

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA
MEDICINA Y CIRUGÍA

*Tesis para optar por el grado académico de
Licenciatura en Medicina y Cirugía*

**RESPUESTA INMUNOLÓGICA Y LOS
FACTORES GENÉTICOS
RELACIONADOS CON LA MARCHA
ATÓPICA EN PACIENTES CON
DERMATITIS ATÓPICA, REVISIÓN
SISTEMÁTICA, COSTA RICA, 2023.**

Tutora

YAZLIN ALVARADO RODRÍGUEZ

LINDA HILLARY MADRIGAL ROJAS

Octubre, 2024

TABLA DE CONTENIDO

<i>TABLA DE CONTENIDO</i>	2
<i>ÍNDICE DE TABLAS</i>	6
<i>ÍNDICE DE FIGURAS</i>	7
<i>DEDICATORIA</i>	8
<i>AGRADECIMIENTO</i>	9
<i>RESUMEN</i>	11
<i>ABSTRACT</i>	12
<i>CAPÍTULO I :EL PROBLEMA DE INVESTIGACIoN</i>	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	12
1.1.1 Antecedentes del problema.	12
1.1.2 Delimitación del problema.	12
1.1.3 Justificación.	12
1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN	14
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.	15
1.3.1. Objetivo general.	15
1.3.2. Objetivos específicos.....	15
1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES.....	16
1.4.1 Alcances de la investigación.	16
1.4.2. Limitaciones de la investigación.	16
<i>CAPÍTULO II:MARCO TEÓRICO</i>	12
2.1 EL CONTEXTO TEÓRICO CONCEPTUAL.....	21
2.1.1 Barrera cutánea normal.....	21
2.1.1 Filagrina (FLG).....	21
2.1.2 Barrera cutánea en la Dermatitis atópica.	22
2.2CONTEXTO HISTÓRICO.	23
2.2.1 Historia de la dermatitis atópica.	23
2.3 GENERALIDADES DE LA DERMATITIS ATÓPICA.....	23
2.3.1 Definición de la dermatitis atópica.	23
2.3.2 Epidemiología.	24
2.3.3 Etiología.....	24

2.3.4 Fisiopatología.....	25
2.3.5 Factores de riesgo.....	27
2.3.6 Marcha atópica.....	29
2.3.7 Manifestaciones clínicas.....	30
2.3.8 Diagnóstico.....	31
2.3.9. Tratamiento.....	31
<i>CAPITULO III: MARCO METODOLÓGICO</i>	21
3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN	22
3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN	22
3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO	22
3.3.1 Fuentes de información primaria y secundaria.....	25
3.3.2 Población.....	25
3.3.3 Muestra.....	25
3.3.4 Criterios de inclusión y exclusión.....	26
<i>Tabla N°1</i>	26
<i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	26
3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	27
<i>Tabla N°2</i>	27
<i>Términos de Búsqueda</i>	27
3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	28
3.6 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	29
3.6.1 Estrategia de búsqueda.....	29
<i>Tabla N°3</i>	30
<i>Estrategia de búsqueda en la base de datos Pubmed National Institutes of Health (NIH)</i>	30
<i>Tabla N°4</i>	31
<i>Estrategia de búsqueda en la base de datos Google académico (Google scholar)</i>	31
<i>Tabla N°5</i>	32
<i>Estrategia de búsqueda en la base de datos Scielo</i>	32
<i>Tabla N°6</i>	33
<i>Estrategia de búsqueda en la base de datos Nature</i>	33
<i>Tabla N°7</i>	34
<i>Estrategia de búsqueda en la base de datos Science Direct</i>	34

<i>Figura 1</i>	35
<i>Flujograma según metodología PRISMA sobre la búsqueda y selección de artículos</i>	35
3.7 ORGANIZACION DE LOS DATOS.....	36
<i>Figura 2</i>	37
<i>Total de registros extraídos de cada buscador luego de dos cribados y numero de estudios elegidos para la revisión final</i>	37
3.8 ANÁLISIS DE DATOS.....	38
<i>CAPITULO IV: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS</i>	39
4.1 RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN.....	40
4.1.1 Generalidades sobre los estudios seleccionados.....	40
<i>Tabla N°8. Cantidad de participantes</i>	41
4.1.2 Estudios incluidos en la investigación.....	41
<i>Tabla N°9</i>	42
<i>Características de las investigaciones que valoran la correlación entre variables del año 2013</i>	
<i>Tabla N°10</i>	43
<i>Características de las investigaciones que valoran la correlación entre variables del año 2014</i>	
<i>Tabla N°11</i>	46
<i>Características de las investigaciones que valoran la correlación entre variables del año 2016</i>	
.....	46
<i>Tabla N°12</i>	48
<i>Tabla N°13</i>	49
<i>Tabla N°14</i>	52
<i>Características de las investigaciones que valoran la correlación entre variables del año 2020</i>	
.....	52
<i>Tabla N°15</i>	55
<i>Tabla N°16</i>	57
<i>CAPITULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS</i>	61
5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS.....	62
<i>CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</i>	68
6.1 CONCLUSIONES.....	69
6.1.1 Conclusiones.....	69

6.2 RECOMENDACIONES.....	71
6.2.1 Recomendaciones.....	71
<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	72
Bibliografías.....	73
<i>GLOSARIO Y ABREVIATURAS</i>	79
Glosario y abreviaturas.....	80
<i>ANEXOS</i>	81
Anexo 1 . Carta del Tutor	82
Anexo 2 . Carta del Lector.....	83
Anexo 3. Declaración jurada.....	84
Anexo 4 . Carta de autorización.....	85
Anexo 6. Tabla “Estrategia de búsqueda ” en Excel, con los primeros artículos seleccionados para la investigación.....	87
Anexo 7. Tabla “Todos” en Excel, con los artículos seleccionados para la investigación luego de los primeros tres filtros.....	90
Anexo 8. Tabla “Extracción” en Excel, con la información extraída de cada artículo seleccionado.....	91

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla N°1. Criterios de inclusión y exclusión.....</i>	26
<i>Tabla N°2. Términos de Búsqueda.....</i>	27
<i>Tabla N°3. Estrategia de búsqueda en la base de datos Pubmed National Institutes of Health (NIH).....</i>	30
Tabla N°4. Estrategia de búsqueda en la base de datos Google académico (Google scholar)..	31
Tabla N°5. Estrategia de búsqueda en la base de datos Scielo.....	32
Tabla N°6. Estrategia de búsqueda en la base de datos Scielo.....	33
Tabla N°7. Estrategia de búsqueda en la base de datos Science Direct.....	34
<i>Tabla N°8. Cantidad de participantes</i>	41
Tabla N°9. Características de las investigaciones que valoran la correlación entre variables del año 2013	42
Tabla N°10. Características de las investigaciones que valoran la correlación entre variables del año 2014.....	43
<i>Tabla N°11. Características de las investigaciones que valoran la correlación entre variables del año 2016.</i>	46
Tabla N°12. Características de las investigaciones que valoran la correlación entre variables del año 2018.....	48
Tabla N°13. Características de las investigaciones que valoran la correlación entre variables del año 2019.....	49
<i>Tabla N°14. Características de las investigaciones que valoran la correlación entre variables del año 2020.</i>	52
Tabla N°15. Características de las investigaciones que valoran la correlación entre variables del año 2019.....	55
Tabla N°16. Características de las investigaciones que valoran la correlación entre variables del año 2023.....	57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 :Flujograma según metodología PRISMA sobre la búsqueda y selección de artículos.	35
Figura 2.Total de registros extraídos de cada buscador luego de dos cribados y numero de estudios elegidos para la revisión final.	37

DEDICATORIA

Agradezco a Dios por haberme otorgado innumerables bendiciones y por permitirme alcanzar este punto en mi carrera. Que el presente trabajo sea un testimonio de mi gratitud y fe en su amoroso cuidado en mi vida.

A mis padres Guiselle Rojas Fernández y Rolando Madrigal Arias, les doy gracias por brindarme las herramientas necesarias para cumplir mi sueño.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, agradezco a Dios por haberme permitido llegar hasta aquí, por ser mi guía constante y mi respaldo a lo largo de estos años. Sin su gracia, su apoyo y su fuerza, este logro no podría haber sido posible.

A mis amados padres, tan especiales, pacientes y amorosos, les agradezco por hacer posible todo lo que he conseguido. Por ser siempre mi soporte, no solo emocional, sino también material y económico para que pudiera concentrarme en los estudios. Ellos son los que con su cariño me han impulsado siempre a perseguir mis metas y me han brindado su acompañamiento incondicional para poder cumplir todos mis objetivos personales y académicos.

A mis hermanos Lisy y Rolito, gracias por acompañarme en este camino tan difícil y por ser mi soporte desde principio hasta final. Aprecio enormemente el escucharme cada vez que los necesitaba y darme siempre la fuerza necesaria para continuar. Cada lágrima derramada en su momento ha valido completamente la pena.

A mi amada pareja, gracias por tus sacrificios y por creer en mí. Agradezco el tiempo que has sacrificado en muchas ocasiones. Eres una fuente constante de inspiración. Gracias por enseñarme que la perseverancia es crucial y que todo proyecto debe completarse, sin importar las dificultades. Tenerte a mi lado es el mejor apoyo que un investigador puede tener. Gracias por ser mi 11:11 y mi DL.

A mi tutora le agradezco muy profundamente por su dedicación y su gran paciencia. Gracias por su orientación, sus consejos; los llevaré grabados para siempre en la memoria como futura médica ,gracias por tu acompañamiento y amor .

Quiero dedicar unas palabras de profundo agradecimiento a una de las personas que más me ha inspirado en la vida: mi querido abuelo. Aunque no esté físicamente presente para ver el fruto de este esfuerzo, su amor, sabiduría y valores han sido fundamentales para llegar hasta aquí.

Abuelo, tus enseñanzas y el ejemplo de perseverancia que me diste desde temprana edad son los pilares que han sustentado mi camino. A lo largo de los años, tu apoyo incondicional y tu presencia tranquila me ofrecieron siempre una guía y fuerza invaluable. Gracias por haberme inculcado la importancia de la educación, la dedicación y la pasión por el conocimiento.

Aunque nuestras conversaciones sobre anatomía a veces te causaban un poco de miedo, nunca dejaste de escucharme con paciencia y curiosidad. Me preguntabas con tanto interés cómo me iba, y ese gesto, tan simple pero tan lleno de cariño, me daba fuerzas para seguir adelante. Gracias por confiar en mí, por estar siempre dispuesto a escuchar mis historias y por tu inquebrantable apoyo. Hoy, aunque no pueda compartir contigo este logro, sé que de alguna manera tu espíritu sigue acompañándome.

Este trabajo es, en gran parte, un homenaje a ti. Te llevo en el corazón y en cada paso de este viaje que, aunque solitario, me ha dado la oportunidad de recordar cuán afortunado fui al tenerte como abuelo.

Con todo mi amor y gratitud, este logro también es tuyo Papá Mino.

RESUMEN

La dermatitis atópica es una patología crónica de la piel, la cual es caracterizada por eccema e inflamación. Estudios realizados en poblaciones con dermatitis atópica demuestran la relación con la marcha atópica. Esta conexión se debe a la predisposición genética y la respuesta inmunológica alterada que caracterizan a las personas que padecen esa enfermedad. Comprender el comportamiento de estas patologías es trascendental para desarrollar tratamientos efectivos y abordajes personalizados para cada paciente. (Venter et al., 2021)

Objetivo: Determinar la relación entre la respuesta inmunológica y factores genéticos con respecto a la marcha atópica en pacientes con dermatitis atópica **Materiales y métodos:** Se llevó a cabo una revisión sistemática de literatura bajo la metodología PRISMA, analizando cuatro variables: síntomas y signos, respuesta inmunológica, factores genéticos y marcha atópica. Se incluyen un total de 14 investigaciones en el análisis. **Resultados:** aunque los estudios sugieren una conexión entre los factores genéticos y la respuesta inmunológica en pacientes con dermatitis atópica, actualmente no hay evidencia directa que demuestre una relación entre la dermatitis atópica y la progresión de la marcha atópica. **Conclusiones:** La relación entre la respuesta inmunológica y los factores genéticos en la dermatitis atópica es significativa. Evidencia no contundente de la relación de la DA y la MA.

Palabras clave: Dermatitis atópica , FLG, factores genéticos, respuesta inmune, atopia.

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a chronic skin pathology, which is characterized by eczema and inflammation. Studies carried out in populations with atopic dermatitis demonstrate the relationship with the atopic march. This connection is due to the genetic predisposition and altered immune response that characterize people who suffer from this disease. Understanding the behavior of these pathologies is essential to develop effective treatments and personalized approaches for each patient. (Venter et al., 2021) **Objective:** Determine the relationship between the immune response and genetic factors with respect to atopic march in patients with atopic dermatitis **Materials and methods:** A systematic literature review was carried out under the PRISMA methodology, analyzing four variables: symptoms and signs, immunological response, genetic factors and atopic march. A total of 14 investigations are included in the analysis. **Results:** Although studies suggest a connection between genetic factors and immune response in patients with atopic dermatitis, there is currently no direct evidence demonstrating a relationship between atopic dermatitis and atopic march progression. **Conclusions:** The relationship between the immune response and genetic factors in atopic dermatitis is significant.

Keywords: Atopic dermatitis, FLG, genetic factors, immune response.

CAPÍTULO I :EL PROBLEMA DE INVESTIGACION

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1.1 Antecedentes del problema.

En esta sección se plantean los antecedentes de la dermatitis atópica tanto a nivel internacional como nacional, además se mencionan las acciones más relevantes acerca de este tema como su prevalencia y su impacto a nivel de los pacientes.

Antecedentes Internacionales.

La dermatitis atópica es una patología inflamatoria crónica en la piel, recidivante y de etiología multifactorial. Es conocida por sus lesiones morfológicas y sus característica distribución específica. Es un entidad que ha presentado un aumento en la prevalencia en los últimos años. Es descrita en 1808 como una enfermedad de tipo prurigo que inicia en la etapa de la infancia o la adolescencia, además que se lograba caracterizar con lesiones en etapas etarias definidas. Sin embargo , en la actualidad es de conocimiento que a pesar de ser una enfermedad que se presenta en los primeros años de vida también tiene una alta prevalencia en la edad adulta (Ricardo Alonso et al.,2018).

La federación World Allergy Organization (WAO) menciona que la DA es mediada por IgE, ya que se reporta que el 80% de los casos cuenta con niveles elevados de IgE; sin embargo, hay otro de un 16% a un 25% que cursa con cifras bajas de IgE y no se asocia a enfermedades alérgicas (Alonso et al., 2019).

La fisiopatología es bien estudiada y, según las investigaciones, se mencionan en muchos estudios algunas de las posibles causas, como son la interacción entre la disfunción de la barrera cutánea y las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. También es necesario recalcar el

papel que sufre la dermatitis atópica y su relación con el desarrollo de comorbilidades atópicas y la prevención de la progresión de la marcha atópica (Gomes et al., 2021).

La prevalencia incrementa continuamente a nivel mundial tanto en la población infantil como en la adulta, alcanzando el 5% al 20% y el 2% al 10%, respectivamente, además de una de las prevalencias más altas de enfermedades dermatológicas inflamatorias. Una revisión sobre esta patología en países tropicales descubre que la prevalencia es mayor en comparación con otras regiones, lo que sugiere que algunos factores genéticos y ambientales promueven el desarrollo de dicha patología. Sin embargo, el mismo estudio encontró discordancias en la prevalencia del 1% al 15%, incluso en la misma población, posiblemente explicadas por la falta de unanimidad en los criterios de diagnóstico (Sanchez et al., 2021).

La incidencia aumenta constantemente en países con un mayor grado de urbanización y economía; por lo tanto, esta transformación epidemiológica hace que sea una de las enfermedades de la piel más comunes en la infancia, ya que se desarrolla en el 50-60% de los casos durante el primer año de vida, y el 90% de los pacientes hasta los cinco años (Sroka-Tomaszewska & Trzeciak, 2021).

La sintomatología del paciente es florida, sin embargo, el cardinal inherente es la picazón persistente de la piel, que interfiere con la actividad diaria, causando trastornos del sueño y una disminución significativa en la calidad de vida. Las personas que sufren esta patología surgen como un problema social al aumentar los costos indirectos, como las visitas al médico, el ausentismo laboral y escolar, y la evitación de interacciones sociales (Sroka-Tomaszewska & Trzeciak, 2021).

La vida de los pacientes se va afectando con el pasar del tiempo y el deterioro en sus vida es notable, ya que representan una carga no solo familiar, sino también una carga socioeconómica importante con un costo anual medio por paciente de 15.000 euros (Bieber, 2022).

Antecedentes Nacionales.

La dermatitis atópica (DA) está aumentando su prevalencia día con día, convirtiéndose en una de las enfermedades alérgicas con alteraciones en la barrera cutánea y respuesta inmunitaria más común. Puesto que es una enfermedad complicada, en la actualidad se reconoce que existe una compleja interacción entre los genes de susceptibilidad, factores inmunológicos y ambientales (Sandì, 2018).

Los estudios han logrado demostrar la gran heredabilidad y fenotipos heterogéneos relacionados con esta enfermedad, demostrando que es una patología que involucra los componentes genéticos en gran manera. El aumento de casos de la dermatitis atópica está relacionado con los países desarrollados como Europa occidental, y mucho menor en los países especializados en agricultura, incluidos China, Europa del Este, África rural y Asia central (Sandí, 2018).

La industrialización aumenta con el paso de los años y de la mano se observa un incremento en la preponderancia de la dermatitis atópica, relacionándose así de manera directa con este padecimiento y demostrando de manera contundente el aumento en las últimas décadas. Debido a su inclinación por las zonas de desarrollo, es una enfermedad que presenta predilección por la etnia blanca y aquellos que habitan en entornos urbanos, siendo la prevalencia menor en zonas rurales, afectando a un quinto de la población del primer mundo (Garita et al., 2020).

Las enfermedades atópicas suelen preceder a otros trastornos atópicos, ya que un 50% a 80% de las personas con DA desarrollan asma o rinitis alérgica posteriormente. También se menciona

la gran relación con los antecedentes familiares, ya que aproximadamente el 70% de los pacientes tiene familiares con alguna de las afecciones mencionadas anteriormente (Garita et al., 2020).

Las alergias afectan a la población y al ser padecimientos crónicos afectan la calidad de vida de las personas que la sufren. Sin embargo, no es una enfermedad reciente, ya que desde el siglo XIX, John Bostock describe la fiebre del heno (rinoconjuntivitis alérgica). (Oscar Calderon Trejos, 2020). Las repercusiones de la enfermedad alérgica son una de las causas más comunes de consulta a nivel mundial y que presenta mayor gasto de recursos tanto en el diagnóstico como en el proceso de atención y curación de los individuos con este tipo de enfermedad. Dado el aumento progresivo de la prevalencia de las alergias en el mundo, una hipótesis que podría explicar este fenómeno podría ser la teoría de la higiene (Oscar Calderon Trejos, 2020).

