



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

**“ISMAEL COSIO VILLEGAS”**

**CARACTERIZACIÓN DEL COMPARTIMIENTO LEUCOCITARIO DE LOS PÓLIPOS**

**NASOSINUSALES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES**

**RESPIRATORIAS**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE**

**CABEZA Y CUELLO**

**PRESENTA**

**DRA LIZETTE ELENA CORONA HERNÁNDEZ**

**BAJO LA DIRECCIÓN DE**

**DR MARCOS ALEJANDRO JIMÉNEZ CHOBILLON**

**PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA**

**DE CABEZA Y CUELLO**

**MÉXICO, D.F. JULIO 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

Dr. Juan Carlos Vázquez García

Director de Enseñanza INER

---

Dra. Margarita Fernández Vega

Subdirectora de Enseñanza INER

---

Dra. María del Carmen Cano Salas

Jefa del Departamento de Formación de Posgrado

---

Dr. Arturo Ramírez García

Jefe del Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

Profesor titular del curso de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello en INER

---

Dr. Marcos Alejandro Jiménez Chobillon

Profesor adjunto del curso de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello en

INER

Tutor de tesis

---

Dra. Ericka Sagrario Peña Mirabal

Adscrita al servicio de Anatomía Patológica del INER

Asesora de tesis

## AGRADECIMIENTOS

Dedico este trabajo y agradezco el apoyo y amor incondicional a mis padres Arturo y Mary, sin ellos no hubiese logrado con éxito todo lo que me he propuesto, mi patrón a seguir.

A mis hermanas Maritza e Ixchel por compartir conmigo tantas aventuras y ser ejemplo de perseverancia y empeño, orgullosa de ellas siempre.

A mi esposo Omar por su compañía, amor, paciencia, apoyo moral y académico, compartir parte de su vida y su espacio para lograr un objetivo en común, sin él no habría llegado hasta el final.

A mis compañeras Lupe y Miriam, las cuales más que compañeras de residencia, mis amigas y cómplices, con quienes compartí tantas alegrías y sinsabores, pero al final logramos permanecer juntas hasta la conclusión de este camino, así como a Claudia que inició este camino con nosotras y sigue siendo ejemplo que todo lo que uno se propone se puede lograr. A mis compañeros de residencia Raúl, Talayero, Jenny, Chuy, Mony, Ale, Ware, Angie, Mariel, Zaide, Gary, David, Óscar, Isa, Eymi y Héctor, porque de cada uno me llevo un recuerdo muy grato y han compartido conmigo conocimientos y experiencias que me han hecho crecer, animándonos para seguir adelante.

A mis profesores, quienes han sido piedra angular en esta experiencia, transmitiéndome sus conocimientos, experiencias tanto de vida como en ámbito académico y quirúrgico, que me impulsa a continuar en esta vía interminable del aprendizaje y la superación personal, me acompañarán siempre: Dr Gabriel Tona, Dr Alejandro Jiménez, Dr Arturo Ramírez, Dra Lisette Cristerna, Dr Luis Miguel Gutiérrez, Dr Ivan González, Dra María Lidia Sánchez, Dr Bernardo Dávila, Lic Ivonne Mayer, Lic Marisol González, Dra María Prieto, Dra Lizette Carranco.

Al personal administrativo del servicio de Otorrinolaringología, quienes siempre me sacaron de apuros y me apoyaron en todo momento: Jessy, Andrea, Irma, Gabriela, Margarita, Mercedes, Marthita.

A todas las enfermeras, que aunque algunas ya no se encuentren laborando las recordaré siempre por su apoyo, tolerancia y enseñanzas: Ana María, Marthita, Eloisa, Carmelita, Agustina, Gisela, Teresita, Norma Margarita, Norma Laura, Sonia Paz, Sonia Juárez, Silvia González, Vianney, Julia Luna, Mary Jamaica, Paula. Cecilia ejemplo de vida y lucha, me acompañarás por siempre.

## INDICE

RESUMEN.....	1
ANTECEDENTES.....	2
JUSTIFICACIÓN.....	10
HIPÓTESIS .....	11
OBJETIVOS .....	11
MATERIAL Y MÉTODOS .....	12
RESULTADOS .....	15
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSIONES .....	21
REFERENCIAS .....	22
ANEXOS.....	25
FIGURAS.....	25
TABLAS.....	26
GRAFICOS.....	27
FORMATOS ÉTICA E INVESTIGACIÓN.....	37

## RESUMEN

### **Introducción.**

La poliposis nasosinusal es resultado de un proceso inflamatorio crónico caracterizado por infiltrados celulares en su mayoría eosinófilos los cuales se asocian con frecuencia a enfermedades como el asma. También se encuentran involucrados en la fisiopatología los neutrófilos los cuales, si predominan, pueden presentar un comportamiento clínico distinto, siendo necesario el uso de terapéuticas específicas.

### **Objetivos.**

Describir y caracterizar el compartimento leucocitario en pacientes con poliposis nasosinusal del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias e identificar casos de poliposis nasosinusal con predominio neutrofílico no sindrómico.

### **Métodos.**

Cuantificación absoluta y porcentual de eosinófilos y neutrófilos en muestras obtenidas de 123 pacientes sometidos a cirugía endoscópica por el diagnóstico de poliposis nasosinusal. Identificación de características clínicas de los pacientes con poliposis nasosinusal mediante revisión de expedientes clínicos, dividiéndose en 4 grupos (predominio eosinofílico/ neutrofílico sindrómico y no sindrómico) conforme a características histológicas o asociación a síndromes.

### **Resultados.**

Se identificaron 27 (22%) pacientes con un infiltrado neutrofílico mayor a 60%; mientras que 96 (78%) pacientes con predominio eosinofílico mayor al 60%. En el análisis de regresión logística no se encontró correlación estadística entre la cantidad de eosinófilos y neutrófilos con la recurrencia clínica ( $p=0.649$  para el grupo con predominio eosinofílico sindrómico y  $p=0.756$  en el grupo neutrofílico no sindrómico)

### **Conclusiones.**

Existen pacientes con poliposis neutrofílica no sindrómica en nuestra población de estudio, los cuales podrían ser candidatos a esquemas inmunomoduladores de macrólidos, teniendo un impacto positivo en su pronóstico a largo plazo.

# CARACTERIZACIÓN DEL COMPARTIMIENTO LEUCOCITARIO DE LOS PÓLIPOS NASOSINUSALES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

## ANTECEDENTES

La rinosinusitis crónica polipoidea se caracteriza clínicamente por la presencia de pólipos nasosinusaes, los cuales se definen como lesiones pediculadas pseudotumorales originadas en celdillas etmoidales anteriores y complejo ostiomeatal, además de celdillas etmoidales posteriores, medial y lateralmente al cornete medio.<sup>1,19,28</sup> Es más frecuente en hombres que mujeres en una relación 2-3:1, afectando aproximadamente del 1 al 4% de la población adulta general y se ha identificado que hasta un 52% presentan componente familiar.<sup>2,11,23</sup>

La poliposis nasosinusal se manifiesta clínicamente por obstrucción nasal, hiposmia, descarga nasal anterior o posterior y ocupación difusa de los senos paranasales.<sup>1,2</sup>

Los pólipos nasosinusaes son resultado de un proceso inflamatorio crónico de la pared lateral nasal y están constituidos por estroma de tejido conectivo laxo ocasionalmente formando pseudoquistes e infiltrados subepiteliales y perivasculares de células inflamatorias: eosinófilos, neutrófilos, linfocitos, monocitos y células plasmáticas, revestidos por epitelio glandular columnar pseudoestratificado.<sup>20</sup>

Conforme a sus características histológicas se han clasificado en pólipos eosinofílicos y no eosinofílicos o según los hallazgos inmunohistoquímicos en fenotipo altamente neutrofílico o altamente eosinofílico (**Figura 3 y 4**)<sup>15</sup>, otras clasificaciones incluyen criterios endoscópicos y clínicos como la de Stammberger H: (I) pólipo antrocoanal; (II) poliposis aislada; (III) poliposis asociada a Rinosinusitis crónica, no-eosinofílica dominante, no-relacionada a síndromes de hiperreactividad de vía aérea; (IV) pólipos asociados a rinosinusitis crónica, eosinófilo dominante; (V) poliposis asociada a enfermedades específicas (fibrosis quística/sinusitis fúngica no alérgica).<sup>16</sup>

Actualmente se ha propuesto en base a características histológicas en 4 tipos: (1)

eosinofílico edematoso (gran número de eosinófilos)(86%), (2) fibrótico inflamatorio crónico (principalmente linfocitos y neutrófilos)(7%), (3) seromucinoso glandular y (4) atípico estromal.<sup>17</sup>

Histológicamente los pólipos eosinofílicos constituyen el 85-90% de todos los pólipos nasales<sup>11</sup>. Sin embargo, en población china se han encontrado hasta 46% de pólipos con fenotipo neutrofílico y un 35.8% con fenotipo mixto.<sup>15</sup>

Los factores asociados a la poliposis nasal incluyen infecciones bacterianas, fúngicas, virales, alergias, predisposición genética.<sup>2,5</sup>

Existen controversias respecto a la cuantificación del compartimento celular, por lo que se han propuesto varias clasificaciones, como la siguiente en la que se toma en cuenta el número de eosinófilos por campo por 400 en términos de porcentaje:

Grado 0: menos de 5

Grado 1: entre 5 y 19

Grado 2: entre 20 y 50

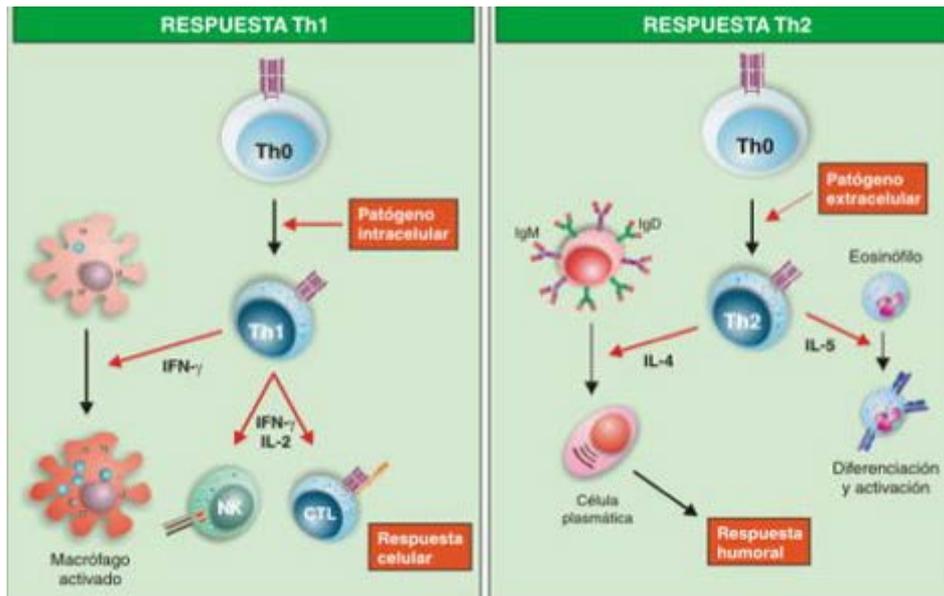
Grado 3: más de 50

Otros autores han descrito: grado 1 infiltración ligera, grado 2 moderada infiltración, grado 3 marcada infiltración, conforme a lo anterior se han tomado en consideración varias cifras arbitrarias desde >5 eosinófilos por campo como pólipos eosinofílicos, o menor de 10, 10 a 20 y más de 20, así como, grado 0: sin células eosinofílicas, 1: <10, 2: 10 a 100 y 3: >100 células positivas por campo. Por otra parte, se ha descrito que un porcentaje mayor o igual a 11% (respecto al número total de células inflamatorias por campo) es el mejor punto de corte asociado, en el caso de poliposis eosinofílica, con una alta incidencia de asma y alergia.<sup>18</sup>

En estudios previos, se ha encontrado dentro de la población celular de los pólipos nasosinusales hasta un 96% de células plasmáticas, 92% de eosinófilos y neutrófilos en un 36%.<sup>14</sup> Estas células están ligadas directamente a los mecanismos

fisiopatológicos propios de la poliposis nasal, y suelen asociarse también con asma bronquial e hipersensibilidad a la aspirina.<sup>1,2,3</sup>

En la poliposis nasosinusal con infiltrado predominantemente neutrofílico, la inflamación tisular es mediada por IgE pero con una pobre expresión de IL 5 y eotaxinas, una baja infiltración eosinofílica, edema e incremento en células T y células plasmáticas, y sobre todo una diferenciación de los linfocitos Th hacia Th1 con liberación de IL 8.<sup>2,3,6</sup> Los linfocitos T helper (Th) tipo 1 y 2 poseen un papel crucial en la respuesta inmunitaria, dado que las células Th1 producen interferón (INF-  $\gamma$ ) promoviendo la inmunidad mediada por células y el control de patógenos intracelulares, mientras que los Th2 producen interleucina 4(IL 4), promoviendo respuestas de tipo alérgico, en el patrón Th1 se ha encontrado una expresión disminuida de factor de transcripción (FOXP3) y factor de crecimiento transformante (TGF beta1) y elevación de factor de transcripción (T-bet), factor de transcripción eritroide (GATA 3), Interleucina 5(IL-5) e Interleucina 13 (IL -13), mientras que los marcadores de respuesta inmune innata como receptor tipo Toll 9 (TLR-9), defensina humana beta 2 y proteína surfactante A se encuentran disminuidas en su expresión en pacientes con poliposis nasosinusal con patrón de inflamación eosinofílica.<sup>2,23</sup> La interleucina 6 (IL-6) promueve respuesta de tipo Th2 y eleva los niveles de sialoglicoproteína integral de la membrana plasmática (sgp 130), fosforilación de factor de transducción y transcripción (STAT3) y favorece la activación de células B con la subsecuente síntesis y secreción de anticuerpos (**Figura 1**).<sup>27</sup>

