



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO DR. FEDERICO GÓMEZ

RESPUESTA CLÍNICA, MICROBIOLÓGICA Y  
HEMATOLÓGICA EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON DERMATITIS ATÓPICA  
TRATADOS CON EXTRACTO DIALIZABLE  
LEUCOCITARIO

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
SUBESPECIALISTA EN:

DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

**Dra. Erika Ramírez Cortés**

DIRECTOR DE TESIS

**Dra. Adriana María Valencia Herrera**

CO-ASESORES DE TESIS

**M. en C. Dra. Verónica Susana Ramírez Romero**

**M. en C. Dra. Mirna Erendira Toledo Bahena**

**M. en C. Dra. Alejandra Hernández Roque**



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

65 AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA  
Salud para las Nuevas Generaciones

MÉXICO, D. F 18 de Julio del 2008.



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO DR. FEDERICO GÓMEZ**

**RESPUESTA CLÍNICA, MICROBIOLÓGICA Y  
HEMATOLÓGICA EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON DERMATITIS ATÓPICA  
TRATADOS CON EXTRACTO DIÁLIZABLE  
LEUCOCITARIO**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
SUBESPECIALISTA EN:**

**DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**Dra. Erika Ramírez Cortés**

**DIRECTOR DE TESIS**

---

**Dra. Adriana María Valencia Herrera**

**Médico Adscrito del Servicio de Dermatología del HIMFG**

**CO-ASESORES DE TESIS**

---

**Lic. Dra. Alejandra Hernández Roque**  
Maestra en Ciencias, Psicóloga Pедиатра HIMFG

---

**MC. Dra. Mirna Erendira Toledo Bahena**  
Maestra en Ciencias  
Dermatóloga Pедиатра HIMFG

**MÉXICO, D.F a 18 de Julio del 2008.**

## **Agradecimientos:**

A Dios por estar junto a mí en todo momento, por hacerse presente en cada paciente, y sobre todo, por darme la oportunidad de estar con los niños, seres inigualables de dulzura y pasión de lucha.

A Nuestra Madre Celestial por enseñarme con su ejemplo la humildad, constancia y amor por los demás.

A mis padres, por su apoyo incondicional, su entereza frente a las adversidades y por enseñarme que la constancia y dedicación vencerá todo obstáculo. La unión de ustedes ha sido mi alegría y fuerza para lograr cada meta. Los amo.

A mi abuelita ejemplo inigualable de amor, bondad y perdón. Por ser mi ejemplo a seguir en todo momento. Por su fe que contagia la verdadera razón de esta vida.

A mi hermanita Barbie, Por ser la alegría que inyecta a la casa, por su forma única de ver la vida y por su tierno corazón.

A Toño, Pao y mi nuevo sobrinito: Porque siempre han creído en mí, por su inmenso amor que ha dado fruto a un nuevo ser. Que Dios los bendiga siempre.

A la Dra. Adriana Valencia: Porque se convirtió en guía no solo de esta maravillosa especialidad, si no de mi vida, por su dedicación con los pacientes por la calidez humana que otorga a cada persona. Por su disposición y entrega total a cada individuo. Por la forma de actuar en cada situación. Por ser ese ángel que siempre estuvo junto a mí.

Al Dr. Carlos Mena por su paciencia y orientación. Por todas sus enseñanzas: muchas gracias.

A la Dra. Mirna Toledo por su inmensa colaboración, paciencia y lucha constante ante las adversidades.

A Susy: Por su gran disposición y apoyo que me brindó. Por enseñarme esa manera tierna de actuar y brindar cariño a los demás. Por su sensibilidad y bondad admirable.

A la Lic. Alejandra por su colaboración y apoyo infinito en la elaboración de esta tesis.

A la Dra. Mayra Pérez, por su disposición, entrega y confianza. Por ser un gran pilar en esta tesis.

Al Dr. Chacón, Dr. Estrada y Dra. Estrada: por su apoyo constante en esta tesis, por su alegría

A los niños, por ser mi aprendizaje constante y mayor ilusión en la vida.

A Ramón Daniel, por convertirte en fuente de inspiración, por llegar en el justo momento a mi vida. Por ser el ser maravilloso que Dios puso en mi camino.

## ÍNDICE

Introducción .....	(2)
Resumen .....	(3)
Planteamiento del Problema .....	(4)
Antecedentes y Marco Teórico.....	(5)
Justificación .....	(16)
Hipótesis .....	(16)
Objetivos .....	(16)
Metodología .....	(17)
Resultados .....	(20)
Discusión .....	(29)
Conclusiones .....	(30)
Anexos .....	(31)
-Anexo 1. Criterios Diagnósticos de Hanifin y Rajka	
-Anexo 2. SCORAD	
-Anexo 3. Carta de consentimiento informado	
Bibliografía .....	(44)

## **Introducción**

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel, asociada frecuentemente con antecedentes alérgicos.

Se ha demostrado infiltración local de células T que secretan IL-4 e IL-5. Los eosinófilos son una célula efectora clave de la dermatitis atópica, al igual que en las enfermedades alérgicas respiratorias. Con el conocimiento de los mecanismos inmunes involucrados en la dermatitis atópica se está dirigiendo la terapia a mejorar los síntomas y a medidas terapéuticas inmunomoduladoras más específicas.

El extracto dializable leucocitario DLE, que expresan hipersensibilidad de tipo tardío. Se ha logrado identificar una fracción formada por un conjunto de polipéptidos de peso molecular alrededor de 5kd.

La primera descripción del factor de transferencia la hicieron Lawrence y Pappenheimer en 1956, cuando en sus investigaciones descubrieron que leucocitos humanos de sangre periférica lisados provenientes de individuos que tenían una hipersensibilidad cutánea tardía a un antígeno como PPD, toxoide diftérico y proteína M del estreptococo, podían transferir una respuesta positiva en los receptores.

El conocimiento de las acciones del factor de transferencia, como modulador de la respuesta inmune celular, ha motivado a su utilización en pacientes con DA moderada y grave.

## RESUMEN

### RESPUESTA CLINICA, MICROBIOLÓGICA, HEMATOLOGICA E INMUNOLÓGICA EN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DERMATITIS ATÓPICA TRATADOS CON EXTRACTO DIALIZABLE LEUCOCITARIO

**Antecedentes:** La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad cutánea frecuente que puede presentarse a cualquier edad. Sin embargo, el 70-95% se produce en la edad pediátrica. Debido a que es una enfermedad multifactorial, existen diferentes modalidades de tratamiento. Actualmente el Extracto Dializable Leucocitario (DLE) ha mostrado su utilidad en el tratamiento de pacientes con DA produciendo una mejoría clínica importante ya que de manera general estimula y regula la producción de Interferón gamma aumentando la producción de defensinas humanas B2, además de disminuir los niveles de IgE así como de CD4 lo cual ayuda a disminuir el número de recurrencias así como aumentar el intervalo de presentación entre un cuadro y otro. Por lo que el **objetivo** del presente estudio fue evaluar la respuesta clínica, microbiológica, hematológica e inmunológica en pacientes pediátricos con DA vistos en la consulta externa del servicio de dermatología en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez en el periodo comprendido de Septiembre del 2007 a Julio del 2008.

**Metodología:** Se realizó un ensayo fase II en pacientes de 2 a 18 años con diagnóstico de DA moderada o grave a quienes se administró DLE a dosis de 1U (2mg/5ml) diaria durante diez días. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para poder ser incluidos en el presente estudio, posteriormente se realizó una evaluación clínica inicial, toma de cultivo de piel y toma de muestra sanguínea para medición basal de hemoglobina, hematocrito, leucocitos con diferencial y plaquetas así como la determinación de subpoblaciones linfocitarias. Posteriormente se entregó el DLE a los pacientes indicándoles la dosis y vía de administración. A los 10 días de tratamiento se realizó una segunda evaluación y medición de los mismos parámetros basales. Los datos fueron capturados en el paquete estadístico SPSS versión 15.

**Resultado:** Se estudiaron un total de 43 pacientes con una media de edad de 7años (2-16años) de los cuales 46.5% correspondió al sexo masculino y el 53.5% al sexo femenino. El 95% de los pacientes presentó mejoría con respecto al nivel de severidad de la enfermedad, lo cual se corroboró con la prueba de Wilcoxon y se obtuvo un valor  $Z = -5.07$  con una  $p = .000$ . En cuanto a la respuesta microbiológica, el germen aislado con mayor frecuencia fue el *S aureus* seguido por *S epidermidis*. La prueba de ji cuadrada demostró una diferencia significativa entre los cultivos positivos y negativos posterior al tratamiento con DEL.  $X^2 = 82.9$  con una  $p.000$ ; Hematológicamente se observó una disminución de eosinófilos y neutrófilos, así mismo se observó un cambio en la proporción de segmentados / linfocitos en la primera medición con respecto a la disminución de los segmentados vs linfocitos en la segunda medición. Con respecto a las subpoblaciones linfocitarias se observó una tendencia general a la disminución de linfocitos, CD4y CD 19 a los diez días de tratamiento.

**Conclusiones:** Desde el punto de vista Clínico se demostró una mejoría con respecto al índice de severidad. A nivel microbiológico se observó una disminución estadísticamente significativa en el número de pacientes colonizados. Hematológica e inmunológicamente no fue posible determinar una diferencia estadísticamente significativa posterior al uso de DLE.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los mecanismos inmunológicos involucrados en la etiopatogenia de la DA se desconocen. En la literatura médica se describe que en las lesiones de los pacientes con dermatitis atópica la expresión de defensinas se encuentran abatidas. Estudios *in vitro* han demostrado que los leucocitos estimulados con extracto dializable leucocitario (DLE) son capaces de inducir la expresión de TNF- $\alpha$  y la HBD-2, lo cual clínicamente se traduce en la disminución en el número de recurrencia. (1,2)

En el 2002 Rodríguez-Flores A y cols, describieron la utilidad del factor de transferencia en mejoría clínica en pacientes con dermatitis atópica grave. Desde el punto de vista inmunológico se describió disminución de los valores de linfocitos B, linfocitos T, eosinófilos y células NK. (3)

Desde el punto de vista hematológico, se observó que los pacientes tratados con DLE a los tres meses presentaron una disminución linfocitos, eosinófilos y basófilos en un porcentaje de 10%, 46% y 23% respectivamente y a los 6 meses los linfocitos y los eosinófilos disminuyeron en un 38% y 62.3% respectivamente. (3)

Otros estudios han demostrado que el DLE ejerce un efecto inmunorregulador con una reducción en la cuenta de eosinófilos, células importantes en la patogenia y perpetuación de la inflamación en los pacientes con dermatitis atópica y que además se vio reflejado en la mejoría clínica de los pacientes. (4, 5,6)

El aumento en el número de colonias de *S. aureus* se observa en el 90% de los pacientes, sobre todo con DA grave o en fase eccematosa; esta bacteria es capaz de liberar exotoxinas como el ácido teicoico, peptidoglicanos y proteína A, así como un superantígeno que estimula al complejo mayor de histocompatibilidad clase II y a los receptores de células T. Las toxinas del *S. aureus* pueden liberar histamina de los basófilos contribuyendo al empeoramiento y preservación del cuadro clínico. Los superantígenos secretados a la superficie cutánea, penetran en la piel inflamada y estimulan a los macrófagos epidérmicos y a las células de Langerhans para producir IL-1, TNF (factor de necrosis tumoral) e IL-2. (1,4,5)

Se ha detectado IgE vs. S.aureus en un 57% de los pacientes; las reacciones mediadas por esta inmunoglobulina aumentan el prurito y el cuadro clínico en general. (7)

También se detectan anticuerpos del tipo IgE vs. P. ovale entre un 15 y 65% de los casos; este organismo se encuentra normalmente en áreas seboreicas, tales como piel cabelluda, cara y tronco, el aumento en su colonización se asocia con dermatitis seboreica y DA. (7)

Por lo tanto nos interesa conocer la respuesta clínica, microbiológica, hematológica e inmunológica en pacientes pediátricos con dermatitis atópica tratados con extracto dializable leucocitario.

