D), 3) Histeria (Hy), 4) Desviación psicopática (Pd), 5) Masculinidad-Feminidad (Mf), 6) Paranoia (Pa), 7) Psicastenia (Pt), 8) Esquizofrenia (Sc), 9) Manía (Ma), 10) Introversión Social (Si). Presenta también cuatro escalas de corrección: Interrogantes (?), Fiabilidad (F), Sinceridad (L) y Factor K de corrección. Ofrece información sobre el estilo de respuesta del individuo evaluado. El test puede dar los siguientes perfiles básicos: Psicótico, Neurótico y Trastorno de personalidad. Su corrección es compleja y requiere experiencia, ya que los resultados de las escalas deben interpretarse en relación al perfil global.

Test Gestáltico Visomotor de Laureta Bender

El material se compone de nueve tarjetas en las que están impresas una serie de dibujos sencillos, se van presentando una a una al sujeto, solicitándole que las copie de la forma más exacta posible. Este test ha demostrado su eficacia relativa en la discriminación entre pacientes neurológicos y psiquiátricos.

Test del Dibujo de la Figura Humana (Machover)

Se pide al sujeto (que también puede ser un niño) que dibuje una persona y posteriormente se le pregunta sobre diversas características de la misma (edad, inteligencia, problemas, sexo, virtudes, defectos). Ofrece, tras la valoración del dibujo y de las respuestas, información sobre imagen corporal, identificación sexual, autoconcepto, imágenes parentales.

NIVELES DE LEUCOCITOS, LINFOCITOS Y EOSINOFILOS EN PACIENTES CON DA

Pacientes	Leucocitos mm ³	Linfocitos %	Linfocitos mm ³	Eosinófilos %	Eosinófilos mm ³
Testigos	8705 +1542 6	53 33 + 7 34	4606 + 849 8	me 3	me 259
Antes	8988 +2607 13	36 66 +16 85	3081	13 2 + 9 64	1178
Después C/Tx Psic	15723 + 7558	34 38 +14 38	5607 + 4202	15 92 + 10 58	2265 + 1957
Después S/Tx Psic	14212 +4932	28 62 + 15 25	4611 + 2816	18 + 5 07	2695 + 1326

POBLACIONES DE LINFOCITOS, Lc T ACTIVADOS EN PACIENTES CON DA

Pacientes	Lc B %	Lc B mm ³	LcT %	Lc T mm ³	NK %	NK mm ³	Lc Act%	Lc Act mm ³
Testigos	12 04 +4 02	181 7 ± 59 3	65 3 +6 39	1003 +261	12 9 ± 3 8	195 7 +72 5	4 03 +1 85	51 8 +11 8
Antes	14 72 +7 89	456 4	62 16 +15 89	1961	7 93 +9 64	246 4	12 17 +7 64	361
Después C/Tx Psic	12 87 +4 95	774 30 +743 62	66 18 +11 02	3820 92 +3224 90	8 78 +6 42	468 23 +481 16	10 66 +7 24	587 61 +602 10
Después S/Tx Psic	19 40 +4 58	831 62 +527 99	67 62 +10 31	2865 14 +2034 67	9 44 +10 31	516 71 +685 63	5 81 +4 94	241 28 +274 93

SUBPOBLACIONES DE Lc T Y RELACION CD4/ CD8

Pacientes	CD4 %	CD4 mm ³	CD8 %	CD8 mm ³	Relación CD4/CD8 %
Testigos	34 97 + 0 83	462 7 +175	29 8 + 2 2	443 1 +142	1 53
Antes	28 + 7 55	1178	38 64 + 8 39	1282	0 065
Después C/Tx Psic	27 29 + 9 70	1545 84 + 1261 45	37 37 + 8 08	2110 46 + 1764 65	0 72
Después S/Tx Psic	25 52 + 8 04	1091 28 + 791 52	34 55 + 12 62	1448 14 + 1374 19	0 73

PMN QUE EXPRESAN CD95 + MBP EN PACIENTES CON DA

Pacientes	CD95 MBP %	CD95 MBP mm ³	MBP %	MBP mm ³
Testigos	Me 77 9	220 +160	0	0
Antes	26 72 +27 68	321 +300 99	35 59 +40 12	349 77 +593 16
Después C/Tx Psic	31 64 +34 46	696 81 +1232 55	29 23 +43 85	899 5 +1444 24
Después S/Tx Psic	79 02 +18 16	1842 +1062 43	20 +18 42	694 8 + 831 45

