

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
HOSPITAL UNIVERSITARIO
“DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”
ESPECIALIDAD DE NEUMOLOGÍA Y MEDICINA CRÍTICA**



**EVALUACIÓN DE LA ACTIVACIÓN, INHIBICIÓN Y PRESENTACIÓN DE
ANTÍGENOS EN EOSINÓFILOS DE PACIENTES CON PATOLOGÍA
PULMONAR**

Por

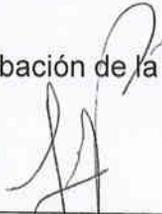
Jaime Adrián Villarreal García

**Como requisito parcial para obtener el grado de especialidad en
NEUMOLOGÍA Y MEDICINA CRÍTICA**

Diciembre 2023

**“EVALUACIÓN DE LA ACTIVACIÓN, INHIBICIÓN Y PRESENTACIÓN DE
ANTÍGENOS EN EOSINÓFILOS DE PACIENTES CON PATOLOGÍA
PULMONAR”**

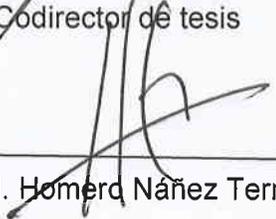
Aprobación de la tesis:



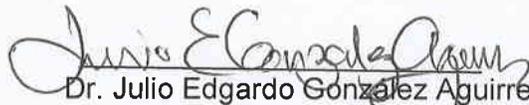
Dr. med. Luis Adrián Rendón Pérez
Director de la tesis



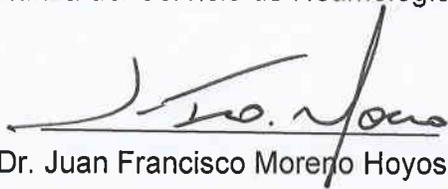
Dr. med. Adrián Geovanni Rosas Taraco
Codirector de tesis



Dr. med. Homero Nández Terreros
Jefe del Servicio de Neumología y Cuidados Intensivos



Dr. Julio Edgardo González Aguirre
Coordinador Enseñanza del Servicio de Neumología y Cuidados Intensivos



Dr. Juan Francisco Moreno Hoyos Abril
Coordinador Investigación del Servicio de Neumología y Cuidados Intensivos



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

Agradecimientos

El primer pilar para poder llegar hasta este momento de mi vida es mi familia. Sin el apoyo incondicional de mis padres, mis abuelos y mis hermanos en todo momento, no estaría parado en donde estoy. Agradecimiento es una palabra que se queda muy corta para definir todo el profundo amor y respeto que tengo hacia ellos.

El segundo pilar que me hizo llegar a este lugar es mi institución. Que me formó no solo como profesional, sino también como la persona que soy al día de hoy.

En tercer lugar, a todas aquellas personas que compartieron un momento de su vida conmigo en estos años de residencia y que por diversas circunstancias nuestros caminos se han separado. Gracias por compartir y por acompañarme en este viaje de 6 años.

Y en cuarto lugar y último, a Tito, Carlota, Vicky y Frida. Un apoyo incondicional de 4 patas, que acompañaron en todas las noches, en todas clases preparadas y en todos los momentos difíciles de esta residencia. Sin su compañía hubiera sido mucho más solitaria cada post guardia.

Dedicatoria

Esta tesis está dedicada a mi familia, amigos y a sus familias que me apoyaron para su culminación.

Así mismo, esta tesis no pudo haber sido terminada sin muchas personas que de alguna u otra manera me apoyaron en diferentes momentos y cuestiones: Lic. Susy, Brenda, José Luis, Abraham, Azalia.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
Capítulo I	
Marco Teórico	1
Capítulo II	
Justificación.....	9
Capítulo III	
Hipótesis.....	10
Capítulo IV	
Objetivos.....	11
Capítulo V	
Material y métodos.....	12
Capítulo VI	
Resultados.....	20
Capítulo VII	
Discusión.....	31
Capítulo VIII	
Conclusión.....	33
Capítulo IX	
Bibliografía.....	34
Capítulo X	
Resumen autobiográfico.....	37

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1.....	14
Tabla 2.....	18
Tabla 3.....	21
Tabla 4.....	22
Tabla 5.....	23
Tabla 6.....	24

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.....	25
Figura 2.....	25
Figura 3.....	26
Figura 4.....	27
Figura 5.....	27
Figura 6.....	28
Figura 7.....	28
Figura 8.....	29
Figura 9.....	30
Figura 10.....	30

Abreviaturas

ARN	Ácido ribonucleico
AST	Aspartato aminotransferasa
BAAR	Bacilos Acido Alcohol Resistentes
CDC	Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (por sus siglas en inglés)
CEI	Comité de Ética en Investigación
CIPTIR	Centro de Investigación, Prevención y Tratamiento de Infecciones Respiratorias
CVF	Capacidad vital forzada
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ECP	Proteína Catiónica Eosinofílica
EDN	Neurotoxina Derivada de Eosinófilos
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EPO	Peroxidasa de Eosinófilos
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
FACS	Fluorescent Activated Cell Sorter
GINA	Iniciativa Global para el Asma (por sus siglas en inglés)
GOLD	Iniciativa Global para el Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (por sus siglas en inglés)
GM-CSF	Factor Estimulante de la Colonia de Granulocitos-Macrófagos
HLA	Antígeno Leucocitario Humano
IDSA	Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (por sus siglas en inglés)
IFN- γ	Interferón gamma
IgA	Inmunoglobulina A
IgE	Inmunoglobulina E
IgG	Inmunoglobulina G
IL-2	Interleucina - 2
IL-3	Interleucina - 3
IL-4	Interleucina-4
IL-5	Interleucina – 5
IMF	Intensidad media de fluorescencia

LABA	Agonista adrenérgico de acción larga
LBA	Lavado Broncoalveolar
LDH	Lactato deshidrogenasa
LMA	Leucemia mielógena aguda
MBP	Proteína Básica Principal
MHC	Complejo Mayor de Histocompatibilidad
OMS	Organización Mundial de la Salud
PBS	Buffer fosfato salino (por sus siglas en inglés)
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Humana
TAC	Tomografía axial computarizada
TB	Tuberculosis
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VEF1	Volumen espiratorio forzado en un segundo
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
VS	Versus

Resumen

Los eosinófilos forman parte importante en la respuesta inmune de numerosas enfermedades, no solo sistémicas, sino también pulmonares. En donde hay más evidencia del papel que juegan los eosinófilos es en el asma y en el EPOC, en donde se encuentra una relación con la cantidad con el número de exacerbaciones y estas con la mortalidad. Sin embargo, existen algunos estudios en pacientes con tuberculosis en los que se ha documentado presencia elevada de eosinófilos al diagnóstico y su disminución con el tratamiento. Actualmente todos los estudios hasta la fecha están orientados en la cantidad de eosinófilos presentes en los pacientes y no en el tipo de actividad que desempeñan dependiendo de la patología.

Objetivo: Evaluar la expresión de moléculas de activación, su ausencia y presentación de antígenos en eosinófilos de pacientes con diferentes patologías pulmonares.

Material y métodos: Estudio de tipo comparativo, descriptivo, prospectivo, longitudinal y observacional. Fue llevado a cabo en pacientes del hospital universitario “Dr. José Eleuterio González”, valorados en el CIPTIR, en la consulta de neumología o durante hospitalización que padecieran asma, EPOC o TB de reciente diagnóstico. Fueron divididos en 4 grupos, los cuales los pacientes de asma, EPOC y controles acudieron en 1 ocasión para toma de muestras, realización de biometría hemática y citometría de flujo para valoración de marcadores de receptores celulares, y los pacientes con TB, los cuales acudieron en 2 ocasiones (previo al inicio de tratamiento y posterior al término de la fase intensiva) para toma de muestras.

Resultados: Se valoraron 42 pacientes, de los cuales resaltaron los linfocitos en el grupo de TB, con la cantidad más baja (1.43 K/uL) y el grupo de asma con (2.18 K/uL) y los eosinófilos, siendo los pacientes de EPOC el grupo con mayor cantidad de eosinófilos de 0.27 K/uL, seguida del asma 0.23 K/uL, tuberculosis de 0.14 K/uL y los grupos controles de 0.1 K/uL con significancia estadística ambos. Dentro de las citometrías de flujo, resaltaron los resultados del marcador HLA-DR, los cuales se encontraron aumentados en el grupo de TB posterior a la fase intensiva, sin presentar significancia estadística y Otro marcador que no fue estadísticamente significativo entre los grupos, pero que se encontró presente en gran cantidad fue el HLA-ABC. Este marcador estuvo elevado en comparación con el resto de grupos en los eosinófilos, linfocitos, monocitos y polimorfonucleares en los pacientes con asma.

CAPÍTULO I

Marco teórico

Introducción

En los últimos años ha surgido un aumento en el interés en el papel que juegan los eosinófilos dentro de la patología pulmonar.

La eosinofilia forma parte de la respuesta inflamatoria hacia procesos infecciosos, entre ellos por parasitosis y por hongos, sin embargo, se ha reportado también en otros procesos, como en tuberculosis.