## **ANTECEDENTES**

La DA es una enfermedad cutánea frecuente, extendida por todo el mundo, que puede presentarse a cualquier edad. Sin embargo, el 70-95% se produce en la edad pediátrica. 8

Existen tres estadios clásicos de la enfermedad: periodo de lactancia, infancia y edad adulta.

La inflamación aguda con exudación se produce con frecuencia en lactantes y se distribuye preferentemente a nivel facial y en las zonas de extensión.

Con la edad aumenta la prevalencia de la inflamación crónica con liquenificación, descamación, con localización en las zonas flexoras. (9,10)

## **Historia**

Atopia proviene de la palabra griega atopos, que significa extraño o inusual. En 1982, Besnier fue el primero en describir la asociación entre la dermatitis atópica, rinitis y el asma alérgicos.

Unas décadas más tarde, Perry acuñó el término atopia, como lo habían hecho Coca y Cooke, para describir la tríada de eccema atópico, rinitis alérgica y asma.

Hanifin y Rajka propusieron una serie de características en los ochenta unificando el concepto clínico de dermatitis atópica. 11

En 1994, El Partido Laborista del Reino Unido redefinió las características de Hanifin y Rajka en una serie de criterios diagnósticos validados en ensayos clínicos útiles para los estudios epidemiológicos. (11,12)

Se piensa que la dermatitis atópica se produce por una interacción de factores ambientales y genéticos, muchos han especulado sobre el hecho de que los factores ambientales sean los responsables del aumento de la prevalencia de la dermatitis atópica. 3

En los últimos diez años ha habido un interés creciente en las investigaciones por el papel potencial que desempeñaban otros factores ambientales, como las infecciones precoces, la exposición precoz a alérgenos, la contaminación doméstica y la dieta. 1

## **Patogenia**

### **Genética**

La herencia de la atopia se conoció de modo precoz, a pesar de que no se ha definido un modo claro de transmisión.4

Un estudio sobre asociación familiar de la DA, rinitis y asma mostró que esta relación era más fuerte entre hermanos que entre padres y hermanos. Además, existía un riesgo mayor de padecer atopia cuando existía el antecedente materno.

Estas observaciones clínicas han promovido la búsqueda de los genes específicos implicados en la atopia y en la DA. (13,14)

El cromosoma 5q31 contiene la familia agrupada de genes de IL-4, que incluye múltiples citocinas relacionadas con los linfocitos Th2 como la IL-4, IL-5 e IL-13. Dado que la IL-4 es imprescindible en la inducción de la síntesis de IgE por los linfocitos B, se ha sugerido que los polimorfismos del cromosomas 5q31 están ligados a los genes que controlan la IgE sérica total en personas atópicas. 3

Otro posible gen candidato, encontrado en el cromosoma 11q13, es el receptor de alta afinidad para IgE, que puede desempeñar un papel en la captación de alérgenos dependientes de IgE. Si se tienen en cuenta estos datos, se sugiere una base poligénica con expresión variable. Hasta la fecha, no se ha encontrado un único gen como marcador exclusivo de la DA. 5

## **Inmunología**

### **Anomalías Clínicas**

Los alérgenos implicados con más frecuencia son los ácaros de polvo, pólenes, epitelios de animales y hongos. Las alergias alimentarias se producen sobre todo en lactantes y niños con DA de moderada a grave. Los alimentos que de manera más común ocasionan estas alergias son la leche de vaca, los huevos, los cacahuates y la soya.

Los microbios en especial el *Staphylococcus aureus*, colonizan alrededor del 90% de las lesiones cutáneas en la DA. Las proteínas, los carbohidratos y los glucolípidos de estos microbios pueden actuar como antígenos extraños presentados junto con las moléculas MHC de clase II y clase I y sus exotoxinas pueden funcionar también como superantígenos que exacerban la dermatitis. La aparición de autoinmunidad IgE en la DA puede asociarse con la actividad de la enfermedad. <sup>6</sup>

Por el contrario, los pacientes con DA son propensos a infecciones víricas (herpes, molusco contagioso y verrugas) y fúngicas superficiales, en especial aquéllos con niveles elevados de IgE. Esto puede relacionarse con una alteración en la hipersensibilidad retardada, lo que apoya el hecho de que los pacientes con DA tienen con menor frecuencia dermatitis de contacto que las personas no atópicas. <sup>4</sup>

El descenso del número y de la función de los linfocitos T supresores/citotóxicos CD8+ circulantes y la menor actividad de los linfocitos citolíticos en pacientes con DA desempeña un papel importante en estas anomalías inmunológicas.

### **Inmunopatología**

La expresión de citocinas cutáneas en las lesiones de la DA ha demostrado ser un espejo de los procesos inmunopatológicos subyacentes. Las poblaciones de linfocitos T pueden dividirse en tipo I, con predominio de IFN  $\gamma$  e IL-2, y tipo II con predominio de IL-4, 5, 10, las últimas actúan como inmunorreguladores claves en la diferenciación y la función celular. Si nos basamos en la expresión CD4 frente a CD8, las subpoblaciones de linfocitos T también se denominan Th1 y Th2 o Tc1 y Tc2, respectivamente. <sup>5</sup>

En las fases tardía y crónica, el perfil de producción de citocinas evoluciona hacia un predominio de  $INF\gamma$  sobre IL4. <sup>8</sup>

### **Inmunorregulación mediada por células**

Las células de Langerhans, (CL), macrófagos, linfocitos, eosinófilos, basófilos y queratinocitos son los principales tipos celulares de forma activa de la DA. <sup>9</sup>

Las CL epidérmicas son CD1a alto y CD36, mientras que las CL dérmicas son CD1a bajo, CD1b+ y CD36-. Sin embargo, en las lesiones cutáneas de la DA, tanto las CL epidérmicas como las dérmicas expresan CD1a y CD1b, así como CD36 , CD32 y niveles mayores de FcER1.

Se ha postulado que las CL portadoras de FCER1 son puentes importantes para las reacciones de hipersensibilidad retardada mediadas por IgE.

El aumento de la actividad AMPc-PDE y de la secreción de PGE2, así como la unión cruzada del PCER en los monocitos, produce un aumento en la secreción de IL-10; a su vez la IL-10 inhibe la respuesta Th1 y acentúa la secreción de IL-4 por parte de los linfocitos Th2 y es con probabilidad activa en la iniciación y la reagudización de las lesiones.

Los linfocitos T son las principales células que infiltran la piel en la DA. Los linfocitos T circulantes en pacientes con DA muestran niveles aumentados de activación con una expresión potenciada de IL-2R, que con posterioridad cambiará fenotipo Th1 durante el estadio crónico de la enfermedad. <sup>5</sup>

### **Tratamientos convencionales**

Los objetivos de tratamiento en la DA están dirigidos a mejorar la calidad de vida del paciente y se basan en aliviar signos y síntomas, prevenir o reducir las recurrencias y prevenir las exacerbaciones a largo plazo. Para lograr estos objetivos debemos tener en cuenta el cuidado de la piel, la identificación y eliminación de factores desencadenantes, la educación del paciente y el tratamiento específico en las exacerbaciones.

### **Tratamiento específico de las exacerbaciones**

Tratamiento tópico: Los emolientes son la base primordial para mantener una adecuada lubricación. Inmediatamente después del baño se recomienda hidratar la piel con humectantes y/o emolientes. El uso de emolientes es considerado la estrategia de 1ª línea en el manejo de la DA. La hidratación debe ser repetida tan a menudo como sea necesario, preferentemente con cremas o emulsiones que contengan lípidos, como ceramidas y ácidos grasos esenciales, extractos de avena o vitaminas para obtener un mejor resultado. 9

Los antibióticos tópicos como la mupirocina y el ácido fusídico también están indicados en el tratamiento de placas de eccema sobreinfectadas y para el control del aumento de la colonización por *Staphylococcus aureus*.

### **Inhibidores de la calcineurina**

Pimecrolimus y tacrolimus, ambos inhibidores selectivo de la liberación de citocinas inflamatorias que pertenece a la clase de los macrolactámicos. Está indicado en el manejo de la dermatitis atópica leve, moderada y moderada a severa respectivamente.

10

### **Tratamiento Sistémico**

Los pacientes afectados de enfermedad diseminada y recalcitrante que interfiere gravemente en su calidad de vida y que no responden al tratamiento tópico deben ser tratados con terapéutica sistémica.

### **Antihistamínicos**

Se recomiendan aquellos que por su carácter sedativo mejoran el descanso de los pacientes.

### **Antibióticos**

En casos de infección extendida, para control de brotes agudos o ante la falta de respuesta a tratamientos con antibióticos locales, se deben indicar antibióticos sistémicos, como penicilina semisintética (dicloxacilina), cefalosporinas de primera

elección (cefalexina, cefalotina), macrólidos (eritromicina o azitromicina) y/o amoxicilina clavulanato.

### **Corticoesteroides**

En forma sistémica pueden utilizarse en dermatitis atópica severa que no responde a otras terapias. Actúan por diversos mecanismos, siendo los más significativos la inhibición de la producción de prostaglandinas, leucotrienos, inducción de la apoptosis de macrófagos, linfocitos activados y eosinófilos y reducción de mastocitos tisulares.

### **Ciclosporina y Azatioprina**

Por su gran potencia inmunosupresora actúan a través del bloqueo de la calcineurina. Se utilizan en pacientes con dermatitis atópica grave cuando el tratamiento convencional no ha sido efectivo y se justifica el riesgo que representa el uso de estos tratamiento.

### **Fototerapia**

El mecanismo de acción de esta terapéutica está relacionado con la alteración en la secreción de citocinas, la inducción de apoptosis de linfocitos, depresión de las células de Langerhans y un efecto directo antimicrobiano.

### **Tratamiento con DLE**

A principios de los años 40's Landstainer y Chase describieron por primera vez la transferencia de respuesta inmune celular (RIC) de un donador inmune a uno no inmune utilizando para ello células de exudado peritoneal de cobayos sensibilizados a tuberculina o cloruro de picrilo. Las células de los animales sensibilizados eran transferidas a los receptores no sensibilizados y éstos adquirirían la capacidad de expresar la RIC de los donadores.

Estudios posteriores en animales indicaron que la transferencia era mejor cuando se realizaba entre donadores y receptores que tuvieran alguna relación singénica, y sólo cuando se usaban células intactas y vivas. (18,21)

En 1949 se utilizaron linfocitos viables intactos de un individuo normal con una intradermorreacción (i.d) positiva a la tuberculina y se inyectaron a un individuo con una

i.d. negativa a la tuberculina, provocando que este segundo individuo, al ser posteriormente retado con tuberculina, presentara una respuesta intradérmica positiva. Estas observaciones no causaron un gran impacto dentro de la comunidad científica de la época, debido en gran parte a que al linfocito no se le reconocía aún como una célula del sistema inmunológico, sino que era estudiado únicamente desde el punto de vista hematológico. (18,21)

En 1955 Lawrence y col. demostraron que la hipersensibilidad cutánea tardía ó DTH (de las siglas en inglés de *delayed type hypersensitivity*) podía ser transferida utilizando extractos solubles de leucocitos provenientes de 20mL de sangre total. Al componente activo de estos extractos celulares se le llamó “factor de transferencia” (FT).

Hoy en día sabemos que la preparación que originalmente se llamó FT, es en realidad un conjunto de moléculas, llamadas extractos dializables leucocitarios o DLE, de sus siglas en inglés *dialyzable leukocyte extracts*. (18,21)

Para 1972 Fudenberg y col. demostraron que los DLE’s además de transferir la respuesta inmune celular (RIC), eran capaces de inhibir la migración de macrófagos de una manera antígeno específica en diferentes estados de inmunodeficiencias, por ejemplo, en pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich (Fudenberg y col. 1972). En estos casos la RIC transferida perduraba por más de seis meses, además de que favorecía la producción de linfocinas, tales como el factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF), de sus siglas en inglés *macrophage migration inhibitory factor* y un factor inhibidor de la migración de leucocitos (LIF), *leukocyte migration inhibitory factor*. (15,16,17)

En los inicios de los 70’s, Levin demostró que ciertos síndromes de inmunodeficiencias podían reconstituirse utilizando DLE (Levin 1970), y que éste además de transferir la RIC, confería la capacidad de inducir la producción de linfocinas en respuesta a antígenos específicos, así como la resistencia a la infección en padecimientos con una inmunidad deficiente de carácter genético (Levin 1973).