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

**LINFOCITOS Y PLAQUETAS EN APOPTOSIS Y NECROSIS DE PACIENTES
CON DA**

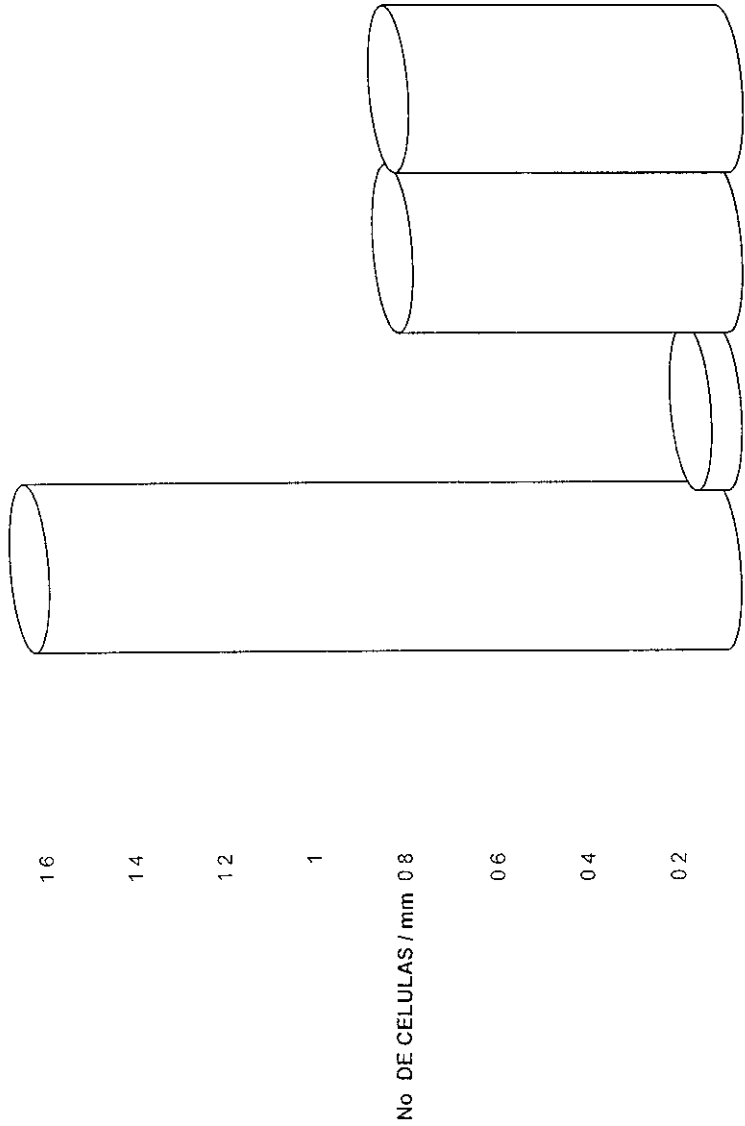
Pacientes	Linfocitos apoptosis %	Linfocitos apoptosis mm ³	Linfocitos necrosis %	Linfocitos necrosis mm ³
Testigos	34 75 +20 97	697 + 502	3 82 +3 98	81 +98
Antes	22 59 +30 45	773 5	56 35 +43 47	1439
Después C/Tx Psic	25 07 +17 97	1078 +366 28	44 81 +21 72	1078 +366 28

**EXPRESION DE CD95 Y FOSFATIDILSERINA EN LINFOCITOS DE
PACIENTES CON DA**

Pacientes	Linfocitos CD95 Anexina %	Linfocitos CD95 Anexina mm ³
Testigos	22 82 ± 26	481 ± 574
Antes	54 84 + 37 56	657 8
Después C/Tx Psic	65 08 + 33 66	1670 83 + 1745 92
Después S/Tx Psic	61 42 + 52 02	2472 + 2159 32