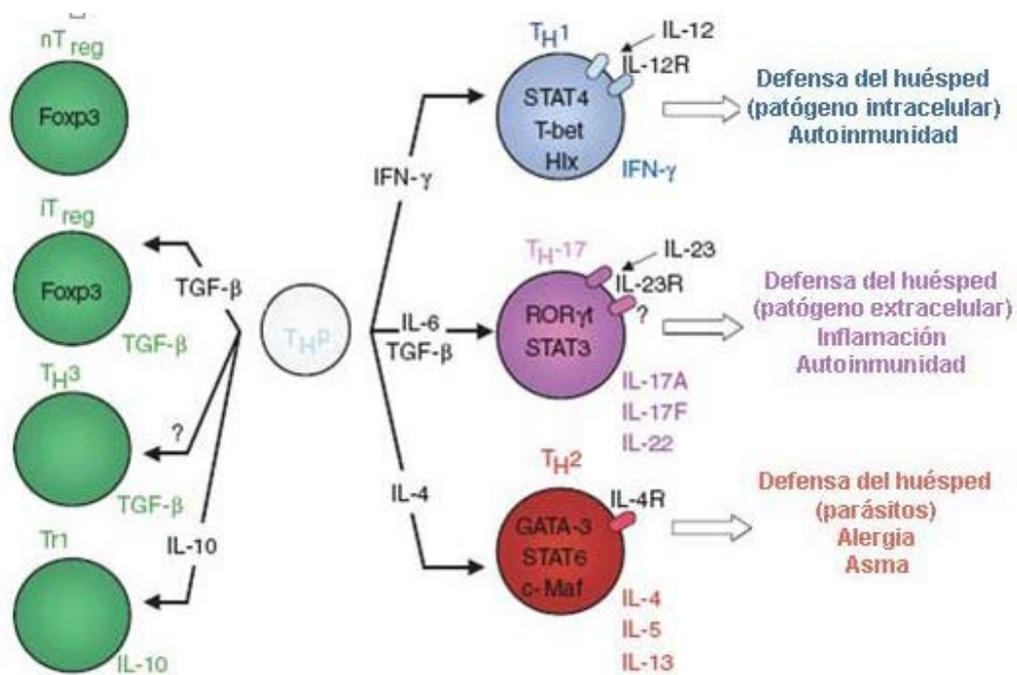


**Figura 1. Mecanismos de respuesta Th1 y Th2.**  
 Adaptado de Scand. J. Immunol., 64 (2): 93-96. 2006.

Por lo anterior, se ha sugerido que durante el proceso inflamatorio, la activación de eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas cumplen un rol importante en la fisiopatología de los pólipos nasales.<sup>14,19</sup>

El predominio neutrofílico en el compartimento leucocitario en pólipos nasales en población asiática se asocia a una franca diferenciación linfocitaria hacia Th1/Th17, un aumento significativo en la liberación de IL 8, mieloperoxidasa (MPO) y mediador proinflamatorio IL 1b, además del incremento en las concentraciones de ciertas citocinas: IL 1, IL 6 e IL 17, CCL2, CCL20, CXCL5, CXCL8, y CXCL10<sup>15</sup>, así como una sobrerregulación de factor nuclear (RORC) involucrado en la organogénesis linfoide y la diferenciación de CD4+ en células Th17. Se ha encontrado patrones genéticos sobrerreguladores entre los que se han identificado: IL8, lipooxigenasas 15 y 12 (ALOX15, ALOX 12), óxido nítrico sintasa (NOS2A), metaloproteinas 10 y 3 (MMP10, MMP3), gen DMBT1 (Deleted in Malignant Brain Tumours 1), lactoferrina (LTF), éstos últimos involucrados en la respuesta inmune innata como mediadores de la respuesta inflamatoria<sup>22</sup>. En pacientes con fibrosis quística o discinesia ciliar se

observa edema y disrupción de matriz celular con infiltración neutrofílica prominente en lugar de inflamación eosinofílica, sin embargo, se ha observado que IL 17+ incrementa la producción de IL 8 y la infiltración por neutrófilos y eosinófilos, lo cual indica que la patogénesis de la poliposis conlleva un proceso inflamatorio complejo. La IL 8, es el principal mediador de la respuesta inflamatoria y factor quimiotáctico para neutrófilos y eosinófilos, causando degranulación de éstos; por lo anterior y su efecto sobre la neovascularización involucra un importante mecanismo para el desarrollo de poliposis nasosinusal (**Figura 2**).<sup>22</sup>



**Figura 2. Polarización Th1, Th2 y Th17.**

Adaptado de Bettelli E, Oukka M and Kuchroo VK. 2007. T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. Nat Immunol 8(4): 345-350.

Una comorbilidad excepcional en pacientes con poliposis neutrofílica es el asma, el cual es significativamente más frecuente en pacientes caucásicos que en asiáticos; esta diferencia está correlacionada con la activación de eosinófilos, los cuales son reclutados de la médula ósea y circulan hacia otros órganos blanco, como los pulmones. Sin embargo, durante un proceso alérgico o reacciones asmáticas, se ha

identificado infiltración neutrofílica, lo cual se ha asociado a un subtipo severo inestable que es resistente a tratamiento con corticoesteroides.<sup>2,3,4,6,15</sup>

La diferenciación de los linfocitos T hacia Th1 en pacientes orientales es la que parece justificar el empleo de macrólidos a dosis inmunomoduladoras por periodos prolongados en poliposis neutrofílicas debido a que estos fármacos principalmente inducen una reducción de IL 8, observado en reportes previos; ya que el uso de corticoesteroides sistémicos y locales, los cuales son tratamiento de primera línea en el tratamiento médico de la poliposis nasosinusal, no afectan los niveles de IL 8, IL 17 y el número de neutrófilos.<sup>8,9,15</sup> Dado que existe estimulación de las vías Th1, Th2 y TH17 por la enterotoxina de *Staphylococcus aureus*, se ha propuesto el manejo con antibióticos, ya que poseen actividad antiinflamatoria, mediante la disminución de mieloperoxidasa-9 como en el caso de doxiciclina.<sup>29</sup> Los pacientes con poliposis nasosinusal no eosinofílica han sido tratados con cirugía endoscópica y macrólidos, presentando un índice menor de recurrencia que en la poliposis nasosinusal eosinofílica <50%.<sup>28</sup> Los macrólidos actúan mediante la inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas por la interacción con 23S rRNA en el asa central de la peptidiltransferasa, constituidos por un anillo lactona macrocíclico con uno o dos azúcares fraccionados. El efecto antiinflamatorio está dado por la inhibición de la síntesis de IL-1, protein cinasa C, IL-8 inducida por lipopolisacáridos, gen de activación expresión y secreción de células T normales (RANTES), eotaxina y factor estimulador de colonias de granulocitos-monocitos.<sup>25,30</sup>

La sobreexpresión de IL-17 y su receptor, ácido lisofosfatídico, superóxido dismutasa, defensina beta-2, ciclooxigenasa-1, CD 40, IL 1 beta, IL6, IL8 y factor transformador beta, factor de necrosis tumoral alfa, factor de transcripción beta, C1q y GATA-3 activan la cascada inflamatoria, incrementan el estrés oxidativo, reclutan subpoblaciones de células T, promueven el patrón no alérgico en la patogénesis de la poliposis. Mientras que la disminución en la expresión de ciclooxigenasa-2, receptor

toll-9, defensina beta 2, proteína surfactante A y proteína inhibidora de cinasa Raf afectan la inmunidad innata mucosa.<sup>25</sup>

La sobreexpresión de IL-5, acuaporina-1, protein cinasa C, eotaxina, oncogen alfa relacionado con el crecimiento, quimosina ligando 2, regulador de la señalización de proteína G e IL-8 se involucran en el reclutamiento y activación de eosinófilos, inhiben la apoptosis de eosinófilos y favorecen la liberación de factores inflamatorios.<sup>25,30</sup>

Los cambios estructurales en el epitelio de la mucosa de los senos paranasales tales como la angiogénesis, está influenciada por factor de crecimiento endotelial y factor de crecimiento similar a insulina; la proliferación epitelial está dada por factor de crecimiento de hepatocitos, gen de linfoma de células B (Bcl-2), factor de crecimiento básico de fibroblastos, factor de crecimiento de queratinocitos, p53; la regulación de las glándulas mucosas está influenciada por factor de crecimiento epidérmico; mientras que la degeneración quística es promovida por mucinas (1, 4, 5a y 5b), proteína fas-L y la proliferación fibroblástica es promovida por factor transformador de crecimiento beta 1.<sup>26</sup>

Por otra parte, existe asociación genética entre ciertos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad, codificado en el cromosoma 6, y la poliposis nasosinusal encontrándose que los portadores de HLA DR7 DQA1\*0201 y HLA DR7 DQB1\*0202 tienen 2 a 3 veces más riesgo de desarrollar poliposis nasosinusal y hasta 5.53 veces más en sujetos con HLA DQA1\*0201 DQB1\*0201. Algunos alelos de susceptibilidad pueden estar influenciados por la etnicidad, en la población mestiza mexicana se han relacionado a la presencia de HLA DRB1\*03 y HLA DRB1\*04.<sup>23,26</sup>

La teoría de la colonización primaria del continente americano a través del estrecho de Bering permite suponer que parte del capital genético de la población mestiza es compartida con poblaciones asiáticas, notablemente la mongólica. De hecho, se han detectado similitudes genéticas entre la población nativa siberiana y la población

Mesoamericana y Andina, se ha establecido que en la población hispana existen patrones raciales entre los cuales se involucran hasta 5 razas: amerindia, nativa de Alaska, caucásica, africana y asiática .<sup>7,24</sup>

Es de suponerse entonces que puedan existir similitudes entre los patrones de diferenciación linfocitaria en poliposis nasal entre poblaciones asiáticas y la población mestiza mexicana, posiblemente existan casos de poliposis nasosinusal con infiltrado de predominio neutrofílico en nuestra población.

## JUSTIFICACIÓN

La poliposis nasosinusal constituye uno de los diagnósticos diferenciales en la obstrucción nasal asociado a rinosinusitis crónica, siendo éste la segunda causa más frecuente de consulta de patología nasal en otorrinolaringología. La poliposis con infiltrado eosinofílico se han reportado en un alto porcentaje, éstos se tratan principalmente con cirugía endoscópica y corticoesteroides tópicos y sistémicos de manera recurrente, debido a su alto índice de recurrencia. El manejo con corticoesteroides sistémicos conlleva efectos sistémicos secundarios a largo plazo. Mientras que los pólipos inflamatorios con actividad Th1 e infiltrado neutrofílico predominante han mostrado respuesta a tratamiento con macrólidos. El identificar casos de poliposis neutrofílica en nuestra población de estudio podría llevar a la elaboración de futuros estudios experimentales con macrólidos a dosis inmunomoduladoras por tiempos prolongados en este subgrupo de pacientes, lo cual podría tener un impacto en su manejo integral y mejorar su pronóstico a largo plazo, sin los efectos secundarios que implica un tratamiento esteroideo sistémico.

## **HIPÓTESIS**

### **HIPOTESIS ALTERNA**

Existen casos de poliposis no eosinofílica no sindrómica en pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), los cuales muestran menor índice de recurrencia respecto a los eosinofílicos.

### **HIPOTESIS NULA**

No existen casos de poliposis no eosinofílica no sindrómica en pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, no muestran diferencia en índice de recurrencia.

## **OBJETIVOS**

### **PRIMARIO:**

- Describir y caracterizar el compartimento leucocitario en pacientes con poliposis nasosinusal del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
- Identificar casos de poliposis nasosinusal con predominio neutrofílico no sindrómica.

### **SECUNDARIO:**

- Determinar la asociación entre el infiltrado leucocitario y el índice de recurrencia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### **Población a estudiar:**

Pacientes del INER con poliposis nasosinusal

### **Diseño:**

Retrospectivo, transversal, observacional y comparativo

### **Criterios de inclusión:**

Resultados histopatológicos de pólipos nasosinuales resultado de cirugía endoscópica nasal llevada a cabo en el INER

1. Pacientes con el diagnóstico de:
  - Poliposis nasosinusal + intolerancia a AINEs/asma
  - Poliposis nasosinusal no sindrómica
  - Fibrosis quística o discinesia ciliar no diagnosticada
2. Pacientes derechohabientes del INER

### **Criterios de exclusión:**

1. Pacientes con otras lesiones de senos paranasales
2. Resultados histopatológicos no encontrados en los expedientes de pacientes sometidos a cirugía nasosinusal
3. Pacientes no derechohabientes de INER

### **Grupos de estudio:**

Grupo I. Poliposis nasosinusal de predominio eosinofílico sindrómico

Grupo II. Poliposis nasosinusal de predominio eosinofílico no sindrómico

Grupo III. Poliposis nasosinusal de predominio neutrofilico sindrómico

Grupo IV. Poliposis nasosinusal de predominio neutrofilico no sindrómico

## **METODOLOGIA**

### **Características histológicas**

Se realizó la caracterización del compartimento leucocitario de pólipos nasosinuales enviados al departamento de anatomía patológica posterior a su resección quirúrgica en pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias del mes de Diciembre de 2004 a Enero de 2014, dado que se trata de un estudio piloto en la población mexicana, no se realizó cálculo de muestra. Se analizaron de manera sistemática las laminillas obtenidas de dichos especímenes quirúrgicos y se cuantificó el número de eosinófilos y neutrófilos en 10 campos aleatorizados a 40x seco fuerte expresado en porcentajes y números absolutos; estableciéndose entre un 40 y 60% de población eosinofílica o neutrofílica como poliposis mixta y valores mayores a 60% de cualquiera de éstos como poliposis eosinofílica o neutrofílica, considerando que en mucosa normal el número de células inflamatorias de éste tipo es cercano a 0.<sup>18</sup>

Dado que no existe consenso respecto al punto de corte para establecer poliposis eosinofílica y no eosinofílica, se estableció un porcentaje de manera arbitraria, como se explicó anteriormente, además se incluyó mediciones con infiltrados leucocitarios mayor o igual a 11%, con fines comparativos.

