



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“VALORES SÉRICOS DE IL-10 E IFN-
GAMMA EN ADOLESCENTES CON
DIAGNÓSTICO DE ASMA EN REMISIÓN
CLÍNICA SIN TRATAMIENTO”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN INMUNOLOGÍA
MARÍA TERESA GONZÁLES ENRIQUEZ

LIMA – PERÚ

2023

ASESOR

Mg. José Luis Aguilar Olano

JURADO DE TESIS

MG. LEANDRO HUAYANAY FALCONI

PRESIDENTE

MG. JOSE LUIS ROJAS VILCA

VOCAL

DRA. SILVIA ANTONIETA URIARTE OBANDO

SECRETARIA

DEDICATORIA.

A mi esposo por su apoyo y comprensión.

AGRADECIMIENTOS.

A mi mamá, mi papá y hermano, por estar siempre a mi lado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Tesis Autofinanciada

VALORES SÉRICOS DE IL-10 E IFN- GAMMA EN ADOLESCENTES CON DIAGNÓSTICO DE ASMA EN REMISIÓN CLÍNICA SIN TRATAMIENTO

INFORME DE ORIGINALIDAD

18%

INDICE DE SIMILITUD

15%

FUENTES DE INTERNET

15%

PUBLICACIONES

2%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	2%
2	gredos.usal.es Fuente de Internet	1%
3	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	1%
4	aprenderly.com Fuente de Internet	<1%
5	idoc.pub Fuente de Internet	<1%
6	www.researchgate.net Fuente de Internet	<1%
7	Submitted to Universidad Catolica Los Angeles de Chimbote Trabajo del estudiante	<1%
8	www.actasdermo.org Fuente de Internet	<1%

CONTENIDO

RESUMEN
ABSTRACT

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	Marco teórico	5
1.1.1.	Asma	5
1.1.1.1.	Asma alérgica	5
1.1.1.2.	Asma Infantil:	6
1.1.1.3.	Control de la enfermedad asmática	6
1.1.1.4.	Asma en remisión:.....	8
1.1.2.	Respuesta inmune Th1:.....	15
1.1.3.	Respuesta inmune Th2:.....	16
1.1.4.	Linfocitos T reguladores:.....	17
1.1.5.	Asma en remisión y el perfil inmunitario Th1:	18
1.1.6.	Asma en remisión y el perfil inmunitario Th2:	22
1.1.7.	Asma en remisión y el perfil inmunitario T regulador:	25
1.2.	Planteamiento del problema	28
1.3.	Justificación del estudio	28
2.	HIPÓTESIS	30
2.1.	Hipótesis nula	30
2.2.	Hipótesis alterna	30
3.	OBJETIVOS	31
3.1.	Objetivo general	31
3.2.	Objetivos específicos	31
4.	METODOLOGÍA	32
4.1.	Diseño del estudio	32
4.2.	Población de estudio y muestra	33
4.3.	Procedimientos	37
4.3.1.	Ficha de recolección de datos:.....	38
4.3.2.	Asthma Control Test (ACT).....	39
4.3.3.	Skin Prick Test (SPT)	40
4.3.4.	Toma de muestra de sangre venosa periférica.....	44

4.4.	Hemograma completo:.....	45
4.5.	Medición de IFN- γ sérica.....	45
4.5.1.	Experimentación con el kit ELISA IFN- γ para las muestras de la 1 a la 24	48
4.5.2.	Experimentación con el kit ELISA IFN- γ para las muestras de la 25 a la 48	52
4.6.	Medición de IL-10 sérica	55
4.6.1.	Experimentación con el kit ELISA IL-10 para las muestras 1 a la 24..	57
4.6.2.	Experimentación con el kit ELISA IL-10 para las muestras 25 a 48 ...	60
4.7.	Elaboración de base de datos:	63
4.8.	Análisis estadístico	64
5.	RESULTADOS.....	67
5.1.	Datos sociodemográficos de los pacientes enrolados.....	67
5.2.	Antecedentes de enfermedades alérgicas y perfil de sensibilización a aeroalérgenos según condición de estudio	68
5.3.	Análisis de los niveles séricos de IFN- γ , IL-10, eosinófilos y ratio IL-10/IFN- γ según condiciones de estudio	69
5.3.1.	Análisis de los niveles séricos de IFN- γ , IL-10, eosinófilos y ratio IL-10/IFN- γ según condiciones de estudio en pacientes con antecedentes de asma alérgica	72
5.4.	Análisis de los niveles séricos de IFN- γ , IL-10, ratio IL-10/IFN- γ y eosinófilos según el antecedente de asma	74
5.5.	Análisis multivariado.....	75
6.	DISCUSION	76
6.1.	Niveles séricos de IFN- γ en pacientes con asma en remisión clínica, asma persistente y controles no asmáticos	76
6.2.	Niveles séricos de IL-10 en pacientes con asma en remisión clínica, asma persistente y controles no asmáticos	77
6.3.	Niveles de eosinófilos en sangre periférica en pacientes con asma en remisión clínica, asma persistente y controles no asmáticos.....	78
6.4.	Análisis multivariado	80
6.5.	Otros resultados	82
6.6.	Limitaciones	84
7.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	85
8.	BIBLIOGRAFÍA	86
	ANEXOS	

