

11220



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

MEDIADORES INFLAMATORIOS EN PACIENTES CON
DERMATITIS ATOPICA POSTERIOR AL TRATAMIENTO
CON FACTOR DE TRANSFERENCIA

TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PRESENTA LA
DRA. TERESITA TIZNADO OROZCO
PARA OBTENER EL DIPLOMADO DE
ESPECIALIDAD DE ALERGIAS E INMUNOLOGIA
C L I N I C A

ASESOR DE TESIS: MODESTO OREA SOLANO



ISSSTE

MEXICO, D. F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Teresita Tiznado

Orzco

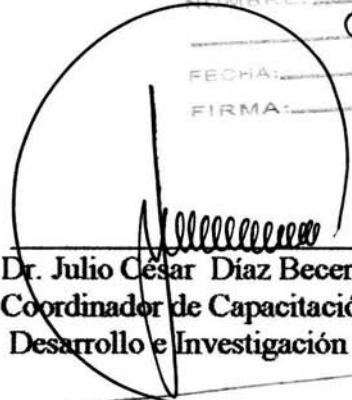
FECHA: 1 de Marzo

FIRMA: 

I. S. S. S. T. E.
HOSPITAL REGIONAL
LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS

★ OCT. 30 2003 ★

COORDINACION DE CAPACITACION
DESARROLLO E INVESTIGACION


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



Dra. Hilda Rodríguez Ortiz
Jefe de Investigación



Dr. Luis Alcázar Álvarez
Jefe de Enseñanza.

I. S. S. S. T. E.
HOSPITAL REGIONAL
LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS

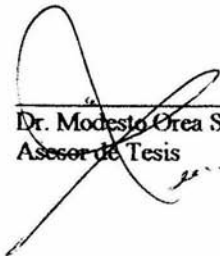
✿ OCT. 29 2003 ✿

JEFATURA DE
INVESTIGACION



ENTRADA
31 OCT. 2003
Subdirección de
Enseñanza e
Investigación



Dr. Modesto Orea Solano
Profesor titular



Dr. Modesto Orea Solano
Asesor de Tesis



Dr. Javier Gómez Vera
Vocal de Investigación

ÍNDICE

1. Resumen.....	1-2
2. Introducción	3-4
3. Objetivo.....	5
4. Metodología.....	5- 6
5. Resultados.....	7-8
6. Discusión.....	9- 10
7. Conclusiones	11
8. Cuadros.....	11-16
9. Gráficas.....	17
10. Bibliografía	18-19

MEDIADORES INFLAMATORIOS EN PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPICA POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON FACTOR DE TRANSFERENCIA.

Resumen:

La dermatitis atópica (DA) es una patología inflamatoria de la piel que se asocia a niveles elevados de IgE, eosinofilia, alteración en linfocitos T.

Objetivo: Determinar si el tratamiento de la DA moderada con factor de transferencia (FT) disminuye células inflamatorias en sangre periférica.

Material y métodos. Seleccionamos 20 pacientes quienes cumplieron con los criterios diagnósticos de Hanifin y Rajka para DA en estadio moderado con un rango de edad de 5 a 45 años, se excluyeron pacientes con uso de esteroide, antihistamínicos, FT, o derivados del FK506, un mes previo al estudio, formamos tres grupos: grupo A: pacientes con DA manejados con FT en el esquema siguiente; una unidad al día, durante 5 días, 2 unidades por semana, 1 unidad por semana, 1 unidad cada 15 días y una unidad al mes. Grupo B: 10 pacientes con DA y quienes recibieron tratamiento convencional (hidroxicina 10 mg. c 24hrs) y el grupo C sujetos sanos sin antecedentes de atopia. A los pacientes se les realizó determinación basal y final de IgE, eosinófilos en sangre periférica, CPS, y subpoblación de linfocitos por Citometría de flujo. El periodo de estudio fue de 10 semanas.