### **Características clínicas**

Se obtuvieron del archivo clínico del Instituto datos clínicos y demográficos de cada paciente, previa aceptación por comité de ética e investigación de ésta institución:

1. Edad
2. Género
3. Diagnóstico: enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, poliposis nasosinusal no asociada a asma o intolerancia a AINEs, poliposis nasosinusal

- asociada a asma o intolerancia a AINEs, fibrosis quística o discinesia ciliar, conforme a lo cual se dividieron en grupos sindrómico o no sindrómico
4. Valoración endoscópica prequirúrgica bilateral de la poliposis nasosinusal, con la finalidad de análisis estadístico, conforme a lo siguiente (Meltzer,2006):
- Grado I. poliposis que no rebasa en borde inferior de cornete medio
- Grado II: pólipos que alcanzan el borde inferior de cornete medio
- Grado III. Pólipos que rebasan el borde inferior de cornete medio sin llegar a piso nasal.
- Grado IV: pólipos tocan piso nasal
5. Recurrencia a los 3 meses del posquirúrgico, no se considera a mayor tiempo dado que algunos pacientes no fue posible el seguimiento a largo plazo.

### **Definiciones operacionales de las variables**

#### Variables histológicas:

- **Pólipo nasosinusal:** pseudotumor inflamatorio originado de mucosa de senos paranasales secundario a rinosinusitis crónica.
  
- **Pólipo no eosinofílico o neutrofilico:** lesión polipoidea con infiltrado eosinofílico menor a 40%.
  
- **Pólipo eosinofílico:** lesión polipoidea con infiltrado eosinofílico igual o mayor a 60%.

#### Variables clínicas:

- **Recurrencia:** presencia de poliposis nasosinusal determinada mediante revisión endoscópica igual o mayor a grado I, 3 meses posteriores a su intervención quirúrgica.

- **Sindrómico:** poliposis nasosinusal asociada a algún síndrome: como enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, fibrosis quística o discinesia mucociliar primaria.
- **No sindrómico:** poliposis nasosinusal no asociada a enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, fibrosis quística o discinesia ciliar.

### **Análisis estadístico**

Se utilizó estadística descriptiva en todas las variables: medidas de tendencia central de las variables continuas y frecuencias y porcentajes para variables nominales.

Una vez obtenida la información, se determinó la distribución de las variables dependientes para decidir el uso de pruebas paramétricas o no paramétricas.

De esta manera, se utilizaron pruebas de  $\chi^2$  y R de Pearson, según la naturaleza de las variables. Se aplicó un análisis de regresión logística para la correlación entre el grupo de pacientes con predominio neutrofílico y eosinofílico y su impacto en la recurrencia. El análisis fue realizado utilizando el software SPSS Statistics versión 21.0.

## **RESULTADOS**

### **Hallazgos clínicos**

Se incluyeron 123 pacientes con poliposis nasosinusal de los cuales 64 son mujeres (52%) y 59 son hombres (47.9%) (**Gráfico 1**), con edad promedio de 42.7 años (rango 15-72 años) (**Gráfico 2**), 101 (82.1 %) de ellos presentaron poliposis sindromática y 22 (17.9%) no asociada a síndromes (**Gráfico 3 y Tabla 1**).

De los pacientes con pólipos sindrómicos, 83 (67.5%) presentaron enfermedad respiratoria asociada a aspirina, 1 (0.8%) fibrosis quística, 17 (13.8%) asociada con asma o intolerancia a AINEs (**Gráfico 4**).

Prequirúrgicamente se registraron 5 (4%) pacientes con poliposis grado I derecho y 5 (4%) izquierdo, 25 (20.3%) izquierdo y 30 (24.4%) derecho grado II, 51 (41.5%) izquierdo y 49 (39.8%) derecho grado III; y 41 (33.3%) izquierdo y 40 (32.5%) derecho grado IV (**Gráfico 5**).

### **Hallazgos histológicos**

Todas estas variables mostraron un patrón de distribución anormal, por lo que se utilizaron pruebas no paramétricas. En el conteo de células inflamatorias, identificamos 27 (22%) pacientes con un infiltrado neutrofílico mayor a 60%; mientras que 96 (78%) pacientes con predominio eosinofílico mayor al 60%. Considerando como punto de corte 11% de infiltrado celular inflamatorio eosinofílico o neutrofílico para considerar su preponderancia, el 95% (117) de los pacientes presentaron más del 11% de infiltrado eosinofílico (**Gráfico 7**), mientras que en el 43% (53) se observó más del 11% de infiltrado neutrofílico (**Gráfico 8**).

En la correlación de neutrófilos totales con eosinófilos totales se obtuvo un valor de -0.865 (R de Pearson con una  $p=0.001$ ) y -0.871 (Spearman), siendo una correlación inversa.

Respecto a la cuantificación de neutrófilos según lateralidad se obtuvo 0.912 (R de Pearson) y 0.910 (Spearman); mientras que para eosinófilos los valores fueron 0.919 y 0.926, respectivamente, con una correlación positiva (**Gráfico 9 y 10**).

21 (17%) pacientes presentaron recurrencia de la poliposis a 3 meses del posquirúrgico (**Gráfico 11**). Se aplicó la prueba de T para muestras independientes en

la que se obtuvo una  $p=0.57$  y  $0.56$  respecto a la recurrencia en presencia de poliposis eosinofílica; encontrándose una relación positiva respecto al infiltrado de eosinófilos y la recurrencia, e inversa respecto a la presencia de neutrófilos, mediante la prueba de  $\chi^2$ .

En el análisis de regresión logística no se encontró correlación estadística entre la cantidad de eosinófilos y neutrófilos con la recurrencia clínica ( $p=0.649$  para el grupo con predominio eosinofílico sintromico y  $p=0.756$  en el grupo neutrofílico no sintromico) (**Gráfico 12 y 13**).

Así mismo, con punto de corte en 11% para cada tipo celular, no se obtuvo correlación positiva respecto a la recurrencia, presentando una  $p$  de 0.31 en el caso de infiltrado eosinofílico y 0.30 en infiltrado neutrofílico mayor a 11% (**Gráfico 14 y 15**).

Se analizó la relación entre compartimento leucocitario y su asociación sintromica o no sintromica con la recurrencia y el grado de poliposis prequirúrgico, no encontrándose correlación estadística con una  $p=0.99$  (**Gráfico 16, 17, 17, 19, 20 y 21**).

## DISCUSIÓN

La poliposis nasosinusal es resultado de un proceso inflamatorio crónico de la mucosa de los senos paranasales, siendo mayor su incidencia en pacientes del sexo masculino, aunque también se ha reportado que no existe predominancia respecto al género, como se obtuvo en el presente estudio, donde se presentó en mujeres en un 52% y en hombres en un 47.9%. Respecto al grupo etario, se ha observado que la presencia de poliposis no sintromica frecuentemente es diagnosticada en la edad adulta, entre la cuarta y quinta décadas de la vida, obteniendo en nuestra base de datos una edad promedio de presentación 42 años, lo cual coincide con reportes previos.<sup>11,19,23</sup>

La poliposis nasosinusal se presenta en Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina (EREA) hasta en un 80-90%, dado que en el INER existe una clínica de EREA, condiciona un sesgo en este estudio pues se encontró asociado a dicha entidad en un 67.5%, siendo menor al referido en la literatura de pacientes caucásicos. La poliposis nasosinusal se presenta en un 20% de pacientes con fibrosis quística; en pacientes con asma, se presenta hasta en un 5% y los que tienen intolerancia a la aspirina en un 35% lo cual se ratificó en el análisis del grupo de poliposis eosinofílica y neutrofílica sindrómica. Se confirma la hipótesis alterna de la presencia de casos con poliposis no eosinofílica no sindrómica, sin embargo no se encontraron diferencias respecto a la recurrencia entre los grupos de estudio. <sup>19,20</sup>

La presencia de casos de poliposis neutrofílica no sindrómica en nuestra población es de 17%, reportándose en la población asiática hasta en un 46%, lo cual sugiere la gran variabilidad genética en la raza mestiza.

En algunos casos fue posible analizar la lateralidad respecto a la recurrencia y al grado endoscópico prequirúrgico, sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. El grado endoscópico prequirúrgico no se relacionó a la recurrencia, como ya se ha descrito en otros estudios, pero si se asoció con mayor recurrencia en pacientes con asma, como se ha descrito en otros reportes de casos. También se ha analizado en otros estudios si existe una relación entre la severidad de la enfermedad mediante valoraciones tomográficas y endoscópicas entre grupos eosinofílicos y neutrofílicos, no encontrándose una asociación positiva, en otras cohortes se ha comparado los niveles de IgE sérica, eosinofilia en sangre y proteína catiónica eosinofílica elevados, asociados con atopia y por tanto a mayor índice de recurrencia, lo cual no se ha corroborado en estudios posteriores; en otros casos se asoció la recurrencia con asma, eosinofilia y la presencia de más de 120 eosinófilos por campo, siendo éste último un punto controversial en la definición de pólipo

eosinofílico, neutrofílico o no eosinofílico no neutrofílico, por lo que los hallazgos han sido inconstantes.<sup>32</sup>

La recurrencia puede estar influenciada por el tipo de técnica quirúrgica, en el presente estudio fue realizada por el mismo cirujano y con discretas modificaciones en la técnica, no encontrándose un impacto en la recurrencia. El éxito del tratamiento quirúrgico de la cirugía endoscópica ha sido reportado de un 73-97.5% en cirujanos experimentados, en nuestra población de estudio recurrieron en un 17%.<sup>32</sup>

En la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina se ha observado un alto índice de recurrencia hasta de un 15-40%, donde se requerirán procedimientos quirúrgicos como polipectomía, etmoidectomía o nasalización. En este estudio se observó un índice de recurrencia general del 17%, lo cual se relaciona a lo expuesto en la literatura.<sup>16,19</sup>

Tal como se describió en este estudio, la poliposis nasosinusal se desarrolla mediante mecanismos complejos, que no sólo dependen de la celularidad presente en la mucosa de los senos paranasales, sino que existen varios factores moleculares implicados, regulados por la expresión de factores nucleares que conllevan al reclutamiento y migración de granulocitos, linfocitos, liberación de inmunoglobulinas y citocinas proinflamatorias; por lo cual, no es suficiente la medición de la cantidad de celularidad ni sus productos. Es necesario la determinación de la polarización de células T efectoras y sus factores de transcripción, lo cual tiene influencia en la elección de la terapéutica adecuada, como el uso de macrólidos a dosis inmunomoduladora.

Se han utilizado antimicrobianos como claritromicina/ roxitromicina frente al placebo, 150 mg cada 24 horas durante tres meses, mostrando mejoría en varios parámetros clínicos (test rinosinusitis SNOT-20 y endoscopia nasal) y de laboratorio (test de la sacarina y niveles de IL-8 en secreciones nasales), al igual que eritromicina a dosis baja (250 mg al día durante 3 meses). La eficacia de los antibióticos macrólidos

observada en múltiples ensayos clínicos abiertos, se ha explicado no solo por sus acciones antimicrobianas sino también por su posible efecto antiinflamatorio al actuar disminuyendo diversas citocinas proinflamatorias a través de su acción sobre el factor NF-kB. También se ha utilizado doxiciclina 100miligramos al día durante 20 días comenzando el primer día con 200 miligramos, frente a metilprednisolona en una pauta descendente desde 32 a 8 miligramos cada cinco días, observándose un efecto más duradero en la reducción del tamaño de los pólipos nasosinuales de la doxiciclina frente a la metilprednisolona, aunque inicialmente fue mucho mayor el efecto de metilprednisolona. La doxiciclina no tuvo un efecto significativo sobre los síntomas de la poliposis nasosinusal.<sup>8,9,25,29,30</sup>

Cuando se encuentran asociados a enfermedades con patrón de respuesta Th2, se ha utilizado 10 miligramos de montelukast al día como tratamiento único o como terapia concomitante mejorando los síntomas clínicos como la cefalea, el dolor facial o los estornudos.

