



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN MÉDICA**

**SECRETARÍA DE SALUD**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA", O.D.**

**SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

**"DETERMINACIÓN DE FENOTIPOS DE ASMA EN PACIENTES  
ASMÁTICOS ADULTOS DEL SERVICIO DE ALERGIA DEL HOSPITAL  
GENERAL DE MÉXICO "**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

**PRESENTA:**

**DRA. ROSA ISELA CAMPOS GUTIÉRREZ**

**ASESORES:**

**DR. GUILLERMO VELÁZQUEZ SÁMANO  
DR. ESPIRIDIÓN RAMOS MARTÍNEZ  
DRA. ANDREA AIDA VELASCO MEDINA**

**Facultad de Medicina**



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2018



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.

## TESIS

### **TÍTULO:**

**“DETERMINACIÓN DE FENOTIPOS DE ASMA EN PACIENTES ASMÁTICOS ADULTOS DEL SERVICIO DE ALERGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”.**

### **Unidad participante:**

Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México O.D

### **Presenta:**

Dra. Rosa Isela Campos Gutiérrez

Médico residente del segundo año en la Especialidad de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital General de México, O.D.

Investigador principal

Alumno del curso universitario de Alergia e Inmunología Clínica, Universidad Nacional Autónoma de México

E-mail: [roserin0710@gmail.com](mailto:roserin0710@gmail.com)

**“DETERMINACIÓN DE FENOTIPOS DE ASMA EN PACIENTES ASMÁTICOS ADULTOS DEL  
SERVICIO DE ALERGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”.**

**DRA. ROSA ISELA CAMPOS GUTIÉRREZ**

PRESENTA

**DR. GUILLERMO VELÁZQUEZ SÁMANO**

DIRECTOR DE TESIS

JEFE DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA  
CLÍNICA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

**DR. ESPIRIDION RAMOS MARTÍNEZ**

ASESOR DE TESIS

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

**DRA. ANDREA AIDA VELASCO MEDINA**

ASESOR DE TESIS

MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA  
CLÍNICA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

## **AGRADECIMIENTOS**

En este día antes que nada quiero agradecer al Ejercito Mexicano y a mi alma mater a la Escuela Médico Militar, que me han dado educación, una segunda familia y la formación como Médico Militar y sobre todo la oportunidad de continuar mi camino como médico en el Hospital General de México.

Al Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” por abrirme las puertas y sobretodo al Servicio de Alergia e Inmunología clínica, donde gracias a la enseñanza, cariño y dedicación del Dr. Guillermo Velázquez encontré más que a un maestro, a un padre para todos nosotros sus alumnos y que con su esfuerzo, determinación y apego a los pacientes nos guía cada día en como debe ser el trato a todo ser humano; a la Dra. Andrea Velasco por estar también todos los días al pendiente de nuestra formación y convertirse en una amiga a quien poder recurrir en todo momento; al Dr. Espiridión Ramos por colaborar y emplear sus conocimientos en la realización de esta tesis. A mis amigos y compañeros por ser participes en este camino por permitirme formar parte de sus vidas y no dejarme desistir; y gracias a todos los pacientes que de manera desinteresada aceptaron participar en este estudio.

Y no puede faltar el agradecimiento a mi familia, a mi madre, que han sido mi pilar y motor para emprender cada nuevo reto en la vida, porque sin ellos no habría llegado a este momento, gracias por creer en mi.

Protocolo aprobado por las Comisiones de Ética e Investigación del Hospital General de México, O.D., con clave de registro Número de registro DI/17/309/3/041

## ÍNDICE

RESUMEN.....	
MARCO TEÓRICO.....	11
JUSTIFICACIÓN.....	16
HIPÓTESIS.....	17
OBJETIVOS .....	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	17
POBLACION, TAMAÑO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA .....	17
Calculo del tamaño de la muestra .....	18
Criterios de inclusión.....	18
Criterios de exclusión .....	18
Criterios de eliminación .....	19
OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES .....	19
METODOLOGIA .....	20
RESULTADOS .....	23
DISCUSIÓN .....	28
CONCLUSIONES .....	28
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	30
CONSIDERACIONES ETICAS .....	30
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	32
ANEXOS .....	34

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

### TABLAS

TABLA 1 .....	15
TABLA 2 .....	19
TABLA 3 .....	20
TABLA 4 .....	24

### FIGURAS

FIGURA 1 .....	14
FIGURA 2.....	23
FIGURA 3 .....	24
FIGURA 4 .....	26
FIGURA 5.....	27

## LISTA DE ABREVIATURAS

GINA .....	Iniciativa Global para el Asma
IL.....	interleucina
DE .....	desviación estándar
IgE .....	Inmunoglobulina E
TGF- $\beta$ .....	factor de crecimiento transformante beta
IFN- $\gamma$ .....	Interferón gamma
TSLP .....	linfopoyetina estromal timica
IMC .....	índice de masa corporal
FEV <sub>1</sub> .....	volumen espiratorio en el primer segundo

# **DETERMINACIÓN DE FENOTIPOS DE PACIENTES ASMÁTICOS ADULTOS DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLINICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.**

## **RESUMEN ESTRUCTURADO**

**INTRODUCCIÓN:** El asma se define como una enfermedad de las vías respiratorias de curso crónico y grave. Esta enfermedad es poligénica e involucra condiciones inherentes al individuo y relacionadas con el ambiente, se caracteriza por un daño considerable a la barreta epitelial del sistema respiratorio, con inflamación intensa de las mucosas, remodelación tisular e incremento en la susceptibilidad a la colonización e infección por microorganismos patógenos. Diversos trabajos han realizado propuestas de fenotipos de acuerdo al origen, reacción inmune y respuesta al tratamiento; sin embargo, no existe un consenso en la forma de clasificar a los pacientes asmáticos. La Iniciativa Global para el Asma (GINA) ha hecho una propuesta para homogeneizar criterios y establecer fenotipos generales para el asma.

**HIPOTESIS:** A partir de la sintomatología clínica y un marcador inmunológico, es posible clasificar a los pacientes asmáticos del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital General de México en uno de los cinco fenotipos asmáticos propuestos por GINA.

**OBJETIVOS:** A) Aplicar diferentes biomarcadores clínicos e inmunológicos a pacientes asmáticos adultos del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital General de México. B) Agrupar a los pacientes asmáticos dentro de los fenotipos propuestos por GINA.

**METODOLOGIA:** El estudio se realizará reclutando pacientes adultos con diagnóstico confirmado de asma determinado por especialistas del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital General de México. A todos los pacientes se le realizarán pruebas para determinar biomarcadores inmunológicos, patológicos y clínicos, y a partir de criterios establecidos por GINA serán agrupados en fenotipos. Los resultados serán analizados con pruebas estadísticas adecuadas para el tipo de variable considerado.

