



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA.

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN.

SECRETARIA DE SALUD.

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

“EFICACIA CLINICA DEL FACTOR DE TRANSFERENCIA
EN DOS PRESENTACIONES COMPARADO CON
TRATAMIENTO CONVENCIONAL EN DERMATITIS ATOPICA”.

TESIS DE POSTGRADO.

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.
PRESENTA:

DRA. NANCY PAOLA MARTINEZ SÁENZ.

ASESOR DE TESIS:
DRA. MARIA ISABEL ROJO GUTIERREZ.

AGOSTO 2009.





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.

AUTORIZACION DE TESIS.

-

DR. LUIS DELGADO REYES.
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA, HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

DR. JOSÉ MANUEL CONDE MERCADO.
PROFESOR TITULAR DE LA RESIDENCIA EN MEDICINA INTERNA,
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

DRA. MARIA ISABEL ROJO GUTIERREZ.
ASESOR DE TESIS. JEFA DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA.
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

NUMERO DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:
HJM 1622/08.12.15R.

México DF. Agosto 2009.

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS.

A mis padres Florecita y Rubén, que me enseñaron que lo más importante no se aprende en una escuela sino en el hogar.

A mis hermanos Erick, Miguel, Alejandro, Pablo, Jorge, que siempre estuvieron a mi lado ayudándome a cumplir este sueño.

A la Dra. Ma. Isabel Rojo, al Dr. Marío Bermejo y al Dr. Jaime Mellado, por brindarme conocimiento, sabiduría pero sobre todo por brindarme su amistad.

Al Dr. José Manuel Conde Mercado, por ser un guía y ejemplo en este camino emprendido.

Contenido.

INTRODUCCION.	6
DEFINICION.	6
EPIDEMIOLOGIA.	7
ETIOLOGIA.	8
Genético.	8
FISIOPATOLOGIA.	9
Disfunción de la barrera epidérmica.	9
MANIFESTACIONES CLINICAS.	11
DIAGNOSTICO.	12
COMPLICACIONES.	14
Oculares.	14
Dermatitis de las manos.	14
Infecciones.	14
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.	15
TRATAMIENTO.	15
Terapia convencional.	15
Agentes Anti- pruriginosos.	16
Corticoesteroides.	16
Corticosteroides tópicos.	17
Corticosteroides sistémicos.	17
Antibióticos.	17
Terapia inmunomoduladora.	17
Inhibidores Tópicos de la Calcineurina.	17
Interferones.	18
Ciclosporina.	18
Micofenolato.	19
Anticuerpos Monoclonales.	19
Inmunoglobulina.	19
Inmunoterapia Específica (ITE).	20

Factor de transferencia (FT) o extracto dializable de leucocitos (DLE)	20
PROBLEMA:.....	25
HIPOTESIS.	25
TIPO DE ESTUDIO:	25
JUSTIFICACIÓN.....	26
OBJETIVOS:.....	27
Objetivo principal:	27
Objetivos secundarios:	27
MATERIAL Y METODO.....	27
Criterios de inclusión:.....	27
Criterios de no inclusión.....	27
Criterios de exclusión	27
Definición de las variables:	28
Métodos:	29
Grupo 1 (FT tópico + terapia convencional).....	30
Grupo 2. (FT sistémico + terapia convencional).	31
Grupo 3 (Terapia convencional).....	31
Realización de estudios de laboratorio:	31
Evaluación del SCORAD:	33
Análisis estadístico.	34
DISCUSION.	46
CONCLUSIONES.	49
BIBLIOGRAFIA.	50
ANEXOS.	53
Abreviaturas.....	53
Índice de tablas.....	55
Índice de figuras.	56

INTRODUCCION.

El término atópia es aquella tendencia genética predeterminada a presentar alteraciones alérgicas específicas como dermatitis atópica, asma bronquial alérgica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica ⁽¹⁾. Su patogénesis es multifactorial y en su desarrollo participan factores relacionados con el medio ambiente y el paciente ^(1, 2,3).

La Dermatitis Atópica (DA) fue descrita por primera vez por Williams en 1808. Hebra, en 1844 hizo referencia a la distribución flexural de las lesiones pruriginosas. Brocq y Jacquet la denominaron neurodermatitis, término que destaca el factor nervioso en algunos pacientes ⁽¹⁾. En 1923 Coca y Cooke introdujeron el término atopia (extraño, fuera de lugar) ⁽⁴⁾. Posteriormente, en 1923, Wise y Sulzberger sugirieron el término dermatitis atópica.

La DA afecta negativamente a todos los aspectos de la salud familiar, y supone una carga social significativa. El estrés relacionado de la familia al cuidar a los niños con DA moderada a grave (privación del sueño, pérdida de empleo, tratamiento y costos financieros) pueden ser similares a el cuidado de niños con DM tipo 1⁽⁵⁾. El impacto económico de la DA es similar a los costes de otras enfermedades crónicas como el enfisema y la epilepsia. En E.U. los costos nacionales por DA van de \$ 364 millones a \$3.8 billones de dólares por año y es probable que se incrementen debido al aumento de la prevalencia de esta enfermedad. Los costos directos e indirectos de la DA son importantes y probablemente comparables a otras enfermedades con grandes cargas económicas anuales como la psoriasis (\$ 650 millones de dólares) y asma (\$ 14 billones de dólares) ⁽⁶⁾.

DEFINICION.

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel comúnmente asociados con otros padecimientos alérgicos ^(7,8). Más de 50% de los pacientes con DA desarrollaran asma y aproximadamente el 75% desarrollarán rinitis alérgica ⁽⁷⁾.

EPIDEMIOLOGIA.

La DA es una enfermedad que se observa con mayor frecuencia durante la edad pediátrica, y que tiene un incremento sostenido en su incidencia, siendo uno de los principales motivos de consulta dermatológica en la actualidad ⁽¹⁾. Es una de las entidades dermatológicas más difíciles de manejar, afecta a ambos sexos por igual y es común en climas templados ^(1,7).

La incidencia de padecimientos alérgicos muestra una curva ascendente en los últimos cinco años, fluctuando la prevalencia actual entre 10% a 15% de la población global ⁽¹⁾. La DA afecta entre el 6 a 30.8% de la población infantil y de 1 a 3% de la población adulta. Estas variaciones dependen del grupo examinado, país, clima, método de recolección de la información, etc. En Latinoamérica, con ayuda de la encuesta ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) se ha registrado una incidencia de dermatitis atópica de 3.7% en México y 11.4% en Paraguay, con una media de 7.2% en niños de 6 a 14 años de edad ⁽¹⁾.

La prevalencia se ha duplicado o triplicado en los países industrializados durante los últimos decenios, 15 a 30% de los niños y 2 a 10% de los adultos serán afectados. A menudo es el prelude de un padecimiento atópico que incluye asma y otras enfermedades alérgicas ⁽⁹⁾.

En México la prevalencia de DA se desconoce. En 2001 López Pérez reporta una prevalencia global en la ciudad de México de 15.7% (43.3% varones y 56.7% en mujeres) en un grupo de niños con un rango de edad de 1 mes a 16 años, con mayor afección en la edad escolar, cabe mencionar que se trata de población de un servicio de alergia ⁽¹⁰⁾. En 2007 Rodríguez Orozco y col., identifican en Morelia Michoacán una prevalencia de 10.1% en niños de 6 a 10 años y 5.4% en adolescentes de 11 a 14 años en las mismas condiciones ⁽⁸⁾.

La DA es uno de los trastornos de la piel más comunes encontrados en los lactantes y niños, con frecuencia inicia en la primera infancia (principio de inicio de dermatitis atópica) aparece durante los primeros 6 meses de vida en el 45% de las personas afectadas, en el 60% durante el primer año de vida, y 85% antes de los 5 años de edad. Por arriba del 70% de esos niños tendrán una remisión espontánea antes de la adolescencia ⁽⁹⁾.

La enfermedad también puede empezar en los adultos (llamándose dermatitis atópica de inicio tardío), y en un número importante de estos pacientes no hay ninguna señal de sensibilización mediada por IgE ^(9,11).

ETIOLOGIA.

La patogénesis de la dermatitis atópica (DA) es multifactorial y depende de la compleja interrelación de una serie de factores genéticos y ambientales ⁽¹²⁾.

Genético.

La DA es una enfermedad genéticamente compleja que tiene una alta ocurrencia familiar. El origen genético de DA cuenta con el apoyo de la edad temprana de aparición, la aparición familiar de la enfermedad y una alta tasa de concordancia en gemelos monocigotos del 77%, y en gemelos dicigotos del 15%, lo que sugiere un origen genético de la DA ^(3,9,11).

Aunque el modo exacto de la herencia es controvertido, algunos estudios apoyan un patrón de herencia autosómica dominante, Uehara y Kimura encontraron que el 60% de los adultos con DA tenían hijos con DA. La prevalencia de la DA en los niños fue del 81% cuando ambos padres tenían DA, el 59% cuando uno de los padres tenía DA y el otro tenía alergia respiratoria, y 56% cuando uno de los padres tenía DA y el otro no tenía ni DA ni alergia respiratoria ⁽⁷⁾.

Un número de genes susceptibles pueden predisponer a enfermedades atópicas tales como DA, asma y rinitis alérgica, independientemente del fenotipo clínico.

Un defecto genético primario que lleva a maduración aberrante de células T también puede contribuir al desarrollo de DA. Tanto DA y asma se han vinculado a polimorfismos en el gen de la subunidad beta de alta afinidad de el receptor de inmunoglobulina E en el cromosoma 11q12-13. Además, una asociación y vinculación con el cromosoma 5q31-33 ha sido demostrado en pacientes con DA. Esta región incluye un conjunto de genes de citocinas, incluyendo genes que codifican interleucinas: IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 y de factor estimulante de colonias granulocitos-macrófagos, todos los cuales son expresadas por las células Th2. La base molecular para la activación selectiva de este grupo de citocinas en DA no se sabe ^(3, 7, 9).

Recientemente, dos estudios han demostrado que un locus de mayor susceptibilidad para DA ha sido mapeado en el cromosoma 3q21, así como locus en los cromosomas 1q21, 17q25 y 20p. Estos hallazgos son importantes ya que estos locus están relacionados con la psoriasis y puede representar, por tanto, los genes responsables de la inflamación cutánea y disregulación inmune ⁽⁷⁾.

FISIOPATOLOGIA.

La causa exacta de la enfermedad no es completamente clara. Actualmente la patogenia de la dermatitis atópica se puede dividir en varios mecanismos claramente diferenciados entre sí y asociados a las distintas fases de la dermatitis atópica. Se considera que la fase aguda inicial vendría seguida por una fase crónica posterior en la que las infecciones bacterianas contribuirían a mantener la cronicidad mediante la liberación de superantígenos ⁽¹⁾.

El hallazgo de elevadas concentraciones de IgE en suero y la aparición de lesiones eccematosas indistinguibles de la DA en pacientes con trastornos de inmunodeficiencia primaria de células T sugiere una base inmunológica para DA ⁽⁷⁾.

Disfunción de la barrera epidérmica.

Los ácidos grasos esenciales y las ceramidas resultan imprescindibles para conseguir una adecuada función de barrera epidérmica, evitando la pérdida de agua, la acción de agentes irritantes y la penetración de alérgenos ⁽¹⁵⁾.

En la DA existe alteración en la función de la barrera epidérmica, cambios en ceramidas que son secundarios a variaciones en el pH del estrato córneo, alterando la maduración de los cuerpos lamelares y alterando la barrera epidérmica que culmina en piel seca y sensibilización mediada por IgE a los alimentos y alérgenos de el medio ambiente ^(3, 9, 15).

Al igual que la disfunción de la permeabilidad de la barrera, existe disminución de péptidos antimicrobianos de la piel, que es iniciada por el proceso inflamatorio mediado por la IL-4, IL-13 e IL-10, lo cual favorece la colonización de la piel por ***Staphylococcus aureus*** presentándose impetiginización, foliculitis u otras complicaciones por hongos como ***Malassezia***. Además ***Staphylococcus aureus*** actúa como un superantígeno, al aumentar la inflamación y provocar la generación de IgE específicas dirigidas contra la exotoxina estafilocócica que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad ^(3, 7, 15).

Disfunción Inmuno-reguladora.

La principal anomalía inmunopatogénica de la DA se encuentra relacionada a las células T, las cuales reconocen antígenos y modulan la respuesta inmune como es la inflamación, la defensa contra virus, y la proliferación de clones de células específicas T y B ^(3,7). Las células T son clasificadas como células T ayudadoras (Th) y células T citotóxicas (Tc). Las células Th coordinan la respuesta inmune por interacción directa célula a célula y la liberación de proteínas solubles llamadas citocinas, las cuales estimulan a las células B a la producción de Anticuerpos (Ac). Los linfocitos Th son clasificados en Th1 o Th2 dependiendo del perfil de citocinas producidas por las células. Los linfocitos Th1 participan en reacciones inflamatorias y producen grandes cantidades de IFN- γ , TNF α e IL-2. Los linfocitos Th2 producen IL-4, IL-5 y otras citocinas, como IL-6, IL-9, IL-10 e IL13. Los linfocitos Th2 fomentan la producción de Ac, en particular de IgE, y por lo tanto son importantes reguladores de Ac y reacciones alérgicas. Ambas células Th1 y Th2 juegan un importante rol en la patogénesis de la DA, y la mezcla de citocinas inmunoreguladoras depende de la etapa de la lesión ^(1,3).

En la DA existe pérdida de equilibrio entre Th1 y Th2. La mayoría de las células T que se encuentra en la sangre periférica de pacientes con DA son de tipo Th0. Estas son células que tienen la capacidad de convertirse en células Th1 o Th2 después de que se han infiltrado en la piel ^(3,9). La diferenciación de Th0 a Th1 o Th2 está influenciada por factores tales como el ambiente de citocinas en el que las células T se desarrollan y señales coestimuladoras utilizadas durante la activación de células T, que se producen durante la presentación de antígenos a células Th. Las células presentadoras de Antígenos (CPA), incluyen una variedad de tipos de células que toman, procesan y presentan antígenos en una forma que pueda estimular a los linfocitos. Un incremento de células de Langerhans (CL) la principal CPA en la piel se encuentra en las lesiones de DA ^(3,9). Las CL entran en contacto con el Ag y luego migran a los ganglios linfáticos, donde se les llama células interdigitantes (CID). Las CID expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad Clase II, que es necesario para la presentación de Ag a las células Th ^(1,3). Otras moléculas que participan en la interacción de las CPA y células Th son las señales coestimuladoras. Las moléculas coestimuladoras más potentes son B7-1 y B7-2 y estas se expresan en las CID y células B. Si bien la expresión de B7-1 en las células B de pacientes con DA, no se ha demostrado que difieran de los sujetos no atópicos, la expresión de B7-2 en células B de pacientes con DA se ha demostrado que es estimulada por la IL-4 e IL-13 y que es significativamente mayor en lesiones agudas comparada con sujetos no atópicos. La interacción de un receptor en las células Th0 con B7-2 en CL conduce a la diferenciación de Th0 a célula Th2, la cual predomina en lesiones tempranas en DA. Los niveles de B7-2 se correlacionan con niveles séricos elevados de IgE, lo que indica un posible papel de esta molécula en la síntesis de IgE ⁽³⁾.

La naturaleza exacta y las interacciones de todos los factores que controlan el equilibrio de Th1/Th2 aún no están bien claros, las moléculas coestimuladoras y el ambiente de citocinas son muy importantes en este equilibrio, siendo factores que influyen en el cambio de Th2 en lesiones agudas a Th1 en lesiones crónicas⁽³⁾.

Las células T infiltradas en lesiones agudas en la DA son predominantemente células Th2, las cuales una vez activadas liberan IL-4 e IL-13 que induce la producción de IgE por células B⁽⁷⁾. La IL-4 actúa por otra parte inhibiendo a la interferón γ y la diferenciación hacia Th1.

