



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

MUTACIONES EN EL GEN DE LA
FILAGRINA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GÓMEZ.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. Viryadiana Rementeria Vázquez

TUTORES:

Dra. en Ciencias. Mirna Eréndira Toledo Bahena
Dr Jesús Aguirre Hernández
Dr. Omar Saucedo Ramírez



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023



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).

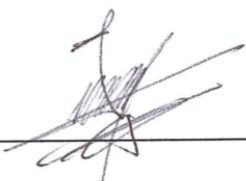
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOJA DE FIRMAS

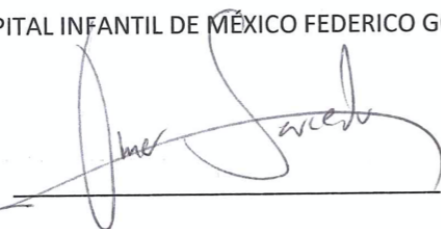
DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



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



DR. JESUS AGUIRRE HERNÁNDEZ
INVESTIGADOR EN CIENCIAS MÉDICAS, LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN EN GENÓMICA,
GENÉTICA Y BIOINFORMÁTICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DR. OMAR SAUCEDO RAMÍREZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DEDICATORIA

A mi familia, mamá, papá, Iñigo, Jon Mikel, tita, Fer, Ale, tía Clara y tío Fernando. Por siempre estar ahí. Siempre creer en mi, animarme, escucharme y apoyarme incondicionalmente. Sólo puedo estar eternamente agradecida, este logro es de todos y para ustedes.

A mi familia Dermahim, a mis adscritos, amigas y amigos, y Julia que volvieron estos 3 años inolvidables y que me regalaron su amistad y muchos recuerdos que atesoraré por siempre.



ÍNDICE

I. Resumen.....	05
II. Antecedentes y marco teórico.....	06
III. Planteamiento del problema.....	08
IV. Pregunta de investigación.....	09
V. Justificación.....	10
VI. Objetivos.....	11
VII. Métodos.....	12
VIII. Descripción de variables.....	14
IX. Plan de análisis estadístico.....	16
X. Consideraciones éticas.....	17
XI. Resultados	19
XII. Discusión	23
XIII. Conclusión	25
XIV. Limitaciones del estudio	26
XV. Agradecimientos	26
XVI. Cronograma de actividades	27
XVII. Referencias bibliográficas	28
XVIII. Anexos	29



I. Resumen

Introducción: Las variantes de pérdida de función del gen filagrina (*FLG*) son un importante factor de riesgo importante para el desarrollo de dermatitis atópica, pero son pocos los estudios que los han evaluado en poblaciones latinoamericanas y hasta el momento ninguno en población mexicana.

Métodos: : En 20 pacientes con dermatitis atópica grave se secuenció el exoma completo y se revisaron las variantes raras (frec. < 0.01) en *FLG* y se buscó la presencia de variantes patogénicas reportadas frecuentemente (R501X, 2282del4, R2447X, S3247X, E2422X, 3321delA).

Resultados: En 4 de los 20 pacientes se encontraron variantes monoalélicas de sentido equivocado (p.Arg3947Cys, p.Gly2362Arg, p.Arg3829Gly y p.Asn431Lys). Las 4 variantes son conocidas y ninguna de ellas se ha asociado con dermatitis atópica. No se encontraron variantes patogénicas.

Conclusiones: Este es el primer estudio que evalúa las variantes del gen de *FLG* en población mexicana. Debido al número tan reducido de pacientes con dermatitis atópica como enfermedad, no es extraño que no se hayan encontrado variantes y genotipos patogénicos en *FLG*.