Resultados: los niveles finales de IgE disminuyeron con respecto al valor inicial. En el grupo A hubo incremento de neutrofilos y leucocitos, posterior al tratamiento, sin embargo no fue significativo ($yP=0.46$), los eosinófilos

disminuyeron de forma significativa $P=0.01$, y al comparar el grupo A con el C el valor de $P= 0.035$.

Conclusiones. En la DA manejada con FT se produce un descenso en el nivel de IgE y eosinofilia periférica, posterior a un periodo de tratamiento de 10 semanas

INTRODUCCION

La dermatitis atópica (DA) es una patología inflamatoria de la piel cuya etiología no se conoce claramente pero se asocia a niveles elevados de IgE, eosinofilia sérica y/o tisular⁽¹⁻³⁾. Se han demostrado varias anomalías en las células de sangre periférica de pacientes con dermatitis atópica, estas alteraciones reflejan los cambios en la piel atópica. Dentro de estas anomalías se encuentran niveles elevados de IgE, eosinofilia, activación crónica de macrófagos (incremento en la secreción de factor estimulante de colonias de granulocito- monocito, interleucinas 4 y 5, secretadas por los linfocitos Th2), disminución en la producción de INF gamma producido por los linfocitos Th) e incremento en la liberación de histamina por los basófilos.

La elevación de la IgE y la eosinofilia muestran la alteración existente en la producción de Interleucinas por los linfocitos Th2. En los últimos años la importancia del eosinófilo, y de citocinas pro-inflamatorias en la enfermedad es claro, ya que al liberar sus gránulos proteicos (proteína catiónica, proteína básica mayor, etc.), se produce daño directo en los tejidos complicando con ello la inflamación y contribuyendo a la cronicidad de la enfermedad, además la liberación de las proteínas eosinofílicas se correlaciona actualmente con la actividad de la enfermedad. Al ser una enfermedad de etiología compleja en el tratamiento de la enfermedad se han probado varias terapéuticas⁶ como humectar e hidratar la piel, evitar el alérgeno implicado y tratamiento con esteroides, que pese a su eficacia clínica por sus efectos colaterales tras un

tratamiento prolongado limitan su uso; otros fármacos empleados son: antihistamínicos, ansiolíticos, fototerapia, inmunosupresores e inmunomoduladores. Dentro de estos últimos encontramos el factor de transferencia (FT) que es un producto derivado de los glóbulos blancos de la sangre^{18, 19,20}. Dentro de los mecanismos de acción de este inmunomodulador se encuentra la capacidad de "desbloquear" a los linfocitos T responsables de la inmunidad celular, pero también tiene un claro efecto modulador en enfermos alérgicos al virar la respuesta TH2 a Th1, (se ha demostrado en estudios clínicos de pacientes asmáticos o con dermatitis atópica la disminución del nivel de IgE en pacientes alérgicos⁹. El FT tiene un efecto extraordinario sobre la (respuesta inmune celular tardía) de un sujeto ya que es capaz de transferir una respuesta inmune de una persona a otra sin tener que transferir células sino solamente este extracto. Otra gran ventaja de este producto es que su aplicación carece de efectos colaterales indeseables o efectos secundarios tóxicos. Si bien, con estudios anteriores se ha comprobado mejoría en la DA con FT, nosotros realizamos este estudio para conocer el efecto del FT sobre algunos mediadores inflamatorios (celulares)¹¹, El uso del FT en el tratamiento de la dermatitis atópica en nuestro hospital Lic. Adolfo López Mateos (ISSSTE) es amplio, comprobándose una eficacia clínica en los pacientes^{7, 8, 14}.

OBJETIVO

Determinar si el tratamiento de la dermatitis atópica moderada con factor de transferencia disminuye células inflamatorias en sangre periférica.

MATERIAL Y METODOS.