En situaciones específicas como EREA se ha propuesto la desensibilización a ácido acetilsalicílico utilizando 100-300mg/día de L-ASA oral o intranasal, mejorando los síntomas de asma y previniendo el crecimiento progresivo de la poliposis; en pacientes con síntomas respiratorios de difícil control, múltiples cirugías de senos paranasales, requieran dosis altas de corticoesteroides crónicas o intermitentes o AAS o AINE's para tratamiento de otras enfermedades.<sup>1,2,17,19</sup>

Dado que no existe un tratamiento curativo, es necesaria la individualización del tratamiento, requiriéndose un enfoque a nivel celular y genético en un futuro cercano.

## CONCLUSIONES

Se encontraron casos de poliposis neutrofílica no sindrómica los cuales son susceptibles a tratamiento con macrólidos a largo plazo, sin embargo dada la alta incidencia de pacientes con poliposis eosinofílica sindrómica en esta población, sólo pacientes con poliposis con predominio neutrofílico no sindrómico podrían ser incluidos en protocolos de investigación con dosis inmunomoduladoras de macrólidos.

Ha sido difícil establecer un punto de corte para determinar si hay relación entre predominio leucocitario y comportamiento clínico de la poliposis, por ello se han propuesto varias escalas histológicas que son arbitrarias, pero se ha reportado que hay mejor correlación clínica cuando se usan pruebas que miden la cantidad y el tipo de sustancias proinflamatorias producidas por las células inflamatorias activadas. Por lo anterior, la clasificación histopatológica no ha demostrado tener relación con el comportamiento clínico y su recurrencia, pero es útil para guiar la conducta terapéutica a utilizar en cada caso.

Por otra parte, no se encontró diferencia estadística entre el tipo de compartimento leucocitario predominante, respecto a la recurrencia y el grado endoscópico prequirúrgico, por lo que sugiere estudiar el compartimento leucocitario junto a la medición de factores proinflamatorios.

## REFERENCIAS

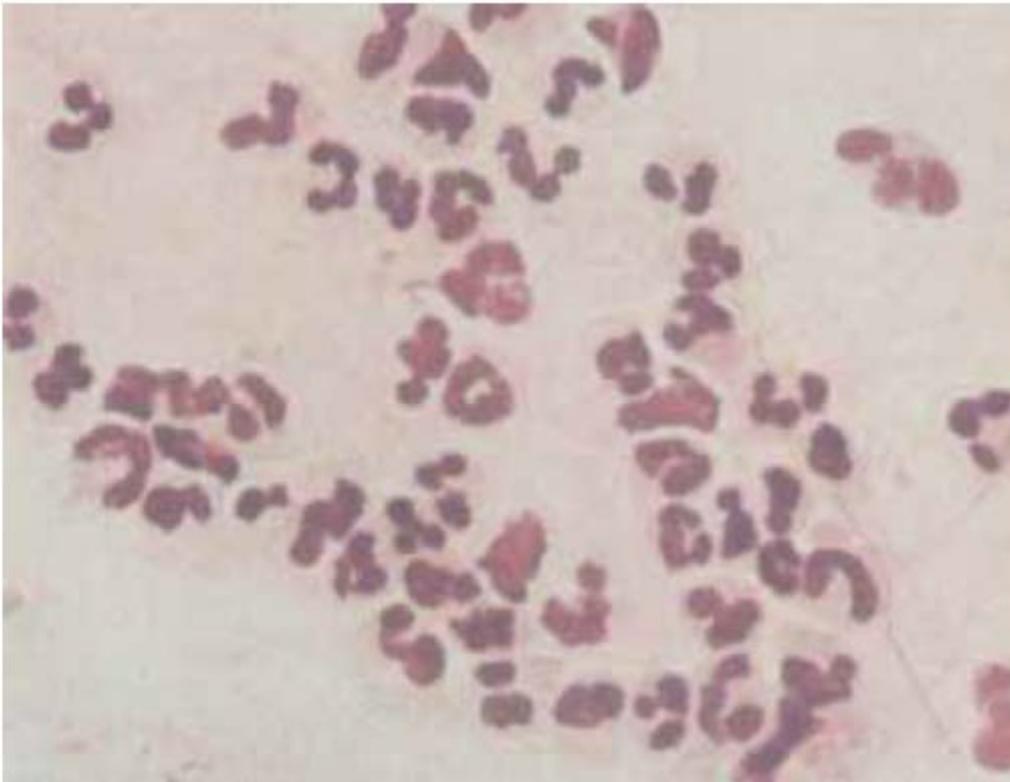
1. Bachert C et al. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* APRIL 2001
2. Cheng W, et al. T Helper Cell Population and Eosinophilia in Nasal Polyps. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; Vol. 17 (5): 297-301
3. Yamamoto et al. Detection of natural killer T cells in the sinus mucosa from asthmatics with chronic sinusitis. *Allergy* 2007; 62: 1451–1455
4. Tan et al. Evidence for intranasal antinuclear autoantibodies in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 2011, VOLUME 128, NUMBER 6
5. Van Zele et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy* 2006; 61: 1280–1289
6. Zhang et al. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 2008: VOLUME 122, NUMBER 5
7. Wang et al. Genetic Variation and Population Structure in Native Americans. *PLOSGnetetics*. 2007.
8. Shinkai et al. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: proposed mechanism of action. *Pharmacology & Therapeutics* 117 (2008) 393–405
9. Harvey et al. Anti inflammatory effects of macrolides: applications in chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 29 (2009) 689–703
10. Setsuko M. et al. Inflammatory cells in nasal mucosa and nasal polyps. *Auris Nasus Larynx* 27 (2000) 59–64.

11. Lacroix, J. et al. Histological comparison of nasal polyposis in black African, Chinese and Caucasian patients. *Rhinology*, 40, 118-121, 2002
12. Hoiby N, Koch C, Spencer D. Cystic fibrosis: with special reference to respiratory infections. Ryan DW, (ed.) *Current Practice I Critical Illness*. London, Arnold, 1999;15-43.
13. Garín L et al. Correlations Between Clinical and Histological Aspects in Nasal Polyposis. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2008;59(7):315-20.
14. Wen et al. Increased neutrophilia in nasal polyps reduces the response to oral corticosteroid therapy. *J allergy clin immunol* 2012: Volume 129, number 6.
15. Kirtsreesakul, Virat. Update on Nasal Polyps: Etiopathogenesis. *J Med Assoc Thai* 2005; 88 (12): 1966-72.
16. Pawankar, Ruby. Nasal Polyposis: an update. *Current opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2003, 3:1-6.
17. Jeong et al. Eosinophilic Allergic Polyp : A Clinically Oriented Concept of Nasal Polyp. *Otolaryngology– Head and Neck Surgery* 2010. XX(X) 1-6.
18. Stevens. et al. Biology of nasal polyps. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL VOLUME 133, NUMBER 5. MAY 2014*.
19. García, M.; Jiménez, A.; Teran L. Rhinosinusitis and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Journal of Allergy*. Volume 2012. 2012: 273752.
20. Ikeda, I. et al. Subclassification of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyp Based on Eosinophil and Neutrophil. *Laryngoscope*, 123:E1–E9, 2013.
21. Sheun S. Histological characteristics of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Recent 10-year experience of a single center in Daegu, Korea. *American Journal of Rhinology & Allergy* 28,95-98,2014.

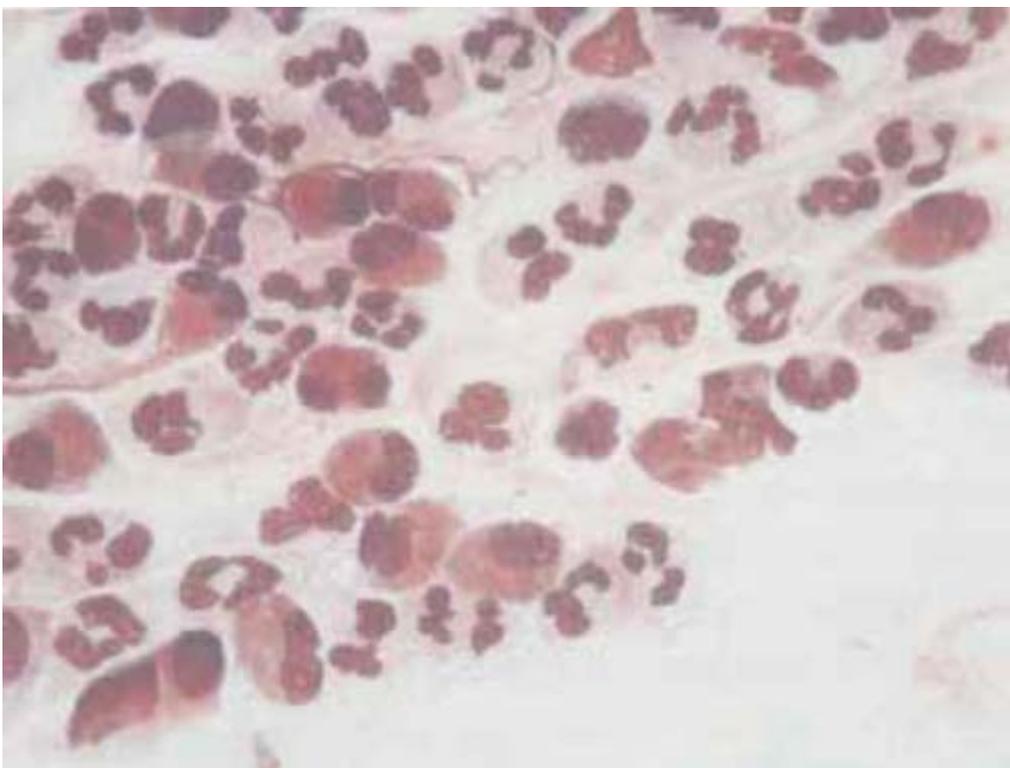
22. Rostkowska, B. et al. A microarray study of gene expression profiles in nasal polyps. *Auris Nasus Larynx* 38 (2011) 58–64.
23. Wang, Yun. Significance of Susceptible Gene Expression Profiles in Nasal Polyposis. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology* Vol. 1, No. 4: 177-183, December 2008.
24. Humes, K. et al. Overview of Race and Hispanic Origin: 2010. U.S. Census Bureau.2010.
25. Culic, O. et al. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. *European Journal of Pharmacology* 2001. 209–229.
26. Payne, S. et al. Genetics and phenotyping in chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:710-20.
27. Peters, A. et al. Evidence for altered activity of the IL-6 pathway in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:397-403.
28. Sakuma, J. New clinical diagnostic criteria for eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx* 38 (2011) 583–588.
29. Van Zele, T. Oral steroids and doxycycline: Two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1069-76.
30. Yamada, T. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. *American Journal of Rhinology* 14, 143-148. 2000.
31. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol Head Neck Surg.* Oct 2006;135 (Suppl): S31-S80
32. Tecimer, SH. Correlation between clinical findings and eosinophil/neutrophil ratio in patients with nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngology.* July 2014.