En los siguientes años, la investigación sobre el FT contenido dentro de los DEL’s, se enfocó al estudio de su estructura química, utilizando para ello diversas metodologías enzimáticas, químicas y fisicoquímicas. (18,19,20)

El DLE proviene del rompimiento del paquete de leucocitos (“buffy coat”) de una pinta de sangre (450 mL), ó de células linfoides obtenidas del bazo, seguida de un proceso de diálisis donde se obtiene la fracción de bajo peso molecular que dializa. En el caso del DLE producido en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional (ENCB/IPN) (Transferón), las moléculas contenidas en el DLE están comprendidas en un rango de 1,000 a 12,000 Da.

Actualmente el término factor de transferencia (FT) queda reservado únicamente a los componentes del DLE que transfieren la respuesta de linfocitos T de una manera antígeno específica y que tienen un peso molecular comprendido entre 3,500 y 6,000 Da. Esta fracción antígeno específica contiene una multitud de diferentes factores de transferencia (FT’s) que corresponden a la suma de las experiencias inmunes del individuo de donde se obtiene el DLE. (15,21)

### **Especificidad del Factor de Transferencia**

Posiblemente una de las características más importantes y controvertidas de los FT’s, que se encuentran en las preparaciones de DLE, sea que muestran especificidad, y ésta está dada por los antígenos utilizados para inmunizar al donador, o en forma más general, por los antígenos con los que ha tenido contacto previamente. (22,23)

Fué sólo hasta 1981 cuando Petersen y col. desarrollaron un modelo murino para el estudio de la transferencia de DTH, en el cual utilizaron preparaciones idénticas de DLE a partir de esplenocitos de animales no sensibilizados y sensibilizados con PPD, ferritina, citocromo C, peroxidasa de rábano y un antígeno particulado de candida; todas ellas se aplicaron a ratones vírgenes y 24 h horas después los animales fueron retados con los diferentes antígenos empleados, sólo reaccionando a los antígenos con los que el donador había sido previamente inmunizado. Los controles utilizados en estos experimentos fueron ratones que recibieron DLE proveniente de animales no inmunes, estos animales no presentaron DTH con ningún antígeno. (22,23)

Pocos años después, Kirkpatrick reforzó el concepto de que la transferencia de DTH con DLE era un evento inmunológicamente específico, al utilizar antígenos sintéticos

para inmunizar ratones, obtener DLE y con éste realizar un estudio de transferencia de DTH. (3,23)

Kirkpatrick también demostró que el FT era capaz de unirse específicamente al antígeno que le dió origen. Para ello empleó DLE obtenido de ratones sensibilizados con ferritina, posteriormente incubó los dializados en superficies plásticas cubiertas con ferritina observando que, al recuperar el extracto, éste perdía su capacidad de transferencia de DTH ( (1,2,3,6,23)

### **Componentes del DLE**

A principios de los 80's, Wilson y Fudenberg demostraron que los DLE's producían dos efectos: uno antígeno dependiente (mediados por el FT) y otro antígenos independientes, éste últimos tiene un efecto no específico sobre la inmunidad celular y participa activamente en el fenómeno inflamatorio, favoreciendo la producción de diferentes mediadores, algunos de estos son: prostaglandinas, nicotinamida, ácido ascórbico, histamina, serotonina, factores de diferenciación de linfocitos (timosina), quimioatrayentes para monocitos y factores inmovilizadores de neutrófilo. (2,23)

### **Características generales de los DLE**

Utilizando la información anterior podemos resumir que:

- Los DLE son todas aquellas moléculas obtenidas por diálisis a partir de leucocitos de donadores sanos y con peso molecular por debajo de los 12,000 Da. Los componentes importantes del DLE que transfieren la RIC en forma específica son los FT.
- Todos los FT's son moléculas de bajo peso molecular comprendidos entre los 3,500 y 6,000 Da.
- Los DLE's son lábiles al calor, pero muy estables al frío, pueden ser almacenados por varios años a temperaturas comprendidas entre -20°C y -70°C.
- Existe una interacción única entre el FT y el antígeno que fue utilizado para inducirlo.

- Los DLE obtenidos a partir del humano, pueden ser empleados sin problema alguno en diversas especies animales y viceversa.

### **Mecanismo de acción del DLE**

Desde que se empezó a utilizar como inmunomodulador, los efectos benéficos del DLE han sido innegables, sin embargo hasta el día de hoy el mecanismo de acción exacto no ha sido descrito y esto se debe principalmente al desconocimiento de todos sus componentes.

Inicialmente se propuso que el DLE (y específicamente el FT) , funcionaba simplemente como amplificador de una sensibilización ya existente ó que los dializados contenían fragmentos antigénicos altamente inmunogénicos. Actualmente con el conocimiento que se tiene sobre el sistema inmunológico se han propuesto nuevas hipótesis; una de ellas es que el FT forma parte del TCR (Receptor de células T), si esto es cierto entonces el FT sería necesario para la activación de los linfocitos, ya que ésta se efectúa al unirse el Ag a las MHC de las células presentadoras de antígeno (APC). Otra hipótesis señala que el FT puede desbloquear poblaciones de linfocitos T, responsables de la inmunidad celular, y por lo tanto modular la misma. Ninguna hipótesis ha sido comprobada, por lo que las investigaciones al respecto continúan.

### **Fuentes de DLE**

Los DLE pueden obtenerse a partir de linfocitos, sangre periférica, ganglios linfáticos, bazo, placenta (Zhang G 1989) de varias especies incluyendo al hombre. (3,5,24)

Es importante recalcar que los DLE pueden ser utilizados “intra-especie”, y esto se ha comprobado empleando DLE de vaca en pollo, ratón y humano, sin efectos adversos.

Actualmente en Estados Unidos y China se obtiene DLE (y por lo tanto FT) para uso humano, a partir de calostro de vaca en el primero y de bazo de cerdos inmunizados en el segundo. Cuando el DLE se obtiene de humano, la recolección de la muestra se puede hacer por punción venosa, leucoféresis, linfóféresis, a partir de líneas celulares o placenta. (3,5,25)

El material biológico que se utiliza para la preparación de DLE en la ENCB/IPN, es proporcionado por diferentes bancos de sangre de la Cd de México, y se obtiene partir

de donadores de sangre sanos, las muestras son sometidas a diferentes análisis todos ellos descritos en la Norma Oficial Mexicana NOM-003-SSA2-1993.

### **Aplicaciones del DLE**

Casi desde su descubrimiento el DLE ha sido utilizado clínicamente alrededor del mundo como un agente inmunoproláctico o inmunomodulador

El FT se administra por vía oral o parenteral, y se puede adquirir en diversas presentaciones: tabletas, cápsulas, solución ó liofilizado. La presentación mexicana es liofilizada inyectable y se encuentra registrada ante la SS como TRANSFERON.

Hasta el día de hoy, no se han reportado efectos adversos después de la administración del DLE en ninguna de sus diferentes presentaciones, además estudios comparativos entre diferentes rutas de administración (Kirkpatrick 1995), demuestran que los efectos del DLE son los mismos independientemente de la vía utilizada.

Como se puede apreciar en la tabla No. 1, los usos clínicos que se le han dado al FT han sido muy variados, incluyendo su uso en enfermedades infecciosas tanto micóticas con virales, bacterianas, parasitarias; enfermedades autoinmunes como lupus discoide crónico y enfermedad de Behcet; Inmunodeficiencias severas, enfermedades alérgicas como asma y DA. Los efectos pueden variar de acuerdo al padecimiento en los cuales se emplea, se ha observado que de manera general estimula y regula la producción de Interferón gamma. (3,5,26)

En el 2002, por Rodríguez Flores y cols, se realizó un estudio comparativo y experimental en el Hospital “Lic. Adolfo López Mateos” donde se incluyeron a 10 pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica grave refractaria, y un grupo de 10 pacientes sanos como control. Los pacientes recibieron tratamiento con DLE. A todos los pacientes se les midió: Cuenta de leucocitos con diferencial, CD4, CD8, CD19 y células NK. Los leucocitos se contaron en cámara de Neubauer y las poblaciones y subpoblaciones de linfocitos se determinaron por citometría de flujo, concluyendo que el factor de transferencia produjo una mejoría clínica importante en los pacientes, iniciando ésta a los 10 días. Desde el punto de vista inmunológico observaron una modulación de la respuesta reflejada en la disminución de valores de linfocitos B (CD19), linfocitos T CD4, CD8 y células NK (CD56) con respecto a los iniciales de los

pacientes con Dermatitis Atópica grave, y por último se encontró que los pacientes con Dermatitis Atópica grave presentaron mejoría en cuanto a signos y síntomas. (3)

En el 2005, por Flores Sandoval, se demostró que el DLE es un tratamiento de elección, el cual muestra seguridad y eficacia al tratar a pacientes que presentan dermatitis atópica. (1)

## **JUSTIFICACIÓN**

La DA es la dermatosis más frecuente en la consulta de dermatología pediátrica.

El tratamiento de este padecimiento se basa en controlar o corregir cada uno de los factores involucrados en la etiopatogenia.

Es importante conocer las modificaciones clínicas, hematológicas, microbiológicas e inmunológicas secundarias a la administración oral de DLE en pacientes pediátricos con DA.

## **HIPÓTESIS:**

La administración oral de DLE en pacientes pediátricos con DA mejora su respuesta clínica, microbiológica, hematológica e inmunológica.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General:**

Evaluar la respuesta clínica, microbiológica, hematológica e inmunológica en pacientes pediátricos con DA.

### **Objetivos Específicos:**

- 1.- Evaluar la respuesta clínica mediante el SCORAD en pacientes pediátricos con DA posterior a la administración de DLE.
- 2.- Evaluar la respuesta microbiológica mediante cultivo de piel en pacientes pediátricos con DA posterior a la administración DLE.
- 3.- Evaluar la respuesta hematológica mediante biometría hemática de los pacientes pediátricos con DA posterior a la administración DLE.
- 4.- Evaluar la respuesta inmunológica mediante subpoblación de linfocitos por RT-PCR

en tiempo real, así como los cambios en la expresión de las citocinas IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-213, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 en pacientes pediátricos con DA posterior a la administración DLE.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

**Diseño:** Ensayo Clínico Fase II .

**Universo:** Pacientes de 2 a 18 años con DA moderada y grave atendidos en la consulta externa del Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

Tamaño de la muestra: 43

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

1. Pacientes de 2 años a 18 años de edad.
2. Cualquier sexo
3. Pacientes con DA de acuerdo a los criterios de Hanifin y Rajka. (Anexo1)
4. Pacientes con DA moderada y grave de acuerdo al SCORAD (Anexo 2)

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

1. Pacientes que no acepten participar en el estudio.
2. Pacientes inmunocomprometidos
3. Pacientes con comorbilidad asociada.
4. Pacientes que se encuentren en otro protocolo de investigación de DA.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

1. Pacientes que abandonen el tratamiento.
2. Pacientes que ameriten el tratamiento sistémico inmunosupresor.

## **Descripción del Proyecto**

Mediante los criterios de inclusión descritos, se les invitó a participar en un estudio de investigación sobre la respuesta clínica, microbiológica, hematológica e inmunológica a pacientes pediátricos con dermatitis atópica moderada y grave tratados con extracto dializable leucocitario.

A los padres se les dio una explicación de la enfermedad y se les explicó detalladamente en que consistió el protocolo de investigación. Se respondieron dudas y en caso de su aceptación se firmó la carta de consentimiento informado por ambos padres, comprometiéndose a seguir las indicaciones de cada visita a la consulta del servicio de dermatología pediátrica.

Una vez seleccionado el paciente, en la visita número 1, se realizó historia clínica al paciente detallando las lesiones de su patología, lo cual se corroboró mediante fotografías de las lesiones más representativas.

Se les aplicó la escala de gravedad de DA mediante el SCORAD, con el fin de clasificarlos en moderados y graves.