Actualmente el asma y EPOC son las enfermedades pulmonares más estudiadas y con evidencia en su impacto diagnóstico, pronóstico y terapéutica. Así mismo se ha evaluado su papel en tuberculosis, en donde se han documentó niveles altos de eosinófilos y se ha demostrado buena evolución clínica, sin embargo, se desconoce el tipo de actividad que ejerce en ambas patologías.

Antecedentes

Los eosinófilos, junto con los neutrófilos y basófilos, forman parte de los polimorfonucleares. Estas células granulocíticas, son parte de la respuesta innata, encargadas específicamente de proteger al huésped de infecciones parasitarias. Así mismo tienen un papel importante en las enfermedades alérgicas.¹

Los eosinófilos son producidos a partir de células pluripotenciales CD34⁺, en la médula ósea. El factor estimulante de la colonia de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), interleucina-3 (IL-3) e interleucina-5 (IL-5), secretados por los linfocitos T_{h2}, son encargados de estimular la maduración y aumentar la producción, teniendo una vida en sangre de menos de 18 horas.²

Dentro de estas células se encuentran gránulos en el citoplasma, los cuales contienen: proteína básica principal (MBP), proteína catiónica eosinofílica (ECP), neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN), peroxidasa de eosinófilos (EPO), hidrolasas lisosomales e histaminasa.²

En condiciones fisiológicas, los eosinófilos pueden ser detectados en sangre periférica en números bajos (<450-500 eosinófilos/ μ L). Por lo regular se encuentran tejido adiposo, timo, pulmones, útero, glándulas mamarias y predominantemente en el tracto gastrointestinal.³

Receptores activadores e inhibidores de eosinófilos

Los eosinófilos expresan receptores Fc para IgE, IgA e IgG, el principal receptor de IgG es CD32 (Fc γ RII), aunque la expresión de CD64(Fc γ RI) y CD16 (Fc γ RIII) es inducido por IFN-gamma. Existe un subtipo de receptores de eosinófilos altamente activados, los cuales expresan CD23.²

En la membrana de los eosinófilos, macrófagos, monocitos, células NK y otros granulocitos, se encuentra una proteína ligada a una amplia gama de respuestas inmunitarias, el CD11B. Esta glicoproteína se encarga no solo de la adhesión de las células durante la fase de inflamación, sino que también desempeña un papel importante en la migración, la quimiotaxis y la acumulación de macrófagos³.

Papel de los eosinófilos como células presentadoras de antígenos

Al hablar de células presentadoras de antígeno, parte fundamental de ellos es hablar del antígeno humano linfocitario (HLA). El HLA es un grupo de genes encargados de codificar proteínas dentro de la membrana de todas las células. El papel principal de estos genes está dentro del reconocimiento de lo propio, de lo extraño.

Existen 2 clases de HLA:

- Clase I: HLA–A, B, C.

Presentes en todas las células con núcleo. Las moléculas tipo I se unen a proteínas internas, generadas en los proteosomas, las cuales son llevadas a la membrana para posteriormente ser reconocidas por las células CD8.

- Clase II: HLA–DRA, DRB, DQA, DQB, DPA, DPB, DNA, DMA, DMB, DOB

Presentes principalmente en los linfocitos tipo B, macrófagos, células dendríticas y endotelinas. Las moléculas tipo II se encargan de presentar a las células CD4 mediante fragmentos de proteínas tomados de manera externa, integradas posteriormente en vesículas dentro de los lisosomas⁴.

Debido a la gran capacidad de migración de los eosinófilos a los ganglios linfáticos, recae su importancia como célula presentadora de antígeno.⁵⁻⁶

Los eosinófilos, por lo general, no expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II. Sin embargo, estos pueden ser inducidos *in vitro*, mediante GM-CSF, IL-4 e IFN- γ .⁵⁻⁶

Actualmente donde más ha demostrado su papel como presentador de antígenos, es en las infecciones virales. La expresión de las moléculas de HLA clase II se ha corroborado clínicamente en eosinófilos recuperados de lavado broncoalveolar en pacientes atópicos tras el reto con el alérgeno.⁵

Eosinófilos y actividad antibacteriana

Se ha demostrado que los eosinófilos interactúan con las bacterias de diferentes maneras:

- Fagocitosis, al igual que los neutrófilos pero con menor efectividad, se encargan de engullir a los organismos bacterianos.
- Secreción de proteínas de los gránulos. ECP, EPO y MBP, poseen actividades antibacterianas y bactericidas.
- Trampas extracelulares, parecidas a la de los neutrófilos, pero con DNA mitocondrial, se ha visto actividad en las infecciones bacterianas.^{7,8}

Asma

Actualmente el asma continúa siendo una de las principales enfermedades que afecta a la población. Es una enfermedad predominante en jóvenes, más no exclusiva.

Constituye una enfermedad heterogénea, caracterizada por inflamación crónica de la vía aérea. Se define como la presencia de síntomas respiratorios (sibilancias, disnea, opresión en el pecho, tos) que varían en el tiempo e intensidad, junto con una limitación variable en el flujo de aire.⁹

De acuerdo a las guías GINA, existen 5 tipos de fenotipos de asma⁹:

- Alérgica
- No alérgica
- Inició tardío (se presenta en adultez)
- Con flujo persistentemente limitado
- En obesidad

Asma y eosinófilos

El asma acompañada de eosinofilia representa uno de los fenotipos más estudiados en la literatura médica, ya que se ha asociado a patología severa de difícil control.

Actualmente la GINA 2022, refiere que hasta un 50% de los pacientes con asma severa (definida como aquellos pacientes que pese a dosis alta de esteroide inhalado + LABA, con adecuada técnica de uso de medicamento y sin factores modificables, persiste con síntomas) presentan eosinofilia.¹⁶ Sin embargo, en el 2021 Liam G.Heaney et al., encontraron una prevalencia > 80% en los pacientes con asma severa.¹⁰

Se han utilizado múltiples cortes para definir eosinofilia, la mayoría de los estudios la definen entre 150 y 300 cels/mcgl séricos.⁷ La importancia de los niveles de eosinófilos radica en que aquellos pacientes con asma severa, que no responden al tratamiento convencional, ya que podrán ser candidatos a uso de esteroides sistémicos y/o uso de medicamentos biológicos.¹¹

EPOC

De acuerdo con la OMS, aproximadamente el 3% de la población mundial padece EPOC, sin embargo, según datos del INER, en México llega hasta un 10% de la población.¹² Reportes de la OMS del año 2019, mencionan que a nivel mundial fallecieron aproximadamente 3.23 millones de personas por EPOC.¹³ Dentro de las causas de mortalidad en México, la EPOC figura entre el 4to y 6to puesto.¹³

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es definida, de acuerdo al consenso GOLD, como una condición heterogénea caracterizada por síntomas respiratorios causados por anormalidades en la vía aérea y/o alveolo que causan una obstrucción del flujo aéreo persistente y a veces es progresivo.¹⁴

Los principales factores de riesgo para el desarrollo del EPOC, son el tabaquismo (hasta en el 70% de los casos) y la exposición a biomasa.¹⁴

Para realizar el diagnóstico, se debe realizar una historia clínica adecuada, el paciente debe tener un cuadro clínico compatible con la enfermedad, el cual es caracterizado por tos, disnea, expectoración, presencia de sibilancias y se requiere de una espirometría con una relación VEF1/CVF < 70%. La severidad de la EPOC se puede catalogar con el porcentaje de VEF1.¹⁴

El tratamiento de la EPOC se basa principalmente en el uso de broncodilatadores de larga duración y el uso de esteroides inhalados dependiendo de la severidad, el número de eosinófilos en sangre y los antecedentes de exacerbaciones previas.¹⁴

EPOC y eosinófilos

A diferencia del asma, en donde el principal elemento en la fisiopatología es la inflamación de la vía aérea, la heterogeneidad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica crea muchos desafíos para el diagnóstico, seguimiento de exacerbaciones y tratamiento médico.¹⁵

De acuerdo a la iniciativa GOLD 2023, se encontró una asociación entre una mayor cifra de eosinófilos y mayor frecuencia y severidad de exacerbaciones de EPOC.¹⁴

Actualmente se sugiere un tratamiento con esteroides inhalados, a aquellos pacientes con historia de exacerbaciones y eosinófilos entre 100 y 300 cels/mcL, asma concomitante o niveles séricos de eosinófilos con cifras mayores a 300 cels/mcL.¹⁴

Mycobacterium Tuberculosis

Descrita por primera vez por Robert Koch, como el agente causal de la tuberculosis. Actualmente persiste como uno de los agentes infecciosos que más impactan en la morbilidad, así como la mortalidad a nivel mundial.¹⁶

La *M. tuberculosis* es un bacilo ácido-alcohol resistente que forma parte de un grupo de bacterias denominadas *M. complex*. Es una bacteria intracelular no formadora de esporas, inmóvil, aeróbica obligada, facultativa, catalasa negativa. El organismo no es ni grampositivo, ni gramnegativo debido a una muy pobre reacción con la tinción de Gram.¹⁶

Epidemiología

Posterior a la pandemia de Covid-19, hubo un retroceso en el diagnóstico y tratamiento oportuno en los pacientes con tuberculosis, causando aumento en

morbimortalidad. Solo en el 2021 se estima que fallecieron 1.6 millones, 200 mil más que en los 2 años previos.¹⁷