Las investigaciones consideran que es una enfermedad de la infancia temprana, con una prevalencia de 15% al 25 % en niños, pero la evidencia más reciente muestra que es muy frecuente en adultos, con tasas que van del 1% al 10%. La base de datos Global Burden of Diseases, estima que la DA se presenta en al menos 230 millones de personas en todo el mundo. A pesar de esto, sigue siendo una enfermedad subdiagnosticada, que al llegar a la edad adulta es de difícil manejo. (Zarate & Brown, 2021).

1.1.2 Delimitación del problema.

En la presente investigación se realizara una revisión sistemática de la literatura disponible sobre la relación entre la respuesta inmunológica y los factores genéticos con respecto a la marcha atópica en pacientes con dermatitis atópica. Se tomaran en cuenta referencias publicadas en 2023 y el 2023 sin limitación geográfica.

1.1.3 Justificación.

La dermatitis atópica, conocida por sus siglas D.A., es una enfermedad inflamatoria crónica de fisiopatología compleja, en la que intervienen factores genéticos, inmunitarios, de barrera y ambientales. Si bien es cierto, no es una enfermedad tan comentada; es un hecho que a nivel mundial ha aumentado tanto su incidencia como prevalencia; por lo tanto, ofrecer información concreta sobre la dermatitis atópica a estudiantes y profesionales en el área de la salud con el fin de incrementar el nivel de información en todos aquellos que tengan interés por ampliar conocimiento sobre el tema es de suma relevancia.

La naturaleza en Costa Rica es abundante, sin embargo, esto favorece a las enfermedades atópicas por sus factores externos como polen, polvo, ceniza y humedad, ya que estos aumentan los factores de riesgo a los costarricenses para padecer esta patología, por lo tanto, es importante educar a la población costarricense acerca de esta enfermedad y así proporcionar una herramienta de respaldo incrementando el nivel de información a nivel país y así fomentar el apoyo familiar, en la comunidad y en la nación(Rodríguez ,2015).

Los pacientes enfermos sufren un impacto en la calidad de vida importante; por lo tanto, es necesario investigar y analizar la manera en que se pueda contribuir a la carrera de medicina,

promoviendo información en el primer nivel de atención, ya que es aquí en donde ocurre el primer contacto con el paciente con dermatitis atópica, esto con el fin de lograr un mejor abordaje, diagnósticos tempranos y tratamientos más adecuados en Costa Rica, logrando una visión actualizada sobre la dermatitis atópica y su comportamiento en el paciente.

1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN

La pregunta de investigación que motiva la realización de la presente tesis es:

¿Hay relación entre la respuesta inmunológica y los factores genéticos con la marcha atópica en pacientes con dermatitis atópica?

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.

1.3.1. Objetivo general.

Determinar la relación entre la respuesta inmunológica y factores genéticos con respecto a la marcha atópica en pacientes con dermatitis atópica, mediante una revisión sistemática, Costa Rica, 2013 al 2023.

1.3.2. Objetivos específicos.

1. Caracterizar los síntomas y signos de los pacientes con dermatitis atópica mediante una revisión sistemática.
2. Analizar los factores inmunológicos en pacientes con dermatitis atópica mediante una revisión sistemática.
3. Identificar los factores genéticos en pacientes con dermatitis atópica mediante una revisión sistemática.
4. Describir la marcha atópica, mediante una revisión sistemática.

1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES.

1.4.1 Alcances de la investigación.

Entre los descubrimientos de la presente revisión encontramos la relación de los factores hereditarios en la dermatitis atópica. Además de una tendencia a la regresión de síntomas en niños menores de 2 años.

1.4.2. Limitaciones de la investigación.

Entre las limitaciones identificadas en la presente investigación, radica en que, si bien la dermatitis atópica existe desde hace mucho tiempo, la relación de los factores inmunológicos y genéticos es un tema relativamente reciente, por lo que aún hay escasez de información o información repetida.

En algunos casos no se utilizaba la dermatitis atópica como variable principal, esto con el fin de determinar otros aspectos.

Se observó que en algunos estudios los pacientes con dermatitis atópica estaban sensibilizados o tratados con fármacos previamente, por lo que los resultados estaban alterados.

Por último, durante la búsqueda de estudios e investigaciones, se encontraron con que en algunos de los textos no estaba disponible, por lo que tuvieron que descartarse. De la misma manera, se hallaron estudios que abordaban el tema del estudio pero eran realizados en animales o no cumplían los criterios.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 EL CONTEXTO TEÓRICO CONCEPTUAL.

En este apartado se realizará una recapitulación de teorías, definiciones, conceptos y dimensiones de las variables planteadas. En primer lugar, se definirá la dermatitis atópica y se expondrá sus características etiológicas, fisiopatológicas, manifestaciones clínicas, así como su diagnóstico y tratamiento. Posteriormente se abordará la marcha atópica, junto con la respuesta inmune y los factores genéticos.

2.1.1 Barrera cutánea normal.

La barrera cutánea normal es transcendental para el ser humano, ya que representa un papel de protección y prevención contra alérgenos y microbios. La epidermis está compuesta por un manto de proteínas y lípidos de 15 a 30 nm de espesor, suministrando la barrera física del cuerpo humano; esta barrera se localiza en la parte más superior de la epidermis, llamada estrato corneo (Kim & Leung, 2018).

La conificación o queratinización es el proceso mediante el cual la epidermis se regenera continuamente por medio de queratinocitos en diferenciación terminal. Este proceso inicia con la migración de los queratinocitos desde las capas basales a las superiores, finalizando con la formación de la capa cronificada (Kim & Leung, 2018).

2.1.1 Filagrina (FLG).

La filagrina, conocida por sus siglas como FGL, es una proteína la cual pertenece a la estructura del estrato corneo (SC). Está sumamente relacionada con la agregación de filamentos de queratina, además de la formación del SC. Contiene productos fundamentales para la

degradación de la piel que son necesarios para una buena hidratación, un correcto equilibrio del pH, además de mantener la correcta integridad de la barrera epidérmica (Zarate & Brown, 2021).

Las mutaciones relacionadas con la pérdida de la función son las susceptibilidades genéticas más comunes en la DA; se localizan en solo 10% a 40% de los pacientes afectados; particularmente, son mutaciones homocigotas y se encuentran asociadas con un mayor riesgo de DA grave con un inicio temprano y aumento en la persistencia e infecciones de la piel. El gen de Filagrina se encuentra en el cromosoma 1q2 (Zarate & Brown, 2021).

2.1.2 Barrera cutánea en la Dermatitis atópica.

La piel suministra una excelente barrera para prevenir los patógenos y alérgenos, minimizando las agresiones físicas y químicas y controlando la pérdida normal e insensible de agua. La barrera cutánea comprende el estrato córneo (barrera aire-líquido), las uniones estrechas (barrera líquido-líquido), las células de Langerhans y las células inmunes innatas (barrera inmunológica) y el microbioma (barrera biológica) (Oscar Calderón Trejos, 2020).

La barrera cutánea deteriorada en la DA incluye anomalías en la envoltura cornificada, las laminillas lipídicas, las uniones estrechas y el microbioma cutáneo que también están presentes en la piel con DA no lesionada, lo que sugiere que los defectos de la barrera epidérmica preceden al desarrollo de las manifestaciones clínicas de la DA y, eventualmente, en otras enfermedades alérgicas relacionadas (Fernández et al.,2021).

2.2 CONTEXTO HISTÓRICO.

2.2.1 Historia de la dermatitis atópica.

El término de dermatitis atópica se menciona por primera vez por Coca y Cook en el año de 1923; ellos mencionan esta palabra con el fin de describir la tendencia a desarrollar una hipersensibilidad alérgica causada por la fiebre de heno y el asma. Sin embargo, no fue hasta 1933 que Sulzberger y Wise brindaron el nombre “Dermatitis atópica” para referirse a la patología cutánea eccematosa recurrente, asociada en pacientes con familiares con enfermedad atópica (Sewon Kang et al., 2019).

2.3 GENERALIDADES DE LA DERMATITIS ATÓPICA.

2.3.1 Definición de la dermatitis atópica.

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, que suele tener un curso recidivante, que además se identifica por lesiones de morfología y distribución específica según la edad, combinada con piel seca y prurito intenso, asociada frecuentemente a sintomatología respiratoria de origen alérgico (Ricardo Alonso et al., 2018).

Es un trastorno que tiene prevalencia en la edad adulta. Sin embargo, generalmente va a debutar y a ser más frecuente en la infancia. A medida que aumenta la edad, la incidencia decrece considerablemente y concomitantemente, una reducción de la gravedad de la patología durante la adolescencia (Ricardo Alonso et al., 2018).

2.3.2 Epidemiología.

La dermatitis atópica se impone como la patología de piel más frecuente. Con respecto a la región occidental, se presenta hasta en un 15 % de la población pediátrica, siendo más prevalente en niñas que en niños y con un rango de edad de presentación entre el primer y quinto año de vida, mientras que en adultos se estima en un 10% del total la población (Vargas et al., 2020).

Esta afección es más frecuente en países industrializados , siendo hasta tres veces ,más diagnosticadas en países subdesarrollados. De esta manera, la prevalencia es más alta en los países, como los de Europa occidental, y menor en los países especializados en agricultura, incluidos China, Europa del Este, África rural y Asica central (Sandi,2018).

Es una alteración patológica que no se asocia a mortalidad, aunque, no obstante, tiene implicaciones importantes en la calidad de vida de las personas que lo padecen como en su entorno laboral, social y económico. Alrededor de un 50% de los pacientes afectados por DA desarrollan asma y alergias nasales como la rinitis. Sin embargo, las características de cada paciente juegan un papel importante (Vargas et al.,2020)

2.3.3 Etiología.

La etiología de la dermatitis atópica no es totalmente conocida y se menciona que es multifactorial. Sin embargo, una de las probables causas es la disfunción de la barrera cutánea. Este es el componente patogénico mayor, unido a la interacción de factores genéticos, inmunológicos y medioambientales; además, se mencionan otros mecanismos como los alérgicos, infecciosos, neurovegetativos y psicológicos (Alonso et al., 2019).

El factor predisponente más importante es la pérdida de función de la proteína de la barrera epidérmica, debido a la mutación del gen de la filagrina, localizado en el cromosoma 1q2. Esta

mutación es considerada como el evento primario en el desarrollo de esta afección (Vargas et al., 2020).

2.3.4 Fisiopatología.

La fisiología de la piel es esencial, ya que el correcto funcionamiento es fundamental para el ser humano; este opera como una barrera física, química e inmunológica que protege y cuida de las agresiones externas y minimiza la pérdida de agua. Al mismo tiempo, las estructuras más importantes son el estrato córneo y las proteínas de adhesión celular (Ricardo Alonso et al., 2018).

Los pacientes que presentan alteraciones en el estrato córneo sufren consecuencias como una deficiente hidratación y un aumento de la pérdida transepidérmica de agua, elevación del pH, modificaciones en la composición lipídica, actividad aberrante de serín-proteasas y reducción de la diversidad de microbiota de la piel a favor de un aumento de la presencia de *Staphylococcus aureus* (Ricardo Alonso et al., 2018).

Los mecanismos fisiopatológicos más destacables implicados en esta patología suelen ser anomalías en la estructura y función, además de la inflamación cutánea secundaria a una alteración de la respuesta del sistema inmune a ciertos antígenos. Como resultado de este desbalance, la disfunción de barrera es el resultado de la combinación de diferentes y numerosos factores hereditarios y exógenos. La deficiencia o la alteración de la Filagrina es el resultado de mutaciones inactivantes relacionadas con el daño mecánico, la colonización de microorganismos y la alteración en la expresión de las citoquinas (Ricardo Alonso et al., 2018).

La expresión de citoquinas de las células Th2, como IL-4, IL-13, IL-17, IL-22, IL-25 o IL-31, así como los factores de riesgo, son capaces de modular de forma secundaria la expresión de

filagrina, lo que explica el hecho de que, aunque las mutaciones en este gen estén presentes en solo uno de cada tres pacientes caucásicos con la enfermedad, la alteración de la función barrera esté presente prácticamente en todos los pacientes (Ricardo Alonso et al., 2018).

Esta proteína favorece la formación del factor humectante natural (FHN), responsable de retener el agua en el estrato córneo y la formación de ácidos orgánicos transurocánico y pirrolidona-5 carboxílico, responsables de mantener el pH ácido. El déficit de FGL va a alcalinizar el pH de la piel, lo que conlleva una liberación de mediadores proinflamatorios por los queratinocitos. Esto, a su vez, va a favorecer la entrada de alérgenos a través de esta piel que tiene su barrera alterada y ya no puede ejercer su función eficazmente (Ricardo Alonso et al., 2018).

El gen de la FLG reside en el cromosoma 1q2 dentro del complejo de diferenciación epidermal, las mutaciones en este gen se han detectado en alrededor de 12% a 15% de la población general. En los pacientes con DA se encuentran con mayor frecuencia mutaciones en este gen, pero, aunque no las haya, sí se sabe que en las lesiones de dermatitis aguda de la DA hay una inflamación predominantemente Th2 en respuesta a la entrada de antígenos externos a través de la barrera cutánea alterada, y esto reduce de forma significativa la expresión de Filagrina (Ricardo Alonso et al., 2018).

En los pacientes que no cuentan con las mutaciones en la Filagrina, se estima que existiría un déficit de esta adquirido a causa de un ambiente Th2. Por consiguiente, causará mayor alteración del estrato córneo, con entrada de antígenos y mayor polarización inmune hacia Th2 (Ricardo Alonso et al., 2018).

2.3.5 Factores de riesgo.

Los factores de riesgo son componentes o conductas que presentan un mayor riesgo a una persona a presentar cierto padecimiento.

- Factor genético.

Los factores genéticos revelan la presencia de un patrón autosómico dominante con expresividad variable, presencia de antígenos de histocompatibilidad no determinados específicamente y la afectación ligada al cromosoma que codifica una variante de la subunidad beta de alta afinidad receptora en la IgE. En la actualidad existe particular interés por el cromosoma 5q31-33, el cual codifica una familia de genes de citoquinas IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 y GM-CSF que están expresados por los linfocitos Th2. Existe relación directa entre niveles elevados de IL-4 y el aumento de IgE, hiperreactividad bronquial y asma (Ricardo Alonso et al., 2018).

Actualmente, el factor de riesgo genético mejor conocido son las mutaciones en el gen de la filagrina, aunque no todos los pacientes con DA son portadores de una mutación en este gen, ni todos aquellos portadores de la mutación van a desarrollar la enfermedad, por lo que dichas mutaciones no son necesarias ni suficientes para el desarrollo de esta entidad, a pesar de ser un factor importante, pero no resulta concluyente (Ricardo Alonso et al., 2018).

- Factor Inmune.

Es necesario conocer los efectos del factor inmune, ya que ha permitido el desarrollo de diferentes objetivos terapéuticos. Los principales mecanismos de la respuesta inmune en la dermatitis atópica son las células T. Dependiendo si se trata de lesiones agudas o crónicas, el perfil de linfocitos T helper (Th) y citoquinas involucrados variará. La activación del eje Th2 es

la vía más importante y es transversal a todos los tipos de DA, así como en otras enfermedades atópicas (Arellano et al., 2023).

Las principales interleuquinas de esta vía son las IL-4, IL-5 y la IL13. La IL-4 reduce la expresión de genes que forman parte del complejo de diferenciación epidérmica y tiene un rol tanto en lesiones agudas como crónicas. La IL-31 también es producida por las células Th2 y tendría un rol importante en la génesis del prurito; además produce alargamiento y ramificación de fibras nerviosas. Otros ejes que se activan en la DA son el Th1 en lesiones crónicas, y tanto en lesiones agudas como crónicas los ejes Th17 y Th22 (Arellano et al., 2023).

- Factor ambiental.

La dermatitis atópica cursa con un gran incremento de la prevalencia, pero no puede ser únicamente explicada por una deriva genética, lo que apoya una fuerte influencia del medio ambiente, como lo demuestran los estudios de migración de población. Algunos de los factores medioambientales involucrados son marcadores indirectos de urbanización y de buen estatus socioeconómico (Ricardo Alonso et al., 2018).

- Factor alérgico.

Los antecedentes patológicos personales y familiares de atopia están relacionados en el 50-70% de los casos, además de la elevación de la IgE en el 80% de los casos, así como de la exacerbación con alergenios ambientales (aéreo alergenios), sustancias irritantes y alimentos (Ricardo Alonso et al., 2018).

- Factor psicógeno o emocional.

Los factores tanto psicógenos como emocionales se relacionan con una personalidad característica, también llamada "personalidad atópica", dada por labilidad emocional, ansiedad, hiperactividad, hostilidad, agresividad reprimida, irritabilidad y trastornos del sueño. Los niños con esta patología se caracterizan por ser muy dinámicos e inteligentes; sin embargo, en ocasiones el cuadro se exagera con acontecimientos emocionales decisivos para el niño, tales como el nacimiento de un hermano, la supresión de la lactancia, el ingreso a la escuela, los parciales escolares, problemas familiares y otros (Ricardo Alonso et al., 2018).

- Factor infeccioso.

Los microorganismos como virus, hongos y primordialmente bacterias complican la evolución de la enfermedad. El *Staphylococcus aureus* es uno de los patógenos más implicados, que produce distintos tipos de exotoxinas que incitan hipersensibilidad tipo I mediada por IgE y ejercen como super antígenos que estimulan al complejo mayor de histocompatibilidad clase II, a los macrófagos epidérmicos y a las células de Langerhans para producir IL-1, TNF (Factor de Necrosis tumoral) e IL-2. Se ha detectado además IgE contra *Staphylococcus aureus* en el 75% y contra el *Pitirosporium Ovale* del 15-65 % (Ricardo Alonso et al., 2018).

2.3.6 Marcha atópica.

La marcha atópica hace alusión a la historia natural de las manifestaciones alérgicas. Se conoce por un efecto en cadena o camino de progresión de signos clínicos de enfermedad esa atópicas. Normalmente, la dermatitis atópica precede al desarrollo de otras atopias, como la rinitis, alergias, asma y alergias alimentarias; a esta secuencia de enfermedades se le llama marcha atópica, marcha alérgica o triada atópica. Lo que sugiere que las manifestaciones cutáneas son la puerta de entrada en el progreso de otras atopias (Da Silva et al., 2022).

2.3.7 Manifestaciones clínicas.

La dermatitis atópica cursa con presentación clínica que varía con la edad, cuáles son: lactancia, infancia, adolescencia o adultez. Es importante recordar que ninguna etapa es obligatoria, por lo que la enfermedad puede iniciar, remitir o sanar en cualquiera de ellas. Tampoco presenta una lesión cutánea patognomónica de la enfermedad; las lesiones pueden variar según la fase del eccema, distribución o edad del paciente. La dermatitis atópica es una enfermedad que se caracteriza por exacerbaciones y remisiones, con una evolución clínica generalmente de más de 6 semanas (Montiel et al., 2020).

Primer año de vida:

El lactante se distingue por mostrar lesiones inflamatorias exudativas y placas costrosas, resultado del rascado en cara, cuello, superficies extensoras e ingle. Esta fase inicia entre los 2 a 6 meses y puede durar hasta los 2 a 3 años. Es más probable que se empiecen a expresar afecciones en la piel atribuidas a DA (Montiel et al., 2020).

