

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“PREVALENCIA DE DERMATITIS ATÓPICA EN PACIENTES CON
NEOPLASIA INTAREPITELIAL CERVICAL POR VPH” Por**

DRA. MARTHA PATRICIA ESTRELLA SAUCEDA

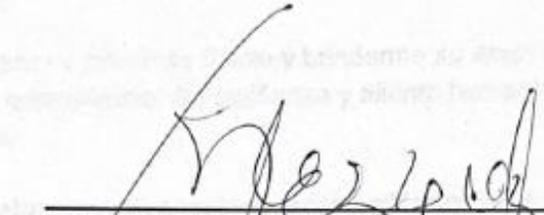
Como requisito para obtener el Grado de

ESPECIALISTA EN ALERGIA E INUNOLOGÍA CLÍNICA

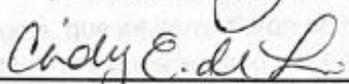
Diciembre, 2024.

**"PREVALENCIA DE DERMATITIS ATÓPICA EN PACIENTES CON
NEOPLASIA INTAREPITELIAL CERVICAL POR VPH"**

Aprobación de la tesis:



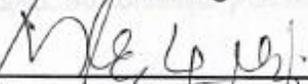
Dra. Med. Sandra Nora González Díaz
Director de la tesis



Dra. Med. Cindy Elizabeth de Lira Quezada
Coordinador de Enseñanza



Dr. C. Carlos Macouzet Sánchez
Coordinador de Investigación



Dra. Med. Sandra Nora González Díaz
Jefe de Servicio o Departamento



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por ser mi pilar más fuerte y brindarme su amor y apoyo incondicional en cada paso de este camino. Su confianza y aliento han sido fundamentales para lograr este sueño.

A Rodrigo, por estar siempre a mi lado, acompañándome en cada etapa y siendo mi mayor motivación. Tu amor y compañía han sido mi refugio y mi fuerza.

A mis compañeros de alergias, que se convirtieron en mi segunda familia. Gracias por el aprendizaje compartido, el compañerismo y las memorias inolvidables. Esta experiencia fue más enriquecedora gracias a ustedes.

A mis profesores, por su guía y apoyo durante mi formación académica. Su compromiso ha sido clave para alcanzar este logro

A la doctora Cindy Elizabeth de Lira Quezada, por su apoyo constante y por ser una inspiración durante este proceso. Su confianza y dedicación marcaron una gran diferencia en mi formación.

Gracias a todos por ser parte de este camino y por contribuir a que este logro sea posible.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	7
Capítulo II	
2. ANTECEDENTES	8
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	16
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	16
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	17
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	23
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	27
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	29

Capítulo IX

9. ANEXOS..... 30

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA 31

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO35

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA	PAGINA
1. DATOS DEMOGRÁFICOS.....	23
2. COMORBILIDADES	24
3. ENFERMEDADES ALÉRGICAS.....	24
4. GRADO DE DISPLASIA CERVICAL.....	25
5. GRADO DE DISPLASIA CERVICAL Y GRAVEDAD DE DERMATITIS ATÓPICA.....	26

ÍNDICE DE FIGURAS

GRÁFICO	PAGINA
1. GRADO DE DISPLASIA CERVICAL	25
2. PREVALENCIA DE DERMATITIS ATÓPICA.....	26

CAPITULO I

RESUMEN

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel caracterizada por alteraciones en la barrera cutánea y una respuesta inmunológica desregulada, asociada frecuentemente con mayor susceptibilidad a infecciones virales. Por su parte, el virus del papiloma humano (VPH) es el principal factor etiológico del cáncer cervicouterino, siendo la persistencia de infecciones por VPH de alto riesgo (hrHPV) un determinante clave en el desarrollo de neoplasias malignas. Se ha propuesto que los defectos en la respuesta inmune y la barrera epidérmica en pacientes con DA podrían influir en la susceptibilidad y persistencia de infecciones por hrHPV. Sin embargo, la relación entre estas dos condiciones aún no ha sido completamente elucidada. Este estudio busca determinar la prevalencia de DA en mujeres con infección por VPH cervical y explorar su posible asociación.

Metodología

Se diseñó un estudio observacional prospectivo realizado en el Centro Regional de Alergias e Inmunología Clínica (CRAIC) y en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario “José Eleuterio González” en Monterrey, México. Se incluyeron mujeres diagnosticadas con infección por VPH cervical confirmada por citología y que cumplieran los criterios de inclusión. Las participantes completaron el cuestionario ISAAC y, posteriormente, un especialista realizó el diagnóstico clínico de DA. Se recolectaron datos sociodemográficos, número de parejas sexuales, comorbilidades y otras variables relevantes para evaluar la prevalencia de DA y su posible relación con la infección por VPH de alto riesgo.

Resultados

Un total de 116 mujeres con una edad media de 39.44 años (± 13.08) participaron en el estudio. El 54.3% (63) reportó haber tenido de 1 a 2 parejas sexuales a lo largo

de su vida. En cuanto a comorbilidades, el 60.3% (70) no presentaba enfermedades asociadas, mientras que las relacionadas al metabolismo fueron las más frecuentes (23.3%). En el análisis de enfermedades atópicas, se encontró que la DA fue más prevalente en mujeres con VPH de alto riesgo (8.3%) en comparación con aquellas sin infección (4.5%), sugiriendo una posible asociación entre ambas condiciones. Sin embargo, la prevalencia de otras enfermedades atópicas no mostró diferencias significativas entre los grupos.

CAPITULO II

INTRODUCCIÓN

Hoy en día, la dermatitis atópica (DA) se considera una enfermedad crónica inflamatoria de una fisiopatología compleja caracterizada por una hiperreactividad inmunológica en la piel. Tiene una prevalencia amplia alrededor del mundo y presentaciones clínicas heterogéneas en la población afectada que dependen de distintos factores como la edad, el origen étnico, las costumbres, entre otros aspectos arraigados del paciente (Yew, et al. 2019).