El diseño del estudio fue experimental, longitudinal, prospectivo comparativo, y abierto. Incluimos 20 pacientes con diagnóstico de DA en estadio moderada, (5 hombres y 15 mujeres) en un rango de edad de 4 a 45 años (promedio 16.7) seleccionados de la consulta externa del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos entre noviembre 2002 a abril del 2003. Quienes cumplieran los siguientes criterios de inclusión: 1.- diagnóstico clínico de dermatitis atópica de acuerdo a los criterios modificados de Hanifin y Rajka³ 2. Estadio moderado de la enfermedad, (el grado de severidad se valoro con el índice de SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis Index) sugerido por el European Task Force in Dermatitis Atopic en1993. Los criterios de exclusión fueron los siguientes:1) pacientes en estadio leve o severo, 2) en tratamiento inmunosupresor, inmunomodulador, uso de antihistamínico, esteroide tópico o sistémico, FK506 o sus derivados, 3) pacientes en los cuales coexistiera alguna enfermedad crónica degenerativa, infecciosa, dermatológica concomitante. Además incluimos un grupo control de 10 sujetos sanos con características similares al grupo problema, sin historia

personal o familiar de atopía. La población en estudio se asignó al azar en dos grupos: **grupo A**: paciente con dermatitis atópica a quienes se les administró factor de transferencia en el siguiente esquema; una unidad diario por 5 días, dos unidades por semana, una unidad por semana, una unidad cada 15 días y finalmente una unidad por mes. **Grupo B**: pacientes con dermatitis atópica tratados solo con hidroxicina 10 mg c/ 24hrs (en menores de 12 años 5 mg c/ 24hrs). El **grupo C** se formó con sujetos sanos. Cada grupo estuvo formado por 10 pacientes, el periodo de estudio fue de 10 semanas, se tomaron coproparasitoscopia en serie de 3, muestras sanguíneas para determinar: 1) eosinofilia periférica, 2) IgE, 3) subpoblación de linfocitos, (CD4, CD8, CD19, CD56). A cada paciente se les tomó 10ml de sangre al inicio del estudio y 10 mL al finalizar la semana 10 de tratamiento, la muestra sanguínea se analizó por medio de un Citómetro de flujo, instrumento analítico con el que se puede analizar una suspensión celular y obtener varias determinaciones de manera simultánea. El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico ANOVA así como análisis de varianza de Tukey. Se consideró estadísticamente significativa una $P < .05$.

RESULTADOS.

De los 30 pacientes incluidos, solo 29 completaron el periodo de estudio, en el grupo B una paciente se eliminó por presentar infección viral (varicela) en la semana 9 del estudio. Lo que podría modificar los resultados. Las características de la población en estudio se presentan en los cuadros I, II y III. Los niveles finales de IgE disminuyeron con respecto al valor inicial.

En los cuadros IV, V, Y VI se mostró el promedio de células en los tres grupos. En el Grupo A: Se encontró un incremento en los neutrofilos, leucocitos, posterior al tratamiento con factor de transferencia sin embargo este no fue estadísticamente significativo ($P = 0.863$) y ($P = 0.469$) respectivamente. En los monocitos la diferencia tampoco fue estadísticamente significativa, sin embargo en los eosinófilos disminuyeron tras el tratamiento con factor de transferencia, con una $P = 0.017$. Estadísticamente significativa. En los linfocitos totales, linfocitos T y linfocitos B no se encontró una $P > .05$, en los linfocitos T CD4 y CD8 sin diferencias significativas $P = 0.212$. CD56 y la relación CD4 y CD8 sin diferencia. Al comparar el grupo A con el grupo C solo se encontró diferencia significativa en los eosinófilos ($P = 0.007$), y en los linfocitos TCD4 $P = 0.035$

En el Grupo B. (cuadro IV), al comparar el resultado inicial con el resultado posterior al uso de antihistamínicos, no se encontró diferencia estadísticamente

significativa, para, leucocitos, neutrofilos, monocitos, linfocitos totales, LT, LB, CD56 y la relación CD4/CD8, $P > .8$ al comparar el grupo B con el C solo se encuentra diferencia significativa en los eosinófilos tanto basal como final $P = 0.004$.