**RESULTADOS:** Al clasificar a los pacientes con diagnóstico de asma se obtuvieron: asma alérgica 76 (79.1%), asma no alérgica 20 (20.8%), asma de inicio tardío 10 (10.4%), asma con limitación del flujo aéreo 2 (2%), asma relacionada con obesidad 26 (27%). Cabe mencionar que en nuestro estudio se encontraron pacientes que comparten características de uno o más fenotipos entre estos se encuentran: asma alérgica más obesidad 21 (21.8%), no alérgico más obesidad 5 (5.2%), inicio tardío más obesidad 5 (5.2%), alérgico más limitación del flujo aéreo más obesidad 1 (1.04%), alérgico más limitación del flujo aéreo 1 (1.04%).

**CONCLUSIONES:** los pacientes incluidos en nuestro estudio presentan características de uno o más fenotipos, predominando el fenotipo alérgico, esto probablemente asociado a que se trata de un servicio de Alergia y no se envían a todos los pacientes en los que no se sospecha etiología alérgica.

**Palabras clave:** Asma, Fenotipos, Alergia, Inflamación.

## **MARCO TEORICO**

### **Asma**

El asma es una enfermedad heterogénea caracterizada por inflamación crónica de la vía aérea, con manifestaciones clínicas heterogéneas que pueden variar con el tiempo; estas incluyen sibilancias, disnea, opresión torácica, tos y limitación del flujo aéreo (Moore, et al., 2007), El asma es una enfermedad poligénica que involucra una compleja interacción de factores ambientales e inherentes al individuo (Holgate, 2012). Existen diferentes maneras de clasificar al asma, algunas de estas clasificaciones se basan en su etiología, el tipo de respuesta inducida o el control clínico (Howrylak, et al., 2016); sin embargo, todos los tipos de asma se caracterizan por un daño considerable a la barrera epitelial, inflamación intensa de mucosas y epitelios, disminución en la producción de péptidos antimicrobianos especialmente catelicidina y un aumento en la susceptibilidad a la colonización e infección por microorganismos patógenos para la vías aéreas (Hams and Fallon, 2012). Un elemento común a todas las variedades de esta enfermedad es la inflamación, en múltiples ocasiones este fenómeno llega a ser tan intenso que ocasiona la remodelación de las paredes de las vías respiratorias, esto debido a la liberación de mediadores solubles, los cuales están relacionados con la reparación de tejido, producción de moco, proliferación de músculo, angiogénesis y fibrogénesis (Barnes, 2008).

El asma afecta 5-10% de la población en ciudades desarrolladas y es asociado con gastos elevados en salud (Wenzel, 2012). Estudios epidemiológicos reportan que el asma afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo, por lo que se considera una de las enfermedades crónicas no con mayor prevalencia

(Vijverberg, et al., 2013). La mayoría de los pacientes asmáticos adultos comenzaron con la enfermedad durante la infancia y aunque este síndrome respiratorio rara vez es mortal, la carga económica es muy alta debido a los gastos médicos directos o indirectos, incluyendo los costos de medicamentos, hospitalizaciones recurrentes y por ausencias laborales. Por lo anterior, el diagnóstico correcto y el tratamiento adecuado favorecen un buen control y calidad de vida aceptable de los pacientes.

Debido a los múltiples factores que intervienen en el origen y en el desarrollo del asma se han propuesto diferentes clasificaciones, la forma más simple para discriminar los tipos de asma es considerar pacientes atópicos y no atópicos, este sistema está basado en la presencia o no de atopia, el cual es un reflejo de múltiples caracteres genéticos que dan por resultado altos niveles de IgE y una marcada eosinofilia. La respuesta atópica ha sido la más estudiada debido a estar estrechamente relacionada con las alergias. Se ha descrito que la inflamación presente en las alergias es el resultado de un desbalance entre las citocinas Th1/Th2 (Th= Linfocito T cooperador), con predominio de las citocinas Th2, IL-4, IL-5 e IL-13; las cuales inducen entre otras cosas, el cambio de isotipo hacia IgE. La respuesta Th2 es también responsable de la proliferación y migración de eosinófilos y células cebadas en las vías respiratorias, la activación de estas células efectoras (Agache and Akdis, 2016).

Una de las opciones terapéuticas para el tratamiento del asma es la administración de corticosteroides; sin embargo; se ha reportado que aproximadamente el 25% de los pacientes con asma severa presenta resistencia al tratamiento con este tipo de fármaco antiinflamatorio (Chan, et al., 1998). A partir de los reportes de resistencia a los corticosteroides es que se comienza a plantear la

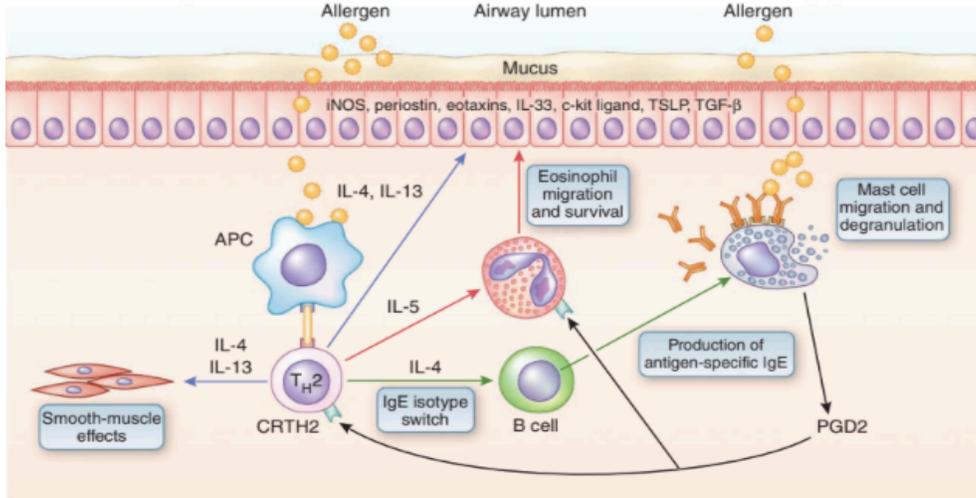
posibilidad de que la inflamación en las vías respiratorias de los pacientes asmáticos puede ser de diferentes tipos. Woodruff y colaboradores realizaron un estudio en el que describen que pacientes adultos con asma severa pueden clasificarse en dos tipos de acuerdo a la respuesta inmunológica presentada, los autores llaman a estos tipos como: Th2-alto y Th2-bajo, esta discriminación tomaba en cuenta además de las citocinas producidas por los linfocitos T cooperadores, pruebas funcionales y la respuesta al tratamiento. Los pacientes considerados con Th2-alta presentaron un incremento en el volumen espiratorio forzado de 300 ml (FEV<sub>1</sub>) sobre un promedio con fluticasona inhalada; a diferencia de los pacientes con TH2-baja, los cuales presentaban valores inferiores de FEV<sub>1</sub> a pesar de presentar la misma respuesta inmunológica (Woodruff, et al., 2009). Este trabajo fue uno de los primeros en proponer que los pacientes con asma severa pueden presentar fenotipos particulares con diferentes respuestas al tratamiento.