II. Antecedentes y marco teórico

La dermatitis atópica (DA) es una dermatosis inflamatoria, pruriginosa, de curso crónico, caracterizada por dermatosis inflamatoria recurrente, con un patrón de distribución característico que afecta a individuos que presentan una hiperreactividad cutánea frente a diversos factores ambientales que son inocuos para los individuos no atópicos. Se trata de una enfermedad multifactorial que resultaría de la interacción de factores genéticos como alteraciones de la constitución de las capas de la piel así como factores inmunológicos y ambientales. ^{1,2}

La secuenciación genética ha identificado diversos loci ligados a la dermatitis atópica, el más importante está en 1q21, siendo de particular interés porque se encuentra, diversos genes del complejo de diferenciación epidérmica, incluyendo el gen de filagrina (*FLG*). ³

La filagrina (proteína de agregación de filamentos) deriva de un precursor más grande, la profilagrina, que está presente en los queratinocitos en el estrato granuloso. ⁴



La profilagrina está constituida por una región central de unidades de repetición de filagrina y su procesamiento durante la diferenciación de los queratinocitos de células granulares a cornificadas produce monómeros de filagrina. *FLG* es capaz de agregar filamentos de queratina, lo que contribuye a la formación de los corneocitos. ⁵

Además, *FLG* y sus productos de degradación pueden actuar como una "sustancia humectante natural" siendo parte esencial en la homeostasis epidérmica. ⁶

FLG previene la pérdida epidérmica de agua y también impide la entrada de alérgenos, químicos tóxicos y microorganismos infecciosos.

Recientemente se han identificados dos variantes, R501X, la más prevalente a nivel mundial, y 2282del4. Ambas producen una pérdida de función y resultan en un defecto en el procesamiento de los productos de la filagrina ⁷. Estas mutaciones, junto con la R2447X, se han reportado en diferentes poblaciones europeas, como España ⁸ (González-Taracón et al, 2021) así como en un estudio chileno (Cárdenas et al, 2022) y en un reporte de caso mexicano de un paciente con dermatitis atópica y eccema herpeticum (Valdés-Rodríguez R et al, 2015) ⁹. En Asia se han reportado S3247X, E2422X y 3321delA ¹⁰. Figura 1.

No existe hasta el momento ningún estudio que incluya población mexicana. Las variantes genéticas podrían ser la herramienta clave para la taxonomía molecular de la DA y para proporcionar los antecedentes para el manejo personalizado de nuestros pacientes.



III. Planteamiento del problema

La dermatitis atópica es una enfermedad crónica de la piel que afecta alrededor del 20% de la población pediátrica. Dentro de sus causas se encuentran los factores genéticos, como las mutaciones en el gen de la filagrina que ocasionan un defecto de barrera cutánea, permitiendo una mayor penetración de alérgenos e irritantes capaces de inducir una respuesta inmunológica. Estas alteraciones ocasionan una mayor colonización de la piel por bacterias patógenas, alterando el microbioma. Se ha reportado que estas fluctuaciones están directamente asociadas con la gravedad y el curso clínico de la enfermedad. No existe hasta el momento ningún estudio que incluya variantes del gen de la filagrina en población mexicana.



IV. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las variantes del gen de la filagrina, y su frecuencia, en pacientes pediátricos mexicanos con dermatitis atópica grave?



V. Justificación

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria y crónica de la piel con gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes y sus familias. El estudio de pacientes de la población mexicana, y el conocimiento de las mutaciones en genes implicados en la diferenciación epidérmica, como la filagrina, así como la determinación de la relación de esas mutaciones con la gravedad de la enfermedad, permitirá establecer el curso clínico de la patología y ofrecer un mejor tratamiento. Este tipo de estudios, de variantes en *FLG* y dermatitis atópica, no se han realizado en nuestro país.



VI. Objetivos

General:

- Describir el tipo y la frecuencia de las variantes en el gen de la filagrina en pacientes pediátricos mexicanos con dermatitis atópica grave.

Específico:

- Describir las variantes en el gen de la filagrina en pacientes pediátricos mexicanos con dermatitis atópica grave.
- Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes pediátricos con dermatitis atópica grave.



VII. Métodos

Lugar donde se realizará el estudio: Hospital infantil de México Federico Gómez.

Diseño de estudio: Ambispectivo, descriptivo, transversal.

Población del estudio: Pacientes con dermatitis atópica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, a quienes se les realizó secuenciación en busca de variantes en el gen de la filagrina.