Se tomaron laboratorios basales, (sin administración de DLE) de biometría hemática, la cual se analizó en el Laboratorio Central del Hospital Infantil de México, Federico Gómez. Se recolectó una segunda toma de sangre, en un tubo de 10 ml de sangre total Este tubo no presentaba aditivo y se almacenó en refrigeración hasta la entrega en el Laboratorio de Inmunología Molecular II de la ENCB/IPN. Este tubo se entregó el mismo día de su recolección a la ENCB, de lo contrario se centrifugó a 1500 RPM , separando el suero en un tubo eppendorf de 1.5ml y se almacenó de -20 a -70 hasta que se entregó en la ENCB/IPN, se colocó la sangre en tubos y se les colocó la solución de lisis para con esto obtener solamente las células monoclonales, las células obtenidas se centrifugaron a 1500 rpm durante 10 minutos, se eliminó el sobrenadante. El botón celular se resuspendió en 20  $\mu$ L del anticuerpo diluido 1:10 (CD4, CD8, NK, CD19, CD3) y se incubaron 15 minutos en oscuridad.

Concluida la incubación las células se lavan 2 veces con PBS 1X a 1500 rpm durante 5 minutos. Una vez teñido el botón celular se resuspendió en 1 mL de paraformaldehído 0.1% en PBS y se almacenó en refrigeración por no más de 7 días para su posterior

análisis. Se realizó el estudio de las células en el Citómetro de flujo (Dako Cytomation)

Se tomó un cultivo de la zona de mayor afección, y se analizó en el Laboratorio Central del Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

Se les entregó 10 unidades de DLE y se les explicó la dosis a administrar, la cual consistió en darles 1 unidad diaria por 10 días Cada unidad de DLE equivale a 2mg/5ml.

En la visita número 2, (10 días después de la administración del DLE), se tomaron fotografías de las lesiones más afectadas con el objetivo de valorar mejoría clínica.

Se les aplicó la escala de gravedad de DA mediante el SCORAD, con el fin de clasificarlos en moderados y graves.

Se tomaron nuevamente laboratorios de biometría hemática, la cual se analizó en el Laboratorio Central del Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

Se recolectó la segunda toma de sangre, en un tubo de 10 ml de sangre total y se almacenó en refrigeración hasta la entrega en el Laboratorio de Inmunología Molecular II de la ENCB/IPN, donde realizaron el estudio de las células de subpoblaciones de linfocitos en el citómetro de flujo (Dako Cytomation).

Se tomó un cultivo de la zona de mayor afección, y se analizó en el Laboratorio Central del Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

Se les entregaron las siguientes 10 unidades de DLE y se les explicó la dosis a administrar, la cual consistió en darles 1 unidad de DLE equivalente a 2mg/5ml cada tercer día, completando de esta manera 20 unidades de DLE.

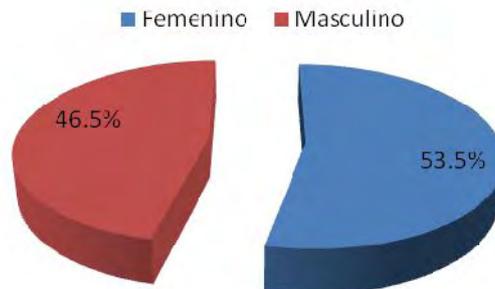
Se calendarizaron las fechas de administración de DLE en la receta de cada paciente, para evitar anomalías de administración.

Al término de las 20 unidades de DLE, se da por concluido el estudio, no obstante, los pacientes continúan en seguimiento por parte del Hospital Infantil de México, Federico Gómez y por el Instituto Politécnico Nacional, en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, departamento de Inmunología Molecular II de la ENCB/IPN.

## RESULTADOS

Se analizaron un total de 43 pacientes con DA moderada y grave atendidos en la consulta externa del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Los pacientes tuvieron una edad promedio de 7 años, con un rango de 2 a 16 años, no obstante la moda fue de 2 años con un total de once pacientes (25%). La distribución por sexo se muestra en la gráfica 1.

**GRAFICA 1.**  
**PACIENTES CON DERMATITIS ATOPICA MODERADA Y SEVERA**  
**DISTRIBUCIÓN POR SEXO**



Con respecto a la severidad de la enfermedad, en la evaluación inicial (T1) 28 (65%) pacientes correspondieron a DA grave y 15 (35%) pacientes a DA moderada. Mientras que en la segunda evaluación (T2) sólo 2 pacientes correspondieron a DA grave, 26 pacientes a DA moderada y 15 pacientes a DA leve. Tabla 1.

**Tabla 1. DISTRIBUCIÓN POR SEVERIDAD DE LA DA (N:43)**

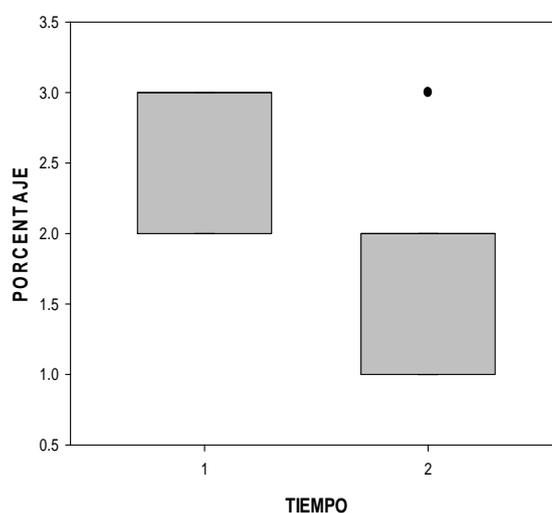
Severidad	Frecuencia	Porcentaje	Severidad	Frecuencia	Porcentaje
DA moderada	15	35%	DA leve	15	35%
DA grave	28	65%	DA moderada	26	60%
Total	43	100%	DA grave	2	5%
			Total	43	100%

Con lo anterior se observa que de los 28 (100%) pacientes con DA grave inicial, 26 (92%) presentaron mejoría clínica posterior a la administración oral de DEL. De los 15 pacientes con DA moderada al inicio del estudio el 100% presentaron mejoría clínica ya que en la segunda evaluación se catalogaron como DA leve. Tabla 2 y 3.

**Tabla 2. COMPORTAMIENTO DE LA SEVERIDAD DE LA DERMATITIS ATÓPICA BASAL Y POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON DEL (SCORAD)**

Severidad	T1	T2
Leve	0	15
Moderada	15	26
Severa	28	2

**Tabla 3. COMPORTAMIENTO DE LA SUPERFICIE CORPORAL AFECTADA DE LOS PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPICA, BASAL Y POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON DLE**

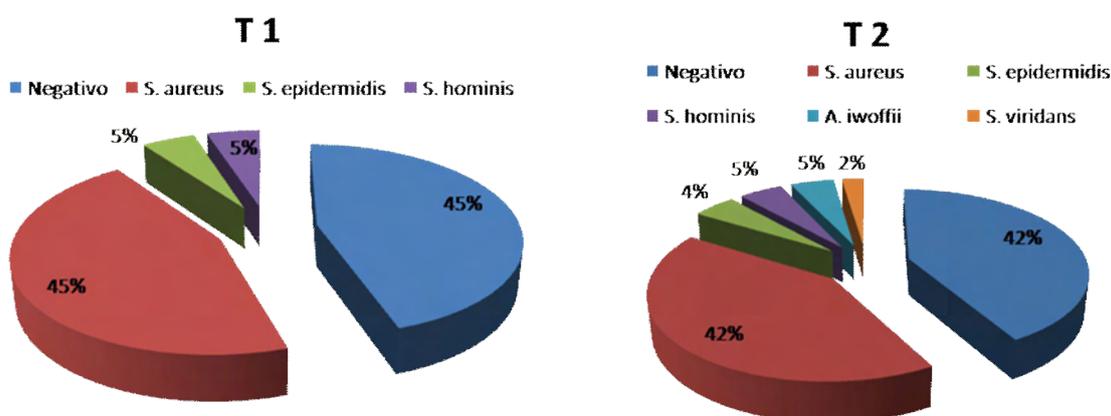


Para corroborar esta observación y verificar si existía significancia estadística se realizó la prueba de Wilcoxon y se obtuvo un valor  $Z = -5.07$  con una  $p = .000$ .

Con respecto a la respuesta microbiológica, los gérmenes aislados en los cultivos de piel en la primer muestra (T1) fueron: *S aureus* 49%(21), *S epidermidis* 12% (5), *S.*

*hominis* 7% (3) y *negativos* 32% (14). Mientras que en la segunda muestra (T2) el porcentaje de microorganismos aislados fue de 42% (18) para *S. aureus*, 5%(2) para *S. epidermidis*, 5%(2) para *S. hominis*, 5%(2) *Acinetobacter Iwoffii*, 2%(1) para *S viridans* y el 42%(18) restante de los cultivos fue negativo. Grafica 2

**Evaluación del cultivo de piel en pacientes pediátricos con dermatitis atópica tratados con DLE al tiempo cero T1 y a los diez días de tratamiento con DLE T2.**



Al realizar la prueba de  $\chi^2$  se observó una diferencia significativa entre los resultados positivos y negativos de la primer muestra (T1) con respecto a la segunda muestra (T2).  $\chi^2 = 7.45$  con una  $p = .003$ .

Tipo+1	Tipo+2							Total
	Negativo	S. Aureus	S. Epidermis	S. Hominis+	S. Acinetobacter	S. Viridans	S. Aureus+ S. acinetobacter	
Negativo	10	3	0	0	1	0	0	14
S. Aureus	4	13	1	0	0	1	0	19
S. Epidermis	2	1	1	0	0	0	0	4
S. Hominis	1	0	0	1	0	0	0	2
S. Hominis + S. Epidermis	1	0	0	1	0	0	0	2
S. Aureus+beta	0	0	0	0	0	0	1	1
S. Aureus+ haemolyticus	0	1	0	0	0	0	0	1

Tipo+1	Tipo+2							Total
	Negativo	S. Aureus	S. Epidermis	S. Hominis+ S. Epidermis	S. Acinetobacter	S. Viridans	S. Aureus+ S. acinetobacter	
Negativo	10	3	0	0	1	0	0	14
S. Aureus	4	13	1	0	0	1	0	19
S. Epidermis	2	1	1	0	0	0	0	4
S. Hominis	1	0	0	1	0	0	0	2
S. Hominis + S. Epidermis	1	0	0	1	0	0	0	2
S. Aureus+beta	0	0	0	0	0	0	1	1
S. Aureus+ haemolyticus	0	1	0	0	0	0	0	1
Total	18	18	2	2	1	1	1	43

$X^2 = 82.9$  con una p.000; hay diferencias entre los cultivos positivos y negativos, mostrando disminución de los primeros.

Desde el punto de vista hematológico, en los valores encontrados en la biometría hemática completa, no fue posible demostrar una diferencia estadísticamente significativa al comparar los leucocitos totales al inicio del estudio (T1) y a los diez días de tratamiento (T2). Tabla 4 y 5.

**Tabla 4. Cambios en la Biometría hemática en los pacientes pediátricos tratados con DLE en el día 1 y 10 de tratamiento.**

Tabla 4.	T1	T2
Leucocitos	8700 (3900-13800)	7800 (5100-17100)
Monocitos	6.0 (0-18)	6.0 (0-18)
Eosinófilos	4.0 (0-24)	4.0 (0-27)
Basófilos	.000 (0-2.0)	.000 (0-3.0)
Bandas	.00 (0-10)	.00 (0-10)
Hemoglobina	14.1 (11.4-16.0)	13.5 (11.0-16.4)
Hematocrito	41.2 (33.3-49.5)	39.7 (33.5-49.6)
Plaquetas	266,000 (145-538mil)	298,000(102-502mil)

Para conocer si existían diferencias entre ambas muestras se calculó la prueba de wilcoxon para muestras independientes obteniendo los siguientes resultados:

**Tabla 5. Análisis Estadístico con la prueba de Wilconson para evaluar la significancia estadística de los resultados de la BH.**

	Z	P
Leucocitos	-.463	.64
Monocitos	-1.5	.12
Eosinófilos	-.41	.67
Basófilos	-.269	.78
Bandas	-1.516	.13
Hemoglobina	-.836	.40
Hematocrito	-1.044	.29
Plaquetas	-.972	.33

De acuerdo a éstos resultados, no hay diferencias entre los valores de la primer muestra T1, versus la segunda muestra T2. No obstante, llama la atención que de manera individual algunos casos si mostraron diferencias importantes entre la 1er y segunda muestra específicamente en lo que son los eosinófilos, neutrófilos así como en la proporción de linfocitos vs segmentados en la primera medición (T1) con respecto a la disminución de los segmentados vs linfocitos en la segunda medición (T2) Tabla 6.