### **Definición de fenotipos y endotipos en pacientes asmáticos**

Un fenotipo es definido como: "Las propiedades observables de un organismo que son producidas por la interacción del genotipo y el medio ambiente" (Wenzel, 2012). En etapas tempranas de los años 2000 investigaciones en modelo de ratón de asma alérgica identificaron el papel crucial de elementos de la vía Th2 (Fig 1) en inflamación e hiperrespuesta de la vía aérea. Por otra parte, un concepto estrechamente relacionado es el endotipo, este concepto se refiere a la vía de señalización que puede explicar un fenotipo (Anderson, 2008, Lotvall, et al., 2011).

Figura 1

Respuesta inmune Th2 en la via aerea de pacientes con asma



Tomado de: Nat Med 2012; 18: 716-725

Hasta la fecha múltiples endotipos han sido propuestos en el desarrollo del asma; sin embargo, no existe un consenso debido a los múltiples factores genéticos presentes en cada población y las múltiples condiciones de macro y microambiente involucradas en cada paciente. A pesar de las dificultades para agrupar en endotipos, los fenotipos de asma basados en características clínicas, disparadores o proceso inflamatorio general han sido propuestos pero ha habido pocos intentos para unir todas esas características para definir mejor los fenotipos.

La Iniciativa Global para el Asma (GINA) ha buscado homogeneizar criterios y para esto ha propuesto 5 fenotipos generales (GINA 2017). Esta clasificación toma en cuenta parámetros inmunológicos, origen y respuesta al tratamiento en los pacientes adultos con asma severa (tabla 1).

Tabla 1  
Fenotipos descritos por GINA

Asma alérgica	Fenotipo mayormente reconocido, a menudo comienza en la infancia, asociado con historia familiar de enfermedades alérgicas como eczema, rinitis, y alergias a los alimentos o medicamentos. El esputo inducido en estos pacientes muestra una marcada eosinofilia antes del tratamiento. En cuanto al tratamiento, este fenotipo responde adecuadamente a la administración de corticosteroides inhalados.
Asma no alérgica	De predominio en adultos, no asociado a enfermedades alérgicas. El perfil celular del esputo de estos pacientes puede ser neutrófilo, eosinofílico o contener pocas células inflamatorias. Clínicamente estos pacientes se caracterizan por una respuesta pobre al tratamiento con corticosteroides inhalados.
Asma de inicio tardío	Algunos adultos, particularmente mujeres, se presentan con el primer cuadro de asma en la edad adulta. Estos pacientes tienden a no ser alérgicos, usualmente para su control requiere dosis más alta de corticosteroides inhalados o son refractarios al tratamiento.
Asma con limitación del flujo aéreo fija	Algunos pacientes con asma de larga evolución desarrollan limitación fija del flujo aéreo que se piensa puede ser debida a remodelación de la pared de la vía aérea. No reversibilidad.
Asma relacionada con obesidad	Pacientes obesos con asma tienen síntomas respiratorios prominentes y poca inflamación eosinofílica de las vías respiratorias, la inflamación en vías respiratorias se presenta con poca eosinofilia.

Tomado de: Global Initiative for Asthma (GINA) 2018

## **JUSTIFICACIÓN**

El asma se define como una enfermedad de las vías respiratorias de curso crónico y grave. Esta enfermedad es poligénica e involucra condiciones inherentes al individuo y relacionadas con el ambiente, se caracteriza por un daño considerable a la barreta epitelial, con inflamación intensa de las mucosas, una remodelación tisular y un incremento en la susceptibilidad a la colonización e infección por microorganismos patógenos. De acuerdo a su origen, la reacción inmunológica inducida y la respuesta al tratamiento, múltiples autores han propuesto diversos fenotipos para explicar el desarrollo de la enfermedad; sin embargo, cada reporte utiliza diferentes parámetros para asignar sus grupos. La Iniciativa Global para el Asma ha realizado una propuesta de fenotipos que busca homogeneizar los criterios para asignar los fenotipos de acuerdo a su origen y respuesta inmunológica. A la fecha no existe alguna prueba de laboratorio o clínica que en forma individual pueda distinguir al asma en cuanto a su severidad o respuesta al tratamiento; no obstante, la aplicación combinada de biomarcadores permitiría realizar una asignación más eficaz de fenotipos en los pacientes y poder predecir la respuesta al tratamiento. El conocimiento adecuado de los fenotipos en los pacientes asmáticos es importante para realizar un diagnóstico correcto, monitorear el desarrollo de la enfermedad, predecir riesgos futuros y seleccionar en forma más personalizada el tratamiento.

## **HIPÓTESIS**

A partir de la sintomatología clínica y un marcador inmunológico, es posible clasificar a los pacientes asmáticos en uno de los cinco fenotipos asmáticos propuestos por GINA.

## **OBJETIVOS**

### **General:**

Determinar los diferentes fenotipos presentes en los pacientes asmáticos adultos que acuden al Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital General de México.

### **Específicos:**

1. Aplicar diferentes biomarcadores clínicos e inmunológicos a pacientes asmáticos adultos
2. Agrupar a los pacientes asmáticos dentro de los fenotipos propuestos por GINA.
3. Proponer parámetros locales para clasificar a los de pacientes asmáticos en fenotipos propuestos por GINA.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

Los cinco fenotipos propuestos por GINA se encuentran presentes en población asmática?

## **POBLACION, TAMAÑO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

La población de estudio se constituyó por pacientes adultos de 18 a 65 años de edad atendidos en el Servicio de Alergia e Inmunología clínica del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", se seleccionaron a pacientes con un diagnóstico confirmado de asma que será realizado por un alergólogo calificado, según los

criterios clínicos establecidos por GINA. Debido a que se pretende estimar la proporción en la que está representado cada uno de los fenotipos propuestos.

### **Calculo del tamaño de la muestra**

El cálculo de la muestra se realizó a partir de la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2}$$

En donde:

- $Z_{\alpha}^2 = 1.96^2$  (ya que la seguridad es del 95%)
- $p =$  proporción esperada (en este caso  $1\% = 0.01$ )
- $q = 1 - p$  (en este caso  $1 - 0.01 = 0.99$ )
- $d =$  precisión (en este caso deseamos un 1%)

El tamaño de la muestra es de 110 personas.

Ajustando el 15% de pérdidas el tamaño de la muestra es de 96 personas.

Este estudio fue sometido para su aprobación por el Comité Local de Investigación y Ética del Hospital General de México, regido por los principios establecidos en la Declaración de Helsinki para la investigación en seres humanos.

### **Criterios de inclusión**

Pacientes de ambos sexos con diagnóstico clínico de asma según la guía Global Initiative for Asthma (GINA) 2017, que firmaron la carta de consentimiento informado (Anexo A); edad entre 18 y 65 años.

### **Criterios de exclusión**

Pacientes de ambos sexos que no firmen la carta de consentimiento informado; no comprendidos en el rango de edad antes señalado, que se documenten infecciones parasitarias y bacterianas, litiasis, enfermedad autoinmune, embarazo, inmunodeficiencia, cáncer y terapia inmunosupresora.

### **Criterios de eliminación**

Pacientes cuyos expedientes tengan datos incompletos; muestras sanguíneas insuficientes o con fallas en el procesamiento, incapacidad para realizar espirometría.