La IL-5 (eotaxina) favorece la activación de eosinófilos, encontrándose niveles elevados de proteína catiónica eosinofílica en pacientes con DA que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad⁽⁷⁾.

La IL-10 por su parte puede inhibir la proliferación de células Th1 y principalmente disminuir la producción de IFN γ por las células T, ejerciendo un efecto inmunosupresor, por lo cual los pacientes con DA tienen una mayor susceptibilidad a infecciones por virus, bacterias, hongos y disminución de la susceptibilidad a dermatitis por contacto alérgica⁽³⁾.

El examen histológico que aparecen en la piel de pacientes con DA revela hiperplasia epidérmica leve y un escaso infiltrado linfocitario en la dermis. Las lesiones eccematosas agudas están caracterizadas tanto por edema intercelular de la epidermis (espongiosis) así como edema intracelular⁽⁷⁾.

Los leucocitos de los pacientes con DA tienen genéticamente determinado incremento de la actividad enzimática de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP)-fosfodiesterasa (PDE). Anormalidades celulares asociados con estos hallazgos incluyen incremento en la síntesis de IgE por las células B, aumento en la producción de IL-4 por las células T, e incremento en la producción de histamina por los basófilos⁽⁷⁾. Además los monocitos de pacientes con DA puede modular la disfunción de las células T a través de la inhibición de producción de IFN γ . Esto está mediado en parte por el aumento de producción de PGE2 asociada con elevada actividad de la fosfodiesterasa.

MANIFESTACIONES CLINICAS.

Las principales características clínicas incluyen prurito grave el cual persiste a lo largo del día y empeora durante la noche causando pérdida de sueño y deterioro de la calidad de vida del paciente, una evolución crónica con recaídas,

naturalmente, la morfología y distribución típica de las lesiones en la piel, y un historial de enfermedad atópica ⁽⁷⁾.

La DA aguda se caracteriza por intenso prurito, pápulas eritematosas asociadas a excoriaciones, vesículas y exudado seroso ⁽¹⁾.

La DA subaguda se caracteriza por eritema, excoriación, pápulas; mientras que la DA crónica se caracteriza por engrosamiento de la piel con acentuada liquenificación y pápulas fibróticas. Los pacientes con DA crónica pueden tener los tres tipos de lesiones, además suelen tener la piel seca ⁽⁷⁾.

Las manifestaciones clínicas varían con la edad, pudiéndose identificar tres etapas ⁽⁷⁾.

1.-Fase del lactante. Hasta los 2 años, con afección predominante de la cara a excepción del triángulo nasogeniano y áreas extensoras.

2.- Fase de la infancia. Entre 2-12 años, con afección de flexuras.

3.- Fase de adolescencia y adulto. Afección de flexuras, cabeza, cuello y manos.

Aproximadamente el 40% de los pacientes con DA continuará con la enfermedad durante la edad adulta o tendrá recurrencias a lo largo de la vida ⁽⁹⁾.

DIAGNOSTICO.

Para el diagnostico de la dermatitis atópica se utilizan clásicamente los criterios de Hanifin y Rajka (Tabla 1) ^(1,7, 9,16).

Tabla 1. Criterios de Hanifin y Rajka.

CRITERIOS MAYORES.	
• Prurito.	
• Dermatitis crónica y recurrente.	
• Morfología y distribución típica.	
• Historia familiar o personal de atopia.	
CRITERIOS MENORES.	
• Xerosis.	• Dermografismo blanco.
• Test cutáneos positivos.	• Curso influenciado por factores ambientales.
• IgE sérica elevada.	• Intolerancia a alimentos.

• Inicio en edad temprana.	• Acentuación peri folicular.
• Tendencia a infecciones cutáneas.	• Intolerancia a la lana o disolventes de lípidos.
• Dermatitis de manos y pies.	• Prurito en la sudoración.
• Eccema de pezón.	• Pliegues anteriores del cuello.
• Conjuntivitis.	• Pitiriasis alba.
• Pliegue de Dennie-Morgan	• Eritema o palidez facial.
• Queratocono.	• Oscurecimiento orbital.
• Cataratas subcapsulares anteriores.	

El diagnóstico se realiza con 3 o más criterios mayores y 3 o más criterios menores ⁽¹⁸⁾.

Otros criterios simplificados que se utilizan en estudios epidemiológicos son los de la United Kingdom Working Party, con poca utilidad clínica ⁽¹⁶⁾.

Los intentos de normalizar los signos y síntomas de la DA ha dado lugar a la creación del Area of Eczema and Severity Index (EASI) y ESCORAD sin embargo el primero de estos índices ha sido utilizado principalmente en la clínica de ensayos de investigación, utilizándose principalmente el SCORAD INDEX (*Scoring Index of Atopic Dermatitis*) un instrumento de recopilación de datos clínicos validado mundialmente, utilizado para medir el nivel de actividad en la DA; el cual consiste en la medición de la extensión de la enfermedad y de la intensidad de seis síntomas objetivos y dos síntomas subjetivos ⁽¹⁶⁾. (Figura 1)

SCORAD
EUROPEAN TASK FORCE
ON ATOPIC DERMATITIS

INSTITUTION: _____
PHYSICIAN: _____

Last Name: _____ First Name: _____
Date of Birth: _____ DD/MM/YY
Date of Visit: _____

Topical Steroid used:
Potency (brand name): _____
Amount / Month: _____ (g)
Number of flares / Month: _____

Figures in parenthesis for children under two years

A: EXTENT Please indicate the area involved: _____

B: INTENSITY

CRITERIA	INTENSITY	MEANS OF CALCULATION
Erythema		INTENSITY ITEMS (average representative area)
Edema/angioedema		0= absence
Crusts/scales		1= moderate
Excoriation		3= severe
Lichenification		
Dryness*		*Dryness is evaluated on uninvolved areas

C: SUBJECTIVE SYMPTOMS PRURITUS + SLEEP LOSS

SCORAD A/5 + 7B + 2 + C

Visual analog scale (average for the last 3 days or nights)

PRURITUS (0 to 10) 0 10
SLEEP LOSS (0 to 10) 0 10

TREATMENT: _____
REMARKS: _____

Figura 1 . SCORAD INDEX.

Esquema avalado internacionalmente con los porcentajes por cada área (A), los tipos de lesión a evaluar (B) y las calificaciones clínicas que lleva cada paciente (C).

Para la medición de la extensión (A) cada área del cuerpo es medida como porcentaje de la superficie comprometida, del 0 al 100%, y posteriormente se calcula el área total tomando en cuenta la regla de los nueve y tomando en cuenta que una palma del paciente representa el 1% de la superficie corporal. En la intensidad de los síntomas objetivos (B) se determina el eritema, edema, pápulas, costras, excoriación liquenificación y resequeadad, calculándose en un rango de: 0 ausencia, 1 leve, 2 moderado, 3 severo, con un puntaje total que puede variar de 0 a 18. Los síntomas subjetivos (C) se evalúan del 0 al 10 tomando en cuenta los tres últimos días, considerando el prurito y la pérdida de sueño (insomnio). Con estas tres variables se obtiene el SCORAD Índice con la fórmula: $SCORAD \text{ Índice} = A/5 + 7 \times B/2 + C$. Dividiéndose la DA en tres estadios: leve, de 0 a 25 puntos; moderada, de 26 a 50 puntos, y severa, más de 50 puntos ⁽¹⁶⁾.

COMPLICACIONES.

Oculares.

Las complicaciones oculares asociados a la DA resultan en una significativa morbilidad, principalmente en pacientes adultos. Estas complicaciones son blefaritis, queratoconjuntivitis, queratocono, uveítis, catarata subcapsular, desprendimiento de retina. La frecuencia de estas complicaciones varía entre series y son del 25% al 50% ^(7,17).

Dermatitis de las manos.

Los pacientes con DA frecuentemente tienen dermatitis de las manos no especificadas; exacerbadas por su ocupación ⁽¹⁾.

Infecciones.

Los pacientes con DA tienen un incremento en la susceptibilidad a infecciones o colonización por una variedad de organismos, principalmente ***Staphylococcus aureus*** y aunque es mayor la colonización en la piel lesionada, los recuentos de colonias a menudo están elevadas en la piel clínicamente normal de los pacientes con DA. Además se manifiesta impetiginización, foliculitis o con menor frecuencia celulitis o abscesos cutáneos ^(15,18). Además son susceptibles a infecciones cutáneas virales generalizadas, incluyendo molusco contagioso, herpes simple, infecciones por hongos como dermatofitos (tiña corporis) e infecciones por especies de ***Malassezia***.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Numerosas enfermedades pueden ser confundidas con DA. El diagnostico diferencial dependerá de la edad y el país de residencia, los cuales van desde desordenes congénitos hasta procesos neoplasicos ⁽⁷⁾. (Tabla 2).

Tabla 2 Diagnósticos diferenciales en DA.
Infecciones e infestaciones. <ul style="list-style-type: none">• Escabiasis.• Dermatitis asociada a Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).
Neoplasias. <ul style="list-style-type: none">• Linfoma cutáneo de células T (micosis fungoides/síndrome de Sezary).

Desordenes metabólicos.

- Deficiencia de zinc.
- Deficiencia de piridoxina y niacina.
- Fenilcetonuria.

TRATAMIENTO.

Debido a la compleja inmunopatogénesis de la DA, las estrategias terapéuticas deben ser individualizadas, y se requieren varias líneas de tratamiento⁽¹⁾. Los principios en el tratamiento son: prevención de las exacerbaciones y minimizar los efectos secundarios de los medicamentos. Esto incluye: cuidados específicos de la piel, emolientes, humectar e hidratar la piel, cortico esteroides tópicos, antibióticos, antihistamínicos, manejo del estrés, asesoramiento y prevención de alérgenos desencadenantes ^(1,7).

Terapia convencional.

Los aspectos agudos y crónicos de la DA deben considerarse al diseñar un plan de tratamiento individualizado. Los pacientes deben entender que la terapia no es curativa sino que evitar los factores exacerbantes junto con el buen cuidado de la piel puede resultar en un buen control de los síntomas y mejora a largo plazo ⁽⁷⁾.

Las medidas de control ambiental dirigidas a reducir la carga de ácaros de polvo en pacientes que demuestran IgE específica a alérgenos de ácaros de polvo, presentan mejoría clínica. El reconocimiento y supresión de los irritantes son parte integrante del éxito del tratamiento de esta enfermedad, estos incluyen detergentes, jabones, productos químicos, contaminantes y materiales abrasivos, así como los extremos de temperatura y humedad ^(1, 3,7).

La hidratación de la piel es un componente esencial de la terapia. La mejor manera de restablecer la función de barrera de la piel es bañarse de 15 a 20 minutos en agua tibia y luego aplicar un agente oclusivo para retener el agua absorbida. Sustancias tales como harina de avena o bicarbonato de sodio añadido a el agua de la bañera pueden ser calmantes del prurito para determinados pacientes pero afectan la absorción de agua ⁽⁷⁾. El uso de un programa eficaz de emoliente, especialmente cuando se combina con la terapia de hidratación, ayuda a restaurar y preservar la barrera del estrato córneo.

En general se debe utilizar ropas holgadas que permitan adecuada ventilación corporal, deben ser de algodón, nunca de lana o de fibras artificiales ⁽¹⁾. Además es importante la educación del paciente y sus familiares, aprender sobre su patología, factores exacerbantes y tratamiento.

Agentes Anti- pruriginosos.

El prurito es el síntoma más común y suele ser el menos tolerado en pacientes con DA. Una reducción incluso parcial puede resultar en una mejora significativa de la calidad de vida para los pacientes con DA grave. Antihistamínicos sistémicos y ansiolíticos como la hidroxicina pueden ser más útiles a través de sus efectos sedantes y pueden ser utilizados principalmente en la noche para evitar la somnolencia durante el día ⁽⁷⁾.

El antidepresivo tricíclico doxepina, el cual actúa en ambos receptores H1 y H2, además de una larga vida media, puede ser administrado a una dosis única de 10 a 50 mg por las noches.

Corticoesteroides.

Los esteroides continúan siendo la piedra angular en el tratamiento farmacológico, pese a su eficacia clínica, los efectos colaterales por el uso prolongado limitan su administración y las lesiones reaparecen después de su suspensión ⁽⁷⁾. Reducen la inflamación y el prurito y son eficaces tanto para la fase aguda como crónica de la DA.

Corticosteroides tópicos.

Están disponibles en una amplia variedad de formulaciones, que van desde preparados con muy alta a baja potencia, dependiendo del vehículo de transporte. La elección de un producto depende de la gravedad y la distribución de las lesiones cutáneas. Los efectos secundarios son frecuentes como es el adelgazamiento de la piel, telangiectasias, hematomas, hipopigmentación, acné, estrías, e infecciones secundarias, especialmente en áreas sensibles de la piel ⁽²⁾.

Corticosteroides sistémicos.

Los corticoesteroides sistémicos, incluyendo prednisona oral, deben evitarse en los tratamientos crónicos como es la DA. La espectacular mejoría observada con el uso de ellos puede estar asociada con una recaída importante después de la suspensión del tratamiento ^(2,7).

Antibióticos.

La terapia con antibióticos sistémicos pueden ser necesarios para el tratamiento de DA cuando existe una infección secundaria a **S. aureus**. Las

penicilinas semisintéticas de primera o de segunda generación por 7 a 10 días son generalmente eficaces. La presencia de organismos resistentes a la eritromicina es bastante común, por lo que los macrólidos son menos útiles. Lamentablemente, la recolonización después de un curso de terapias anti-Staphylococcus se produce rápidamente por lo que no es recomendable la administración de antibióticos profilácticos ⁽⁷⁾.

Terapia inmunomoduladora.

Inhibidores Tópicos de la Calcineurina.

Los inhibidores tópicos de la calcineurina (ITC) son probablemente el más importante avance terapéutico en el tratamiento de la DA en cinco décadas, ya que son la primera alternativa real a los corticoesteroides tópicos ⁽²⁾. La inhibición de la calcineurina impide la desfosforilación citoplasmática del componente del factor nuclear de linfocitos T activados, que regula la transcripción de RNAm de algunas citocinas inflamatorias como la IL-2 e IFN γ (vía celular Th1) e IL-4 y IL-10 (vía Th2). Además, los ITC también inhiben la producción de histamina, eicosanoides y citocinas proinflamatorias producidas por basófilos y mastocitos ^(2,6).

Dos ejemplos de ITC son: pimecrolimus y tacrolimus, los cuales se han desarrollado para proporcionar alternativas a los corticoesteroides tópicos, sin eventos adversos asociados. Existen varios estudios, uno de ellos es un estudio controlado a corto plazo (3 meses) de pacientes con DA moderada y severa en adultos (n=632), a los cuales se administro pomada de tacrolimus al 0.03% y 0.1% las cuales fueron significativamente más eficaces que únicamente el vehículo mientras que la pomada de tacrolimus al 0.1% fue más significativa que tacrolimus al 0.03% y fue estadísticamente significativa (P=0.041) ⁽²⁾. Se considera al tacrolimus tópico útil para DA resistente, en lugares sensibles como la cara, donde existe un riesgo alto para adelgazamiento de la piel y telangiectasias. Sin embargo, existe un riesgo teórico de fotocarcinogenicidad y los pacientes deben ser advertidos de utilizar filtros solares y practicar otras medidas de protección solar ^(2,19,20).

Interferones.

Una de las anomalías inmunológicas de la DA es la disregulación en la secreción de IFN- γ , que inhibe la síntesis de IgE y la función de las células Th2. La reducción de la producción de IFN- γ está asociado a la sobre regulación de IL-4 e IL-5 pudiendo ser crítico en la patogénesis de la DA ⁽²⁾. El tratamiento con

interferón recombinante humano subcutáneo (rhIFN) ha demostrado reducción de la severidad clínica y la disminución total de eosinófilos circulantes en pacientes con DA ⁽²⁾. La mejoría clínica también se ha demostrado que es equivalente a la reducción de los glóbulos blancos, eosinófilos, linfocitos y la normalización de la relación de linfocitos CD4/CD8. Aunque el IFN- γ recombinante es caro y requiere de la administración subcutánea diaria, parece ser una alternativa segura para pacientes adultos con DA que han fracasado a otras formas de tratamiento ⁽²⁾.