RESUMEN

Introducción: El asma es la enfermedad crónica más prevalente en la infancia. Entre el 10-48% de pacientes con asma en la infancia tiene remisión espontánea de la enfermedad durante la adolescencia, no siendo completamente conocidos los mecanismos inmunológicos de este fenómeno. **Objetivo general:** Determinar si existen diferencias en los niveles séricos de Interleucina 10 (IL-10) e Interferón Gamma (IFN- γ) en adolescentes con diagnóstico de asma en remisión clínica sin tratamiento (AR), comparados con adolescentes con diagnóstico de asma persistente (AP) y adolescentes no asmáticos ni atópicos (NA). **Materiales y métodos:** En los grupos AP, AR y NA se enrolaron 18, 15 y 15 participantes respectivamente, todos entre los 12 a 17 años. Los participantes con antecedente de asma completaron el cuestionario "Asthma Control Test" (ACT) para mayores de 12 años. Todos los participantes fueron entrevistados, examinados y se les extrajo, en forma estandarizada, una muestra de sangre periférica para cuantificar los niveles de eosinófilos de forma automatizada; y los niveles séricos de IL-10 e IFN- γ mediante técnica ELISA. Se realizó además un subanálisis en los que se incluyó a aquellos pacientes de los grupos AR y AP con antecedente de asma alérgico y los pacientes del grupo NA. **Resultados:** No hubo diferencia estadísticamente significativa en los niveles de IFN- γ ($p=0.7133$), IL-10 ($p=0.2553$) ni ratio IL-10/ IFN- γ ($p=0.0687$) entre los pacientes de los grupos AP, AR y NA. Con respecto a los eosinófilos en sangre periférica, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos AP y NA ($p=0.0464$), especialmente en aquellos con antecedente de asma alérgica ($p=0.0075$), encontrándose más elevados en

el grupo AP; no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos AR y NA, ni entre los grupos AR y AP. **Conclusiones:** Con respecto a los niveles de eosinófilos en sangre periférica, sí hay diferencia entre los pacientes AP y NA, encontrándose estos más elevados en el grupo AP, especialmente en aquellos con asma alérgica, estando sus valores influenciados por los niveles séricos de IFN- γ y IL-10 en conjunto, por lo que se postula que la persistencia de la enfermedad asmática durante la adolescencia podría deberse en parte a la producción de citocinas proinflamatorias de tipo Th1 producidas por los eosinófilos, dado que se ha reportado que los eosinófilos son capaces de secretar IFN- γ en respuesta estímulos tanto Th1 como Th2, no siendo la producción de esta interleucina disminuida por la estimulación con IL-10, la cual a su vez induce mayor producción de IL-12 por parte de los eosinófilos. No hay diferencia en los niveles de eosinófilos en sangre periférica entre los pacientes NA y AR ni entre los pacientes AR y AP. Entre los pacientes con diagnóstico de AR, AP y NA no hay diferencia en los niveles séricos de IFN- γ , IL-10 ni en el ratio IFN- γ /IL-10.

Palabras clave: Asma, Asma en remisión clínica, Interleucina 10 (IL-10), Interferón Gamma (IFN- γ), eosinófilos en sangre periférica.