Período de estudio: Enero 2016 a diciembre 2021.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes pediátricos de la Clínica de Dermatitis Atópica grave del HIMFG
- Pacientes pediátricos con dermatitis atópica grave por SCORAD
- Pacientes en la Clínica de Dermatitis Atópica, en quienes se realizó secuenciación genética
- Sexo masculino o femenino



Criterios de Exclusión:

- Muestra de calidad o en cantidad insuficientes para realizar la secuenciación

Criterios de Eliminación

- Pacientes con información incompleta en el expediente

Descripción del estudio:

Se revisaron todos los expedientes clínicos de los pacientes con dermatitis atópica grave. Se llenó la hoja de recolección de datos. Posterior a la firma de consentimiento informado, se obtuvo una muestra de tejido. Se incluyeron 20 pacientes.

A partir de la muestra de tejido (sangre periférica en EDTA) se realizó la purificación del ADN, mediante la utilización de columnas. Posteriormente se cortó el ADN genómico en fragmentos de 300 pares de bases. Se agregaron adaptadores e índices (secuencias de 8 o 10 pares de bases). Se separaron las regiones codificadoras (el exoma) del resto del material genético. El exoma se secuenció con un NextSeq500 (Illumina).

Las lecturas (extremos pareados de 150 bases), se alinearon con el genoma humano de referencia (GRCh37) y se identificaron las variantes en *FLG*.

Si bien se secuenció el exoma completo de todos los pacientes incluidos en esta tesis, el análisis que se presenta aquí abarca únicamente las variantes en *FLG*.

Se realizó análisis estadístico descriptivo de la frecuencia de variantes en la filagrina así como de las variantes encontradas.



VIII. Descripción de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Tipo de variable
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Días Meses Años	Cuantitativa Discreta
Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras	Masculino Femenino	Cualitativa Dicotómica
Dermatitis atópica	Enfermedad inflamatoria de la piel, crónica y recurrente, pruriginosa y de inicio temprano	Se obtendrá del expediente clínico de acuerdo a los criterios de Hanifin y Rajka y al SCORAD	Leve Moderada Severa	Cualitativa Nominal
SCORAD	Severity scoring atopic dermatitis o Escala de gravedad de la dermatitis atópica	Se obtendrá de la suma de la superficie corporal afectada y la intensidad de los signos aunado a los síntomas subjetivos (prurito y alteración en el sueño)	Leve (<15 pts) Moderada (15-40 pts) Severa (>40 pts)	Cuantitativa Discreta



Atopia	Reacción anormal de hipersensibilidad frente a diversos alérgenos	Paciente con antecedentes familiares o personales de atopia (alergia alimentaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, asma)	Sí No	Cualitativa Dicotómica
Inicio de padecimiento	Tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad	Tiempo transcurrido o edad de inicio de la enfermedad	Meses Años	Cuantitativa discreta
Mutación genética	Cambio en la secuencia del ADN	Se obtendrá de la secuenciación	Sí No	Cualitativa Dicotómica
Gen Filagrina	Gen que codifica para la proteína fundamental de la correcta formación y función de barrera cutánea	Se obtendrá de la base de datos de la secuenciación	Sí No	Cualitativa Dicotómica



IX. Plan de análisis estadístico

El análisis de los resultados de la investigación se llevó a cabo después de la recolección de la información respectiva.

El análisis de este estudio se realizó por medio de estadística descriptiva. Se utilizaron medias, medianas y desviaciones estándar. Por último, los resultados se presentaron mediante tablas y gráficas.



X. Consideraciones éticas

El presente protocolo se apega a los lineamientos de la Declaración de Helsinki, al Informe Belmont y al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente, acerca de investigación en seres humanos.