Al comparar los resultados entre los tres grupos (A; B y C) se encontró diferencia significativa en el CD4 $P = 0.007$, eosinófilos $P = 0.018$, linfocitos B $P = <0.001$ el resto de las células no mostró diferencia significativa entre los 3 grupos.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se pudo observar lo que ya se ha demostrado en otras investigaciones, acerca de la elevación de eosinófilos en sangre periférica, IgE, ya en estudios previos se había demostrado la disminución en la IgE y eosinófilos tras el tratamiento con Factor de transferencia ^{12, 13, 21}, y en nuestro estudio se pudo demostrar disminución en el número de eosinófilos en sangre así como el nivel de IgE total, la diferencia es estadísticamente significativa tanto en el grupo con factor de transferencia y el grupo que recibió tratamiento antihistamínico, al comparar el valor de la toma inicial con la segunda toma sanguínea posterior a 10 semanas de tratamiento con factor de transferencia o antihistamínico, siendo ligeramente mayor en tras el uso del factor de transferencia. Nosotros encontramos un ligero incremento en los monocitos periféricos a diferencia de lo reportado por Cooper y cols, ¹⁶ quienes encontraron un incremento importante en la sangre de estos pacientes. las células CD8 y Linfocitos B están incrementados con disminución en los linfocitos TCD4, en nuestro estudio confirmamos estas alteraciones sanguíneas que si bien no son muy evidentes, si el estado general de activación incluyendo células B y células T activadas en sangre y posiblemente un secuestro de linfocitos TCD4 en piel. Nosotros al comparar los grupos de pacientes con dermatitis atópica con el control encontramos en incremento en los linfocitos B de los pacientes con dermatitis atópica siendo incluso mayor en los pacientes que recibían factor de transferencia. En cuanto a la eosinofilia basal de los pacientes con dermatitis atópica se encontró una disminución de

esta, tanto en el grupo con tratamiento convencional así como en el grupo que recibió factor de transferencia, sin embargo este decremento fue más sostenido en el grupo de paciente manejado con factor de transferencia. Leung y colaboradores⁹ reportan que las anomalías observadas en sangre periférica (eosinofilia, aumento de la IgE) de pacientes con Dermatitis atópica reflejan algunos de los cambios bioquímicos celulares que ocurren en la piel atópica. Diversos estudios con factor de transferencia en dermatitis atópica han demostrado disminución en el nivel de IgE así como de eosinófilos en sangre periférica, en este estudio se observa también un aumento en los linfocitos aunque este incremento no fue estadísticamente significativo. Además el hallazgo de encontrar elevado algunas células inflamatorias y por consecuencia de sus mediadores se ha permitido que estos últimos se empleen como marcadores de actividad de la enfermedad^{7, 14, 8}.

CONCLUSIONES.

Con nuestro estudio concluimos que el tratamiento de la dermatitis atópica con factor de transferencia se aprecia un descenso en el nivel de IgE y eosinofilia periférica, posterior a un periodo de tratamiento de 10 semanas. Nuevamente fue posible comprobar la eficacia clínica del factor de transferencia en esta enfermedad.

Cuadro I. PACIENTES CON DA Y FACTOR.

PACIENTE	Edad	Sexo	IgE i	IgE f	ESTADIO	Coproparasitoscópicos
1	17	M	1033.9	908	moderada	Negativo
2	19	F	475	450	moderada	Negativo
3	14	M	1100	1100	moderada	Negativo
4	8	F	3091	2901	moderado	Negativo
5	11		1345	1050	moderado	Negativo
6	42	F	960	1000	moderado	Negativo
7	46	F	1050	1114	moderado	Negativo
8	22	F	530	480	moderado	Negativo
9	17	M	780	711	moderado	Negativo
10	13	F	1640	1440	Moderado	Negativo