Infancia y adolescencia

En esta etapa se distingue por presentar dermatitis en zonas de flexión, principalmente fosas poplíteas y antecubital. En muchas ocasiones se puede presentar remisión espontánea, pero aproximadamente en un 50% puede volver en la vida adulta (con un patrón de lesiones similar presentadas en la infancia). Frecuentemente, pueden manifestar eccema de la mano o liquen simple crónico. Estas manifestaciones locales, hacen sospechar de DA: por los antecedentes personales o familiares, presencia de estigmas cutáneos de la enfermedad, como palidez peribucal, línea de Dennie Morgan, intensificación de las líneas en la piel de las palmas o

plantas, xerosis y mayor incidencia de infecciones (predominantemente *S. Aureus*) (Montiel et al., 2020).

Aduldez:

En esta etapa las lesiones suelen ser más focalizadas y cronificar, formándose pliegues y placas secas liquidificadas. Las lesiones epiteliales se pueden catalogar según el curso evolutivo.

2.3.8 Diagnóstico.

La prueba diagnóstica específica o patognomónica para la dermatitis atópica no existe, por lo que su diagnóstico se hace clínicamente basado en antecedentes, topografía, morfología, síntomas y evolución de la dermatosis. Los criterios diagnósticos más utilizados, con fines de investigación, son los de Hanifin y Rajka (Rivas-Calderón et al., 2020).

Las biopsias ayudan a realizar el diagnóstico diferencial con padecimientos comunes, los cuales incluyen escabiosis, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, inmunodeficiencias primarias, psoriasis, ictiosis, linfoma, dermatomiositis y deficiencias nutricionales (Zarate & Brown, 2021).

2.3.9. Tratamiento.

El tratamiento de la dermatitis atópica tiene como meta disminuir la inflamación y mantener la función de barrera de la piel, además de aliviar el prurito y evitar las infecciones ocasionadas por la degradación del estrato córneo. Es importante mencionar las medidas generales, así como la educación al paciente; sin embargo, hay tratamiento farmacológico, como tratamiento tópico

y sistémico, además de otras terapias implementadas, como fototerapia y terapias biológicas (Armario Hita et al., 2021).

CAPITULO III: MARCO METODOLÓGICO

3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN

El enfoque de la investigación es de tipo cualitativo, debido a que se trata de una revisión sistemática que presenta los resultados de los estudios seleccionados de manera descriptiva, sin el empleo de un análisis estadístico. Además, se aplican métodos sistemáticos siguiendo las recomendaciones establecidas en la declaración PRISMA para identificar, seleccionar y valorar críticamente la investigación relevante y recoger y sintetizar la información de los estudios seleccionados.

3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación corresponde a una revisión sistemática para la cual se utilizará la metodología PRISMA.

3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO

La unidad de análisis del presente trabajo corresponde a la selección y análisis de artículos seleccionados mediante la búsqueda sistemática en las diversas bases de datos, los cuales cumplen los criterios de elegibilidad para poder llevar a cabo el estudio y desarrollo de la actual investigación.

Las primeras páginas de la base de datos se estructurarán según los diversos motores de búsqueda científica utilizados. Cada sección contendrá una tabla organizativa para sus

respectivas consultas (anexos). Se aplicarán filtros automáticos para extraer el número total de registros a revisar.

En la primera etapa de búsqueda consiste en utilizar las palabras clave seleccionadas con criterios de exclusión específicos. A esto se le aplicará un filtrado automático de cada base de datos, organizando los estudios por año de publicación, especie, tipo de estudio, idioma y acceso al texto completo.

El segundo filtrado implica revisar y evaluar los artículos extraídos del anterior subtotal, analizando los títulos de cada registro. Para ser incluidos a revisión, los títulos deben de contener palabras claves en el título o estar acorde a las variables de la investigación.

El tercer filtrado se llevará a cabo en una sección denominada “Todos”, la cual contendrá una tabla para calificar a los artículos seleccionados para examinar. El puntaje se otorgará en base a los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados, resultando aprobados con un puntaje igual o superior a 8 y rechazados con un puntaje inferior a ocho. Los artículos aprobados servirán como base para la revisión sistemática.

Posterior a este paso, se analizará la calidad de cada investigación con la herramienta FLC 3.0, catalogándolas en calidad alta, media o baja. Solo serán aceptadas las investigaciones que cumplan con un estándar de calidad media o alta. También se especificará la metodología de cada investigación.

Los artículos seleccionados pasarán entonces a la cuarta etapa en una sección llamada “Extracción”. Aquí se apuntará el link o DOI, título completo, autores, año, población, síntomas y signos, respuesta inmunológica, factores genéticos y marcha atópica.

En la primera variable denominada “síntomas y signos ” se especificarán los siguientes datos para cada investigación: características de la presentación de la patología, presentación de los síntomas y signos en la población enferma y edad de presentación. En la segunda variable denominada “respuesta inmunológica ” se especificarán los siguientes datos para cada investigación: curso de enfermedad, barrea de la piel, interleuquinas y citoquinas involucadas. En la tercera variable denominada “factores genéticos” se especificarán los siguientes datos para cada investigación: genes implicados, herencia familia, alteraciones en genes específicos y alteraciones en las proteínas. En la cuarta variable denominada “marcha atópica” se especificarán los siguientes datos para cada investigación: síntoma atópicos o alérgicos asociados con la DA.

Todo el proceso de filtrado será documentado en un diagrama de flujo (figura 1) que ilustrará el número de artículos considerados en cada fase de filtrado, culminando en el número final de artículos seleccionados para el análisis en la investigación. Además en la tabla Tabla N°2 se detallarán los criterios de inclusión y exclusión.

Área de estudio.

La presente investigación se trata de una revisión sistemática por tanto no se limita el área de estudio; ya que los artículos pueden provenir de cualquier área geográfica, mientras cumplan con los criterios de inclusión.

3.3.1 Fuentes de información primaria y secundaria.

Las principales fuentes de información para la presente revisión sistemática son fuentes secundarias tales como sitios web mediante buscadores como Medline plus, EBSCO, Google académico, además de sitios oficiales del estudio como: Scielo y revista Medigraphic, esto con el fin de lograr nuevos conocimientos para el actual tema.

3.3.2 Población.

Se analizarán aquellos artículos que participen en estudios acerca de la dermatitis atópica, con el fin de conocer qué efecto tienen los factores inmunológicos y genéticos sobre la marcha atópica ante esta enfermedad.

3.3.3 Muestra.

La muestra son todos los estudios que cumplan con los criterios de inclusión para realizar el análisis y discusión de la investigación.

3.3.4 Criterios de inclusión y exclusión.

A continuación se describen los criterios de inclusión y exclusión en la tabla 1.

Tabla N°1.
Criterios de inclusión y exclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> • Estudios publicados entre los años 2013-2023. • Evidencia científica que involucre artículos originales y artículos científicos. • Artículos en idioma español, inglés. • Estudios encontrados en las bases de datos: EBSCO, Scielo, PubMed, Science Direct y Google Académico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios realizados en animales con dermatitis atópica. • Estudios que se hagan mediante un pago a afiliación. • Estudios que incluyan mujeres embarazadas. • Estudios en pacientes con dermatitis tópica.

Fuente: Elaboración propia, 2023.

3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se realizará una búsqueda bibliográfica sistemática basada en la metodología PRISMA, únicamente con los criterios de inclusión. Se investigaran artículos en inglés y español, y se revisarán todos aquellos artículos revisados entre las fechas del 2013 al 2023.

Tabla N°2.
Términos de Búsqueda.

ESPAÑOL	INGLES
• Dermatitis atópica.	• Atopic dermatitis
• Enfermedad de la piel.	• Skin disease
• Respuesta inmune y factores genéticos.	• Immune response and genetic factors.
• Proteína filagrina.	• Filaggrin protein
• Defectos en la barrera.	• Barriers Defects
• Alteraciones inmunológicas.	• Immunological disturbances
• Enfermedades alérgicas.	• Allergic disease
• Marca Atópica.	• Immunological march

Fuente: Elaboración propia, 2023.

3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

La presente investigación es de tipo no experimental de corte transversal. Es no experimental debido a que no se presenta ningún tipo de manipulación en las variables y es transversal porque la recolección de los datos se realiza una única vez.

La pregunta PICO es la base de la presente investigación, por lo cual se procura responder cada una de las variables mediante búsquedas de artículos científicos que respondan las incógnitas que genera el tema. El diseño de investigación se pretende realizar mediante el método Prisma. El proceso de identificación, selección, elegibilidad e inclusión se realiza mediante búsquedas exhaustivas con palabras clave, booleanos y terminología MeSH. Asimismo, se utilizan los criterios de inclusión y exclusión detallados anteriormente.

3.6 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

El procedimiento de recolección de datos de esta revisión sistemática se hace mediante el método PRISMA de identificación, selección, elegibilidad e inclusión. Se elabora con la elección de artículos mediante búsquedas bibliográficas en bases de datos como EBSCO, PubMed, Google Académico, Scielo, Dialnet, Redalyc, ElSevier, Revista Electrónica y Medigraphic, con el fin de encontrar artículos entre el 2013 al 2023. Con base en lo anterior, se busca información de validez para el desarrollo del marco teórico y antecedentes de este trabajo.

Con la meta que estudien los factores genéticos y la respuesta inmune en los pacientes con dermatitis atópica, además de su relación con la marcha atópica. Esta investigación se lleva a cabo entre octubre del 2023 y julio del 2024. La búsqueda se realiza utilizando diferentes combinaciones de palabras, primero en idioma español y luego en inglés, las cuales se detallan a continuación.

3.6.1 Estrategia de búsqueda.

La búsqueda en las bases de datos y las primeras tres etapas de filtros se realizaron entre el doce de diciembre y 22 de diciembre del 2023. En la figura 1 se demuestra el flujograma que resume todo el proceso de búsqueda. En las siguientes tablas se detallan las estrategias de búsqueda utilizadas para cada una de las bases de datos incluidas en esta revisión.

Tabla N°3.

Estrategia de búsqueda en la base de datos Pubmed National Institutes of Health (NIH).

Fecha de búsqueda	Martes 12 /12/2023				
Ecuación de búsqueda con palabras clave	(Atopic dermatitis) AND (immune response)	(Atopic dermatitis) AND (immune response)	(Atopic dermatitis) AND (filaggrin protein))	(Atopic march) AND (Immune response)) AND (Genetic factors.))	(Atopic dermatitis) AND (allergic disease)
Limites:	NOT (review)) NOT (Meta analysis)) NOT (Study protocol)) NOT (animals))	NOT (review)) NOT (Meta analysis)) NOT (Study protocol)) NOT (animals))	NOT (review)) NOT (Meta analysis)) NOT (Study protocol)) NOT (animals))	NOT (review)) NOT (Meta analysis)) NOT (Study protocol)) NOT (animals))	NOT (review)) NOT (Meta analysis)) NOT (Study protocol)) NOT (animals))
Filtro#1:	2013-2023 Free full text Clinical trial Randomized Controlled Trial Humans	2013-2023 Free full text Clinical trial Randomized Controlled Trial Humans	2013-2023 Free full text Clinical trial Randomized Controlled Trial Humans	2013-2023 Free full text Clinical trial Randomized Controlled Trial Humans	2013-2023 Free full text Clinical trial Randomized Controlled Trial Humans

Fuente: Elaboración propia, 2024.

Tabla N°4.

Estrategia de búsqueda en la base de datos Google académico (Google scholar).

Fecha de búsqueda	Jueves 14/12/2023				
Ecuación de búsqueda con palabras clave	"Atopic dermatitis"+ "Genetic factors"	"Atopic dermatitis"+ "Immune response"	"Atopic dermatitis"+ "FLG"	"Atopic march"+ "Immune response"+ "Genetic factors"	"Atopic dermatitis"+ "allergic disease"
Limites:	"animals"- "meta-analysis"	"animals"- "meta-analysis"	"animals"- "meta-analysis"	"animals"- "meta-analysis"	"animals"- "meta-analysis"
Filtro#1:	2013-2023	2013-2023	2013-2023	2013-2023	2013-2023

Fuente: Elaboración propia, 2024.

Tabla N°5.

Estrategia de búsqueda en la base de datos Scielo.

Fecha de búsqueda	Sábado 16/12/2023				
Ecuación de búsqueda con palabras clave	(((((((Atopic dermatitis) AND (Genetic factors)))	(((((((Atopic dermatitis) AND (Immune response)))	(((((((Atopic dermatitis) AND (filaggrin protein)))	(((((((atopic march) AND (Immune response)) AND (Genetic factors.))	(((Atopic dermatitis) AND (allergic disease))
Limites:	NOT (review)) NOT (Meta analysis)) NOT (Study protocol)) NOT (animals))	NOT (review)) NOT (Meta analysis)) NOT (Study protocol)) NOT (animals))	NOT (review)) NOT (Meta analysis)) NOT (Study protocol)) NOT (animals))	NOT (review)) NOT (Meta analysis)) NOT (Study protocol)) NOT (animals))	NOT (review)) NOT (Meta analysis)) NOT (Study protocol)) NOT (animals))
Filtro#1:	2013-2023 Idiomas: Ingles y Español Free full text Clinical trial Humans	2013-2023 Idiomas: Ingles y Español Free full text Clinical trial Humans	2013-2023 Idiomas: Ingles y Español Free full text Clinical trial Humans	2013-2023 Idiomas: Ingles y Español Free full text Clinical trial Humans	2013-2023 Idiomas: Ingles y Español Free full text Clinical trial Humans

Fuente: Elaboración propia, 2024.

Tabla N°6.

Estrategia de búsqueda en la base de datos Nature.

Fecha de búsqueda	Domingo 17/12/2023				
Ecuación de búsqueda con palabras clave	Atopic dermatitis AND Genetic factors	Atopic dermatitis AND immune response	Atopic dermatitis AND filaggrin protein	Atopic march AND Immune response AND Genetic factors.	Atopic dermatitis AND allergic disease
Limites:	NOT (review)NOT (animals)	NOT (review)NOT (animals)	NOT(review)NOT (animals)	NOT (review)NOT (animals)	NOT (review)NOT (animals)
Filtro#1:	2013-2023 Free full text Research	2013-2023 Free full text Research	2013-2023 Free full text Research	2013-2023 Free full text Research	2013-2023 Free full text Research

Fuente: Elaboración propia, 2024.

Tabla N°7.

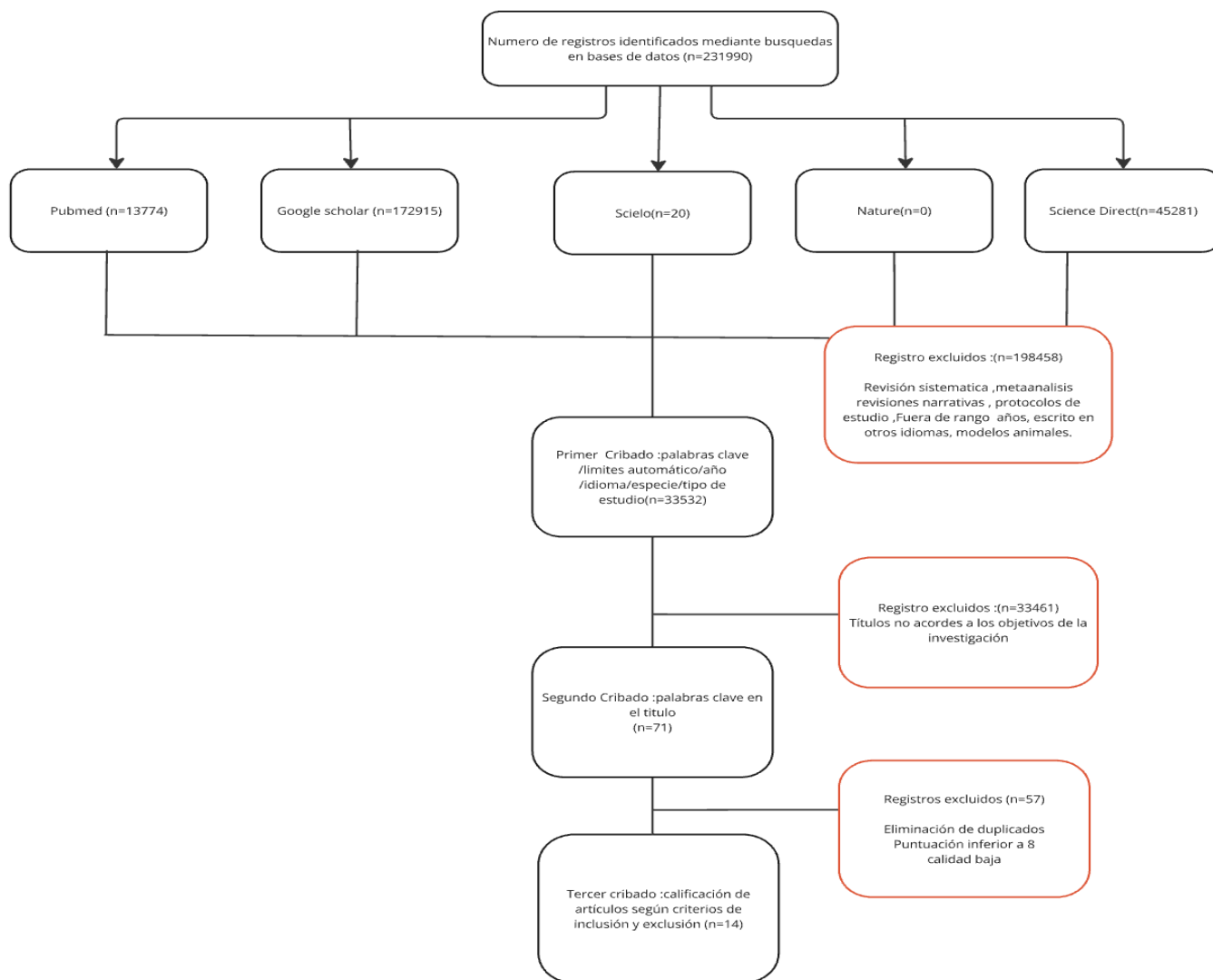
Estrategia de búsqueda en la base de datos Science Direct.

Fecha de búsqueda	Viernes 22/12/2023				
Ecuación de búsqueda con palabras clave	Atopic dermatitis AND Genetic factors	Atopic dermatitis AND immune response	Atopic dermatitis AND filaggrin protein	Atopic march AND Immune response AND Genetic factors.	Atopic dermatitis AND allergic disease
Limites:	NOT (review)NOT (animals)	NOT (review)NOT (animals)	NOT(review)NOT (animals)	NOT (review)NOT (animals)	NOT (review)NOT (animals)
Filtro#1:	2013-2023 Free full text Research	2013-2023 Free full text Research	2013-2023 Free full text Research	2013-2023 Free full text Research	2013-2023 Free full text Research

Fuente: Elaboración propia, 2024.

Figura 1.

Flujograma según metodología PRISMA sobre la búsqueda y selección de artículos.



Fuente: Elaboración propia, 2024.