Ciclosporina.

La ciclosporina es un polipéptido cíclico lipofílico que inhibe la transcripción de IL-2 y otras citocinas. Esto conduce a una inhibición de la activación de células T, que desempeñan un papel clave en la patogénesis de DA ^(2,21).

En varios ensayos aleatorizados controlados (EAC) pequeños y estudios no controlados se ha utilizado ciclosporina en niños y adultos con DA grave. Basándose en los resultados de los EAC en pacientes adultos, la ciclosporina ha sido aprobado para el tratamiento a corto plazo de adultos con DA grave en los cuales la terapia convencional es ineficaz o inapropiada. Además de asociarse con un número importante de efectos adversos que limitan su uso como son nefrototoxicidad e hipertensión. Sin embargo, varios aspectos de la ciclosporina en el tratamiento de pacientes con DA no se han abordado de manera sistemática aún, por lo que es necesario estudios futuros ⁽²¹⁾.

Micofenolato.

Micofenolato mofetil (MMF) es una forma más segura, con mayor biodisponibilidad de ácido micofenólico. Los efectos inmunomoduladores de MMF es el resultado de la inhibición de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa. Esta bloquea la vía de síntesis de novo de purinas, preferentemente la inhibición de la proliferación de linfocitos B y T (que carecen de una vía de salvamento de purinas y por tanto, dependen de la producción de novo). Varios estudios han demostrado que MMF es una modalidad terapéutica segura y eficaz en pacientes adultos con DA moderada a grave ⁽²²⁾. En un estudio prospectivo, abierto, Neuber et al. trataron 10 adultos con DA grave con MMF a una dosis de 1 g al día durante 1 semana, seguido de 2 g diarios durante 11 semanas adicionales. Después de 12 semanas de la terapia, la mediana del SCORAD se redujo en un 68% ($P \leq 0.007$), con una disminución paralela en la mediana del nivel de IgE en suero ($P \leq 0.01$). Sin embargo son necesarios aún estudios controlados para una mejor estandarización ^(22,23).

Anticuerpos Monoclonales.

El anticuerpo monoclonal quimérico infliximab se une al TNF α e inhibe la migración de leucocitos y la liberación de enzimas pro inflamatorias inducidas por el TNF α . Los estudios han demostrado que los pacientes con DA tienen elevadas concentraciones en tejido y suero de TNF α . Un reciente estudio piloto abierto, prospectivo, de infliximab intravenoso (5 mg / kg) se llevó a cabo en nueve pacientes con DA resistentes a la terapia convencional. Hubo mejora de EASI (EASI media disminuyó de 22.5 a 10.6 por 2 semanas, P = 0,03). Sin embargo, la eficacia no se mantuvo ^(2,7).

Otros anticuerpos monoclonales como basiliximab y omalizumab en la DA se encuentran en estudio y su papel aún es experimental ⁽²⁾.

Inmunoglobulina.

La inmunoglobulina intravenosa muestra diversas propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias. Se ha utilizado en diversos trastornos autoinmunes, su mecanismo de acción no está completamente entendido pero se cree que esta mediado a través de la porción Fc de la IgG o sitio de unión a el antígeno, las regiones variables de la molécula de anticuerpo, F(ab')₂, o por sustancias distintas de anticuerpos en las preparaciones de Ig IV. Hay algunos informes que Ig IV es eficaz en el tratamiento de la DA; sin embargo, se carece de grandes ECA ^(2,7).

Inmunoterapia Específica (ITE).

Se han realizado diversos estudios en los cuales se ha valorado el efecto de ITE en pacientes con enfermedades alérgicas, demostrando que la ITE incrementa la actividad supresora de los linfocitos T, induce la diferenciación preferencial de Th2 a Th1 y cambia en consecuencia el perfil de producción de citocinas hacia IL-2 e IFN γ con inhibición de la producción de IgE dependiente de IL-4, reduce la activación de células cebadas dependiente de IL-3, disminuye la actividad quimiotáctica de neutrófilos y eosinófilos así como la liberación de PAF y TNF α , reduce la eosinofilia y células cebadas en la mucosa nasal, disminuye las respuestas inmediata y tardía y la hiperreactividad específica e inespecífica, hay supresión de la proliferación de linfocitos y de la liberación de citocinas, generación de células supresoras para la proliferación de linfocitos y para la síntesis de IgE, generación de linfocitos T CD8+ alérgeno-específicos, menor síntesis de factores liberadores de histamina por mononucleares, disminución del reclutamiento inducido por alérgenos de linfocitos CD4+ y de eosinófilos, aumento significativo en el número de células cutáneas que expresan HLA-DR y CD25 (IL-2R), aumento en la producción de IL-10 por linfocitos T CD4+, inducción de

anergia hacia alérgenos en células T de sangre periférica, disminución de los receptores de baja afinidad para IgE en linfocitos B, disminución de la liberación de IL-4 post-reto antigénico y aumento en las células (macrófagos principalmente) que expresan RNA para IFN γ y RNA para IL-12. Todos estos efectos en conjunto, y ninguno de ellos en forma aislada, nos hablan de un amplio espectro antiinflamatorio dado que hay interferencia sobre múltiples áreas de la fisiopatología de la respuesta inflamatoria alérgica⁽³⁾.

Factor de transferencia (FT) o extracto dializable de leucocitos (DLE)

A principios de los años 40's Landsteiner y Chase describieron por primera vez la transferencia de respuesta inmune celular (RIC) de un donador inmune a uno no inmune^(25,26). Estudios posteriores en animales indicaron que la transferencia era mejor cuando se realizaba entre donadores y receptores singénicos. Lawrence demostró que la transferencia celular también era posible en humanos. En 1955 Lawrence demostró que la hipersensibilidad cutánea tardía ó DTH, podía ser transferida utilizando extractos solubles de leucocitos provenientes de 20 ml. de sangre total⁽²⁵⁾. Al componente activo de estos extractos celulares se le llamó "factor de transferencia" (FT). En estos experimentos Lawrence aplicó lisados de leucocitos de donadores que presentaban intradermo-reacciones positivas coccidioidina, toxoide diftérico, proteína M del **estreptococo** y PPD (derivado proteico purificado) a receptores con pruebas de hipersensibilidad tardía negativas a estos antígenos y 24 horas después de haber recibido el FT, la respuesta en ellos se positivizó, en estos casos la RIC transferida perduraba por más de seis meses⁽²⁵⁾.

En los experimentos el FT se pasó a través de una membrana de diálisis demostrando que no se perdía su actividad biológica, las moléculas encontradas están comprendidas en un rango de 1,000 a 12,000 Da. El empleo de membranas con este corte molecular eliminaba la posibilidad de que el efecto fuese causado por anticuerpos. Lawrence creía que sus extractos, contenían solo una especie molecular, la cual le confería la actividad biológica al DLE. Sin embargo, al analizarlo con mayor detalle, se encontró que este dializado contiene diversas especies químicas y muchas de ellas con actividad^(25,26).

De manera general se ha dividido a los componentes de los DLE en dos fracciones principales^(25,26). La fracción antígeno específica o antígeno dependiente que corresponde a moléculas de naturaleza peptídica con un PM de 3,500 a 6,000 Da. En ella encontramos los FT, identificados químicamente como péptidos pequeños con capacidad de transferir DTH.

La fracción antígeno inespecífica o antígeno independiente , comprendida por moléculas por debajo de 3,500 y por arriba de 6000 Da, contiene moléculas como prostaglandinas, nicotinamida, ácido ascórbico, histamina, hipoxantina, serotonina, factores de diferenciación de linfocitos (timosina), quimio-atrayentes para monocitos y factores inmovilizadores de neutrófilos. La fracción por debajo de los 3,500 Da fue definida por Gottlieb en 1995. Esta fracción fue estudiada en diversos ensayos *in vitro* y se identificó en ella una molécula inmunosupresora de 1000 Da denominada LSF (Lymphocytic Supresor Factor), que tiene la característica de transferir hipersensibilidad retardada antígeno específica. El FT contiene más de 200 moléculas que pesan de 1 a 10 kDa ^(25,26). El FT es responsable de otras actividades biológicas como: Hipersensibilidad tardía transferida pasivamente, expresión de la actividad de linfocitos reguladores, aumento de producción de citocinas Th1 como IFN γ , la inhibición de la actividad del NF κ B en Linfocitos Th2, etc. ⁽²⁵⁻²⁷⁾.

El efecto del FT como tratamiento inmuno-modulador en la dermatitis atópica se debe a su capacidad para “desbloquear” a los linfocitos T, responsables de la inmunidad celular. También, tiene un claro efecto modulador en los enfermos alérgicos al virar la respuesta Th2 a Th1 ^(28,29). Otra gran ventaja del FT es que su aplicación produce muy pocos o nulos efectos secundarios; sólo se han reportado hiperpirexia y un caso de lesiones multifocales cerebrales. De las múltiples afecciones clínicas en las que se utilizó el FT con resultados favorables, destacan: enfermedades infecciosas virales como el herpes simple y el herpes zoster en el que se ha usado para reducir los síntomas y o las secuelas ^(30,31), enfermedades autoinmunes como Guillan-Barre ⁽³²⁾, infecciones como ***Mycobacterium tuberculosis*** o leishmaniasis ^(33,34), acné ⁽³⁵⁾, candidiasis ⁽³⁶⁾, candidiasis mucocutánea y pénfigo ⁽³⁷⁾, enfermedades neurológicas como epilepsia, autismo ⁽³⁸⁾. Se reporta el uso del FT en padecimientos muy diversos entre los que se encuentra el síndrome de fatiga crónica. (Tabla 3)

Tabla 3. Padecimientos en los que se ha demostrado eficacia del FT.

Padecimientos en los que el FT ha demostrado eficacia.	
Asma extrínseca.	Dermatitis atópica ⁽²⁹⁾ .
Herpes simple tipo I ⁽³⁰⁾ .	Herpes zoster ⁽³¹⁾ .
Queratitis herpética ^(30,31) .	Wiscott Aldrich ⁽²³⁾ .
Inmunodeficiencias ^(23,24) .	Leshmaniasis ⁽³⁴⁾ .
Guillan Barre ⁽³²⁾ .	Acné. ⁽³⁵⁾ .

Tuberculosis pulmonar ⁽³³⁾ .	Candidiasis vaginal. ^(24,36)
SIDA ^(27,28) .	Pénfigo ⁽³⁷⁾
Síndrome de fatiga crónica ⁽³⁹⁾ .	Autismo ⁽³⁸⁾ .

Se han descrito muchos tratamientos, pero existen pocos esquemas conocidos de manejo del factor de transferencia como el publicado recientemente en la Revista de Alergia de México (tablas 4-8) en el que los autores proponen diferentes esquemas para el manejo de los padecimientos agudos y crónicos, de acuerdo con su experiencia en el servicio de inmunología del Instituto Nacional de Pediatría y en otros hospitales y servicios ⁽²⁴⁾.

Tabla 4. Esquema 1.

Tratamiento inicial para enfermedades agudas		
Esquema 1		
Intervalo.	Tiempo	Unidades
Diario.	5 días	5
2 veces por semana.	2.5 semanas	5
1 vez por semana.	10 semanas	10
Total.	13 semanas	20

Tabla 5. Esquema 2.

Tratamiento inicial para enfermedades crónicas. Esquema 2.		
Intervalo	Tiempo	Unidades
2 veces por semana	5 semanas	10
1 vez por semana	10 semanas	10
Total	15 semanas	20

Tabla 6. Esquema 3.

Tratamiento de mantenimiento a corto plazo. Esquema 3.		
Intervalo	Tiempo	unidades
1 unidad cada 2 semanas.	20 semanas	10
1 unidad cada 3 semanas.	30 semanas	10
Total.	50 semanas	20

Tabla 7. Enfermedades Infecciosas.

Enfermedades infecciosas.	
Enfermedad infecciosa	Combinación de Esquemas
Infecciones recurrentes pediátricas.	1 o 2, +3,+4
Herpes simple y/o genital.	1 o 2, +3,+4
Hepatitis viral crónica.	2,+3,+4
Candidiasis mucocutánea crónica (y otras micosis).	2,+3,+4
Tuberculosis.	2,+3,+ tratamiento específico(TE)
Citomegalovirus.	1,+3
Herpes zoster.	1,+3
Queratitis herpética.	10 días 10U,+2,+3,+4,+ TE
Dengue.	1

Tabla

8. Esquema 4.

Tratamiento de mantenimiento a largo plazo		
Esquema 4		
Intervalo.	Tiempo	Unidades
1 Unidad cada 3 o 4 semanas.	20 veces	20
Total.	60-80 semanas	20

Debido a el efecto inmunomodulador del FT en la DA se han realizado varios estudios en los cuales se ha comprobado el efecto favorable del FT, evaluado por la disminución de los niveles de IgE total, incremento de células CD4, mejoría clínica de lesiones de la piel ⁽²⁾. En México existen diversos estudios realizados en pacientes con DA moderada y severa, con resultados favorables con FT, incluso en comparación con otros inmunomoduladores como es ciclosporina y talidomida, encontrándose en estos últimos esquemas de tratamiento mayores efectos secundarios. Sin embargo son pocos los esquemas de tratamiento y la mayoría son vía oral, no existiendo estudios vía tópica.

PROBLEMA:

- 1. ¿Cuál es la eficacia clínica del extracto dializable de leucocitos (EDL) tópico o sistémico asociado a la terapia convencional , comparado con el uso de terapia convencional sola, en pacientes con dermatitis atópica?.**

HIPOTESIS.

- ✓ Alternativa: La eficacia clínica del EDL asociado a la terapia convencional es mayor que la eficacia de la terapia convencional sola.
- ✓ Nula: La eficacia clínica del EDL asociado a la terapia convencional es igual que la eficacia de la terapia convencional sola.

TIPO DE ESTUDIO:

Es un estudio de investigación clínica, longitudinal, prospectivo, ciego, comparativo, experimental, donde se busca determinar la eficacia clínica del FT tópico o sistémico asociada a la terapia convencional, comparado con el uso de terapia convencional sola , en pacientes con DA.

JUSTIFICACIÓN.

El fenómeno alérgico en general está fuertemente influido por las citocinas que son producidas por los linfocitos Th2. Estas citocinas se reducen con el uso de la ITAE debido a la activación de clonas de linfocitos Th1 que producen citocinas antagónicas. Por su lado el factor de transferencia (FT) ha demostrado un efecto regulador de los linfocitos aumentando Th1 y reduciendo Th2.

Las evidencias anteriores nos hacen suponer que el uso de ambas terapias pueden mejorar la respuesta Th1 en pacientes con DA, de ser así se podría mejorar la eficacia del tratamiento y reducir los costos del mismo.

OBJETIVOS:

Objetivo principal:

- ✓ Evaluar la eficacia del FT en dos diferentes presentaciones: sistémico y tópico (en vehículo cremoso) en pacientes con dermatitis atópica activa; comparada con los pacientes manejados con terapia convencional.

Objetivos secundarios:

- ✓ Medir por SCORAD Index (Índice de puntuación en dermatitis atópica) la actividad en dermatitis atópica.
- ✓ Evaluar la respuesta de citocinas Th1 y Th2 en pacientes con DA tratados por 3 meses con FT tópico, sistémico, o terapia convencional.
- ✓ Comparar la mejoría clínica reportada por los pacientes después de recibir tratamiento con uno o con otro esquema.
- ✓ Evaluar la frecuencia por edad y sexo de la DA en el HJM.