- De acuerdo a la Secretaría de Salud, en el 2021 en México se reportaron 20255 casos de TB, de los cuales el 77.8% con afección pulmonar, seguida de TB miliar, ganglionar y meníngea. El 67% de los casos reportados, padecía de alguna enfermedad concomitante (diabetes mellitus, hipertensión, VIH/SIDA, neoplasia, etc.). La mortalidad aproximada por TB ronda en el 1.7%.¹⁸
- La principal vía de transmisión de TB es por inhalación de gotas aerosolizadas contaminadas, pero solo el 5-15% de los pacientes infectados progresarán a la enfermedad activa.^{16,18}

Dentro de los factores de riesgo se encuentran:

- Factores socioeconómicos: Pobreza, desnutrición, países en guerra, abuso de sustancias, hacinamiento, etc.
- Factores inmunosupresión: VIH/SIDA, terapia inmunosupresora, enfermedades crónico degenerativas (diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, hepatopatía crónica, etc.), trasplantes y pacientes con malignidad.
- Factores pulmonares: Silicosis, neumoconiosis, EPOC.^{16, 18, 19}

Fisiopatología

Una vez que el bacilo de *M. tuberculosis* entra en contacto con el tracto respiratorio, hace contacto con los macrófagos alveolares, en donde se internalizan mediante fagocitosis. Una vez dentro, bloquea la unión con el lisosoma y mediante el sistema de secreción ESX-1, rompe el fagosoma y pasa al citosol, en donde puede experimentar crecimiento celular.¹⁶

Posterior a la afectación de los macrófagos alveolares, gana acceso al intersticio y parénquima, en donde genera una respuesta multicelular generando un granuloma. Así mismo en los pacientes que presentan la enfermedad activa, las

células presentadores de antígenos infectadas, llevan el bacilo a los ganglios linfáticos, en donde ocurre el cebado de las células T.¹⁶

Tras la exposición a *M.Tuberculosis* existen 2 posibles resultados: la eliminación de la bacteria (mediante la respuesta inmune innata o por la respuesta adaptativa) o la persistencia del patógeno (latente o activa).¹⁶

Tuberculosis y eosinófilos

En estudios de patología, sobre todo en infiltrados fibrocavitarios, se ha encontrado la presencia de eosinófilos en la pared de las cavernas y dentro de los granulomas.²⁰

Senbagavalli Prakash Babu et al., reportan la presencia de eosinofilia en pacientes pre tratamiento, los cuales se normalizan al término del mismo.²⁰

En 2018, Kadar Moideen et al., mencionan que en la tuberculosis pulmonar activa la proteína mayor básica y la neurotoxina derivada de los eosinófilos se encuentran elevadas y que después de recibir tratamiento antituberculoso, estas disminuyen, lo que hace correlacionar la actividad de los eosinófilos como parte importante de la respuesta inflamatoria.²¹

A pesar de los resultados que se han obtenido en estudios previos, hasta el momento se desconoce el papel exacto de los eosinófilos en la enfermedad por tuberculosis.

Capítulo II

Justificación

Hasta el momento actual se ha hablado de la relación que tienen los eosinófilos con las patologías pulmonares, sobre todo en el contexto del asma y el EPOC, ya que niveles altos justifican cambio en el tratamiento y predicción de riesgo de exacerbaciones, sin embargo no se ha publicado estos eosinófilos presentan dentro de sus membranas celulares, proteínas que de presentadores de antígenos (HLA tipo I o II) o que presenten glicoproteínas que los hagan ser parte directa de la cascada de inflamación (CD11b). Por lo que saber si estas células están activadas, inactivadas o forman parte de las células presentadoras de antígeno, podría tener impacto al tener explicación de aquellos pacientes que continúan con episodios de exacerbación y que no presentan niveles altos de eosinófilos.

Capítulo III

Hipótesis

Hipótesis alterna

Los marcadores de superficie de activación y HLA en eosinófilos se encuentran incrementados y se relacionan con el tipo de enfermedad pulmonar.

Hipótesis nula

Los marcadores de superficie de activación y HLA en eosinófilos no se encuentran incrementados y no se relacionan con el tipo de enfermedad pulmonar.

Capítulo IV

Objetivos

Objetivo general

Evaluar la expresión de moléculas de activación, inhibición y presentación de antígenos en eosinófilos de pacientes con diferentes patologías pulmonares.

Objetivos específicos

- Cuantificar los porcentajes de leucocitos en pacientes con patología pulmonar y grupo control.
- Evaluar expresión de receptores de activación en eosinófilos de pacientes con patología pulmonar y grupo control.
- Determinar la expresión de receptores inhibidores en eosinófilos de pacientes con patología pulmonar y grupo control.
- Analizar los niveles de HLA-I y II en eosinófilos de pacientes con patología pulmonar y grupo control.

Capítulo V

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Estudio de tipo comparativo, descriptivo, prospectivo, longitudinal y observacional.

Población de estudio

Pacientes del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” valorados en el CIPTIR, en la consulta de neumología o durante hospitalización que padecieran asma, EPOC o TB de reciente diagnóstico.

Criterios de selección:

Grupos de estudio

Criterios de inclusión

- Pacientes conscientes durante la valoración.
- Pacientes de 20-80 años de edad.
- Sexo indistinto.
- Pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar (menos de 2 semanas de haber iniciado tratamiento), ya sea por baar, cultivo, geneXpert/Seegene de esputo o LBA o diagnóstico histopatológico.
- Pacientes con EPOC (confirmado por historia clínica y espirometría).
- Pacientes con asma (confirmado por historia clínica y espirometría).

Criterios de exclusión

- Pacientes con infección por VIH.
- Pacientes con tratamientos inmunosupresores crónicos previos al desarrollo de la enfermedad actual (pacientes post trasplantados, pacientes oncológicos, pacientes con enfermedades hematológicas, pacientes con falla renal crónica).
- Pacientes con uso de esteroides sistémicos

Criterios de eliminación

- Pacientes cuyas muestras obtenidas se degraden y no sea posible su procesamiento.
- Pacientes a quienes no les sea posible medir las variables de interés.
- Pacientes que retiren su consentimiento para participar en el estudio.
- Fallecimiento del sujeto de investigación, en ese momento se descartó la muestra obtenida.

Grupo control

Criterios de inclusión

- Sujetos de 20-80 años de edad.
- Sexo indistinto.
- Sujetos que acepten participar en este estudio
- Sujetos sin síntomas compatibles con tuberculosis, sin antecedentes de asma y EPOC.
- Sujetos que no padezcan de enfermedades eosinofílicas (p. ej. Alergias, dermatitis atópica, ascariosis, leucemia mielógena aguda (LMA), infecciones parasitarias.

Criterios de exclusión

- Sujetos con proceso infeccioso en curso (infección por VIH, tuberculosis, influenza, covid-19 etc.) que pueda alterar la respuesta inmunológica.
- Pacientes con tratamientos inmunosupresores crónicos (pacientes post transplantados, pacientes oncológicos, pacientes con enfermedades hematológicas, pacientes con falla renal crónica).
- Antecedente de radiografía de tórax anormal.

Criterios de eliminación

- Sujetos en los que las muestras obtenidas se degraden y no sea posible su procesamiento.
- Sujetos a los que no sea posible medir las variables de interés.
- Sujetos que retiren su consentimiento para participar en el estudio.

Variables de estudio

Tabla 1. Comparación clínica en pacientes evaluados

Variable	Tipo de variable	Escala	Definición	Unidad
Fiebre	Dependiente	Nominal dicotómico	Elevación de la temperatura por encima de 38.3° en 2 tomas consecutivas. ²²	Sí/No
Tos	Dependiente	Nominal dicotómico	Es la expulsión forzada de aire proveniente de los pulmones contra las cuerdas vocales cerradas. ²³	Sí/No
Hemoptisis	Dependiente	Nominal dicotómico	Expectoración de sangre originaria del árbol traqueobronquial. ²⁴	Sí/No

Pérdida de peso involuntario	Dependiente	Nominal dicotómico	Pérdida no intencionada de peso, > 5%, en los últimos 6 meses. ²⁵	Sí/No
Diaforesis nocturna	Dependiente	Nominal dicotómico	Presencia de sudoración durante el sueño que obliga al cambio de ropas. ²⁶	Sí/No
Inapetencia	Dependiente	Nominal dicotómico	Pérdida del deseo o la capacidad para sentir hambre. ²⁷	Sí/No
Disnea	Dependiente	Nominal dicotómico	Presencia de dificultad respiratoria que no es causada por obstrucción de la vía aérea. ²⁸	Sí/No
Sibilancias	Dependiente	Nominal dicotómico	Sonido agudo producido por el paciente al momento de la espiración. ²⁹	Sí/No
Expectoración	Dependiente	Nominal dicotómico	Expulsión, por medio del reflejo de la tos, de sustancias mucoides contenidas en la vía aérea. ³⁰	Sí/No
Dolor torácico	Dependiente	Nominal dicotómico	Dolor en la zona del tórax que puede manifestarse por diferentes sensaciones, como opresión, punzante, entre otros. ³¹	Sí/No
Comorbilidad	Dependiente	Nominal dicotómico	Presencia de 2 ó más enfermedades o condiciones acompañantes al mismo tiempo. ³²	Sí/No
Sexo	Interviniente	Nominal dicotómica	Conjunto de características biológicas que definen a los humanos como hembras y machos. ³³	Masculino/Femenino