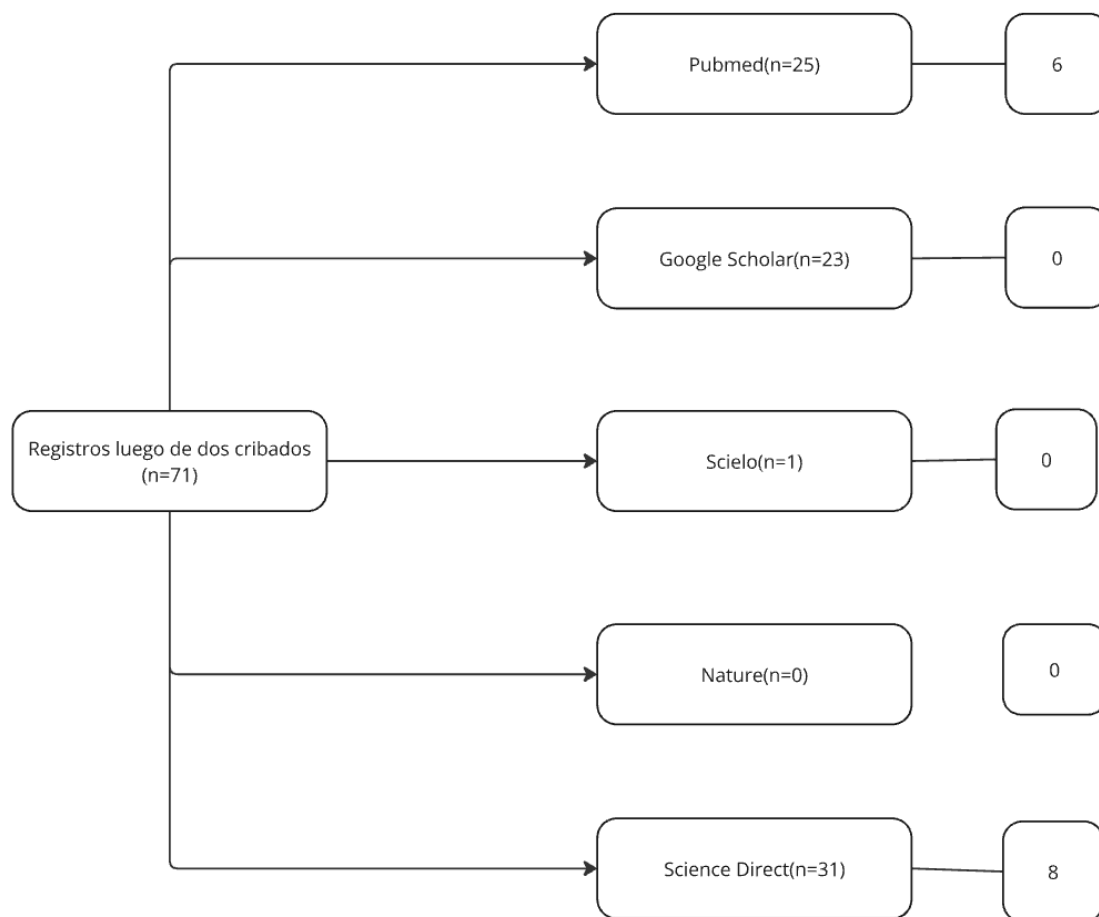
3.7 ORGANIZACION DE LOS DATOS

En el anexo 7 se encuentra la tabla llamada “Todos” en la cual se realizó el tercer filtrado. Se analizaron los 71 artículos que resultaron de los primeros dos cribados y de la búsqueda manual, por medio de un cuestionario de 8 puntos que refleja los criterios de inclusión y de exclusión. Una vez aprobados estos artículos, se corrobora el grado de calidad de estos y se describe su metodología. En la misma tabla se analizan las razones para la exclusión de los artículos descartados, incluyendo el número de artículos duplicados. El total de artículos seleccionados luego de tres cribados fue de 14.

Finalmente, en la figura 2 se especifican el número de resultados para cada base de datos luego de los dos primeros cribados, seguido del número de artículos que fueron seleccionados en cada una para la revisión final.

Figura 2.

Total de registros extraídos de cada buscador luego de dos cribados y numero de estudios elegidos para la revisión final.



Fuente: Elaboración propia, 2024.

3.8 ANÁLISIS DE DATOS

En el análisis de los datos se siguen las recomendaciones de la declaración PRISMA.

El análisis de datos implica una revisión minuciosa de las 14 investigaciones seleccionadas después de pasar por los tres filtros. En el anexo 7 se presenta la tabla de 'Extracción', donde se detallan todos los datos relevantes de cada estudio.

Después de haber realizado la organización de los datos se procede a registrar la información detallada de los 14 artículos preseleccionados en la base de datos. En la etapa del filtrado se da lectura del texto completo a los artículos para evaluar su elegibilidad. Se eliminan los que por alguna razón no aporten a resolver la pregunta de investigación, la cual pretende comprender mejor la relación de la respuesta inmune y los factores genéticos en la marcha atópica de pacientes con dermatitis atópica.

Después se procede a analizar y relacionar los desenlaces de la información recolectada, cuyos resultados encontrados, son comparados con la información de otros estudios que aborden el tema de manera similar. Tras la presentación de los resultados finalmente se da paso al proceso de discusión en el que se establecen los principios, relaciones y generalizaciones que los resultados, indican, finalizando con las conclusiones y recomendaciones de esta revisión sistemática.

La literatura obtenida para esta revisión sistemática es mediante búsqueda de información específica y palabras clave “key Word” en bases de datos.

CAPITULO IV:PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN

En el siguiente capítulo se demuestran los resultados de las investigaciones incluidas en la revisión sistemática. Los estudios se clasifican en función de su relevancia para los objetivos específicos previamente planteados. Tras una revisión exhaustiva, se incluyeron 14 investigaciones realizadas en poblaciones con dermatitis atópica. Muchas de estas investigaciones fueron diseñadas con el objetivo principal de demostrar la relación entre la respuesta inmunológica, los factores genéticos y la marcha atópica en pacientes con dermatitis atópica.

4.1.1 Generalidades sobre los estudios seleccionados.

Los estudios fueron catalogados por su grado de evidencia como media (6) o alta (25), según la herramienta FLC 3.0 en el sitio web lecturacritica.com, descartando la inclusión de investigaciones de baja calidad. La totalidad de la muestra seleccionada fue de 10313 incluyendo un total de 6088 pacientes con dermatitis atópica. Las características demográficas de la población se describen en la tabla Tabla N° 9.

Tabla N°8.
Cantidad de participantes .

Características	
<i>Poblacion total (n)=</i>	<i>10313</i>
<i>Población con dermatitis atópica=</i>	<i>6088</i>

Fuente: Elaboracion propia, 2024.

4.1.2 Estudios incluidos en la investigación.

En las tablas N°9, N°10, N°11, N°12, N°13, N°14, N°14, N°15, N°16 se resumen los artículos relacionados al tema de investigación, el cual será la respuesta inmunológica y los factores genéticos relacionados con la marcha atópica en pacientes con dermatitis atópica. Las investigaciones incluidas en la revisión responden a las variables estudiadas, por lo que se clasificarán según la variable que representen. Todas las investigaciones incluidas fueron publicadas en inglés.

Tabla N°9.

Características de las investigaciones que valoran la correlación entre variables del año 2013.

#	Referencia	Título	Población	Resultado
1	(Kijima et al., 2013)	Prevalence and Impact of Past History of Food Allergy in Atopic Dermatitis.	TOTAL=3316 DA (n=547) Otras enfermedades alérgicas (n=2769)	Síntomas y Signos: Eccema y xerosis. Respuesta inmunológica: NA. Factores genéticos: NA. Marcha Atópica: En DA, la comorbilidad con (FA) alergia alimentaria fue el más alto factor de riesgo (FA > BA > AR). La DA en la enfermedad alérgica mas relacionada a alergia alimentaria.

Fuente: Elaboracion propia, 2024. **Abreviaturas:** DA: dermatitis atopica, AR: rinitis alérgica, Ba: asma bronquial, FA: alergia a alimentaria, FLG: filagrina, GWAS: genome-wide association

El estudio (Kijima et al., 2013) hace referencia a la prevalencia de por vida de la rinitis alérgica (RA), la dermatitis atópica (DA), el asma bronquial (BA) y la FA fue del 35,7%, el 16,5%, el 9,9% y el 7%, respectivamente. Se expone la correlación positiva entre el número de antecedentes familiares de enfermedad alérgica y comorbilidad ($R = 0,370$, $P < 0,001$). La comorbilidad con DA redujo significativamente la edad de inicio tanto de BA ($P = 0,010$) como de AR ($P < 0,001$). Además, la edad de inicio de la DA se redujo notablemente por la comorbilidad con FA ($P < 0,001$). La comorbilidad con FA fue el factor de mayor riesgo para la progresión de la marcha alérgica.

Tabla N°10.

Características de las investigaciones que valoran la correlación entre variables del año 2014.

#	Referencia	Título	Población	Resultado
2	(Ma et al., 2014).	Possible pathogenic role of T helper type 9 cells and interleukin (IL)-9 in atopic dermatitis.	TOTAL=68. Casos DA (n=36). Casos con DA y atopia(n=22). Control (n= 32).	<p>Síntomas y Signos: Eccema. Lesiones relacionadas por los niveles de ARNm de IL-9 y VEGF en lesiones de DA demostraron un aumento en relación con la piel normal esto con una asociación positiva entre ellas ($P < 0.01$).</p> <p>Respuesta inmunológica: Los pacientes con DA demostraron un aumento significativo del porcentaje de células Th9 en comparación con los controles sanos ($P < 0.01$).</p> <p>Factores genéticos: Los niveles de ARNm de PU.1 en pacientes con DA (6.08 ± 1.48) aumentaron en comparación con los controles saludables $P < 0.01$. Los niveles de ARNm de IL-9 también fueron significativamente más altos en los pacientes con DA (3.41 ± 1.36) que en los controles saludables (1.22 ± 0.51, $P < 0.01$).</p> <p>Marcha Atópica: Los niveles de expresión de Th9, PU.1 e IL-9 en pacientes con DA complicados por rinitis alérgica o asma fueron más altos que los de los pacientes con DA simple, no hubo diferencias significativas entre los dos subgrupos (porcentaje de células Th9, 1.82 ± 0.57 frente a 1.64 ± 0.48, $t = 0.958$; nivel de ARNm de PU.1, 6.40 ± 1.49 frente a 5.58 ± 1.37, $t = 1.668$; nivel de ARNm de IL-9, 3.61 ± 1.47 frente a 3.10 ± 1.14, $t = 1.113$; concentración sérica de IL-9, 33.97 ± 6.72 pg/ml frente a 31.21 ± 6.99 pg/ml, $t = 1.183$, todo $P > 0.05$).</p>
3	(Meng et al., 2014).	Filaggrin gene mutation c.3321delA is associated with various clinical features of atopic	TOTAL=1988. Casos DA(n=1080). Controles (n=9080).	<p>Síntomas y Signos: Eccema. Además se observaron asociaciones significativas entre c.3321 del A síntomas asociados como :la xerosis cutánea concomitante ($P = 1.68E-03$, OR = 2,13, IC del 95% = 1,32–3,46), IV ($P = 2,17E-02$, OR = 1,63, IC del 95% = 1,07–2,49), hiperlinealidad palmar ($P = 3,64E-17$, OR = 4,03, ICI del 95% = 2,86–5,70), queratosis pilaris ($P = 1,72E-02$, OR = 1,70, 95 % de IC = 1,09–2,64), dermatografía blanca ($P = 4,25E-03$, OR = 1,82, IC del 95% = 1,22–2,71) e intolerancia alimentaria ($P = 1,51E-03$, OR = 1,76, ICI = 1,23–2,50).</p> <p>Respuesta inmunológica: NA.</p>

dermatitis in
the Chinese
Han
population.

Factores genéticos: La mutación c.3321delA FLG se asoció significativamente con la DA ($P = 3,09 \times 10^{-12}$, OR = 3,43, ICI del 95% = 2,38–4,96; genotipo P = $1,75 \times 10^{-11}$, OR = 2,93, IC del 95% = 2,00–4,28).

Marcha Atópica: La absorción de alérgenos a través de la piel de los pacientes con mutaciones del FLG es un factor predisponente para el desarrollo de otros trastornos alérgicos y atópicos.

Fuente: Elaboracion propia, 2024. **Abreviaturas:** AHF:antecedentes herofamiliares, DA: dermatitis atopica, AR: rinitis alergica, Ba: asma bronquial, FA: alergia a alimentaria, FLG: filagrina, GWAS: genome-wide association.

En el (Ma et al., 2014) se encontró que los pacientes con DA mostraron un aumento significativo en el porcentaje de células Th9, así como niveles aumentados de expresión del factor de transcripción PU.1 y de la citocina IL-9 en comparación con los controles sanos ($p < 0.01$). Estos marcadores también se correlacionaron positivamente con el índice de dermatitis atópica SCORING, los niveles séricos de IgE y los niveles de la quimiocina TARC ($p < 0.05$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en el porcentaje de células Th9 y los niveles de expresión de PU.1 e IL-9 entre pacientes con DA simple y aquellos con DA con enfermedades atópicas. Además, se encontraron niveles elevados de ARNm de IL-9 y del VEGF en las lesiones de DA en comparación con muestras de piel normal, con una asociación positiva entre ellos ($p < 0.01$).

El estudio (Meng et al., 2014) describe la mutación c.3321 del A ($P = 3,09 \times 10^{-11}$, OR = 3,43, IC del 95% = 2,38-4,96). Esta investigación mostró que la distribución de la frecuencia de los alelos c.3321delA está sumamente relacionado con algunos padecimientos como: la

xerosis cutánea ($P = 1,68E-03$, OR = 2,13,95% IC = 1,32–3,46), hiperlinealidad palmar ($P = 3,64E-17$, OR = 4,0,95% ICI = 2,86-5,70), dermatografía blanca ($P = 4,25E-03$, OR = 1,82,95% IC = 1,22–2,71), intolerancia alimentaria ($P = 1,51E-03$, OR = 1,76,95% IC = 1,23-2,50) y gravedad de la enfermedad ($P = 9,67E-05$).

Tabla N°11.

Características de las investigaciones que valoran la correlación entre variables del año 2016.

#	Referencia	Título	Población	Resultado
4	(Manz et al., 2016)	Targeted Resequencing and Functional Testing Identifies Low-Frequency Missense Variants in the Gene Encoding GARP as Significant Contributors to Atopic Dermatitis Risk.	TOTAL= 31 DA (n=31)	<p>Síntomas y Signos: Eccema atópico.</p> <p>Respuesta inmunológica: NA.</p> <p>Factores genéticos: Alelos raros en la DA ($P = 0,002$, portadores de alelos AD = 6,1 % frente a los sujetos de control de portadores de alelos = 4,2 %), y una asociación significativa sugestiva para la sensibilización alérgica como un rasgo intermedio ($P = 0,02$). La variante más frecuente, A407T/rs79525962, mostró una relación de probabilidades de 1,46 (intervalo de confianza del 95% = 1,11–1,92, $P = 0,007$).</p> <p>Marcha Atópica: NA.</p>

Fuente: Elaboración propia, 2024. **Abreviaturas:** AHF: antecedentes herofamiliares, DA: dermatitis atópica, AR: rinitis alérgica, Ba: asma bronquial, FA: alergia a alimentaria, FLG: filagrina, GWAS: genome-wide association.

El estudio (Manz et al., 2016) investigó las variantes genéticas en el gen *LRRC32*, específicamente en la región 11q13.5, relacionadas con la DA. Una detección mutacional extendida de las regiones codificantes de *LRRC32* en pacientes con DA y se identificaron cuatro variantes raras de un solo nucleótido (SNV) raras de missense: R312C/rs371900727, S411R/rs201431152, R414W y R652C/rs143082901. Las pruebas acumulativas de alelos menores mostraron un exceso significativo de alelos raros en la DA ($P = 0,002$, portadores de alelos AD = 6,1 % frente a los sujetos de control de portadores de alelos = 4,2 %), y una asociación significativa sugestiva para la sensibilización alérgica como un rasgo intermedio ($P = 0,02$). La variante más frecuente, A407T/rs79525962, mostró una relación

de probabilidades de 1,46 (intervalo de confianza del 95% = 1,11–1,92, $P = 0,007$). A407T/rs79525962 está en un completo desequilibrio de enlace ($D' = 1$) con el riesgo de estudio de asociación de todo el genoma reportados previamente con SNP para diferentes rasgos inflamatorios dentro del locus 11q.

Tabla N°12.

Características de las investigaciones que valoran la correlación entre variables del año 2018.

#	Referencia	Título	Población	Resultado
5	(Berdyshev et al., 2018).	Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines.	TOTAL=70. Casos DA (n = 45). Control (n = 25).	<p>Síntomas y Signos: NA</p> <p>Respuesta inmunológica: Respuesta inmune hiperactivada de tipo 2 altera el metabolismo de los lípidos de la piel de la DA.</p> <p>Factores genéticos: Disminución de la expresión de ELOVL3 y ELOVL6 en sujetos con DA.</p> <p>Marcha Atópica: NA.</p>

Fuente: Elaboracion propia, 2024. **Abreviaturas:** AHF:antecedentes herofamiliares, DA: dermatitis atopica, AR: rinitis alergica, Ba: asma bronquial, FA: alergia a alimentaria, FLG: filagrina, GWAS: genome-wide association.

El estudio (Berdyshev et al., 2018) mostró un análisis de secuenciación de ARN que reveló una disminución en la expresión de ELOVL3 y ELOVL6 en el estrato córneo de pacientes con DA en comparación con sujetos sanos. La disminución de ELOVL3/ELOVL6 mediante siRNA reduce la proporción de ácidos grasos de cadena larga tanto a nivel general como en los esfingolípidos.

Tabla N°13.

Características de las investigaciones que valoran la correlación entre variables del año 2019

#	Referencia	Título	Población	Resultado
6	(Clark et al., 2019).	Differential associations of allergic disease genetic variants with developmental profiles of eczema, wheeze and rhinitis/ Asociaciones diferenciales de variantes.	TOTAL=1184.	<p>Síntomas y Signos: Eccema.</p> <p>Respuesta inmunológica: NA.</p> <p>Factores genéticos: Alelos de riesgo FLG (rs61816761) y GSDMB(rs921650) evidencia de asociación diferencial (valores de P agrupados $\leq 0,006$).</p> <p>Se encuentra un efecto moderado en “Marcha atópica” por alelo A aumentado del SNP rs6990534 y por alelo C aumentado del SNP rs5743618.</p> <p>Marcha Atópica: Evidencia aumentada de asociaciones diferenciales entre las clases de enfermedad alérgica múltiple y una sola: valores $P \leq 9,68 \times 10^{-10}$ para "marcha atópica" frente a "sibilancia transitoria", "solo DA" y "solo rinitis".</p>
7	(Johansson et al., 2019).	Identification of two early life eczema and non-eczema phenotypes with high risk for asthma development.	TOTAL=505. DA (n=505).	<p>Síntomas y Signos: Eccema atópico.</p> <p>Respuesta inmunológica: NA.</p> <p>Factores genéticos: El alelo de riesgo KIF3A rs12186803 interactuó con la sensibilización alimentaria para aumentar el riesgo de asma en niños con DA ($p=0,02$). En niños sin DA, el asma se asoció con la interacción entre rs12186803 y la sensibilización de los aeroalérgenos ($p=0,007$).</p> <p>Marcha Atópica: La DA fue más común en niños con asma a los 7 años (47 %) en comparación con los no asmáticos (34%), ($p=0,03$). En niños con DA, el genotipo KIF3A rs12186803 y el FS aumentan</p>

significativamente el riesgo de asma a los 7 años ($p=0,02$), aunque ninguna de las variables por sí solas se asoció con el riesgo de asma. Los niños afroamericanos tenían más probabilidades de ser asmáticos posterior a DA (38% vs. 17%, $p<0,001$).