**TABLA 6. Resultados obtenidos de a la evaluación de la biometría hemática de pacientes pediátricos que cursan con dermatitis atópica al inicio y a los 10 días.**

Núm.	Muestra	LEUCOS	Lts	NEU	MN	EO	BA	Bn	HB	HTO	PLQ
1	T1	9900	32	59	7	1	0	1	14.9	43	213000
1	T2	7000	50	35	6	8	0	1	16.4	48.7	251000
2	T1		P	E	R	D	I	D	O		
2	T2		P	E	R	D	I	D	O		
3	T1	8200	80	10	5	4	0	1	14.2	42.5	262000
3	T2	7600	69	18	8	5	0	0	13.4	39.4	422000

4	T1	5900	32	55	12	1	0	0	15.4	46.9	238000
4	T2	6500	21	57	10	5	0	7	16.1	48.3	257000
5	T1	13100	61	24	7	8	0	0	13.3	40.3	538000
5	T2	17000	22	59	12	4	1	2	12.8	36.9	339000
6	T1	9800	51	42	2	4	0	0	14.3	45.5	479000
6	T2	10500	43	41	8	5	0	3	14.9	43.5	267000
7	T1	9500	37	51	6	6	0	0	13.1	39.4	290000
7	T2	7800	42	51	1	4	1	1	13.8	39.7	275000
8	T1	5900	44	34	9	12	1	0	16.1	46.9	285000
8	T2	5100	51	35	7	7	0	0	15.4	46.7	166000
9	T1	11800	42	47	5	4	2	0	14.1	40	526000
9	T2	10500	30	67	2	3	0	0	15.4	46.6	212000
10	T1	7700	35	57	4	4	0	0	13.5	41	227000
10	T2	6300	49	40	4	5	2	0	12.9	37.8	371000
11	T1	6500	47	39	5	8	0	1	16.1	48.3	297000
11	T2	7300	49	45	4	1	0	1	14.5	44	255000
12	T1	6100	43	48	3	6	0	0	14.3	43.8	260000
12	T2	6600	43	41	10	6	0	0	15.1	45.5	298000
13	T1	7300	59	31	3	7	0	0	12.9	38.4	270000
13	T2	5700	30	63	5	2	0	0	13	49	268000
14	T1	6500	77	24	2	6	1	0	14.5	43.5	175000
14	T2	5500	62	29	1	5	3	0	13.5	40.5	168000
15	T1	7500	85	13	0	2	0	0	13.5	49.5	145000
15	T2	6300	39	46	0	5	2	0	12.5	37.5	155000
16	T1	8300	55	30	13	2	0	0	13	49	247000
16	T2	7800	46	25	18	10	0	2	12.5	35.6	285000
17	T1	9200	60	28	6	5	1	0	12	36	145000
17	T2	8500	45	46	4	3	2	0	13	39	155000
18	T1	9300	70	18	6	6	0	0	12	35.9	460000
18	T2	16200	73	17	9	1	0	0	13.3	38.1	477000
19	T1	8700	39	52	7	2	0	0	12.4	35.8	348000
19	T2	13600	58	26	11	5	0	0	13	37	299000
20	T1	7500	39	54	7	0	0	0	14.7	42.3	250000
20	T2	9000	40	51	7	2	0	0	13.9	39.9	502000
21	T1	6800	69	27	2	1	1	0	15.2	45.6	252000
21	T2	10200	49	47	1	3	0	0	13.2	49.6	258000
22	T1	9800	55	43	4	6	2	0	12	36	345000
22	T2	10000	60	31	5	5	0	0	11.9	35.3	335000
23	T1	13800	54	40	3	0	0	3	12.6	36.7	491000
23	T2	7100	57	34	5	3	1	0	13.5	38.5	430000

24	T1	12000	30	57	4	9	0	0	14.7	42.3	223000
24	T2	10200	40	48	2	8	1	1	13.9	41.1	236000
25	T1	9800	49	44	7	0	0	0	12.5	37.4	375000
25	T2	5100	62	24	12	2	0	0	13.3	39.4	349000
26	T1	10800	34	38	6	21	0	0	14.7	42.7	359000
26	T2	9200	38	31	4	27	0	0	14.2	42.7	422000
27	T1	11900	28	62	7	1	2	0	15.5	46.1	357000
27	T2	6400	42	48	6	3	1	0	15.3	46.6	290000
28	T1	8800	58	32	3	4	0	3	11.4	33.3	420000
28	T2	8000	62	27	5	0	0	6	11	33.5	429000
29	T1	8300	32	52	8	1	1	0	13.2	40	167000
29	T2	7500	32	59	6	3	0	0	14.8	42.1	179000
30	T1	6000	68	12	4	14	2	0	13.5	40.5	361000
30	T2	6500	58	27	6	9	0	0	14	40	290000
31	T1	6100	46	36	8	10	0	0	13.5	41.5	215000
31	T2	6500	36	61	1	2	0	0	13.5	38.7	102000
32	T1	5800	54	42	0	3	1	0	15	45	170000
32	T2	7900	37	52	5	6	0	0	13.5	39.2	299000
33	T1	13200	32	26	8	24	0	10	14	40.2	358000
33	T2	12500	13	50	13	23	0	1	13.5	38.3	489000
34	T1	8900	63	29	5	3	0	0	12.9	37.8	418000
34	T2	17100	43	39	16	2	0	0	13.6	38.4	407000
35	T1	3900	46	42	7	4	0.7	0	14.1	40.4	204000
35	T2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
36	T1	12400	23	46	5	21	0	0	14.2	40	185000
36	T2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
37	T1	7500	32	59	6	3	0	0	14.8	42.1	179000
37	T2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
38	T1	5700	36	48	7	7	0.4	0	14.4	40.6	242000
38	T2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
39	T1	6700	50	36	8	5	1	0	14.8	42.8	291000
39	T2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
40	T1	9100	29	57	3	10	0	1	16.6	47.3	287000
40	T2										
41	T1										
41	T2										
42	T1										
42	T2										
43	T1										
43	T2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

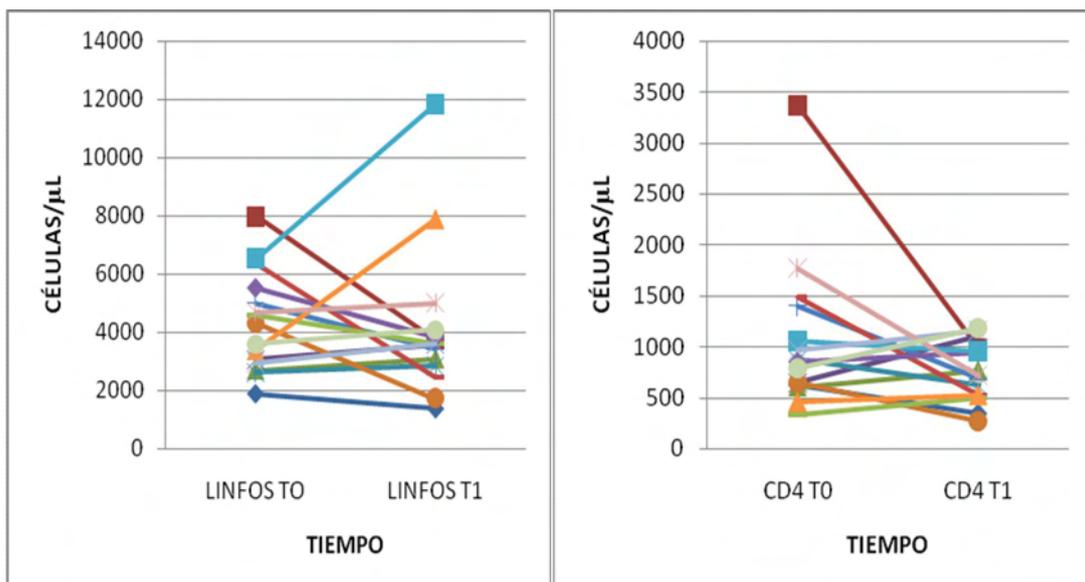
Con respecto a la respuesta inmunológica, se calculo la media y desviación estándar de cada una de las variables de la muestra T1 y muestra T2; para comparar estos valores se calculo la prueba t-Student para muestras dependientes y tampoco fue posible demostrar una significancia estadística. Tabla 7.

**Tabla 7. Gráfica de subpoblaciones linfocitarias de pacientes pediátricos con dermatitis atópica tratados con DLE en el día 0 y 10 de tratamiento.**

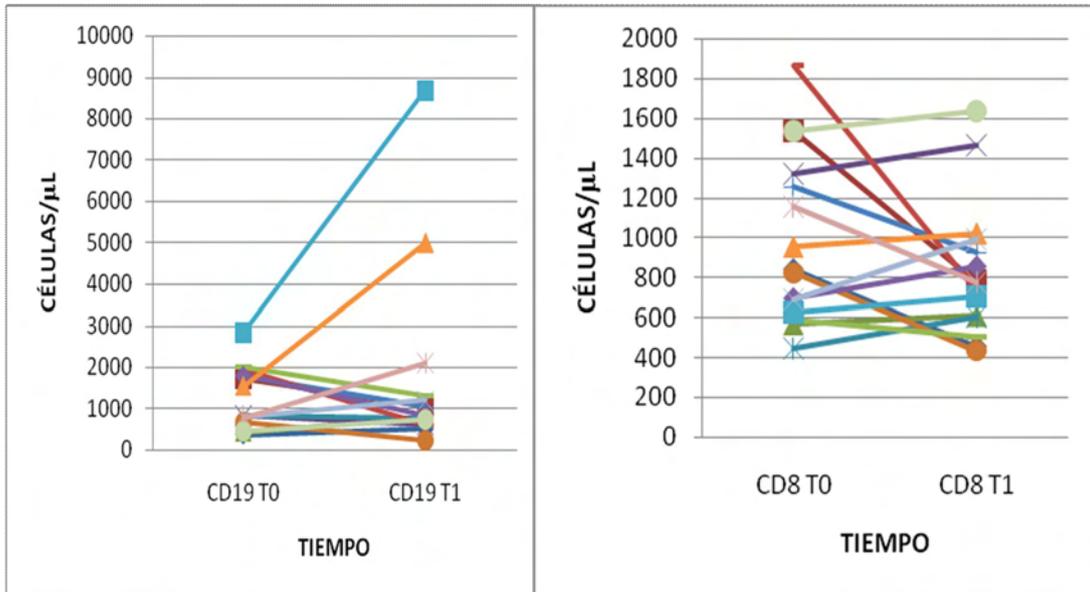
	Muestra 1	Muestra 2	t-student	p
CD3	34.71 (2.51)	43.24 (1.98)	-1.521	.141
CD19	24.59 (1.82)	32.50 (1.70)	-1.761	.091
NK	14.86 (1.26)	16.83 (1.10)	-.830	.415
CD4	16.44 (1.29)	20.10 (1.06)	-1.135	.268
CD8	17.13 (1.37)	22.65 (9.45)	-2.237	.035
CD4/CD8	.82 (.67)	.87 (.40)	-.310	.759

Sin embargo al realizar las graficas de las subpoblaciones linfocitarias se observa una tendencia general a la disminución de linfocitos, CD4 y CD 19 a los diez días de tratamiento. Grafica 3,4 y 5. Y un ligero incremento de los CD8.