Edad	Interviniente	Numérica discreta	Ubicación espacio-temporal del ciclo de vida de un individuo como representación del tiempo transcurrido desde el nacimiento del sujeto hasta el tiempo actual. ³⁴	Años
Peso	Independiente	Numérica continua	La magnitud que expresa el contenido en materia de un cuerpo. El peso corporal es la fuerza con la que el cuerpo es atraído hacia la tierra, se expresa en kg. ³⁴	Kilogramos
Talla	Independiente	Numérica continua	Es la distancia que existe entre el vértex y el plano de sustentación. ³⁴	Metros
IMC	Dependiente	Numérica continua	Índice de robustez que permite evaluar el estado nutricional de acuerdo a la corpulencia del individuo. Se obtiene mediante el índice de Quetelet: peso (kg) / talla x talla (m). ³⁴	k/m ²

Cálculo de tamaño de muestra

Debido que hasta el momento no existe algún trabajo similar, se utilizó un muestreo por conveniencia, teniendo 15 pacientes con tuberculosis de recién diagnóstico, 15 pacientes con asma, 15 pacientes con EPOC y 15 sujetos sanos.

Procedimientos del estudio

Visita 1

Se invitó a los pacientes diagnosticados con alguna de las enfermedades pulmonares de interés y a los sujetos del grupo control a participar en el estudio. En caso de que el potencial sujeto de investigación aceptara participar en el estudio, se llevó a cabo el proceso de obtención de consentimiento informado, en el cual se les explicó en qué consistía el estudio, cuáles son las actividades que se llevarían a cabo, el número de visitas que se realizarían durante el estudio y se aclararon dudas que llegaron a surgir. Posterior a ello se revisaron los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvieron datos demográficos de los sujetos, datos antropométricos, se interrogó por presencia de síntomas respiratorios y la presencia de alguna otra comorbilidad.

Se realizó una punción venosa periférica, en la cual se extrajeron aproximadamente 15 ml, los cuales se colocaron en dos tubos morados con EDTA y un tubo rojo sin aditivos. Un tubo morado y el tubo rojo fueron enviados al laboratorio central para realizar una biometría hemática completa y una química sanguínea, el tercer tubo morado con muestra sanguínea se trasladó y procesó en laboratorio del departamento de Inmunología.

Visita 2

Durante la visita se revaloraron a los sujetos de estudio con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, se interrogó de nuevo por los síntomas respiratorios y la presencia de alguna comorbilidad de reciente diagnóstico. Se realizó una nueva punción venosa periférica, en la cual se extrajeron aproximadamente 15 ml, los cuales se colocaron en dos tubos morados con EDTA y un tubo rojo sin aditivos. Un tubo morado y el tubo rojo fueron enviados al laboratorio central para realizar una biometría hemática completa y una química sanguínea, el tercer tubo morado con muestra sanguínea se trasladó y procesó en laboratorio del departamento de Inmunología.

Análisis de las muestras

Para cuantificar los porcentajes de leucocitos en pacientes con las enfermedades pulmonares de interés y grupo control, se realizó mediante una biometría hemática completa con diferencial.

Se realizaron los análisis de pacientes con diagnóstico de TB en 2 tiempos: al ingreso del estudio y al término de la fase intensiva. Durante ambas evaluaciones, además de la valoración de las muestras, se hizo un cuestionario sobre la presencia de síntomas en ambos momentos y se compararon los resultados obtenidos con el grupo de eosinófilos (Tabla 1).

Para la identificación de poblaciones de eosinófilos expresando marcadores activadores y de presentación de antígeno; se incubaron 100 µL de sangre total anticoagulada con los anticuerpos específicos para la identificación de las poblaciones de interés (Tabla 2) durante 20 minutos a 4°C en condiciones de oscuridad. Posteriormente se añadió solución de lisis y se incubó la muestra durante 10 minutos a temperatura ambiente. Finalmente se realizaron lavados con 500 µL de PBS y se transfirieron las muestras a tubos FACS de poliestireno para la adquisición de eventos celulares en el citómetro de flujo LSRFortessa. El análisis de los datos se realizó en el software BD FACSDiva v8.0.

Tabla 2. Población celular y receptores a emplear para citometría de flujo

Población celular	Marcadores
Activadores	CCR3+ Siglec-8+ CD11b
Presentación antígeno	HLA-DR HLA-ABC

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó con el software estadístico Graphpad Prism versión 6. Los datos fueron organizados y resumidos en cuadros y gráficas, que mejor ilustren la distribución. Se realizó la prueba de Shapiro Wilk, para verificar si las variables cuantitativas siguen una distribución aproximadamente normal.

La comparación de valores medios en más de dos grupos se realizó mediante el análisis de varianza (ANOVA) seguido de la prueba de comparación múltiple de medias entre pares de grupos, mediante la prueba post-hoc de Bonferroni. En el caso donde las variables no tuvieron una distribución aproximadamente normal, se llevó a cabo un análisis de comparación de medianas (caso no paramétrico) entre los dos grupos de interés, para ello se propuso el método estadístico de prueba Mann-Whitney. Cuando se trató de la comparación de tres o más medianas se utilizó la prueba Kruskal-Wallis. Un valor $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Capítulo VI

Resultados

Durante el periodo de junio 2023 - noviembre 2023, se recolectaron en total 48 pacientes de las 4 poblaciones. Se excluyeron 6 pacientes de la población de tuberculosis (1 por TB pleural; 1 por infección por micobacteria no tuberculosa; 3 debido a que hubo pérdida de seguimiento y 1 por fallecimiento), quedando en total 10 pacientes en el grupo de asma, 9 pacientes el grupo de EPOC, 10 pacientes en el grupo de tuberculosis y 13 pacientes del grupo control.

Dentro de las características demográficas, la media de edad fue de 43.9 años en los pacientes con asma; 69.2 años en EPOC; dentro de los pacientes con tuberculosis fueron 26.5 años y del grupo control fueron 43.3 años. En cuanto al sexo, los grupos se caracterizaron por tener hombres 30%, mujeres 70% en asma; en EPOC 66.6% y 33.3% respectivamente; en tuberculosis de 50% y 50% respectivamente y controles de 69.2% y 30.7% respectivamente.

En cuanto a la talla, las medias fueron de 1.62 m - 1.67 m. De acuerdo al IMC, los pacientes con sobrepeso u obesidad fueron del 80% en el grupo de asma; 66.6% de los pacientes con EPOC, 30% en los pacientes con tuberculosis y 84.6% de los controles (Tabla 3).

	Asma n=10	EPOC n=9	Tuberculosis n=10	Control n=13
Edad (años)	43.90 (16.03)	69.2 2(6.20)	26.50 (14.75)*	45.38 (18.40)
Sexo (%)				
Hombres	30	66.6	50	69.2
Mujeres	70	33.3	50	30.7
Peso (kg)	71.25 (13.28)	73.90 (12.98)	63.12 (13.52)	84.45 (17.23)
Talla (m)	1.62 (0.09)	1.64 (0.08)	1.66 (0.10)	1.67 (0.06)
IMC (kg/m²)	26.71 (3.42)	27.49 (4.97)	22.70 (3.46)	29.85 (5.44)
Clasificación				
por IMC (%)				
Peso normal	20	33.33	60	15.38
Sobrepeso	70	33.33	30	30.76
Obesidad	10	33.33	0	53.84
Comorbilidades				
(%)				
Diabetes	10	33.33	20	23
Hipertensión arterial	20	66.66	0	23
Dislipidemia	0	11	0	15.38
Alergias	10	0	10	7
Cardiopatía	0	0	0	7
Otras enfermedades	40	11	10	15.38
Ninguna	50	11	70	53.84

Valores expresan media (desviación estándar) excepto en aquellos marcados *, donde se reflejan mediana y rango intercuartílico.

Tabla 3: Características generales de la población en estudio.

Dentro de las comorbilidades encontradas, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus fueron las comorbilidades más frecuentes, encontradas en el 26.1% y 21.4% respectivamente en el universo, siendo el EPOC el grupo con mayores comorbilidades.

Con respecto a los síntomas manifestados por los pacientes, en el grupo de asma los más prevalentes fueron tos (30%) y sibilancias (30%). En el grupo de EPOC fueron tos (88.8%), expectoración (77.7%) y disnea (66.6%). En el grupo de tuberculosis todos los pacientes reportaron presencia de tos (100%); seguido en frecuencia los signos y síntomas prevalentes fueron fiebre (70%), pérdida de peso (70%) y expectoración (70%) (Tabla 4).

