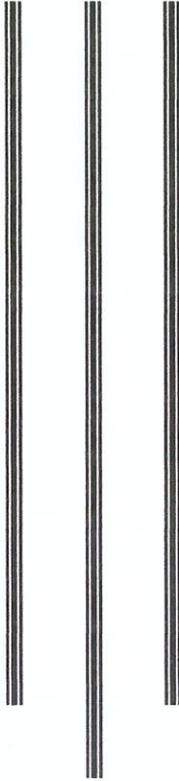




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



Uso del *Polypodium leucotomos* en
pacientes pediátricos con
xeroderma pigmentoso del Hospital
Infantil de México Federico Gómez.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dr. John Aristides Montes Salazar.

TUTOR:

M. en C. Mirna Eréndira Toledo Bahena



CIUDAD DE MÉXICO





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.

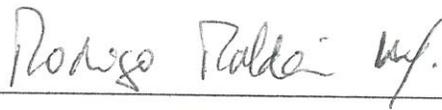
HOJA DE FIRMAS

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

TUTORES DE TESIS



DRA. MIRNA ERÉNDIRA TOLEDO BAHENA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DR. RODRIGO ROLDÁN MARÍN
MÉDICO JEFE DE LA CLINICA DE ONCOLOGÍA DERMATOLÓGICA DE LA UNAM



DRA. ADRIANA VALENCIA HERRERA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DR. CARLOS MENA CEDILLO
MÉDICO JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez



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

**USO DEL *POLYPODIUM LEUCOTOMOS* EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON XERODERMA
PIGMENTOSO DEL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

T E S I S

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

DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dr. John Montes Salazar

Director de Tesis:

Dra. Mirna Eréndira Toledo Bahena

Comité tutorial:

Dr. Rodrigo Roldán Marín

Dra. Adriana María Valencia Herrera

Dr. Carlos Mena Cedillos



Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez

ÍNDICE

RESUMEN	2
MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
JUSTIFICACIÓN.....	14
OBJETIVOS.....	15
HIPÓTESIS.....	15
MÉTODOS.....	15
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	17
DESCRIPCION DE VARIABLES.....	17
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	19
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	19
RESULTADOS DEL ESTUDIO.....	20
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIONES.....	28
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	31
ANEXOS.....	33

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El xeroderma pigmentoso (XP) es una genodermatosis rara, de herencia autosómica recesiva, caracterizada por fotosensibilidad cutánea, con reducción de la capacidad de reparación del ADN dañado por rayos ultravioleta (UV) y el desarrollo precoz de neoplasias cutáneas. Afecta a todas las razas, sin distinción de sexo.

La incidencia es variable, la prevalencia es de 1 por cada millón de personas en Estados Unidos y Europa, y 1 por 40.000 en Japón; en México se han reportado pocos casos; en el Hospital Infantil Federico Gómez en la actualidad se realiza seguimiento a 8 pacientes. Existen 8 tipos según secuenciación genética, siendo la forma de presentación más grave la de DeSanctis-Cacchione, poco frecuente. Actualmente se realiza manejo y seguimiento a un paciente masculino de 6 años con esta variedad en nuestra institución.

Su presentación clínica consiste en formación de ampollas, costras, cicatrices y lesiones premalignas como la queratosis actínica y tumores cutáneos como queratoacantomas, carcinomas células basales (CBC) y escamosas (CEC) y melanoma. En 75% de los casos el primer síntoma aparece entre los 6 meses y los 3 años de edad. Los niños afectados presentan daño actínico grave desde la primera infancia. Siendo los 8 años de edad, como media de aparición de las primeras lesiones tumorales. Su pronóstico corresponde a un riesgo global de desarrollar carcinomas de células basales y escamosas, 2500 veces mayor que el de la población normal y de melanoma 1000 veces. Además de producir deformaciones faciales importantes debido a los diferentes tratamientos, con repercusiones psicológicas; los pacientes suelen morir debido a complicaciones neoplásicas.

El tratamiento actual precisa protección solar estricta durante toda la vida, evitando la exposición solar, uso de filtros y pantallas (UVB y UVA), ropa adecuada. Los tumores premalignos y malignos son tratados con criocirugía, 5-fluorouracilo tópico, imiquimod, interferón alfa local o la extirpación quirúrgica. También el uso de isotretinoína oral a dosis altas, reduce la incidencia de nuevos cánceres pero su retiro está asociado a recidivas, además de los efectos adversos y la limitación en uso prolongado.

El *Polypodium leucotomos* (PL) un extracto de helechos, contiene compuestos fenólicos, resinas, ecdisonas, saponinas; demostrando un efecto antioxidante potente, previniendo la degradación celular y reparando el ADN lesionado, con un papel inmunomodulador y anti-inflamatorio. En cuanto a su uso y seguridad se ha encontrado en PubMed 40 publicaciones (1972-2017), con estudios la mayoría en pacientes adultos, con varios ensayos clínicos, que demostraron su efectividad en cuanto a la prevención del fotodaño, sin presentar efectos adversos.

No existen ensayos clínicos con respecto al uso en XP en niños, por lo que es importante llevar a cabo un estudio en donde se evalúe su efectividad en la prevención de lesiones tumorales cutáneas y la seguridad en su uso en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez, continuando con la detección precoz de lesiones premalignas y malignas, y poder ampliar herramientas terapéuticas para continuar brindando una mejor calidad de vida en los pacientes con esta enfermedad.

Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez

OBJETIVO

Describir la utilidad y seguridad en la prevención de lesiones tumorales cutáneas y seguridad en su uso del *Polypodium leucotomos* via oral en pacientes pediátricos con XP.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de piel es común en pacientes con XP, por exposición a rayos UV. Hasta el momento no existe algún medicamento sistémico que ayude a disminuir la aparición de lesiones cutáneas en estos pacientes, solo medidas de fotoprotección como estrategia obligatoria.

El *Polypodium leucotomos* oral ha demostrado efectividad en adultos en la prevención de fotodaño debido a su papel antiinflamatorio y antioxidante, con efecto reparador sobre el ADN, disminuyendo el desarrollo de lesiones cutáneas, además de la seguridad en su uso, con algunos efectos leves gastrointestinales y leve prurito registrados.

No existen datos de fotoprotección combinada con estrategias reparadoras del ADN.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Es un estudio con riesgo mayor al mínimo; aprobado por los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad de nuestra Institución (protocolo HIM2018-021), se realizó la firma de consentimiento informado y, en los casos que se requirió, asentimiento del menor. Los datos serán manejados con confidencialidad.

MÉTODO

Se inició un estudio tipo ensayo clínico prospectivo, de control a 5 años, con un primer análisis que se realizará al año de uso continuo del producto (noviembre de 2018 a noviembre de 2019); los pacientes que ingresan deben tener un rango de edad de 2 a 18 años, con diagnóstico de xeroderma pigmentoso; que acuden a la consulta externa de Dermatología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), con la participación de la clínica de Oncodermatología de la UNAM.

PROCEDIMIENTO

Los pacientes recibieron *Polypodium leucotomos* vía oral (dosis 7.5mg/kg); más tratamiento convencional de fotoprotección. Se realizó evaluaciones cada 6 semanas, con evaluación clínica, exámenes de laboratorio (biometría hemática y pruebas de función hepática) al inicio y luego trimestral; acudieron también a la clínica de Oncodermatología de la UNAM para seguimiento dermatoscópico digital. Se registró el número de lesiones nuevas y se indicó el tratamiento estandarizado (médico tópico o quirúrgico) de acuerdo al tipo de lesión precancerígena o cancerígena que presentara. Se anotó la presencia o ausencia de efectos adversos secundarios al producto.

PLAN DE ANÁLISIS

Se utilizó estadística descriptiva de acuerdo al tipo de variable, mediante el software SPSS versión 20, utilizando medidas de tendencia central y dispersión.

FACTIBILIDAD

En la actualidad contamos con 8 pacientes ingresados en el protocolo y se continúa la invitación a otras instituciones, para el reclutamiento de más pacientes.

MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

INTRODUCCIÓN

El xeroderma pigmentoso (XP) es una genodermatosis rara, con base familiar y de herencia autosómica recesiva, caracterizada por hipersensibilidad celular a los efectos dañinos de la radiación ultravioleta (UV) que resulta en 1000 veces mayor riesgo de cáncer de piel como el melanoma, que a menudo puede desarrollarse en la primera década de la vida. Esta enfermedad fue descrita por el dermatólogo húngaro, Moritz Kaposi y Hebra en 1870 [1].

El defecto subyacente en este síndrome es la incapacidad de reparar un tipo de daño en el ADN, con susceptibilidad a roturas cromosómicas, después de la exposición a la radiación ultravioleta (UV). Tienen defectos en la reparación por escisión de nucleótidos de ADN. Las mutaciones en 11 genes, se han asociado con enfermedades clínicas con al menos ocho fenotipos superpuestos. Las características clínicas de estos pacientes tienen algunas similitudes, pero también tienen marcadas diferencias. Varios de los genes implicados también afectan el crecimiento y el desarrollo somático. Algunos pacientes tienen talla baja y desarrollo sexual inmaduro.

En cuanto a las manifestaciones clínicas la piel es normal al nacimiento, pero la mayoría de los pacientes, como consecuencia de la exposición a la luz solar, puede variar la severidad, y en la infancia aguda comienza a presentar lesiones como xerosis, máculas pigmentadas, quemaduras solares en zonas fotoexpuestas, con un ritmo de progresión individualizado, la mayoría de los pacientes presentan tumores cutáneos antes de los 20 años de edad generalmente carcinomas basocelulares, carcinomas epidermoides y melanomas, con una edad media de desarrollo del primer cáncer a los 8 años de edad. lesiones como queratosis actínicas y queratoacantomas pueden preceder el desarrollo de carcinomas basocelulares y espinocelulares. El melanoma puede ser múltiple y tener un curso variable.



Figura 1. Paciente pediátrico con xeroderma pigmentoso: Fotofobia. Queratoacantoma en la frente. (Arenas R. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. Sexta edición. Mc Graw Hill. 2015).

Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Los pacientes con XP, tienen una tasa extremadamente alta de cánceres en la piel, incluidos los melanomas cutáneos y conjuntivales. En informes de 132 pacientes con XP las neoplasias malignas de la piel estuvieron presentes en el 70% de los pacientes con una edad media de aparición alrededor de los 8 años. El 57 % de los pacientes tenían carcinoma basocelular o de células escamosas, y el 22 % tenían melanoma. La frecuencia de melanomas, como la frecuencia de cánceres de piel no melanoma (carcinomas de células basales y células escamosas), cánceres de ojo y de lengua, aumentó 1000 veces o más en pacientes con XP que eran más jóvenes, menores de 20 años. Estos datos sugieren que la reparación del ADN desempeña un papel importante en la prevención del cáncer cutáneo y la exposición al sol es responsable de la inducción de estas neoplasias [3].

Las observaciones genéticas, en esta enfermedad, proporcionan un apoyo adicional para entender el papel de la radiación UV en la génesis tumoral. Existen al menos ocho proteínas centrales que participan en la vía de reparación, y las variaciones genéticas en sus genes pueden alterar sus funciones [4].

En un seguimiento de 16 pacientes en Finlandia con XP, de 23 años. El primer signo de la enfermedad en todos los casos fue una quemadura solar grave con exposición solar mínima en la primera infancia. Tenían neoplasias malignas oculares y cutáneas graves que se presentaron por primera vez en edad preescolar. También mostraron inmunosupresión en la inmunidad mediada por células. [5].

Se han identificado mutaciones en ocho genes. Siete de estos genes (XPA a XPG) están implicados en la reparación por escisión de nucleótidos de aductos carcinógenos después de la irradiación UV. [6-7]. Una variante de XP-V se debe a mutaciones en el gen ADN polimerasa η o hRAD30 [8]. A diferencia de otras células de XP (pertenecientes a los grupos XP-A a XP-G), las células XP-V llevan a cabo procesos normales de reparación de escisión de nucleótidos pero son defectuosas en su replicación de ADN dañado por radiación ultravioleta. Se sospecha desde hace tiempo que el gen XP-V codifica una proteína que está implicada en la síntesis de ADN translesión. Utilizando un ensayo libre de células mejorado para la síntesis de ADN translesión, recientemente se ha aislado una ADN polimerasa, que continúa la replicación en el ADN dañado evitando los dímeros de timina inducidos por ultravioleta en extractos de células XP-V. La ADN polimerasa humana recombinante corrige la incapacidad de los extractos de células XP-V para llevar a cabo la replicación del ADN evitando los dímeros de timina en el ADN dañado. En conjunto, estos resultados indican que la ADN polimerasa podría ser el producto del gen XPV [9]. Los homocigotos XP tienen sensibilidad solar severa que conduce a la degeneración de la piel y los ojos y al desarrollo de cánceres cutáneos, como CBC, CEC y melanomas que comienzan en la infancia temprana [10,11].