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

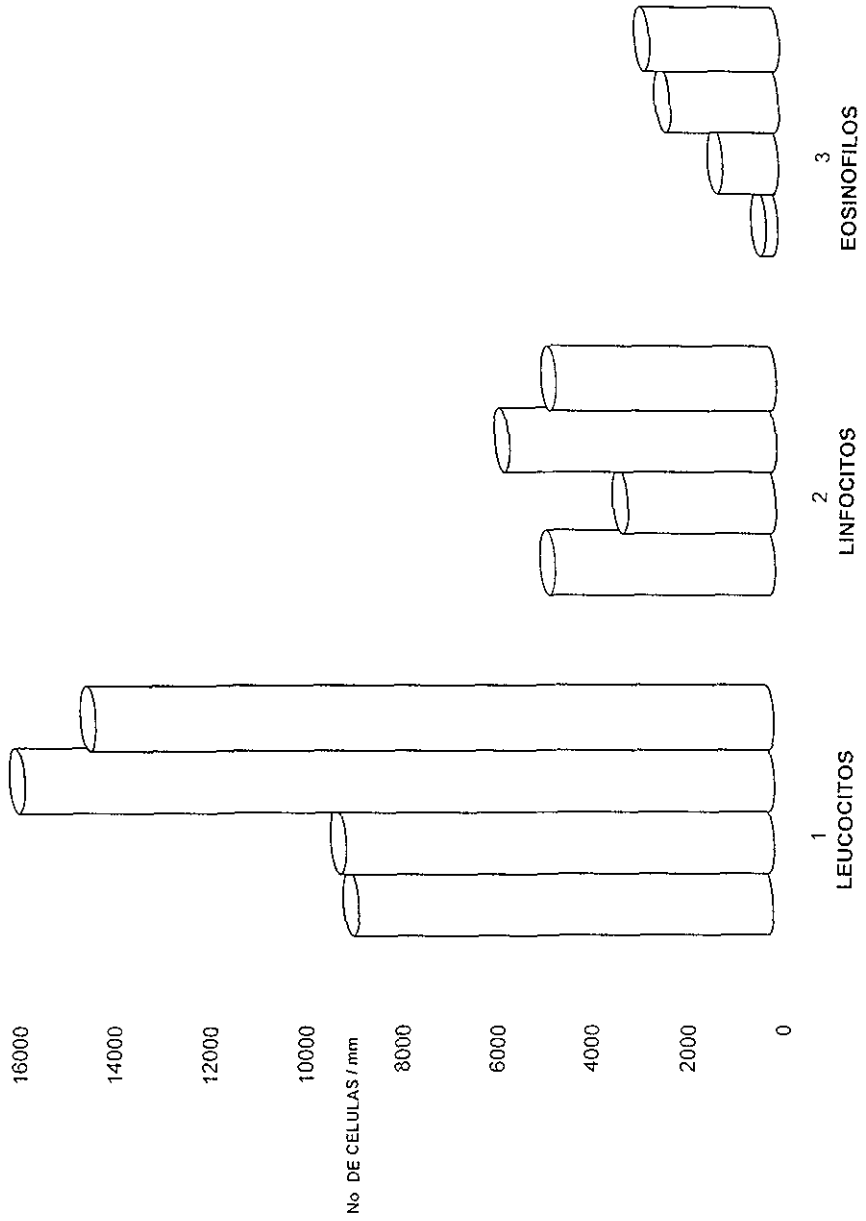
RELACION COOPERACION / CITOTOXICIDAD



- TESTIGOS
- ANTES
- DESPUES C/IX PSIC
- DESPUES S/IX PSIC

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

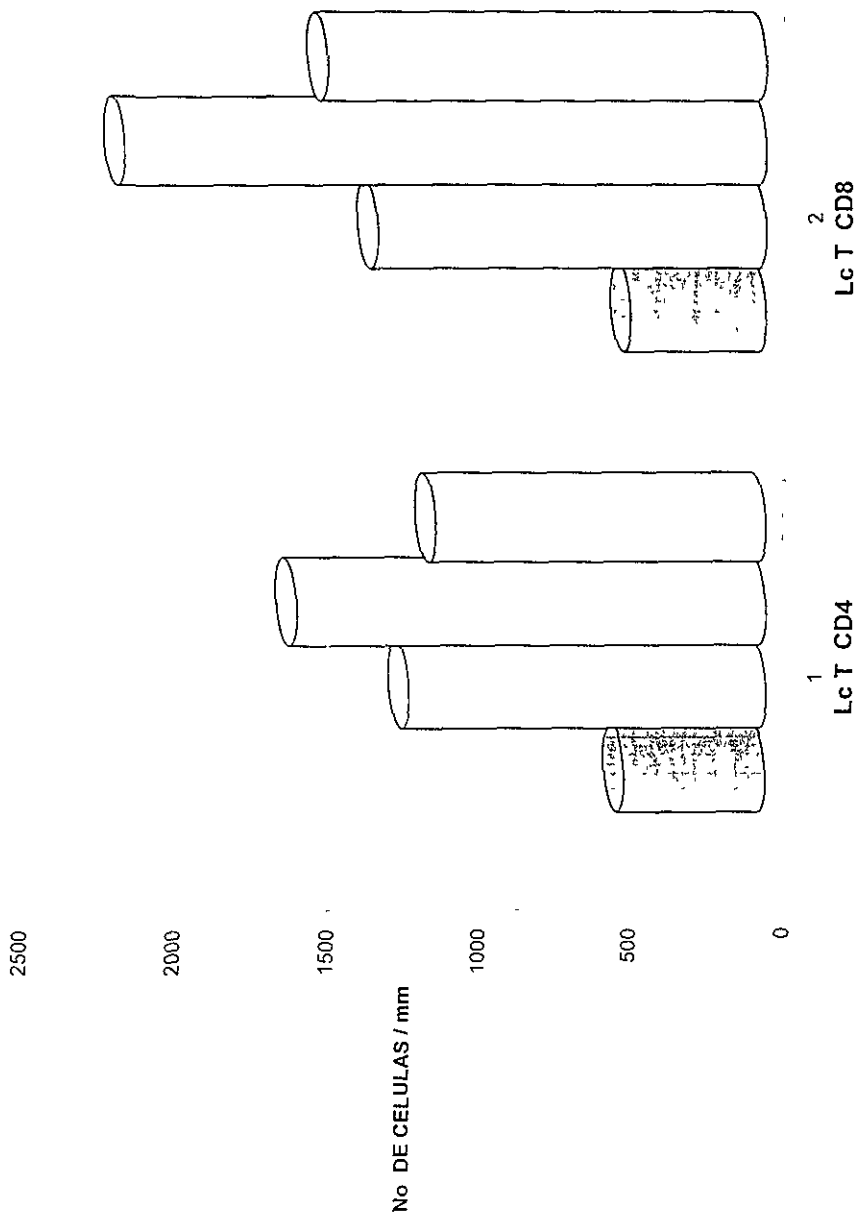
NIVELES DE LEUCOCITOS , LINFOCITOS Y EOSINOFILOS EN PACIENTES CON D.A.