Riesgo de la investigación

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento y conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17, el estudio se considera de riesgo mínimo, porque se obtuvieron muestras biológicas de los participantes en el estudio y no se realizó ninguna intervención diferente a la obtención de muestras sanguíneas para secuenciación.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad:

Contribuir de forma completa a la investigación del paciente. Por otro lado, los beneficios para la sociedad que brindará esta investigación será contribuir en el conocimiento de las variantes en el gen de la filagrina, proteína involucrada en la fisiopatología de la dermatitis atópica, lo que permitirá establecer su correlación con el curso clínico de la patología en México, y ofrecer un mejor tratamiento.



Confidencialidad:

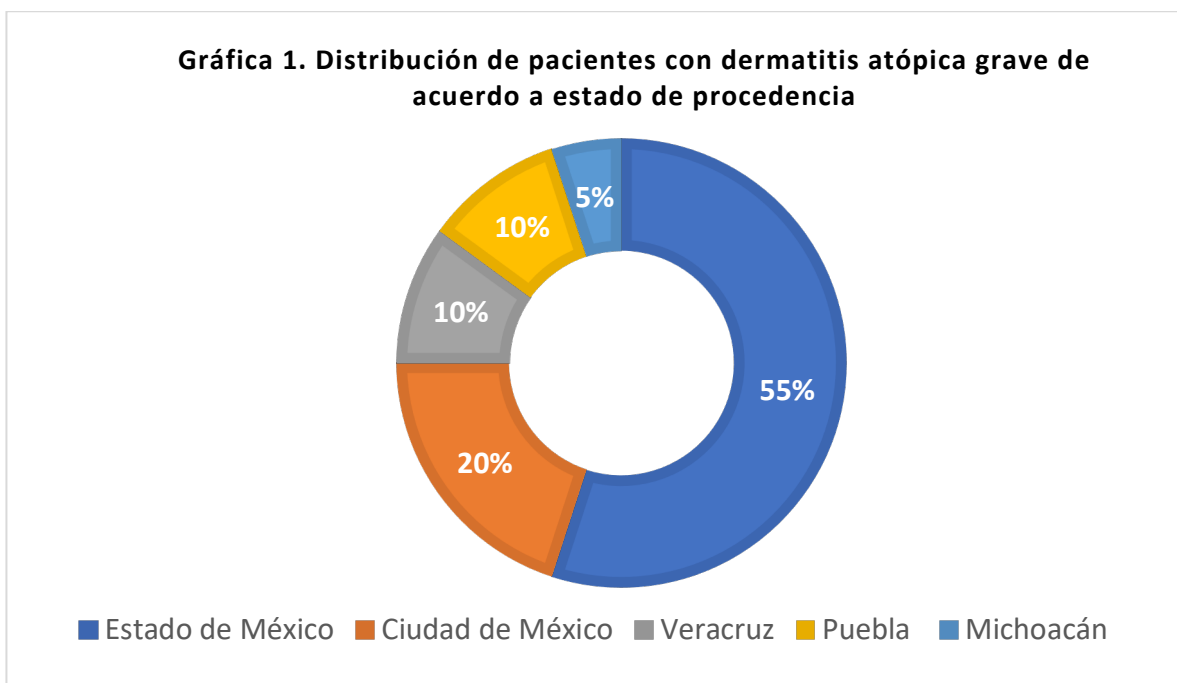
Para conservar la privacidad y confidencialidad de los pacientes, la información se manejó en una base de datos, la cual está codificada para evitar que los individuos fueran identificados, y solo los investigadores principales tuvieron acceso a esta información. De igual forma, en caso que los resultados del estudio fueran publicados, los nombres de las participantes no serían divulgados.



XI. Resultados

Se identificaron 20 pacientes que cumplieron con los criterios de selección, los cuales se distribuyeron de la siguiente manera, 12 hombres (60%) y 8 mujeres (40%).

Los pacientes provinieron de diferentes estados del país; 75% de la zona metropolitana del Valle de México (Gráfica 1).