Se estimaron las frecuencias cuantitativas de las anomalías clínicas en XP al resumir las descripciones publicadas de 830 pacientes en 297 artículos obtenidos de una encuesta de la literatura médica de 1874 a 1982. La mediana de edad del paciente fue de 12 años con un número casi igual de pacientes masculinos y femeninos. Los síntomas cutáneos (sensibilidad al sol) tenían una edad media de inicio de entre 1 y 2 años. El 45% de los pacientes descritos tenían carcinoma de células basales o carcinoma de células escamosas de la piel. La edad media del primer cáncer de piel no melanoma entre los pacientes con XP fue de 8 años de edad. Se informaron melanomas en el 5% de los pacientes. El 97 % de los carcinomas basales y de células escamosas y el 65% de los melanomas informados en pacientes con XP ocurrieron en la cara, la cabeza o el cuello. El 70% de probabilidad de supervivencia se alcanzó a la edad de 40 años.

Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Las anomalías oculares se informaron en el 40% de los pacientes descritos y se restringieron a los tejidos expuestos a la radiación ultravioleta (párpado, conjuntiva y córnea) e incluyeron ectropión, opacidad corneal que conduce a la ceguera y neoplasias. Había escasa información sobre la eficacia de cualquier régimen terapéutico [11].

Más de la mitad de los pacientes fallece antes de los 20 años de edad por metástasis de carcinoma epidermoide o melanoma.

En individuos con XP, la incidencia de cánceres de piel no melanoma antes de los 20 años es aproximadamente 2000 veces mayor y de melanoma 1000 veces mayor que la observada en la población general [12].

El manejo actual implica el evitar la exposición a la luz solar directa, el uso de ropa y anteojos protectores y uso de protectores solares. El uso de retinoides orales pueden detener la aparición de nuevos cánceres, pero condicionados por efectos adversos, costos y recaídas al suspenderlos.

El manejo de lesiones preneoplásicas y de la piel incluyen 5-fluoracilo tópico o imiquimod 5% por 1-2 meses a intervalos variables según las recurrencias, como también la exfoliación química. Las neoplasias se deben extirpar quirúrgicamente. El futuro está en la terapia génica [13].

Los pacientes con XP con frecuencia experimentan una vida más corta debido al cáncer de piel y secuelas neurodegenerativas, más de la mitad de los pacientes en algunas referencias fallecen antes de los 20 años de edad por metástasis de tumores como el carcinoma epidermoide y melanoma. Continuar con las medidas preventivas agresivas para minimizar la exposición a la radiación UV y el daño solar, puede mejorar el curso de la enfermedad y prolongar la vida [14].

La fotoprotección es por lo tanto una estrategia preventiva obligatoria y vital para reducir el daño de la piel en sujetos con XP. Los pacientes deben evitar toda exposición intencional al sol y a la radiación UV artificial y también deben protegerse contra la exposición indirecta a la luz ultravioleta. Desde un punto de vista teórico, las estrategias destinadas a mejorar la eficacia de la reparación del daño del ADN inducido por UV podrían considerarse un objetivo terapéutico importante [15].

Polypodium leucotomos

El uso de suplementos botánicos equipados con una importante actividad antioxidante ha generado gran interés para disminuir el riesgo de enfermedad de la piel inducida por la radiación UV [5].

El extracto de *Polypodium leucotomos*, es un producto farmacológico autorizado y comercializado. Corresponde a un helecho tropical que crece en ciertas regiones del Centro y Sudamérica, rico en polifenoles con acción antioxidante. Protege la piel frente a la radiación solar mediante activación de mecanismos de defensa naturales de la piel. Actualmente disponible como suplemento dietético de venta libre.

Capaz de inhibir la inducción de ciertos factores de transcripción y otros mediadores inflamatorios, implicados, en la génesis de cáncer cutáneo, debido a radiación ultravioleta [16].

Pocos otros órganos como la piel, tienen la relación exposición ambiental-neoplasia que se ha observado entre la malignidad cutánea epitelial y la exposición a los rayos UVB.

El estudio de enfermedades hereditarias raras caracterizadas por defectos en la reparación del ADN ha aportado información importante sobre los procesos moleculares que afectan la respuesta de las células a los rayos UVB. La alteración en la reparación por escisión de nucleótidos es la mejor representación de estas y su importancia se ilustra con la enfermedad de XP [17].

Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Los mecanismos farmacológicos del PL son complejos. Estudios in vitro han demostrado que actúa como un antioxidante eficaz al extinguir el anión superóxido, los peróxidos lipídicos y el radical hidroxilo. Estudios previos han demostrado que PL tópico y oral disminuye la respuesta aguda a las quemaduras solares. Después de la exposición a la luz solar, simulador solar o psoraleno-UVA hay disminución del eritema, formación de dímero de ciclobutano pirimidina (CPD), hiperproliferación epidérmica inducida por UV y formación de células de quemaduras solares. Las enzimas reparadoras del ADN son susceptibles de dañarse a través del estrés oxidativo, y es posible que las propiedades antioxidantes del PL reduzcan este daño, lo que permite una mejor reparación del ADN y, posteriormente, conduce a un menor número de carcinomas [17].

Se realizó un estudio piloto para reunir evidencia preliminar de eficacia, tolerabilidad y toxicidad del *Polypodium leucotomos* oral entre una población de adultos con queratosis actínica, de alto riesgo, para prevención de cáncer de piel. Evaluaron marcadores histológicos de daño ultravioleta (UV), que previamente se ha demostrado, que se reducen con el uso de *Polypodium leucotomos* oral, concretamente formación de células positivas al dímero de ciclopirimidina inducidas por radiación UV y el número de células con quemaduras solares entre los queratinocitos epidérmicos. Los resultados pueden proporcionar información sobre este suplemento dietético prometedor que puede proporcionar protección adicional para una población de cáncer de piel de alto riesgo [18]. Se ha demostrado que su consumo oral en estudios humanos reduce significativamente el número de células solares quemadas por el sol y el daño del ADN, y para inhibir la fotosensibilización. Es importante destacar que parece ser bien tolerado sin efectos adversos graves. Ha sido estudiado en numerosos ensayos para muchas afecciones, incluidas enfermedades de la piel.

Se han usado dosis de hasta 1200 mg por día en estudios clínicos, aunque las dosis para la prevención del daño solar típicamente están en el rango de 480 mg por día (7.5 mg/k/dosis). Hasta la fecha, no se han atribuido efectos adversos graves al uso de *Polypodium leucotomos*, esta alta tolerabilidad es una de las razones del gran interés en su uso clínico [19].

Existe una razón fundamental para agregar agentes fotoprotectores sistémicos a la fotoprotección actual. En otro estudio se evaluó objetivamente los efectos moleculares y fotobiológicos de la administración de extracto de PL. Como método fueron 22 sujetos con fototipos de piel Fitzpatrick I a III. El día 1, los sujetos eran irradiados con luz visible, ultravioleta (UV) A1 y UVB (utilizando láser excimer de 308 nm). La evaluación fue hecha inmediatamente y 24 horas después de la irradiación. Los días 3 y 4, el proceso de irradiación y evaluación fue repetido después de la ingestión de PL, encontrando como resultados una disminución en los cambios inducidos por UVB en 17 de 22 sujetos después de la administración de PL; los hallazgos histológicos demostraron una disminución tal en los 22 sujetos. Concluyendo que los resultados sugieren que el PL puede usarse potencialmente como un agente adjunto para disminuir los efectos fotobiológicos negativos de UVB [20].

Se ha informado que el uso de PL, es beneficioso en la prevención de la erupción de luz polimórfica, las quemaduras solares y el carcinoma de células escamosas. Se han revisado estudios clínicos en animales y humanos para ayudar a dilucidar las acciones y las vías biológicas afectadas, demostrando efectos beneficiosos. En conjunto, estos datos indican que los extractos de esta planta, utilizan múltiples mecanismos para proporcionar fotoprotección y actividad terapéutica que incluyen reducir el daño celular inducido por UV, reducir el estrés oxidativo y el daño del ADN, bloquear la inmunosupresión inducida por la radiación UV e inhibir la liberación de UV niveles inducidos de ciclooxigenasa-2 y citoquinas inflamatorias [20].

Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Además de los productos tópicos de barrera solar, los suplementos orales de diversos productos botánicos dotados de actividad antioxidante están emergiendo como un nuevo método de fotoprotección, generando un gran interés para disminuir el riesgo de enfermedad de la piel inducida por radiación UV [21].

El extracto de *Polypodium leucotomos*, es un poderoso antioxidante debido a su alto contenido de compuestos fenólicos, conteniendo, entre otros, ácidos cinámicos, ferúlicos y clorogénicos, todos ellos polifenoles. Se administra por vía oral, con seguridad comprobada. Sus mecanismos incluyen inhibición de la generación y liberación de productos reactivos de oxígeno (PROs) por UV. También previene el daño del ADN inducido por los rayos UV y los radicales libres de oxígeno con la inhibición de la proteína activadora-1 (AP1) y el factor nuclear kappa beta (NF-κB) y la protección de los sistemas de enzimas antioxidantes naturales. Como también la peroxidación de lípidos, la activación de factores proinflamatorios.

A nivel celular el PL disminuye la apoptosis de los queratinocitos y la necrosis, mediadas por los rayos UV e inhibe la remodelación anormal de la matriz extracelular [22].

Reduce la inflamación, previene la inmunosupresión, activa el supresor tumoral p53 e inhibe la expresión de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) inducida por radiación UV. De acuerdo con una mayor actividad de p53, el *Polypodium leucotomos* disminuyó la proliferación celular inducida por radiación UV. También previene las deleciones comunes del daño del ADN mitocondrial inducido por rayos UVA. Estos efectos celulares y moleculares se reflejan en inhibiciones de la carcinogénesis y el fotoenvejecimiento.

Evidencia celular y molecular de las propiedades fotoprotectoras de *Polypodium*.

En la literatura se describe que el *Polypodium leucotomos* es capaz de bloquear el efecto de la radiación UV sobre la expresión de COX-2, enzima inducible, responsable de la síntesis de prostaglandinas involucradas en la carcinogénesis. Induce la activación del supresor tumoral p53 e inhibe la proliferación epidérmica, disminuyendo el número de células positivas para ciclina D1 y antígeno nuclear proliferativo (PCNA) inducidas por UVR [23,24].

En cuanto a las propiedades antiinflamatorias, en la piel irradiada con radiación UVB y UVA; bloqueó con éxito la respuesta inflamatoria provocada por la radiación UV. Además, inhibió la infiltración de neutrófilos, mastocitos y células de formación de quemaduras solares inducida por fototerapia PUVA, e inhibió la disminución observada de células de Langerhans epidérmicas (eLC) asociadas con estos tratamientos [25,26].

Además de su actividad antioxidante, el *Polypodium leucotomos* se utiliza en el tratamiento y la prevención del fotoenvejecimiento, debido a sus efectos comprobados en la remodelación de la matriz extracelular. Inhibe varias metaloproteínas de matriz (MMP), induciendo inhibidor tisular de metaloproteínasa (TIMP), elastina, TGF-β y diferentes tipos de colágeno promoviendo así la regeneración [27].

A nivel celular, previene el daño a la membrana y la peroxidación lipídica inducida por los rayos UV. También bloquea el desorden mediado por los rayos UV del citoesqueleto de actina con la pérdida de la adhesión celular [28]. Finalmente, inhibe la muerte celular de los queratinocitos y fibroblastos inducida por la radiación UV [29].

Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez

En la figura 2 se muestra como la suplementación oral del extracto antioxidante natural de *Polypodium leucotomos* produce los siguientes efectos anti-UV, como son: (A) disminución de los mecanismos proinflamatorios de la radiación UV que incluyen la peroxidación lipídica inducida por radicales libres de oxígeno; (B) disminución del daño oxidativo del ADN inducido por radiación UV; (C) aumenta la expresión de p53 activo; (D) inhibición de los niveles de enzima COX-2 inducida por rayos UV; (E) reducción de los factores de transcripción nuclear inducidos por UV AP-1 y NF- κ B; y (F) reducción de la producción de metaloproteína de matriz (MMP), (G) disminuye inflamación y vasodilatación y (H) inhibe la inmunodepresión de la piel. Todos estos efectos están relacionados con la prevención del fotoenvejecimiento y la fotocarcinogénesis [36].