Esta enfermedad exhibe una complejidad fisiopatológica de manera en la que el paciente puede presentar distintos aspectos clínicos, como prurito, eritema cutáneo, lesiones eccematosas localizadas o diseminadas en el cuerpo, sensación de piel seca, entre otros (Sperger, et al. 2003). De forma fundamental, los mecanismos que ocurren en la barrera de la piel son consecuencia de respuestas inmunológicas no reguladas, que producen una reacción inflamatoria crónica. Los factores de exposición al ambiente, el microbioma, la barrera epidérmica y la respuesta inmunológica son elementos que trabajan en relación en la fisiopatología de la dermatitis atópica. (Bieber et al, 2022).

Dermatitis atópica

La dermatitis atópica tiene distintas definiciones según la región o el consenso académico alrededor del mundo. Estas diferencias etimológicas parecen ocasionar problemas de comunicación, determinación de criterios diagnósticos y perspectivas acerca de la dermatitis atópica y su relación con sus comorbilidades relacionadas al sistema inmune (Dharmage, et al. 2014). La dermatitis atópica (también llamada eccema atópico, eccema, neurodermitis) es una enfermedad cutánea inflamatoria, recurrente y pruriginosa, que a menudo ocurre en familias con enfermedades atópicas. El conocimiento actual indica que la DA es una enfermedad sistémica impulsada por células T cooperadoras (Th) 2, en la que la prevalencia de comorbilidades atópicas es alta, en particular en pacientes con DA de moderada a grave (Wollenberg et al., 2020). La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) sugiere que la definición de atopia es “una tendencia personal o familiar a producir anticuerpos IgE en respuesta a dosis bajas de alérgenos, de manera usual proteínas, y el desarrollo de síntomas de asma, rinoconjuntivitis y eccema o dermatitis”.

En 1980, Hanifin y Rajka establecieron los primeros criterios diagnósticos para dermatitis atópica, definidos de forma empírica, basados sólo en la experiencia clínica (Kurki et al., 2023). En 1994, el Grupo de Trabajo de Reino Unido para los Criterios Diagnósticos de Dermatitis Atópica publicó su versión modificada, más sencilla y validada, que se conoce como los Criterios de Williams (WILLIAMS et al., 1994). Ambos criterios son los más utilizados en la actualidad.

Epidemiología

La dermatitis atópica por lo general afecta a la niñez, donde se observa en forma clara su pico de incidencia por medio de la marcha atópica, la cual representa una línea continua de tiempo acerca de las manifestaciones inmunológicas o atópicas que un paciente puede padecer en su vida. Se caracteriza por un continuo de manifestaciones secuenciales que inician en la niñez y preceden a otros desórdenes inmunológicos en la juventud y adultez (Dharmage, et al. 2014, Shaker, et al. 2014).

Un gran porcentaje de pacientes debuta en su sintomatología en los primeros 5 años de vida. La remisión de los síntomas de por vida puede alcanzar hasta 70% de los pacientes al llegar a la edad de la adolescencia. Sin embargo, se pueden desarrollar durante la infancia comorbilidades atópicas como el asma y la rinitis alérgica, que pueden perdurar por más tiempo (Dutten, et al. 2015).

Entre individuos adolescentes de 13 y 14 años, se determinó por medio de la fase 3 del estudio ISAAC (Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia) la prevalencia alrededor del mundo; en África y Latinoamérica, la prevalencia en este grupo de edad fue tan alta como 12-14% y 6-10%, de forma respectiva. Otros países de Asia del Pacífico, la región del Este del Mediterráneo y los subcontinentes de la India tenían valores tan bajos como 3-6%. En individuos de 6 a 7 años, la prevalencia en países de Asia del pacífico, África y Latinoamérica tenían un aproximado de 10%, y en el este del mediterráneo y los subcontinentes de la india tenían una prevalencia tan baja como 3-5% (Mallol, et al. 2013). Se describe la dermatitis atópica de inicio en la edad adulta; sin embargo, no existen estudios epidemiológicos que sólo incluyan población adulta, por lo que no hay información suficiente para este grupo de edad (Bylund et al., 2020).

Patogénesis

La dermatitis atópica se considera una enfermedad multifactorial. Se determinó que una gran cantidad de factores desempeñan un rol importante en su patogénesis. Se destacan los factores genéticos, debido a la variabilidad importante entre los grupos raciales. Además, también existen dependencia de factores ambientales como la contaminación, la altitud, la urbanización y la región geográfica, la dieta, comorbilidades, el sobrepeso y la obesidad, entre otros factores (Kaufman, et al. 2018).

Filagrina y su papel en la barrera cutánea y cervical

La dermatitis atópica presenta disfunción de la respuesta inmune ante los antígenos, desregulación de los mecanismos mediados por la IgE y una falla en la función normal de la barrera cutánea, entre muchos otros factores. La disfunción de la barrera cutánea se asocia en forma fuerte a distintas mutaciones de genes. La más característica hasta la fecha es la pérdida de función de la filagrina (FLG) (Brown, et al. 2014). La filagrina es una estructura proteica que forma parte de la capa epidérmica superficial, y sus alteraciones genéticas se asocian con la dermatitis atópica en varios grupos poblacionales. Estas alteraciones se observan en grupos de individuos caucásicos, y pacientes norteamericanos que padecen de dermatitis atópica. La pérdida de función del gen de la FLG predispone a los pacientes con dermatitis atópica al aumento de la reacción a factores ambientales, así como a la alergia a alimentos y el asma (O'Regan, et al. 2010. Novak, et al. 2011).

La mucosa vaginal y cervical constituye la primera línea de defensa física e inmunológica contra patógenos transmitidos vía sexual.

Se tiene la teoría que la deficiencia de filagrina pueda aumentar el riesgo de infección por VPH a través de microheridas y, en última instancia, el desarrollo de neoplasias. Además, comprobó que la inflamación en la piel y la exposición de los queratinocitos a ciertas citocinas, como IL-17, IL-25 e IL-22, provocan una reducción en la expresión y la presencia de ARN de filagrina y pro-filagrina, así como de otros factores relacionados con la diferenciación y la función de la barrera cutánea. (Simon W, Iftner et al., 2014)

La dermatitis atópica y la respuesta innata

La piel es un órgano complejo del cuerpo humano con muchas funciones reguladoras y protectoras. La respuesta inmune innata cutánea es el mecanismo con el que la piel actúa contra los patógenos que se encuentran en el ambiente y en la microbiota del cuerpo humano. La piel cumple la función de protección ante estímulos, microorganismos, agresiones mecánicas, químicas y físicas, además de

tener bajo regulación las respuestas inmunológicas al ambiente. La piel contiene además un sistema complejo de respuesta inmunológica en todas sus capas, importante para la defensa del huésped y regular la homeostasis cutánea (Nguyen, et al. 2019).