- TESTIGOS
- ANTES
- DESPUES C/TX PSIC
- DESPUES S/TX PSIC

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

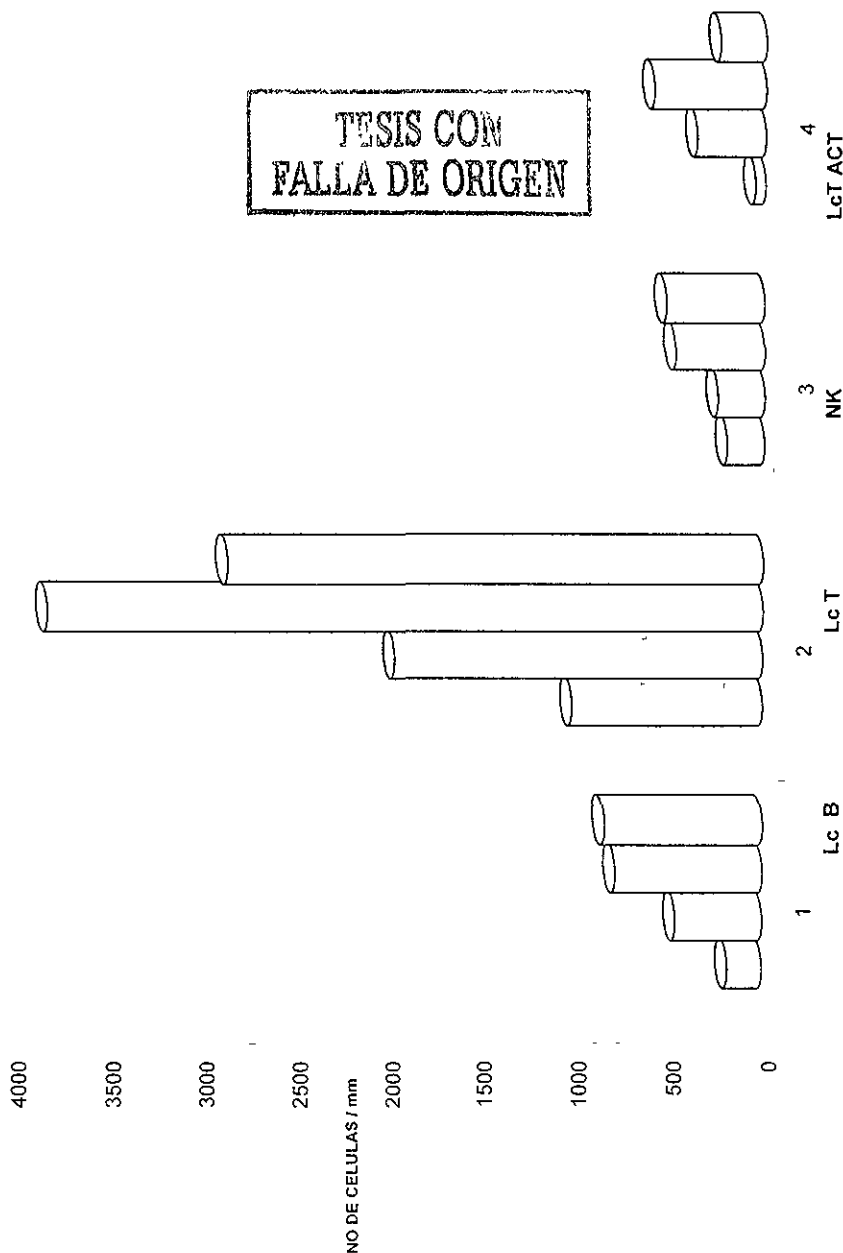
SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS T CD4 CD8