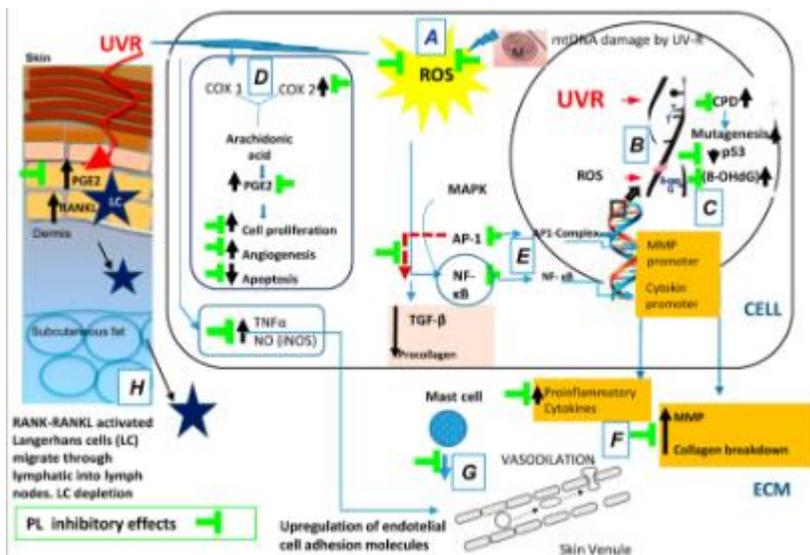


Figura 2. Las flechas negras indican efectos aumentados / disminuidos debido a la UVR. ROS, especies reactivas de oxígeno; ADNmt, ADN mitocondrial; UV, ultravioleta; ECM, matriz extracelular; CPD, dímeros de ciclobutano pirimidina; MMP, metaloproteína de matriz; MAPK, proteína cinasas activadas por mitógenos; AP-1, proteína activadora-1; NF- κ B, factor nuclear kappa beta; TGF- β , factor de crecimiento transformante β ; COX, enzimas ciclooxigenasas; PGE2, prostaglandina E2; TNF- α , factor de necrosis tumoral- α ; iNOS, isoformas de óxido nítrico sintasa; RANGO, activador del receptor del factor nuclear kappa-B; RANKL, receptor activador del factor ligando nuclear kappa-B.

Parrado C. *Polypodium leucotomos*: Molecular mechanisms and pleiotropic effects in light-related skin conditions, fotoaging and skin cancers, a review. Int.J.Mol.Sci. 2016,17.1026

***Polypodium leucotomos* en fotodaño y reparación del ADN y homeostasis celular**

Administrar por vía oral, el *Polypodium leucotomos* inhibe el daño y la mutagénesis del ADN mediado por UV. Previene la acumulación de dímeros de ciclobutano pirimidina (CPD) inducida por radiación UV [24, 25, 30]. Esto puede deberse a una función mejorada de los sistemas de reparación de ADN, debido a la capacidad de PL para disminuir el daño oxidativo [29].

En humanos y en un modelo de roedor de xeroderma pigmentoso (XPC), el *Polypodium leucotomos* inhibe la formación mediada por UV de dímeros de timina [25,30]. La exposición del modelo de roedor XPC agrava la respuesta inflamatoria a la radiación UV y una reducción en la capacidad de reparación de su ADN. Como resultado, tienen más riesgo de desarrollar cáncer de piel. El *Polypodium leucotomos* reduce el daño oxidativo

Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez

sistémico, por la reducción de células 8-hidroxi-2-deoxyguanosina (8-OH-dG) positivas. La suplementación oral con PL reduce el nivel de estrés oxidativo basal. 8-OH-dG es un marcador importante del daño temprano del ADN y es mutagénico. Además, disminuyó los niveles de 8-OH-dG incluso antes de la irradiación UV, lo que sugiere que reduce el daño oxidativo constitutivo del ADN [25]. Finalmente, otro estudio clínico ha revelado que disminuye el daño del ADN mitocondrial dependiente de UVA por la disminución de deleciones comunes (CD), que son marcadores mitocondriales de irradiación UVA crónica en fibroblastos y queratinocitos [31]. *Polypodium leucotomos* complementó el efecto del ascorbato y el crecimiento limitado de células de melanoma y la remodelación de la matriz extracelular (MEC) a través de, entre otros efectos, al aumentar la expresión de inhibidor tisular de metalo-proteinasaTIMP-1 [25]. La administración oral podría ofrecer importantes efectos fotoprotectores esenciales para el tratamiento y prevención del cáncer de piel inducido por UV [36].

Efectos de protección solar UV	Objetivo molecular
Fotocarcinogénesis	Aumenta el número de células p53 (+) Aumenta inhibidor tisular de metalo-proteinasa (TIMP) Inhibición de la angiogénesis Inhibición de la proliferación de células epidérmicas Mejora la capacidad de plasma antioxidante
Inmunosupresión	Inhibición de la depleción de células de Langerhans mediada por UVR. Proteger a las células dendríticas de la apoptosis inducida por UV. Inducir la producción de las células dendríticas de citoquinas antiinflamatorias. Reducción de la oxidación de glutatión en sangre y epidermis
Daño ADN	Inhibición de mutaciones de ADN. Inhibir la acumulación de dímeros de ciclobutano pirimidina. Inhibición de 8-hidroxi-21-desoxiquanosina. Inhibición de mutaciones de ADN mitocondrial
Inflamación	Inhibición de TNF- α , iNOS, NF- κ B, AP-1, COX-2. Disminuir los mastocitos, neutrófilos y macrófagos infiltración.
Daño matriz extracelular- UV	Inhibición MMP-1 (también en células de melanoma). Aumenta TIMP (también en células de melanoma). Aumenta la síntesis de colágeno de tipos I, III y V

Tabla 1. Efectos de protección solar (ultravioleta (UV) de *Polypodium leucotomos* (PL) y objetivo molecular
Parrado C. Polipodium leucotomos: Molecular mechanisms and pleiotropic effects in light-related skin conditions, fotoaging and skin cancers, a review. Int. J. Mol. Sci. 2016,17.1026

***Polypodium leucotomos* y radiación de luz visible e infrarroja**

El intento más reciente para paliar los efectos nocivos mencionados anteriormente de la radiación infrarroja y luz visible se realizó con PL. Se ha demostrado su eficacia clínica para prevenir los efectos nocivos de estas radiaciones [36].

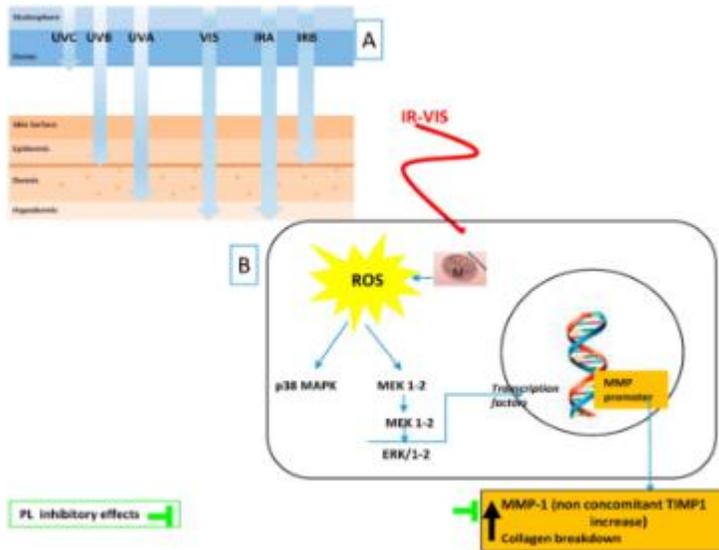


Figura 3. Efecto anti radiación del extracto de *Polypodium leucotomos* (PL): (A) radiación ultravioleta (UV), luz visible (VIS), y la radiación infrarroja (IR) profundidad de penetración en la piel; y (B) los efectos principales de PL reflejan su capacidad para disminuir la regulación al alza de MMP-1 inducida por la exposición cutánea a radiación. Las flechas negras indican efectos aumentados / disminuidos debido a la radiación.

Parrado C. *Polypodium leucotomos*: Molecular mechanisms and pleiotropic effects in light-related skin conditions, fotoaging and skin cancers, a review. *Int. J. Mol. Sci.* 2016,17.1026

Uso potencial de *Polypodium leucotomos* en el tratamiento de patologías de la piel

Melanoma en pacientes de alto riesgo

El melanoma es una enfermedad devastadora, con una alta tasa de metástasis. El aumento constante en su incidencia y la resistencia a la quimioterapia, ha subrayado la importancia de su prevención. Cada vez es más evidente que la radiación UV solar es un importante factor de riesgo en su etiología y la fotoprotección es el único método preventivo primario contra su desarrollo. El inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 2A (CDKN2A) y la cinasa 4 dependiente de ciclina (CDK4) se han identificado como genes de susceptibilidad de melanoma. Se ha demostrado que entre el 25% y el 50% de los familiares de melanoma se ven afectados por la mutación de CDKN2A [23]. Más allá de los genes que se sabe que están implicados en un alto grado de susceptibilidad al melanoma cutáneo, se han propuesto otros genes para conferir un riesgo moderado.

Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Un estudio reciente in vivo ha abordado el posible papel del extracto oral de *Polypodium leucotomos* para aumentar la fotoprotección en pacientes con alto riesgo de melanoma. Primero, ese estudio describió que *Polypodium leucotomos* mejoró la fotoprotección sistémica al disminuir el eritema inducido por radiación UV y aumentar la dosis eritematosa mínima (UV-MED) en pacientes con melanoma familiar y esporádico. Según este estudio, los pacientes con MED basal inferior (sensibilidad UVR más alta) se beneficiarían más del tratamiento oral. Los resultados son muy prometedores, sugiriendo la necesidad de realizar nuevos estudios con la administración a largo plazo de *Polypodium leucotomos* en pacientes que tienen un alto riesgo de desarrollar melanoma, y con un seguimiento a largo plazo [33].

Queratosis actínica

La queratosis actínica, es una afección cutánea premaligna frecuente. *Polypodium leucotomos* reduce la inmunosupresión inducida por radiación UV y mutagénesis. La suplementación oral, añadida al tratamiento con terapia fotodinámica (TFD) aumentó la tasa de aclaramiento cuando se comparó con TFD sola y disminuyó la tasa de recurrencia de estas lesiones en seis meses, lo que apoya que *Polypodium leucotomos* oral se puede usar como un agente suplementario en el tratamiento de cáncer piel [32].

Envejecimiento prematuro

El fotoenvejecimiento por la radiación UV induce daños en la piel expuesta [33]. La piel humana contiene muchas sustancias antioxidantes (redox-activo) y enzimas que amortiguan continuamente el efecto oxidativo del medio ambiente. Si estas sustancias no están presentes o no funcionan bien, la oxidación puede tener efectos nocivos. Los radicales libres de oxígeno afecta el ADN nuclear, causando la generación de 8-OH-dG. La irradiación UV conduce a la formación de CPD. La capacidad de reparación de CPD disminuye claramente [34]. Esta disminución en la capacidad de reparación del daño del ADN es que encontramos en los pacientes con XP. En pieles envejecidas, las alteraciones en las actividades enzimáticas no están bien caracterizadas. Sin embargo, la interrupción de la glutatión peroxidasa 4 (GPx4), una enzima implicada en la defensa antioxidante, mostró fenotipos de la piel del envejecimiento, con un aumento de la peroxidación lipídica, y con niveles más altos de la COX-2 [33]

En el contexto del fotoenvejecimiento, la alteración del equilibrio de la matriz extracelular juega un papel importante. Los niveles de colágeno de la piel I, III y VII disminuyen, lo cual se ve agravado por la activación de las MMP. Durante el proceso de envejecimiento, las MMP se regulan positivamente, pero las TIMP, se regulan negativamente, con ECM de renovación acelerada [35]. La irradiación UV aumenta la expresión de radicales libres de oxígeno y la activación de MAP-quinasa, NF- κ B y AP-1. Tanto AP-1 como NF- κ B son importantes para el equilibrio de la proliferación y la apoptosis, muy implicados en la carcinogénesis en la piel humana fotoenvejecida. Además la radiación UV causa mutaciones en p53, que pueden conducir a cánceres de piel [33]. En resumen, *Polypodium leucotomos* protege contra el fotoenvejecimiento de la piel y el daño oxidativo debido a la interacción molecular.

Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez

***Polypodium leucotomos* un camino hacia presente y futuro en la prevención del daño cutáneo mediado por radiación UV.**

Polypodium leucotomos exhibe una amplia gama de efectos beneficiosos que revelan toxicidad o alergenicidad no significativa. Su administración respalda su actividad preventiva contra el daño solar de la piel, no solo cuando se administra antes de la exposición a la luz solar sino también durante la exposición. También puede contribuir al proceso cutáneo de curación de heridas que se requiere después de la exposición con potencial como una herramienta antienvjecimiento y anticancerígena. La mayoría de sus efectos beneficiosos están mediados por sus propiedades antioxidantes. Se seguirán realizando investigaciones adicionales para evaluar sus efectos en otros parámetros relacionados con el fotoenvejecimiento y la fotocarcinogénesis [36].

Estas condiciones señaladas previamente (melanoma, queratosis actínica y fotoenvejecimiento) se encuentran presentes desde edades muy tempranas en el XP como se mencionó anteriormente y **no se ha encontrado estudios en la población pediátrica con XP por ser una enfermedad muy rara, pero puede ser beneficioso su uso como fotoprotector y hasta tener algún papel como foto- quimio-profiláctico**, por lo que es posible cumplir el objetivo de evaluar su utilidad en la prevención de lesiones tumorales cutáneas y su seguridad vía oral en estos pacientes.

ANTECEDENTES

<u>Investigador</u>	<u>Año</u>	<u>Diseño</u>	<u>Población</u>	<u>Intervención</u>	<u>Resultado</u>
Kohl et al	2013	Ensayo clínico	N=22. Adultos.	240 mg de PL 2 horas antes de irradiación UV.	Disminución cambios secundarios. Reducción de eritema. 60%.No eventos adversos
Ramirez et al	2012	Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	N=105. Niños (2-17 ^a).	Extracto de <i>Polypodium leucotomos</i>	Reducción porcentaje días uso de antihistamínicos 4.5 %. No eventos adversos
Tanew A et al	2012	Ensayo clínico	N=14. Fotodermatitis (EPL)	480-1200 mg día por 2 semanas.	No diferencia en eficacia. No eventos adversos
Nestor M et al	2015	Ensayo clínico controlado. Placebo	N= 40 Adultos	240 mg de PL cada 12 horas por 2 meses	Reducción de eritema UVB 70%

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El XP se caracteriza por una inusual sensibilidad a la luz solar y a toda fuente de radiación ultravioleta de longitud de onda corta que favorece la aparición de lesiones cutáneas malignas en edades tempranas.

Hasta el momento no existe algún medicamento oral efectivo que ayude a disminuir el número de lesiones cutáneas malignas en estos pacientes.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez utilizamos solo recomendaciones para evitar exposición solar y el uso de filtros y pantallas con protección UV en estos pacientes junto con la vigilancia y el tratamiento específico para las lesiones cutáneas malignas, las cuales siguen presentando pese a las medidas expuestas. Por lo que existe una razón para agregar un agente fotoprotector sistémico al régimen de fotoprotección actual.

El *Polypodium leucotomos* ha demostrado efectividad en adultos en la prevención de fotodaño debido a su papel antiinflamatorio y antioxidante, con seguridad en su uso, con algunos efectos leves gastrointestinales y leve prurito.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es útil y seguro el uso de *Polypodium leucotomos* oral para disminuir el número de lesiones cutáneas malignas y premalignas en los pacientes con XP del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN

Existen muy pocos reportes acerca de la eficiencia y seguridad del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con XP, por lo que es importante llevar a cabo estudios que documenten estas características en esta población. Los pacientes con XP desarrollan cáncer de piel a edades tempranas, y no existe algún tratamiento médico oral que disminuya la fotosensibilidad o que favorezca la reparación de la piel del fotodaño, sin darlo por períodos prolongados y libre de efectos adversos y recaídas al suspenderlos.

El *Polypodium leucotomos* como fotoprotector sistémico, podría ser útil como tratamiento coadyuvante a las otras medidas de fotoprotección, en el retraso de la formación de lesiones malignas en piel en pacientes con xeroderma pigmentoso.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

Describir debido a la calidad de fotoprotección (SPF 30+ y alta protección UVA) y el potencial de reparación de luz, este dispositivo médico, su utilidad y seguridad como estrategia de apoyo adecuada, además de las medidas generales de protección solar, en pacientes pediátricos con XP, en reducir la aparición de nuevas lesiones de piel, secundarias a la exposición solar.

Objetivos secundarios:

Describir los hallazgos clínicos, dermatoscópicos y mediante microscopía confocal de reflectancia en pacientes con diagnóstico de XP que reciben tratamiento oral con *Polypodium leucotomos* en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

HIPÓTESIS

El *Polypodium leucotomos* oral será útil como fotoprotector al disminuir el número de lesiones cutáneas premalignas y malignas en un porcentaje considerable (+30%) y seguro como tratamiento coadyuvante, en los pacientes pediátricos con XP.

METODOLOGÍA

A. DISEÑO DE ESTUDIO:

Se inició un estudio tipo **estudio prospectivo cuasiexperimental antes y después, multicéntrico** de control a 5 años proyectado, con un primer análisis al año de uso continuo del producto con presentación de los primeros resultados. Cuenta con la participación de otros centros como el Hospital del Niño y Adolescente Morelense, el Hospital del Niño DIF Hidalgo, el Instituto Nacional de Pediatría (INP) y la Clínica de Oncología Dermatológica de la UNAM, para la referencia de pacientes pediátricos con diagnóstico de XP, para así aumentar el número de pacientes y fundamentar el tamaño de la muestra. Por el momento contamos en nuestra institución con 8 pacientes quienes ya se encuentran en el protocolo

B. UNIVERSO DE ESTUDIO:

Pacientes de 2 a 18 años con diagnóstico de XP, valorados en la consulta externa de Dermatología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) durante un periodo de 5 años, iniciando en noviembre de 2018, posterior a su aprobación; con una primera evaluación al año de iniciado. Actualmente tenemos reclutados 8 pacientes, 5 de nuestra institución y 3 pacientes pediátricos referidos de otros centros hospitalarios. Como se mencionó anteriormente el XP, es una enfermedad muy rara, por lo cual se continúa la convocatoria de centros médicos para la referencia de pacientes y poderlos incluir en el protocolo si cumplen con los criterios.

C. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a. Pacientes con diagnóstico de XP, que hayan acudido a la consulta externa de dermatología del hospital infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre marzo de 2018 y febrero de 2020.
- b. Género masculino o femenino.
- c. Mayores a 2 años y menores de 18 años.
- d. Pacientes que acepten firmar los consentimientos informados para la realización del estudio y toma de fotografías necesarias.
- e. Pacientes que acudan a realizar el estudio de dermatoscopia digital y microscopía confocal de reflectancia en la clínica de Oncodermatología de la UNAM en cada visita programada.

D. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a. Pacientes que presenten otra dermatosis que impida la evaluación completa de la piel.
- b. Pacientes en los que el diagnóstico del expediente no concuerde con XP.
- c. Pacientes en los que no acepten firmar consentimientos.

E. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- a. Pacientes que no acudan a las visitas de seguimiento programadas (más de 2)
- b. Pacientes en los que no se complete su valoración con dermatoscopia digital y microscopía confocal.

F. PROCEDIMIENTOS

1. Se reclutó pacientes de la consulta dermatológica del HIMFG con diagnóstico de XP y cumplieron con los criterios de inclusión al estudio.
2. Se explicó el proyecto a ambos padres y al paciente, se contestaron dudas y se solicitó las firmas de los consentimientos y asentimientos informados tanto para el ingreso al estudio como para tomas de fotografías en cada visita, se entregó una copia del mismo a los padres.
3. Se realizó una historia clínica y dermatológica completas, se valoró con dermatoscopia digital y microscopía confocal, esta última en casos necesarios.
4. Se asignó el medicamento *Polypodium leucotomos* vía oral en cápsulas, a dosis de 7.5 mg/kg/día durante el día, y se explicó el tratamiento convencional así como la forma de administración del medicamento.
5. Se realizó toma de biometría hemática y química sanguínea (equivalente a 5 ml) al inicio (día 0) y luego cada 3 meses, en laboratorio clínico de nuestra institución.
6. Se evaluó cada 6 semanas, con medición de variables basales.
7. Un mismo investigador evaluó al paciente en todas sus visitas.
8. Se proporcionó el medicamento requerido desde su ingreso, y en cada visita se renovó para continuar con el mismo, se verificó el apego al tratamiento y dosificación por peso.
9. Se dieron medidas de alerta sobre posibles reacciones adversas y se registró en un diario del paciente, se mantuvo cita abierta al servicio ante cualquier eventualidad.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se recolectó la información en una base de datos y se analizó con el programa estadístico SPSS versión 20.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable independiente:

1. Tratamiento

Definición operacional: los pacientes recibieron el tratamiento de la siguiente manera:

-Tratamiento habitual estandarizado y *Polypodium leucotomos*.

El tratamiento habitual estandarizado se continuó indicado de acuerdo al estado que presentó el paciente.

El *Polypodium leucotomos* vía oral se utilizó a una dosis de 7.5mg/kg/día y se administró cada 24 horas durante el día.

Variables dependientes:

1. Utilidad:

Definición conceptual: la utilidad del tratamiento con *Polipodium leucotomos*, se definió como la disminución de aparición de lesiones premalignas o malignas cutáneas en cada visita.

Definición operacional: Se utilizó los criterios de dermatoscopia digital y microscopia confocal y reflectancia (según el paciente), con las diferentes variables dermatoscópicas para carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, melanoma, queratoacantoma, queratosis actínica. Como también otras lesiones secundarias. Presente o ausente.

2. Seguridad:

Definición operacional: la seguridad del *Polypodium leucotomos* se definió como la ausencia de reacciones adversas clínicas o en estudios de laboratorio. Se evaluó mediante la vigilancia de los mismos.

Efectos adversos

Definición conceptual. De acuerdo a la NOM-220-SSA1-2002, se considera un efecto (evento) adverso cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró un medicamento y que puede o no tener una relación causal con este tratamiento. Se dará registro de cualquier evento adverso que se presente durante el estudio (puede ser, por ejemplo, cefalea, vómito, náusea, diarrea, faringitis, tos, etc).

Indicador (para todas las variables mencionadas): presente, ausente

Escala de medición (para todas las variables mencionadas): cualitativa dicotómica

Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez

- Reacciones adversas clínicas: Enfermedades, signos o síntomas que presenten los pacientes durante toda la duración del estudio de investigación.
- Reacciones adversas en estudios de laboratorio:
 - Pruebas de laboratorio:
 - 1. Pruebas de función hepática:
 - a) Transaminasa glutámico oxalacética (TGO): es una enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos, especialmente en el corazón, hígado y el tejido muscular. Se encuentra en cantidades elevadas en el suero en casos de hepatopatía aguda por el empleo de fármacos. Forma parte del perfil hepático que se realiza con el fin de evaluar la función del hígado.
 - Se midió en plasma al inicio (día 0) y luego cada 3 meses.
 - Se consideró presente si se elevaba 2 veces por encima de los valores normales para la edad.
 - Variable cualitativa dicotómica: Presente o ausente.
 - b) Transaminasa glutámico pirúvica (TGP): es una enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos. Forma parte del perfil hepático que se realiza con el fin de evaluar la función del hígado.
 - Se midió en plasma al inicio (día 0) y luego cada 3 meses.
 - Se consideró presente si se eleva 2 veces por encima de los valores normales para la edad.
 - Variable cualitativa dicotómica: Presente o ausente.
 - c) Bilirrubinas: pigmento biliar que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos reciclados. Forma parte del perfil hepático que se realiza con el fin de evaluar la función del hígado.
 - Se midió en plasma al inicio (día 0) y luego cada 3 meses.
 - Se consideró presente si se eleva 2 veces por encima de los valores normales para la edad.
 - Variable cualitativa dicotómica: Presente o ausente.
 - d) Fosfatasa alcalina: es una enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas como nucleótidos, proteínas y alcaloides. Se encuentra presente en casi todos los tejidos del organismo, siendo particularmente alta en huesos, hígado, placenta, intestinos y riñón. Forma parte del perfil hepático que se realiza con el fin de evaluar la función del hígado.
 - Se midió en plasma al inicio (día 0) y luego cada 3 meses.
 - Se consideró presente si se eleva 2 veces por encima de los valores normales para la edad.
 - Variable cuantitativa dicotómica: Presente o ausente.
 - 2. Biometría hemática completa: estudio que evalúa cantidad, proporción y variaciones de los elementos sanguíneos.
 - Se tomó al inicio (día 0) y luego cada 3 meses.
 - Variable cualitativa dicotómica: Normal o alterada.

Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Variables de control:

1. Edad

Definición operacional: Edad al momento del inicio del estudio en años cumplidos.

Escala: Cuantitativa continua.