Fuente: Elaboracion propia, 2024. **Abreviaturas:** AHF:antecedentes herofamiliares, DA: dermatitis atopica, AR: rinitis alergica, Ba: asma bronquial, FA: alergia a alimentaria, FLG: filagrina, GWAS: genome-wide association.

El estudio (Clark et al., 2019) está compuesto por dos estudios de cohorte (MAAS y ALSPAC) y el objetivo fue examinar las asociaciones entre 136 variantes genéticas asociadas con enfermedades alérgicas y los perfiles de desarrollo de la DA, las sibilancias y la rinitis, los cuales demostraron fuertes asociaciones genéticas diferenciales en los LCAD; valor P de heterogeneidad de PRS agrupada = $3,3 \times 10^{-14}$, excluyendo la clase "sin enfermedad". Las asociaciones entre el PRS y los LCAD en MAAS fueron notablemente similares a ALSPAC. Dos SNP (una variante de truncación de proteínas en *FLG* y un SNP dentro de un intrón de *GSDMB*) tenían evidencia de asociación diferencial (valores de P agrupados $\leq 0,006$). Se menciona que el locus *de FLG* se asoció de manera diferencial entre las LCAD que incluían DA (eccema), con asociaciones más fuertes para las LCAD con sibilancias comórbidas y rinitis. El locus de *GSDMB*, por el contrario, se asoció por igual entre los LCAD que incluían sibilancias.

En el estudio (Johansson et al., 2019) identificaron dos grupos de alto riesgo: uno con y otro sin eccema temprano. El grupo de alto riesgo era el que presentaba eccema temprano. Estos ya tenían más probabilidades de ser sensibilizados a los alérgenos alimentarios,

mientras que el grupo sin eccema temprano tenía más probabilidades de ser sensible a múltiples alérgenos aéreos. El alelo de riesgo encontrado fue *KIF3A rs12186803* el cual interactuó con la sensibilización alimentaria para aumentar el riesgo de asma en niños con dermatitis atópica ($p=0,02$). Además, mencionan que en los niños sin DA, el asma se asoció con la interacción entre *rs12186803* y la sensibilización de los aeroalérgenos ($p=0,007$).

Tabla N°14.

.Características de las investigaciones que valoran la correlación entre variables del año 2020.

#	Referencia	Título	Población	Resultado
8	(Smieszek et al., 2020).	Correlation of age-of-onset of Atopic Dermatitis with Filaggrin loss-of-function variant status.	TOTAL=702 . Casos DA (n=286). Controles (n=316).	<p>Síntomas y Signos: Eccema y prurito crónico.</p> <p>Respuesta inmunológica: Disfunción inmunológica debido a la alteración de la barrera cutánea, facilita la penetración de alérgenos.</p> <p>Factores genéticos: En el estudio AD1, 26 pacientes de las 116 muestras llevaron la variante FLG LOF. (OR = 4,05, IC = 2,17–7,55, p < 0,0001). En el estudio AD2, 41 de los 270 pacientes muestreados llevaban una variante de FLG LOF (OR = 1,99, IC = 1,18–3,36, p = 0,0093). La presencia de variantes de FLG LOF en el total de la población combinada de pacientes con AD1 y AD2 fue significativamente mayor que la presencia de estas variantes en la población de control de JET8 (OR = 2,95, CI = 1,76-4,93, p < 0,0001).</p> <p>Marcha Atópica: Padres con DA, aumenta el riesgo de que un hijo(a) desarrolle DA u otras afecciones atópicas, como el asma y la rinitis alérgica. Ya que se hereda en 75% de los casos.</p>
9	(Wang & Chiang, 2020).	Early-onset-early-resolving atopic dermatitis does not increase the risk of development of allergic diseases at 3 Years old.	TOTAL=98 Casos DA (n=50) Controles (n=48)	<p>Síntomas y Signos: Eccema atópico.</p> <p>Respuesta inmunológica: En la DA, más pacientes tenían eosinofilia significativa, IgE positiva y sensibilización a los alérgenos inhalantes y alimentarios (p = 0,019, 0,011, 0,007, 0,002, respectivamente).</p> <p>Factores genéticos: Historial de atopía materna fue mayor en pacientes con rinitis alérgica (p = 0,009). AHF de padres alérgicos presento un</p>

aumento significativo en asma y cualquier enfermedad alérgica a los 3 años ($p = 0,027$ y $0,020$, respectivamente).

Marcha Atópica: Aumento en las enfermedades alérgicas en el grupo con DA en comparación con los grupos de control (74% vs 43,8%, $p = 0,002$).

Los pacientes con mas prevalencia de atopia y enfermedades alérgicas tienden a tener más sensibilización a los ácaros y los alérgenos inhalantes ($p = 0,004$, $0,003$, respectivamente), pero no hubo diferencia en la sensibilización a los alérgenos alimentarios.

La Rinitis alérgica se asoció significativamente con el asma y la DA ($p = 0,004$ y $0,002$, respectivamente).

Fuente: Elaboracion propia, 2024. **Abreviaturas:** AHF:antecedentes herofamiliares, DA: dermatitis atópica, AR: rinitis alérgica, Ba: asma bronquial, FA: alergia a alimentaria, FLG: filagrina, GWAS: genome-wide association.

En el estudio (Smieszek et al., 2020), utilizó un WGS para identificar las variantes genéticas, específicamente la variante LOF en la FLG. Se analizaron tres grupos de personas, dos grupos con dermatitis atópica AD1 y AD2, y controles. AD1:Se analizaron datos de 116 sujetos, donde se encontró que 26 pacientes tenían variantes de pérdida de función (LOF) en FLG. AD2: Se estudiaron 270 pacientes, y 41 de ellos tenían variantes de FLG LOF. En el grupo de control (JET8): Se utilizó una población de 316 voluntarios sanos como grupo de control, donde se encontraron 21 individuos con variantes de FLG LOF. Se calculó un RR de 2.27 para variantes raras de LOF en genes SFTP, indicando un mayor riesgo asociado con estas variantes en pacientes con DA ($p = 0.0005$) y el riesgo acumulado (OR) 2.66 ($p = 0.0007$).

El estudio (Wang & Chiang, 2020) demostró que el sexo, la edad y la historia de la atopía parental no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos. A los 3 años (42%) pacientes tenían DA persistente en el grupo de la DA infantil, mientras que solo 2 (4,2%) pacientes tenían una DA recién diagnosticada en el grupo de control ($p < 0,001$). La DA de inicio temprano y resolución temprana (<2 años) no aumentó el riesgo de AR y desarrollo de asma, y la sensibilización a los alérgenos. Sin embargo, la DA persistente de inicio temprano (>2 años) aumentó el riesgo de desarrollo de AR y sensibilización a los alérgenos inhalantes (ratio de probabilidades ajustada 2,83, 7,07, respectivamente). El estado de atopía de los padres se asoció con cualquier enfermedad alérgica a los 3 años ($p = 0,020$). La historia de atopía materna fue el factor significativo asociado con la DA, la AR y la eosinofilia a los 3 años ($p = 0,004, 0,014, 0,031$, respectivamente).

Tabla N°15.

Características de las investigaciones que valoran la correlación entre variables del año 2021.

#	Referencia	Título	Población	Resultado
10	(Venter et al., 2021)	Relevance of Coding Variation in FLG And DOCK8 in Finnish Pediatric Patients with Early-Onset Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis.	Incidence and timing of offspring asthma, wheeze, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and food allergy and association with maternal history of asthma and allergic rhinitis.	<p>Síntomas y Signos: NA.</p> <p>Respuesta inmunológica: NA.</p> <p>Factores genéticos: Historia materna de asma se asoció con un mayor riesgo de desarrollo infantil de DA (HR = 1,45; IC del 95 %: 1,13, 1,86; p < 0,01;), asma (HR = 1,77; IC del 95 %: 1,30, 2,40; p < 0,01;), y sibilancias (HR = 1,65; IC del 95 %: 1,24, 2,19; p < 0,01).</p> <p>Marcha Atópica: Los niños con madres con antecedentes de asma eran más propensos a la atopía , un 77 % más de riesgo de desarrollar asma, un 45 % más de riesgo de dermatitis atópico y un 65 % mayor de riesgo de sibilancias (todos p < 0,01).</p>
11	(Berna et al., 2021)	Using a Machine Learning Approach to Identify Low-Frequency and Rare FLG Alleles Associated with Remission of Atopic Dermatitis.	TOTAL=326(DA)	<p>Síntomas y Signos: NA.</p> <p>Respuesta inmunológica: NA.</p> <p>Factores genéticos: Grupo de 46 alelos FLG raros y de baja frecuencia se asoció con una mayor remisión de la DA (P = 2,76e-11). En general, 16 de estas 46 variantes de FLG se identificaron en una cohorte independiente y se asociaron con una disminución de la incidencia de DA (P = 0,0007).</p> <p>Marcha Atópica:NA.</p>

Fuente: Elaboracion propia, 2024. **Abreviaturas:** AHF:antecedentes herofamiliares, DA: dermatitis atopica, AR: rinitis alergica, Ba: asma bronquial, FA: alergia a alimentaria, FLG: filagrina, GWAS: genome-wide association.

El estudio (Venter et al., 2021) documenta que los antecedentes heredofamiliares están estrechamente relacionados con las enfermedades atópicas; se menciona que niños con madres con antecedentes de asma tenían un 77% más de riesgo de desarrollar asma, un 45% más de riesgo de DA y un 65% mayor de riesgo de sibilancias (todos $p < 0,01$), pero no se encontró un riesgo mayor de rinitis alérgica o alergias alimentarias, en comparación con los niños nacidos de mujeres sin antecedentes de asma. Se evidencia que los antecedentes maternos de rinitis alérgica no se asociaron con alergia infantil, pero los antecedentes maternos de asma y rinitis alérgica se asociaron directamente con dermatitis atópica temprana.

El estudio (Berna et al., 2021) expone un grupo de alelos el cual reveló un grupo de 46 alelos raros de baja frecuencia en *FLG* que está estrechamente relacionado con un aumento de la remisión de la DA (OR = 5,19; intervalo de confianza del 95 % = 3,52-7,66, P ajustada = $2,76e-11$). De los alelos identificados, estaban dentro del exón 3, el exón más grande de *FLG*.

Tabla N°16.

Características de las investigaciones que valoran la correlación entre variables del año 2023.

#	Referencia	Título	Población	Resultado
12	(Perälä et al., 2023).	Relevance of Coding Variation in FLG And DOCK8 in Finnish Pediatric Patients with Early-Onset Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis.	TOTAL=140. DA(n=140).	<p>Síntomas y Signos: NA.</p> <p>Respuesta inmunológica: Recuentos más altos de IgE y eosinófilos en portadores de variantes sin sentido de DOCK8 potencialmente patógenas, lo que sugiere que el papel de la variación de DOCK8 en la EA.</p> <p>Factores genéticos: Arg2447Ter mostró una asociación significativa con DA (P = 0,003104) Asociación de rs12730241 con DA (P = 0,028, OR = 1,5) y rs6587667 (P = 0,039, OR = 3,6).</p> <p>Marcha Atópica:NA.</p>
13	(Hu et al., 2023)	Assessment of Spatial and Temporal Variation in the Skin Transcriptome of Atopic Dermatitis by Use of 1.5 mm Minipunch Biopsies.	TOTAL=60 Casos DA (n=30) / Controles :3(n=30)	<p>Síntomas y Signos: eccema y Prurito.</p> <p>Respuesta inmunológica: T2: IL-4 e IL-13 mostró un enriquecimiento significativo. Además IL-34 y la IL-37 tienen el mayor poder explicativo entre todas las citocinas detectables para la DA.</p> <p>Factores genéticos: genes del huésped miR-155 y miR-31 están elevados en la DA. AHF relacionados con de fiebre del heno o alergia (P = 0,015).</p>

				<p>Marcha Atópica: Prevalencia significativamente mayor de antecedentes familiares de EA ($P < 0,001$) y de antecedentes familiares de asma, fiebre del heno o alergia ($P = 0,015$) en el grupo de DA en comparación con los controles.</p>
14	(Morii et al., 2023)	A genome-wide association study for allergen component sensitizations identifies allergen component-specific and allergen protein group-specific association.	TOTAL=564 DA (n=564)	<p>Síntomas y Signos: Eccema y prurito crónico.</p> <p>Respuesta inmunológica: Alteración en la gen variable de cadena pesada de inmunoglobulina.</p> <p>Factores genéticos: Asociación significativa de GWAS entre la región de clase II de HLA y la sensibilización de la profilina ($P < 5,0 \times 10^{-8}$). Asociaciones entre la sensibilización de Amb a 1 y el gen variable de cadena pesada de inmunoglobulina en el cromosoma 14 y entre la sensibilización de Phl p 1 y la región de clase II de HLA en el cromosoma 6 ($P < 5,0 \times 10^{-8}$).</p> <p>Marcha Atópica: NA.</p>

Fuente: Elaboracion propia, 2024. **Abreviaturas:** AHF:antecedentes herofamiliares, DA: dermatitis atopica, AR: rinitis alergica, Ba: asma bronquial, FA: alergia a alimentaria, FLG: filagrina, GWAS: genome-wide association.

El estudio (Perälä et al., 2023) buscaba determinar la importancia de las variaciones de FLG para determinar su asociación con la DA; se genotiparon varias variantes de un solo nucleótido (SNV) en los genes FLG y FLG2. Entre las variantes detectadas, las variantes europeas más prevalentes de FLG LoF (Arg501Ter, Ser761fs, Arg2447Ter, Ser3247Ter) y rs12730241 (G>A), junto con variantes de FLG2 (Ser2377Ter, Cys298Ser, Gly137Glu). Se determina que la frecuencia combinada de variantes de FLG LoF era (7.14%) en los pacientes controles (2.34%), con una odds ratio (OR) de 3.2 ($P = 2.72E-05$). Específicamente, la variante Arg2447Ter mostró una

asociación significativa con la DA ($P = 0.003104$, $OR = 5.8$), y se detectaron asociaciones modestas para rs12730241 ($P = 0.028$, $OR = 1.5$) y rs6587667 ($P = 0.039$, $OR = 3.6$). Se detectó que los portadores de variantes de FLG LoF no mostraron una relación significativa con la gravedad de la enfermedad, pero tuvieron una mayor pérdida de agua transepidérmica (TEWL) en el sitio del eccema a los 36 meses comparado con los sanos ($P = 0.029$). Los portadores de la variante Ser761fs también mostraron TEWL significativamente más alto al inicio del estudio ($P = 0.021$).

Por otro lado, la presencia del alelo A de rs12730241 se correlacionó con un TEWL significativamente más bajo al final del estudio ($P = 0.036$). Además, a partir del gen FLG, se estudiaron otros genes mediante secuenciación, identificando variantes potencialmente dañinas en DOCK8 que se asociaron con niveles más altos de IgE sérica y eosinófilos, características que influyen en la presentación clínica de la DA (Perälä et al., 2023).

En estudio (Hu et al., 2023), investiga las diferencias y variaciones entre los pacientes con DA y pacientes sanos. Se encontró que el grupo de DA tenía una proporción mayor de pruebas positivas de picadura en la piel ($P = 0,024$), además de antecedentes familiares significativos con DA ($P < 0,001$) y antecedentes familiares de asma, fiebre del heno o alergia ($P = 0,015$) en comparación con los pacientes sanos. También se logra evidenciar que las vías de señalización de IL fueron las más enriquecidas en todos los estudios de DA. Con respecto a la respuesta inmune, se obtuvo la señalización de respuesta del ayudante T2, IL-4 e IL-13, que mostró un enriquecimiento significativo (puntuación de enriquecimiento normalizado = 1,954, P ajustada = 0,001 en el estudio GENAD). Incluso

en pacientes con EA leve a moderada, observamos que la piel no lesional (NL) también mostró enriquecimiento para la respuesta inflamatoria crónica (puntuación de enriquecimiento normalizado = 1,952, P ajustada = 0,020) y la respuesta de defensa contra bacterias (puntuación de enriquecimiento normalizada = 1,312, P ajustada = 0,019). En términos de biomarcadores potenciales, mencionan que genes como IL-34, IL-37 y UGT3A2 tenían un poder explicativo significativo para la DA. Estos genes, conocidos por sus roles en la regulación inmune y la homeostasis epidérmica, mostraron patrones de expresión que podrían diferenciar entre la piel afectada por DA y la piel sana.

El estudio (Morii et al., 2023) demuestra las asociaciones entre la sensibilización de Amb a 1 y el gen variable de cadena pesada de inmunoglobulina en el cromosoma 14 y entre la sensibilización de Phl p 1 y la región de clase II de *HLA* en el cromosoma 6 ($P < 5,0 \times 10^{-8}$). Además, evidenció una asociación significativa de GWAS entre la región de clase II de *HLA* y la sensibilización de la profilina ($P < 5,0 \times 10^{-8}$).

CAPITULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

A continuación, la interpretación de los resultados basados en la tabla 10, la cual indica las variables escogidas para esta investigación.

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, caracterizada por intenso prurito y lesiones ecematozas recurrentes. Aunque sus manifestaciones clínicas son bien conocidas, la investigación científica carece de información detallada. En un esfuerzo por entender mejor esta compleja enfermedad, varios estudios han proporcionado perspectivas valiosas que merecen un análisis detallado.

En cuanto a la edad de inicio se menciona que dos o más variantes de FLG LOF se asocian con el inicio de la DA a los 2 años de edad. Este inicio temprano del eccema atópico predispone al paciente a las hospitalizaciones largas y frecuentes, sin embargo también puede comenzar o persistir en la edad adulta (Smieszek et al., 2020). Por otro lado (Wang & Chiang, 2020) contradice esta teoría que menciona que la DA de inicio temprano y resolución temprana no se asocia con el desarrollo de enfermedades alérgicas.

En cuanto a la persistencia y recurrencia de los síntomas, dependerá mucho de la etnia y factores asociados (Hu et al., 2023) y (Johansson et al., 2019) observan la importancia de comprender las asociaciones genéticas de patrones específicos de síntomas, ya que podría facilitar la comprensión de los mecanismos biológicos subyacentes. (Clark et al., 2019).

Se establecen algunos fenotipos clínicos asociados con posible gravedad en la dermatitis atópica como la xerosis cutánea, además de la hiperlinealidad palmar y la dermatografía blanca.

Familiarizarse con esto podría ayudarnos a obtener una mejor comprensión del comportamiento de la dermatitis atópica.

En cuanto a los signos, no encontramos información y se determina que no existe un signo patognomónico único que confirme el diagnóstico de la DA. Sin embargo, existen manifestaciones sugerentes de esta enfermedad como podrían ser la liquenificación, las excoriaciones y el eccema clásico.