La alteración del sistema inmunológico que funciona en todos los estratos de la piel conlleva a una respuesta anómala o incompleta del huésped, en donde la respuesta es incapaz de evitar el daño de un patógeno o puede producir un estado de inflamación persistente (Kuo, et al. 2013). La dermatitis atópica es un estado proinflamatorio en la piel, y se caracteriza por anomalías en las barreras estructurales de la piel, una respuesta exacerbada y no regulada de las células Th2 ante antígenos del ambiente, defectos de la inmunidad innata y una alteración grave del microbioma (Kuo, et al. 2013. Boguniewicz, et al. 2011).

En la actualidad, se entiende que la dermatitis atópica tiene una alteración importante con la permeabilidad de los estratos cutáneos y la función de los queratinocitos como pieza clave en la cascada de inflamación. Dicho defecto en la permeabilidad se demostró por un adelgazamiento del estrato córneo, una menor hidratación y una expresión anormal de los marcadores de diferenciación epidérmicos, como la involucrina, loricrina y la filagrina (Furue, et al. 2019. Chieosilapatham, et al. 2021).

Las señales de disfunción de la barrera epidérmica involucran las citocinas derivadas de los queratinocitos, de manera similar a la producción de IL-6, IL-23 y TNF, factor estimulante de colonias de granulocitos en respuesta a infecciones por virus, hongos y bacterias, los cuales desencadenan una respuesta inflamatoria, diferenciación y reclutamiento de células inflamatorias en la piel. Estos y otros mecanismos involucrados en la diferenciación de las células Th17 y la producción de citocinas proinflamatorias debido a la pobre regulación inflamatoria de la piel son parte de la etiopatogenia de la dermatitis atópica, y a su vez, de una alteración de la respuesta innata de la piel ante antígenos o patógenos ambientales (Chieosilapatham, et al. 2021. Coates, et al. 2018).

La linfopoyetina estromal tímica (TSLP) es una citocina derivada de las células epiteliales que se sintetiza en respuesta a estímulos como lesión mecánica,

infección por microorganismos y exposición a alérgenos. El incremento de la expresión de la TSLP se demostró en casos que los queratinocitos no sintetizan la filagrina después de una estimulación del ligando TLR-3. Existe evidencia científica que explica que las alteraciones de la TSLP se relacionan con la susceptibilidad a infecciones. La expresión de TSLP en la dermatitis atópica se correlaciona con la gravedad de la misma enfermedad y, por ende, en la disfuncionalidad de la barrera epidérmica y qué tan permeable a antígenos es. Esta citocina activa de forma directa las células dendríticas que polariza las células t vírgenes hacia células Th2 que secretan IL-4, IL-5 e IL-13. Esto a su vez estimula aún más la síntesis de TSLP. También, la TSLP inhibe la producción de péptidos de defensa del huésped (HDP), los que incluyen la b-Defensina Humana 2 (hBD-2) por los queratinocitos. Esto se correlaciona con la susceptibilidad a infecciones de la piel. (Lee, et al. 2011. Roan, et al. 2019. Chieosilapatham, et al. 2021)

El virus del papiloma humano y cáncer cervicouterino

El virus del papiloma humano es un factor etiológico para el desarrollo de cáncer cervicouterino (CaCu). La frecuencia de su aparición en naciones con elevada tasa de cáncer cervicouterino oscila entre el 10% y el 20%, en contraste con países de baja incidencia donde se sitúa entre el 5% y el 10%. El VPH tiene tropismo por las células epiteliales ocasionando infecciones de piel y mucosas (Zaldívar-Lelo De Larrea et al., 2011), pueden coevolucionar con su huésped sin producir enfermedad, sin embargo, en algunos casos son capaces de producir cáncer. Los genotipos 16 y 18 exhiben el mayor potencial oncogénico, mientras que los genotipos 31, 33, 45, 52 y 58 contribuyen con el 18.5% de los casos de neoplasias malignas. (Heredia-Caballero et al., 2017).

El virus del papiloma humano y la dermatitis atópica

El virus del papiloma humano (VPH) se considera el principal factor etiológico para el desarrollo de neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) y cáncer de cuello uterino, ya que el ADN viral se detecta de forma aproximada 97 % de los casos. (Adamopoulou et al., 2009). Los diferentes tipos de VPH se clasifican en riesgo bajo

(que causan verrugas) y riesgo alto (oncogénico, que causa cáncer). Las lesiones precancerosas del cuello uterino se clasifican como neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC), y los carcinomas cervicales se asocian de manera fuerte con enfermedades de transmisión sexual. (Rerucha et al., 2018). Existen múltiples factores de riesgo que predisponen a las mujeres a tener una infección persistente y desarrollar displasia cervical. Cualquier mecanismo que afecte la respuesta inmune de una mujer puede tener un rol en el desarrollo de displasia cervical. La dermatitis atópica es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica que se asocia con una mayor susceptibilidad a las infecciones virales y se cree que esta predisposición se debe a defectos de la barrera cutánea y a la reducción de la respuesta de las células T del subtipo Th1 a la infección.

Se realizó un estudio de casos y controles que incluyó a 1,160 mujeres, evaluando factores como la edad, raza, historial de dermatitis atópica, rinitis alérgica, tabaquismo, índice de masa corporal, estado socioeconómico, estado civil, uso de anticonceptivos hormonales, y resultados clínicos a lo largo de dos años. El objetivo del estudio fue investigar la relación entre la infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo (HPV_{ar}) y la dermatitis atópica en mujeres, considerando la posible influencia de la inmunosupresión asociada a la dermatitis atópica en la persistencia de la infección y el desarrollo de cáncer cervical. Los resultados mostraron que la dermatitis atópica fue más común en los casos positivos para HPV_{ar} (8.3%) en comparación con los controles negativos para HPV (4.5%). el estudio sugiere que la dermatitis atópica está asociada con la infección cervical por hrHPV en mujeres adultas. (Morgan, Terry K., Hanifin Jon, 2015).