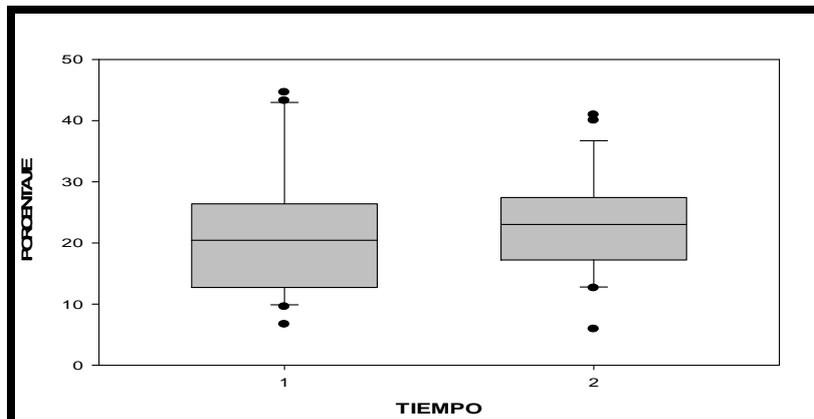
**Gráfica 3 Subpoblaciones linfocitarias.**



**Grafica 4 de subpoblaciones linfocitarias.**



**GRAFICA 5. Evaluación del porcentaje de CD8 de pacientes pediátricos con DA tratados con TRANSFERON comparando a dos tiempos.**



## Discusión

De acuerdo a lo observado en nuestros resultados, pudimos demostrar clínicamente que los pacientes tuvieron mejoría de las lesiones cutáneas (valorado mediante la escala de Gravedad del SCORAD) desde los días 10 de iniciado el tratamiento con extracto dializable leucocitario (DLE), lo cual se corrobora con lo expresado en la literatura. (1,3,6)

Los cambios a nivel inmunológico y hematológico encontrados en los pacientes con dermatitis atópica moderada y grave mostraron cambios estadísticamente no significativos, sin embargo podemos decir que el extracto dializable leucocitario (DLE), ejerce un efecto inmunorregulador en las células de la respuesta inmune, debido a que de manera individual pudimos notificar una reducción en la cuenta de eosinófilos, las cuales son células clave en la patogenia y perpetuación de la inflamación en los pacientes con dermatitis atópica, lo cual fue reflejado en la mejoría clínica de cada uno de ellos. (4)

A nivel microbiológico el patógeno que predominó en las lesiones de los pacientes con DA fue *S. aureus* y *S. epidermidis*, esto es acorde a los reportes de la bibliografía.

A pesar de que existe una asociación clara entre el *S. aureus* y la DA, se han postulado diversos mecanismos por los cuales la presencia de este agente bacteriano participa en la inflamación en la DA. Dentro de estos se mencionan: la proteína A, superantígenos y anticuerpos antiestafilocócicos que causan una respuesta inflamatoria mediada por IgE. (5)

Los superantígenos del *S. aureus* han sido identificados en un 34% en pacientes pediátricos con dermatitis atópica, lo cual favorece a la exacerbación de las lesiones, sin embargo, al administrar extracto dializable leucocitario, (DEL) estimulamos la producción de péptidos antimicrobianos, con lo que al disminuir los superantígenos se ha descrito reducción en las exacerbaciones.

De acuerdo con nuestros resultados podemos afirmar que el extracto dializable leucocitario es un tratamiento inmunorregulador, que favorece la disminución de las

lesiones de dermatitis atópica. Así mismo disminuye la colonización bacteriana en el área afectada, que de acuerdo con lo descrito en la literatura, se relaciona con menor número de exacerbaciones y complicaciones de esta patología. Llama la atención que de manera particular se encontró disminución de eosinófilos, y neutrófilos, así como modificación de la relación neutrófilos sobre linfocitos en los pacientes que recibieron este tratamiento, sin embargo sería de utilidad realizar un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, para poder corroborar los hallazgos. (4)

### **Conclusiones:**

1. La administración oral del DLE a una dosis de 1U (2mg en 5ml) diaria durante diez días consecutivos produjo una mejoría clínica estadísticamente significativa en pacientes con DA moderada y grave, de acuerdo a la escala de severidad SCORAD.
2. Desde el punto de vista microbiológico se observó una disminución estadísticamente significativa en el número de pacientes colonizados por los diversos gérmenes aislados en piel.
3. Hematológicamente se observó una disminución de eosinófilos y neutrófilos aunque no estadísticamente significativo a los diez días uso del DLE.
4. Desde el punto de vista inmunológico no fue posible demostrar una diferencia estadísticamente significativa en las subpoblaciones linfocitarias.
5. Sería de utilidad el realizar un estudio que permita analizar la respuesta de citocinas específicas, que se han relacionado con el uso de DEL.(defensinas)

## Anexo 1.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DERMATITIS ATÓPICA

***Debe presentar tres o más de los siguientes criterios mayores:***

1. Prurito
2. Morfología y distribución típicas
3. Dermatitis crónica o crónicamente recurrente
4. Historia familiar o personal de atopia

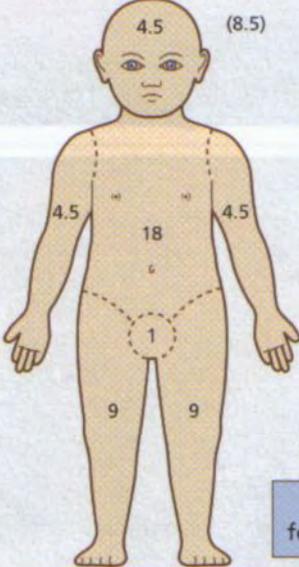
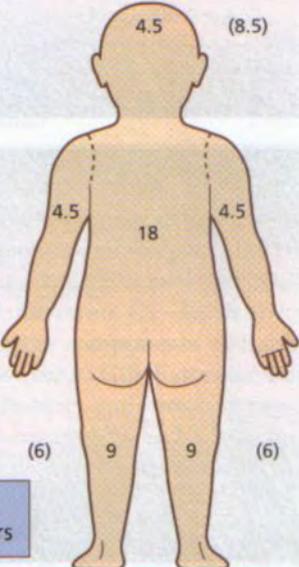
***Como mínimo tres de los siguientes criterios menores:***

1. Xerosis
2. Ictiosis. Hiperlinealidad palmar. Queratosis pilaris
3. Reactividad cutánea inmediata en test cutáneos
4. IgE sérica total elevada
5. Inicio en edad temprana
6. Tendencia a infecciones cutáneas. Trastorno en la inmunidad celular
7. Tendencia a dermatitis inespecífica de manos y pies
8. Eccema del pezón
9. Queilitis
10. Conjuntivitis recurrentes
11. Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan
12. Queratocono
13. Catarata subcapsular
14. Ojeras oscuras
15. Palidez facial. Eritema facial
16. Pitiriasis alba
17. Pliegues en región anterior del cuello
18. Picor con la sudoración
19. Intolerancia a disolventes de las grasas y lana
20. Acentuación perifolicular
21. Intolerancia a alimentos
22. Curso influido por factores ambientales y emocionales
23. Dermografismo blanco y respuesta retardada frente a agentes colinérgicos.

**Hanifin JM, Rajka G. *Acta Dermatol Venereol* 1980; 92 (Suppl): 44-7.**

Anexo 2.

**VALORACIÓN DE GRAVEDAD DE DERMATITIS ATÓPICA**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ**

<b>SCORAD</b> EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS		INSTITUTION																										
Last Name	First Name	PHYSICIAN																										
<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Topical steroid used: Potency (brand name) <input style="width: 80%;" type="text"/>																										
Date of Birth	<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> DD/MM/YY	Amount/month <input style="width: 80%;" type="text"/>																										
Date of Visit	<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	Number of flares/month <input style="width: 80%;" type="text"/>																										
																												
<div style="border: 1px solid black; display: inline-block; padding: 2px 5px;">Figures in parenthesis for children under two years</div>																												
<b>A: EXTENT:</b> Please indicate the area involved		<input style="width: 100%;" type="text"/>																										
<b>B: INTENSITY</b>		<b>C: SUBJECTIVE SYMPTOMS</b> PRURITUS+SLEEP LOSS																										
<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">CRITERIA</th> <th style="width: 50%;">INTENSITY</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Erythema</td><td><input style="width: 100%;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Oedema/papulation</td><td><input style="width: 100%;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Oozing/crust</td><td><input style="width: 100%;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Excoriation</td><td><input style="width: 100%;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Lichenification</td><td><input style="width: 100%;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Dryness*</td><td><input style="width: 100%;" type="text"/></td></tr> </tbody> </table>	CRITERIA	INTENSITY	Erythema	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Oedema/papulation	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Oozing/crust	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Excoriation	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Lichenification	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Dryness*	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">MEANS OF CALCULATION</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">INTENSITY ITEMS (average representative area)</td> </tr> <tr><td colspan="2" style="text-align: center;">0 = absence</td></tr> <tr><td colspan="2" style="text-align: center;">1 = mild</td></tr> <tr><td colspan="2" style="text-align: center;">2 = moderate</td></tr> <tr><td colspan="2" style="text-align: center;">3 = severe</td></tr> </tbody> </table> <p style="font-size: small;">*Dryness is evaluated on uninvolved areas</p>	MEANS OF CALCULATION		INTENSITY ITEMS (average representative area)		0 = absence		1 = mild		2 = moderate		3 = severe		<div style="border: 1px solid black; display: inline-block; padding: 2px 5px;">SCORAD <math>A/5+B/2=C</math></div>
CRITERIA	INTENSITY																											
Erythema	<input style="width: 100%;" type="text"/>																											
Oedema/papulation	<input style="width: 100%;" type="text"/>																											
Oozing/crust	<input style="width: 100%;" type="text"/>																											
Excoriation	<input style="width: 100%;" type="text"/>																											
Lichenification	<input style="width: 100%;" type="text"/>																											
Dryness*	<input style="width: 100%;" type="text"/>																											
MEANS OF CALCULATION																												
INTENSITY ITEMS (average representative area)																												
0 = absence																												
1 = mild																												
2 = moderate																												
3 = severe																												
Visual analogue scale (average for the last 3 days or nights)	<b>PRURITUS (0 to 10)</b> <input style="width: 50px;" type="text"/>	<b>SLEEP LOSS (0 to 10)</b> <input style="width: 50px;" type="text"/>																										
<b>TREATMENT:</b>																												
<b>REMARKS:</b>																												

### **ANEXO 3.**

**Fecha:**

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Nombre del Centro: *Hospital Infantil de México Federico Gómez*  
Dirección del Centro: *Dr. Márquez 162 Col. Doctores, México, D.F. C.P. 06700*

#### **Información para el voluntario y consentimiento**

**Título del protocolo:** Respuesta clínica, microbiológica, hematológica e inmunológica en pacientes pediátricos con dermatitis atópica tratados con extracto dializable leucocitario.

**Investigador principal:** Dra. Erika Ramírez Cortés

#### **Invitación:**

Se invita a su niño(a) a participar en un estudio de investigación sobre la respuesta clínica, microbiológica y hematológica en pacientes pediátricas con dermatitis atópica tratados con extracto dializable leucocitario.(DLE)

Su niño (a) está invitado (a) a participar en este estudio porque tiene una edad comprendida entre los 2 y 18 años y tiene dermatitis atópica moderada o grave.

#### **Propósito del estudio:**

El objetivo de este estudio es determinar si la administración de este medicamento mejorará la evolución clínica, la ausencia o disminución de gérmenes en la piel lesionada y cambios a nivel hematológico.

Durante el estudio su niño(a) recibirá el tratamiento convencional ( el que normalmente se utiliza ) más el DLE por vía oral, en un esquema de administración establecido por su médico, el cual se anotará claramente en su receta.

La presentación del extracto dializable leucocitario (DLE) que se está usando en este estudio es una solución con una concentración: 2mg/5ml, la cual ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de dermatitis atópica.

Los niños con dermatitis atópica podrán beneficiarse en el futuro por este estudio, ya que la información que se obtenga ayudará a los doctores a entender mejor la exposición del sujeto al medicamento después del uso de extracto dializable leucocitario. (DLE)

#### **Quién puede participar en este estudio:**

Para participar en este estudio, deberán cumplirse ciertos requisitos. Si su niño(a) cumple o no dichos requisitos será determinado por el personal del hospital durante las visita de selección e inicial.