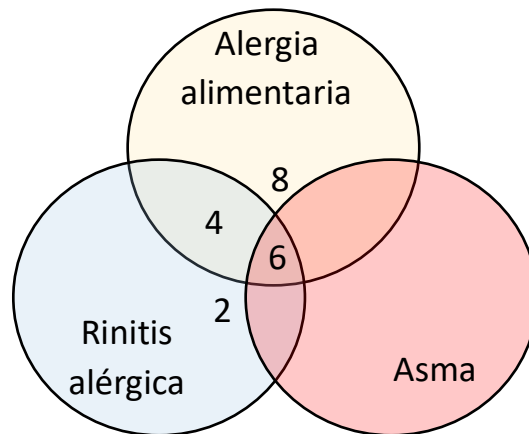
En cuanto a los antecedentes personales de atopia, se encontró que el 100% de los pacientes tuvo otra manifestación de atopia predominando la alergia alimentaria (90%), seguidos de la rinitis alérgica (60%) y, en menor proporción asma (30%). Además, el 75% de los estudiados, tuvo algún familiar de primer grado afectado (Tabla 1 y Diagrama 1).



Tabla 1. Distribución de pacientes con dermatitis atópica grave de acuerdo a antecedentes personales de atopia

	Alergia alimentaria	Rinitis alérgica	Asma
1	+	+	+
2	+	+	-
3	+	-	-
4	+	-	-
5	+	+	-
6	+	+	+
7	+	-	-
8	-	+	-
9	+	+	-
10	+	+	-
11	+	-	-
12	+	+	+
13	+	+	+
14	+	-	-
15	+	+	+
16	-	+	-
17	+	-	-
18	+	+	+
19	+	-	-
20	+	-	-
TOTAL	18/20	12/20	6/20

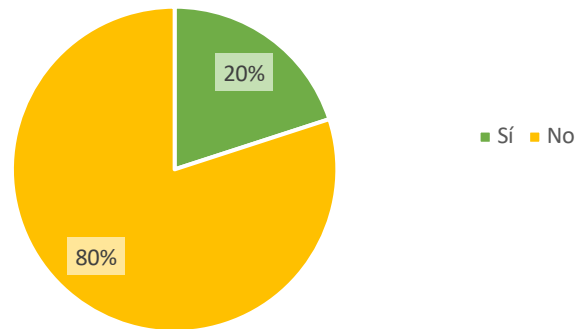
Diagrama 1. Distribución de pacientes con dermatitis atópica grave de acuerdo a antecedentes personales de atopia



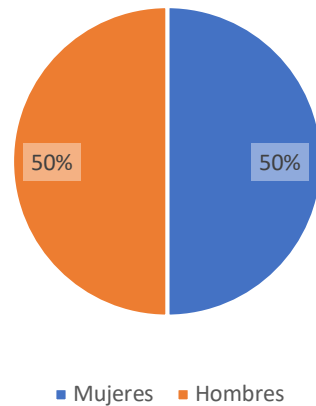
También se encontró que 12 de los pacientes (60%) iniciaron con manifestaciones de dermatitis atópicas antes de los 5 años y de estos, 7 (58%) en el primer año de vida.

En 4 pacientes (20%) se encontró una variante monoalélica de sentido equivocado en filagrina (Gráfica 2 y 3).

Gráfica 2. Distribución de los pacientes pediátricos mexicanos con dermatitis atópica grave de acuerdo a la frecuencia de variantes raras (frec. menor a 0.01) en el gen filagrina



Gráfica 3. Distribución de los pacientes pediátricos mexicanos con dermatitis atópica grave y variantes raras (frec. menor a 0.01) en FLG de acuerdo a sexo



Todas las variantes encontradas son conocidas y ninguna de ellas se ha asociado con dermatitis atópica (Tabla 2).

Tabla 2. Variantes de filagrina identificadas en pacientes pediátricos mexicanos con dermatitis atópica grave

Variantes <i>FLG</i>	N = 20	Porcentaje (%)
p.Arg3947Cys	1	5
p.Gly2362Arg	1	5
p.Arg3829Gly	1	5
p.Asn431Lys	1	5

Adicionalmente, la dermatitis atópica, como enfermedad monogénica o mendeliana, asociada con alteraciones en *FLG*, es de herencia autosómica recesiva (las dos copias del gen deben presentar alguna alteración), y en ninguno de los pacientes se encontró más de un alelo alterado. Si añadimos el que en realidad no todos los pacientes tienen dermatitis atópica como enfermedad (p.ej., algunos tienen hiperIgE), se comprende que no se hayan encontrado variantes, ni genotipos, patogénicos en *FLG* en la muestra de pacientes estudiados. De hecho, en dos pacientes (10%) se encontró como causa molecular una alteración en *STAT3*.