**ANEXOS**

**FIGURAS**



**FIGURA 3.** Poliposis neutrofílica



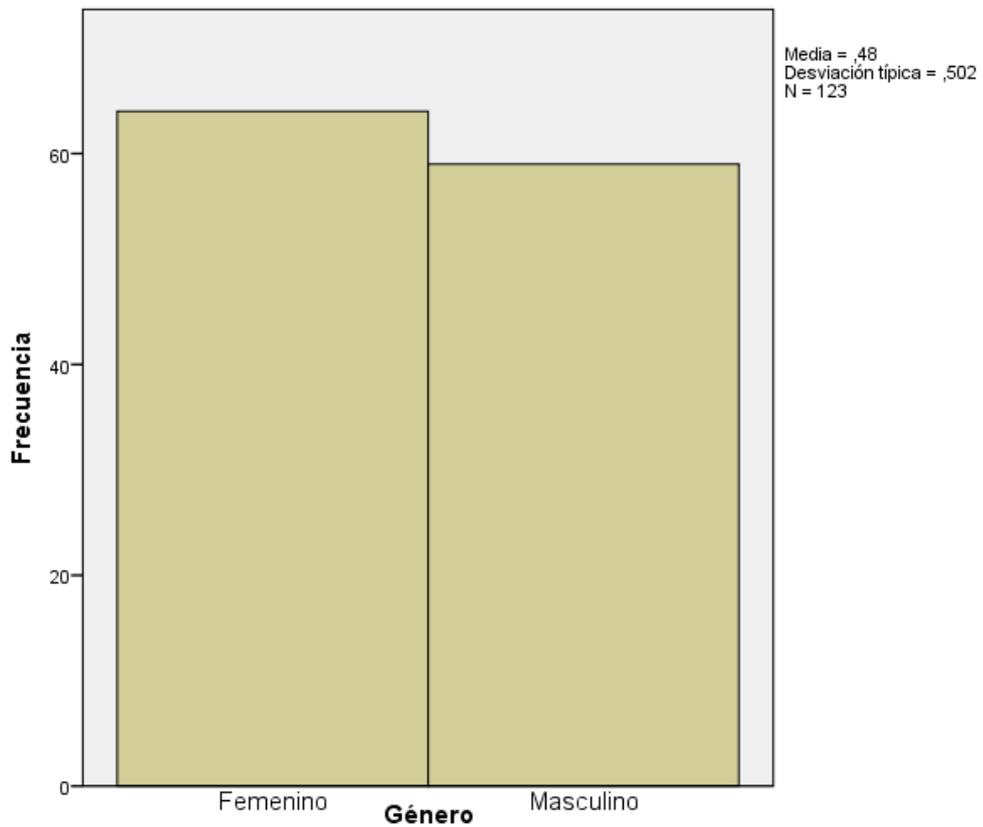
**FIGURA 4.** Poliposis eosinofílica

## TABLAS

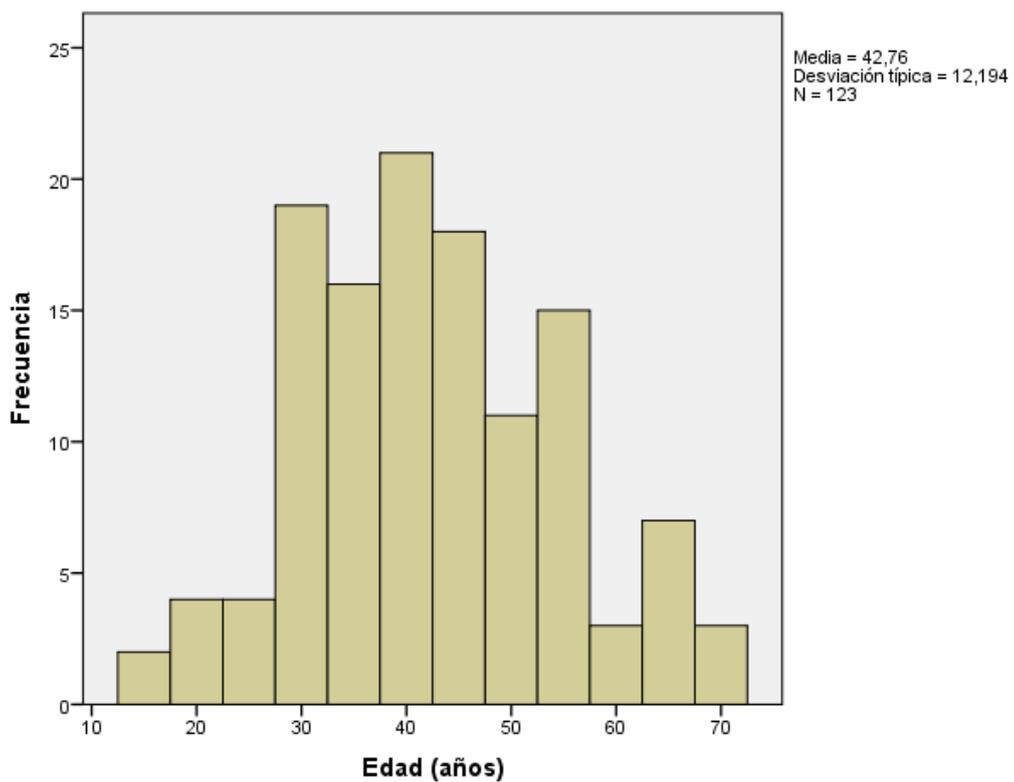
ESTADÍSTICO		RESULTADO
EDAD	Media	42,76
	Mediana	42,00
	Varianza	148,690
	Desviación típica	12,194
	Mínimo	15
	Máximo	72
NEUTROFILOS TOTALES	Media	475,80
	Mediana	100
	Varianza	393945,994
	Desviación típica	627,65117
EOSINÓFILOS TOTALES	Media	1388
	Mediana	1700
	Varianza	397179,84
	Desviación típica	630,22
GRADO DERECHO	Media	3,00
	Mediana	3,00
	Varianza	,738
	Desviación típica	,859
GRADO IZQUIERDO	Media	3,05
	Mediana	3,00
	Varianza	,703
	Desviación típica	,838

**Tabla 1.** Estadísticos descriptivos de la población en estudio.

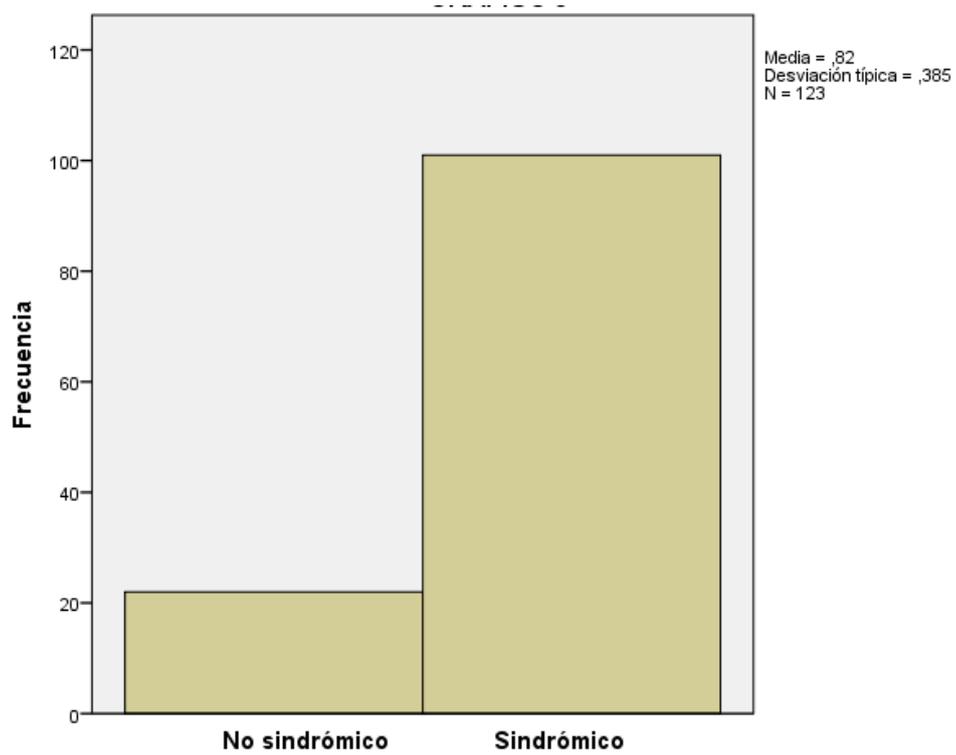
## GRAFICOS



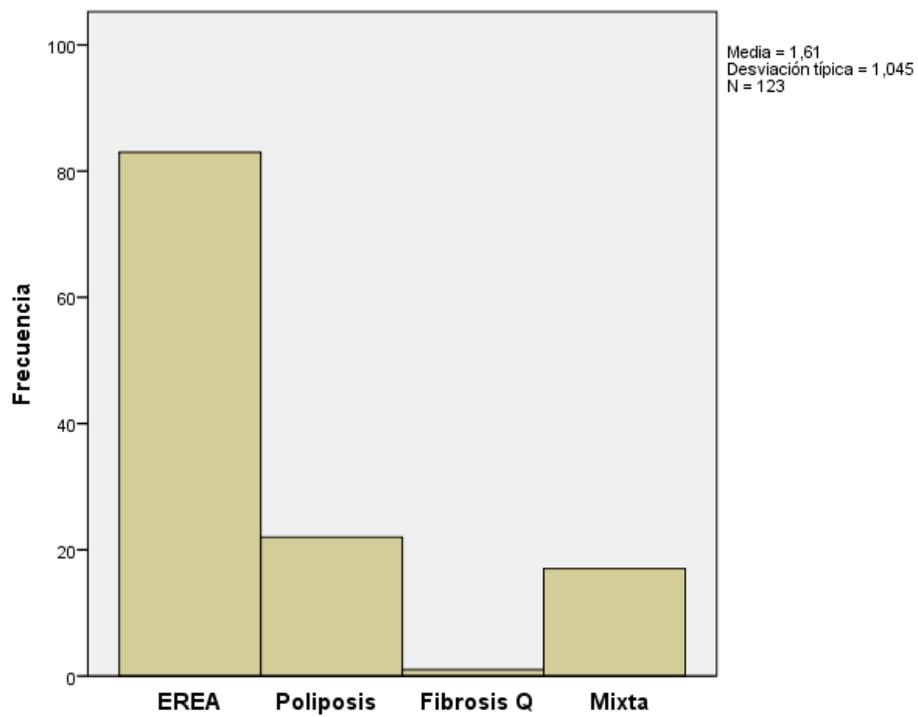
**GRAFICO 1. Frecuencia de género en pacientes con poliposis nasosinusal**



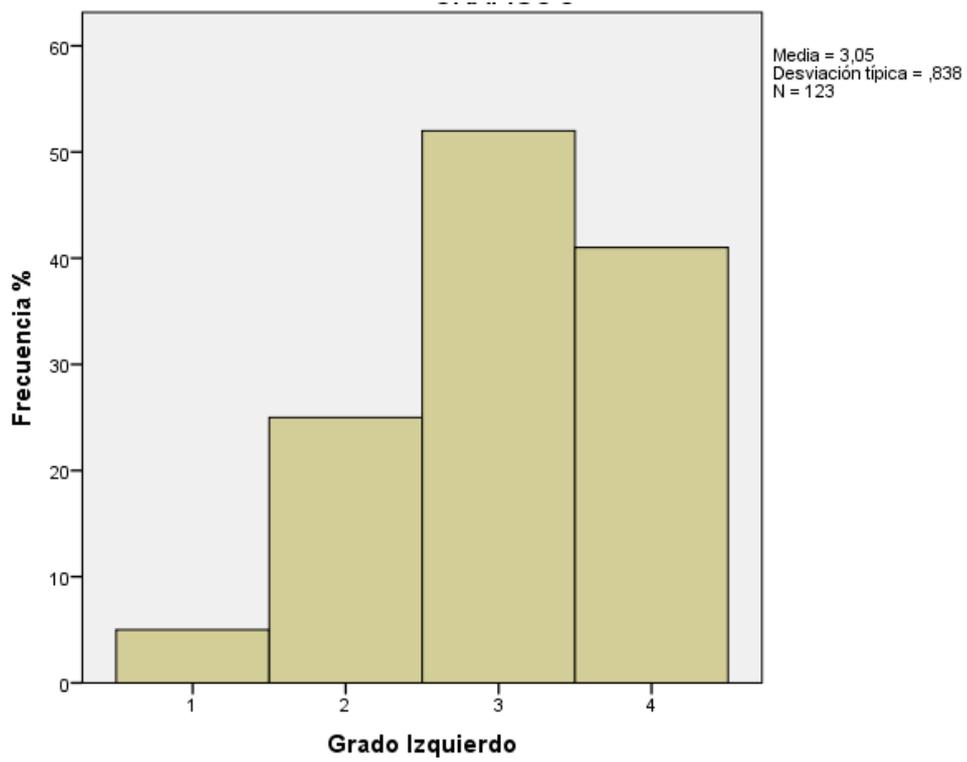
**GRAFICO 2. Distribución de edades en los pacientes con poliposis nasosinusal**



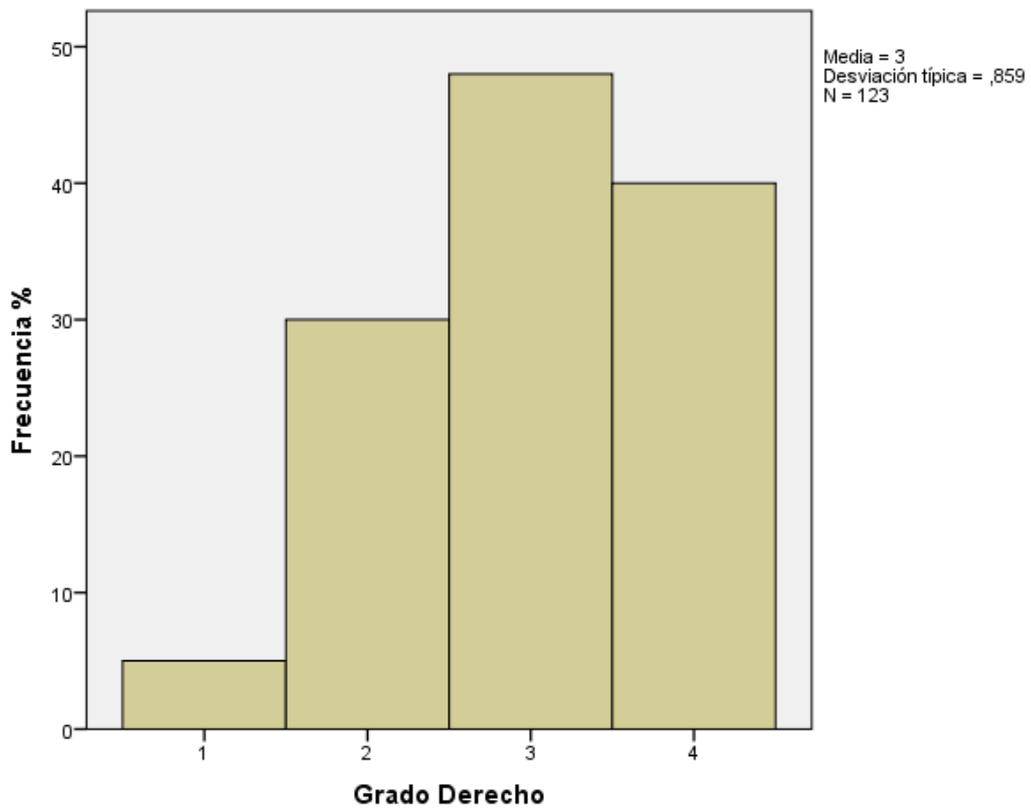
**GRAFICO 3. Distribución de pacientes con poliposis nasosinusal asociada a síndromes**