Por otro lado, un estudio controlado de corte transversal comparó los resultados de las pruebas de detección de VPH entre pacientes con y sin enfermedades atópicas. Se diagnosticó "enfermedad atópica" a pacientes entre 30 y 65 años con quejas alérgicas, y los resultados de las pruebas de HPV se compararon con controles sanos. Además, se indagó y registró información sobre diagnósticos específicos de enfermedades atópicas, duración de la enfermedad, regímenes de tratamiento y tiempo de tratamiento en el grupo de estudio. los resultados de las pruebas de HPV en ambos grupos fueron similares. El estudio sugiere que no se necesitan

programas de detección adicionales para pacientes con enfermedades atópicas como asma, rinitis o urticaria. (Uysal et al., 2022).

Un estudio retrospectivo examinó la incidencia de carcinoma cervical en mujeres con dermatitis atópica tratadas con medicamentos inmunosupresores orales. Se incluyeron pacientes adultas con dermatitis atópica que recibieron estos medicamentos entre 1989 y el 1 de enero de 2014 en dos centros médicos universitarios en los Países Bajos. Se investigaron los registros de pacientes en busca de resultados de exámenes cervicales y la presencia de carcinoma cervical. De las 257 pacientes identificadas, ninguna desarrolló carcinoma cervical durante o después de la terapia inmunosupresora. Los resultados sugieren que no parece necesario implementar un programa de detección más intensivo para neoplasias cervicales en mujeres con dermatitis atópica que utilizan medicamentos inmunosupresores orales. (Garritsen et al., 2018)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los factores que contribuyen a la aparición de la dermatitis atópica están vinculados de forma estrecha a la disfunción de la actividad inmunológica normal. Se observa la relación entre la inmunidad innata de la piel y enfermedades que implican mecanismos inmunológicos/celulares alterados, como lo es la infecciones por virus de papiloma humano siendo este el factor etiológico más importante para el desarrollo de cáncer cervicouterino. En la actualidad, no está clara la relación entre la prevalencia de virus de papiloma humano y dermatitis atópica por lo que es imprescindible una investigación exhaustiva al respecto.

JUSTIFICACIÓN

Las mujeres adultas con dermatitis atópica pueden ser más susceptibles a la infección cervical por virus de papiloma humano y menos capaces de eliminar la infección debido a los defectos de la barrera cutánea propios de la patología y una respuesta atenuada de las células T del subtipo Th1 a la infección, lo que puede aumentar la frecuencia de infección persistente por VPH y displasia cervical de grado alto.

Las enfermedades cutáneas, como la dermatitis atópica, pueden tener implicaciones más allá de la piel. Comprender la coexistencia de la dermatitis atópica con la infección por VPH cervical puede ayudar a identificar posibles complicaciones y comorbilidades que podrían afectar el curso clínico de ambas condiciones.

Además, Si existe una asociación significativa entre la dermatitis atópica y la infección por VPH cervical, se podrían identificar oportunidades para estrategias de prevención y tratamiento más personalizadas. Esto podría mejorar la gestión clínica y la calidad de vida de las mujeres afectadas.

CAPITULO III

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna

Las pacientes con infección de VPH cervical presentan una mayor prevalencia de dermatitis atópica que la población sana.

Hipótesis nula:

Las pacientes con infección de VPH cervical no presentan una mayor prevalencia de dermatitis atópica que la población sana.

CAPITULO IV

OBJETIVOS

Generales

- Determinar la prevalencia entre la dermatitis atópica y la infección cervical por el virus del papiloma humano

Específicos

- Determinar el nivel de gravedad de la dermatitis atópica por medio de la escala SCORAD.
- Establecer el grado de displasia de la infección por el VPH según la clasificación de Bethesda.
- Identificar la relación entre el nivel gravedad de la dermatitis atópica y el grado de displasia de la infección por el VPH.

CAPITULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

- **Diseño de estudio**

El diseño del estudio será de tipo observacional prospectivo.

- **Lugar de referencia y método de reclutamiento**

Se reclutará a los sujetos de investigación en el Centro Regional de Alergias e Inmunología Clínica (CRAIC) y en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario “José Eleuterio González”, ubicado en Monterrey, Nuevo León, México

- Tipo de muestreo

ESTIMACIÓN DE UNA PROPORCIÓN EN UNA POBLACIÓN INFINITA				
$N = \frac{(Z\alpha)^2(p)(q)}{\delta^2}$				
		al cuadrado		
valor Z	1.96	3.8416		
valor p	0.08		n=	113.0967
valor q	0.92			
valor δ	0.05	0.0025		

Se utilizó la fórmula de estimación de una proporción en una población infinita para determinar la prevalencia de dermatitis atópica en pacientes con lesiones intraepiteliales cervicouterinas que acudieron al Hospital Universitario 'José E. González' en un periodo de tiempo del Enero 2022 Enero 2023. La proporción de 8.6% fue basada en el estudio 'Atopic Dermatitis Is Associated With Cervical High Risk Human Papillomavirus Infection' de Terry K. Morgan, MD, PhD ¹, donde se encontró dicha prevalencia en una población similar a la que se pretende investigar. De acuerdo con este cálculo, es necesario un total de 113 pacientes para cumplir el desenlace primario.

1. Morgan, T. K., Hanifin, J., Mahmood, M., Larson, B., Baig-Lewis, S., Long, T., Lim, J. Y., Berlin, M., & Weese, K. (2015). Atopic Dermatitis Is Associated With Cervical High Risk Human Papillomavirus Infection. *Journal of lower genital tract disease*, 19(4), 345–349. <https://doi.org/10.1097/LGT.000000000000147>

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Criterios de inclusión

Se considero a la población mayor de edad o mayor de 18 años, del género femenino, que acudieron a la consulta de Ginecología y Obstetricia con motivo de consulta de programación de estudios paraclínicos de tamizaje para infección del virus del papiloma humano (VPH) o citología cervical, con diagnóstico recién o previo de VPH o en citas de control/observación en el departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario “José Eleuterio González” y que contaran con un expediente médico en la misma institución, con diagnóstico establecido por el médico tratante y por biopsia de la lesión.

- Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión son que el sujeto de investigación tenga <18 años, con comorbilidades que afecten la función inmunológica tratamiento con radioterapia, braquiterapia o radioterapia por lesiones cancerosas derivadas por VPH o por cualquier otro cáncer, paciente que no acepte el consentimiento informado.

- Criterios de eliminación

Los criterios de eliminación son que el paciente no concluya la intervención o la encuesta.

- Tabla de variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN	METODO DE MEDICIÓN O ESPECIFICACIÓN
Género	Cualitativa nominal	Conjunto de características diferenciadas que cada sociedad asigna a hombres y mujeres	Femenino
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo que vive una persona	Años.
Comorbilidades	Cualitativa nominal	Enfermedades que padece el sujeto de investigación al momento de la intervención	Hipertensión arterial, rosácea, rinitis alérgica, rinosinusitis, etc.
Número de parejas sexuales	Cuantitativa discreta	Número de personas con las que el sujeto está	1, 2, 3, 4 etc.

		involucrado en el acto sexual	
Grado de displasia cervical por VPH	Cualitativa ordinal	Desarrollo de atipia celular en el cérvix debido a la infección previa del Virus del Papiloma Humano	NIC 1, 2, 3
Gravedad de la Dermatitis atópica	Cuantitativa continua	Herramienta de evaluación utilizada en el ámbito médico para medir la gravedad y extensión de la dermatitis atópica	SCORAD 0-103
Tratamientos médicos	Cualitativa nominal	Número de medicamentos que utiliza el sujeto de investigación para las enfermedades que padece al momento de la intervención	Salbutamol, fexofenadina, cetirizina, salmeterol, ipratropio, loratadina, amlodipino, metformina,, inmunoterapia etc...

METODOLOGÍA

Reclutamiento e intervención

Se reclutaron a los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, presentes en la consulta de Ginecología y Obstetricia con el motivo de consulta de descartar infecciones cervicouterinas por VPH o por sus citas de control de tratamiento o biopsia.

El método de reclutamiento fue por medio de la base de datos de pacientes con diagnóstico de lesión por virus del papiloma humano, diagnosticado por medio de citología cervical en el servicio de Ginecología y Obstetricia. Si estas pacientes cumplen con los criterios de inclusión, se realizó el cuestionario ISAAC por medio de una encuesta en línea y por vía telefónica, en donde se explico el objetivo del estudio así como sus beneficios, sus implicaciones y posibles riesgos y lo que implica ser un sujeto de investigación. Se les invito a los pacientes al Centro Regional de Alergias e Inmunología Clínica para que sea posible realizar el diagnóstico de Dermatitis Atópica por medio de un médico especializado en el tema.

Diagnóstico de Dermatitis atópica y Cuestionario ISAAC modificado

El diagnóstico de la dermatitis atópica se realizó en el Centro Regional de Alergias e Inmunología Clínica con los Criterios Clínicos mayores y menores según Hanifin y Rajka. Se determinaron dichos criterios y el diagnóstico de dermatitis atópica por un residente del Centro Regional de Alergias e Inmunología Clínica posterior a ser dirigidos desde la consulta de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario “José Eleuterio González”.

Para evaluar la posible presencia de la dermatitis atópica en pacientes mujeres mayores de edad con infección por vph y/o displasia cervical, se aplicó el cuestionario ISAAC de 13-14 años modificado para una población mayor de edad. La encuesta consta de un apartado para evaluar la presencia de dermatitis atópica, la cual contiene 6 ítems, diseñados para evaluar las reacciones inmunológicas de la piel.

Citología cervical

La citología cervical es un estudio paraclínico útil para realizar pruebas de tamizaje para displasia cervicouterina inducida por infección del VPH. Los resultados se reportan por medio de la escala de Bethesda: lesión escamosa intraepitelial de grado bajo/NIC I, lesión escamosa intraepitelial de grado alto (moderado, grave, cáncer in situ o NIC II, NIC III), y de manera final carcinoma epidermoide invasor.

Se analizó el grado de afectación cervical de la paciente con respecto a su citología.

Además de la clasificación de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) en grados 1, 2 y 3, también se utiliza una clasificación simplificada que agrupa las lesiones en displasia de bajo grado y displasia de alto grado. Esta clasificación es parte del Sistema de Clasificación de Bethesda, que se utiliza en la citología cervicouterina. La división es la siguiente:

1. Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado:
 - Corresponde a la NIC 1.

- Indica cambios leves en las células del epitelio, por lo general asociados con infecciones transitorias por el virus del papiloma humano (VPH).
 - Tiene un bajo riesgo de progresar a cáncer cervical.
2. Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado:
- Agrupa tanto a la NIC 2 como a la NIC 3.
 - Indica cambios más graves en las células del epitelio y un mayor riesgo de progresión a cáncer invasivo si no se realiza un tratamiento.
 - Representa lesiones precancerosas que requieren un manejo más cuidadoso y, a menudo, tratamiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis descriptivo

En el análisis descriptivo, se definieron las características de una o más variables que son el punto de partida del análisis estadístico. Se determinó las medidas de tendencia central, de dispersión y de distribución según el tipo de variables obtenidas.

Las medidas de tendencia central son la media, la moda, la mediana, desviación estándar y las tablas de frecuencia que se plasmarán en los resultados del estudio. Los datos que no siguen una distribución normal son analizados por medio de la media y del rango intercuartílico como una medida de dispersión definida. Las variables cualitativas se describieron en frecuencias absolutas y por medio de porcentajes.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se sometió al comité de Ética del Hospital Universitario “José Eleuterio González” para obtener la aprobación necesaria para iniciar el estudio en seres vivos. Se consideró la NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Se hizo un énfasis en que toda la información obtenida en dicho estudio se obtuvo un carácter confidencial, y sólo personal que forma parte del equipo de investigadores tuvo acceso. No se solicitó información personal que vulnera la privacidad del sujeto de investigación, como lo es el nombre completo, domicilio, teléfono. Sólo los investigadores tuvieron acceso a los datos de los participantes.

Declaración de conflicto de interés

En este estudio, se utilizaron recursos propios del departamento encargado, y de los investigadores.