La respuesta inmunológica es una de las principales variables en la relación entre la respuesta inmunológica y la dermatitis atópica, es fundamental comprender la patogénesis de esta enfermedad. Diversos factores inmunológicos contribuyen a la inflamación crónica de la piel y el desarrollo de síntomas. En el caso de (Smieszek et al., 2020) menciona que la disfunción de la barrera cutánea es una característica clínica clave de la DA, ya que directamente relacionada con la respuesta inmunológica, teoría respaldada por (Berdyshev et al., 2018) y (Hu et al., 2023), quienes sostienen que la barrera cutánea interrumpida y una respuesta inmune activada son las principales características de la DA.

Es ampliamente conocido que la DA se caracteriza por una respuesta inflamatoria Th2, y la IL-4 juega un papel crucial. Según (Ma et al., 2014) ha observado un incremento significativo en el porcentaje de células Th9 en pacientes con DA. Además, las células Th2 también pueden producir IL-9 en cierta medida, lo cual puede participar en la fisiopatología de esta enfermedad. También señala que aunque el mecanismo para la diferenciación y proliferación de las células Th9 no se ha dilucidado completamente, el factor de transcripción PU.1 es necesario para la diferenciación y la activación funcional de las células Th9; de hecho. Esta observación sugiere que tanto las células Th9 como las células Th2 podrían estar involucradas en los mecanismos de la DA y también que las células Th9 se han asociado con el desarrollo de asma alérgica y

rinitis alérgica, aunque su contribución exacta a la dermatitis atópica aún no se comprende completamente.

Algunos estudios como (Perälä et al., 2023) y (Wang & Chiang, 2020) revelan que los niveles de IgE y eosinófilos son más altos en pacientes portadores de la DA, ya que investigaciones han identificado una significativa eosinofilia, presencia de IgE positiva y sensibilización a alérgenos inhalatorios y alimentarios en los pacientes con DA.

Hemos determinado que las IL se identificaron como la categoría más enriquecida en todos los estudios de DA, especialmente la señalización de respuesta inmune del ayudante T2, IL-4 e IL-13, que mostró un enriquecimiento significativo. Nuestro análisis presentó que la IL-34 y la IL-37 tienen el mayor poder explicativo entre todas las citocinas detectables para la DA.. La IL-37, ya que es un nuevo miembro de la familia de citoquinas y se propone que actúe como un supresor natural de las respuestas inflamatorias e inmunitarias innatas; además, se informa que los niveles séricos de IL-37 son elevados en pacientes con DA .Sin embargo es curioso lo poco que se sabe poco sobre la biología de estas dos citocinas o su papel en la DA (Hu et al., 2023).

Los factores genéticos relacionados con dermatitis atópica están asociados directamente, debido a variantes genéticas específicas que afectan directamente la función de la barrera cutánea, la respuesta inmunitaria y la inflamación. De todos los resultados obtenidos, los factores genéticos fueron los que contaban con más estudios. Por lo tanto, nuestra investigación reafirma una relación entre los factores genéticos y la DA.

Las revisiones investigadas revelan una relación significativa entre el estado de FLG LOF y la edad de inicio, ya que tener dos o más variantes de *FLG* LOF se asocia con el inicio de la DA.

Las asociaciones genéticas diferenciales en diferentes perfiles de desarrollo de eccema,

muestran la fuerte evidencia de asociaciones genéticas con síntomas atópicos como sibilancias y rinitis.(Clark et al., 2019) . (Meng et al., 2014) confirmó que la mutación del c.3321delA está asociada con la dermatitis atópica, y exponen la relación con los fenotipos clínicos. Sin embargo, esta asociación directa es común en pacientes con dermatitis atópica en China, pero no está presente en las poblaciones europeas.

Se logra determinar que la presencia de los alelos raros y de baja frecuencia en FLG como marcadores genéticos están asociados con la remisión de la dermatitis atópica (Berna et al., 2021).(Manz et al., 2016) destaca el papel potencialmente crítico de las variantes raras en LRRC32/GARP en la patogénesis de la DA. Las pruebas de asociación mostraron que estas variantes estaban asociadas de manera significativa con la DA, con un exceso de alelos raros en los pacientes con DA en comparación con los controles. Específicamente, la variante A407T/rs79525962 mostró una relación de probabilidades significativa para la DA. Además, estas variantes también mostraron una asociación sugestiva con la sensibilización alérgica como rasgo intermedio.(Johansson et al., 2019) reporta el papel de KIF3A en el funcionamiento de las células epiteliales, los resultados añaden evidencia a la hipótesis de que una barrera epitelial deteriorada es un aspecto clave en el desarrollo de una enfermedad alérgica. KIF3A interactuó de manera diferencial con el patrón de sensibilización para aumentar el riesgo atópico.

En cuanto al riesgo genético (Morii et al., 2023) demuestra el peligro genético para la sensibilización de los componentes alérgenos y muestran que este riesgo genético está relacionado con los genes de respuesta inmune, incluidos los genes variables de cadena pesada de inmunoglobulina y el HLA.Por otra parte, los antecedentes heredofamiliares y los genéticos están estrechamente relacionados, ya que la carga genética en una persona logra influir significativamente, aumentando la predisposición a patologías. (Venter et al., 2021) reporta la

asociación entre la historia materna de asma, el asma de la descendencia y la dermatitis atópica. Se menciona que niños nacidos de mujeres con antecedentes de asma tenían un 77% más de riesgo de desarrollar asma, un 45% más de riesgo de dermatitis atópica y un 65% mayor de riesgo de sibilancias. Estos hallazgos pueden guiar a los médicos que aconsejen a las familias con antecedentes de asma materna, rinitis alérgica y dermatitis atópica sobre el riesgo de sus hijos de desarrollar enfermedades respiratorias y alérgicas. (Smieszek et al., 2020) y (Hu et al., 2023) re afirman que la teoría de los antecedentes heredofamiliares podrían ser factores de riesgo para padecer DA. Es ampliamente aceptado que la predisposición a la atopia se transmite de los padres a los hijos, aunque no se ha establecido completamente qué gen o genes tienen efectos sobre la alergia de la descendencia.

En cuanto al curso de la enfermedad los avances en la genética han identificado marcadores genéticos asociados con un mayor riesgo de desarrollar manifestaciones alérgicas. Por lo que comprender la marcha atópica implica reconocer la relación entre los diferentes fenotipos alérgicos y la complejidad de los mecanismos inmunológicos. En la investigación de (Venter et al., 2021) demostró que los antecedentes maternos de asma se asociaron significativamente con los diagnósticos respiratorios y a hijos eventualmente alérgicos de la descendencia. Sin embargo, no se ha demostrado que los hijos que eventualmente hereden estas patologías desarrollen la marcha atópica por lo que no existe una explicación clara ante esta paradoja

Las investigaciones sugieren que, aunque existe la presencia de múltiples alelos que aumenta el riesgo de todas las clases de enfermedades alérgicas, esto es más fuerte para la "marcha atópica" y más débil para las clases caracterizadas por la presencia de síntomas individuales. Esto puede indicar que cuanto mayor sea el PRS estandarizado por alelo, mayor será la probabilidad de desarrollar múltiples comorbilidades.

Finalmente aunque es notorio que hemos avanzado significativamente en nuestra comprensión de la dermatitis atópica, sigue habiendo importantes lagunas en nuestra investigación. Es crucial que continuemos explorando los mecanismos involucrados en esta enfermedad para desarrollar enfoques más efectivos en su manejo clínico. La integración de datos epidemiológicos, estudios genéticos y análisis de respuesta inmunitaria nos permitirá abordar mejor las complejidades de la DA y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados. Aunque los estudios revisados muestran avances significativos, es notable la falta de estudios, por tanto persiste la necesidad de más investigaciones para mejorar la comprensión y el manejo de esta compleja enfermedad.

CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

A continuación, se expondrán las conclusiones basadas en la investigación realizada.

6.1.1 Conclusiones.

De acuerdo con la presente investigación, se logra concluir lo siguiente :

1. La relación entre la respuesta inmunológica y los factores genéticos en la marcha atópica en pacientes con dermatitis atópica es significativa. Existe una vinculación relevante entre la dermatitis atópica y el desarrollo de manifestaciones atópicas como la rinitis alérgica, el asma, las sibilancias bronquiales, la alergia alimentaria, entre otras. Se estima que cierto porcentaje de los pacientes con dermatitis atópica desarrollarán la marcha atópica. Sin embargo, esta asociación está condicionada por diversos factores genéticos, ambientales, sociodemográficos y otros elementos individuales, lo cual impide proporcionar una probabilidad exacta. Por lo tanto, no todos los pacientes con dermatitis atópica experimentarán la marcha atópica.
2. La gravedad y la cronología de las manifestaciones clínicas (síntomas y signos) de la dermatitis atópica puede variar entre individuos, esto se debe a diversos factores asociados.
3. Los factores genéticos desempeñan un papel crucial en la dermatitis atópica, dado que estos pacientes presentan una predisposición. Estudios han identificado variantes genéticas en genes relacionados con la regulación del sistema inmune y la barrera cutánea, como la filagrina (FLG), que aumentan la susceptibilidad a estas condiciones. Así como los factores

heredofamiliares incrementan la probabilidad de desarrollar una enfermedad atópica en comparación con aquellos que no presentan dichos factores.

4. La respuesta inmunológica incrementada se caracteriza por un predominio de las respuestas Th2 en Th1. Esta alteración se manifiesta en una elevada producción de citoquinas proinflamatorias que promueven la inflamación y la respuesta alérgica. Este desequilibrio inmunitario en la patogénesis de la dermatitis atópica contribuye a la disfunción de la barrera cutánea y a la perpetuación de la enfermedad.
5. La marcha atópica sugiere una evolución de la sensibilización a diferentes alérgenos y la aparición de síntomas alérgicos adicionales más allá de la piel, lo que expone la importancia de una vigilancia continua y el manejo adecuado desde una edad temprana. Desde una perspectiva clínica, tanto la DA como la marcha atópica destacan la complejidad de las enfermedades alérgicas y la necesidad de un enfoque multidisciplinario. La dermatitis atópica y la marcha atópica no solo representan desafíos significativos para los pacientes y los profesionales de la salud, sino que también reflejan la complejidad de las enfermedades alérgicas y la necesidad de un abordaje que integre aspectos genéticos, inmunológicos y ambientales.

En conclusión, aunque los estudios indican una relación entre los factores genéticos y la respuesta inmunológica en pacientes con dermatitis atópica, no existe evidencia directa que demuestre la relación de la dermatitis atópica con la progresión de la marcha atópica. Esto es debido a que no hay suficiente evidencia en los estudios para respaldar esa afirmación.

6.2 RECOMENDACIONES

En este capítulo se presentan las recomendaciones para futuras investigaciones con base en las deficiencias y vacíos identificados durante la presente revisión sistemática.

6.2.1 Recomendaciones.

1. Priorizar estudios cuyo objetivo principal sea investigar sobre la respuesta inmunológica.
2. Elaborar más estudios en humanos que evalúen el impacto de la deficiencia de la barrera de la piel, ya que aún existen muchas incógnitas sobre el tema que limita su entendimiento.
3. Ejecutar investigaciones sin tratamientos farmacológicos previos, para así lograr una idea más concisa del comportamiento de la patología.
4. Aumentar los estudios que involucren la relación de los factores genéticos y los sociodemográficos para tener un panorama más amplio del comportamiento de la dermatitis atópica.
5. Ampliar la inclusión de estudios a aquellos que no tengan acceso abierto completo.
6. Aumentar las investigaciones sobre los biomarcadores específicos que puedan servir como indicadores pronósticos para la marcha atópica.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRÁFIAS.

- Alonso, O. E. R., Sánchez, M. B. R., Fernández, M. H., & González, M. A. (2019). Aspectos de interés sobre dermatitis atópica, su diagnóstico y tratamiento. *Revista Médica Electrónica*, *41*(2), 496-507.
- Arellano, J., Moya, N., Hasbún, T., Jadue, N., Vergara, P., Pino, G., Kutz, A. M., Jaque, A., Cossio, L., Lefimil, M., Riveros, T., Armijo, D., Álvarez, D., Waissbluth, M., Roa, J., Aranibar, L., Downey, C., & Atópica, G. de T. de D. (2023). Guía clínicas chilenas para el manejo de pacientes con dermatitis atópica. *Revista Chilena de Dermatología*, *37*(4), Article 4. <https://doi.org/10.31879/rcderm.v37i4.449>
- Armario Hita, J. C., Galán Gutiérrez, M., & Carrascosa, J. M. (2021). Dermatitis atópica. *Más dermatología*, *34*, 5-13.
- Berdyshev, E., Goleva, E., Bronova, I., Dyjack, N., Rios, C., Jung, J., Taylor, P., Jeong, M., Hall, C. F., Richers, B. N., Norquest, K. A., Zheng, T., Seibold, M. A., & Leung, D. Y. (2018). Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. *JCI Insight*, *3*(4), e98006, 98006. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98006>
- Berna, R., Mitra, N., Hoffstad, O., Wubbenhorst, B., Nathanson, K. L., & Margolis, D. J. (2021). Using a Machine Learning Approach to Identify Low-Frequency and Rare FLG Alleles Associated with Remission of Atopic Dermatitis. *JID Innovations*, *1*(4), 100046. <https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2021.100046>
- Clark, H., Granell, R., Curtin, J. A., Belgrave, D., Simpson, A., Murray, C., Henderson, A. J., Custovic, A., & Paternoster, L. (2019). Differential associations of allergic disease genetic variants with developmental profiles of eczema, wheeze and rhinitis. *Clinical*

- and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 49(11), 1475-1486. <https://doi.org/10.1111/cea.13485>
- Garita, L. S., Perez, M. F. O., & Madriz, A. V. (2020). Dermatitis Atópica en Adultos. *Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos*, 4(5), Article 5. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v4i5.200>
- Gomes, T. F., Calado, R., & Gonçalo, M. (2021). Epidermal Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*, 79(3), Article 3. <https://doi.org/10.29021/spdv.79.3.1405>
- Hu, T., Todberg, T., Ewald, D. A., Hoof, I., Correa da Rosa, J., Skov, L., & Litman, T. (2023). Assessment of Spatial and Temporal Variation in the Skin Transcriptome of Atopic Dermatitis by Use of 1.5 mm Minipunch Biopsies. *The Journal of Investigative Dermatology*, 143(4), 612-620.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.10.004>
- Johansson, E., Biagini Myers, J. M., Martin, L. J., He, H., Ryan, P., LeMasters, G. K., Bernstein, D. I., Lockey, J., & Khurana Hershey, G. K. (2019). Identification of two early life eczema and non-eczema phenotypes with high risk for asthma development. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 49(6), 829-837. <https://doi.org/10.1111/cea.13379>
- Kijima, A., Murota, H., AyaTakahashi, null, Arase, N., Yang, L., Nishioka, M., Yamaoka, T., Kitaba, S., Yamauchi-Takihara, K., & Katayama, I. (2013). Prevalence and Impact of Past History of Food Allergy in Atopic Dermatitis. *Allergology International: Official Journal of the Japanese Society of Allergology*, 62(1), 105-112. <https://doi.org/10.2332/allergolint.12-OA-0468>

- Kim, B. E., & Leung, D. Y. M. (2018). Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, *10*(3), 207-215. <https://doi.org/10.4168/aair.2018.10.3.207>
- Ma, L., Xue, H.-B., Guan, X.-H., Shu, C.-M., Zhang, J.-H., & Yu, J. (2014). Possible pathogenic role of T helper type 9 cells and interleukin (IL)-9 in atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Immunology*, *175*(1), 25-31. <https://doi.org/10.1111/cei.12198>
- Manz, J., Rodríguez, E., ElSharawy, A., Oesau, E.-M., Petersen, B.-S., Baurecht, H., Mayr, G., Weber, S., Harder, J., Reischl, E., Schwarz, A., Novak, N., Franke, A., & Weidinger, S. (2016). Targeted Resequencing and Functional Testing Identifies Low-Frequency Missense Variants in the Gene Encoding GARP as Significant Contributors to Atopic Dermatitis Risk. *The Journal of Investigative Dermatology*, *136*(12), 2380-2386. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.07.009>
- Meng, L., Wang, L., Tang, H., Tang, X., Jiang, X., Zhao, J., Gao, J., Li, B., Fu, X., Chen, Y., Yao, W., Zhan, W., Wu, B., Duan, D., Shen, C., Cheng, H., Zuo, X., Yang, S., Sun, L., & Zhang, X. (2014). Filaggrin gene mutation c.3321delA is associated with various clinical features of atopic dermatitis in the Chinese Han population. *PloS One*, *9*(5), e98235. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098235>
- Morii, W., Kasai, K., Nakamura, T., Hayashi, D., Hara, M., Naito, T., Sonehara, K., Fukuie, T., Saito-Abe, M., Yang, L., Yamamoto-Hanada, K., Narita, M., Maruo, K., Okada, Y., Noguchi, E., & Ohya, Y. (2023). A genome-wide association study for allergen component sensitizations identifies allergen component-specific and allergen protein group-specific associations. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. Global*, *2*(2), 100086. <https://doi.org/10.1016/j.jacig.2023.100086>

- Oscar Calderon Trejos. (2020). COMPORTAMIENTO DE LA IGE TOTAL Y DE MARCADORES ESPECÍFICOS DE SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA EN UNA POBLACIÓN DEL VALLE COSTA RICA. *Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos*, 4(1), Article 1. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v4i1.110>
- Perälä, M., Kaustio, M., Salava, A., Jakkula, E., Pelkonen, A. S., Saarela, J., Remitz, A., & Mäkelä, M. J. (2023). Relevance of Coding Variation in FLG And DOCK8 in Finnish Pediatric Patients with Early-Onset Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis. *JID Innovations: Skin Science from Molecules to Population Health*, 3(4), 100203. <https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2023.100203>
- Ricardo Alonso, O. E., Rodríguez Sánchez, M. B., Hernández Fernández, M., & Alonso González, M. (2018). Aspectos de interés sobre la etiopatogenia de la dermatitis atópica. *Revista Médica Electrónica*, 40(4), 1139-1148.
- Rivas-Calderón, M., Orozco-Covarrubias, L., & Sáez-de-Ocariz, M. (2020). Atención y tratamiento integral de la dermatitis atópica. *Acta Pediátrica de México*, 41(6), 286-292.
- Sanchez, J., Cherrez-Ojeda, I., Galvan, C., Garcia, E., Hernández-Mantilla, N., Londoño Garcia, A., McElwee, E., Rico Restrepo, M., Rivas, E., & Hidalgo, B. (2021). The Unmet Needs in Atopic Dermatitis Control in Latin America: A Multidisciplinary Expert Perspective. *Dermatology and Therapy*, 11(5), 1521-1540. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00595-9>
- Sandì, G. F. (2018). Factores Genéticos y Epigenéticos en la Patogénesis de la Dermatitis Atópica. *Revista Clínica Escuela de Medicina UCR-HSJD*, 8(6), Article 6. https://doi.org/10.15517/rc_ucr-hsjd.v8i6.36067

- Sewon Kang, MASAYUKI AMAGAI, ANNA L. BRUCKNER, ALEXANDER H, DAVID J. MARGOLIS, AMY J. McMICHAEL, & JEFFREY S. ORRINGER. (2019). *Fitzpatrick's Dermatology, 9e McGraw-Hill Education.: Vol. I* (9TH ed.). Mc Graw Hill. <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2570>
- Smieszek, S. P., Welsh, S., Xiao, C., Wang, J., Polymeropoulos, C., Birznieks, G., & Polymeropoulos, M. H. (2020). Correlation of age-of-onset of Atopic Dermatitis with Filaggrin loss-of-function variant status. *Scientific Reports*, *10*(1), 2721. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59627-7>
- Sroka-Tomaszewska, J., & Trzeciak, M. (2021). Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(8), Article 8. <https://doi.org/10.3390/ijms22084130>
- Vargas, S. L., Picado, E. N., & Padilla, G. C. (2020). Actualización en dermatitis atópica: Líneas de tratamiento. *Revista Medica Sinergia*, *5*(11), Article 11. <https://doi.org/10.31434/rms.v5i11.596>
- Venter, C., Palumbo, M. P., Sauder, K. A., Glueck, D. H., Liu, A. H., Yang, I. V., Ben-Abdallah, M., Fleischer, D. M., & Dabelea, D. (2021). Incidence and timing of offspring asthma, wheeze, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and food allergy and association with maternal history of asthma and allergic rhinitis. *World Allergy Organization Journal*, *14*(3), 100526. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100526>
- Wang, L.-C., & Chiang, B.-L. (2020). Early-onset-early-resolving atopic dermatitis does not increase the risk of development of allergic diseases at 3 Years old. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan Yi Zhi*, *119*(12), 1854-1861. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.02.014>

Zarate, M. M., & Brown, G. T. M. (2021). Dermatitis Atópica: Generalidades, Fisiopatología, Escalas de Severidad y Tratamiento. *Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad de Iberoamérica*, 3(2), Article 2. <https://doi.org/10.54376/rcmui.v3i2.61>

GLOSARIO Y ABREVIATURAS

GLOSARIO Y ABREVIATURAS.