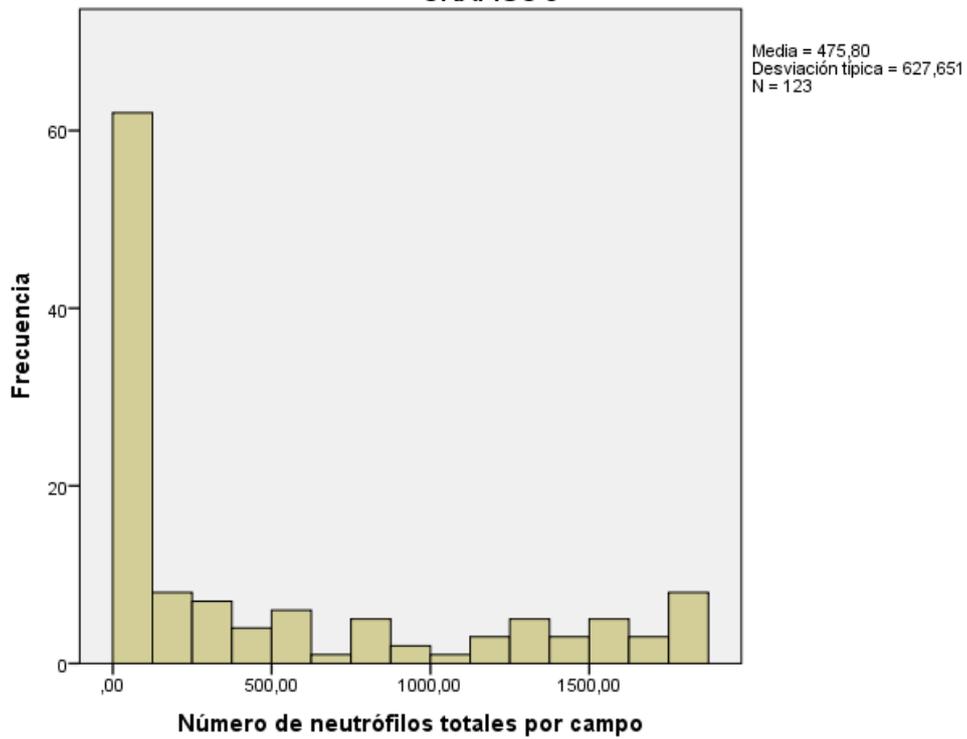
**GRAFICO 4. Grupos por patología asociada a poliposis nasosinusal**



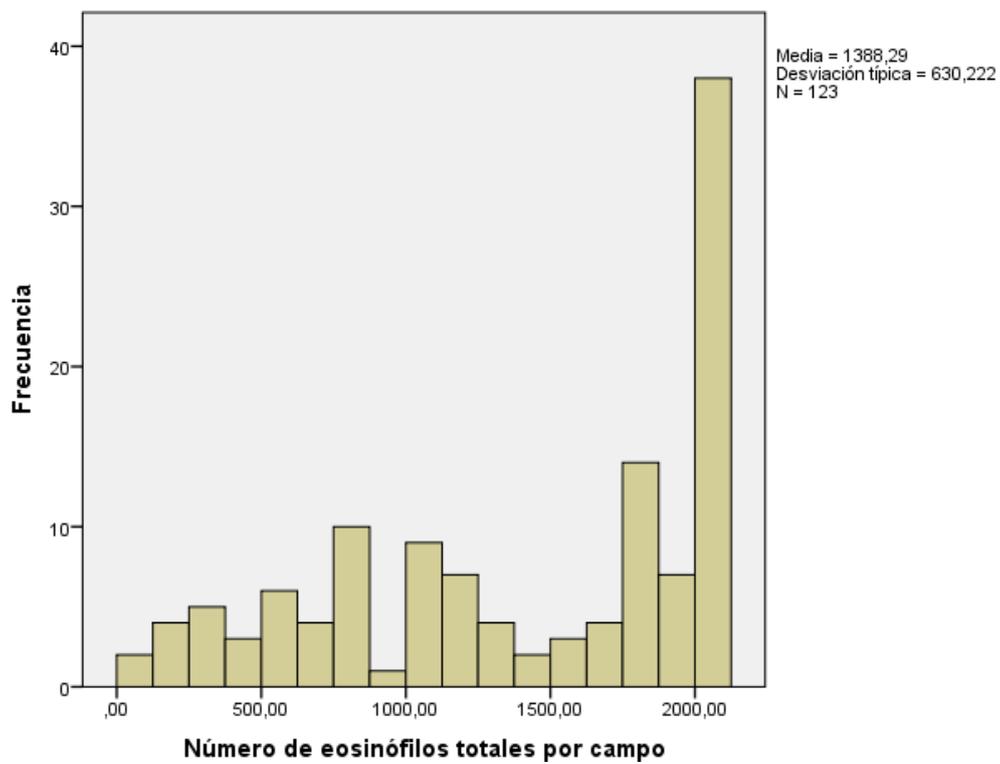
**GRAFICO 5. Frecuencia de pacientes con poliposis nasosinusal según grados fosa nasal izquierda**



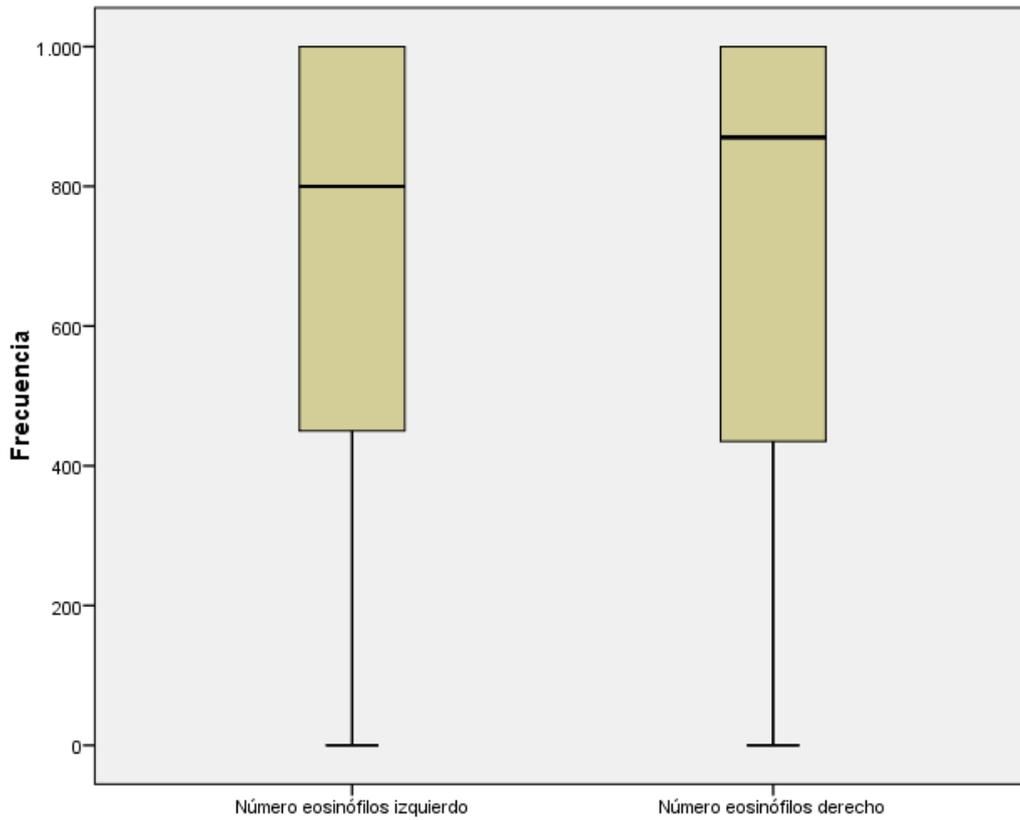
**GRAFICO 6. Frecuencia de pacientes con poliposis nasosinusal según grados fosa nasal derecha**



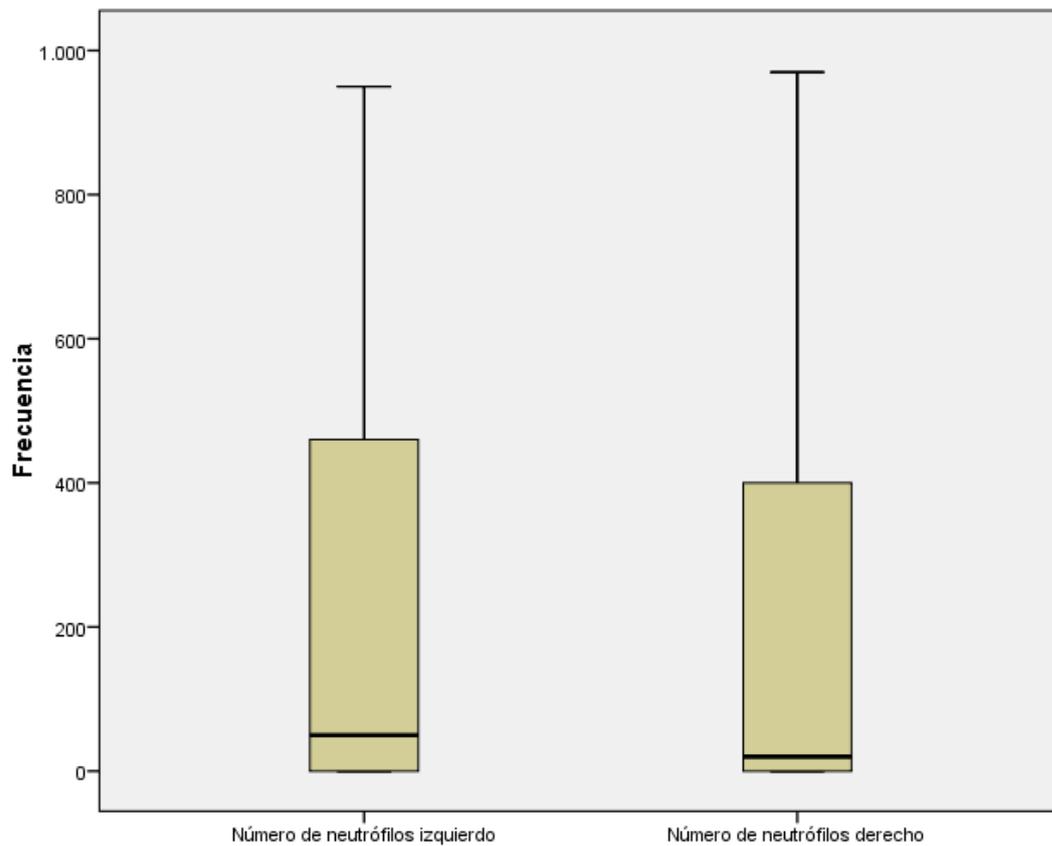
**GRAFICO 7. Frecuencia absoluta de neutrófilos en pólipos nasosinuales**



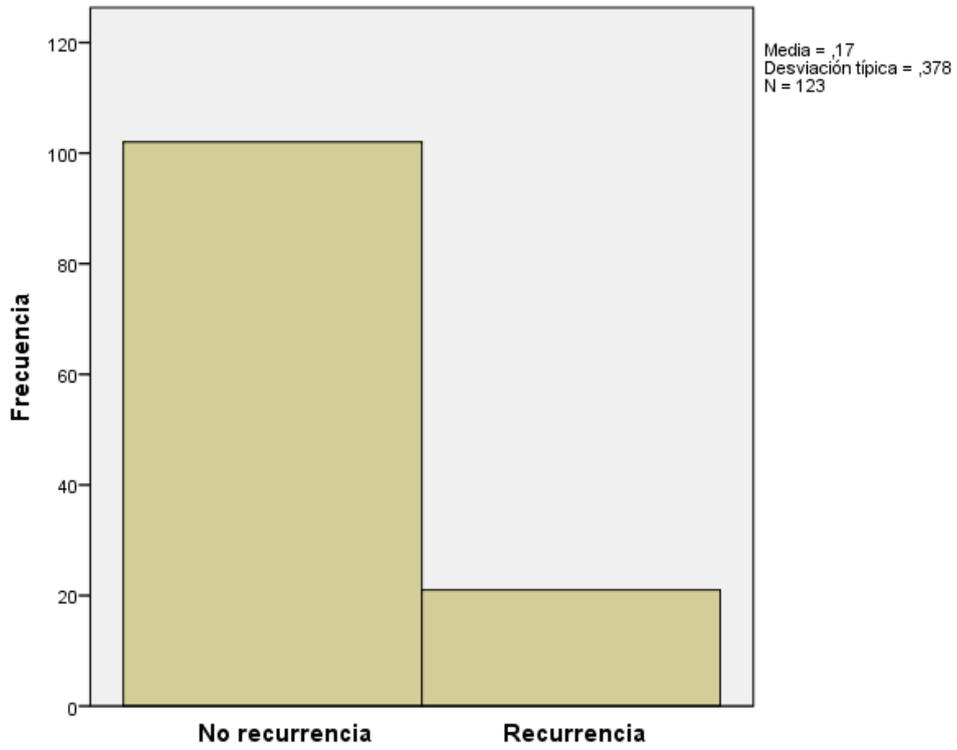
**GRAFICO 8. Frecuencia absoluta de eosinófilos en pólipos nasosinuales**