MATERIAL Y METODO.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de DA, de acuerdo a los criterios de Hanifin y Rajka
2. Pacientes menor de 60 años.
3. Pacientes sin tratamiento actual con factor de transferencia.
4. Pacientes no embarazadas.
5. Pacientes sin cáncer.
6. Pacientes sin inmunodeficiencias.
7. Pacientes sin tratamiento esteroideo actual.
8. Que acepten participar en el estudio y que firmen consentimiento informado (paciente o tutor en caso de menores de 18 años).

Criterios de no inclusión.

1. Pacientes que no firmen el consentimiento Informado.
2. Que se demuestre enfermedad oncológica, reumatológica asociada.
3. Pacientes que por su enfermedad de fondo requieran usar esteroides sistémicos.

Criterios de exclusión

1. Efectos secundarios al manejo.
2. Embarazo durante el estudio.
3. Inasistencias a las citas de evaluación.

Definición de las variables:

Variables independientes:

Esquema de tratamiento.

- Conceptual: esquema de tratamiento es el tipo de terapia que recibirá el paciente que puede ser :
 - FT sistémico y terapia convencional simultáneamente.
 - FT tópico y terapia convencional simultáneamente.
 - Terapia convencional sola.
- Operacional: la conceptual.
- Tipo de variable: cualitativa nominal.

Variable dependiente:

SCORAD. (Puntuación en Dermatitis Atópica).

- Conceptual: Es un instrumento de recopilación de datos clínicos validado mundialmente. En él se evalúa la extensión de la lesión y su actividad, y se divide a la DA en tres estadios: leve de 0 a 25 puntos, moderada de 26 a 50 puntos y severa , más de 50 puntos.
- Tipo de variable: cualitativa.
- Unidad de Medición: puntos.

Variabes basales.

Edad.

Tipo de variable: ordinal.

Escala de medición: años cumplidos.

Sexo.

Tipo de variable: nominal.

Escala de medición: femenino o masculino.

Diagnostico.

Definición operacional: dermatitis atópica.

Tipo de variable: cuantitativa nominal.

Escala de medición: tipo de enfermedad.

Dermatitis atópica:

Tipo de variable: cuantitativa ordinal.

Escala de medición: SCORAD Index.

Citocinas:

Citocinas Th1 y Th2 : IL2, IL-4, IL-5 IL10, TNF_{α} e INF_{γ} .

Tipo de variable: cuantitativa ordinal.

Escala de medición: pg/ml.

Células CD3+, CD4+, CD8+.

Tipo de variable: cuantitativa ordinal.

Escala de medición: cels./ μ l.

Material:

Estudiamos un grupo de 30 pacientes con dermatitis atópica que cubrieran los criterios de inclusión, los cuales se repartieron en 3 grupos al azar con 11 pacientes en el grupo 1, 9 pacientes en el grupo 2 y 10 pacientes en el grupo 3 con mismo rango de edad cuyas muestras de sangre se tomaron al inicio y final de el estudio. Asignándose en 3 grupos:

- I. Factor de transferencia tópico (dos unidades de FT + 100 ml de lubricante) + terapia convencional.
- II. Factor de transferencia sistémico (Transferon®) en presentación de 1 unidad en 5 ml. congelado + terapia convencional.
- III. Terapia convencional.

Métodos:

1.-Se utilizó FT proveniente de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional en frascos de 1 unidad los cuales se mantuvieron congelados. (Transferon®).

2.- Se preparó FT mezclando 2 unidades de FT en 100 ml. de lubricante, y se mantuvo en refrigeración en recipientes similares a los otros grupos.

3.- Se preparó placebo con agua destilada en frascos de FT similares a los otros grupos y se congelaron por separado.

4.- Se elaboró papelería con lineamientos de comité de ética.

5.- El material para cada paciente se preparó en pequeñas bolsas herméticas marcadas con el número del paciente (previamente aleatorizado por tabla de números aleatorios para ser ubicado en alguno de los 3 grupos).

6.- Se recibieron todos los pacientes del Hospital Juárez de México que acudieran en un periodo de 3 meses y cumplieran los criterios de selección y ninguno de no inclusión. Para ingreso se entregó un consentimiento informado (autorizado por el comité de ética del Hospital Juárez de México) el cual fue firmado ya sea por el paciente o sus padres o tutores en caso de ser menor de edad.

7.- Evaluación clínica para:

- a) Corroborar el diagnóstico de DA.
- b) Determinar SCORAD inicial y grado de severidad.

Dermatitis atópica.

- DA leve.
- DA moderada.
- DA severa.

Ya incluidos en el grupo asignado, se tomó una muestra de sangre periférica para determinar niveles de citocinas (IL-2, IL-4, IL-5, IFN γ , TNF α , IL-10), además de realizarse BHC, pruebas cutáneas, IgE total sérica y en algunos casos seleccionados IgE específicas para aeroalergenos y alimentos.

Grupo 1 (FT tópico + terapia convencional).

- a) Recibió FT tópico el cual se preparo mezclando dos unidades de FT en 100 ml. de lubricante el cual se encontraba compuesto por glicerina, aceite mineral, acido estérico, dimeticona, creatina, alcohol desnaturalizado, ubiquinona, el cual se aplicó de 3 a 4 veces al día en zonas de la piel lesionadas, además de recibir terapia convencional la cual consistió en utilización de sustitutos de jabón, lubricante, cuidados generales de la piel (baño cada 3er día, no tallar, no remojar, ropa de algodón sin etiquetas), medicamentos sintomáticos: loratadina solución (a razón de 0.2 mgs. por kg de peso en menores de 6 años y 5 mg dosis en pacientes de 6 a 12 años) o tabletas (a razón de 10 mg en pacientes mayores de 12años) ITAE solo en pacientes con demostración de padecimiento alérgico, y dieta de eliminación cuando fue demostrada causa alimentaria.
- b) Recibió un frasco de placebo (P) con misma presentación que el FT el cual se administró con el esquema de ataque modificado.
- c) Recibió dotación de cremas, sustitutos de jabón, los cuales se le otorgaron durante sus visitas programadas al hospital (cada 15 días) por un periodo de 3 meses.

Grupo 2. (FT sistémico + terapia convencional).

- a) Recibió FT oral de acuerdo a esquema de ataque y esquema de mantenimiento los cuales fueron modificados del esquema convencional por cuestión de tiempo en el estudio, que consiste en:
- 1) Para pacientes agudizados: a razón de 1 unidad (5 ml) diaria por 5 días, posteriormente 1 unidad 2 veces por semana por 2 semanas, posteriormente 1 unidad semanal por 4 semanas, después 1 unidad cada 2 semanas por 1 mes y finalmente 1 unidad. mensual hasta completar 12 semanas (total 12 unidades por paciente).
 - 2) Para pacientes crónicos no agudizados. a razón de 1 unidad de FT 2 veces por semana por 4 semanas, posteriormente 1unidad por semana por 8 semanas (total de 12 unidades por paciente).

b) Recibió dotación de cremas, sustituto de jabón, los cuales se le otorgaron durante sus visitas programadas al hospital (cada 15 días) por un periodo de 3 meses.

Grupo 3 (Terapia convencional).

a) Recibió terapia convencional con lubricantes y placebo de FT con la misma presentación en el mismo esquema de ataque y mantenimiento referido en grupo previo.

Realización de estudios de laboratorio:

A todos se les realizó BHC para evaluar las cifras de leucocitos totales y la cuenta diferencial. Se les tomó como parte de los estudios de ingreso inmunoglobulina E por técnica de ELISA y prueba cutánea de alergia o IgE específica.

a) Las pruebas cutáneas se realizaron por técnica de escarificación contra 48 antígenos glicerizados en presentación p/v 1:20 marca Allerstand. Esta prueba la consideramos como la prueba de mayor valor en el diagnóstico de etiología alérgica.

Se realizó escarificando la espalda en líneas de 1cm de longitud por lo menos 2cm de distancia una de otra, seguido de eso se aplicaron los antígenos glicerizados en forma de gotas colocados sobre las escarificaciones y midiendo en mm. la roncha y el eritema provocados 15 minutos después.

b) Los resultados se compararon con:

- I. Control positivo a base de histamina a dilución 1:100.
- II. Control negativo a base de diluyente similar al de los antígenos glicerizados.

Se consideraron como resultado positivo aquellas respuestas similares o superiores al control de histamina y /o 3mm superiores al control negativo.

b) IgE específica: se determinó solo en pacientes con uso reciente de antihistamínicos, alteraciones cutáneas como el dermatofismo, dermatitis atópica activa que afecte la espalda, hipertriosis o quemaduras solares; dicha prueba se realizó por quimioluminiscencia con 38 alérgenos reportando la intensidad en clases (I, II, III y IV). La técnica se realizó en un luminómetro CLA-1 (MAST CLA-1) de laboratorios Sofilab SA. de CV. y utilizamos reactivos Hitachi CLA* Allergen-Specific IgE assay. Cuyo origen es Mountain View California EUA y distribuido por Hitachi Chemical Diagnostics, Inc. Lotes 39611060-96.

Para la realización de la técnica se utilizan cámaras en las que están contenidos hilos cubiertos con los antígenos respectivos, posteriormente estos hilos se exponen al suero del paciente en cuyo contenido de existir IgE antígeno

específica se fijará a los hilos. Posterior al lavado se aplican anticuerpo anti IgE marcado y activado con enzimas para hacerlo visible para el luminómetro. El kit cuenta con controles positivos que marcan más de 300 Unidades luminiscentes como máximo positivo y menos de 10 como control negativo.

Acorde a la técnica se consideran las siguientes clases de acuerdo a la quimioluminiscencia.

Clase 4.	con más de 240 LUs.	considerándose como muy positivo.
Clase 3.	con 142-242 LUs.	considerado como positivo.
Clase 2.	de 66 a 142 LUs.	moderadamente positivo.
Clase 1.	de 27 a 65 LUs.	bajo (débilmente positivo).
Claseo 1/0.	de 12 a 26 LUs.	muy bajo (negativo).
Clase 0.	de 0 a 11 LUs.	no detectable (negativo).

A todos los pacientes se les determinó la cantidad de células CD3+, CD4+, CD8+ por citometría de flujo antes de la terapia y 3 meses después de iniciada la misma. La técnica se desarrollo en un citometro modelo: FACSCalibur de Becton Dickinson; Fluorescente Activated Cell Sorter. Consta de 2 laser, No. de Serie: E3790. Becton Dickinson Immunocytometry systems 23 quime drive San José, California 95131-1807.

Kit para la determinación de linfocitos T: BD MultiTest cuatro colores.

Anticuerpos monoclonales. Detección de antígenos humanos. 50 pruebas (MulTitest CD3 FITC/CD8 PE/ CD45 PerCP/ CD4 APC). Reactivos para uso exclusivo en investigación de leucocitos humanos. Distribuidos en México por Becton Dickinson de México. Hecho en USA por: Becton Dickinson Immunocytometry System. San José, California. U.S.A.

Software utilizado para la determinación de Linfocitos T: BD Multiset™ software.

- a) Se cuantificaron las siguientes citocinas: IL-2, 4, 5, 10, IFN γ y TNF α por técnica de citometría de flujo (BD Cytometric Bead Array) CBA (kit Th1 Th2).

Detección de citocinas en suero mediante CBA (cytometric beads array): IL2, IL4, IL5, IL10, TNF, IFN γ .) en suero se llevó a cabo mediante un inmunoensayo con "PERLAS" fluorescentes (CBA, BD Biosciences). La cuantificación se realizó por citometría de flujo y se analizó usando el Software CBA Folder Excel 98 (BD Biosciences)

Evaluación del SCORAD:

Todos los pacientes fueron evaluados clínicamente por medición de SCORAD el cual evalúa 3 parámetros que van en función al siguiente esquema: A:

extensión de las lesiones en puntos de acuerdo al área afectada, B: evalúa tipo y severidad de las lesiones y C: evalúa las manifestaciones y la afectación en las actividades de vida diaria en pacientes con dicha enfermedad. La medición se realizó cada 2 semanas por un periodo de 3 meses. (Figura 1).

SCORAD
EUROPEAN TASK FORCE
ON ATOPIC DERMATITIS

INSTITUTION: _____
PHYSICIAN: _____

Last Name: _____ First Name: _____
Date of Birth: _____ DD/MM/YY
Date of Visit: _____

Topical Steroid used:
Potency (brand name): _____
Amount / Month: _____ (g)
Number of flares / Month: _____

(A) (B) (C) (D)

Figures in parenthesis for children under two years

A: EXTENT Please indicate the area involved: _____

B: INTENSITY _____

CRITERIA	INTENSITY	MEANS OF CALCULATION
Erythema		INTENSITY ITEMS (average representative area) 0= absence 1= moderate 3= severe
Edema/vesiculation		
Crusting/itching		
Excorkation		
Lichenification		
Dryness*		* Dryness is evaluated on uninvolved areas.

C: SUBJECTIVE SYMPTOMS
PRURITUS + SLEEP LOSS

Visual analog scale (average for the last 3 days or nights)

PRURITUS (0 to 10) _____
SLEEP LOSS (0 to 10) _____

SCORAD A/5 + 7B + 2 + C

TREATMENT: _____
REMARKS: _____

Figura 1.
SCORAD internacional, que evalúa A extensión de las lesiones, B tipo y severidad de lesiones y C.

Análisis estadístico.

Tamaño de muestra: Estudio pivote en que se evaluaron los pacientes que pudieran cumplir los criterios en un periodo de 3 meses.

Se calculo un tamaño de muestra de 30 pacientes con un valor de Z α de 95% en prueba unilateral de α de 0.2.

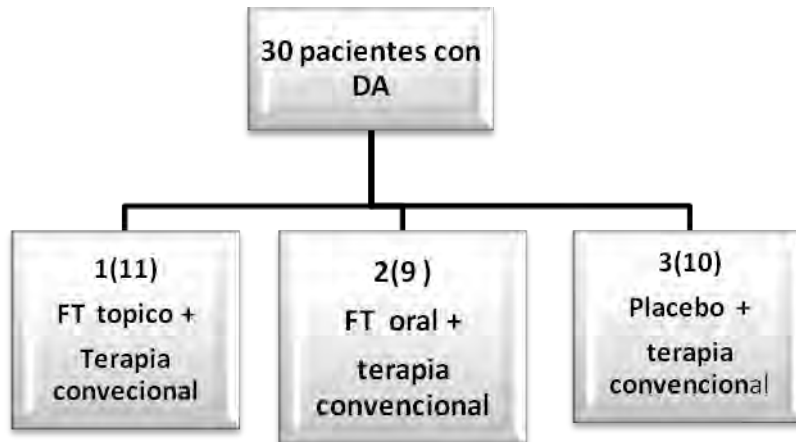
Se realizó estadística descriptiva para evaluar frecuencias, posteriormente con las medias evaluamos el tipo de distribución de los datos, si tenían distribución

normal se utilizó prueba de Wilcoxon para comparar medias entre 2 datos iniciales con los resultados posteriores al manejo en los que el paciente actúa como su propio control.

Al comparar las medias por grupos antes y después del tratamiento, si las muestras son de distribución normal, usamos pruebas de ANOVA.

Los pacientes que se evaluaron acudieron un promedio de 7 visitas incluyendo la de reclutamiento con firma de consentimiento, por paciente lo que corresponde a 210 consultas, subsidiadas por el departamento de investigación del HJM, al igual que el factor de transferencia.

Algoritmo.



RESULTADOS.

Se evaluaron 30 pacientes (n) con diagnóstico de dermatitis atópica, de los cuales se incluyeron 11 (36.6%) en el grupo 1, 9 (30%) en el grupo 2 y 10 (33.3%) en el grupo 3.

El 70% fueron mujeres y 30% hombres, con edades entre 1 a 57 años con una media de 14.4 años, encontrándose la mayoría de los pacientes en el rango de edad de 1 a 10 años. (Figura 2).