CAPITULO VI

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 116 pacientes, donde todas eran femeninas, donde la edad media era de 39.44 (± 13.08). Se interrogaron datos sobre el número de parejas sexuales que tuvieron a lo largo de su vida donde el 54.3% (63) tuvieron 1 a 2 parejas; los datos demográficos completos se muestran en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Datos demográficos

Edad	39.44 (13.08)	Min: 15 Max: 74
Número de parejas sexuales		
Ninguna	4	3.4%
1 a 2 parejas	65	54.3%
3 a 5 parejas	42	36.2%
Más de 5 parejas	7	6.0%
Total (n)	116	100%

Se realizó un interrogatorio a las pacientes sobre las comorbilidades que padecían, se demostró que la gran mayoría de las pacientes no padecían alguna enfermedad en concreto 60.3% (70), sin embargo, aquellas que padecían algún tipo de enfermedad mostraron que

aquellas relacionadas al metabolismo eran las más frecuentes 23.3% (27), el resto de los resultados se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Comorbilidades

Enfermedad		
Ninguna	70	60.3%
Metabólica	27	23.3%
Endocrinológica	13	11.2%
Psiquiátrica	2	1.7%
Oncológica	1	0.9%
Autoinmune	2	1.7%
Infeciosa	1	0.9%
Total (n)	116	100%

En cuanto a la prevalencia de enfermedades atópicas, se describe que el 37.9% (44) de las pacientes padecían de rinitis alérgica, dermatitis atópica, alergia alimentaria o asma. De los 44 pacientes, el 45.5% (20) padece de rinitis alérgica, el 25% (11) asma, el 22.7% (10) alergia alimentaria y el 6.8% (3) dermatitis atópica. **Tabla 3**.

Tabla 3. Enfermedades alérgicas

Ninguna	72	62.1%
Enfermedad alérgica	44	37.9%
Rinitis alérgica*	20	<u>45.5%</u>
Dermatitis atópica*	3	<u>6.8%</u>
Alergia alimentaria*	10	<u>22.7%</u>
Asma*	11	<u>25.0%</u>
Total (n)	116	100%

* El porcentaje mostrado es del total de los pacientes alérgicos.

En la **gráfica 1** se muestran los grados de displasia cervical que padecían las pacientes incluidas en el estudio. El número de parejas sexuales y su relación con el grado de displasia se muestran en la **Tabla 4**, pero se puede describir que la gran mayoría de las pacientes tuvieron de 1 a 2 parejas sexuales 54.31% (63), sin embargo un dato a resaltar es el hecho que 4 pacientes mencionan no tuvieron parejas sexuales, pero existe un grado de displasia cervical.

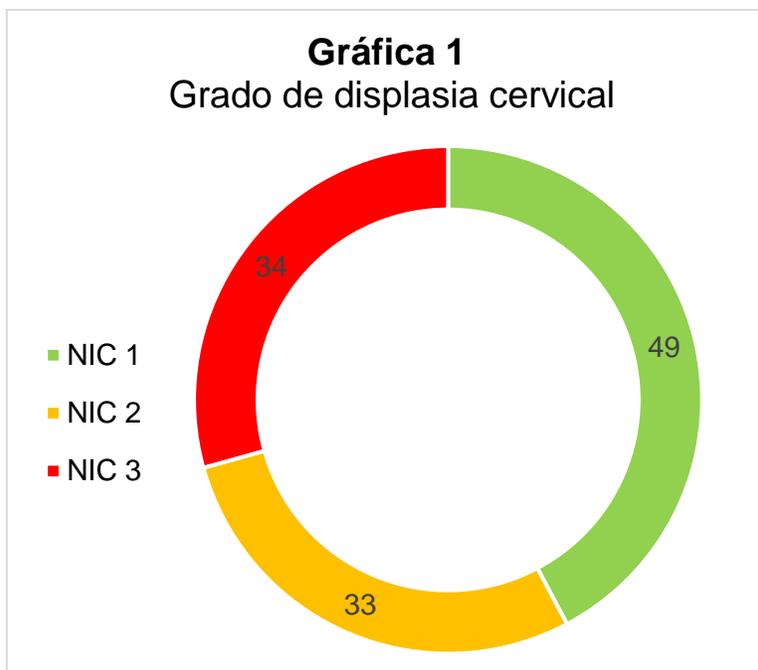


Tabla 4. Grado de displasia cervical – Número de parejas sexuales

	Ninguna	1 a 2 parejas	3 a 5 parejas	Más de 5 parejas	Total n (%)
NIC I	1 (0.86%)	26 (22.41%)	21 (18.1%)	1 (0.86%)	49 (42.24%)
NIC II	1 (0.86%)	22 (18.97%)	8 (6.9%)	2 (1.72%)	33 (28.44%)
NIC III	2 (1.72%)	15 (12.93%)	13 (11.2%)	4 (3.44%)	34 (29.31%)
Total n (%)	4 (3.44%)	63 (54.31%)	42 (36.2%)	7 (6.03%)	116 (100%)

Basándose en las respuestas dadas en la encuesta sobre signos y síntomas de dermatitis atópica se describe que el 6.9% (8) de las pacientes estudiadas tienen esta patología, en la **gráfica 2** se muestran los resultados. De los 8 pacientes con dermatitis atópica, 6 tenían DA leve y 2 DA moderado; en cuanto a su relación con el grado de displasia, se muestra en la **tabla 5**.