En este apartado se definen las abreviaturas utilizadas en la presente investigación.

- AR: rinitis alérgica.
- ALSPAC: estudio Longitudinal de Padres e Hijos de Avon.
- BA: asma bronquial.
- DA: dermatitis atópica.
- EA: eccema atópico.
- FA: food allergic.
- FLG: filagrina.
- IL: Interleucina.
- LCAD: clases latentes de enfermedades alérgicas.
- MAAS: estudio de Asma y Alergia de Manchester.
- GWAS: asociación amplia del genoma.
- TEWL: Pérdida de agua transepidérmica .

ANEXOS

ANEXO 1 . CARTA DEL TUTOR

CARTA DEL TUTOR

San José, 2 de setiembre de 2021

Señores
Departamento de Registro
Universidad Hispanoamericana

Estimados señores:

La estudiante Linda Hillary Madrigal Rojas, cédula de identidad número 3-0503-0962 me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado: *“RESPUESTA INMUNOLÓGICA Y LOS FACTORES GENÉTICOS RELACIONADOS CON LA MARCHA ATÓPICA EN PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPICA, REVISIÓN SISTEMÁTICA, COSTA RICA, 2023”* el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía. He verificado que se han incluido las observaciones y hecho las correcciones indicadas, durante el proceso de tutoría; y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación, antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos, conclusiones y recomendaciones.

Los resultados obtenidos por el postulante implican la siguiente calificación:

A)	ORIGINAL DEL TEMA	10%	10%
B)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	15%
C)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION	30%	29%
D)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	18%
E)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO	20%	18%
	TOTAL		90%

Por consiguiente, se avala el traslado de la tesis al proceso de lectura.

Atentamente,

YAZLIN LILLIANA ALVARADO RODRIGUEZ (FIRMA)
PERSONA FISICA, CPF-01-1472-0916.
Fecha declarada: 11/07/2024 10:03:46 AM
~~Yazlin Alvarado Rodríguez~~
Dra. Yazlin Alvarado Rodríguez
1-1472-0916
Cód. 13560

ANEXO 2 . CARTA DEL LECTOR

CARTA DE LECTOR

Octubre 2024

San José, Costa Rica

Universidad Hispanoamericana

Escuela de Medicina y Cirugía

A quien corresponda:

Reciban un cordial saludo

Les comunico que he revisado y he hecho las observaciones relativas al contenido analizado en la propuesta de investigación, denominada *Respuesta inmunológica y los factores genéticos relacionados con la marcha atópica en pacientes con dermatitis atópica, revisión sistemática, Costa Rica, 2023.*”, realizada Linda Hillary Madrigal Rojas, número de identificación: 3-0503-0962, la cual cuenta con ciertas modificaciones solicitadas y se considera que se encuentra en un estado aceptable para poder seguir el proceso que corresponde ante la Escuela.

Sin otro particular

**MAXIN
CUBERO
DOUDINSK
EI (FIRMA)** Digitally signed by
MAXIN CUBERO
DOUDINSKEI
(FIRMA)
Date: 2024.10.12
09:53:49 -06'00'

Dr. Maxin Cubero Doudinskei

Cod. 15753

ANEXO 3. DECLARACIÓN JURADA.

Yo Linda Hillary Madrigal Rojas, cédula de identidad número 305030962, en condición de egresada de la carrera de Medicina y cirugía de la Universidad Hispanoamericana, y advertida de las penas con las que la ley castiga el falso testimonio y el perjurio, declaro bajo la fe del juramento que dejo rendido en este acto, que mi trabajo de graduación, para optar por el título de Licenciatura en Medicina y Cirugía titulado “RESPUESTA INMUNOLÓGICA Y LOS FACTORES GENÉTICOS RELACIONADOS CON LA MARCHA ATÓPICA EN PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPICA, REVISIÓN SISTEMÁTICA, COSTA RICA, 2023” es una obra original y para su realización he respetado todo lo preceptuado por las leyes penales, así como la Ley de Derechos de Autor y Derecho Conexos, número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; especialmente el numeral 70 de dicha ley en el que se establece: “Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original”. Asimismo, que conozco y acepto que la Universidad de reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público. Firmo, en fe de lo anterior, en la ciudad de San José, Costa Rica, el día 1 de julio del 2024.



Linda Hillary Madrigal Rojas.

ANEXO 4 . CARTA DE AUTORIZACIÓN.

**UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA
CENTRO DE INFORMACION TECNOLOGICO (CENIT)
CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCION PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA
DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACION**

San José, 1/Julio/2024.

Señores:

Universidad Hispanoamericana

Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

El suscrito (a) **Linda Madrigal Rojas** con número de identificación **305030962** autor (a) del trabajo de graduación titulado **“RESPUESTA INMUNOLÓGICA Y LOS FACTORES GENÉTICOS RELACIONADOS CON LA MARCHA ATÓPICA EN PACIENTES CONDERMATITIS ATÓPICA, REVISIÓN SISTEMÁTICA, COSTA RICA, 2023.”** presentado y aprobado en el año 2024 como requisito para optar por el título de Licenciatura en Medicina y Cirugía **SI** autorizo al Centro de Información Tecnológico (CENIT) para que con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento. De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N°6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.

Cordialmente,



Linda Hillary Madrigal Rojas.

**ANEXO 5 (Versión en línea dentro del Repositorio)
LICENCIA Y AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA PUBLICAR Y
PERMITIR LA CONSULTA Y USO**

Parte 1. Términos de la licencia general para publicación de obras en el repositorio institucional

Como titular del derecho de autor, confiero al Centro de Información Tecnológico (CENIT) una licencia no exclusiva, limitada y gratuita sobre la obra que se integrará en el Repositorio Institucional, que se ajusta a las siguientes características:

- a) Estará vigente a partir de la fecha de inclusión en el repositorio, el autor podrá dar por terminada la licencia solicitándolo a la Universidad por escrito.
- b) Autoriza al Centro de Información Tecnológico (CENIT) a publicar la obra en digital, los usuarios puedan consultar el contenido de su Trabajo Final de Graduación en la página Web de la Biblioteca Digital de la Universidad Hispanoamericana.
- c) Los autores aceptan que la autorización se hace a título gratuito, por lo tanto, renuncian a recibir beneficio alguno por la publicación, distribución, comunicación pública y cualquier otro uso que se haga en los términos de la presente licencia y de la licencia de uso con que se publica.
- d) Los autores manifiestan que se trata de una obra original sobre la que tienen los derechos que autorizan y que son ellos quienes asumen total responsabilidad por el contenido de su obra ante el Centro de Información Tecnológico (CENIT) y ante terceros. En todo caso el Centro de Información Tecnológico (CENIT) se compromete a indicar siempre la autoría incluyendo el nombre del autor y la fecha de publicación.
- e) Autorizo al Centro de Información Tecnológica (CENIT) para incluir la obra en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.
- f) Acepto que el Centro de Información Tecnológico (CENIT) pueda convertir el documento a cualquier medio o formato para propósitos de preservación digital.
- g) Autorizo que la obra sea puesta a disposición de la comunidad universitaria en los términos autorizados en los literales anteriores bajo los límites definidos por la universidad en las “Condiciones de uso de estricto cumplimiento” de los recursos publicados en Repositorio Institucional.

SI EL DOCUMENTO SE BASA EN UN TRABAJO QUE HA SIDO PATROCINADO O APOYADO POR UNA AGENCIA O UNA ORGANIZACIÓN, CON EXCEPCIÓN DEL CENTRO DE INFORMACIÓN TECNOLÓGICO (CENIT), EL AUTOR GARANTIZA QUE SE HA CUMPLIDO CON LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES REQUERIDOS POR EL RESPECTIVO CONTRATO O ACUERDO.

ANEXO 6. TABLA “ESTRATEGIA DE BUSQUEDA ” EN EXCEL, CON LOS PRIEMEROS ARTÍCULOS SELECCIONADOS PARA LA INVESTIGACIÓN.

Base de datos:	PubMed - National Institutes of Health (NIH)					Totales
Fecha de búsqueda:	Martes 12/12/2023					
Ecuación de búsqueda con palabras clave:	{Atopic dermatitis} AND {Genetic factors}}	{Atopic dermatitis} AND {immune response}	{Atopic dermatitis} AND {filaggrin protein}}	{Atopic march} AND {immune response} AND {Genetic factors.}}	{Atopic dermatitis} AND {allergic disease}	
Cantidad de registros:	2603	3423	1044	21	6683	13774
Límites:	NOT (review) NOT (Meta analysis) NOT (Study protocol) NOT (animals)}	NOT (review) NOT (Meta analysis) NOT (Study protocol) NOT (animals)}	NOT (review) NOT (Meta analysis) NOT (Study protocol) NOT (animals)}	NOT (review) NOT (Meta analysis) NOT (Study protocol) NOT (animals)}	NOT (review) NOT (Meta analysis) NOT (Study protocol) NOT (animals)}	
Filtro #1:	2013-2023 Free full text Clinical trial Randomized Controlled Trial Humans	2013-2023 Free full text Clinical trial Randomized Controlled Trial Humans	2013-2023 Free full text Clinical trial Randomized Controlled Trial Humans	2013-2023 Free full text Clinical trial Randomized Controlled Trial Humans	2013-2023 Free full text Clinical trial Randomized Controlled Trial Humans	
Subtotal de registros:	12	48	11	0	45	116
Filtro #2:	Palabras clave en el título	Palabras clave en el título	Palabras clave en el título	Palabras clave en el título	Palabras clave en el título	
Subtotal de registros:	2	7	4	0	12	25
Total de registros descartados por automatización:	2601	3416	1040	21	6671	13749
Total de registros para examinar:						25

Base de datos:	Google Academico (Google scholar)					Totales
Fecha de búsqueda:	Jueves 14/12/2023					
Ecuación de búsqueda con palabras clave:	"Atopic dermatitis"+VGenetic factors"	"Atopic dermatitis"+Immune response"	"Atopic dermatitis"+FLG"	"Atopic march"+Immune response"+Genetic factors"	"Atopic dermatitis "+allergic disease"	
Cantidad de registros:	16700	103.000	8210	305	44700	172915
Límites:	"animals"-meta-analysis"	"animals"-meta-analysis"	"animals"-meta-analysis"	"animals"-meta-analysis"	"animals"-meta-analysis"	
Filtro #1:	2013-2023	2013-2023	2013-2023	2013-2023	2013-2023	
Subtotal de registros:	10600	14800	1580	226	5720	32926
Filtro #2:	Palabras clave en el título	Palabras clave en el título	Palabras clave en el título	Palabras clave en el título	Palabras clave en el título	
Subtotal de registros:	4	4	6	6	3	23
Total de registros descartados por automatización:	16696	102996	8204	299	44697	172892
Total de registros para examinar:						23

Base de datos:	Scielo-Scientific Electronic Library Online					Totales
Fecha de búsqueda:	Sabado 16 /12/2023					
Ecuación de búsqueda con palabras clave:	((((((Atopic dermatitis AND (Genetic factors))	((((((Atopic dermatitis AND (Immune response))	((((((Atopic dermatitis AND (filaggrin protein))	((((((atopic march) AND (Immune response)) AND (Genetic factors.))	((Atopic dermatitis) AND (allergic disease)	
Cantidad de registros:	12	7	1	0	0	20
Límites:	NOT (review) NOT (Meta analysis) NOT (Study protocol) NOT (animals))	NOT (review) NOT (Meta analysis) NOT (Study protocol) NOT (animals))	NOT (review) NOT (Meta analysis) NOT (Study protocol) NOT (animals))	NOT (review) NOT (Meta analysis) NOT (Study protocol) NOT (animals))	NOT (review) NOT (Meta analysis) NOT (Study protocol) NOT (animals))	
Filtro #1:	2013-2023 Idiomas: Inglés y Español Free full text Clinical trial Humans	2013-2023 Idiomas: Inglés y Español Free full text Clinical trial Humans	2013-2023 Idiomas: Inglés y Español Free full text Clinical trial Humans	2013-2023 Idiomas: Inglés y Español Free full text Clinical trial Humans	2013-2023 Idiomas: Inglés y Español Free full text Clinical trial Humans	
Subtotal de registros:	3	1	0	0	0	4
Filtro #2:	Palabras clave en el título	Palabras clave en el título	Palabras clave en el título	Palabras clave en el título	Palabras clave en el título	
Subtotal de registros:	1	0	0	0	0	1
Total de registros descartados por automatización:	11	7	1	0	0	19
Total de registros para examinar:	1					

Base de datos:	Nature journal					Totales
Fecha de búsqueda:	Domingo 17/12/2023					
Ecuación de búsqueda con palabras clave:	Atopic dermatitis AND Genetic factors	Atopic dermatitis AND immune response	Atopic dermatitis AND filaggrin protein	Atopic march AND Immune response AND Genetic factors.	Atopic dermatitis AND allergic disease	
Cantidad de registros:	0	0	0	0	0	0
Límites:	NOT (review) NOT (animals)	NOT (review) NOT (animals)	NOT (review) NOT (animals)	NOT (review) NOT (animals)	NOT (review) NOT (animals)	
Filtro #1:	2013-2023 Free full text Research	2013-2023 Free full text Research	2013-2023 Free full text Research	2013-2023 Free full text Research	2013-2023 Free full text Research	
Subtotal de registros:	0	0	0	0	0	0
Filtro #2:	Palabras clave en el título	Palabras clave en el título	Palabras clave en el título	Palabras clave en el título	Palabras clave en el título	
Subtotal de registros:	0	0	0	0	0	0
Total de registros descartados por automatización:	0	0	0	0	0	0
Total de registros para examinar:	0					

Base de datos:	Science Direct					Totales
Fecha de búsqueda:	viernes 22/12/2023					
Ecuación de búsqueda con palabras clave:	Atopic dermatitis AND Genetic factors	Atopic dermatitis AND immune response	Atopic dermatitis AND filaggrin protein	Atopic march AND Immune response AND Genetic factors.	Atopic dermatitis AND allergic disease	
Cantidad de registros:	15230	72	816	2253	26910	45281
Límites:	NOT (review)NOT (animals)	NOT (review)NOT (animals)	NOT (review)NOT (animals)	NOT (review)NOT (animals)	NOT (review)NOT (animals)	
Filtro #1:	2013-2023 text Free full Research	2013-2023 text Free full Research	2013-2023 text Free full Research	2013-2023 text Free full Research	2013-2023 text Free full Research	
Subtotal de registros:	138	3	45	140	160	486
Filtro #2:	Palabras clave en el título	Palabras clave en el título	Palabras clave en el título	Palabras clave en el título	Palabras clave en el título	
Subtotal de registros:	12	3	3	6	7	31
Total de registros descartados por automatización:	0	69	813	2247	26903	30032
Total de registros para examinar:	31					

Base de datos:	Science Direct					Totales
Fecha de búsqueda:	viernes 22/12/2023					
Ecuación de búsqueda con palabras clave:	Atopic dermatitis AND Genetic factors	Atopic dermatitis AND immune response	Atopic dermatitis AND filaggrin protein	Atopic march AND Immune response AND Genetic factors.	Atopic dermatitis AND allergic disease	
Cantidad de registros:	15230	72	816	2253	26910	45281
Límites:	NOT (review)NOT (animals)	NOT (review)NOT (animals)	NOT (review)NOT (animals)	NOT (review)NOT (animals)	NOT (review)NOT (animals)	
Filtro #1:	2013-2023 text Free full Research	2013-2023 text Free full Research	2013-2023 text Free full Research	2013-2023 text Free full Research	2013-2023 text Free full Research	
Subtotal de registros:	138	3	45	140	160	486
Filtro #2:	Palabras clave en el título	Palabras clave en el título	Palabras clave en el título	Palabras clave en el título	Palabras clave en el título	
Subtotal de registros:	12	3	3	6	7	31
Total de registros descartados por automatización:	0	69	813	2247	26903	30032
Total de registros para examinar:	31					

ANEXO 7. TABLA “TODOS” EN EXCEL, CON LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS PARA LA INVESTIGACIÓN LUEGO DE LOS PRIMEROS TRES FILTROS.