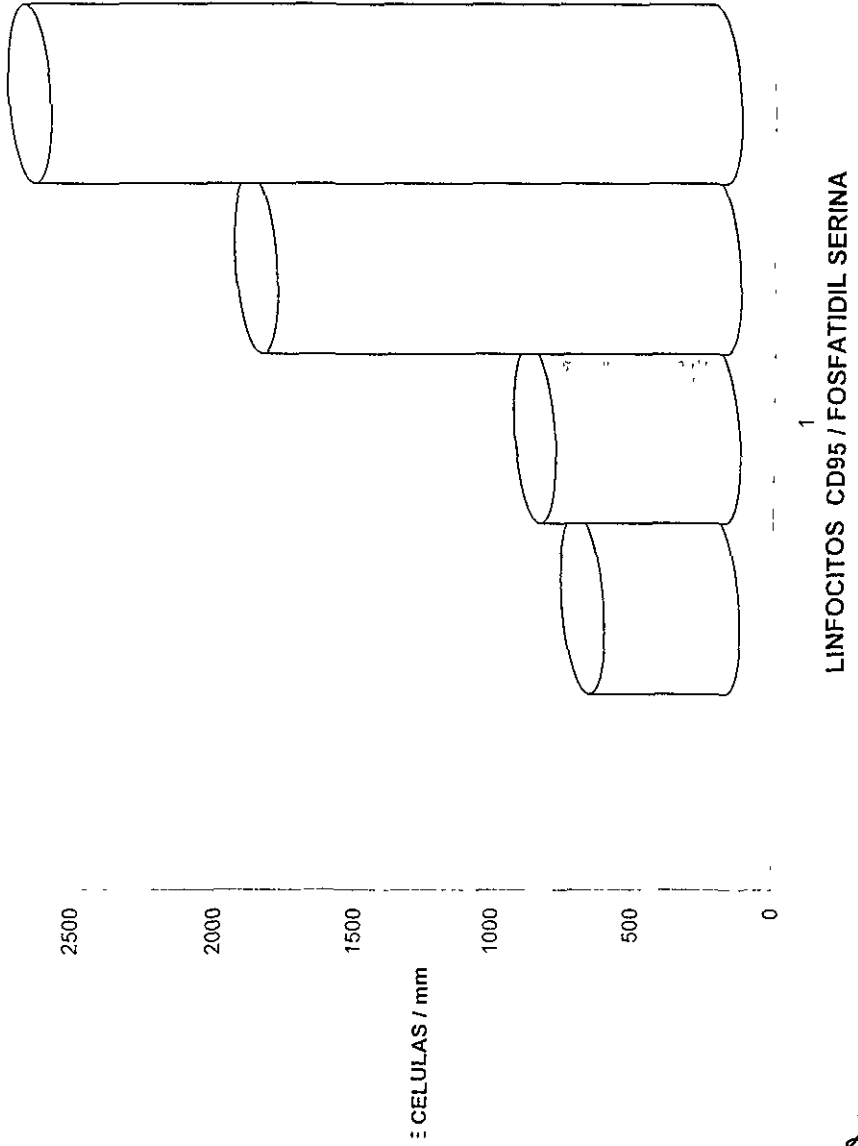
□ TESTIGOS
□ ANTES
□ DESPUES C/TX PSIC
□ DESPUES S/TX PSIC

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

POBLACIONES DE LINFOCITOS, NK Y LINFOCITOS T ACTIVADOS EN PACIENTES CON D.A.



EXPRESION DE CD95 Y FOSFATIDIL SERINA EN LINFOCITOS DE PACIENTES CON D.A.



- TESTIGOS
- ANTES
- DESPUES C/TX PSIC
- DESPUES S/TX PSIC

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

PMN QUE EXPRESAN CD95 + MBP EN PACIENTES CON D.A.