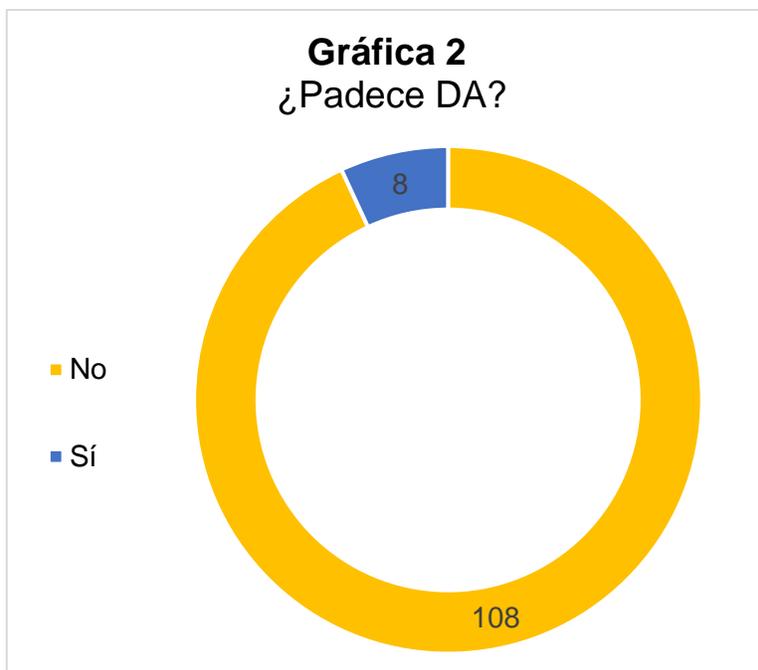


Tabla 5. Grado de displasia cervical – Gravedad de DA

	Leve	Moderado	Grave	Total n (%)
NIC I	4 (50.0%)	1 (12.5%)	0 (0%)	5 (72.5%)
NIC II	1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (12.5%)
NIC III	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0%)	2 (25.0%)
Total n (%)	6 (75%)	2 (25.0%)	0 (0%)	8 (100%)

CAPITULO VII

DISCUSSION

El presente estudio evaluó la prevalencia de dermatitis atópica (DA) en un grupo de pacientes con diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical (NIC). La población estudiada incluyó un total de 116 mujeres con una edad media de 39.44 años (± 13.08), lo cual es consistente con otros estudios que analizan pacientes con NIC, en los que la edad promedio tiende a situarse en la mediana edad.

Características demográficas y de comportamiento sexual

El número de parejas sexuales reportado por las participantes es un factor de interés en estudios de NIC debido a la asociación establecida entre la actividad sexual y el riesgo de infección por el virus del papiloma humano (VPH), el principal agente causal de la NIC (Arbyn et al., 2020). En este estudio, el 54.3% de las pacientes reportaron tener de 1 a 2 parejas sexuales durante su vida, lo que coincide con investigaciones previas que sugieren que un menor número de parejas sexuales puede estar asociado con un menor riesgo de infecciones persistentes por VPH y, por ende, menor riesgo de NIC (Clifford et al., 2017). Sin embargo, es relevante que cuatro pacientes informaron no tener parejas sexuales, pero presentaron displasia cervical, lo que sugiere posibles factores no sexuales, como la transmisión vertical o infección no sexual por VPH.

Prevalencia de comorbilidades y enfermedades atópicas

El estudio demostró que la mayoría de las pacientes (60.3%) no tenía comorbilidades específicas. No obstante, entre las comorbilidades presentes, las relacionadas con el metabolismo (23.3%) fueron las más frecuentes. Este hallazgo es consistente con la literatura que indica que las alteraciones metabólicas pueden influir en el sistema inmunológico y en el desarrollo de neoplasias (Lichtenstein et al., 2012).

En cuanto a la prevalencia de enfermedades atópicas, el 37.9% de las pacientes reportó padecer rinitis alérgica, asma, alergia alimentaria o DA. Dentro de este grupo, la rinitis alérgica fue la más común (45.5%), seguida por el asma (25%) y la alergia alimentaria (22.7%). Solo el 6.8% de las pacientes (8 en total) fueron diagnosticadas con DA, de las cuales seis presentaron una forma leve y dos moderada. Este porcentaje es similar a otras investigaciones en las que se reporta que la DA afecta entre el 2-10% de la población adulta (Nutten, 2015).

Relación entre DA y NIC

El hallazgo de que el 6.9% de las pacientes con NIC también presentaron DA es relevante, ya que estudios anteriores sugerían que las condiciones atópicas pueden estar relacionadas con un estado de inmunorregulación alterada, lo cual podría tener implicaciones en el desarrollo y la progresión de la NIC (Weidinger & Novak, 2016). Las posibles explicaciones incluyen la disfunción de barrera cutánea y mucosa y una respuesta inmunológica sesgada hacia Th2, común en pacientes con DA, que podría facilitar la persistencia de infecciones virales como el VPH.

Un estudio relevante realizado por Morgan et al. (2015) encontró que la DA está asociada con una mayor probabilidad de infección por VPH de alto riesgo. Esta investigación resalta que la disfunción de la barrera cutánea y las alteraciones inmunológicas en pacientes con DA pueden aumentar la susceptibilidad a infecciones virales, incluyendo aquellas de alto riesgo oncogénico, como el VPH. Este hallazgo refuerza la necesidad de considerar las enfermedades atópicas como un factor potencialmente modificador en la progresión de la NIC y su manejo clínico.

En el análisis de la relación entre la gravedad de la DA y el grado de displasia, se observó que las pacientes con DA leve eran más frecuentes que aquellas con DA moderada. Este hallazgo podría indicar que, aunque la DA está presente, su gravedad no siempre se correlaciona con un mayor grado de displasia cervical, lo cual requiere estudios adicionales para determinar si existe una relación causal o solo una asociación fortuita.

CAPITULO VIII

Conclusiones y futuras direcciones

Este estudio aporta datos sobre la coexistencia de DA y NIC, sugiriendo la necesidad de una mayor exploración sobre los mecanismos inmunológicos compartidos entre las enfermedades atópicas y las neoplasias. El mayor número de pacientes con DA leve frente a DA moderada sugiere que la presencia de DA no siempre se correlaciona directamente con el grado de displasia cervical. Sin embargo, este patrón podría deberse a variaciones en la respuesta inmunitaria individual o a la existencia de factores externos, lo que justifica la necesidad de estudios adicionales para evaluar la causalidad o asociación. Se recomienda llevar a cabo investigaciones adicionales con muestras más amplias y estudios longitudinales para evaluar si la presencia de DA u otras condiciones atópicas podría influir en la progresión de la NIC o en la respuesta al tratamiento.