### **OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES**

Las variables se clasificaron en la siguiente forma (Tabla 2).

Tabla 2

#### Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Tipo de variable	Medición
Asma	Enfermedad heterogénea caracterizada por tos, disnea, sibilancias, opresión torácica	Independiente, cualitativa	Alérgica, No alérgica, De inicio tardío Limitación del flujo aéreo Relacionada con obesidad
FEV1	Relación entre el volumen espiratorio forzado y la capacidad vital forzada	Dependiente cuantitativa	>80% <80%
Interleucinas séricas	Proteínas que regulan la función celular	Dependiente, cuantitativa.	ng/ml.
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre y la mujer.	Complementaria	Hombre, mujer
Edad	Tiempo de vida en años.	Complementaria	Años
Índice de masa corporal (IMC)	Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo	Complementaria	>30 <30

## **METODOLOGÍA**

El ensayo clínico se realizó en el período comprendido del 1 de abril de 2017 y el 31 de marzo de 2018. Durante este período, a los pacientes que fueron diagnosticados con asma y que no encontrados dentro de los criterios de exclusión contemplados se les realizó somatometría con el fin de determinar índice de masa corporal, se extrajo muestra sanguínea y de orina, y se realizó espirometría.

### **Muestra sanguínea:**

Se obtuvieron muestras sanguíneas de vena periférica de 4 ml; se colectó en tubo Vacutainer sin anticoagulante. Las muestras se procesaron mediante prueba de inmunoensayo multiplex ProcartaPlex.

Se centrifugaron a 10,000 r.p.m. durante 10 min; se extrajo el suero del tubo y se colocó en tubos de 1.5 µl, almacenándose a -70°C.

La forma de obtención de la curva estandar se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

Curva estandar de ProcartaPlex Multiplex Inmunoensayo

1	Una dilución serial de 4 veces de la mezcla estándar usando la tira de 8 tubos de PCR provista. Los tubos fueron etiquetados del 1 al 7.
2	200 µL de la mezcla estandar de antígeno reconstituido en el primer tubo etiquetado como estándar 1.
3	150 µL de solución amortiguadora estandar específico (para uso en suero o plasma, Universal Assay Buffer, para cultivo celular use medio de cultivo celular) en los Tubos 2-7.
4	50 µL de los antígenos reconstituidos del tubo 1 al tubo 2.
5	Mezcla pipeteando hacia arriba y hacia abajo un total de 10 veces.
6	50 µL de la mezcla del tubo 2 al tubo 3.
7	Mezcla pipeteando hacia arriba y hacia abajo un total de 10 veces
8	Los pasos 4 a 7 para el resto de los tubos para preparar solución estandar 4-7.

9	200 $\mu$ L de solución amortiguadora de ensayo en el tubo 8 que sirve como un blanco.
---	--

Fuente: ProcartaPlex Multiplex

Posteriormente se realizó el ensayo: Se colocaron 50  $\mu$ l de solución de perlas magnéticas de anticuerpo en los pozos respectivos de la placa de microtitulación; posterior a 2 min para permitir que las perlas se fijaran al fondo del pozo, se retiró el líquido invirtiendo la placa; se agregaron 150  $\mu$ l de amortiguador de dilución en todos los pozos; posterior a 30 seg se retiró la solución; se adicionaron 25  $\mu$ l de amortiguador universal a cada pozo seguido por 25  $\mu$ l de muestra en cada pozo, en el pozo designado como blanco se agregaron 25  $\mu$ l de amortiguador universal; cubierta del soporte con papel adhesivo y cubierta con la tapa negra de la microplaca incluida en el kit para protegerla de la luz; posteriormente se agitó a 500rpm por 90min a temperatura ambiente (18-25°C). Se retiró el papel adhesivo; se desechó la solución utilizada en la incubación; se lavó la placa 3 veces con 400  $\mu$ l del amortiguador de lavado; se agregaron 25  $\mu$ l de la mezcla de anticuerpos en cada pozo y se cubrió la placa con papel adhesivo e incubó por 30 min a temperatura ambiente (18-25°C). Se removió el papel adhesivo y se eliminó la solución de incubación. Se lavó la placa 3 veces con 400  $\mu$ l del amortiguador de lavado; se agregaron 50  $\mu$ l de solución de streptavidina-PE en cada pozo y se incubó durante 30 min a temperatura ambiente (18-25°C). Se removió el papel adhesivo y se eliminó la solución de incubación. Se lavó la placa 3 veces con 400  $\mu$ l del amortiguador de lavado. Se detuvo la reacción de color mediante la adición de 120  $\mu$ l de solución de lectura en cada pozo; se mezcló el contenido sacudiendo suavemente la placa

durante 5 seg; se limpió la parte posterior de los pozos; se midió la densidad óptica con un fotómetro de 450 nm (Referencia-longitud de onda: 600-650 nanómetros) en el plazo de 60 min.

### **Espirometría**

La espirometría es una prueba básica para el estudio de la función pulmonar, y su realización es necesaria para la evaluación y el seguimiento de las enfermedades respiratorias. Las principales variables de la espirometría forzada son la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>). La FVC representa el volumen máximo de aire exhalado en una maniobra espiratoria de esfuerzo máximo, iniciada tras una maniobra de inspiración máxima, expresado en litros. El FEV<sub>1</sub> corresponde al volumen máximo de aire exhalado en el primer segundo de la maniobra de FVC, también expresado en litros. A su vez, el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC muestra la relación entre ambos parámetros. Por otra parte, indicadores como FEF<sub>25-75</sub> está relacionada a la vía área pequeña y representa un parámetro efectivo para la discriminación del asma con limitación del flujo aéreo con respecto a los demás fenotipos. En este protocolo para la realización de la espirometría en cada paciente se siguieron los lineamientos marcados por Miller y colaboradores (Miller, et al., 2005).

### **Determinación de índice de masa corporal**

La obesidad es considerada una enfermedad sistémica, crónica y multifactorial que ocupa el sexto factor de riesgo para defunción a nivel mundial. La prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población mexicana es del 70% aproximadamente, siendo más frecuente en mujeres. Caracterizada clínicamente por el índice de masa corporal (IMC, expresado en kg/m<sup>2</sup>) mayor a 30. Para distinguir el fenotipo de Asma relacionada con la obesidad a todos los pacientes que participaron en el protocolo se les determinó el índice de masa corporal a partir de la siguiente fórmula:  $IMC = \text{Peso(Kg)} / \text{estatura}^2(\text{metros})$ .