**GRAFICO 9. Correlación lateralidad-número de eosinófilos totales**

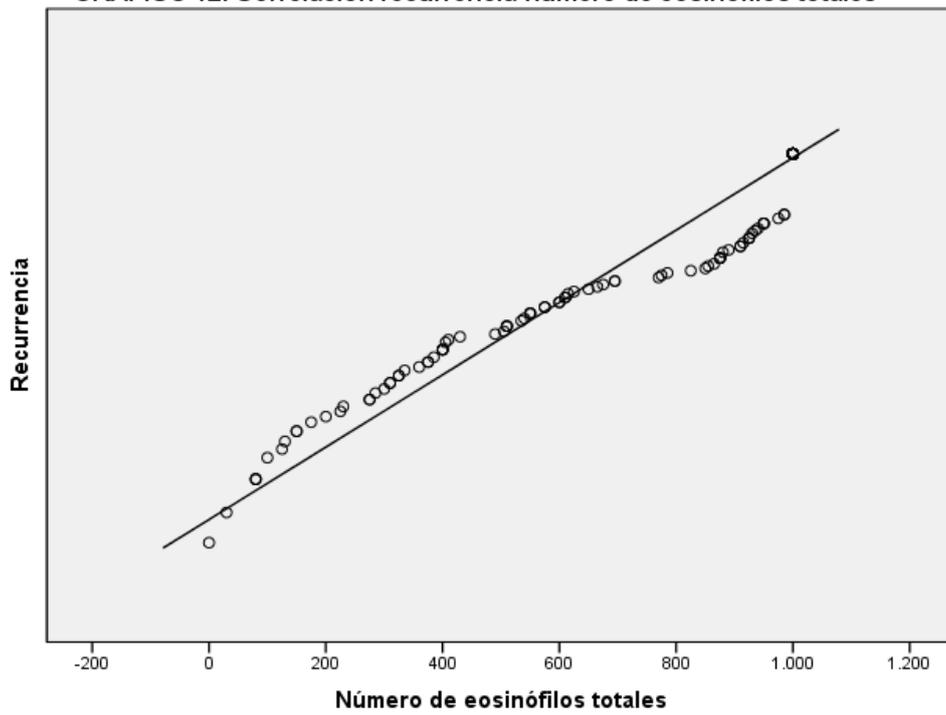


**GRAFICO 10. Correlación lateralidad-número de neutrófilos totales**

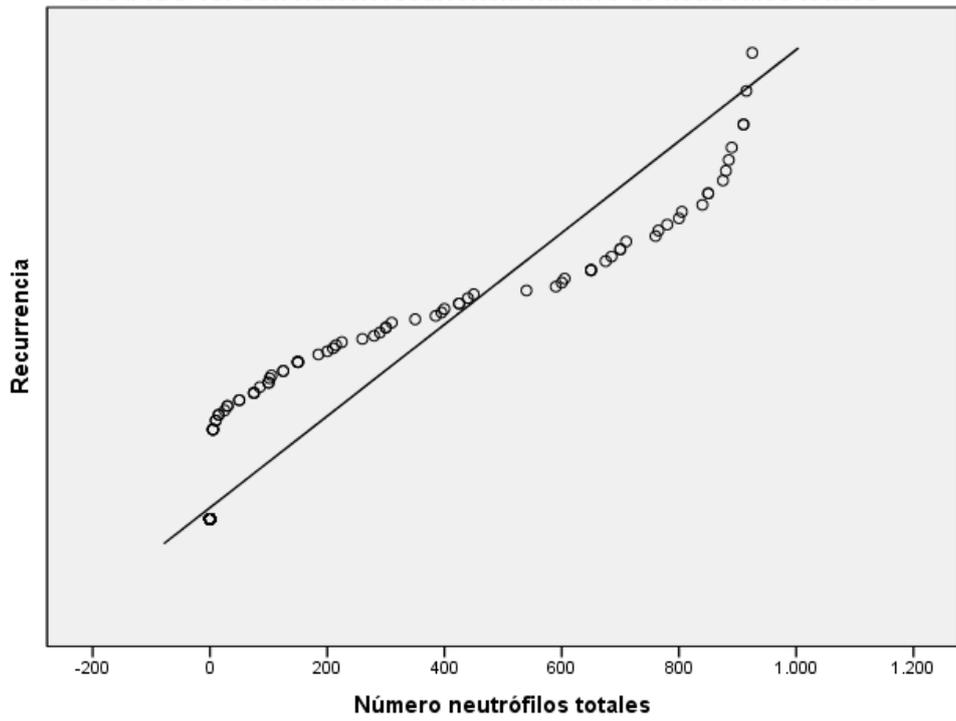


**GRAFICO 11. Presencia de recurrencia en pacientes con poliposis nasosinusal**

**GRAFICO 12. Correlación recurrencia-número de eosinófilos totales**



**GRAFICO 13. Correlación recurrencia-número de neutrófilos totales**



**Gráfico 14**

**Correlación recurrencia-porcentaje eosinófilos totales**

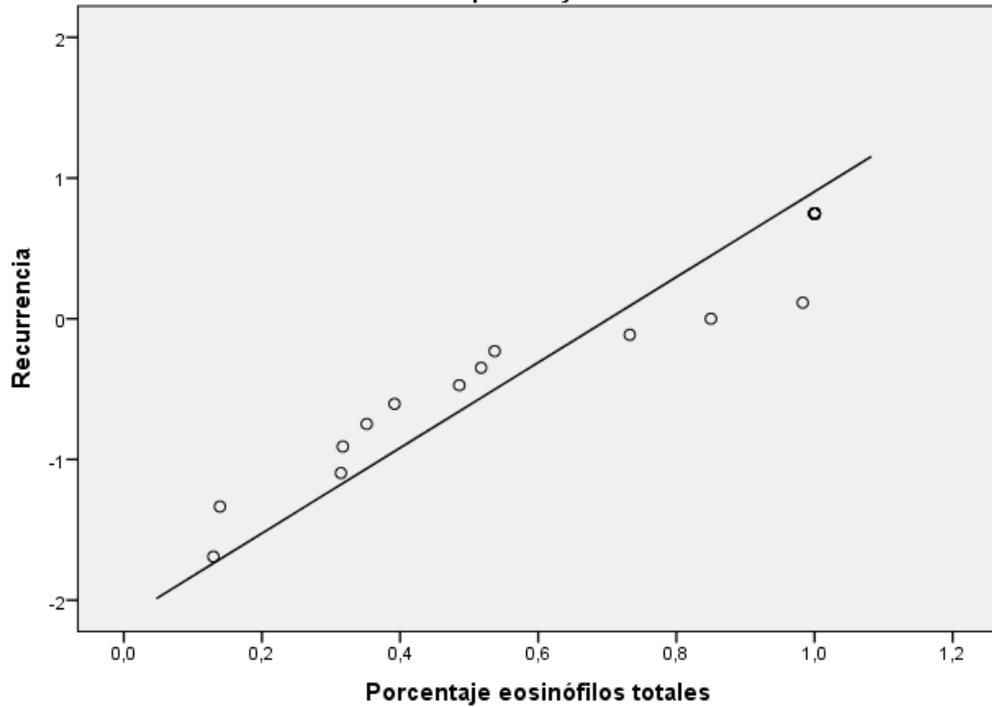


Gráfico 15

Correlación recurrencia-porcentaje de neutrófilos

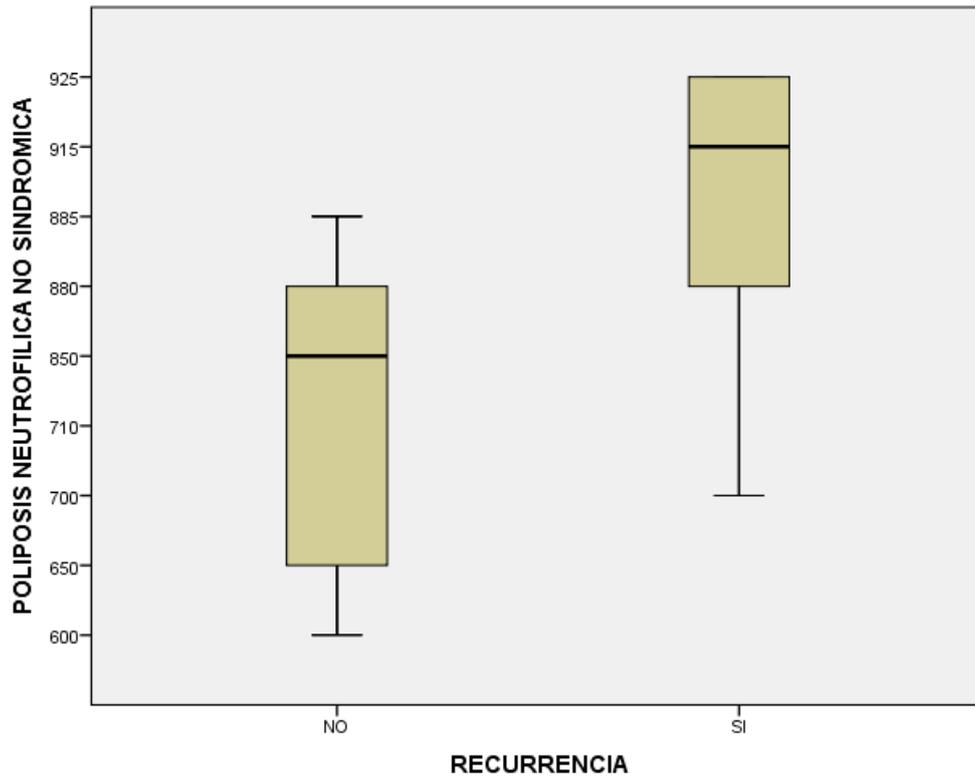
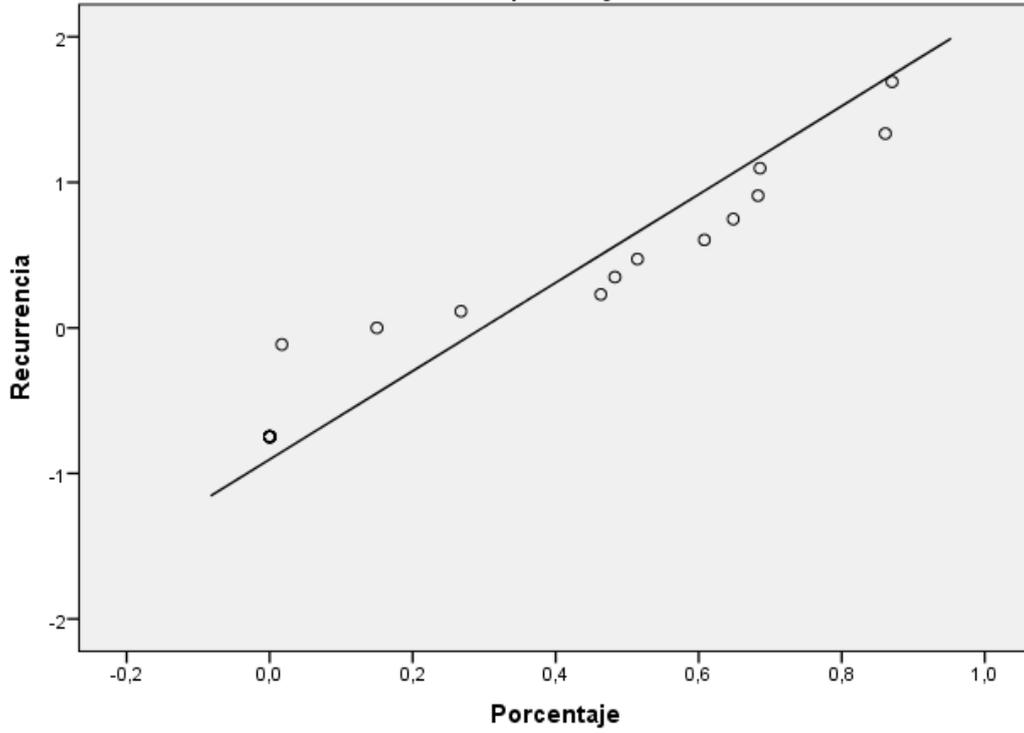
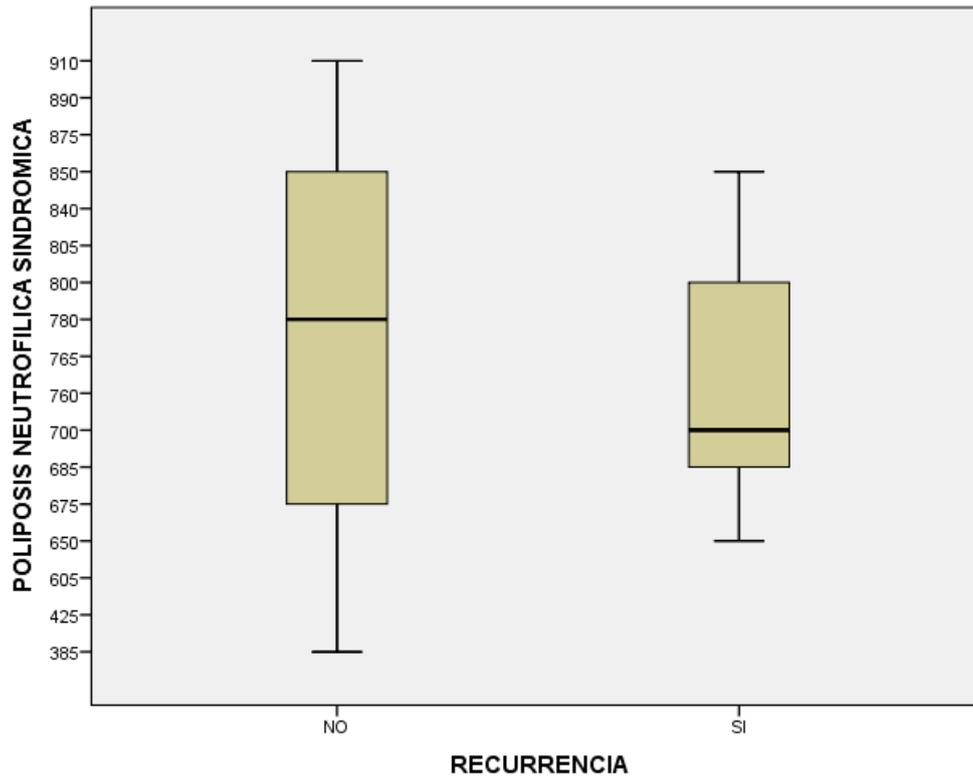
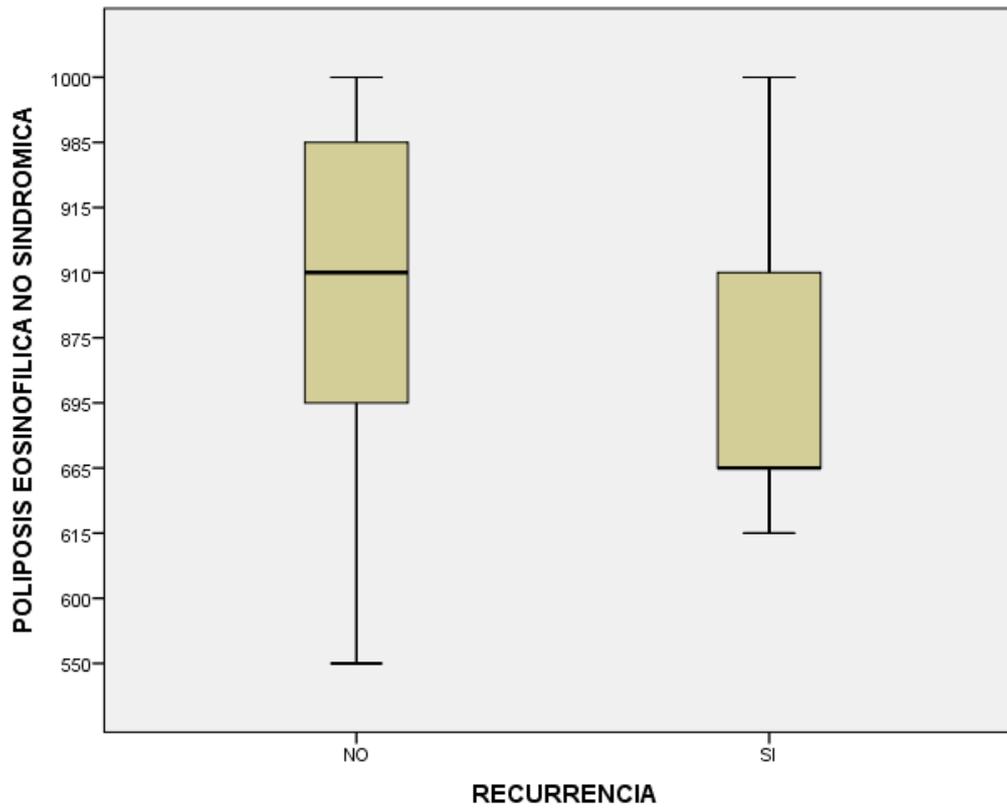