3. Sexo

Definición operacional: Características fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer.

Escala: Cualitativa dicotómica.

4. Lugar de origen

5. Definición operacional: Lugar de procedencia del paciente en la República Mexicana

6. Escala: Cualitativa nominal.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Es un estudio con riesgo mayor al mínimo; se sometió a los comités de Investigación, Ética y Bioseguridad de nuestra institución y fue aprobado con registro HIM2018-021, en noviembre de 2018; se realizó firma de consentimiento informado y, en los casos que se requirió, asentimiento del menor. Los datos son manejados con confidencialidad.

Como ya se recalcó previamente, en este estudio se incluyó pacientes con XP con tratamiento básico y fotoprotección (filtros y pantallas). Una vez concluido el estudio, el paciente podrá continuar con este tratamiento y seguimiento en la consulta externa.

El medicamento será donado por el laboratorio que lo distribuye en México y las evaluaciones no generarán costo para el paciente, los gastos serán cubiertos por el Fondo de Dermatología.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

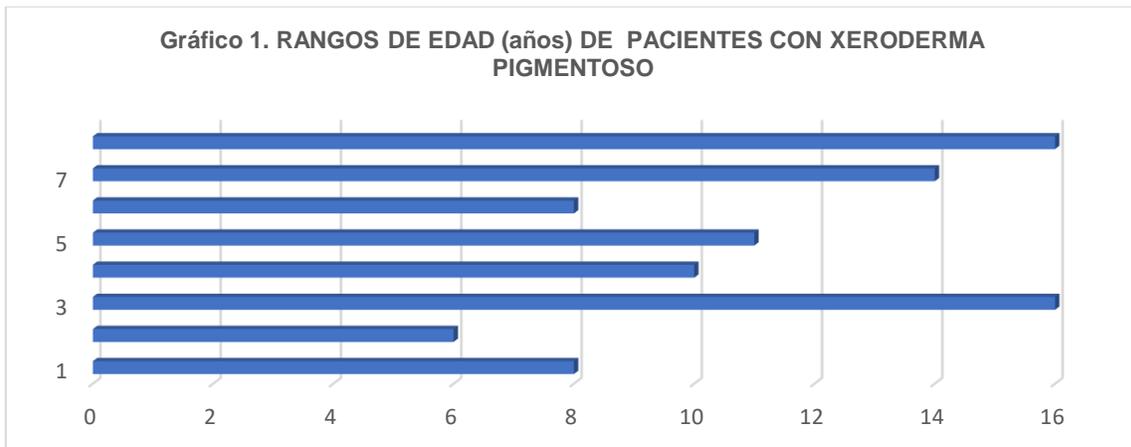
Al ser un estudio prospectivo, se pueden esperar pérdidas en el seguimiento de los pacientes, donde algunos pacientes faltaron a visitas de seguimiento (1) siendo la razón principal el ser procedentes de lugares muy apartados; también que la población actual es pequeña por ser un padecimiento raro, sin embargo de gran importancia por su gravedad y afectación de la calidad de vida; por lo que continuamos con el reclutamiento de pacientes.

Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez

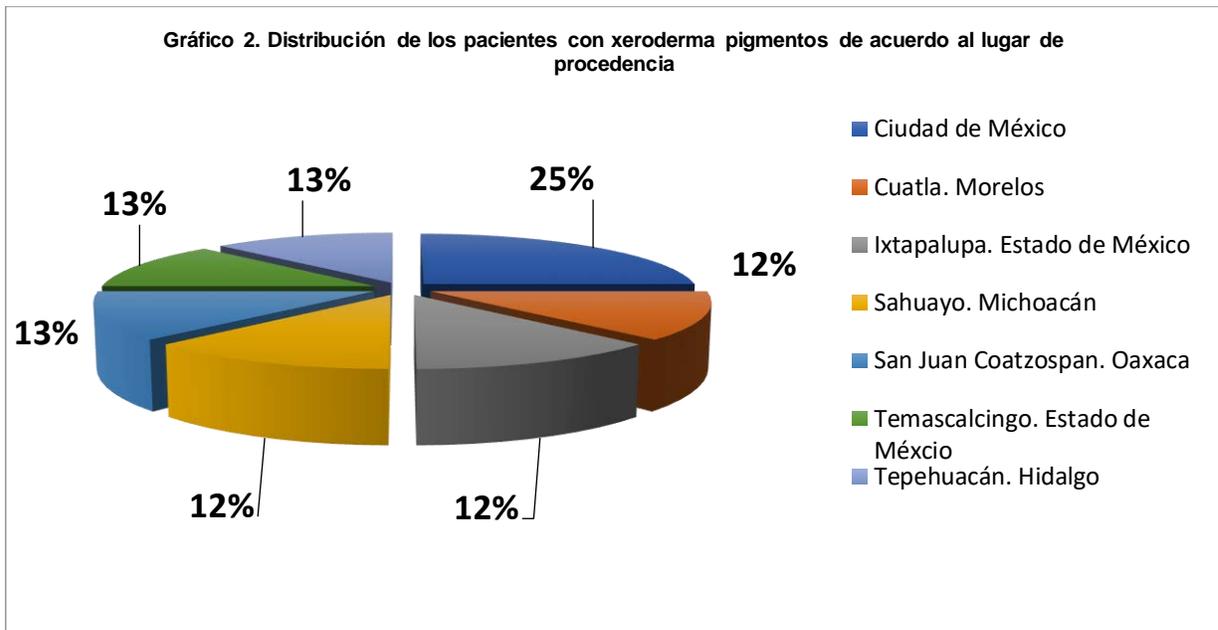
RESULTADOS DEL ESTUDIO

A continuación presentamos los siguientes resultados.

En este protocolo se incluyeron hasta la fecha, un total de 8 pacientes. 50% (n: 4) género femenino y 50% (n: 4) masculino. Con edades entre los 6 a 16 años, media 11.1 (D.S 3.8)
Gráfico 1.

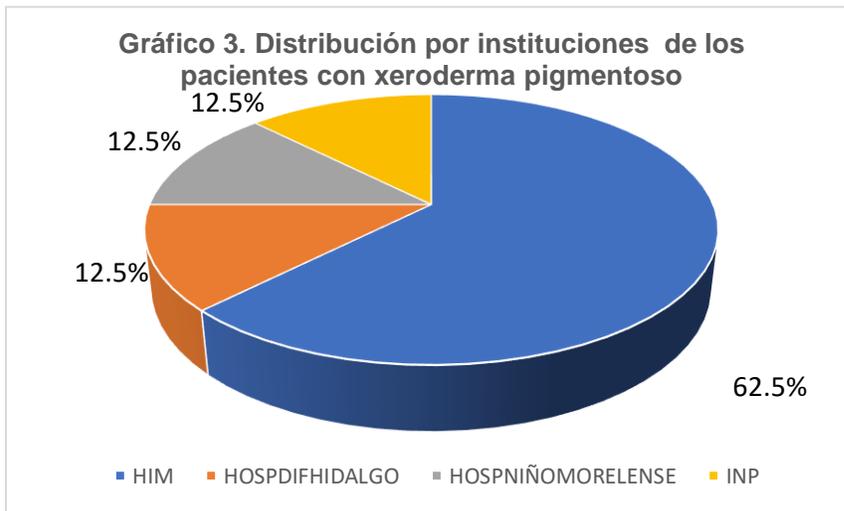


Distribución de procedencia, en la cual 2 pacientes (25%) proceden de la ciudad de México. **Gráfico 2.**



Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Pacientes remitidos de otras instituciones 3 (37.5%) **Gráfico 3.**



Al analizar los antecedentes familiares, por lo que esta enfermedad es una genodermatosis, de carácter autosómico recesivo, observamos 4 pacientes (50%) quienes presentaban un hermano con la misma enfermedad, incluso uno de los pacientes con un hermano fallecido a los 13 años de edad por probable tumoración deformante a nivel de región mandibular.

En cuanto a los antecedentes patológicos, 3 pacientes (37.5%) presentaron otras patologías; entre manifestaciones neurológicas, como trastornos del aprendizaje, alteración en la marcha, retraso en el neurodesarrollo; un solo paciente presentaba la variedad de DeSantics-Cacchionne, que incluye además de retraso neurodesarrollo, retraso pondoestatural y sordera neurosensorial. También sobresale el compromiso oftálmico desde lesiones tumorales hasta lesiones en conjuntiva como pterigión.

Antecedente otras patologías	Frecuencia	Porcentaje
Ausente	3	37,5
Presente	5	62,5
Total	8	100

Tabla 1. Antecedente otras patologías en pacientes con XP. Frecuencia y porcentajes.

Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Gráfico 4. Alteraciones neurológicas en pacientes con XP. Frecuencia y porcentajes.

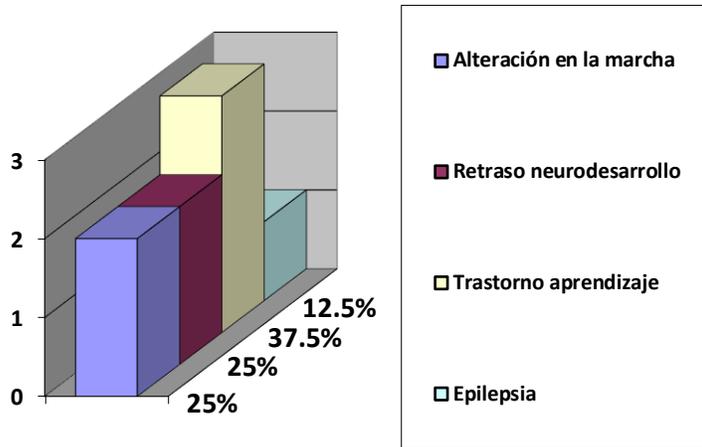
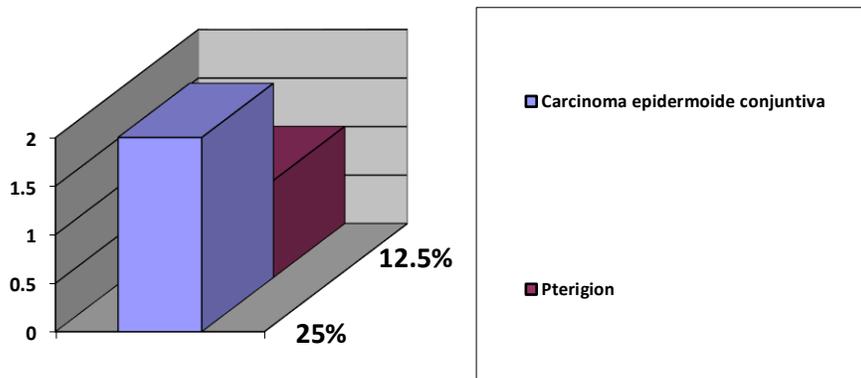


Gráfico 5. Lesiones oftalmológicas en pacientes con XP. Frecuencia y porcentajes.



Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez

En cuanto a los antecedentes de lesiones preneoplásicas o neoplásicas, previo al ingreso, solo dos pacientes no presentaban ninguna lesión previa, pero un paciente de estos últimos, no tenía diagnóstico, ni valoraciones previas de su enfermedad, constituyendo una consulta tardía. **Tabla 2.**

Tabla 2. Antecedente lesiones previas cancerígenas y precancerígenas de pacientes con XP. Frecuencia y porcentajes.