	Asma n=10	EPOC n=9	Tuberculosis n=10
Síntomas (%)			
Fiebre	0	11	70
Tos	30	88.88	100
Hemoptisis	0	11	40
Pérdida de peso	0	0	70
Diaforesis nocturna	0	22	60
Inapetencia	10	11	60
Disnea	20	66	50
Sibilancias	30	55.55	10
Expectoración	20	77.77	70
Dolor torácico	0	55.55	50
Otros	10	0	60
Tiempo de evolución	19 (6.23) años	5.48 (5.67) años	60.0 (109.6) días*
Tiempo desde diagnóstico	13.3 (7.13) años	5.85 (5.80) años	3.10 (2.60) días
En tratamiento (%)	100	100	40

Valores expresan media (desviación estándar) excepto en aquellos marcados *, donde se reflejan mediana y rango intercuartílico.

Tabla 4: Variables acerca de la sintomatología, diagnóstico y tratamiento, por grupos.

Referente a los estudios de laboratorio, se solicitó biometría hemática en todos los pacientes en la primera visita y en los pacientes con TB en la segunda visita. Dentro de los resultados de la primera visita, resalta una diferencia estadística significativa el nivel de hemoglobina en los pacientes con TB, siendo de 11.35 gr/dl, comparada con los pacientes de asma, EPOC y controles de 14.25 gr/dl, 14.13 gr/dl y 14.83 gr/dl, respectivamente. Otros 2 resultados con significancia estadística fueron los linfocitos, el grupo de TB, con la cantidad más baja (1.43 K/uL) y el grupo de asma con (2.18 K/uL) y los eosinófilos, siendo los pacientes de EPOC el grupo con mayor cantidad de eosinófilos de 0.27 K/uL, seguida del asma 0.23 K/uL, tuberculosis de 0.14 K/uL y los grupos controles de 0.1 K/uL (Tabla 5).

	Asma n=10	EPOC n=9	Tuberculosis n=10	Control n=13	Valor de p
Hemoglobina (g/dL)	14.25 (1.44)	14.13 (1.30)	11.35 (2.35)*	14.83 (1.27)	0.007***
Leucocitos totales (K/uL)	6.67 (1.72)	7.29 (1.42)	8.18 (2.55)	6.73 (1.41)	0.332**
Neutrófilos (K/uL)	3.66 (1.45)	4.28 (1.24)	5.67 (1.86)	4.10 (1.34)*	0.067***
Linfocitos (K/uL)	2.18 (0.37)	2.03 (0.17)*	1.43 (0.407)*	1.85 (0.56)	0.029***
Monocitos (K/uL)	0.50 (0.18)	0.55 (0.08)	0.62 (0.29)	0.48 (0.15)	0.330**
Eosinófilos (K/uL)	0.23 (0.14)	0.27 (0.11)	0.14 (0.12)	0.10 (0.10)*	0.024***
Basófilos (K/uL)	0.08 (0.02)	0.06 (0.02)	0.07 (0.02)	0.06 (0.03)	0.304**
Plaquetas (K/uL)	251.6 (43.52)	215.13 (81.98)	364.30 (117.31)	241.07 (43.59)	<0.001**

Valores expresan media (desviación estándar) excepto en aquellos marcados *, donde se reflejan mediana y rango intercuartílico.
** valor de p de prueba ANOVA; ***valor de p de prueba Kruskal-Wallis.

Tabla 5: Valores de biometría hemática en los grupos de estudio.

En cuanto a la comparación de ambas fases de tuberculosis, el único resultado con significancia estadística fueron los eosinófilos, los cuales se encontraron más elevados comparados con el previo 0.0680 (0.0240-0.128) vs 0.172 (0.101-0.211)

(Tabla 6)

	Biometria 1 (N=10)	Biometria 2 (N=10)	valor de P
HGB g/dL			
Median (Q1-Q3)	11.1 (10.5-12.2)	13.1 (11.9-14.0)	0.0693
WBC K/uL			
Median (Q1-Q3)	7.74 (6.74-10.2)	6.18 (5.38-8.15)	0.241
NEU K/uL			
Median (Q1-Q3)	5.68 (4.08-8.31)	3.32 (3.12-4.60)	0.0694
LYM K/uL			
Median (Q1-Q3)	1.24 (0.970-1.53)	1.75 (1.39-2.00)	0.0756
MONO K/uL			
Median (Q1-Q3)	0.718 (0.393-0.863)	0.493 (0.425-0.580)	0.257
EOS K/uL			
Median (Q1-Q3)	0.0680 (0.0240-0.128)	0.172 (0.101-0.211)	0.0412
BASO K/uL			
Median (Q1-Q3)	0.0710 (0.0548-0.0820)	0.0750 (0.0670-0.0840)	0.705
PLT K/uL			
Median (Q1-Q3)	357 (275-484)	263 (231-269)	0.0588

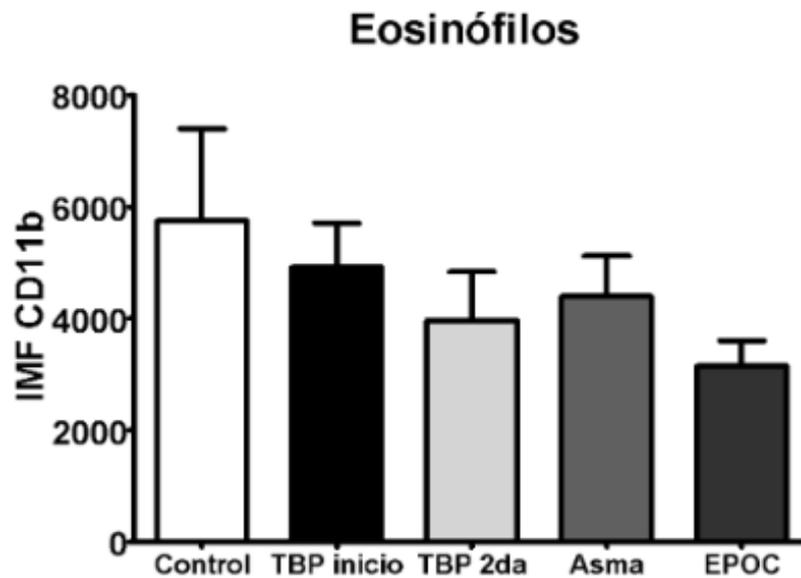
Tabla 6: Tabla comparativa entre

En cuanto a las citometrías de flujo, se realizaron valoración de diferentes marcadores de activación y de presentador de antígeno en eosinófilos, linfocitos, monocitos y polimorfonucleares.

Eosinófilos

CD11b

No se aprecian diferencias con significancia estadística (Figura 1); sin embargo, resalta que en el grupo control, siendo el que tiene el menor número de cuenta de eosinófilos (0.10 K/uL) en la biometría hemática, presenta la mayor cantidad de este marcador positivo (5886 ± 1618). Así mismo el grupo de EPOC, siendo el grupo con mayor cantidad de eosinófilos (0.27 K/uL) en la biometría hemática, presentó la menor cantidad de eosinófilos con este marcador positivo (3966 ± 423).

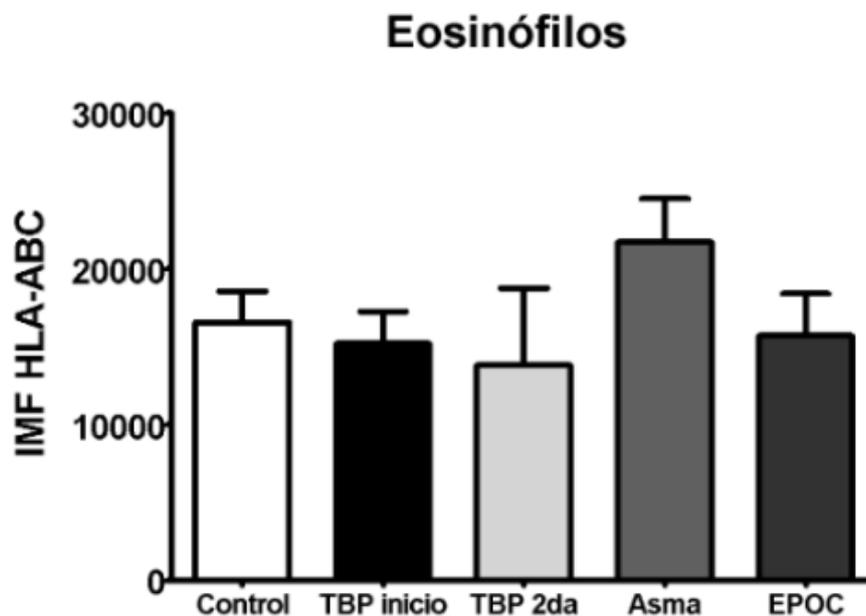


Prueba de ANOVA con comparación múltiple de Tukey no se encontró diferencias entre los grupos

Figura 1: Marcador CD11B en eosinófilos

HLA- ABC

No presentó significancia estadística entre los grupos evaluados (Figura 2). Resalta que el grupo de asma presentó en mayor cantidad este marcador (21863 ± 1973) comparado con el resto de los grupos, sin embargo, persiste sin significancia estadística.



Prueba de ANOVA ($P > 0.5$) con comparación múltiple de Tukey sin diferencias entre los grupos

Figura 2: Marcador HLA-ABC en eosinófilos

HLA-DR

Al momento de comparar los grupos, no se encontró significancia estadística entre los grupos, sin embargo, resalta el aumento en la positividad de este marcador en los pacientes con tuberculosis posterior al haber terminado la fase intensiva (pre 2083 ± 180 vs $3700 \pm$ post 1373) (Figura 3).