## **RESULTADOS**

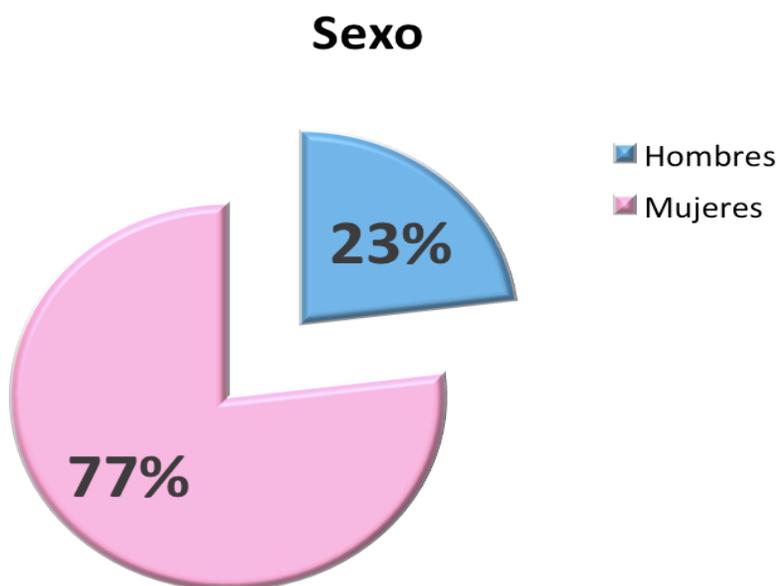
### ANALISIS DESCRIPTIVO

#### **Sexo**

En nuestro estudio se incluyeron 22 (23 %) hombres y 74 (77 %) mujeres (figura 2).

Figura 2

Clasificación por sexo del grupo de estudio



Fuente: directa

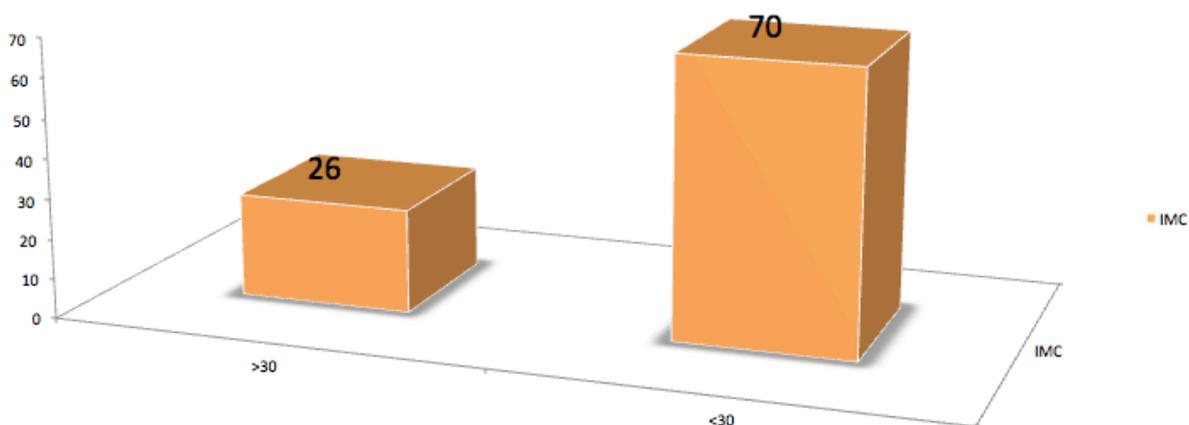
#### **Edad**

En nuestro grupo de estudio la edad fue de  $39.41 \pm 12.15$  años.

### Indice de masa corporal

En nuestro grupo de estudio el IMC fue de  $27.32 \pm 5.72 \text{ kg/m}^2$ , encontrándose 26 (27%) pacientes con IMC  $>30$  y 70 (73%) pacientes con IMC por debajo de 30.

Figura 3  
Indice de masa corporal



### Asma

El diagnóstico y clasificación clínica de pacientes asmáticos se estableció de acuerdo a los criterios propuestos por GINA, clasificándose en el grupo alérgico 76 pacientes (19 hombres y 57 mujeres), en grupo no alérgico 20 pacientes (3 hombres y 17 mujeres), grupo de inicio tardío 10 pacientes (3 hombres y 7 mujeres), limitación del flujo aéreo 2 pacientes (1 hombre y 1 mujer), relacionado con obesidad 26 pacientes (4 hombres y 22 mujeres).

A los 96 pacientes se les realizaron estudios de laboratorio encontrando: media de IgE de 517.77 ng/ml en pacientes alérgicos, 250 ng/ml en no alérgicos, 284.65 ng/ml en inicio tardío, 438.5 ng/ml en asma con limitación del flujo aéreo y 269 ng/ml asociado a obesidad. La media más alta en cuanto al número de eosinófilos ( $517.77 \pm 405.28$  cels/uL) en pacientes del grupo alérgico, la media más alta de neutrófilos ( $4165.5 \pm 1132.72$  cels/uL) se documentó en el grupo no alérgico (Tabla 4).

Tabla 4

Características de los pacientes con diagnóstico de asma, clasificados como asma alérgica, no alérgica, de inicio tardío, con limitación del flujo aéreo, relacionada con obesidad