XII. Discusión

A partir de los hallazgos, se establece que los pacientes pediátricos con dermatitis atópica grave del Hospital Infantil de México tienen un 20% de frecuencia de variantes raras en el gen de la filagrina.

Todas las variantes identificadas fueron de sentido equivocado, ninguna de ellas es patogénica, ya que no se han relacionado con dermatitis atópica. El hecho de que no se hayan encontrado variantes patogénicas en *FLG* puede deberse a que el tamaño de la muestra en este estudio es muy pequeña. De acuerdo con la literatura la frecuencia de variantes patogénicas en *FLG* es del 20% (Morar, 2007; Liang, 2015; Thyssen, 2014; Nemoto, 2009; Palmer, 2006) y condiciona alteraciones en la diferenciación de la barrera epidérmica que forma parte de la fisiopatología de esta entidad y confiere un peor pronóstico.

Por otro lado, clínicamente los pacientes con variantes en filagrina presentan múltiples exacerbaciones, que son persistentes y graves, y mayor riesgo de alergias múltiples, rinitis alérgica y asma (Irvine, 2013), lo que es congruente con lo encontrado en nuestro estudio.



Adicionalmente, la presencia de variantes en *FLG* se ha relacionado con un inicio temprano de la enfermedad (Szegedi, 2015).

Por último, no todos los pacientes estudiados tienen dermatitis atópica grave como enfermedad única, sus manifestaciones cutáneas son secundarias a otra enfermedad, como p.ej. síndrome de hiperIgE.

Todos los pacientes incluidos en el estudio, presentaban *DA* grave, persistente; asociada a otras enfermedades alérgicas y la mayoría manifestándose durante la primera infancia, la frecuencia de variantes fue baja y ninguna de las variantes encontradas fue patogénica; lo que es congruente con lo reportado en la literatura que establece que la dermatitis atópica es una enfermedad multifactorial relacionada con muchas mutaciones genéticas diferentes.



XIII. Conclusión

Este es el primer estudio que evalúa las variantes de pérdida de función en *FLG* en población mexicana.

1) La muestra de pacientes estudiados es heterogénea en cuanto a la enfermedad que presentaron. En algunos pacientes se encontró dermatitis atópica grave asociada a algún síndrome, como p.ej. síndrome de hiperIgE. Esto es evidente en dos (10%) de los pacientes incluidos, que tienen síndrome de hiperIgE y en los cuales se hizo diagnóstico molecular de alteración en *STAT3*. Consecuentemente, no puede esperarse que muchos de los pacientes estudiados tengan alteraciones en *FLG* o en algún otro gen asociado con dermatitis atópica.

2) En la muestra de pacientes estudiados, se hallaron variantes monoalélicas en 4 de ellos. Ninguna de las variantes se ha asociado con dermatitis atópica. De hecho, todas esas variantes son de sentido equivocado, en contraste con las variantes patogénicas más importantes en dermatitis atópica, que son variantes sin sentido o que alteran el marco de lectura y que, en ambas situaciones, resultan en la formación de un péptido que carece de las secuencias con el motivo de filagrina. En ninguno de los 4 pacientes con variantes en *FLG* se hallaron variantes en genotipos homocigotos o heterocigotos compuestos, en contraste con lo que se espera en una enfermedad con herencia autosómica recesiva.

3) Debido al número tan reducido de pacientes con dermatitis atópica como enfermedad, no es extraño que no se hayan encontrado variantes y genotipos patogénicos en *FLG*. Se requieren estudios con una muestra mayor.