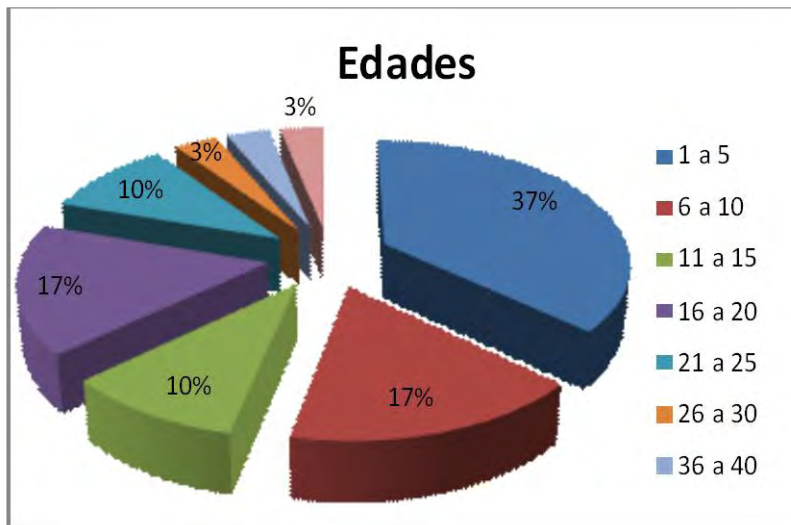


Figura 1. Distribución por grupos etarios.

Representación grafica de la distribución de los pacientes de acuerdo a rangos de 5 años de edad, donde el grupo de 1-5 años corresponde al 37% de los pacientes y el grupo de 6 a 10 años representa al 17%.

Se evaluaron los resultados de biometría hemática completa (BHC) basales, inmunoglobulina sérica IgE, pruebas cutáneas para aeroalergenos y alimentos previos al inicio del tratamiento encontrándose los siguientes resultados:

Las cifras de leucocitos totales se encontraron entre 5,000 y 16,500 (VR 5000- 10.000), reportándose únicamente 4 pacientes (13.3%) con cifras superiores a los valores de referencia esperados, sin evidencia clínica de infección.

Los eosinófilos se encontraron con una media de 707; que corresponde a cifras superiores a la esperada en los pacientes sanos (VR 0-350) sin embargo considerándose normales acorde a la patología alérgica.

Los niveles de IgE se encontraron entre 18 y 32300 (VR. 0 a 200 UI) con una media de 3822 y una DS de 8392 todos los pacientes sin diferencia de grupo.

Las pruebas de correlación entre edad e IgE por medio de prueba de Spearman y Kendall demostraron una significancia de 0.02 en cada una de ellas, lo que se traduce en que a mayor edad mayor nivel de IgE.

Los pacientes analizados presentaron las siguientes positividades en las pruebas cutáneas (figura 3) donde los antígenos intra-domiciliarios ocupan la mayoría de las positividades en todos los pacientes, seguida de pólenes y animales.

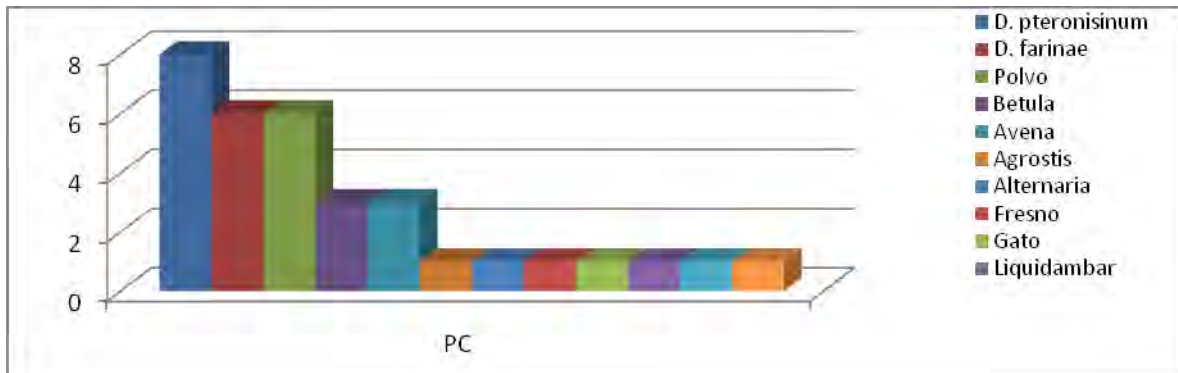


Figura 2. Antígenos relacionados a positividad en prueba cutánea. Corresponde a la cantidad de pacientes que presentaron positividad a prueba cutánea donde se expresa el número de pacientes y el alérgeno correspondiente, recordando que puede un paciente ser positivo a varios alérgenos en forma simultánea.

La IgE específica no es un estudio rutinario por lo que solo se realizó cuando los pacientes presentaban prueba cutánea dudosa o con respuestas a multi-antígenos. Encontrando que nuevamente los alérgenos intra-domiciliarios son los más comunes, seguidos de hongos y pólenes en esa frecuencia (figura 4).

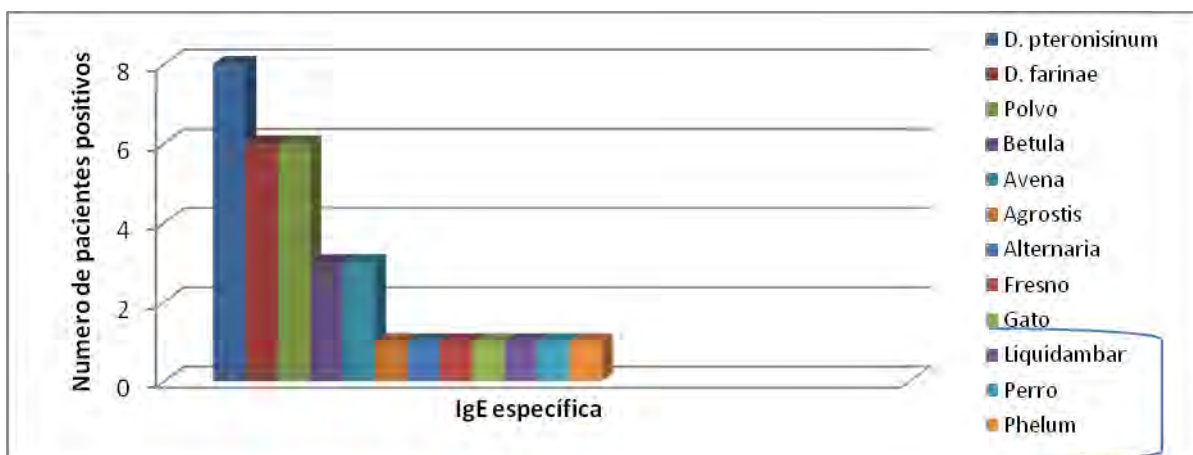


Figura 3 . Antígenos relacionados a IgE específica positiva. Datos que corresponden a número de pacientes positivos por medio de IgE específica considerando solo los alérgenos que tuvieron 3 o más pacientes positivos por alérgeno que corresponde aproximadamente al un 10% de la población estudiada.

Los alimentos solo se analizaron por medio de prueba de quimioluminiscencia para determinar IgE específica encontrando que los alérgenos más frecuentemente relacionados fueron mariscos, cítricos, proteínas animales, semillas, frutas y cereales. (Figura 5).

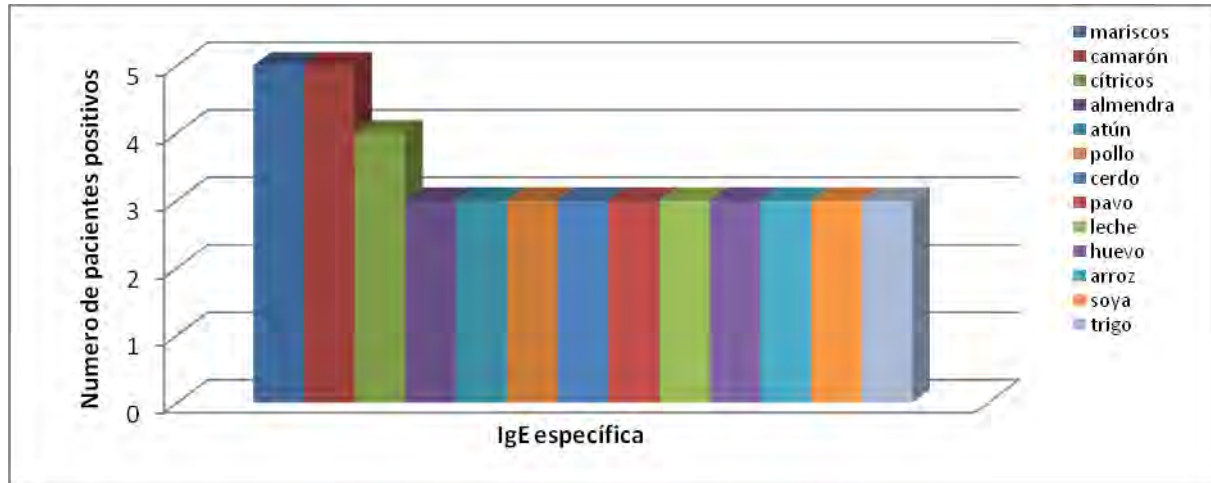


Figura 4. Alimentos Relacionados por IgE específica.
 Datos que corresponden a número de pacientes positivos por medio de IgE específica contra antígenos alimentarios.

Uno de los objetivos primarios del estudio fue la evaluación del SCORAD para evaluar respuesta a la terapéutica. Los resultados del SCORAD en la visita 1 no demuestran significancia entre grupos, lo que apoya a la validez de resultados ya que son grupos homogéneos (figura 6). Mientras que al comparar las medias de SCORAD inicial y final de cada parámetro evaluado se reporta una $p \leq 0.0001$ (figura 7).

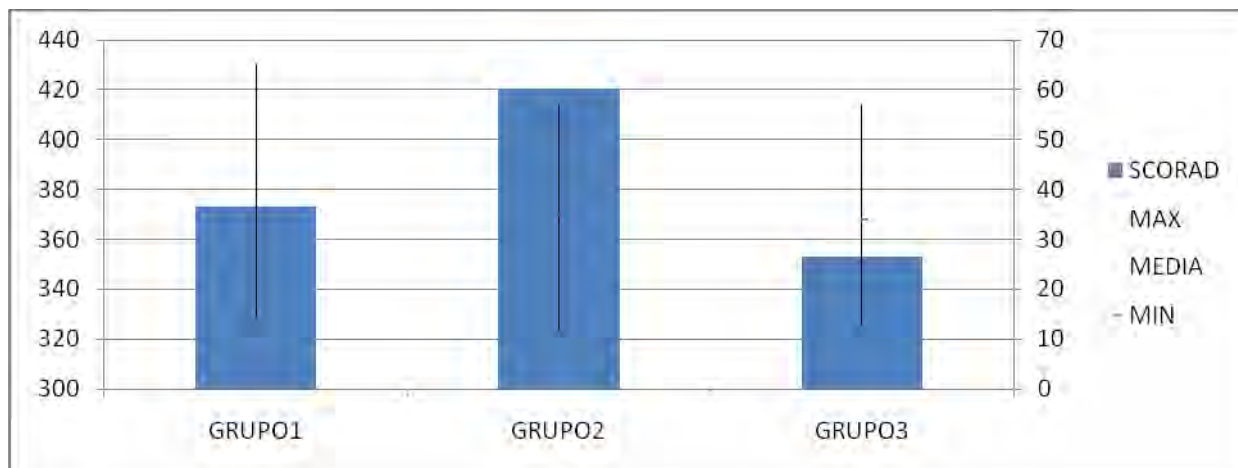


Figura 5. SCORAD inicial por grupo.

La figura corresponde a los valores de SCORAD inicial en los 3 grupos encontrando que p no es significativa.

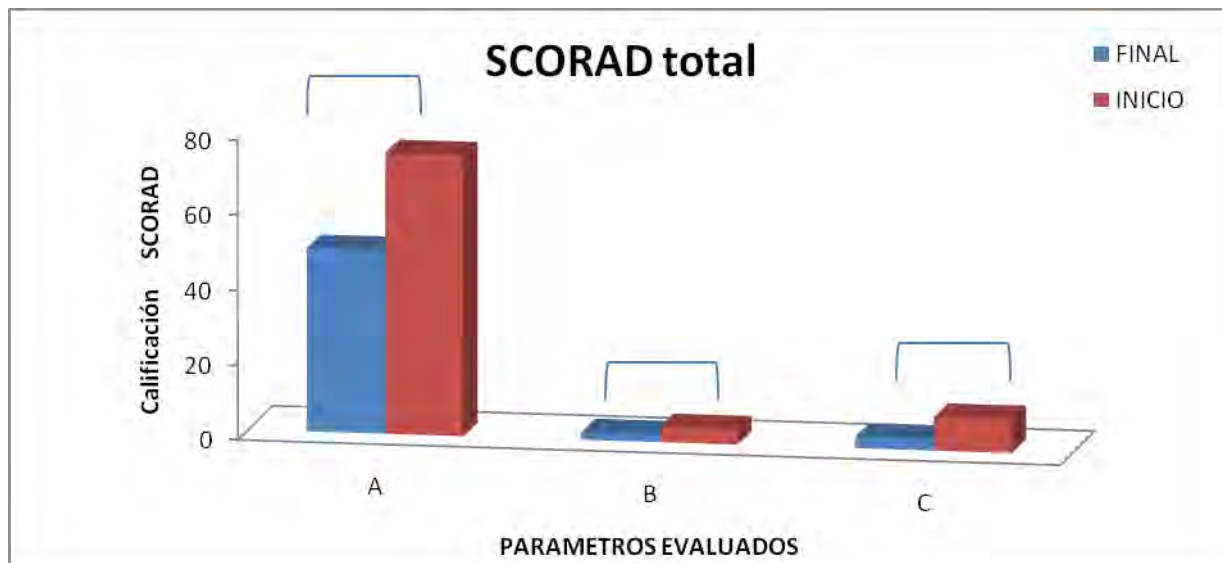


Figura 6. SCORAD inicial y final global. La prueba estadística que compara las medias de cada parámetro evaluado al inicio y al final del estudio nos reporta una $p \leq 0.000$.

Los valores de SCORAD antes y después del tratamiento revelan que el grupo 1 y 2 mejoraron significativamente con el manejo $p < 0.0001$ sin embargo el grupo 3 mejoró pero sin significancia estadística (figura 8).

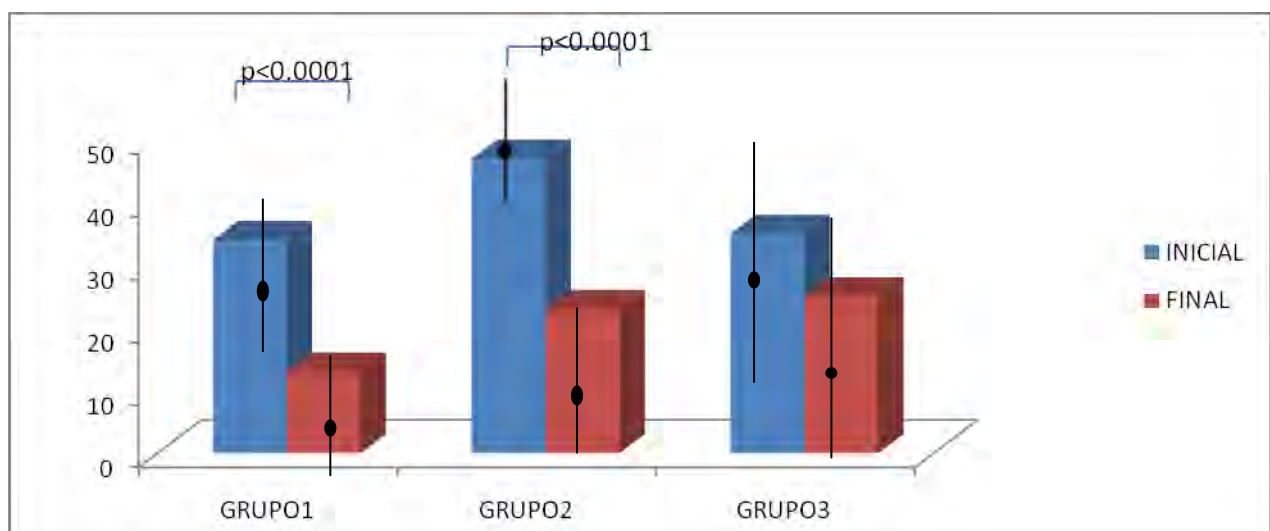


Figura 7. SCORAD inicial y final por grupos.