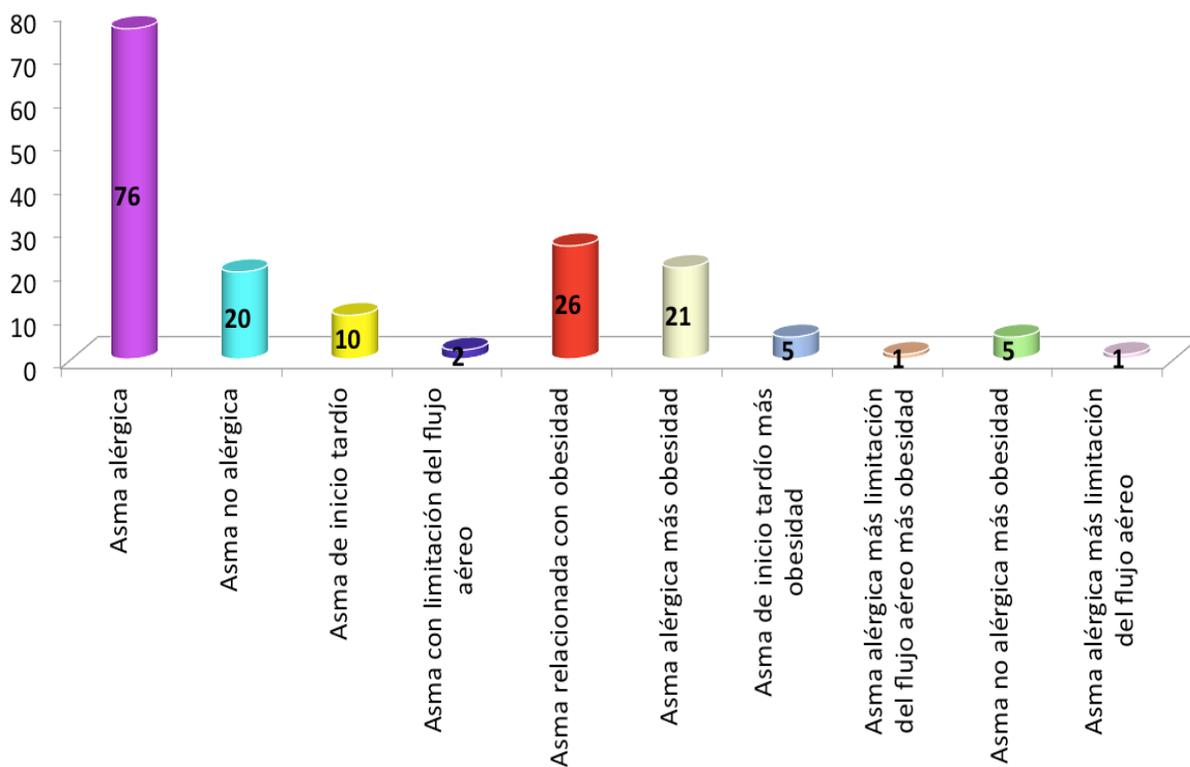
Variable	Asma alérgica n=76 (%)	Asma no alérgica n= 20 (%)	Asma de inicio tardío n= 10 (%)	Asma con limitación del flujo aéreo n= 2 (%)	Asma relacionada con obesidad n= 26 (%)
Sexo (número y porcentaje)					
Hombres	19 (25)	3 (15)	3 (30)	1 (50)	4 (15.4)
Mujeres	57 (75)	17 (85)	7 (70)	1 (50)	22 (84.6)
Hallazgos de laboratorio (media + DE)					
Eosinófilos	517.77± 405.28	270 ± 240.83	352 ± 163.08	400 ± 0	380 ± 261.97
Neutrófilos	4024.28 ± 1226.43	4165.5 ± 1132.72	3830 ± 670	3200 ± 141.42	4123.84 ± 1383.71
IgE	377.57 ± 362.57	52.06 ± 27.33	284.65 ± 336.13	438.5 ± 368.4	269 ± 259.45
Valores de citocinas (media + DE)					
IL-4	17.35 ± 9.73	10.62 ± 3.88	16.15 ± 10.27	22.5 ± 13.43	13.22 ± 4.40
IL-5	17.18 ± 9.5	10.46 ± 2.87	16.81 ± 8.85	20.75 ± 10.96	13.08 ± 4.43
IL-8	22.42 ± 15.3	18.98 ± 17.22	20.73 ± 16.16	22.75 ± 11.66	17.89 ± 14.39
IL-9	24.03 ± 14.19	16.27 ± 4.69	21.7 ± 11.85	26.75 ± 12.37	18.21 ± 4.39
IL-13	21.52 ± 15.33	12.89 ± 3.35	18.89 ± 13.28	23.65 ± 12.51	14.5 ± 4
IL-17	16.31 ± 8.86	10.22 ± 3.25	14.88 ± 9.33	20 ± 11.3	12.48 ± 4.17
TGF-β	20.2 ± 12.2	11.3 ± 3.18	17.66 ± 12.51	22.65 ± 11.8	13.99 ± 5.11
IL-33	19.69 ± 10.75	12.49 ± 2.77	17.19 ± 10.96	22.4 ± 12.16	14.43 ± 3.8
IFN-γ	19.86 ± 9.36	13 ± 3.22	18.3 ± 10.25	24 ± 12.72	15.2 ± 4.1
TSLP	21.3 ± 9.33	14.46 ± 3.38	19.58 v 9.59	25.25 ± 10.25	17.33 ± 4.14
IMC	27.11±5.78	28.11 ± 5.56	28.17 ± 7.75	32.7 ± 10.88	33.7 ± 3.88
Valores espirométricos					
FEV <sub>1</sub>	87.2±17.4	93.72 ± 23.88	82 ± 32.9	70.05 ± 10.25	88.7 ± 20.8
DE: desviación estándar; IgE: Inmunoglobulina E; IL: Interleucina; TGF-β: factor de crecimiento transformante beta; IFN-γ: Interferón gamma; TSLP: linfopoyetina estromal tímica; IMC: índice de masa corporal; FEV <sub>1</sub> : volumen espiratorio en el primer segundo					

Fuente: directa

Al clasificar a los pacientes con diagnóstico de asma se obtuvieron: asma alérgica 76 (79.1%), asma no alérgica 20 (20.8%), asma de inicio tardío 10 (10.4%), asma con limitación del flujo aéreo 2 (2%), asma relacionada con obesidad 26 (27%). Cabe mencionar que en nuestro estudio se encontraron pacientes que comparten características de uno o más fenotipos entre estos se encuentran: asma alérgica más obesidad 21 (21.8%), no alérgico más obesidad 5 (5.2%), inicio tardío más obesidad 5 (5.2%), alérgico más limitación del flujo aéreo más obesidad 1 (1.04%), alérgico más limitación del flujo aéreo 1 (1.04%), (figura 4).

Figura 4

Clasificación de los pacientes con diagnóstico de asma.



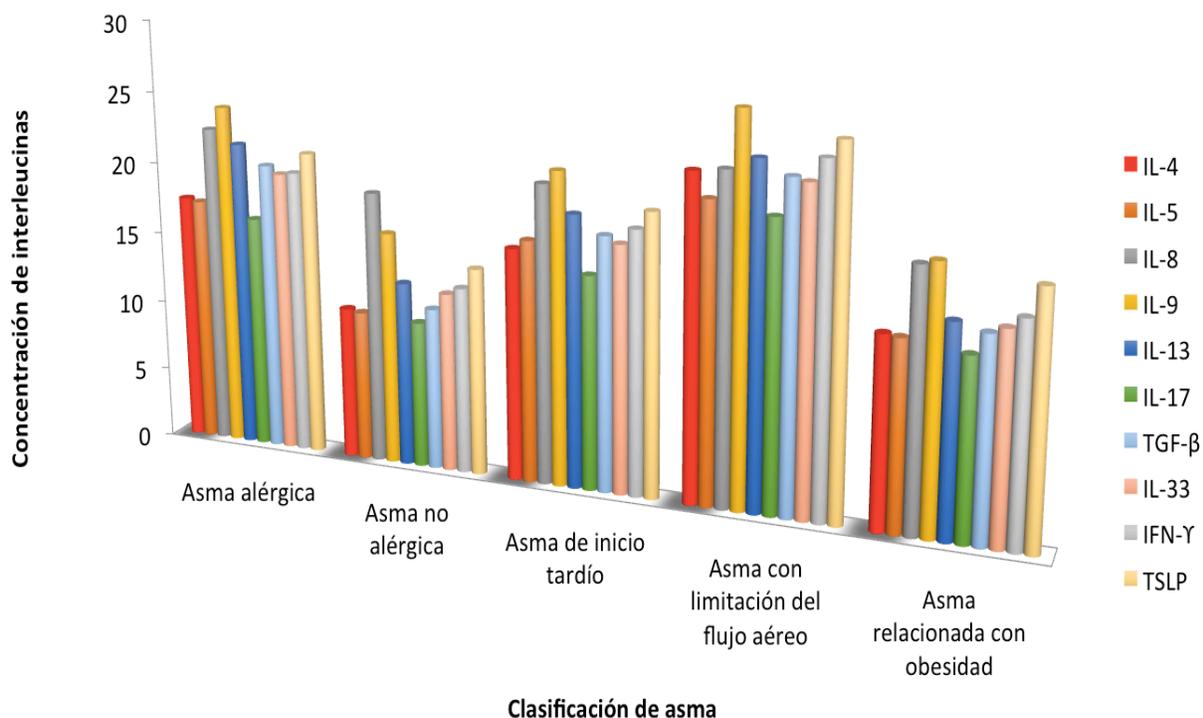
Fuente: directa

### Concentración sérica de interleucinas.

En nuestro grupo de estudio se obtuvo la media de las interleucinas: IL-4, IL-5, IL-8, IL-9, IL-13, IL-17, IL-33, TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$  Y TSLP, encontrándose las concentraciones más elevadas en pacientes del grupo de asma de inicio tardío y las concentraciones más bajas en pacientes clasificados como no alérgicos, el IFN- $\gamma$  que induce polarización hacia Th1 se encuentra con mayor concentración en pacientes con limitación del flujo aéreo (Tabla 4) (Figura 5).