Gráfico 16. Correlación entre poliposis neutrofílica no sindrómica y recurrencia



**Gráfico 17. Correlación entre poliposis neutrofílica síndromica y recurrencia**



**Gráfico 18. Correlación entre poliposis eosinofílica no síndromica y recurrencia**

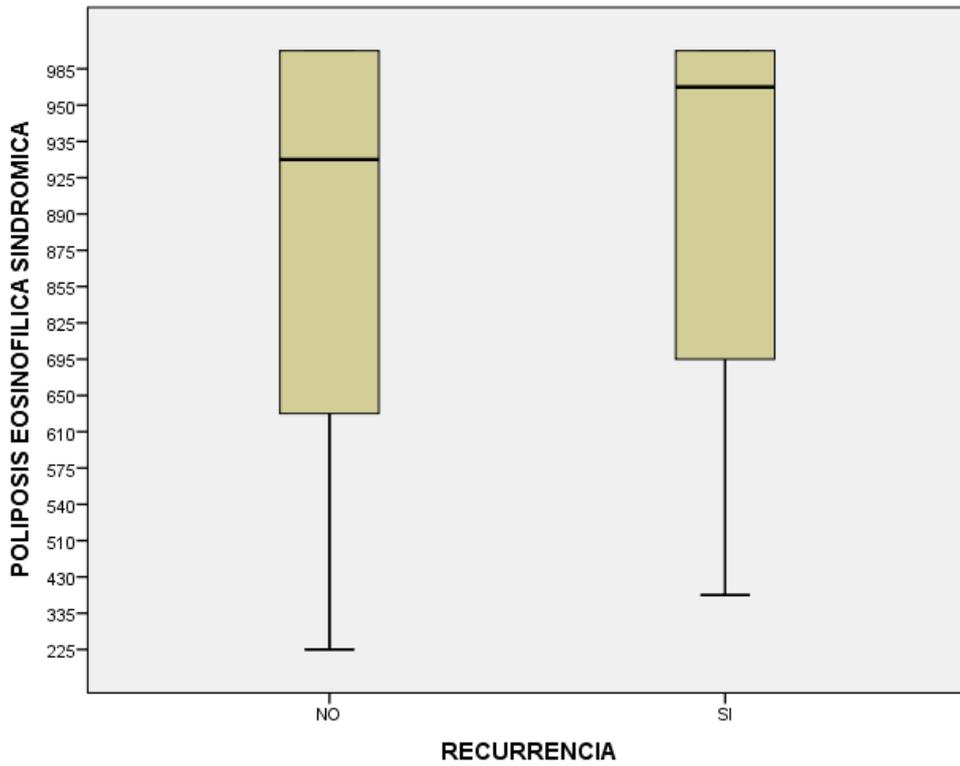


Gráfico 19. Correlación entre poliposis eosinofílica síndrómica y recurrencia

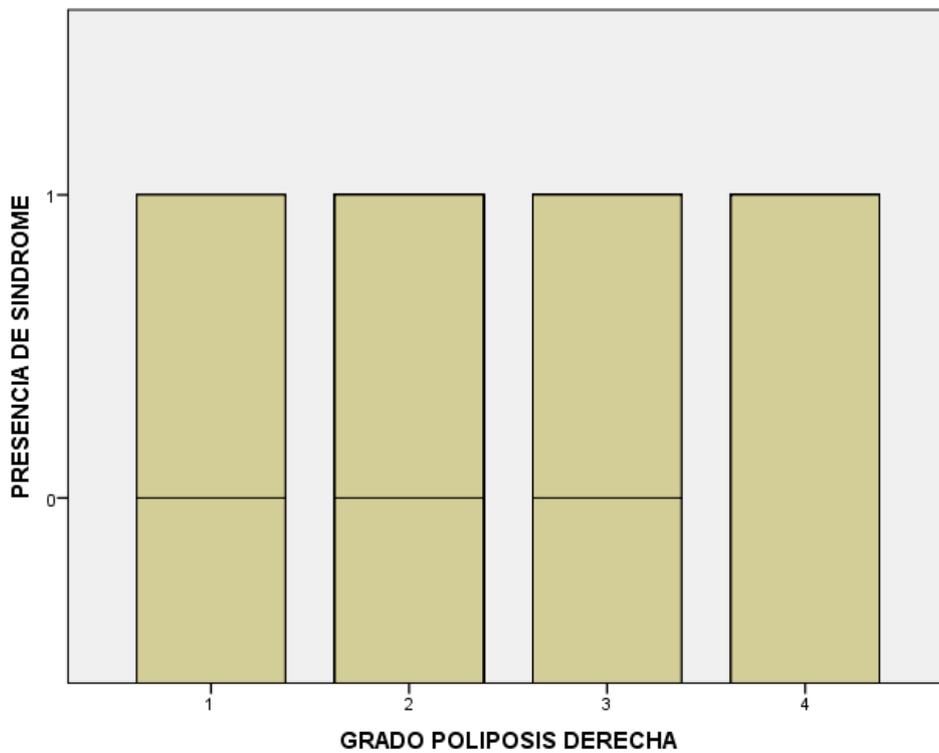
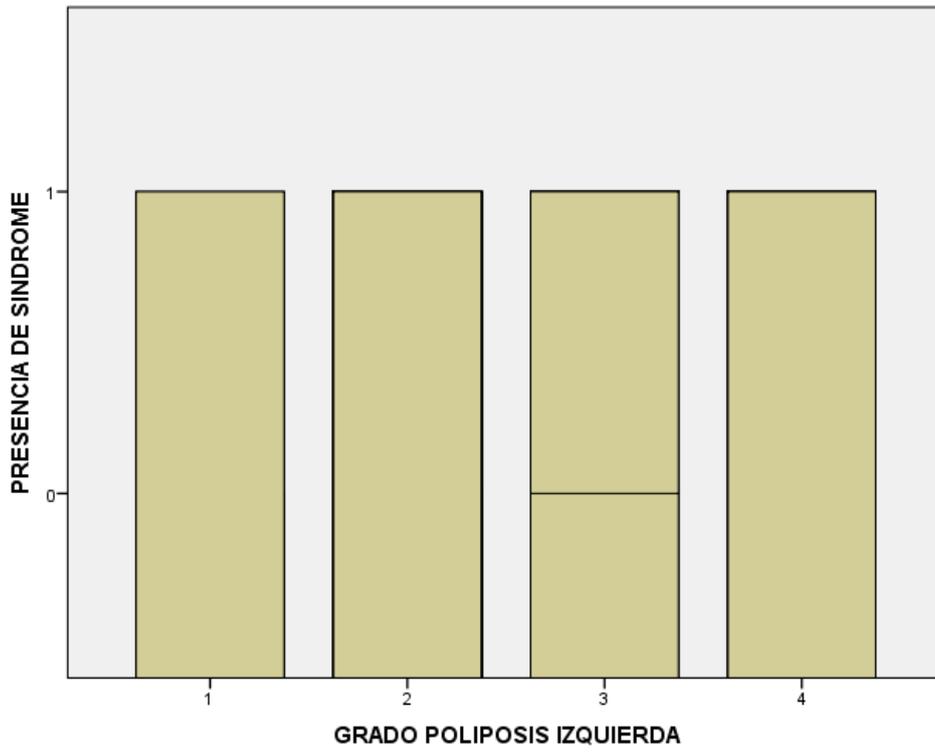


Gráfico 20. Correlación entre presencia de poliposis nasosinusal síndrómica/no síndrómica y recurrencia



**Gráfico 21. Correlación entre poliposis nasosinusal sindrómica/ no sindrómica y recurrencia**

## **FORMATOS ÉTICA E INVESTIGACIÓN**

México D. F. a 26 de Mayo de 2014  
INER/CI/108/14

Dr. Marcos Alejandro Jiménez Chobillon  
Investigador Principal

Asunto: DICTAMEN DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN.  
**APROBACIÓN.**

Título del Proyecto: CARACTERIZACIÓN DEL COMPARTIMENTO LEUCOCITARIO DE LOS POLIPOS NASOSINUSALES  
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS.

Código asignado por el Comité: **C13-14**

Le informamos que su proyecto de referencia ha sido evaluado por el Comité y las opiniones acerca de los documentos presentados se encuentran a continuación:

	Nº y/o Fecha Versión	Decisión
Protocolo	Versión 1, Abril 2014	APROBADO

Este protocolo tiene vigencia de mayo 2014 a mayo 2015.

En caso de requerir una ampliación, le rogamos tenga en cuenta que deberá enviar al Comité un reporte de progreso al menos 30 días antes de la fecha de término de su vigencia. El Comité dispone en su página electrónica de un formato estándar que podrá usarse al efecto. Lo anterior forma parte de las obligaciones del Investigador las cuales vienen descritas al reverso de esta hoja.

Atentamente



Dr. Joaquín Zúñiga Ramos  
Presidente del Comité

## COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

México D. F. a 26 de Mayo de 2014  
INER/CEI/146/14

Dr. Marcos Alejandro Jiménez Chobillon  
Investigador Principal

Asunto: DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN.  
**APROBACIÓN.**

Título del Proyecto: CARACTERIZACIÓN DEL COMPARTIMENTO LEUCOCITARIO DE LOS POLIPOS NASOSINUSALES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS.

Código asignado por el Comité: **C13-14**

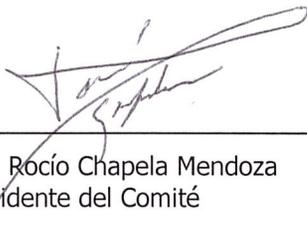
Le informamos que su proyecto de referencia ha sido evaluado por el Comité y las opiniones acerca de los documentos presentados se encuentran a continuación:

	Nº y/o Fecha Versión	Decisión
Protocolo	Versión 1, Abril 2014	APROBADO

Este protocolo tiene vigencia de mayo 2014 a mayo 2015.

En caso de requerir una ampliación, le rogamos tenga en cuenta que deberá enviar al Comité un reporte de progreso al menos 30 días antes de la fecha de término de su vigencia. El Comité dispone en su página electrónica de un formato estándar que podrá usarse al efecto. Lo anterior forma parte de las obligaciones del Investigador las cuales vienen descritas al reverso de esta hoja.

Atentamente



Dra. Rocío Chapela Mendoza  
Presidente del Comité