Lesiones previas cancerígenas y precancerígenas	Frecuencia	Porcentaje
AUSENTE	2	25%
PRESENTE	6	75%
Total	8	100%

Los tumores van desde el carcinoma basocelular (CBC), carcinoma escamoso (CEC), melanoma, lesiones preneoplásicas como queratosis actínicas y queratoacantoma. **Gráfico 6.**

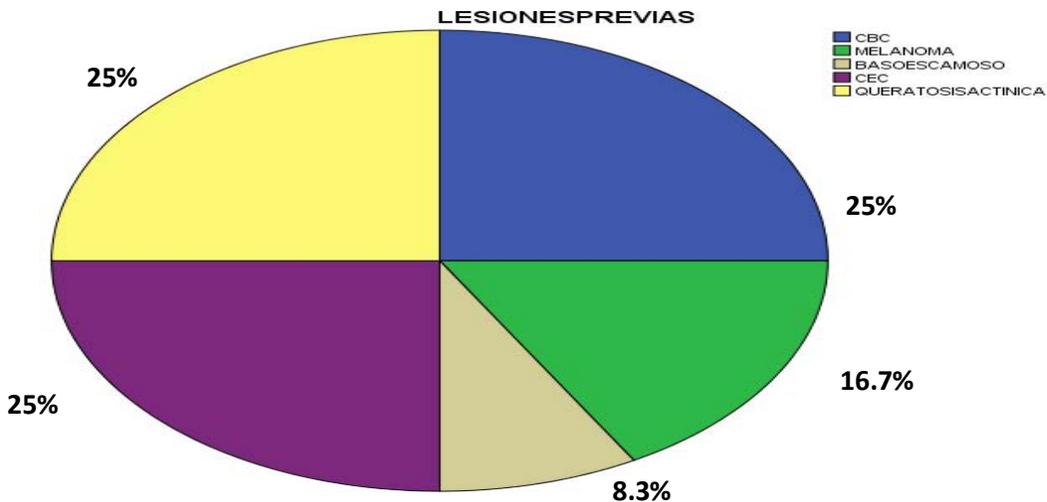
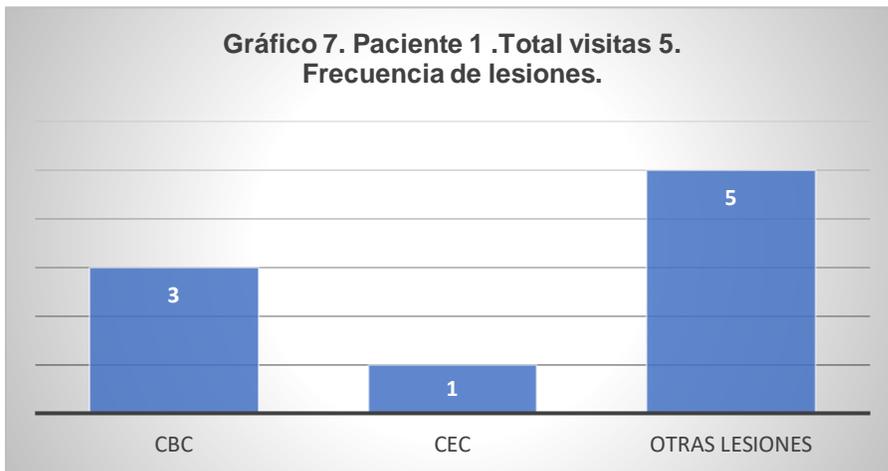


Gráfico 6. Lesiones previas precancerígenas y cancerígenas en pacientes con XP.

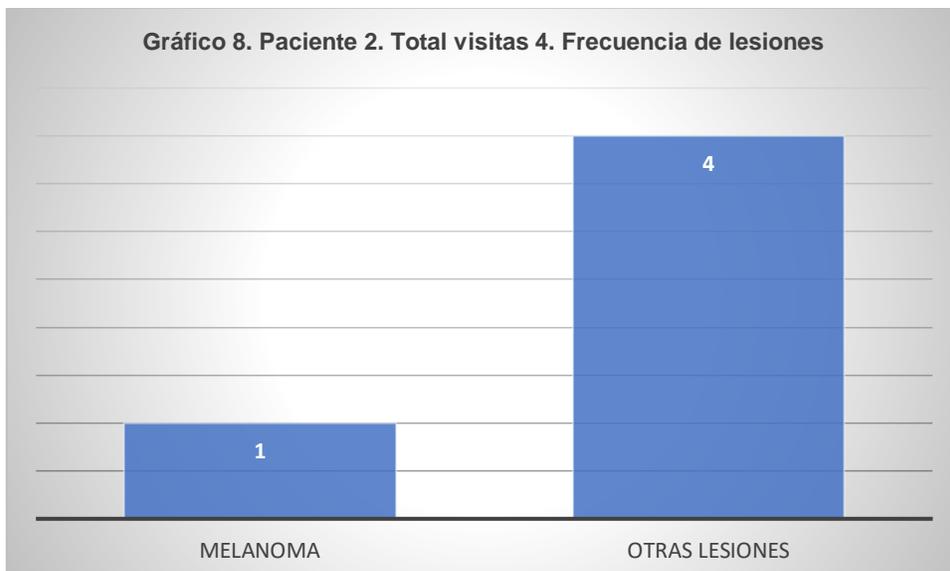
Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Durante las correspondientes visitas de control encontramos tanto lesiones cancerígenas, precancerígenas, y otras lesiones secundarias. Presentamos los siguientes hallazgos de manera individual, según el número total de visitas o controles realizados.

Primer paciente con total de cinco visitas. **Gráfico 7.**

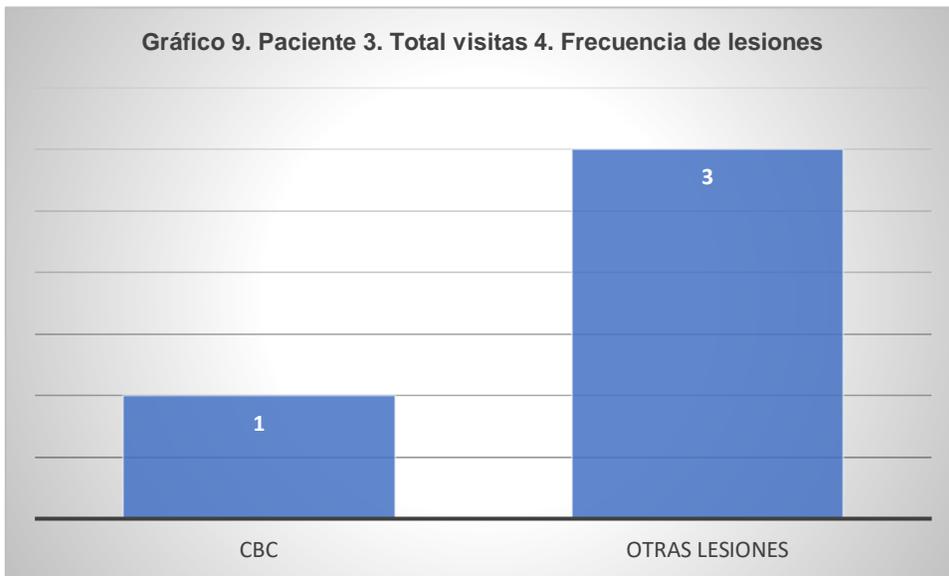


Paciente 2 con un total de cuatro visitas, presentó la siguiente frecuencia de lesiones en total. **Gráfico 8.**



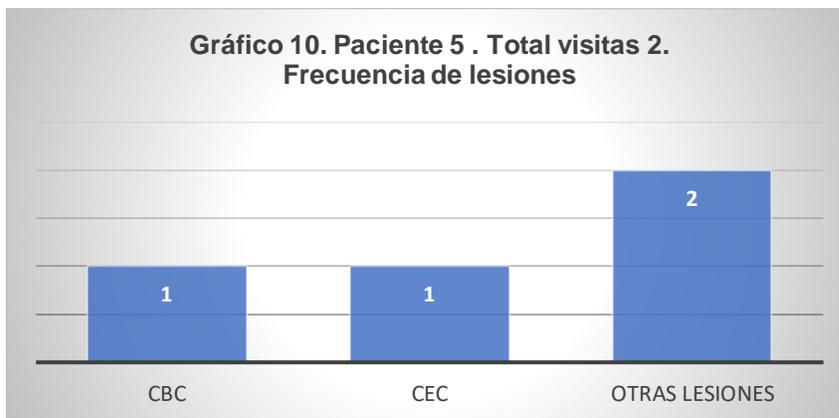
Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Paciente 3 con un total de 4 visitas 4. **Gráfico 9.**



El paciente 4 con un total de cuatro visitas, presentó en todas sus visitas efélides, que hacen parte de otras lesiones secundarias, diferentes a lesiones cancerígenas y precancerígenas.

Paciente 5 con un total de dos visitas. **Gráfico 10.**

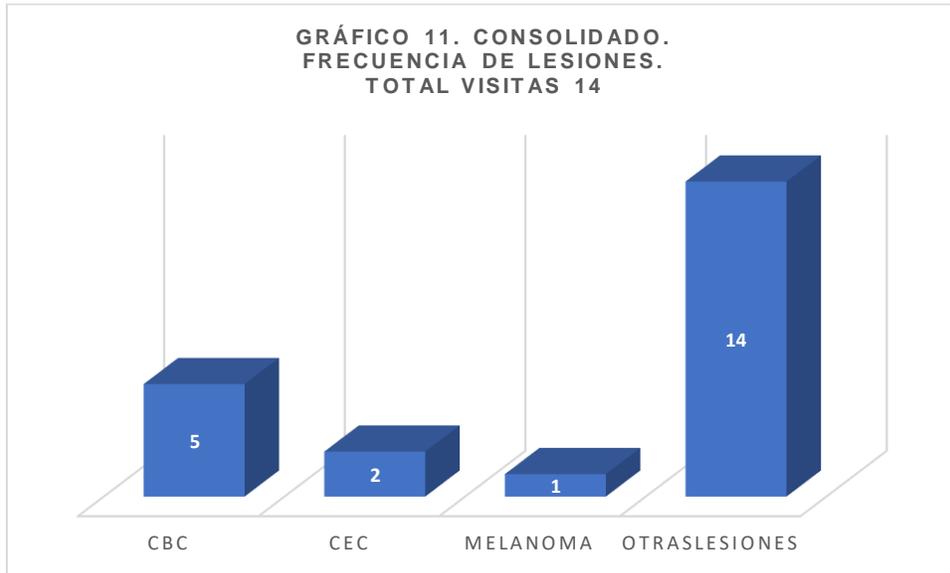


Paciente 6 con tan solo una visita; presentaba una lesión previa a su ingreso, la cual tiene pendiente el reporte de histopatología.

Los pacientes 7 y 8 con un total de dos visitas, no presentaban lesiones precancerígenas o cancerígenas, tan solo otras lesiones secundarias al fotodaño y cicatrices en cara.

Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Por eso anotamos que todos los pacientes con XP, en todas sus visitas presentaron otras lesiones secundarias por foto daño como manchas hiperpigmentadas o hipopigmentadas, cicatrices atróficas secundarias a los múltiples procedimientos; y eritema en cara secundaria a manejos médicos tópicos. **Gráfico 11.**



Por último en los resultados resaltamos, que durante todas las visitas de control, ninguno presentó efectos adversos (nausea, vómito, cefalea, prurito), como también no presentaron alteraciones en los laboratorios de biometría hemática y pruebas de función hepática (bilirrubinas, transaminasas y fosfatasa alcalina).

Los diferentes manejos respectivos de las lesiones fueron en su totalidad excisión quirúrgica, con posterior ampliación de márgenes y la colocación de injertos, según el área a tratar. Y el manejo médico a base de 5 fluouracilo (5FU) e imiquimod, según la persistencia de márgenes y lecho positivo de las lesiones resecaadas.

DISCUSIÓN

La exposición crónica a los rayos UV es la causa principal del aumento de la incidencia de queratosis actínica, carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas observados en pacientes que padecen XP. La XP es una enfermedad genética rara con hipersensibilidad clínica y celular a la radiación UV, caracterizada por un proceso defectuoso de reparación del ADN. Los pacientes con esta enfermedad experimentan anomalías cutáneas y oculares inducidas por el sol.

El *Polypodium leucotomos* oral ha demostrado efectividad en adultos en la prevención de fotodaño, debido a su papel antiinflamatorio y antioxidante, con efecto reparador sobre el ADN, disminuyendo el desarrollo de lesiones cutáneas, además de la seguridad en su uso, con algunos efectos leves gastrointestinales y leve prurito registrados.

Por el momento es difícil determinar la efectividad del *Polypodium leucotomos*, en el número de pacientes ingresados, como también en el tiempo de observación.

Este estudio hasta el momento cuenta con 8 pacientes, con una edad media de 11 años, con diagnóstico de XP. Todos los pacientes habían visitado centros médicos desde que se realizó el diagnóstico. Tan solo una paciente fue de diagnóstico tardío a los 8 años de edad, presentando un compromiso cutáneo y ocular avanzado.

Para la inclusión, los pacientes debían cumplir los siguientes criterios: disponibilidad de registros de datos clínicos y quirúrgicos detallados, y completos con un historial documentado de la enfermedad (número de lesiones, número y tipo de intervenciones para lesiones cutáneas).

El estudio se realizó en el Hospital Infantil de México Federico Gómez por el servicio de dermatología pediátrica en conjunto con la clínica de Oncología Dermatológica de la UNAM; ambas instituciones con experiencia y capacitación en el manejo de XP. Todos los familiares y pacientes dieron su consentimiento informado.

Previo al inicio del *Polypodium leucotomos*, exceptuando un solo paciente, los 7 restantes habían presentado lesiones precancerígenas y cancerígenas.

Todas las lesiones encontradas durante el desarrollo de este estudio, fueron clasificadas según registros histológicos.