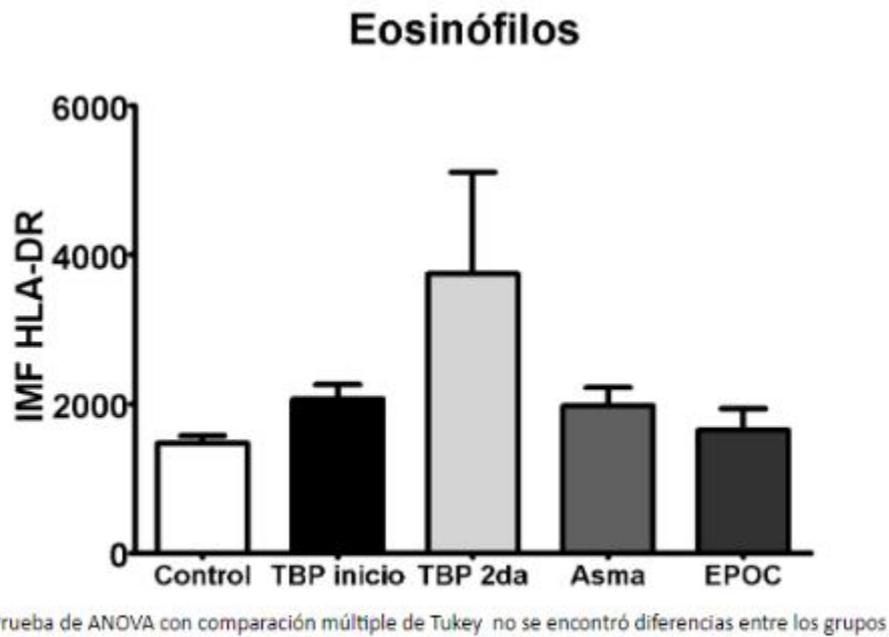
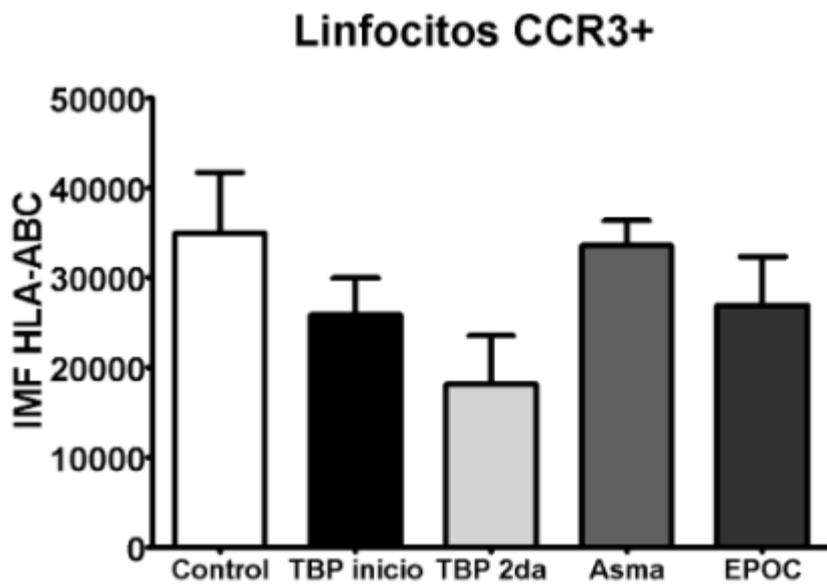


Figura 3: marcador HLA-DR en eosinófilos

Linfocitos CCR3+

HLA-ABC

Este marcador no fue estadísticamente significativo comparado entre los grupos (Figura 4). Resalta la disminución entre los grupos de tuberculosis (pre 26243 ± 3867 vs post 18232 ± 5663). Además, comparado con el grupo de tuberculosis, los controles, siendo los segundos dentro de los grupos con linfocitos más bajos en la biometría hemática (1.85 K/uL), presentan marcadores más elevados (35083 ± 6768).

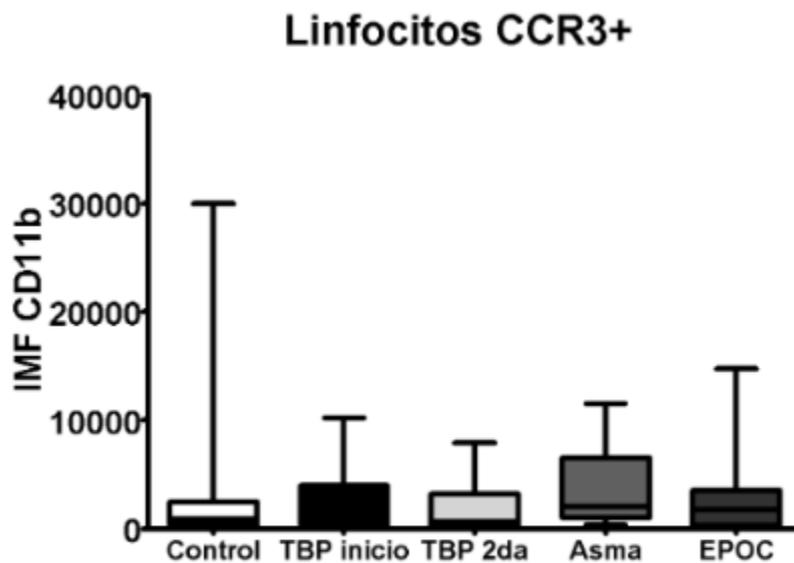


Prueba de ANOVA con comparación múltiple de Tukey sin diferencias entre los grupos control y TBP 2da.

Figura 4: marcador HLA-ABC en linfocitos

CD11b

Tras la valoración de los grupos evaluados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos (Figura 5). Resalta la gran diferencia intercuartil que presentan todas las poblaciones, sin embargo, resalta el grupo control (2868 ± 27357).



Prueba de Kruskal-Wallis con comparación múltiple de Dunn no se encontró diferencias entre los grupos

Figura 5: CD11b en linfocitos

Monocitos

HLA-ABC y HLA-DR

De nuevo en los 5 grupos evaluados no se encontró diferencia estadísticamente entre sí en ambos marcadores (figura 6 y figura 7). Llama la atención la presencia de niveles muy similares entre asma y EPOC (60325 ± 4312 y 55904 ± 10566 , respectivamente) con el marcador ABC. En cuanto al marcador HLA-DR, presenta un conteo más elevado (12240 ± 3740), así como en los eosinófilos en los pacientes tras haber terminado la fase intensiva de tratamiento.

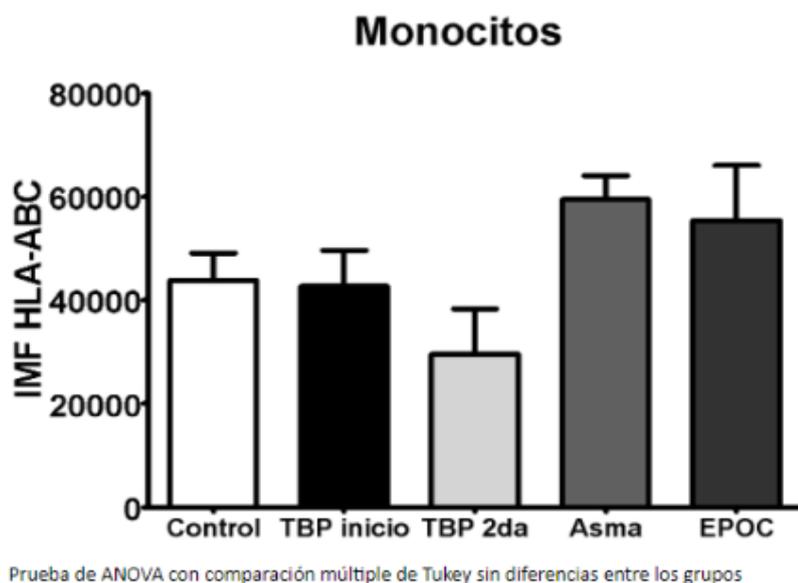


Figura 6: marcador HLA-ABC en monocitos

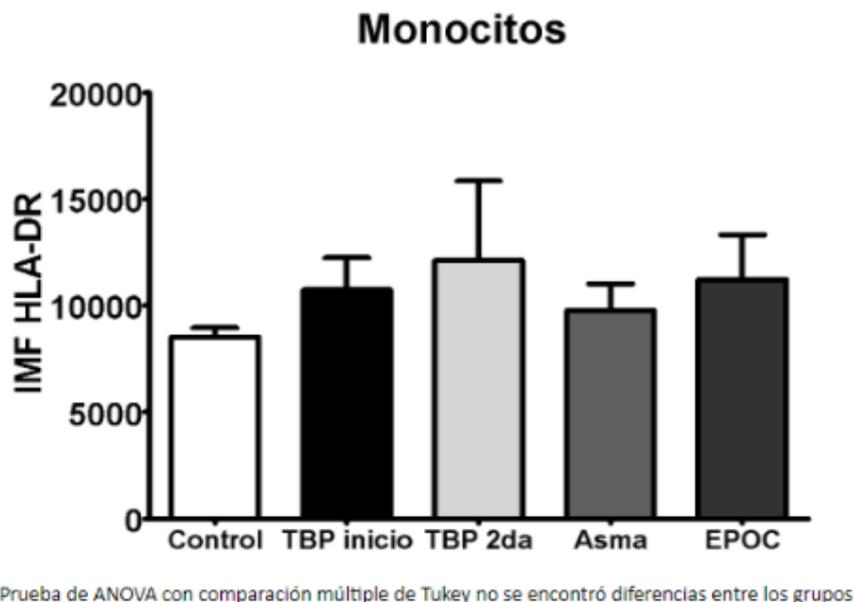


Figura 7: marcador HLA-DR en monocitos

CD11b

Dentro de los resultados, se encuentra el único resultado estadísticamente significativo, el cual fue el grupo de asma comparado con el de tuberculosis posterior a haber terminado la fase intensiva (2082 ± 457 y 656 ± 150 , respectivamente) (Figura 8). El resto de los resultados no presentaron significancia estadística. Dentro de la comparación con tuberculosis, resalta la disminución de los niveles tras el término de tratamiento intensivo (pre 1116 ± 150 vs post 656 ± 187). En cuanto a la comparación entre asma y EPOC, resalta la diferencia de casi el doble (2082 ± 457 y 1023).