XIV. Limitaciones del estudio

El tamaño de la muestra fue muy pequeño. El número de pacientes con dermatitis atópica grave que fueron secuenciados es muy pequeño en relación a la población total de pacientes con esta enfermedad en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. El costo de la secuenciación genética es elevado, lo que limita, en nuestro medio, el número de pacientes que pueden ser estudiados.

XV. Agradecimientos

A la M. en C. Patricia Baeza Capetillo del Laboratorio de Genómica, Genética y Bioinformática del HIMFG, quien procesó y secuenció las muestras de los pacientes.



XVI. Cronograma de actividades

Título de Protocolo: **MUTACIONES EN EL GEN DE LA FILAGRINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.**

Investigador Principal: Mirna E. Toledo Bahena

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Nov 2020	Feb 2021	Mar 2021	Abril 2021	Mar 2022	Abril 2022	Mayo 2022	Jun 2022				
ACTIVIDAD												
Resumen de proyecto de investigación	x											
Obtención de datos		x	x	x	x							
Análisis de datos					x	x						
Obtención de resultados							x					
Escritura de tesis								x				
Entrega de tesis									x			



XVII. Referencias bibliográficas

1. Morar N, Cookson W, Harper JI, Moffatt MF. Filaggrin mutations in children with severe atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2007; 127: 1667–1672.
2. Cárdenas et al. Prevalence of filaggrin loss-of-function variants in Chilean population with and without atopic dermatitis. *Int. J. Dermatol.* 2022; 61: 310–315.
3. Liang Y, Chang Christopher, Lu Q. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis—Filaggrin and Other Polymorphisms. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2015.
4. Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134:792-799.
5. Cabanillas B, Novak N. Atopic dermatitis and filaggrin. *Curr Opin Immunol.* 2016; 42:1–8.
6. Nemoto-Hasebe et al. Skin Barrier in Filaggrin Deficient Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009; 129: 682–689.
7. Palmer CN. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature Genetic.* 2006; 38 (4).
8. Valdés-Rodríguez R, et al. Eczema herpeticum in a patient with atopic dermatitis, carrying r501x and 2282del4 filaggrin null mutations. *Gac Med Mex.* 2015; 151:236-9.
9. González-Taracón et al. Prevalence of FLG loss-of-function mutations R501X, 2282del4, and R2447X in Spanish children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2020 Jan;37(1):98-102.
10. Sandilands A et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nature Genetic.* 2007; 39 (5).
11. Szegedi A. Filaggrin mutations in early- and late-onset atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2015; 172:313–322.
12. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2011; 365:1315–27.
13. Mocsai G et al. Severe skin inflammation and filaggrin mutation similarly alter the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2014; 170:617–24.