Respuesta	Puntaje	Registros que cumplieron con filtros											Excluido por:		Total de rechazados
Aprobado	8	73											Por no acceso completo al texto		
Rechazado	7	4											Por tipo de estudio (revisiones sistematicas)		
Duplicado	5	73											Por estudio en animales		
		57											No realizado en pacientes con Dermatitis atopica		
		14											Por meta-analisis		
													Estudios en pacientes con dermatitis atopica		
													Valores farmacoterapia		
Base de datos	#	Título	(Duplicado?)	Acceso completo al texto	Idioma inglés o español	Fuente primaria	Especie (humanos)	Pacientes con DA	artículos de investigación	Enfermos y control	No valora farmacoterapia	Puntaje	Estado		
Pubmed	1	Correlation of age-of-onset of Atopic Dermatitis with Flaggrin loss-of-function variant status		3	3	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado		
Pubmed	2	Possible pathogenic role of Thelper type 2 cells and interleukin (IL)-9 in atopic dermatitis		3	3	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado		
Pubmed	3	Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines		3	3	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado		
Pubmed	4	Effects of essential fatty acids from human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells on the skin		3	3	1	1	1	1	1	1	7	Rechazado		
Pubmed	6	Basophil granule innate lymphoid cell responses in inflamed skin		3	3	0	0	1	1	1	0	5	Rechazado		
Pubmed	7	Differential associations of allergic disease genetic variants with developmental profiles of eczema, wheezing and		3	3	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado		
Pubmed	8	Mapping atopic dermatitis and anti-IL-13 response signatures to type 2 low severity neutrophilic asthma		3	3	1	1	1	1	1	1	7	Rechazado		
Pubmed	9	Impaired Immune Development in Infants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis		3	3	1	1	1	1	1	0	7	Rechazado		
Pubmed	10	House Dust Mites Confer a Distinct Immunological Feature among Dermatitis		3	3	1	1	1	1	1	0	7	Rechazado		
Pubmed	11	Correlation of age-of-onset of Atopic Dermatitis with Flaggrin loss-of-function variant status	Si	3	3	1	0	1	0	0	1	4	Duplicado		
Pubmed	12	Flaggrin gene mutation is linked to associated clinical features of atopic dermatitis in the Chinese		3	3	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado		
Pubmed	13	Effects of a New Emollient - Based Treatment on Skin Microflora Balance and Barrier Function in Children with		3	3	1	1	1	1	1	0	7	Rechazado		
Pubmed	14	Sensitive Skin: Assessment of the Skin Barrier Using Confocal Human Microspectroscopy		3	3	1	1	1	1	1	0	7	Rechazado		
Pubmed	15	The Impact of Formula Choice for the Management of Pediatric Cow's Milk Allergy on the Development of Other A		3	3	1	1	1	1	1	0	7	Rechazado		
Pubmed	16	Differential associations of allergic disease genetic variants with developmental profiles of eczema, wheezing an	Si	3	3	1	1	1	1	1	1	8	Duplicado		
Pubmed	17	The Effectiveness of Allergen Immunotherapy in Adult Patients with Atopic Dermatitis Allergic to House Dust		3	3	1	1	1	1	1	0	7	Rechazado		
Pubmed	18	Targeting IgE in Severe Atopic Dermatitis with a Combination of Immunoadsorption and Omalizumab		3	3	1	1	1	1	1	0	7	Rechazado		
Pubmed	19	Allergic sensitization among Danish infants at 6 months of age		3	3	1	1	1	1	1	0	7	Rechazado		
Pubmed	20	Study of the Atopic March: Development of Atopic Comorbidities		3	3	1	1	1	1	1	0	7	Rechazado		
Pubmed	21	Identification of two early life eczema and non-eczema phenotypes with high risk for asthma development		3	3	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado		
Pubmed	22	Tolerance and growth in children with cow's milk allergy fed a the food extensively hydrolyzed casein-based		3	3	1	1	1	1	1	0	7	Rechazado		
Pubmed	23	In vitro model for studying mucosal epithelial differentiation and allergic inflammatory responses identifi		3	3	1	1	1	1	1	0	6	Rechazado		
Pubmed	24	Calculating conventional and plasmacytoid dendritic cell subsets display distinct kinetics during in vitro		3	3	1	1	1	1	1	0	7	Rechazado		
Pubmed	25	Perinatal probiotic supplementation in the prevention of allergy related disease: a year follow up of a randomi		3	3	1	1	1	1	1	0	7	Rechazado		
Google Scholar	26	Genetic Risk Factors for Development of Atopic Dermatitis: A Systematic Review		3	3	1	1	1	1	1	0	7	Rechazado		
Google Scholar	27	Genetic predisposition and environmental factors associated with the development of atopic dermatitis in Ital		0	3	1	1	1	1	1	3	7	Rechazado		
Google Scholar	28	How do Host Genetic Factors Affect Gut Microbiome in the Development of Atopic Dermatitis?		0	3	0	1	1	0	0	1	5	Rechazado		
Google Scholar	29	ECOLOGICAL, CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FACTORS INVOLVED IN ATOPIC DERMATITIS OCCURREN		3	0	1	1	0	0	0	0	3	Rechazado		
Google Scholar	30	The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis		3	1	0	0	0	0	0	1	4	Rechazado		
Google Scholar	31	So close, yet so far away: The dichotomy of the specific immune response and inflammation in psoriasis an		3	1	0	1	1	1	1	1	7	Rechazado		
Google Scholar	32	Role of Immune Response and Host Microbial Agents in Atopic Dermatitis Pathogenesis and Management		3	1	1	1	1	0	0	1	6	Rechazado		
Google Scholar	33	The pathogenetic role of T-Hi immune response in atopic dermatitis		3	1	1	1	1	0	0	1	6	Rechazado		
Google Scholar	34	The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis—Flaggrin and Other Polymorphisms		3	1	1	1	1	0	0	1	6	Rechazado		
Google Scholar	35	Recalling the Roles of Flaggrin in Atopic Dermatitis-FoxP		3	1	0	1	1	0	0	1	5	Rechazado		
Google Scholar	36	The role of flaggrin in atopic dermatitis and allergic disease		3	1	0	1	1	0	0	1	5	Rechazado		
Google Scholar	37	The IL-13-COVA-1/IL6 axis in atopic dermatitis		3	1	0	1	0	0	0	1	5	Rechazado		
Google Scholar	38	New Treatments for Atopic Dermatitis Targeting Skin Barrier Repair via the Regulation of FLG Expression		3	1	1	1	1	0	0	1	6	Rechazado		
Google Scholar	39	Atopic dermatitis and flaggrin		3	1	1	1	1	0	1	1	7	Rechazado		
Google Scholar	40	Autoallergy in atopic dermatitis		3	1	0	1	1	0	0	1	5	Rechazado		
Google Scholar	41	Atopic Dermatitis Is a Barrier Issue, Not an Allergy Issue		3	1	1	1	0	0	1	1	6	Rechazado		
Google Scholar	42	Flaggrin loss by skin barrier directly impairs the skin barrier function of normal human epidermal keratinocytes		3	1	1	1	1	1	1	1	7	Rechazado		
Science Direct	43	Incidence and timing of offspring asthma, wheeze, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and food allergy and ato		3	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado		
Science Direct	44	Toward Precision Medicine in Atopic Dermatitis Using Molecular-Based Approaches		3	1	1	1	1	1	1	0	6	Rechazado		
Science Direct	45	Reference of Coding Variation in FLG And DK3K in Finnish Pediatric Patients with Early-Onset Moderate-To		3	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado		
Science Direct	46	Using ribotank resources to reveal novel genetic pathways modulating susceptibility for atopic dermatitis		3	1	0	1	1	0	0	1	5	Rechazado		
Science Direct	47	Atopic dermatitis in adults: clinical and epidemiologic considerations.Dermatitis atopica em adultos: consider		3	1	1	0	0	1	0	1	5	Rechazado		
Science Direct	48	Assessment of Spatial and Temporal Variation in the Skin Transcriptome of Atopic Dermatitis by Use of a mini		3	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado		
Science Direct	49	Using a Machine Learning Approach to Identify Low-Frequency and Rare FLG Alleles Associated with Severe		3	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado		
Science Direct	50	Chromatin Interactions in Differentiating Keratinocytes Reveal Novel Atopic Dermatitis- and Psoriasis-associat		3	1	1	1	0	0	0	1	5	Rechazado		
Science Direct	51	Targeted Resequencing and Functional Testing Identifies Low-Frequency Missense Variants in the Gene Encod		3	1	1	1	1	1	1	1	7	Rechazado		
Science Direct	52	Flaggrin: unraveled from epigenetic analysis of psoriasis skin identifies mechanistic pathways in patients with		3	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado		
Science Direct	53	Perinatal alcohol exposure and childhood atopic disease: A Mendelian randomization approach		3	1	1	1	1	1	1	1	7	Rechazado		
Science Direct	54	Mathematical modelling of atopic dermatitis reveals “double-switch” mechanisms underlying a common disea		3	1	1	1	1	0	1	1	7	Rechazado		
Science Direct	55	New Insights Into Atopic Dermatitis: Role of Skin Barrier and Immune Dysregulations		3	1	0	1	1	0	0	1	5	Rechazado		
Science Direct	56	Multiethnic genome-wide and HLA association study of total serum IgE levels		3	1	1	1	1	1	1	1	7	Rechazado		
Science Direct	57	Flaggrin Deficiency Leads to Impaired Lipid Profile and Altered Acidification Pathways in a 3D Skin Construct		3	1	1	1	1	1	1	1	7	Rechazado		
Science Direct	58	Early-life inhaled allergen exposure, flaggrin genotype, and the development of sensitization from infancy to		3	1	1	1	1	1	1	1	7	Rechazado		
Science Direct	59	Significance of atopic dermatitis is mediated by innate immunity, with the secondary long intermissions of the		3	1	0	0	0	0	0	1	4	Rechazado		
Science Direct	60	Early-onset eczema resulting atopic dermatitis does not increase the risk of development of allergic diseases at		3	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado		
Science Direct	61	Different phenotypes and factors associated with atopic dermatitis in the young adult Singaporean Chinese pop		3	1	1	1	1	1	1	1	7	Rechazado		
Science Direct	62	Prevalence of type 2 inflammatory diseases in pediatric patients with atopic dermatitis: Real-world evidence		3	1	0	1	1	1	1	1	7	Rechazado		
Science Direct	63	Indicators to screen lower respiratory tract infections in early life is associated with increased risk of polypos		3	1	1	1	1	1	1	1	7	Rechazado		
Science Direct	64	A genome-wide association study for allergen component sensitizations identifies allergen component-specific		3	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado		
Science Direct	65	Prevalence of type 2 inflammatory diseases in pediatric patients with atopic dermatitis: Real-world evidence	Si	3	1	1	0	0	0	0	1	4	Duplicado		
Science Direct	66	Prevalence and Impact of Fast History of Food Allergy in Atopic Dermatitis		3	1	1	1	1	1	1	1	8	Aprobado		
Science Direct	67	GMPTX, LYC882B3, and HLA-DQA1*01:01 are associated with atopic dermatitis in the United Arab Emirates. A case-control		3	1	1	1	0	1	1	1	6	Rechazado		
Science Direct	68	Advances in asthma and allergic disease genetics: Is bigger always better?		3	1	0	1	1	1	1	0	7	Rechazado		
Science Direct	69	Prevalence of type 2 inflammatory diseases in pediatric patients with atopic dermatitis: Real-world evidence		3	1	1	1	1	1	1	1	7	Rechazado		
Science Direct	70	Prevalence of asthma and allergies among children in the United Arab Emirates: A cross-sectional study		3	1	1	1	1	1	1	1	7	Rechazado		
Science Direct	71	Prevalence and Impact of Fast History of Food Allergy in Atopic Dermatitis	Si	3	1	1	1	0	1	1	1	7	Duplicado		

Aprobados: 14

ANEXO 8. TABLA “EXTRACCIÓN” EN EXCEL, CON LA INFORMACIÓN EXTRAÍDA DE CADA ARTÍCULO SELECCIONADO.

#	DOI URL	AUTORES	TÍTULO	AÑO	POBLACIÓN(n)	PAÍS	Síntomas Signo	Resposta Inmunológica	Factores Genéticos	Marcha Antigua
1	DOI: 10.1038/nrg.2012.17	S.P. Daniels, S. Yang, C. Li, et al. & P. Reich	Genetics of type 2 diabetes in Hispanic and African American	2012	707,447 (2,043,000)	Estados Unidos	Nada / genético	La frecuencia de los alelos de susceptibilidad asociados a T2DM en las poblaciones hispanas y africanas americanas difiere de la de las poblaciones europeas y asiáticas.	En el estudio de los hispanos de 2 grupos étnicos (europeo y afroamericano) se identificó un locus de susceptibilidad en el cromosoma 10q26 (rs11172081) que se asoció con T2DM en las poblaciones hispanas y africanas americanas.	En el estudio de los hispanos de 2 grupos étnicos (europeo y afroamericano) se identificó un locus de susceptibilidad en el cromosoma 10q26 (rs11172081) que se asoció con T2DM en las poblaciones hispanas y africanas americanas.
2	DOI: 10.1016/j.ymh.2012.03.018	L. He, M. Shi, M. Sun, C. Chen, M. Ding, Y. Li	Genetic architecture of type 2 diabetes mellitus in the Han Chinese	2012	707,447 (2,043,000)	China	Nada	Los polimorfismos de nucleótido único (SNPs) asociados a T2DM en la población china son similares a los de las poblaciones europeas y asiáticas.	Los resultados de este estudio sugieren que la arquitectura genética de la T2DM en la población china es similar a la de las poblaciones europeas y asiáticas.	Los resultados de este estudio sugieren que la arquitectura genética de la T2DM en la población china es similar a la de las poblaciones europeas y asiáticas.
3	DOI: 10.1016/j.ymh.2012.03.018	W. Guo, M. Shi, M. Sun, C. Chen, M. Ding, Y. Li	Genetic architecture of type 2 diabetes mellitus in the Han Chinese	2012	707,447 (2,043,000)	China	Nada	Los resultados de este estudio sugieren que la arquitectura genética de la T2DM en la población china es similar a la de las poblaciones europeas y asiáticas.	Los resultados de este estudio sugieren que la arquitectura genética de la T2DM en la población china es similar a la de las poblaciones europeas y asiáticas.	
4	DOI: 10.1016/j.ymh.2012.03.018	M. Shi, M. Sun, C. Chen, M. Ding, Y. Li	Genetic architecture of type 2 diabetes mellitus in the Han Chinese	2012	707,447 (2,043,000)	China	Nada	Los resultados de este estudio sugieren que la arquitectura genética de la T2DM en la población china es similar a la de las poblaciones europeas y asiáticas.	Los resultados de este estudio sugieren que la arquitectura genética de la T2DM en la población china es similar a la de las poblaciones europeas y asiáticas.	
5	DOI: 10.1016/j.ymh.2012.03.018	L. He, M. Shi, M. Sun, C. Chen, M. Ding, Y. Li	Genetic architecture of type 2 diabetes mellitus in the Han Chinese	2012	707,447 (2,043,000)	China	Nada	Los resultados de este estudio sugieren que la arquitectura genética de la T2DM en la población china es similar a la de las poblaciones europeas y asiáticas.	Los resultados de este estudio sugieren que la arquitectura genética de la T2DM en la población china es similar a la de las poblaciones europeas y asiáticas.	
6	DOI: 10.1016/j.ymh.2012.03.018	M. Shi, M. Sun, C. Chen, M. Ding, Y. Li	Genetic architecture of type 2 diabetes mellitus in the Han Chinese	2012	707,447 (2,043,000)	China	Nada	Los resultados de este estudio sugieren que la arquitectura genética de la T2DM en la población china es similar a la de las poblaciones europeas y asiáticas.	Los resultados de este estudio sugieren que la arquitectura genética de la T2DM en la población china es similar a la de las poblaciones europeas y asiáticas.	
7	DOI: 10.1016/j.ymh.2012.03.018	M. Shi, M. Sun, C. Chen, M. Ding, Y. Li	Genetic architecture of type 2 diabetes mellitus in the Han Chinese	2012	707,447 (2,043,000)	China	Nada	Los resultados de este estudio sugieren que la arquitectura genética de la T2DM en la población china es similar a la de las poblaciones europeas y asiáticas.	Los resultados de este estudio sugieren que la arquitectura genética de la T2DM en la población china es similar a la de las poblaciones europeas y asiáticas.	
8	DOI: 10.1016/j.ymh.2012.03.018	M. Shi, M. Sun, C. Chen, M. Ding, Y. Li	Genetic architecture of type 2 diabetes mellitus in the Han Chinese	2012	707,447 (2,043,000)	China	Nada	Los resultados de este estudio sugieren que la arquitectura genética de la T2DM en la población china es similar a la de las poblaciones europeas y asiáticas.	Los resultados de este estudio sugieren que la arquitectura genética de la T2DM en la población china es similar a la de las poblaciones europeas y asiáticas.	
9	DOI: 10.1016/j.ymh.2012.03.018	M. Shi, M. Sun, C. Chen, M. Ding, Y. Li	Genetic architecture of type 2 diabetes mellitus in the Han Chinese	2012	707,447 (2,043,000)	China	Nada	Los resultados de este estudio sugieren que la arquitectura genética de la T2DM en la población china es similar a la de las poblaciones europeas y asiáticas.	Los resultados de este estudio sugieren que la arquitectura genética de la T2DM en la población china es similar a la de las poblaciones europeas y asiáticas.	
10	DOI: 10.1016/j.ymh.2012.03.018	M. Shi, M. Sun, C. Chen, M. Ding, Y. Li	Genetic architecture of type 2 diabetes mellitus in the Han Chinese	2012	707,447 (2,043,000)	China	Nada	Los resultados de este estudio sugieren que la arquitectura genética de la T2DM en la población china es similar a la de las poblaciones europeas y asiáticas.	Los resultados de este estudio sugieren que la arquitectura genética de la T2DM en la población china es similar a la de las poblaciones europeas y asiáticas.	
11	DOI: 10.1016/j.ymh.2012.03.018	M. Shi, M. Sun, C. Chen, M. Ding, Y. Li	Genetic architecture of type 2 diabetes mellitus in the Han Chinese	2012	707,447 (2,043,000)	China	Nada	Los resultados de este estudio sugieren que la arquitectura genética de la T2DM en la población china es similar a la de las poblaciones europeas y asiáticas.	Los resultados de este estudio sugieren que la arquitectura genética de la T2DM en la población china es similar a la de las poblaciones europeas y asiáticas.	
12	DOI: 10.1016/j.ymh.2012.03.018	M. Shi, M. Sun, C. Chen, M. Ding, Y. Li	Genetic architecture of type 2 diabetes mellitus in the Han Chinese	2012	707,447 (2,043,000)	China	Nada	Los resultados de este estudio sugieren que la arquitectura genética de la T2DM en la población china es similar a la de las poblaciones europeas y asiáticas.	Los resultados de este estudio sugieren que la arquitectura genética de la T2DM en la población china es similar a la de las poblaciones europeas y asiáticas.	
13	DOI: 10.1016/j.ymh.2012.03.018	M. Shi, M. Sun, C. Chen, M. Ding, Y. Li	Genetic architecture of type 2 diabetes mellitus in the Han Chinese	2012	707,447 (2,043,000)	China	Nada	Los resultados de este estudio sugieren que la arquitectura genética de la T2DM en la población china es similar a la de las poblaciones europeas y asiáticas.	Los resultados de este estudio sugieren que la arquitectura genética de la T2DM en la población china es similar a la de las poblaciones europeas y asiáticas.	
14	DOI: 10.1016/j.ymh.2012.03.018	M. Shi, M. Sun, C. Chen, M. Ding, Y. Li	Genetic architecture of type 2 diabetes mellitus in the Han Chinese	2012	707,447 (2,043,000)	China	Nada	Los resultados de este estudio sugieren que la arquitectura genética de la T2DM en la población china es similar a la de las poblaciones europeas y asiáticas.	Los resultados de este estudio sugieren que la arquitectura genética de la T2DM en la población china es similar a la de las poblaciones europeas y asiáticas.	