Corresponde a la diferencia por grupos entre las calificaciones globales de SCORAD antes y después del manejo encontrando una $p < 0.0001$ entre los datos iniciales y finales del grupo 1 y 2. el grupo 3 si presenta mejoría pero esta no es significativa.

La diferencia entre los resultados iniciales y finales de cada grupo se comparó con los otros grupos encontrando los siguientes datos: (figura 9).

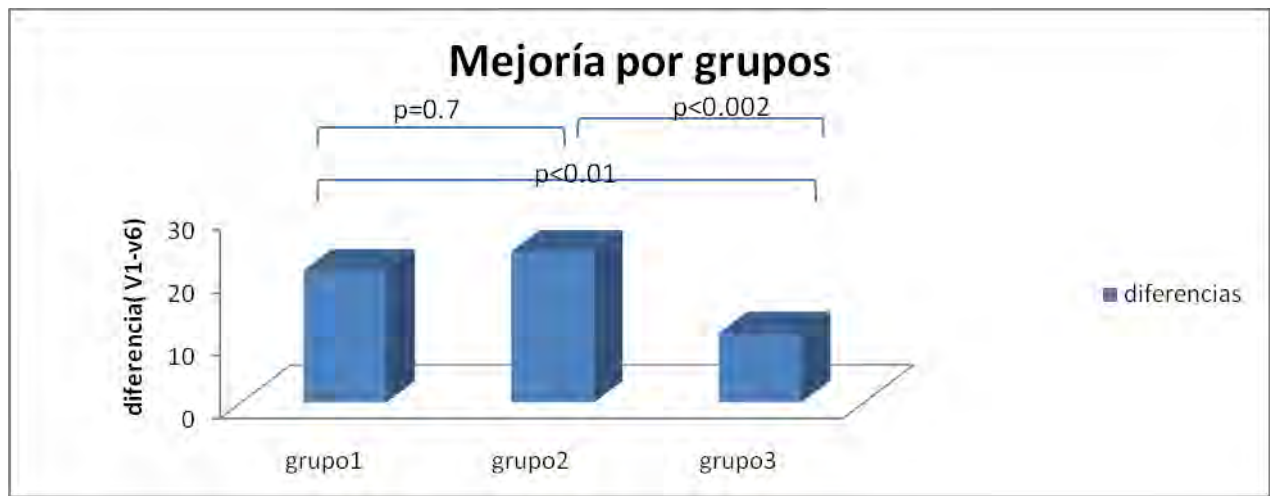


Figura 8. Mejoría por grupos.

Diferencias entre los valores de SCORAD iniciales menos el SCORAD final para cada grupo. Donde se demuestra que el grupo que tuvo mejor respuesta corresponde al grupo 2 con una diferencia de Al comparar por prueba de ANOVA el grupo 1 contra el grupo 2 no fue significativa con $p = 0.7$, pero al comparar 1 y 3 la $p > 0.01$. La diferencia entre el grupo 2 y el grupo 3 fue la más alta con $p < 0.002$.

Considerando la evolución de los pacientes graficamos las mismas diferencias pero para cada apartado de evaluación en SCORAD A, B, C. (Figuras 10, 11 y 12).

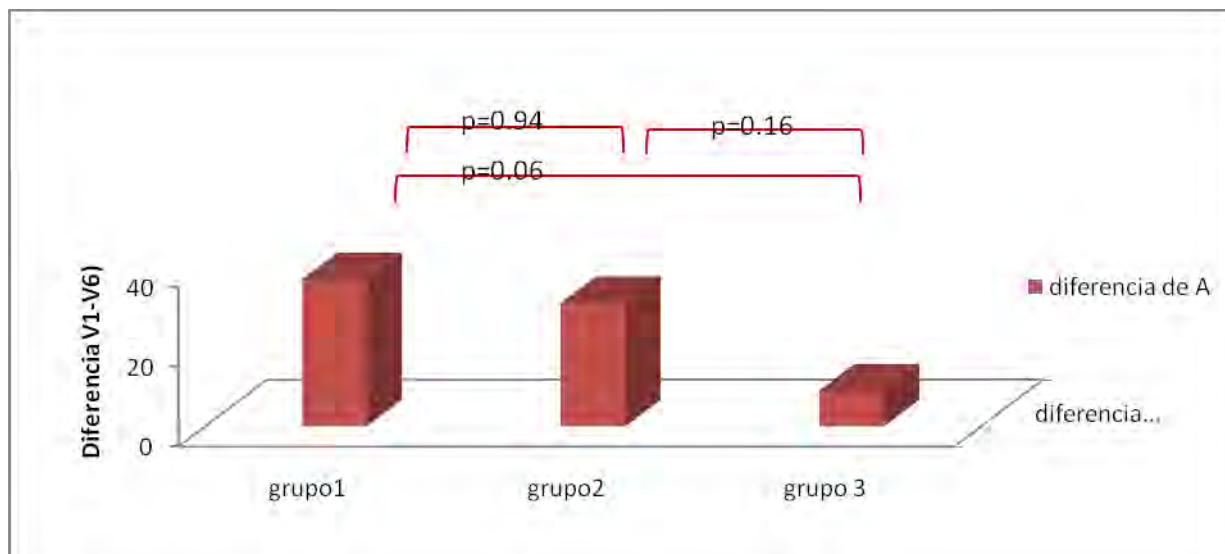


Figura 9. Mejoría en extensión de lesiones.

Diferencias entre los valores de SCORAD inician menos el SCORAD final para cada grupo tomando en consideración solo la extensión de las lesiones. Donde se demuestra que mejoraron los 3 grupos con predominio del grupo 1 seguido del grupo 2 y finalmente el 3 pero que las diferencias entre grupos tienen $p>0.05$.

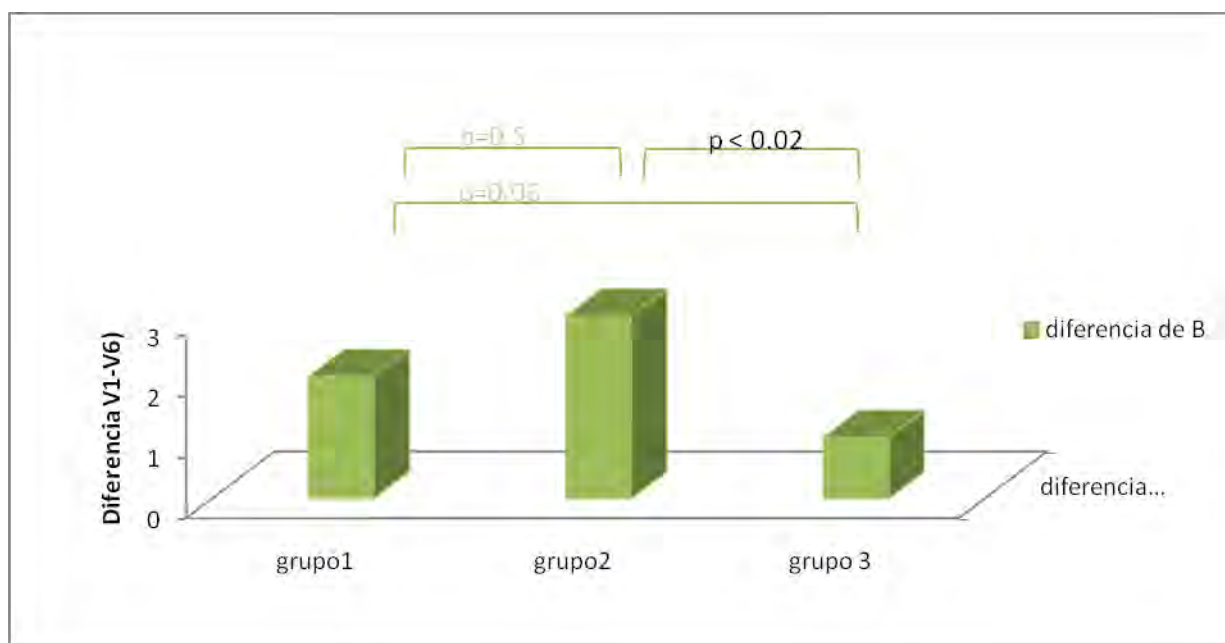


Figura 10. Evaluación de la intensidad de las lesiones.

Diferencias entre los valores de SCORAD inician menos el SCORAD final para cada grupo tomando en consideración solo la presencia y tipo de lesiones. Donde el grupo 2 tuvo la mejor respuesta, seguido del grupo1 y finalmente el grupo 3. La $p>0.02$ entre el grupo 2 y 3. El resto de comparaciones sin significancia.

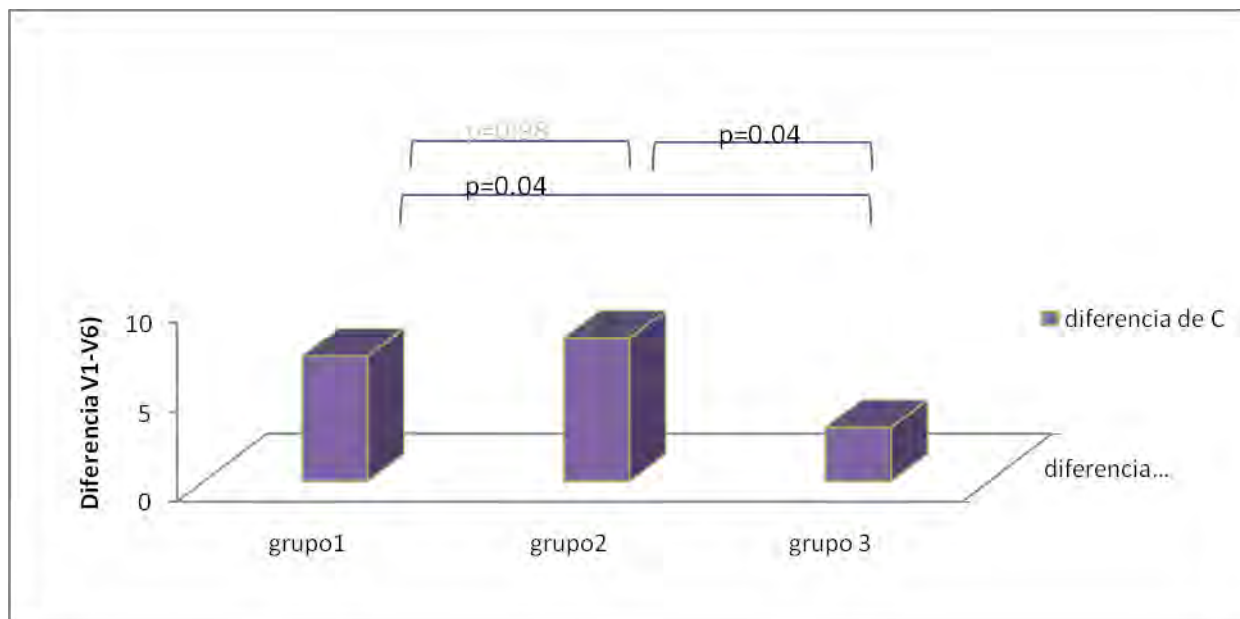


Figura 11. Evaluación de las manifestaciones clínicas.

Diferencias entre los valores de SCORAD inicial menos el SCORAD final para cada grupo tomando en consideración la sintomatología. Donde el grupo 2 tuvo la mejor respuesta, seguido del grupo1 y finalmente el grupo 3. La $p > 0.04$ entre el grupo 2 y 3 y entre grupo 1 y 3. El grupo 1 contra el grupo 2 sin significancia.

Al realizar el análisis únicamente en pacientes mayores de 14 años encontramos que hubo una mejoría global en los tres grupos de estudio al comparar SCORAD inicial y final, pero no hubo una significancia estadística $p > 0.05$ (Figura 13)

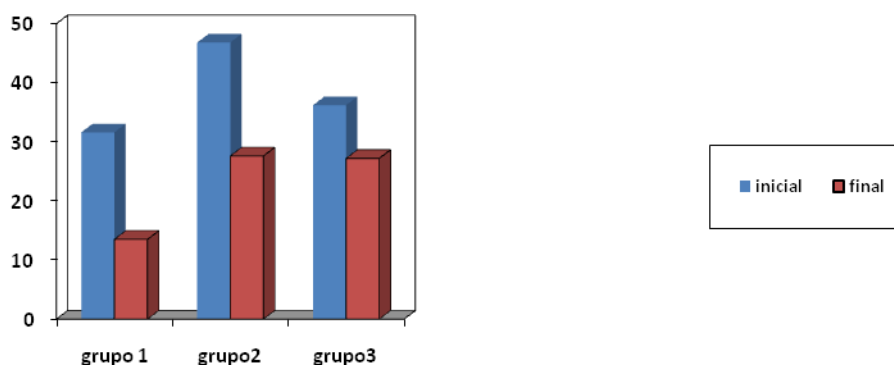


Figura 12. SCORAD Inicial y final por grupos en pacientes > a 14 años.

Corresponde a la diferencia por grupos entre las calificaciones globales de SCORAD antes y después del manejo encontrando una diferencia de 18.1 para el grupo 1, 19.2 para el grupo 2 y 9 para el grupo 3, donde el grupo 2 tuvo la mejor respuesta, seguido del grupo 1 y finalmente el grupo 3. Sin embargo no hubo significancia estadística $p \geq 0.05$.

Al evaluar la respuesta de las citocinas al tratamiento, estas reflejaron cambios graficados en las siguientes figuras: (14, 15, 16, 17, 18, 19).

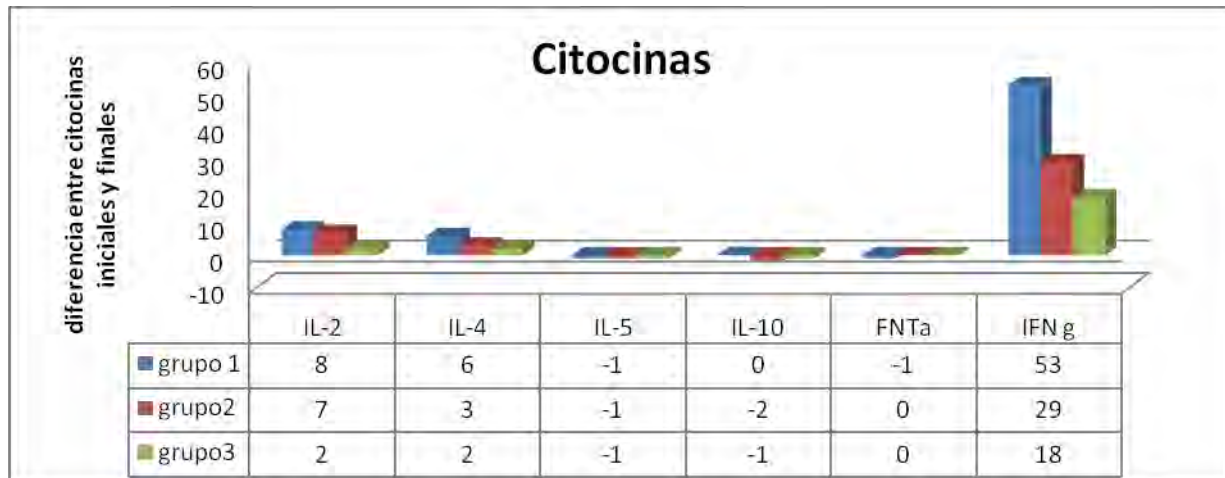


Figura 13. Citocinas por grupos.