Durante este tratamiento con *Polypodium leucotomos*, en un periodo corto de aproximado 6 meses, y con un poco número de pacientes, no podemos estimar aún su utilidad en la reducción de aparición de nuevas lesiones.

Lo que si observamos fue que el producto fue en general bien tolerado en estos pacientes. Durante el seguimiento de estos pacientes no se registraron efectos adversos relacionados en la literatura, ni alteraciones en los laboratorios; pero se debe continuar las valoraciones periódicas.

CONCLUSIONES

Por el momento no podemos describir resultados en la prevención de lesiones cancerígenas y precancerígenas, asociada a la radiación solar en los pacientes con xeroderma pigmentoso. Por lo que entregamos este primer informe descriptivo del inicio y desarrollo de este protocolo.

Resaltamos que además de la fotoprotección, la propiedad fotorreparadora del *Polypodium leucotomos*, puede ser una estrategia útil para reducir aún más el riesgo de lesiones cutáneas inducidas por rayos UV, en comparación con las estrategias de solo fotoprotección. Buscamos entonces con este estudio poder estimar que el uso de un producto como este, fotoprotector y fotorreparante, se asocia con una reducción relevante en la tasa de nuevas lesiones cutáneas que aparecen en estos pacientes; por lo que en 12 meses de iniciado el protocolo, realizaremos otro informe y esperamos además en el transcurso del desarrollo del mismo poder incluir más pacientes.

Nuestros datos obtenidos hasta el momento podrían ser útiles para poder estimar, la seguridad del uso de *Polypodium leucotomos* en niños, debido a que existen pocos estudios en ellos; y no existen hasta el momento en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso, y así poder cumplir con el objetivo de evaluar el papel protector y preventivo de este producto.

Insistimos en que la fotoprotección es, por lo tanto, una estrategia preventiva obligatoria y vital para reducir el daño de la piel de estos pacientes, quienes deben evitar toda exposición intencional al sol y a la radiación UV artificial, y también deben protegerse contra la exposición indirecta a la luz UV.

Desde un punto de vista teórico, las estrategias dirigidas a mejorar la eficiencia de la reparación del daño del ADN inducido por UV podrían considerarse un objetivo terapéutico importante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fitzpatrick TB. Dermatología en medicina General; 5 ed. Buenos Aires: Panamericana, 1999; P 1954.
2. Kraemer KH, Patronas NJ, Schiffmann R. Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome: a complex genotype-phenotype relationship. *Neuroscience*. 2007;145(4):1388. Epub 2007 Feb 1.
3. Kraemer KH, Lee MM, Andrews AD, Lambert WC. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer. The xeroderma pigmentosum paradigm. *Arch Dermatol*. 1994;130(8):1018.
4. Li C, Hu Z, Liu Z, Wang LE, Strom SS, Gershenwald JE, Lee JE. Polymorphisms in the DNA repair genes XPC, XPD, and XPG and risk of cutaneous melanoma: a case-control analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(12):2526.
5. Kraemer KH, DiGiovanna JJ. Xeroderma pigmentosum. *GeneReviews*. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1397/ (Accessed on December 07, 2011)
6. Cleaver JE, Thompson LH. A summary of mutations in the UV-sensitive disorders: xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome, and trichothiodystrophy. *Hum Mutat*. 1999;14(1):9
7. Nakane H, Takeuchi S, Yuba S, Saijo M, Nakatsu Y, Murai H, Nakatsuru Y, Ishikawa T, Hirota S. High incidence of ultraviolet-B-or chemical-carcinogen-induced skin tumours in mice lacking the xeroderma pigmentosum group A gene. *Nature*. 1995;377(6545):165
8. Masutani C, Kusumoto R, Yamada A, Dohmae N. The XPV (xeroderma pigmentosum variant) gene encodes human DNA polymerase eta. *Nature*. 1999;399(6737):700.
9. Johnson RE, Kondratik CM, Prakash S, Prakash L. hRAD30 mutations in the variant form of xeroderma pigmentosum. *Science*. 1999;285(5425):263.
10. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol*. 1987;123(2):241.
11. Lambert WC, Kuo HR. Xeroderma pigmentosum. *Dermatol Clin*. 1995;13(1):169.
12. Kraemer KH, Lee MM, Andrews AD, Lambert WC. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer. The xeroderma pigmentosum paradigm. *Arch Dermatol*. 1994;130(8):1018.
13. Arenas R. Xeroderma pigmentoso. *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*. Sexta edición. Mc Graw Hill. 2015. 71: 368-371.
14. Black JO. Xeroderma pigmentosum. *Head Neck Pathol*. Jun. 2016;10(2): 139-44
15. Giustini S. Preventive long-term effects of a topical film-forming device with ultra-high UV protection filters and DNA repair enzyme in xeroderma pigmentosum. *Case Rep Dermatol* 2014; 6: 222-226.
16. Emanuel P and Scheinfeld N. A review of DNA repair and possible DNA-repair adjuvants and selected natural anti-oxidants. *Dermatol Online J*. 2007 Jul 13;13(3):10
17. Emanuel P and Scheinfeld N. A review of DNA repair and possible DNA-repair adjuvants and selected natural anti-oxidants. *Dermatol Online J*. 2007 Jul 13;13(3):10
18. Asgari M. Massachusetts General Hospital. Una prueba piloto de *Polypodium Leucotomos* en la prevención del cáncer de piel y sus precursores. Julio 2016-mayo 2018. *ClinicalTrials.gov*.
19. Kohli I. et al. The impact of oral *Polypodium leucotomos* extract on ultraviolet B response: A human clinical study. *J AM ACAD DERMATOL* JULY 2017; 77: 33-41

Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez

20. Berman B. Polipodium leucotomos: descripción general de los hallazgos básicos de investigación. *J Drugs Dermatol* . 2016; 15 (2): 224-228
21. Działo, M.; Mierziak, J.; Korzun, U. The Potential of Plant Phenolics in Prevention and Therapy of Skin Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 160.
22. Jansen, R.; Wang, S.Q.; Burnett, M. Photoprotection: Part I. Photoprotection by naturally occurring, physical, and systemic agents. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013, 69, 1–12.
23. Aguilera, P.; Carrera, C.; Puig-Butille, J.A. Benefits of oral Polypodium leucotomos extract in MM high-risk patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013, 27, 1095–1100
24. Kholi, I.; Griffith, J.L. The Effect of Oral Polypodium leucotomos Extract (PLE) on Ultraviolet-induced Changes in the Skin. In Proceedings of the 34th Fall Clinical Dermatology Conference, Las Vegas, NV, USA, 1–4 October 2015.
25. Zattra, E.; Coleman, C.; Arad, S. Polypodium leucotomos extract decreases UV-induced Cox-2 expression and inflammation, enhances DNA repair, and decreases mutagenesis in hairless mice. *Am. J. Pathol.* 2009, 175, 1952–1961.
26. González, S.; Pathak, M.A. Inhibition of ultraviolet-induced formation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, erythema and skin photosensitization by Polypodium leucotomos. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 1996, 12, 45–56.
27. Philips, N.; Conte, J.; Chen, Y.J.; et al. Beneficial regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors, fibrillar collagens and transforming growth factor- β by Polypodium leucotomos, directly or in dermal fibroblasts, ultraviolet radiated fibroblasts, and melanoma cells. *Arch. Dermatol. Res.* 2009, 301, 487–495
28. Alonso-Lebrero, J.L.; Domínguez-Jiménez, C.; Tejedor, R.; Brieva, A.; Pivel, J.P. Photoprotective properties of a hydrophilic extract of the fern Polypodium leucotomos on human skin cells. *J. Photochem. Photobiol.* 2003, 70, 31–37
29. Mulero, M.; Rodríguez-Yanes, E.; Nogues, M.R. Polypodium leucotomos extract inhibits glutathione oxidation and prevents Langerhans cell depletion induced by UVB/UVA radiation in a hairless rat model. *Exp. Dermatol.* 2008, 17, 653–658.
30. Middelkamp-Hup, M.A.; Pathak, M.A.; Parrado, C. Polypodium leucotomos extract decreases ultraviolet-induced damage of human skin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004, 51, 910–918.
31. Villa, A.; Viera, M.H.; Amini, S. Decrease of ultraviolet A light-induced “common deletion” in healthy volunteers after oral Polypodium leucotomos extract supplement in a randomized clinical trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010, 62, 511–513
32. Auriemma, M.; Di Nicola, M.; González, S. Polypodium leucotomos supplementation in the treatment of scalp actinic keratosis, could it improve the efficacy of photodynamic therapy? *Dermatol. Surg.* 2015, 41, 898–902.
33. Rinnerthaler, M.; Bischof, J.; Streubel, M.K. Oxidative Stress in Aging Human Skin. *Biomolecules* 2015, 5, 545–589.
34. Sauvaigo, S.; Caillat, S.; Odin, F. Effect of aging on DNA excision/synthesis repair capacities of human skin fibroblasts. *J. Invest. Dermatol.* 2010, 130, 1739–1741.
35. Kohl, E.; Steinbauer, J.; Landthaler, M. Skin ageing. *J. Eur. Acad. Dermatol.* 2011, 25, 873–884.
36. Parrado, C.; Mascaraque, M.; Gilaberte Y. Fernblock (Polypodium leucotomos Extract): Molecular Mechanisms and Pleiotropic Effects in Light-Related Skin Conditions, Photoaging and Skin Cancers, a Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 1026.

Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez

CRONOGRAMA

2018

2019

2020

Actividades	Mar-Sept	Oct-Dic	Enero	Febrero	Mar-Sept	Octubre	Noviembre	Enero	Febrero
Estandarizar técnica	X								
Inclusión pacientes		X	X	X	X	X			
Realización estudios		X	X	X	X	X			
Análisis estudio				X		X			
Presentación resultados							X		
Manuscritos									X
Publicación									X

Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez

ANEXOS

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos.

**HOJA DE RECOLECCIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN
USO DEL POLYPODIUM LEUCOTOMOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL INFANTIL FEDERICO GOMEZ.**

VISITA NÚMERO (cada 6 semanas):

Fecha:

Nombre del paciente:

Registro:

Edad:

Peso:

Lesiones tumorales malignas (clínico-dermatoscópico, histológico) :

CBC

CEC

MELANOMA

Lesiones tumorales premalignas (clínico-dermatoscópico, histológico)

QUERATOACANTOMA

QUERATOSIS ACTÍNICA

*Registrar tratamiento quirúrgico/médico

Otras lesiones secundarias (clínico):

MANCHAS HIPERPIGMENTADAS

MANCHAS HIPOPIGMENTADAS

CICATRICES ATRÓFICAS

ERITEMA

XEROSIS

Dosificación y horario de *Polypodium leucotomos* oral:

Efectos adversos: (nauseas, vómito, mareo, cefalea , diarrea):

Laboratorios (cada 3 meses)

Biometría hemática.: Normal o anormal (registrar resultado)

Pruebas de función hepática: Alterada o no alterada (registrar valor)

ALT:

AST:

Bilirrubina total:

Bilirrubina directa:

Bilirrubina indirecta:

Fosfatasa alcalina:

Pendientes:

Próxima visita:

Registro fotográfico.

Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez

ANEXO 2. FOTOGRAFÍAS DE PACIENTES CON XERODERMA PIGMENTOSO EN EL PROTOCOLO, CON COMPROMISO CUTÁNEO Y OFTÁLMICO.



Fotografía 1.

Paciente de 6 años de edad con XP grupo **XPA**. **Variedad de DeSanctis-Cacchione (retraso neurodesarrollo, baja talla)**
Antecedente de melanoma en región frontal in situ, CEC ambos ojos y queratoacantoma mejilla izquierda. *Polypodium leucotomos* VO 75 mg día.



Fotografía 2.

Paciente de 8 años con XP grupo **XPC**
diagnóstico y manejo tardío
OP. CBC nodular en región frontal y dorso de nariz, con injerto punta nasal. CEC conjuntiva
OI manejo con 5-FU. *Polypodium leucotomos* oral 150 mg día

INFORMACIÓN Y FORMA DE ASENTIMIENTO PARA EL MENOR

Título del protocolo: "Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del hospital infantil de México Federico Gómez".

Investigador principal: Dra. Mima Toledo Bahena

Nombre del centro: Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dirección del centro: Dr. Márquez 162. Col. Doctores. México, D.F. C.P.06700

Teléfono: Dra. Mima Toledo Bahena al teléfono 52-28-99-17 extensión 2434 o al teléfono celular 044 55 54 33 15 66.