Para poder estar en este estudio, su niño(a) deberá tener al menos 2 años de edad, pero menos de 19 años. La dermatitis atópica de su niño(a) deberá ser calificada por un doctor en moderada o grave. Aparte de la dermatitis de su niño(a), un doctor deberá cerciorarse de que su niño(a) tiene buena salud para participar en el estudio. Por la seguridad de su niño(a), usted deberá discutir con el doctor la verdad de los datos de la historia clínica y cualquier medicamento que esté tomando su niño(a).

Usted y su niño(a) deberán estar de acuerdo y poder cumplir con las visitas programadas del estudio. Su niño(a) no deberá estar participando en otro estudio de investigación. El uso de algunos productos, medicamentos o tratamientos podría no estar permitido en este estudio. Usted y su niño(a) deberán estar de acuerdo y poder cumplir con los requerimientos y restricciones de este estudio. A continuación hay un resumen de lo que está y no permitido durante el estudio:

¿Puede mi niño tomar medicamentos de prescripción?	SI/NO	¿ Por cuánto tiempo?
Tópicos (aplicados en la piel)	SI	14 días antes y durante el estudio.
Antihistamínicos tópicos	SI	14 días antes y durante el estudio
Otros medicamentos tópicos	SI	14 días antes y durante el estudio Se permitirán algunos medicamentos de prescripción ( el médico del estudio le dirá cuál de sus medicamentos de prescripción puede usar durante el estudio)
Antihistamínicos sistémicos (por la boca o inyectados)	SI	10 días antes y durante el estudio
Mis medicamentos de venta libre comunes (no prescritos)	SI	Se permitirán algunos de los medicamentos de venta libre ( el médico del estudio le dirá cuál de sus medicamentos de venta libre puede usar durante el estudio)
Cremas, lociones, emolientes	SI	Se permitirá el uso de cremas y emolientes indicadas por el médico de estudio, las cuales serán individualizadas a cada paciente, de acuerdo al tipo de lesiones que presente.
Esteroides tópicos ( en toda la piel)	NO	14 días antes y durante el estudio
Esteroides sistémicos (p. ej., prednisona)	NO	14 días antes y durante el estudio
Inmunomoduladores tópicos (p.ej., tracolimus, pimecrolimus)	NO	14 días antes y durante el estudio
Inmunesupresores/inmunomoduladores sistémicos (ej.,cliclosporina, tracolimus)	NO	14 días antes y durante el estudio
Otros medicamentos en investigación	NO	30 días antes y durante el estudio
Productos para baño	SI	Durante el estudio, los indicados por el médico encargado.

#### **Número de sujetos en el estudio:**

Este estudio se llevará a cabo en el servicio de dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se incluirá un total de 43 pacientes con dermatitis atópica moderada y grave. Los pacientes para este estudio se escogerán por medio de un reclutamiento de casos consecutivos, es decir conforme se identifiquen a los pacientes con las características requeridas para ingresar al estudio y así sucesivamente hasta completar el total de los pacientes.

**Qué ocurrirá en este estudio:***Generalidades del estudio:*

El estudio durará 40 días desde el ingreso. Se le administrará a su niño(a) la solución de extracto dializable leucocitario (DEL), por medio de un esquema establecido por su médico. En el transcurso del estudio, se les pedirá a usted y a su niño(a) que acudan a 2 visitas clínicas de aproximadamente 30 minutos cada una.

En cada visita se realizarán evaluaciones de su dermatitis atópica, estableciendo la superficie corporal afectada y se tomarán fotografías de las lesiones más representativas. Se tomarán muestras de sangre y cultivo de la piel afectada.

Se le entregará el medicamento para administrarlo los siguientes 10 días.

Se practicará a su niño(a) una exploración física antes de iniciar el estudio. Se tomará aproximadamente tres cucharaditas cafeteras (15.0 ml) de sangre a su niño(a) para hacer pruebas de laboratorio para ver su estado de salud en la primera visita y cuando se les haya administrado la 10 UNIDAD de extracto dializable leucocitario (DLE)

Los procedimientos que se harán en cada visita del estudio se indican en la tabla anexa y se describen con más detalla a continuación.

*Entrevistas:*

Las visitas de selección e inicial establecerán si su niño(a) es elegible para estar en este estudio. En las entrevistas de estas visitas :

- Usted discutirá con el personal del estudio los procedimientos, tratamientos y visitas que se piden en el mismo.
- Usted le dirá al personal del estudio todo acerca de las condiciones médicas o enfermedades (pasadas y actuales) de su niño(a), alergias y uso reciente de medicamentos y tratamientos de prescripción y venta libre.
- El personal médico le explicará cuáles medicamentos y tratamientos pueden o no, tomarse antes y durante el estudio. Usted deberá hacer tantas preguntas como sean necesarias para comprender completamente en que consiste el estudio.

En cada visita, usted y su niño(a) le dirán al médico encargado del estudio acerca de cualquier cambio que tenga en la salud general del (la) niño(a), cambios en su piel o “efectos secundarios” que pudiera haber presentado con el medicamento del estudio. Usted informará de cualquier medicamento de prescripción o no prescripción, cremas y emolientes que haya usado su niño(a) desde su última visita. Después de la visita inicial, usted informará sobre la administración vía oral de la solución de extracto dializable leucocitario (DLE), asignado diariamente los primeros 10 días de iniciado el estudio y posteriormente cada 72 hrs. Dicha información es muy importante para hacer monitoreo de la salud y seguridad de su niño(a) durante el estudio, y deberá responder con la verdad.

*Muestras de sangre:*

Durante el estudio, se tomarán muestras de sangre a su niño(a) de una vena de su brazo. Se tomará una sola muestra de sangre en las visitas 1 y 2. Se tomará cerca de tres cucharadita (15 ml) de sangre para análisis de laboratorio para ver el estado de salud de su niño(a). En total, se tomarán 6 cucharaditas cafeteras (30 ml) de sangre durante todo el estudio.

Podría ser necesario tomar más muestras de sangre de su niño(a) durante el estudio si el doctor considera que es necesario para monitorear el estado de salud de su niño(a).

*Evaluaciones de la dermatitis atópica:*

En todas las visitas clínicas, se hará la valoración de la dermatitis atópica de su niño(a), según la intensidad, localización y tamaño de las lesiones en su cuerpo. Después de haber iniciado el tratamiento con las tabletas del medicamento, el médico comparará el estado actual de la enfermedad de su niño(a) contra el que se registró el día de inicio. Todas las lesiones nuevas que se desarrollen también se anotarán. Usted debe informar sobre cualquier cambio en la enfermedad de su niño(a) a su médico del estudio en cada visita.

*Medicamentos de estudio y tratamientos:*

Se le administrará a su niño(a) por vía oral solución de extracto dializable leucocitario. La dosis de extracto dializable leucocitario, (DLE) se establecerá de la siguiente manera: 1 unidad diaria por los primeros 10 días, y posteriormente 1 Unidad cada 72 hrs por las siguientes 10 Unidades más.

La solución será administradas, vía oral, cada 24 horas, por las noches.

El medicamento que necesita su niño(a) para el estudio le será proporcionado por el personal del centro de investigación. Usted deberá traer todas las cajas con el empaque de la solución, así como las que se hayan olvidado tomar.

**EL MEDICAMENTO QUE LE SEA ENTREGADO PARA ESTE ESTUDIO SÓLO DEBERÁ ADMINISTRARSE A SU NIÑO(A). DEBERÁ CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS O PERSONAS CON CAPACIDAD LIMITADA PARA LEER O COMPRENDER LAS ADVERTENCIAS DELAS ETIQUETAS.**

Efectos secundarios y riesgos posibles por participar en este estudio:

No existen efectos secundarios reportados, con el tratamiento a base de extracto dializable leucocitario (DLE).

La dermatitis atópica de su niño(a) podría no mejorar, o podría empeorar mientras participa en este estudio.

**PODRIA HABER RIESGOS Y COMPLICACIONES DESCONOCIDOS POR TOMAR LOS MEDICAMENTOS DE ESTUDIO, DIFERENTES A LOS QUE SE DESCRIBEN EN ESTE DOCUMENTO.**

*Tomas de muestras de sangre:*

Los riesgos de la toma de muestras de sangre incluyen moretones en el sitio donde la aguja penetra a su vena, infección, sangrado, formación de coágulo, ardor y en contadas ocasiones, desmayo.

*Toma de fotografías clínicas:*

En cada visita se tomarán fotografías de las lesiones más representativas de la dermatitis atópica de su niño(a) para vigilar su evolución.

*Compensación en caso de daño:*

Los gastos médicos de los daños directos que produzca el extracto dializable leucocitario (DLE) y los procedimientos descritos en el estudio serán absorbidos por el presupuesto de investigación del Instituto Politécnico Nacional, de la Escuela de Ciencias Biológicas.

*Procedimientos alternativos:*

Si usted elige no participar en este estudio, también podrá tener acceso, por prescripción médica, a otros medicamentos o tratamientos disponibles para la dermatitis atópica, incluyendo la aplicación de corticoesteroides tópicos, antihistamínicos, antibióticos o inmunosupresores. No es necesario que usted participe en este estudio para que reciba tratamiento para su dermatitis atópica.

*Costo para los sujetos:*

Su niño(a) recibirá las evaluaciones de su dermatitis atópica, exploraciones físicas y análisis de laboratorio clínico sin costo. Además, el medicamento de estudio, las exploraciones y atención médica requerida como parte del estudio no tendrán ningún costo para usted.

*Mayor información disponible:*

Se le proporcionará cualquier conocimiento nuevo que se obtenga en el transcurso del estudio, que pudiera afectar su disposición para continuar con el estudio.

*Origen del financiamiento:*

El financiamiento de este estudio será proporcionado de la siguiente manera:

La solución del extracto dializable leucocitario (DLE) serán donadas por el Instituto Politécnico Nacional, Escuela de Ciencias Biológicas.

Los estudios de laboratorio y papelería serán cubiertos por el fondo del servicio de Dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

*Preguntas:*

Si usted o su niño(a) tiene alguna pregunta acerca de los procedimientos del estudio o de la participación en el mismo, puede comunicarse con la Dra. Erika Ramírez Cortés, teléfono 5228-99-17 Ext. 1114 o al teléfono celular 04455-2702-94-31.

Si su niño(a) tuviera algún problema médico como resultado de su participación en el estudio, o usted o su niño(a) quisiera preguntar algo sobre un efecto secundario posible, o si desea reportar efectos secundarios o lesiones durante el estudio, deberá comunicarse con la Dra. Sonia Mayra Pérez al teléfono 57296000 Ext. 62514.

Si usted tuviera alguna pregunta con respecto a los derechos de su niño(a) como participante en el estudio, puede comunicarse con el Dr. Samuel Flores Huerta al teléfono 5228-99-17 Ext. 1482.

Usted no deberá firmar esta forma de consentimiento hasta que todas sus preguntas hayan sido respondidas a su satisfacción y comprenda los procedimientos, riesgos y beneficios de participar en este estudio.

*Confidencialidad:*

Si usted acepta a participar en el estudio su nombre será confidencial. No puede garantizarse la confidencialidad absoluta debido a la necesidad de proporcionar información a las dependencias regulatorias autorizadas. La identidad de su niño(a) no será divulgado en ningún reporte o publicación resultante de este estudio sin su consentimiento expreso.

*Participación/Retiro voluntarios*

La participación de su niño(a) en este estudio de investigación es totalmente voluntaria. Su niño(a) puede retirarse del mismo en cualquier momento sin aplicación de penalización o pérdida alguna de los beneficios a los que de otra manera pudiera tener derecho. También, la negativa del (la) niño(a) a participar no ejercerá ninguna influencia negativa en su tratamiento futuro en este institución.

El médico del estudio puede terminar la participación de su niño(a) si surgieran problemas no anticipados o si no se observan los lineamientos del mismo. Se requieren procedimientos de terminación de estudio para valorar la salud del (la) niño(a) al dejar

el estudio. Una dependencia legalmente autorizada podría detener este estudio en cualquier momento.

**CONSENTIMIENTO:**

He leído la información en esta forma de consentimiento para estudio. He hecho al personal del estudio todas las preguntas que tenía acerca de la participación de mi niño(a) en dicho estudio, las cuales me fueron respondidas a mi satisfacción. Comprendo los procedimientos y los riesgos y beneficios potenciales de la participación de mi niño(a) en este estudio.