CAPITULO IX

ANEXOS

Encuesta ISAAC dermatitis atópica

1. ¿Has tenido alguna vez manchas en la piel que pican y que desaparecen, por lo menos durante 6 meses?
 - a) Si
 - b) No

2. ¿Has tenido estas manchas rojas que pican en los últimos 12 meses?
 - a) Si
 - b) No

3. ¿Estas manchas rojas que pican te han salido alguna vez en: Pliegues de codos, detrás de las rodillas, empeine del pie, bajo las nalgas, alrededor del cuello, ojos u orejas?
 - a) Si
 - b) No

4. ¿Alguna vez estas manchas han desaparecido completamente en los últimos doce meses?
 - a) Si
 - b) No

5. ¿Cuántas veces has tenido que levantarte por la noche por que estas manchas rojas te picaban en los últimos 12 meses?

Nunca en los últimos 12 meses
Menos de una noche por semana
Una o más veces por semana

6. ¿Has tenido alguna vez eczema o dermatitis atópica?
 - a) Si
 - b) No

CAPITULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Bieber, T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov* 21, 21–40 (2022).
2. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, Campbell LE, Zhao Y, Liao H, Northstone K, Henderson J, Alizadehfar R, Ben-Shoshan M et al.: Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127:661-667.
3. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2011;242:233-46
4. Chieosilapatham, P., Kiatsurayanon, C., Umehara, Y., Trujillo-Paez, J. V., Peng, G., Yue, H., ... & Niyonsaba, F. (2021). Keratinocytes: Innate immune cells in atopic dermatitis. *Clinical & Experimental Immunology*, 204(3), 296-309.
5. Coates M, Blanchard S, MacLeod AS. Innate antimicrobial immunity in the skin: a protective barrier against bacteria, viruses, and fungi. *PLOS Pathog* 2018; 14:e1007353.
6. Dharmage, S. C., Lowe, A. J., Matheson, M. C., Burgess, J. A., Allen, K. J., & Abramson, M. J. (2014). Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*, 69(1), 17-27.
7. Wollenberg, A., Christen-Zäch, S., Taieb, A., Paul, C., Thyssen, J. P., de Bruin-Weller, M., Vestergaard, C., Seneschal, J., Werfel, T. (2020). ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(12), 2717–2744.
8. Kurki, M., Sinikumpu, S. P., Kiviniemi, E., Jokelainen, J., & Huilaja, L. (2023). Validation of Diagnoses of Atopic Dermatitis in Hospital Registries: A Cross-sectional Database Study from Finland. *Acta Dermato-Venereologica*, 103(8), 2–3. <https://doi.org/10.2340/actadv.v103.7266>

9. williams, h. c., jburney, p. g., hay, r. j., archer, c. b., shiple, m. j., ahunter, j. j., bingham, e. a., finlay, a. y., pembroke, a. c., cgraham-brown, r. a., atherton, d. a., lewis-jones, m. s., holden, c. a., harper, j. i., champion, r. h., poyner, t. f., launer, j., & david, t. j. (1994). The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, 131(3), 383–396. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1994.tb08530.x>
10. Nutten, S. (2015). Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Annals of nutrition and metabolism*, 66(Suppl. 1), 8-16.
11. Furue M, Chiba T, Tsuji G et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int* 2017; 66:398–403.
12. Hu, Y., Liu, S., Liu, P., Mu, Z., & Zhang, J. (2020). Clinical relevance of eosinophils, basophils, serum total IgE level, allergen-specific IgE, and clinical features in atopic dermatitis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34(6), e23214.
13. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813–824.
14. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832–836.
15. Kaufman BP, Guttman-Yassky E, Alexis AF. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups-variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment. *Exp Dermatol*. 2018;27:340–57.
16. Kuo, I.-H., Yoshida, T., De Benedetto, A., & Beck, L. A. (2013). The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131(2), 266–278.

17. Lee KH, Cho KA, Kim JY et al. Filaggrin knockdown and Toll-like receptor 3 (TLR3) stimulation enhanced the production of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) from epidermal layers. *Exp Dermatol* 2011; 20:149–51.
18. Morgan, T. K., Hanifin, J., Mahmood, M., Larson, B., Baig-Lewis, S., Long, T., Lim, J. Y., Berlin, M., & Weese, K. (2015). Atopic Dermatitis Is Associated With Cervical High Risk Human Papillomavirus Infection. *Journal of lower genital tract disease*, 19(4), 345–349. <https://doi.org/10.1097/LGT.000000000000147>
19. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A, ISAAC Phase Three Study Group. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41:73–85.
20. Bylund, S., Von Kobyletzki, L. B., Svalstedt, M., & Svensson, Å. (2020). Prevalence and incidence of atopic dermatitis: A systematic review. *Acta Dermato-Venereologica*, 100(100-year theme Atopic dermatitis), 320–329. <https://doi.org/10.2340/00015555-3510>
21. Nguyen, A. V., & Soulika, A. M. (2019). The dynamics of the skin's immune system. *International journal of molecular sciences*, 20(8), 1811.
22. Novak, N., & Leung, D. Y. (2011). Advances in atopic dermatitis. *Current Opinion in Immunology*, 23(6), 778–783.
23. O'Regan GM, Irvine AD: The role of filaggrin in the atopic diathesis. *Clin Exp Allergy* 2010, 40:965-972.
24. Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler SF. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest* 2019; 129:1441–51.
25. Shaker M: New insights into the allergic march. *Curr Opin Pediatr* 2014;26:516-520.
26. Spergel, J. M., & Paller, A. S. (2003). Atopic dermatitis and the atopic march. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 112(6), S118-S127.

27. Yew YW, Thyssen JP, Silverberg JI. A systematic review and meta-analysis of the regional and age-related differences in atopic dermatitis clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Feb;80(2):390-401.

CAPITULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Dra. Martha Patricia Estrella Saucedo

Candidata para el Grado de Sub-Especialista en Alergia e Inmunología Clínica

Tesis: **“PREVALENCIA DE DERMATITIS ATÓPICA EN PACIENTES
CON NEOPLASIA INTAREPITELIAL CERVICAL POR VPH”**

Campo de estudio: Ciencias de la salud

Áreas de interés:

Dermatitis atópica, infección por virus de papiloma humano, cáncer cervicouterino

Datos personales: Originaria de Monterrey, Nuevo León, hija de Martha Elva Saucedo Saldaña y Miguel Esteban Estrella Garza.

Educación: Egresada de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Médico Cirujano y Partero, generación 2012 - 2018.

Formación en Pediatría: 3 años en Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, 2020-2023.