XVIII. Anexo 1.

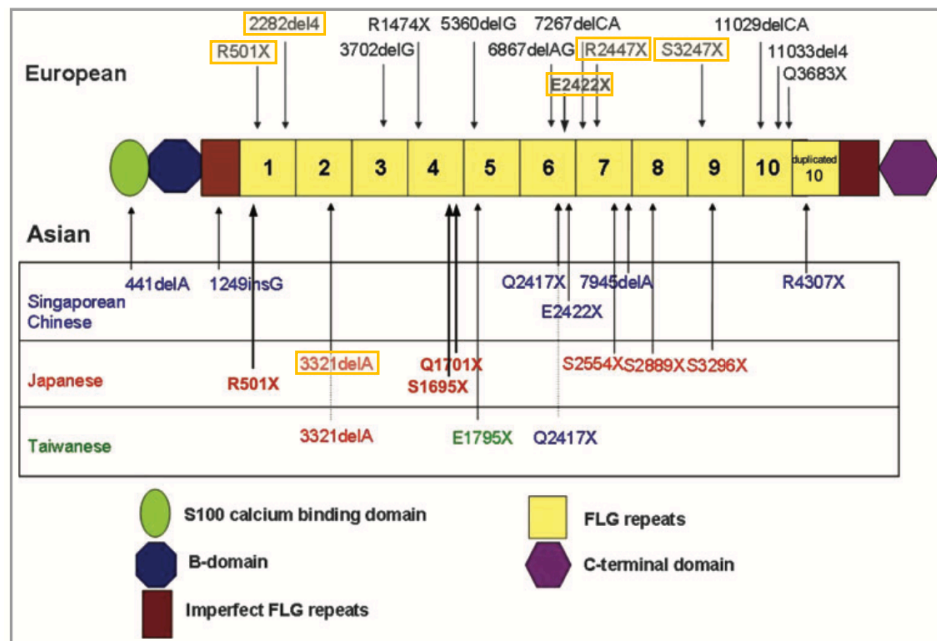


Figura 1. Diferencias en mutaciones de la FLG entre poblaciones Europeas y Asiáticas.

Imagen tomada de Hsu CK et al. Analysis of Taiwanese ichthyosis vulgaris families further demonstrates differences in FLG mutations between European and Asian populations. Br. J. Dermatol. 2009; 161:448–451.



Anexo 2. Carta de Consentimiento Informado

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
Hospital Infantil de México Federico Gómez**

Carta de Consentimiento Informado para Participantes en el Estudio

“Mutaciones de Filagrina en pacientes pediátricos con Dermatitis Atópica Grave del Hospital Infantil de México Federico Gómez”

Estimado padre y/o tutor:

El presente estudio tiene como objetivo, determinar las “Mutaciones de Filagrina en pacientes pediátricos con Dermatitis Atópica Grave del Hospital Infantil de México Federico Gómez” Para lograr éste objetivo se le solicita sea tan amable de contestar el instrumento que le proporcionaremos relacionados con sus datos generales.

Los resultados del estudio serán útiles para determinar la frecuencia de Dermatitis Atópica Grave, así como su relación con mutaciones genéticas de pacientes del Hospital Infantil de México.

Éste estudio se basa en las normas éticas de obligación universal para la investigación en humanos, adoptadas por la Secretaría de Salud e indicadas en el Título Quinto, Artículos del 96 al 103 de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y en las normas relativas a la ética de la investigación biomédica en humanos fijadas en la Declaración de Helsinki y modificadas en la Asamblea Médica Mundial de Hong Kong.

Si desea que su hijo y/o tutorado con nombre:

participe en el estudio, deberá colocar su nombre y firma en la línea al final, en el entendido de que los datos que proporcione serán resguardados con absoluta confidencialidad y podrá retirarse del estudio cuando considere conveniente, sin que implique algún daño en su persona.

Agradezco de antemano su cooperación.

**ATENTAMENTE
RESPONSABLE DEL ESTUDIO**

Nombre y Firma del padre, madre
y/o tutor



Anexo 3. Instrumento de Recolección de la Información

HOJA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

“Mutaciones de Filagrina en pacientes pediátricos con Dermatitis Atópica Grave del Hospital Infantil de México Federico Gómez”

Nombre: _____ Fecha _____

Registro: _____ Estado: _____ Edad: _____ Peso: _____ Talla: _____

Domicilio: _____

(Favor de anotar los domicilios completos, incluyendo CP)

Teléfono: _____ Celular: _____

Diagnósticos clínicos:

Edad de aparición de los síntomas: _____

CRITERIOS MODIFICADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE DERMATITIS ATÓPICA

PREGUNTA	SI	NO
1. ¿El paciente presenta lesiones cutáneas pruriginosas o referencia por parte de los padres de rascado en los últimos 12 meses?		
2. Antecedente del niño de afectación de los pliegues cutáneos antecubital, huecos poplíteos, cara lateral de tobillos, cuello y preiorbitario (Pliegue de Dennie Morgan).		
3. Antecedente del niño de asma o rinitis alérgica (o historia de enfermedad atópica en un familiar de primer grado en un paciente menor de 4 años de edad)		
4. Historia de xerosis cutánea generalizada en el último año		
5. Inicio antes de los 2 años de vida (no se utiliza si el niño es menor de 4 años)		
6. Dermatitis flexural visible (Incluyendo dermatitis en mejillas, frente, cara externa de miembros en menores de 4 años)		

Tratamiento actual: _____