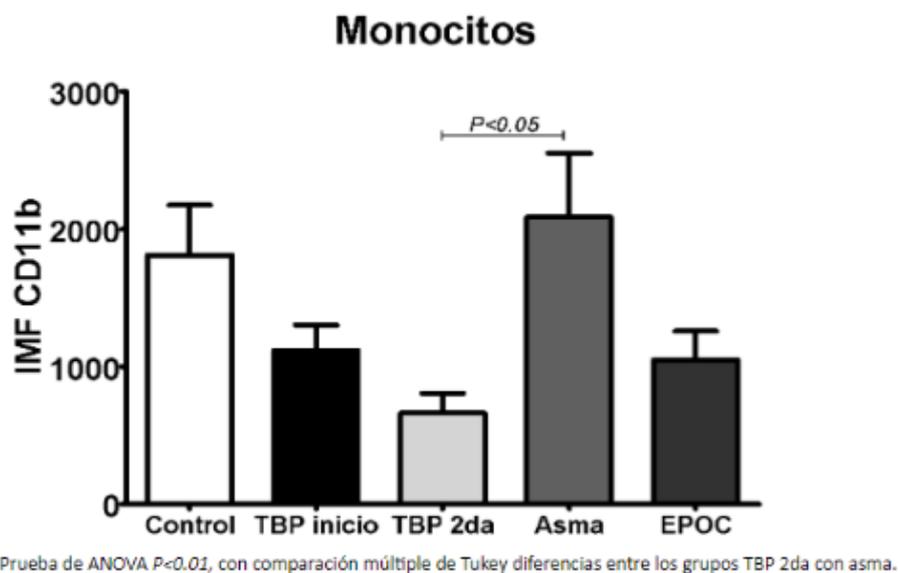
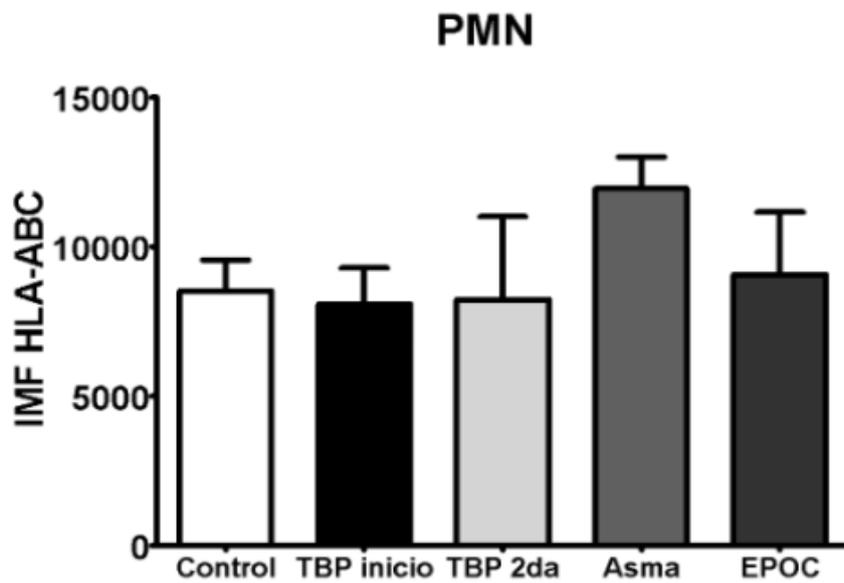


Figura 8: marcador CD11B en monocitos

Polimorfonucleares

HLA-ABC

No se encontraron diferencias significativas (Figura 9). Dentro de los grupos, 2 presentan la mayor cantidad de este marcador, estuvo presente en los pacientes con asma y EPOC (12098 ± 1080 y 9187 ± 2043 respectivamente).

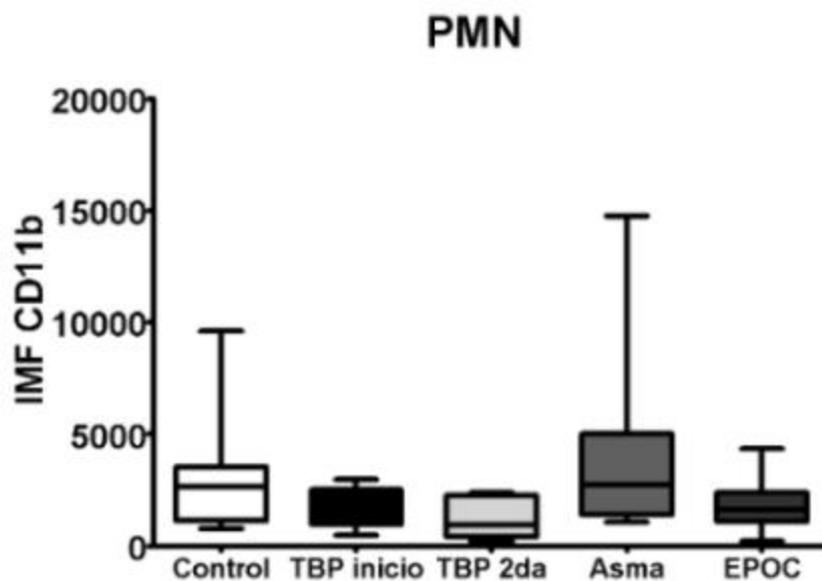


Prueba de ANOVA con comparación múltiple de Tukey sin diferencias entre los grupos.

Figura 9: marcador HLA-ABC en polimorfonucleares.

CD11B

También no se encontraron con significancia estadística (Figura 10). Llama la atención los rangos intercuartiles, sobre todo en los pacientes controles (3683 ± 60375) y en los pacientes con asma (5153 ± 9764).



Prueba de Kruskal-Wallis $P < 0.05$, con comparación múltiple de Dunn no se encontró diferencias entre los grupos

Figura 10: marcador CD11b en polimorfonucleares.

Capítulo VII

Discusión

Al ser el primer estudio en su tipo en el cual se investigan las características de los eosinófilos y de otras células que forman parte del sistema inmune, no es posible comparar nuestros hallazgos con otros.

Dentro de la biometría hemática, el único resultado con significancia estadística fueron los eosinófilos entre los pacientes pre y post tratamiento intensivo para tuberculosis. Sin embargo en los estudios que se mencionaron previamente (Senbagavalli Prakash Babu et al y Kadar Moideen et al.) los eosinófilos habían disminuido posterior al tratamiento. Cabe mencionar que nuestro estudio fue tras el término de la fase intensiva y no a la culminación del tratamiento, como los previos mencionados.

A pesar de que, en la mayoría de los marcadores comparados, no hubo diferencia estadística, existen algunos resultados interesantes. Entre ellos, llama la atención la presencia que, en el grupo de tuberculosis posterior a la fase intensiva, un aumento en la cantidad de células positivas al marcador HLA-DR en eosinófilos y en monocitos. Quizá esto sea debido a la relación que tiene este marcador con la respuesta inmune específica desarrollada con el tiempo de evolución y posterior al inicio del tratamiento.

Otro marcador que no fue estadísticamente significativo entre los grupos, pero que se encontró presente en gran cantidad fue el HLA-ABC. Este marcador estuvo elevado en comparación con el resto de grupos en los eosinófilos, linfocitos, monocitos y polimorfonucleares de los pacientes con asma. Debido a las características de la enfermedad, la inflamación crónica, pudiera explicarse el nivel alto de este marcador.

El resultado que tuvimos con significancia estadística fueron los monocitos comparados con el grupo de tuberculosis tras la fase intensiva en el marcador CD11b. De nueva cuenta sospechamos que la inflamación crónica sea la causa por la cual se encuentren los marcadores elevados. Cabe recalcar que no existe una correlación

clara entre el nivel de monocitos en la biometría hemática y el nivel de este marcador, ya que prácticamente existe la misma cantidad en los 4 grupos.