Comprendo que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento sin penalización ni pérdida de los beneficios o derechos legales a que pudiera tener derecho mi niño(a).

\_\_\_\_\_  
Nombre completo del padre

\_\_\_\_\_  
Nombre completo del participante

\_\_\_\_\_  
Firma del padre

\_\_\_\_\_  
Fecha y hora

\_\_\_\_\_  
Nombre completo de la madre

\_\_\_\_\_  
Fecha y hora

\_\_\_\_\_  
Firma de la madre

**Testigo I.**

\_\_\_\_\_  
Nombre completo

\_\_\_\_\_  
Parentesco con el participante

\_\_\_\_\_  
Firma del testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha y hora

\_\_\_\_\_  
Domicilio del testigo

**Testigo II.**

\_\_\_\_\_  
Nombre completo

\_\_\_\_\_  
Parentesco con el participante

\_\_\_\_\_  
Firma del testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha y hora

\_\_\_\_\_  
Domicilio del testigo

Empleando vocabulario comprensible para un niño, he explicado al mismo la naturaleza, propósito, beneficios y riesgos potenciales relacionados con este estudio de investigación. He respondido a todas las preguntas que me hicieron en este tiempo y he sido testigo de la firma que antecede.

\_\_\_\_\_  
Nombre de quien obtuvo el consentimiento

\_\_\_\_\_  
Firma de quien obtuvo el consentimiento

\_\_\_\_\_  
Fecha y hora

\_\_\_\_\_  
Nombre del Investigador

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha y hora

## PROCEDIMIENTOS PROGRAMADOS DEL ESTUDIO

<b>VISITAS</b>					
<b>ACTIVIDADES</b>	<b>Selección</b>	<b>Día Cero</b>	<b>Día 10</b>	<b>Día 20</b>	
Firma del consentimiento informado	<b>X</b>				
Historia clínica pediátrica	<b>X</b>				
Diagnóstico de DA	<b>X</b>				
Aplicación del SCORAD	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
Antecedentes de medicamentos	<b>X</b>				
Programar visitas al servicio	<b>X</b>				
Exploración física	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
Toma de estudios de laboratorio		<b>X</b>	<b>X</b>		
Criterios de inclusión/exclusión	<b>X</b>				
Explicación del tratamiento convencional y medidas generales	<b>X</b>	<b>X</b>		<b>X</b>	
Fotografía de lesiones representativas	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
Inicio del tratamiento con extracto dializable leucocitario (DLE)	<b>X</b>				
Dispensar medicamentos		<b>X</b>	<b>X</b>		
Recoger empaques de medicamento y medicamento sobrante		<b>X</b>	<b>X</b>		
Registrar eventos adversos		<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	

México, D.F. a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_.

## INFORME DE CONSENTIMIENTO

Los médicos investigadores del Departamento de Dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, me han explicado de que se trata el estudio clínico denominado "Respuesta clínica, microbiológica, hematológica e inmunológica en pacientes pediátricos con dermatitis atópica tratados con extracto dializable leucocitario", el cual tiene como objetivo principal, niños con dermatitis atópica moderada y grave, el tratamiento se administrará por 20 Unidades.

Los doctores del estudio me han explicado claramente el desarrollo del estudio y se me contestaron las preguntas que hice al respecto. Ellos me informaron, que si es mi deseo que mi niño(a) participe en este estudio, tendré que traerlo(a) al Departamento de Dermatología de este hospital las veces y en el horario que se me indique de acuerdo a las visitas del estudio.

También se me informó que, en caso de que decida que mi niño(a) participe en este estudio, habrá visitas en las que se realizarán valoraciones de la dermatitis, los doctores me preguntarán acerca de la salud y medicamentos que haya tomado mi niño(a). Tomarán muestras de sangre en algunas visitas; además se me explicó acerca de los beneficios y los posibles riesgos para mi niño(a) al participar en este estudio. Entiendo que en caso de que se requiera mayor información sobre el estudio, ésta me la proporcionarán los doctores de estudio o algún miembro del Comité de Ética.

La participación de mi niño(a) en este estudio es voluntaria y podré retirar mi consentimiento para que mi niño(a) participe en cualquier momento sin que eso repercuta en su tratamiento posterior en este hospital.

He leído y entiendo la información escrita en este consentimiento informado, por lo tanto, yo \_\_\_\_\_ doy el consentimiento para que mi niño(a) \_\_\_\_\_ participe en este estudio.

Nombre y firma del padre

---

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre y firma de la madre

---

Fecha: \_\_\_\_\_

TESTIGOS

Nombre y firma

---

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre y firma

---

Fecha: \_\_\_\_\_

INVESTIGADOR

Nombre y firma

---

Fecha: \_\_\_\_\_

### **CONSENTIMIENTO DEL MENOR**

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

A ti se te ha pedido participar en un estudio de investigación para determinar la respuesta clínica, microbiológica, hematológica e inmunológica en pacientes pediátricos con dermatitis atópica tratados con extracto dializable leucocitario.

Te han pedido que participes porque tienes dermatitis atópica. El doctor del estudio te explicará más acerca de esta condición de la piel si tuvieras alguna pregunta.

Aproximadamente 43 pacientes entre los 2 y 18 años de edad van a participar en este estudio. Si decides que deseas participar en este estudio, tu participación tendrá una duración de 40 días. Tendrás que tomar una solución líquida por vía oral, llamado extracto dializable leucocitario (DLE)

El doctor y el personal de estudio te explicarán lo que va a suceder si participas en éste. Se te pedirá que en el transcurso del mismo visites al doctor en el hospital en diferentes ocasiones. Las visitas tienen una duración de aproximadamente 30 minutos cada una. Durante el estudio el doctor o el personal del estudio tomarán sangre de una aguja insertada en una vena de tu brazo. El doctor tomará un total de 15 ml de sangre durante el estudio.

Si decides participar en él, es posible que tuvieras efectos colaterales al usar el medicamento del estudio. El doctor del estudio te explicará los efectos secundarios posibles, para que puedas saber lo que podría pasar si tienes estos efectos, necesitas decirle a tu padre o madre y al doctor. Si no entiendes algo, por favor pide al doctor

que te lo vuelvan a explicar. Si durante el tiempo en que recibas el medicamento del estudio te sientes mal o diferente, asegúrate de avisar a alguno de tus padres o al doctor inmediatamente. Tu dermatitis atópica podría mejorar mientras estás en el estudio, pero esto no se puede garantizar.

Si tú decides que no quieres participar en el estudio, no hay problema, puedes decírselo al doctor. Tú puedes terminar tu participación en el estudio en cualquier momento. Tú recibirás el mismo tratamiento y atención médica del doctor que recibías antes, y no se te tratará de manera diferente.

Si tú firmas abajo con tu nombre, significa que entiendes la información que se te presentó acerca del estudio, que todas tus preguntas fueron contestadas, y que te ofreces como voluntario para participar en este estudio. Puedes hacer preguntas en cualquier momento. Te van a dar una copia de esta forma para que la conserves. Si tuvieras cualquier pregunta, puedes comunicarte con la doctora Erika Ramírez Cortés al teléfono 52-28-99-17 Ext. 1114 o al celular 04455-27-02-94-31.

Nombre o firma del niño

---

Fecha y hora: \_\_\_\_\_

Nombre y firma del investigador

---

Fecha y hora: \_\_\_\_\_

## TESTIGOS

Nombre y firma

---

Fecha y hora: \_\_\_\_\_ Relación con el participante \_\_\_\_\_

Nombre y firma

---

Fecha y hora: \_\_\_\_\_ Relación con el participante \_\_\_\_\_

## Bibliografía:

1. Flores-Sandoval J, Gómez-Vera M, Orea-Solano, López-Tiro J, Rodríguez A, Estrada-Parra S, Jiménez-Saab. Factor de transferencia como inmunomodulador específico en el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a severa. *Rev. Alerg Mex.* 2005. 52 (6): 215–220.
2. García-Ángeles J, Flores-Sandoval G, Orea-Solano M. Lymphocyte apoptosis in atopic dermatitis treated with transfer factor. *Rev Alerg Mex.* 2003.50:3-7.
3. Rodríguez-Flores A, Serrano-Miranda E, Flores-Sandoval E, Orea M, García J, Badillo A, Estrada-Parra S. Efecto terapéutico del factor de transferencia en el tratamiento de pacientes con dermatitis atópica grave. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas.* 2002.11:9-11.
4. Kam Lune., Ting Fan L., Kwok Chiu M., et al. Serum Concentration of IL-18 Correlates with Disease Extent in Young Children With Atopic Dermatitis. *Pediatric Dermatol* 2004;21:619-622.
5. La Grutta S., Richiusa P., Pizzolanti G., Matina A., et al. CD4 IL13 cells in peripheral blood well correlates with the severity of atopic dermatitis in children. *Allergy* 2005;60:391-395.
6. Navarro-Cruz D, Ernestina-Serrano M, Modesto-Orea S, Estrada-Parra S, Terán-Ortiz L, Gómez-Vera J, Flores-Sandoval G. Factor de transferencia en dermatitis atópica moderada y severa. *Rev Aler Mex.* 1998. 43: 116 – 123.
7. Leyden JJ, Marples RR., Klingman AM. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1974;90:525-30.
8. Schultz-Larsen F, Diepgen T, Svensson A. The occurrence of atopic dermatitis in north Europe: an international questionnaire study. *J Acad Dermatol* 1996;34:760-764.
9. Williams Hywel Robertson, Colin Fracp Stewart, Alistair. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *J Allergy Clin Immuno* 1999;103:125-138.
10. Smith JJ, Folkert G, Nijkamp FP. Mycobacteria, genes and the “hygiene hypothesis”. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4(1):57-62.
11. AA European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: The SCORAD index. *Dermatology* 1993;186:23-31.
12. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)* 1980:44–47.

13. Pérez-Tapia SM. Efecto de los extractos dializables leucocitarios sobre células mononucleares de sangre periférica. 2001;1 – 14.
14. Tristram GP., Stites PD, Abba IT. Inmunología Básica y Clínica. Editorial Manual Moderno. 10ª Edición. 2002. México. Pág. 429 – 431.
15. Eiser C. Psychological effects of chronic disease. J Child Psychology and Psychiatry 1990;31:85-98.
16. Ulrich Wahn, Von Mutius E. Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention. J Allergy Clin Immunol 2001; 12:567-573.
17. Taskapan MO, Kumar P. Role of staphylococcal superantigens in atopic dermatitis: from colonization to inflammation. Ann Allergy Asthma Immunol 2000;84:3-12.
18. Lawrence H.S. Transfer Factor: Recent Developments in the Pursuit of an Idea. Cellular Immunology. 1981.62:301-308.
19. Estrada-Parra. El sistema inmune y el uso del factor de transferencia. Revista de divulgación científica y tecnológica de la Universidad Autónoma de Nuevo León. 1999.2:235-243.
20. Alvarez-Thull L. Profiles of cytokine production in recipients of transfer factors. Biotherapy. 1996. 9:55-59.
21. Lawrence HS. A New Basis for the Immunoregulatory activities of Transfer Factor An Arcane Dialect in the Language of Cells. Cellular Immunology .1983. 82: 102-116.
22. Magaña M, Vásquez R, González N. Dermatología pediátrica en el Hospital General. Frecuencia de las enfermedades de la piel del niño en 10000 consultas, 1990-1994. Rev Med Hosp Gen Méx 1995; 58: 124.
23. Uriarte-Félix J, Sáez-de-Ocariz M, Durán-Mckinster C, Orozco-Covarrubias L, Julián González R, Ruíz-Maldonado R. Variación estacional de las dermatosis más frecuentes en una consulta externa de Dermatología Pediátrica en México. Dermatol Pediatr Lat 2005; 3: 21-25.
24. Kirkpatrick CH & Rozzo SJ. Purification of transfer factors. Mol. Immunol 1992. 29:167-182.
25. Kirkpatrick Charles H. Transfer Factors: Identification of conserved sequences in transfer factor molecules. Molecular Medicine. 2000. 6:332-341.