Diferencias en las citocinas por grupos, representando un incremento principalmente de IFN_γ, predominantemente en el grupo numero 1, seguido del grupo 2 y finalmente del grupo 3. Con diferencias significativas en los niveles de IL2 en grupo 1 ($p=0.001$) y grupo 2 ($p< 0.011$), la IL-4 con aumento en grupo 1 y 2, la IL-5 disminuyo en los 3 grupos con significancia únicamente en el grupo 1, disminución de IL-10 en el grupo 2 con $p 0.037$, FNT_α sin significancia. Aumento importante de IFN_γ en los 3 grupos con predominio grupo 1, seguida de grupo 2 y finalmente el grupo 3.

Figura 14. IL-2.

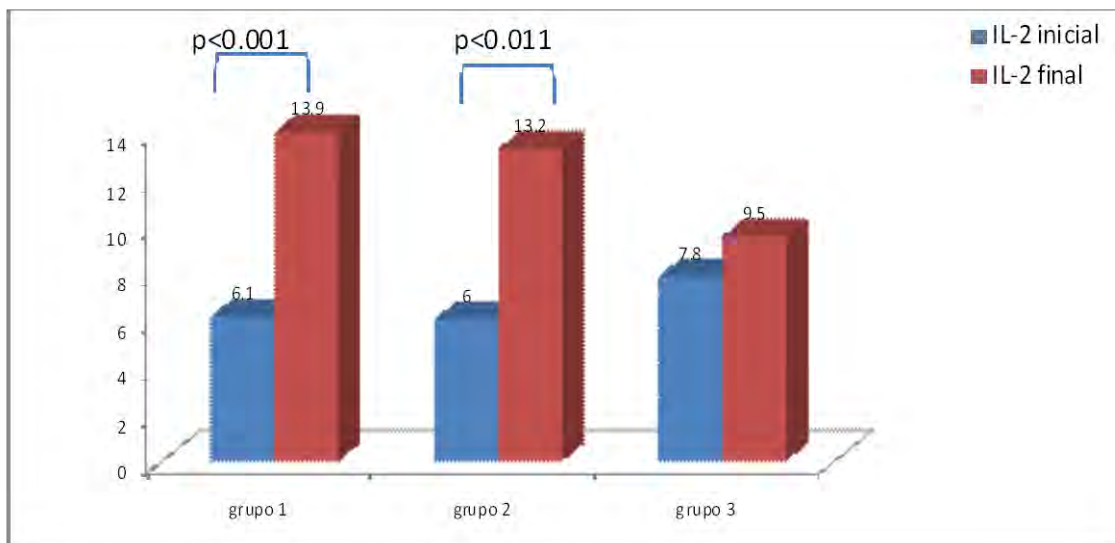


Figura 15. IL-4.

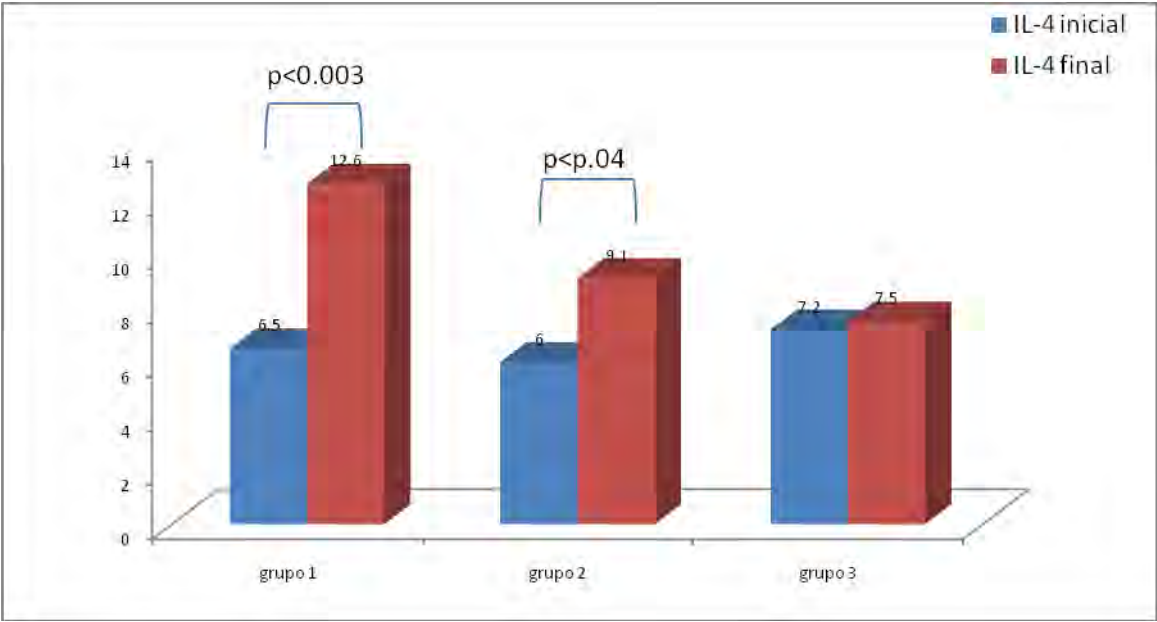


Figura 16. IL-5.

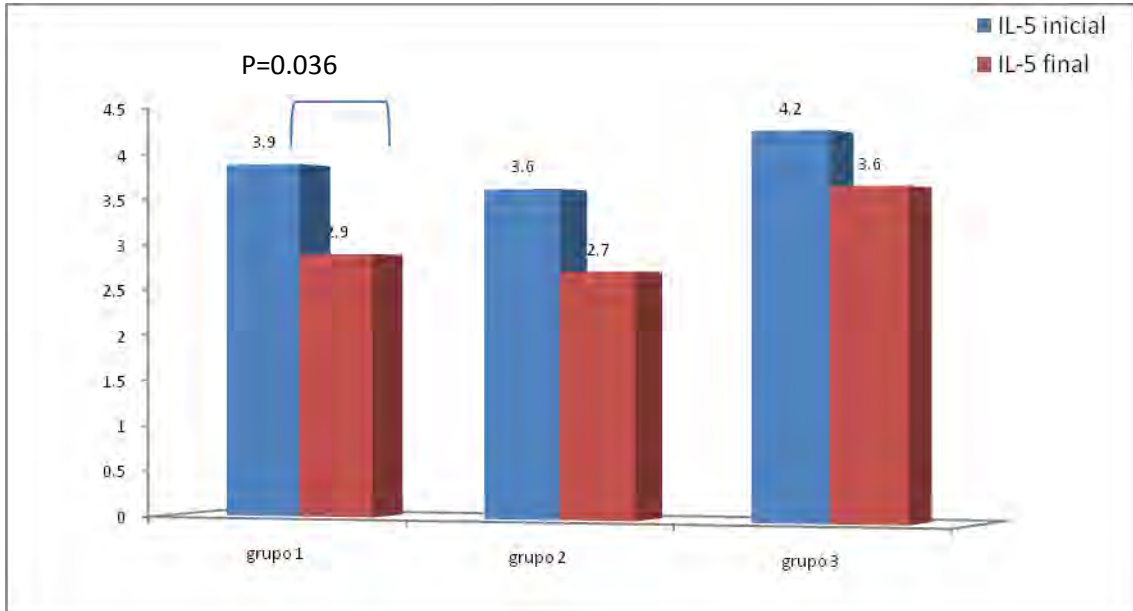


Figura 17. IL-10

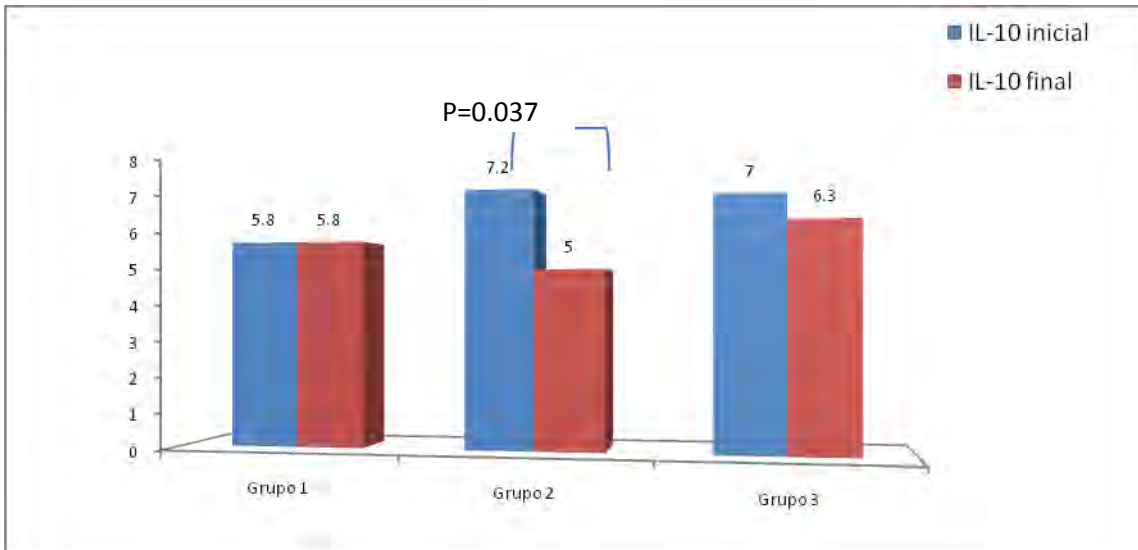
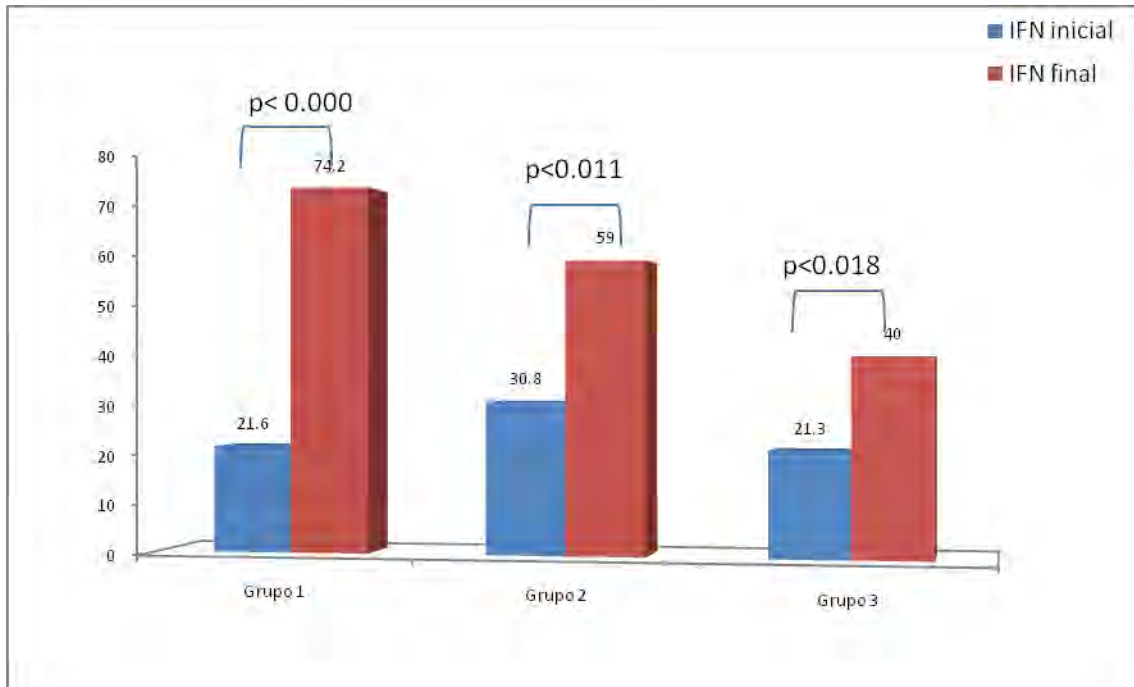


Figura 18. IFN γ .



El conteo de células CD4 antes y después del tratamiento no demostró cambios significativos.

Tabla 1. Resumen de resultados.

Edade.	70% mujeres 1-57 años con media de 14.4.
Leucocitos.	NS.
Linfocitos.	NS.
Eosinófilos.	Arriba de la cifra normal en los 3 grupos.
IgE.	Arriba de la cifra normal en los 3 grupos.
PC.	Predominio de Ag intradomiciliarios, seguido pólenes y animales (fig. 3).
IgE Aeroalergenos.	Predominio Ag. Intradomiciliarios.(fig.4).
IgE Alimentos.	Predominio Mariscos, cítricos, proteínas animales (fig. 5).
SCORAD TOTAL.	Mejoría posterior al tratamiento grupo 1y 2 ($p<0.0001$) (fig. 8).
SCORAD A.	NS.
SCORAD B.	Significancia en grupo 2 ($p<0.02$) al comparar con grupo 3, resto comparaciones entre grupos NS (fig. 11).
SCORAD C.	Mejoría en los 3 grupos, significancia grupo 1 contra 3, y 2 contra 3 ($p<0.04$) (fig. 12).
SCORAD en > 14.	Mejoria en los tres grupos predominando grupo 2 , seguido de grupo 1 y finalmente grupo 3 ($p>0.05$) (fig.13).
IL2.	Se elevó significativamente en grupo 1($p<0.001$) y grupo 2($p<0.011$) (fig 15).
IL4.	Se elevó significativamente en grupo 1($p<0.003$) y grupo 2 ($p<0.04$) (fig 16).
IL5.	Se disminuyo significativamente en grupo 1($p<0.036$) después del tratamiento (fig 17).
IL10.	Se redujo en el grupo 2($p<0.037$)(fig. 18).
TNF α .	NS.
IFN γ .	Se elevó significativamente en los tres grupos ($p<0.000$), ($p<0.011$) y ($p<0.018$) (fig. 19).
CD3+.	NS.
CD4+.	NS.
CD8+.	NS.
CD4+/CD8+.	NS.

DISCUSION.

En este estudio tratamos de demostrar la eficacia terapéutica del FT en dos presentaciones: tópica y sistémica asociado a terapia convencional, comparado con terapia convencional sola. Para tal evaluación utilizamos parámetros clínicos de comparación como SCORAD Index, estudios de laboratorio básico e inmunológico.

La DA es una enfermedad que se observa con mayor frecuencia durante la edad pediátrica y que tiene un incremento sostenido en su incidencia, siendo uno de los principales motivos de consulta dermatológica en la actualidad. Aproximadamente un 2 a 10% de los adultos serán afectados ⁽⁹⁾. Mas del 50% de pacientes con DA desarrollarán asma y aproximadamente el 7% desarrollarán rinitis alérgica ⁽⁷⁾. Es un problema de salud pública debido a los altos costos de la enfermedad, además por el ausentismo y el deterioro en la calidad de vida. El impacto económico de la DA es similar a los costos de otras enfermedades crónicas ⁽⁶⁾.

Debido a la compleja inmunopatogénesis en la DA, las estrategias terapéuticas deben ser individualizadas, requiriéndose varias líneas de tratamiento.

La medicación sintomática, los cuidados específicos de la piel y los cambios ambientales, reducen la intensidad de los síntomas, sin embargo pueden presentarse exacerbaciones de la enfermedad por lo cual se requiere un tratamiento crónico y en algunas ocasiones como en el caso de los esteroides tópicos, se pueden asociar al manejo complicaciones.

El FT ha demostrado beneficios en estos pacientes, induciendo mejoría clínica de la enfermedad alérgica, además de modificaciones inmunológicas.