Cuadro II. GRUPO B. Pacientes con DA y antihistamínico

Paciente	Edad	Sexo	IgE i	IgE f	Estadio	Coproparasitoscópico
1	4	M	460	468	moderado	Negativo
2	18	F	275	258	Moderado	Negativo
3	22	F	943	1000	Moderado	Negativo
4	8	M	863	—	Moderado	Negativo
5	14	F	1850	1600	severo	Negativo
6	16	F	763	630	moderado	Negativo
7	5	F	645	600	Moderado	Negativo
8	12	F	550	300	Moderado	Negativo
9	4	F	1050	774	Moderado	Negativo
10	10	F	496	345	Moderado	Negativo

Cuadro III. Grupo C. Control sano

SANOS	Edad	Sexo	IgE i	CPS	SALUD	Coproparasitoscopia	PCR
1	M	5	138	neg	sano	Negativo	normal
2	F	29	80	neg	sano	Negativo	normal
3	F	19	120	neg	sano	Negativo	normal
4	M	20	65	neg	sano	Negativo	normal
5	F	23	83	neg	sano	Negativo	normal
6	M	31	59	neg	sano	Negativo	normal
7	F	27	146	neg	sano	Negativo	normal
8	F	18	110	neg	sano	Negativo	normal
9	F	30	79	neg	sano	Negativo	normal
10	f	40	63	neg	sano	Negativo	normal

Cuadro IV. GRUPO A. PROMEDIO DE CÉLULAS

Leucocitos I	6860	Linfocitos B I	569.28
Leucocitos F	8910	Linfocitos B F	542.14
Neutrofilos I	2545.6	CD4 I	1117.77
Neutrofilos F	3362.3	CD4 F	1248.1
Monocitos I	205.1	CD8 I	865
Monocitos F	158.5	CD8 F	1499.5
Eosinófilos I	225.1	Nk I	484.712
Eosinófilos F	176.6	Nk F	680.86
Linfocitos I	6468.9		
Linfocito F	3547.95	CD4/ CD8 I	1.48
Linfocitos T I	2259.46	CD4/CD8 F	1.45
Linfocitos T F	1198.173		

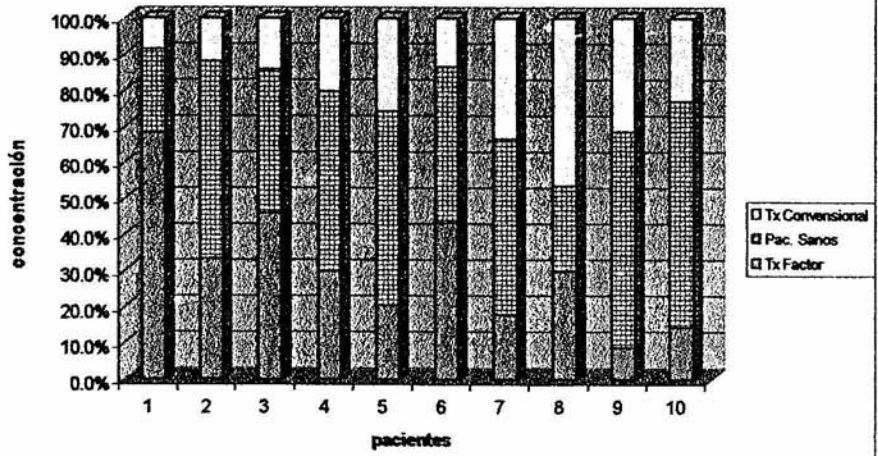
Cuadro V. GRUPO B. PROMEDIO DE CÉLULAS

Leucocitos I	6105.5	Linfocitos B I	1454.6
Leucocitos F	7695.5	Linfocitos B F	622.51
Neutrófilos I	2210.94	CD4 I	810.86
Neutrófilos F	6076.7	CD4 F	700
Monocitos I	188.9	CD8 I	391.9
Monocitos F	1593.8	CD8 F	372
Eosinófilos I	115.3	Nk I	334
Eosinófilos F	109.06	Nk F	1453.2
Linfocitos I	3567.5		
Linfocito F	4563.1	CD4/ CD8 I	2.12
Linfocitos T I	1859	CD4/CD8 F	2.2
Linfocitos T F	2407.2		