Existieron varias limitaciones en respecto al trabajo actual:

- La cantidad de pacientes que se reclutaron fueron menos de los que tuvimos previstos y probablemente se hubiera tenido resultados más relevantes y con mayor significancia estadística.

- En cuanto a los pacientes con asma, no hubo una diferenciación dependiendo de la severidad de los pacientes, ya que probablemente aquellos pacientes que no estén en control, pudieran tener resultados distintos comparado con aquellos en control.

- De la misma forma que el grupo anterior, los pacientes con EPOC, dependiendo de la severidad, exacerbaciones, hospitalizaciones, etc., es el tipo de tratamiento que conllevan. Así mismo no se hizo distinción entre los pacientes con mono, doble o triple terapia, en parte por la poca cantidad de pacientes reclutados en el grupo.

- Otro factor que pudiera cambiar los resultados es que se excluyó el grupo de pacientes exacerbados, ya que todos utilizan esteroides sistémicos, por lo que probablemente estos pacientes pudieran tener un comportamiento distinto que el resto de pacientes.

- La dosis de esteroide inhalado no fue valorada en los pacientes con asma y EPOC. Esto podría influir ya que los eosinófilos son altamente sensibles al uso de este medicamento, por lo que no sabemos si aquellos pacientes con dosis bajas, medias o altas se comportan de la misma forma.

- No fue posible realizar marcadores de inhibición debido a dificultades técnicas en el procesamiento de las muestras.

Capítulo VIII

Conclusiones

De acuerdo a los resultados obtenidos, podemos concluir que los niveles de marcadores de presentación de antígeno y de activación no están relacionados al tipo de enfermedad presentada, ya que no obtuvimos resultados significativos.

A pesar de lo anterior, existieron algunos resultados (niveles de HLA-DR en pacientes con TB pulmonar) que podrían tener significancia estadística en caso de contar con mayor cantidad pacientes o al compararse únicamente entre sí.

Dicho esto, considero que este estudio es importante, ya que no se había estudiado anteriormente y valdría la pena realizar algún estudio similar con una mayor cantidad de pacientes para comparar los resultados.

Capítulo IX

Referencias

1. Steinbach KH, Schick P, Trepel F, et al. Estimation of kinetic parameters of neutrophilic, eosinophilic, and basophilic granulocytes in human blood. *Blut*. 1979;39(1):27-38. doi:10.1007/BF01008072
2. Galeana F, Yamazaki M, Espinosa S, Vázquez Ó. Eosinofilos: Revisión de la literatura. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2003;12(Mayo):56-62.
3. Yu, P., Hao, C., Fan, Y., Liu, D., Qiao, Y., Yao, J., Li, C., & Yu, Y. (2023). Altered membrane expression and function of CD11B play a role in the immunosuppressive effects of morphine on macrophages at the nanomolar level. *Pharmaceuticals*, 16(2), 282. <https://doi.org/10.3390/ph16020282>
4. López-Martínez, A., Chávez-Muñoz, C., & Granados, J. (2005). Función biológica del complejo principal de histocompatibilidad. *Revista De Investigacion Clinica*, 57(2), 132-141. <http://scielo.unam.mx/pdf/ric/v57n2/v57n2a5.pdf>
5. Flores-Torres AS, Salinas-Carmona MC, Salinas E, Rosas-Taraco AG. Eosinophils and Respiratory Viruses. *Viral Immunol*. 2019;32(5):198-207. doi:10.1089/vim.2018.0150
6. Wang HB, Ghiran I, Matthaei K, Weller PF. Airway Eosinophils: Allergic Inflammation Recruited Professional Antigen-Presenting Cells. *The Journal of Immunology*. 2007;179(11):7585-7592. doi:10.4049/jimmunol.179.11.7585
7. Ravin KA, Loy M. The Eosinophil in Infection. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(2):214-227. doi:10.1007/s12016-015-8525-4
8. Hogan SP, Waddell A, Fulkerson PC. Eosinophils in infection and intestinal immunity. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29(1):7-14. doi:10.1097/MOG.0b013e32835ab29a
9. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Published online 2022.
10. Heaney LG, Perez de Llano L, Al-Ahmad M, et al. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma: An Expert Consensus Framework to Characterize Phenotypes in a Global Real-Life Severe Asthma Cohort. *Chest*. 2021;160(3):814-830. doi:10.1016/j.chest.2021.04.013

11. Bakakos A, Rovina N, Bakakos P. Treatment Challenges in Severe Eosinophilic Asthma: Differential Response to Anti-IL-5 and Anti-IL-5R Therapy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):3969. doi:10.3390/ijms22083969
12. WHO. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
13. INER. Clínica de EPOC. <http://www.iner.salud.gob.mx/interna/taquismo-clinEPOC.html>
14. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *European Respiratory Journal*. 2023;61(4):2300239. doi:10.1183/13993003.00239-2023
15. David B, Bafadhel M, Koenderman L, De Soyza A. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax*. 2021;76(2):188-195. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215167
16. Pai M, Behr MA, Dowdy D, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2(1):16076. doi:10.1038/nrdp.2016.76
17. WHO. *Global Tuberculosis Report*.; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
18. López R, Luna F, García M, Martínez M de L. *Situación Epidemiológica México*.; 2022.
19. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *The Lancet*. 2019;393(10181):1642-1656. doi:10.1016/S0140-6736(19)30308-3
20. Prakash Babu S, Narasimhan PB, Babu S. Eosinophil Polymorphonuclear Leukocytes in TB: What We Know so Far. *Front Immunol*. 2019;10:2639. doi:10.3389/fimmu.2019.02639
21. Moideen K, Kumar NP, Nair D, Banurekha V V., Bethunaickan R, Babu S. Heightened Systemic Levels of Neutrophil and Eosinophil Granular Proteins in Pulmonary Tuberculosis and Reversal following Treatment. *Infect Immun*. 2018;86(6). doi:10.1128/IAI.00008-18
22. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med*. 2008;36(4):1330-1349. doi:10.1097/CCM.0b013e318169eda9
23. Walter K. Cough. *JAMA*. 2021;325(22):2322. doi:10.1001/jama.2021.2323

24. Cordovilla R, Bollo de Miguel E, Nuñez Ares A, Cosano Povedano FJ, Herráez Ortega I, Jiménez Merchán R. Diagnóstico y tratamiento de la hemoptisis. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(7):368-377. doi:10.1016/j.arbres.2015.12.002
25. Martín Asenjo M, Martín Guerra JM, Rodríguez Martín C, Sánchez Muñoz LA, Martín-Luquero Ibáñez M, Prieto de Paula JM. Motivo de consulta: pérdida de peso. *Medicina de Familia SEMERGEN*. 2018;44(4):257-261. doi:10.1016/j.semerg.2017.08.004
26. Young P, Finn B, Bruetman JE, Trimarchi H. Sudoración nocturna secundaria a reflujo gastroesofágico. *Anales de Medicina Interna*. 2007;24(6):285-288.
27. Wagner M, Probst P, Haselbeck-Köbler M, et al. The Problem of Appetite Loss After Major Abdominal Surgery. *Ann Surg*. 2022;276(2):256-269. doi:10.1097/SLA.0000000000005379
28. Ponka D, Kirlaw M. Top 10 differential diagnoses in family medicine: Dyspnea. *Canadian Family Physician*. 2007;53:690-691.
29. Bialostozky A, Barkin SL. Understanding Sibilancias (Wheezing) among Mexican American Parents. *Journal of Asthma*. 2012;49(4):366-371. doi:10.3109/02770903.2012.660298
30. Pinzón A. Expectोरación. *Acta Médica Colombiana*. 2016;41(3).
31. Mayo Clinic. Dolor en el pecho. Enfermedades y Afecciones. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/chest-pain/symptoms-causes/syc-20370838>
32. CDC. Arthritis Comorbidities. https://www.cdc.gov/arthritis/data_statistics/comorbidities.htm
33. OPS, WHO. Promoción de la Salud Sexual: Recomendaciones para la Acción. https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2009/promocion_salud_sexual.pdf.
34. Arencibia R, Hernández D, Linares M. *Indicadores Antropométricos: Dimensiones, Índices e Interpretaciones Para La Valoración Del Estado Nutricional*. Primera. (Chiriboga, Cuzme A, eds.). Departamento de Edición y Publicación Universitaria; 2018.

Capítulo X

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Jaime Adrián Villarreal García

Candidato para el Grado de Subespecialista en Neumología y Medicina Crítica.

Tesis: “EVALUACIÓN DE LA ACTIVACIÓN, INHIBICIÓN Y PRESENTACIÓN DE ANTÍGENOS EN EOSINÓFILOS DE PACIENTES CON PATOLOGÍA PULMONAR”.

Campo de estudio: Ciencias de la salud

Biografía:

Datos personales: nacido en la ciudad de Monterrey, Nuevo León, el día 27 de febrero de 1993, hijo de Nancy Adriana García Villarreal y de Jaime Facundo Villarreal Sánchez

Educación: En agosto del 2010 inició la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León finalizando en julio del 2016.

En agosto del 2016 realizó su servicio social en el Servicio de Medicina Familiar

En marzo del 2018 inició sus estudios de posgrado en el programa de Subespecialización en Neumología y Medicina Crítica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León.