La posibilidad de reducir el tiempo que persisten los síntomas e inducir expresión de células reguladoras y citocinas que garanticen una mejoría duradera nos hace suponer que el uso combinado de FT y terapia convencional pueden sinergizarse y acelerar los resultados.

En este estudio encontramos elevación de eosinófilos en los tres grupos, debido a que el fenómeno alérgico cursa con predominio en la activación de linfocitos Th2, que se asocia con liberación de IL-4, IL-5, IL-13, entre otras.

La IL-5 tiene efecto eosinófilo-poyético por lo que es normal que los pacientes alérgicos presenten estas células y en particular esta interleucina aumentada, la cual se correlaciona con la gravedad de la enfermedad ⁽⁷⁾. En otros estudios se ha demostrado que aunque los eosinófilos están aumentados, las cifras de IL-5 no necesariamente se elevan ⁽⁸⁾. En este estudio el FT aplicado tópico y sistémico indujo una reducción de las cifras de IL-5, justificado por la capacidad del FT para inducir clonas de linfocitos T reguladores, que a su vez inducen IFN γ llevando el equilibrio celular de Th2 a Th1.

Se encontraron niveles elevados de IgE en los 3 grupos de estudio. Lo que nos confirma una vez más que la población estudiada efectivamente tiene un componente Th2 predominante manifestado por IgE aumentada ⁽¹³⁾.

La IL-4 es producto de la estimulación de las células Th2 y se comporta como un inductor de la inmunidad humoral para favorecer la presencia de IgG4^(2,18) desafortunadamente no se evaluaron los niveles de subclases de IgG.

El IFN γ se elevó significativamente en los tres grupos de estudio con una $p < 0.05$ lo que nos habla del efecto inmunomodulador del FT para elevar las clonas Th1, sin embargo también se elevó en el grupo 3 que correspondía a terapia convencional sola, posiblemente porque en este grupo se encontraban 4 pacientes con ITE la cual ha demostrado incrementar la actividad supresora de los linfocitos T, inducir la diferenciación preferencial de Th2 a Th1 y cambiar en consecuencia el perfil de producción de citocinas hacia IL-2 e IFN γ ⁽³⁾.

La presencia de IFN γ nos habla de mecanismos de regulación inducidos por clonas de linfocitos T reguladores productores de IL-10 y TGF. En el estudio demostramos tempranamente disminución de IL-10 en el grupo de FT sistémico, lo que nos hace pensar que el FT tiene efecto inhibitorio en la producción de clonas de linfocitos productores de IL-10, lo anterior no coincide con datos encontrados en estudios previos, sin embargo, el tamaño de la muestra es pequeño por lo que debe ser confirmado con próximos estudios.

El principal parámetro a evaluar fue SCORAD Index previo y posterior a tratamiento, encontrándose al inicio grupos homogéneos, sin significancia clínica. Al comparar SCORAD inicial y final se encontró una mejoría importante, con significancia estadística en los grupos (1 y 2) que usaban FT tópico y sistémico ($p < 0.001$), demostrando un claro efecto modulador de el FT en los enfermos alérgicos al virar la respuesta Th2 a Th1. Sin embargo al realizar el análisis estadístico en aquellos pacientes mayores de 14 años observamos mejoría en los tres grupos de estudio, principalmente en el grupo de FT sistémico, seguido de FT

tópico y finalmente en el grupo de placebo, pero sin significancia estadística, lo cual muy probablemente se deba a que los puntajes mayores de SCORAD iniciales se encontraban principalmente en estos grupos de edad, además se ha demostrado que a mayor edad generalmente presentan complicaciones mayores, liquenificación y cicatrización más extensa y la respuesta a el tratamiento es menor, debido a los múltiples tratamientos recibidos previamente, dentro de ellos los esteroides.

El FT induce mejoría clínica en pacientes con DA desde los primeros meses. Por otro lado los cambios inmunológicos son evidentes cuando utilizamos FT debido a que viro la respuesta Th2 a Th1 en enfermos alérgicos como se demostró al elevar

IFN γ . Sin embargo es necesario mencionar que la muestra es pequeña, por lo que es necesario realizar estudios a mayor tiempo y con población más grandes.

CONCLUSIONES.

Evaluar el efecto del FT asociado a la terapia convencional en el manejo de pacientes con dermatitis atópica tuvo varias implicaciones, ya que medimos la respuesta de citocinas y la mejoría clínica, además de evaluar los parámetros epidemiológicos del padecimiento.

- Epidemiológicamente encontramos que la población más afectada es entre 1 y 10 años de edad.
- El sexo más afectado en nuestro estudio fueron mujeres.
- Los alérgenos causales en la mayoría de los casos fueron de tipo intra domiciliarios como antígenos de ácaros del polvo, polvo casero, seguido de pólenes y epitelio de animales.
- El efecto del FT tópico y sistémico asociado a la terapia convencional mejoró la evolución clínica de los pacientes con DA al compararlo con la terapia convencional sola en los primeros 3 meses de tratamiento.
- El efecto del FT sistémico asociado a la terapia convencional, tiene significancia clínica al disminuir las lesiones.
- El FT en sus dos presentaciones: tópico y sistémico asociado a la terapia convencional, demostró significancia clínica al disminuir la sintomatología (perdida de sueño, prurito), con mejoría en la calidad de vida.
- El FT asociado a terapia convencional aumenta significativamente la expresión de IFN γ e IL2 en pacientes con DA.
- La DA se presenta con mayor severidad y menor respuesta al manejo en pacientes adultos.
- El FT es efectivo al darse combinado con la terapia convencional ya que parece modular la respuesta Th2 a Th1.
- Se necesitan prolongar a más tiempo estos estudios además de muestras mayores para concluir definitivamente la eficacia de estas intervenciones.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Vázquez JA. Dermatitis atópica revisión. MEDUNAB 2002; 5(14):121-132.
- 2.- Vernon SC. Recent developments in the treatment of adult atopic dermatitis. Australasian J of Dermatology 2006;47:84–89.
- 3.- Linton J Meagher. Atopic dermatitis: Review of immunopathogenesis and advances in immunosuppressive therapy. Australasian J Dermatology 2002;43,247–254.
- 4.- Moreno J.C. Dermatitis atópica revisión. Alergol Inmunol Cli. 2000; 15:279-295.
- 5.- Mark B, Slavin R. Clinicas Medicas de Norteamerica 2006; 90: (1) 169-186.
- 6.- Mancini AJ. The socioeconomic impact of atopic dermatitis in the United States: A Systematic review. Ped Dermatol 2008; 25(1):1–6.
- 7.- Boguniewicz M. Atopic dermatitis. En: Adkinson Jr F, Yunginger J, editores. Middleton's Allergy, Principles & Practice. 6th ed. 2003.p 2529-2556.
- 8.- Rodríguez AR. Prevalencia de dermatitis atópica en niños de seis a catorce años de edad en Morelia, Michoacán. Rev Alergia Mex. 2007; 54(1): 20-23.
- 9.- Thomas B. Atopic dermatitis. N Engl J Med 2008;358:1483-94.
- 10.- Lopez G, Morfin B, Hernandez T. Prevalence of atopic dermatitis in a group of children in Mexico City. Allergy Clin Immunol Int. 2001; 13(6): 236-241.
- 11.- Caproni M, Antiga E, Torchia D, et al. Foxp3 Expressing T Regulatory Cells in atopic dermatitis lesions. Allergy Asthma Proc 2007; 28:540 -543.
- 12.- Wang IJ, Guo Y, Weng H, et al. Environmental risk factors for early infantile atopic dermatitis. Ped Allergy Immunol. 2007;18:441–447.
- 13.- Flores G. Factor de transferencia como inmunomodulador específico en el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a severa. Rev Alergia Méx. 2005; 52(6): 215-20.

- 14.-H.Zacharle, Grunnet E, Allegaard J, et al. Transfer factor as an additional therapeutic agent in mycosis fungoides. *Acta Allergologica* 1975; 30:272-285.
- 15.- Elias P. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *Clin immunol* 2008; 121:1337-43.
- 16.- De D, Kanwar AJ, Handa S. Comparative efficacy of Hanifin and Rajka's criteria and the UK Working Party's diagnostic criteria in diagnosis of atopic dermatitis in a hospital setting in North India. *JEADV* 2006; 20: 853–859.
- 17.- Carmi E, Defossez C, Ganrry O, et al. Ocular complications of atopic dermatitis in children. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 515–517.
- 18.- Ong P, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002;347:1151-60.
- 19.- Aschroft D, Dimmock P, Graside R, et al. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2005;330;1-9.
- 20.- Wahn Ulrich. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002;110(1):1-8.
- 21.- Schmitt J, Schmitt N, Meurert M, et al. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema: a systematic review and meta-analysis. *JEADV* 2007;21:606–619.
- 22.- Heller M, Shin H, Orlow S, et al. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *British J of Dermatology* 2007 ;157:127–132.
- 23.- Murray M, Cohen J. Mycophenolate mofetil therapy for moderate to severe atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Dermatology* 2006; 32:23–27.
- 24.- Berrón R, Chávez R, Estrada I, et al. Indications, usages and dosage of the transfer factor. *Rev Alergia de Méx* 2007; 54:134-39.
- 25.- Lawrence HS, Valentine FT. Transfer factor and other mediators of cellular immunity. *Am J Pathol* 1970; 60:437–452.
- 26.- Fudenberg HH, MD, Fudenberg H. Transfer factor: past, present and future. *Anns Rev. Pharmacol Toxicol* 1989; 29:475-516.

- 27.- Cruz-Barrios MA, Rodríguez BN, Furones J, et al. Patrones de prescripción del factor de transferencia en 11 hospitales de la ciudad de la Habana en 2002. *Rev. Cubana de Salud Pública* 2005; 31: 20-30.
- 28.- Viza D. AIDS and transfer factor: Myths, certainties and realities. *Biotherapy* 1996; 9:17-26.
- 29.- Rodríguez FA, Serrano ME, Flores SG, et al. El efecto terapéutico del factor de transferencia en el tratamiento de pacientes con dermatitis atópica grave. *Alergia Asma e Inmunología Pediátricas* 2002; 11(1): 9-11.
- 30.- Estrada-Parra S, Chávez S R, Ondarza AR, et al. Immunotherapy with transfer factor of recurrent herpes simplex type I. *Arch Med Research* 1995; 26: 87-93.
- 31.- Estrada-Parra S, Nagaya A, Serrano ME, et al. Comparative study of transfer factor and acyclovir in the treatment of herpes zoster. *Int J Immunopharmacol* 1998; 20: 521-535.
- 32.- Khan A, Hill JM, Piga S, et al. Transfer factor in Guillain-Barre syndrome. *Arch.* 1977; 36: 717.
- 33.- Gregory B. Wilson, John F, Metcalf, H. Hugh Fudenberg. Treatment of *Mycobacterium fortuitum* pulmonary infection with "transfer factor" (TF): New methodology for evaluating TF potency and predicting clinical response *Clin. Immunol. Immunopathol* 1982; 23:478-491.
- 34.- Sharma M, Rouzbeh F, Ala F. et al. Transfer factor therapy in human cutaneous leishmania infection (CLI): A double blind clinical trial. In Khan A, Kirkpatrick CH, Hill NO, eds. *Immune regulators in transfer factor*. New York: Academic Press.1974; 56:563- 570.
- 35.- Ashorn R, Uotila A, Kuokkanen K, et al. Cellular immunity in acne vulgaris during transfer factor treatment. *Ann Clin Res.* 1985; 17:152 -155.
- 36.- Benz CC, Thomas JW, Mandl M, Morgan N. Acquired chronic candidiasis treated with transfer factor. *Br J Dermatol.*1977; 97: 87-91.
- 37.- Wolf RE, Fudenberg HH, Gilliam JN. Transfer factor therapy in a case of pemphigus vegetans associated with chronic mucocutaneous candidiasis. *Clinical Immunol and Immunopathol.* 1978;56: 292-297.

38.- Fudenberg HH, Dialyzable Lymphocyte Extract in antile onset autism. Neuroimmunol Therapeutics Research Foundation, Spartanburg, SC. Biotherapy 1996; 9:143-7.

39.- De Vinci C, Levine PH, Pizza G, *et al.* Lessons from a pilot study of transfer factor in chronic fatigue syndrome. Biotherapy. 1996; 9:87-90.

ANEXOS.

Abreviaturas.

DA.	Dermatitis atópica.
DM.	Diabetes Mellitus.
RA.	Rinitis Alérgica.
BHC.	Biometría hemática completa.
CA.	Conjuntivitis Alérgica.
CPA.	Célula Presentadora de Antígeno.
CL.	Células de Langerhans.
CID.	Células Interdigitantes.
DLE.	Extracto dializable de leucocitos (Dialyzable Leukocyte Extracts).
DTH.	Hipersensibilidad tardía (Delayed Type Hypersensitivity).
FcεR1.	Receptor de alta afinidad para la fracción Fc de la inmunoglobulina E.
HBD.	Beta Defensina Humana.
NF-κβ.	Factor Nuclear κβ (Nuclear Factor κβ).
Tc.	Células T citotóxicas
FT.	Factor de Transferencia.
IFN _γ .	Interferón gamma.
Ig E.	Inmunoglobulina E.
IL.	Interleucina.
ITSC.	Inmunoterapia Subcutánea.
LT.	Linfocito T.
LTh.	Linfocitos T de tipo cooperador (Helper T lymphocytes).
MHC.	Complejo principal de Histocompatibilidad. (Major histocompatibility complex).
PAF.	Factor Activador Plaquetario (Platelet Activating Factor).
PC.	Pruebas Cutáneas.
SCORAD.	Índice de evaluación de dermatitis atópica(index of atopic dermatitis).
PG.	Prostaglandinas.
PPD.	Derivado Proteico Purificado de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .
cAMP.	Monofosfato de adenosina cíclico.
ITC.	Inhibidores tópicos de la calcineurina.
EAC	Ensayos aleatorizados controlados.
MMF.	Micofenolato mofetil.
ITE.	Terapia inmunológica específica.
TC.	Terapia convencional.
PDE.	Fosfodiesterasa.

SLITAE. Inmunoterapia Sublingual Antígeno Específica (sublingual immunotherapy antigen specific).
TLR. Receptores tipo Toll (Toll like Receptor).
TNF α . Factor de necrosis tumoral alfa (Tumor necrosis factor α)

Índice de tablas.

Tabla 1. Criterios de Hanifin y Rajka.	12
Tabla 2 Diagnósticos diferenciales en DA.	15
Tabla 3. Padecimientos en los que se ha demostrado eficacia del FT.....	22
Tabla 4. Esquema 1.....	22
Tabla 5. Esquema 2.....	23
Tabla 6. Esquema 3.....	23
Tabla 7. Enfermedades Infecciosas.....	23
Tabla 8. Esquema 4.....	24
Tabla 9. Resumen de resultados.....	45

Índice de figuras.

Figura 1 . SCORAD INDEX.....	13
Figura 2. Distribución por grupos etarios	35
Figura 3. Antígenos relacionados a positividad en prueba cutánea.	36
Figura 4 . Antígenos relacionados a IgE específica positiva.....	36
Figura 5. Alimentos Relacionados por IgE específica	37
Figura 6. SCORAD inicial por grupo	37
Figura 7. SCORAD inicial y final global	38
Figura 8. SCORAD inicial y final por grupos.....	38
Figura 9. Mejoría por grupos	39
Figura 10. Mejoría en extensión de lesiones.....	39
Figura 11. Evaluación de la intensidad de las lesiones	40
Figura 12. Evaluación de las manifestaciones clínicas.	40
Figura 13. SCORAD Inicial y final por grupos en pacientes > a 14 años.....	41
Figura 14. Citocinas por grupos	41
Figura 15. IL-2.....	42
Figura 16. IL-4.....	42
Figura 17. IL-5.....	43
Figura 18. IL-10.....	43
Figura 19 IFN γ	44