Cuadro VI. GRUPO B. PROMEDIO DE CÉLULAS

Leucocitos	5712.5	Linfocitos B	337
neutrofilos	2255	CD4	849
monocitos	155.5	CD8	542
Eosinófilos	210	NK	387.2
Linfocitos	3087	CD4 / CD8	1.1
Linfocitos T	1957.7		

Valor de Eosinófilos



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Neri Pucci. Urinary Eosinophil Protein X And Serum Eosinophil Cationic Protein In Infants And Young Children With Atopic Dermatitis: Correlatiron With Disease Activity. *J Allergy Immunol* 2000;105:353-357.
2. -Magnarin Monica. A Role For Eosinophils In The Pathogenesis Of Skin Lesion In Patients With Food Sensitive Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:47.-7.
3. -Knoell Keith. Atopic Dermatitis. *Pediatrics In Review*: 1999;20:250-260.
4. Hill David. The Association Of Atopic Dermatitis In Infancy With IgE Food Sensitization *J. Pediatr* 2000; 137:475-478
5. - Trueb Ralph. Eosinophilic Myositis Eosinophilic Cellulites Like Skin Lesion: Association With Increased Serum Levels Of Eosinophil Cationic Protein And LI-5. *Arch Dermatol*, 1997; 133.203-206
- 6.-Furue Mkoga.Soluble E-Selectin And Eosinophil Cationic Proteins Are Distintic Serum Marker That Differentially Represent Clinical Features Of Atopic Dermatitis. *J Dermatol* -1999; 149.67-72.
7. Cordero M. Seguridad Y Eficacia En El Tratamiento De La Dermatitis Atópica Moderada Y Severa .*Revista Alergia México*. 1996; 46.49-60.
- 8.-Sosa V. Tratamiento Comparativo Entre Talidomida Y TF En Dermatitis Atópica Severa. *Revista Alergia México*, 2001:51:45-53
9. - Leung Py. Cellular And Immunologic Mechanisms In Atopic Dermatitis. *J Am Dermatol*. 2001; 44.360-363.
10. -Jaffe R. Atopic Dermatitis. *Prim Care. J Allergy Clin Immunol* 2000;27:503-513.

- 11.-Beltran: The Clinical Spectrum Of Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.*1999; 104:85-86.
12. - Schimizu. Increased Production Of Macrophage Migration Inhibitory Factor By Pbmcs Of Atopic Dermatitis.1999:104.659-664.
- 13.-Koro O. Chemical Mediators In Atopic Dermatitis:Involvement Of Leukotriene B4 Released By Type I Allergic Reaction In The Pathogenesis Of AdJ Allergy *Clin Immunol .*1999:103:665-670.
14. Beltrán De Paz C. Implicaciones Psicológicas, Inmunológicas Y Endocrinológicas En La Dermatitis Atópica. *Revista Alergia México.*2003; 50:54-59.
15. Eedy D.J..What´S New In Atopic Dermatitis?. *Br J Dermatol* 2001; 145:380-384.
15. Cooper. T cells in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S10-2.
16. - Leiferman. A role for eosinophils in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:S21-4.
17. Leung et al. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis *Am Acad Dermatol* 2001; 44:1-12.
- 18.-Estrada P. El factor de transferencia como agente terapéutico. *Temas de inmunofarmacología. Los estimulantes.* 1993:19-37.
- 19.- Kirkpatrick C. El trnsfer Factor. *J. Allergy Clin Inmmunol.* 1993; 81:83-13.
20. - Kirkpatrick CH. Transfer factors: identification of conserved sequences in transfer factor molecules. *Mol Med.* 2000; 6(4): 332-41.