Figura 5

Concentración sérica de citocinas en pacientes asmáticos.



Fuente: directa

## **Espirometria**

Los pacientes con limitación del flujo aéreo fueron los que presentaron menor porcentaje de FEV1 con una media de 70%, a pesar de utilizar tratamiento en el momento del estudio.

## **DISCUSION**

El asma es una enfermedad heterogénea, considerada como una enfermedad única por años, en las últimas décadas el estudio del asma se ha centrado en la heterogeneidad, promoviendo el concepto de que el asma consiste en múltiples fenotipos o grupos de características; conocer qué es lo que lleva a que un paciente desarrolle asma es importante tanto para el paciente como para el médico tratante.

La clasificación del asma es complicada por la naturaleza multivariada de la enfermedad, en la actualidad existen diversas clasificaciones basadas en la edad de inicio, el tipo de inflamación, patrones de severidad y respuesta a tratamiento, sin embargo no se ha logrado una clasificación universal.

## **CONCLUSIONES**

El concepto de asma evoluciona rápidamente desde centrarse únicamente en las características clínicas hasta vincular la biología subyacente al fenotipo.

Nuestro estudio encontró que el fenotipo predominante es el alérgico con 81.25% seguido por el fenotipo asociado a obesidad, sin embargo nuestros pacientes

cuentan con características de uno o más fenotipos.

Dada la complejidad de la respuesta inflamatoria y la interacción de genes y el medio ambiente, hasta el momento no es posible establecer un único biomarcador que sea capaz de definir un fenotipo de asma.

Comenzamos en esta institución el camino para establecer la caracterización de nuestra población asmática, aún falta medición de otros marcadores de inflamación, respuesta y pronóstico, que nos lleve a diseñar estrategias de manejo y prevención.

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

A continuación, se presenta el cronograma de actividades.

<b>Cronograma de actividades</b>					
	Marzo 2017	Marzo 2017	Marzo- Abril 2017	Abril 2017- Marzo 2018	Abril- Junio 2018
1.- Búsqueda bibliográfica	X				
2.- Diseño del protocolo		X			
3.-Aprobación del protocolo			X		
4.- Desarrollo del protocolo y recolección de datos				X	
5.- Análisis de datos y elaboración de tesis					X

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Debido a que el estudio involucra la obtención de muestras sanguíneas, el proyecto se sometió a aprobación por el Comité de Investigación y Ética del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” O.D., con estricto apego a la Declaración de Helsinki y se obtuvo firma del consentimiento debidamente informado. El riesgo para los investigadores y pacientes del estudio se controló mediante el empleo de guantes, bata, cubrebocas, agujas estériles y nuevas; los residuos biológico-infecciosos generados en el estudio se eliminaron con apego a la Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental – Salud ambiental – Residuos peligrosos biológico infecciosos – Clasificación y especificaciones de manejo, con apego a la ley general de salud y el código sanitario mexicano.

También el presente estudio se apegó al reglamento a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, el cual establece en su artículo 17, que de acuerdo a la naturaleza del estudio se clasificó como: **con riesgo mínimo**.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agache, I. and Akdis, C. A., 2016. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergol Int* 65, 243-252.
2. Anderson, G. P., 2008. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 372, 1107-1119.
3. Barnes, P. J., 2008. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 118, 3546-3556.
4. Chan, M. T., Leung, D. Y., Szefer, S. J., and Spahn, J. D., 1998. Difficult-to-control asthma: clinical characteristics of steroid-insensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 101, 594-601.
5. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. update 2017.
6. Hams, E. and Fallon, P. G., 2012. Innate type 2 cells and asthma. *Curr Opin Pharmacol* 12, 503-509.
7. Holgate, S. T., 2012. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat Med* 18, 673-683.
8. Howrylak, J. A., Moll, M., Weiss, S. T., Raby, B. A., Wu, W., and Xing, E. P., 2016. Gene expression profiling of asthma phenotypes demonstrates molecular signatures of atopy and asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 137, 1390-1397 e1396.
9. Lotvall, J., Akdis, C. A., Bacharier, L. B., Bjermer, L., Casale, T. B., Custovic, A., Lemanske, R. F., Jr., Wardlaw, A. J., Wenzel, S. E., and Greenberger, P. A., 2011. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 127, 355-360.
10. Miller, M. R., Crapo, R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Enright, P., van der Grinten, C. P., Gustafsson, P., Jensen, R., Johnson, D. C., MacIntyre, N., McKay, R., Navajas, D., Pedersen, O. F., Pellegrino, R., Viegi, G., Wanger, J., and Force, A. E. T., 2005. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 26, 153-161.
11. Moore, W. C., Bleecker, E. R., Curran-Everett, D., Erzurum, S. C., Ameredes, B. T., Bacharier, L., Calhoun, W. J., Castro, M., Chung, K. F., Clark, M. P.,

- Dweik, R. A., Fitzpatrick, A. M., Gaston, B., Hew, M., Hussain, I., Jarjour, N. N., Israel, E., Levy, B. D., Murphy, J. R., Peters, S. P., Teague, W. G., Meyers, D. A., Busse, W. W., Wenzel, S. E., and National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 119, 405-413.
12. Vijverberg, S. J., Hilvering, B., Raaijmakers, J. A., Lammers, J. W., Maitland-van der Zee, A. H., and Koenderman, L., 2013. Clinical utility of asthma biomarkers: from bench to bedside. *Biologics* 7, 199-210.
  13. Wenzel, S. E., 2012. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 18, 716-725.
  14. Woodruff, P. G., Khashayar, R., Lazarus, S. C., Janson, S., Avila, P., Boushey, H. A., Segal, M., and Fahy, J. V., 2001. Relationship between airway inflammation, hyperresponsiveness, and obstruction in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 108, 753-758.

# ANEXOS

## ANEXO “A”

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“2017, Año del Centenario de la Promulgación de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos”

Título del protocolo: **“DETERMINACIÓN DE FENOTIPOS DE PACIENTES ASMÁTICOS ADULTOS DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”**

Investigador principal: Guillermo Velázquez Sámano.

Sede donde se realizará el estudio: Servicio de Alergia e Inmunología clínica del Hospital General de México.

- El proyecto de investigación corresponde a: Investigación con riesgo mínimo.