Si tú deseas platicar con el médico del estudio en privado, por favor pídeselo. Este formato puede contener palabras o información que tú no entiendas. Por favor pídele al médico 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 titulado "Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes con xeroderma pigmentoso del hospital Infantil Federico Gómez". Te han pedido que participes porque te han diagnosticado con una enfermedad denominada xeroderma pigmentoso. El médico del estudio te explicará más acerca de esta enfermedad de la piel si tuvieras alguna pregunta.

Tu participación requerirá de seguimiento por parte de la consulta externa de Dermatología Pediátrica de esta institución y de la clínica de oncología dermatológica de la UNAM (durante éstas se realizará una historia clínica completa y una examen físico completo, además se tomarán fotografías de tu cuerpo, que incluyen una lupa de diferentes aumentos de una videocámara (dermatoscopia digital) y con un microscopio adaptable que aumenta el contraste de imágenes (microscopía confocal), que nos ayudan ver las lesiones de la piel, así como también la toma de muestra de sangre cada 3 meses de aproximado 5 ml (equivalente a un cucharita dulcera) y en el año de 20 ml (equivalente a 2 cucharas soperas) (a), el seguimiento permitirá evaluar mejor la lesión de tu piel a lo largo del tiempo y detectar complicaciones en caso de que se presenten,

Si tú decides que no quieres participar en el estudio, no hay problema, puedes decírselo al médico. 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 tu firmas abajo con tu nombre, significa que entiendes la información que se te presento acerca del estudio, que todas tus preguntas fueron contestadas y que es tu voluntad participar en este estudio. Puedes hacer preguntas en cualquier momento. Te van a dar una copia de esta llamada de asentimiento para que la conserves. Si tuvieras cualquier pregunta, puedes comunicarte con la Dra. Mima Toledo Bahena al teléfono 52-28-99-17 extensión 2434 o al teléfono celular 04455 54331566 o con el presidente del Comité de Ética: Dr. Luis Jasso Gutiérrez, al teléfono: 52 28 99 17 Ext. 4320.

¿Qué otra cosa debo saber?

- Lo más importante es que decidas **POR TI MISMO** si deseas participar en este estudio. Debes analizar esto con tu médico y con tus papás y/o representante legal. Si no deseas participar en este estudio, simplemente di que no, y nadie se enojará contigo. Si decides participar, puedes abandonar el estudio **EN CUALQUIER MOMENTO**. Esto no afectará la atención médica que recibes de tu médico.

INFORMACIÓN Y FORMA DE ASENTIMIENTO PARA EL MENOR

- Toda la información que tu médico te pida o que se conozca a través del estudio de tratará de manera confidencial (es decir en secreto).
- Tus papás/representante legal tienen más información por escrito que también esta a tu disposición. Platica con ellos y con tu médico sobre esto.
- Si deseas participar en este estudio, firma el Formato de asentimiento, éste formato declara que deseas participar en este estudio.

ASENTIMIENTO DEL PACIENTE

He leído y comprendido la información sobre el propósito del estudio, así como también sobre los posibles riesgos y beneficios. Tuve la oportunidad de hacer preguntas acerca del estudio y todas ellas han sido respondidas. Acepto participar en este estudio.

Mi papá/mamá/representante(s) legal(es) ha(n) recibido una copia de la Información y Forma de Consentimiento del paciente y una copia de esta Información y Forma de Asentimiento.

Comprendo que tengo la libertad de dejar de participar en el estudio:

- En cualquier momento
- Sin tener que explicar los motivos de mi retiro
- Sin que afecte la atención médica ofrecida por mi médico



Nombre del paciente

Firma

Fecha (dd/mmm/aaaa)

Testigo 1

Nombre completo

Relación con el paciente

Firma del testigo

Fecha (dd/mmm/aaaa)

Domicilio del testigo

Testigo 2

Nombre completo

Relación con el paciente

Firma del testigo

Fecha (dd/mmm/aaaa)

Domicilio del testigo

INFORMACIÓN Y FORMA DE ASENTIMIENTO PARA EL MENOR

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 las firmas que anteceden.

Nombre de quien obtuvo el consentimiento

Firma de quien obtuvo el consentimiento

Fecha (dd/mmm/aaaa)



INFORMACIÓN Y FORMA DE CONSENTIMIENTO PARA PADRES

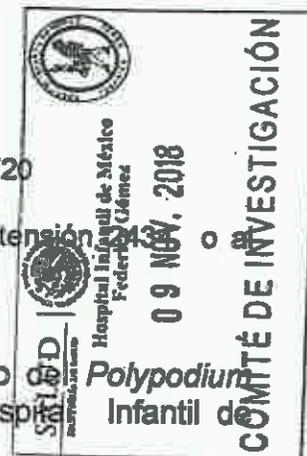
Título del protocolo: "Uso del *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez"

Investigador principal: Dra. Mima Toledo Bahena.

Nombre del centro: Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dirección del centro: Dr. Márquez 162. Col. Doctores. México, D.F. C.P.06720

Teléfono: Dra. Mima Toledo Bahena teléfono 52-28-99-17 extensión 437 o a
teléfono celular 044 55 54 3315 66



Invitación:

Se invita a su niño(a) a participar en un estudio de investigación titulado "Uso de *Polypodium leucotomos* en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez"

Objetivo del estudio:

Este estudio es de investigación y tiene como objetivo describir la utilidad en la prevención de lesiones tumorales de la piel y seguridad del *Polypodium leucotomos* vía oral en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso, además de establecer los hallazgos encontrados de lesiones en la piel con las ayudas diagnósticas de la dermatoscopia (lente de aumento) y microscopia confocal de reflectancia (microscopia directa en la piel) en sus seguimientos. Durante el estudio se requerirá que su niño(a) acuda a consulta al servicio de Dermatología de Hospital Infantil de México Federico Gómez, así como a la clínica de oncología dermatológica de la UNAM y la toma de muestras de sangre cada 3 meses de aproximado 5 ml (equivalente a una cucharita dulcera) siendo en un año de 20 ml (equivalente a 2 cucharas soperas) para determinar controles de función hígado, riñón y serie hemática.

Quien 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 la visita de selección e inicial. Para poder ser incluido en este estudio, su niño(a) deberá tener una edad entre los 2 hasta los 18 años de edad, tener diagnóstico de xeroderma pigmentoso. Por la seguridad de su niño(a) usted deberá platicar con el médico la verdad de los datos de la historia clínica, antecedentes de importancia y cualquier tratamiento que haya recibido su niño(a).

Usted y su niño(a) deberán estar de acuerdo y poder cumplir con las visitas programadas del estudio cada 6 semanas. Su niño(a) no deberá estar participando en otro estudio de investigación.

Usted y su niño(a) deberán estar de acuerdo y poder cumplir con los requerimientos y restricciones de este estudio. Cualquier medicamento tópico deberá ser aprobado previamente por el médico encargo del estudio.

Número de pacientes en el estudio:

Se llevará a cabo en el servicio de Dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Incluirá al inicio un total de 8 pacientes con diagnóstico de xeroderma pigmentoso.

Generalidades del estudio:

El estudio constará de consultas cada 6 semanas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez y en la Unidad de Oncodermatología de la UNAM. Las visitas tienen una duración de aproximadamente

Información y Forma de Consentimiento para Padres

Versión 1.1 de fecha 08 de octubre de 2018

INFORMACIÓN Y FORMA DE CONSENTIMIENTO PARA PADRES

60 minutos cada una, durante éstas se realizará una historia clínica completa y un examen físico completo, tal cual se evalúa al paciente cada que acude a la consulta de Dermatología, así como la programación para la toma de muestra de sangre, lo cual permitirá un mejor seguimiento del mismo y detectar oportunamente complicaciones en caso de que se presenten. Los procedimientos que se harán en cada visita del estudio se indican y se describen con más detalle a continuación. Además del suministro del *Polypodium leucotomos*. En presentación de capsulas, para tomar 1 vez al día, sin interferir con los alimentos.

Evaluaciones:

En todas las visitas clínicas, se hará la valoración de las lesiones de la piel, la localización y segmentos del cuerpo afectados y programación para toma de muestra de sangre para determinación de pruebas de función del hígado, riñón y serie hemática.

Después de haber iniciado el seguimiento, el paciente continuará acudiendo tanto a la consulta de Dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, como de la clínica de oncología dermatológica de la UNAM, de manera periódica, de esta forma su niño (a) tendrá una vigilancia adecuada de nuevas lesiones, que permita detectar complicaciones de forma temprana si estas ocurrieran.

Toma de muestra de sangre:

La toma de muestra sanguínea será tomada por el médico encargado, o personal de la salud que se encuentre a cargo con todas las medidas de higiene necesarias así como también las requeridas para preservar la confidencialidad del caso y todo aquello que pudiese permitir la identificación de la persona de quien se trate, incluyendo la modificación de las fotografías clínicas para preservar el anonimato; con el fin de evaluar las lesiones que presenta su hijo (a) clínicamente e ir documentando los cambios en la piel de su hijo (a).

Si usted elige no participar en este estudio, también podrá tener acceso al seguimiento y a las evaluaciones periódicas en la consulta de Dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez o donde usted lo desee.

No es necesario que su niño (a) participe en este estudio para que reciba tratamiento o vigilancia del xeroderma pigmentoso..

Costo para los pacientes:

Tanto las evaluaciones clínicas como la toma de muestra y administración del *Polypodium leucotomos*, serán sin costo.

Mayor información disponible:

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

Origen del financiamiento:

El financiamiento de este estudio será proporcionado en su totalidad 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 o si su niño(a) tuviera algún problema médico como resultado de su

Información y Forma de Consentimiento para Padres
Versión 1.1 de fecha 08 de octubre de 2018



INFORMACIÓN Y FORMA DE CONSENTIMIENTO PARA PADRES

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. Mirna Toledo Bahena al teléfono 52-28-99-17 extensión 2434 o al teléfono celular 044 55 54 33 15 66.

Si usted tuviera alguna pregunta con respecto a los derechos de su niño(a) como participante en el estudio, puede comunicarse con la Dra. Mirna Toledo Bahena al teléfono 52-28-99-17 extensión 2434 o al teléfono celular 0445554331566 o con el presidente del Comité de Ética Dr. Luis Jasso Gutiérrez, al teléfono: 52 28 99 17 Ext. 4320.

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 participar en el estudio los datos de su niño(a) serán confidenciales. 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 esta 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.



INFORMACIÓN Y FORMA DE CONSENTIMIENTO PARA PADRES

Ciudad de México, a ____ de _____ de 20__.

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).

INFORME DE CONSENTIMIENTO

Los médicos investigadores del Departamento de Dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, me han explicado de qué se trata el estudio clínico denominado "Uso del Polypodium leucotomos en pacientes pediátricos con xeroderma pigmentoso del Hospital Infantil de México Federico Gómez".

Los médicos del protocolo se 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 protocolo tendré que traerlo(a) al Departamento de Dermatología de este hospital 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 evaluaciones de la enfermedad de la piel, los médicos me preguntarán acerca de la salud y medicamentos que se haya aplicado mi niño(a). Se me explicó acerca de los beneficios y posibles riesgos para mi niño(a) al participar en este estudio. Entiendo que en caso de que se requiera mayor información sobre el estudio, esta me la proporcionarán los médicos del estudio o algún miembro del Comité de Ética.

La participación de mi niño(a) en este estudio es voluntario 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 completo del padre

Nombre completo del participante

Firma del padre

Fecha (dd/mmm/aaaa)

Nombre completo de la madre

Fecha (dd/mmm/aaaa)

Firma de la madre

Información y Forma de Consentimiento para Padres
Versión 1.1 de fecha 08 de octubre de 2018

SALUD <small>SECRETARÍA DE SALUD</small>		
Hospital Infantil de México Federico Gómez		
09 NOV. 2018		
Página 4 de 5		
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN		

INFORMACIÓN Y FORMA DE CONSENTIMIENTO PARA PADRES

Testigo 1

Nombre completo _____

Relación con el paciente _____

Firma del testigo _____

Fecha (dd/mmm/aaaa) _____

Domicilio del testigo _____

Testigo 2

Nombre completo _____

Relación con el paciente _____

Firma del testigo _____

Fecha (dd/mmm/aaaa) _____

Domicilio del testigo _____

Empleando vocabulario comprensible para los padres o tutores, 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 las firmas que anteceden.

Nombre de quien obtuvo el consentimiento _____

Firma de quien obtuvo el consentimiento _____

Nombre del investigador _____

Firma del Investigador _____

<p>SALUD <small>SECRETARÍA DE SALUD</small></p> <p>Hospital Infantil de México Federico Gómez</p> <p>09 NOV. 2018</p> <p>COMITÉ DE INVESTIGACIÓN</p> <p>Fecha (dd/mmm/aaaa) _____</p>	 
---	---