Nombre del Paciente:

---

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPÍTULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación médica, para determinar las **características presentes en pacientes con diagnóstico de asma con el fin de realizar su clasificación por grupos y conocer las características de la población en este hospital, esta clasificación se conoce como fenotipos**. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

#### I. Justificación y objetivos del estudio

El asma es una enfermedad de las vías respiratorias en donde se inflaman los pulmones y se tienen síntomas muy diversos, los que varían con el tiempo. Entre los síntomas más comunes se encuentran dificultad para respirar, opresión en el pecho y silbido de pecho. Existen diferentes maneras de agrupar a los pacientes asmáticos de acuerdo a su origen o sus síntomas.

Título del protocolo: **“DETERMINACIÓN DE FENOTIPOS DE PACIENTES ASMÁTICOS ADULTOS DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”**

Este proyecto tiene por objetivo determinar las características presentes en pacientes con diagnóstico de asma con el fin de realizar su clasificación por grupos y conocer las características de la población en este hospital. **Dicha clasificación aportará información para proporcionar tratamiento específico de acuerdo a las características de cada paciente, así como conocer factores pronósticos y de prevención.**

#### II. Procedimientos.

En caso de que acepte participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, y en adición a las pruebas que convencionalmente se utilizan para determinar su diagnóstico, se coleccionarán tres tipos de muestras más: A) Una toma de sangre que se realizará mediante una punción venosa con aguja calibre 24G (aguja pequeña) y se recolectará una muestra de 8ml en un tubo especial y que puede dar como resultado moretones, sangrados e infección, los cuales se resolverán con las indicaciones del médico en término de una o 2 semanas. B) Inducción de esputo inducido, esta muestra será obtenida con inhalación de solución salina hipertónica provocando una sensación de incomodidad muy breve. En caso de que se desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido. C) Colecta de orina, esta muestra será colectada directamente por usted en un contenedor estéril que le será proporcionado en el servicio.

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

#### III. Riesgos esperados.

Debido a la naturaleza del proyecto presentado, los riesgos son considerados como mínimos, y estos se reducen sólo a las molestias derivadas de la toma de muestras antes señaladas. En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

#### IV. Beneficios del estudio

A la fecha no existe alguna prueba de laboratorio o clínica que en forma individual pueda distinguir al asma en cuanto a su severidad o respuesta al tratamiento; no obstante, **la aplicación combinada de biomarcadores (indicadores que pueden medirse objetivamente, nos indican que un proceso biológico es normal o patológico) permitirá**

Título del protocolo: **“DETERMINACIÓN DE FENOTIPOS DE PACIENTES ASMÁTICOS ADULTOS DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”**

realizar una asignación más eficaz de fenotipos en los pacientes y poder predecir la respuesta al tratamiento. El conocimiento adecuado de los fenotipos (rasgos particulares y observables de un organismo que resultan de la expresión de los genes y la interacción con el medio ambiente) en los pacientes asmáticos es importante para realizar un diagnóstico correcto, monitorear el desarrollo de la enfermedad, predecir riesgos futuros y seleccionar en forma más personalizada el tratamiento.

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

V. Procedimientos alternativos

En el estudio se pretende obtener información suficiente para establecer prevalencias de cada uno de los grupos de pacientes propuestos por la Iniciativa Global para el asma (GINA), y debido a que no se tendrá intervención alguna en los tratamientos que cada paciente recibiera, no existe algún procedimiento alternativo.

VI. Garantía de recibir respuestas y aclaraciones

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo al investigador responsable. Todas sus preguntas e inquietudes serán contestadas en el momento en que usted las solicite.

**En caso de dudas o de requerir información adicional en relación con el proyecto de investigación, usted puede contactar a la Dr. Guillermo Velázquez Sámano (Investigador principal) del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica en el número de teléfono 5523810531; o bien a la Dra. Ma. Georgina Andrade Morales Presidenta del Comité de Ética en Investigación del Hospital General de México al teléfono 2789-2000 extensión 1164.**

VII. Libertad de retirar su consentimiento

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria y usted puede retirarse del mismo en el momento que lo desee informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad y sin que esto afecte su atención subsecuente en este servicio.

VIII. Privacidad

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores. Se utilizará un código alfanumérico para identificar las muestras y esta información será accesible únicamente por el equipo de investigación.

La firma de este consentimiento autoriza la publicación de los datos obtenidos en medios científicos sin referencia personal a pacientes.

Título del protocolo: **“DETERMINACIÓN DE FENOTIPOS DE PACIENTES ASMÁTICOS ADULTOS DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”**

IX. Información actualizada

El equipo de investigadores se compromete a que en caso de obtener información actualizada con respecto al estudio, ésta se le proporcionará, aunque esta pudiera afectar su voluntad para continuar participando en el mismo.

X. Indemnización

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.

XI. Gastos adicionales

En caso de existir gastos adicionales, estos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa a este documento.

Título del protocolo: “**DETERMINACIÓN DE FENOTIPOS DE PACIENTES ASMÁTICOS ADULTOS DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**”

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

\_\_\_\_\_  
Firma o huellas digitales del participante

\_\_\_\_\_  
Teléfono del participante

\_\_\_\_\_  
Dirección del participante

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del testigo

\_\_\_\_\_  
Relación con el participante

\_\_\_\_\_  
Dirección del testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del testigo

\_\_\_\_\_  
Relación con el participante

\_\_\_\_\_  
Dirección del testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

**Investigador:** Esta parte debe ser completada por el investigador (o representante):

He explicado al paciente:

\_\_\_\_\_  
La naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar estudios con seres humanos y me apego a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuesta, se procedió a firmar el presente documento

**Título del protocolo: “DETERMINACIÓN DE FENOTIPOS DE PACIENTES ASMÁTICOS ADULTOS DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”**

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha

En caso de dudas o de requerir información adicional en relación con el proyecto de investigación, usted puede contactar a la Dr. Guillermo Velázquez Sámano (Investigador principal) del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica en el número de teléfono 5523810531; o bien a la Dra. Ma. Georgina Andrade Morales Presidenta del Comité de Ética en Investigación del Hospital General de México al teléfono 2789-2000 extensión 1164.

**ANEXO "B"**

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_  
 Genero: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Expediente: \_\_\_\_\_  
 Diagnostico: \_\_\_\_\_

<b>Parámetro</b>				
<b>Edad de inicio con cuadro de asma</b>		<b>IL-4,</b>		<b>Características espirométricas Basales</b>  FEV1= FVC= FEF25-75%= PEF=
<b>Peso:</b>		<b>IL-5</b>		
<b>Talla:</b>		<b>IL-8</b>		
<b>IMC</b>		<b>IL-9</b>		
<b>IgE total</b>		<b>IL-13</b>		
<b>Eosinofilos</b>		<b>IL-17</b>		
<b>Neutrófilos</b>		<b>IL-25</b>		
<b>Leucotrienos en orina</b>		<b>IL-33</b>		
		<b>IFN-<math>\gamma</math></b>		
		<b>TSLP</b>		