ABSTRACT

Introduction: Asthma is the most prevalent chronic disease in childhood. Between 10% to 48% of patients with asthma in childhood have spontaneous remission of the disease during adolescence. However, the immunological mechanisms of this phenomenon being not completely known. **General objective:** To determine if there are differences in the serum levels of Interleukin 10 (IL-10) and Interferon Gamma (IFN- γ) in adolescents diagnosed with asthma in clinical remission without treatment (RA), compared with adolescents diagnosed with persistent asthma. (AP) and non-asthmatic and non-atopic adolescents (NA). **Materials and methods:** In the AP, AR and NA groups, 18, 15 and 15 participants were enrolled respectively, all between 12 and 17 years of age. Participants with a history of asthma completed the "Asthma Control Test" (ACT) questionnaire for people over 12 years of age. All the participants were interviewed, examined and a sample of peripheral blood was extracted, in a standardized manner, to quantify the eosinophil levels in an automated way; and the serum levels of IL-10 and IFN- γ by ELISA technique. A sub-analysis was also carried out in which patients from the AR and AP groups with a history of allergic asthma and patients from the NA group were included. **Results:** There was no statistically significant difference in the levels of IFN- γ ($p=0.7133$), IL-10 ($p=0.2553$) or the IL-10/IFN- γ ratio ($p=0.0687$) between the patients in the AP, RA and NA. Regarding peripheral blood eosinophils, a statistically significant difference was found between the AP and NA groups ($p=0.0464$), especially in those with a history of allergic asthma ($p=0.0075$), being higher in the AP group; there was no statistically significant

difference between the AR and NA groups, nor between the AR and AP groups.

Conclusions: With respect to eosinophil levels in peripheral blood, there is a difference between AP and NA patients, being these higher in the AP group, especially in those with allergic asthma, their values being influenced by the serum levels of IFN- γ and IL-10 together, so it is postulated that the persistence of asthmatic disease during adolescence could be due in part to the production of proinflammatory Th1-type cytokines produced by eosinophils, since it has been reported that eosinophils are capable of secreting IFN- γ in response to both Th1 and Th2 stimuli and the production of this interleukin is not decreased by stimulation with IL-10, which in turn induces increased production of IL-12 by eosinophils. There is no difference in peripheral blood eosinophil levels between NA and RA patients or between RA and AP patients. There was no difference in the serum levels of IFN- γ , IL-10 or in the IFN- γ /IL-10 ratio among patients diagnosed with RA, PA, and NA.

Key words: Asthma, Asthma in clinical remission, Interleukin 10 (IL-10), Interferon Gamma (IFN- γ), eosinophils in peripheral blood.

1. INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad heterogénea caracterizada por inflamación crónica de las vías aéreas, definida por la historia de síntomas respiratorios como sibilantes, disnea y/o tos seca que pueden variar su intensidad en el tiempo, así mismo puede asociar limitación en el flujo espiratorio¹.

El asma es la principal enfermedad crónica en población pediátrica a nivel mundial; y su prevalencia, severidad y mortalidad varía globalmente, evidenciándose que su incidencia se ha incrementado en países con menos ingresos económicos, mientras que en algunos países con más ingresos económicos, usualmente asociados con mejores niveles de salud pública, la incidencia se mantiene estable². Para el año 2003, la prevalencia global de asma en la población entre los 13 y 14 años es de 14.1% y en pacientes entre los 6 a 7 años es de 11.7%³, incrementándose en países de ingreso medio y bajo. Para el año 2020, se ha reportado en la población adolescente una disminución significativa de la prevalencia de síntomas severos de asma y un incremento en el diagnóstico de asma en algún momento de la vida; además, la prevalencia de sibilancias actuales ha disminuido en países de ingreso bajo y se ha incrementado en algunos países de ingreso medio/bajo; sin embargo, se mantiene estable en países del primer mundo⁴

La prevalencia de asma en Latinoamérica tiene una media de 17%, siendo más elevada en comparación a prevalencias globales descritas, con fluctuaciones entre países³. Para el año 2000, la prevalencia de asma en Latinoamérica en el grupo etario de 6-7 años tenía una media de 17.3% y un rango de 4.1-26.9%⁵; mientras que para el grupo entre 13 a 14 años tenía una media del 15.8% con un rango de 5.5-28%⁶. Sin embargo, para el año 2019 en

México se ha reportado un incremento en la prevalencia de asma en niños y adolescentes, con una prevalencia de 26.2% (95% CI 25.8% a 26.7%) en niños y de 23.9% (95% CI 23.4% a 24.3%) en adolescentes^{7,8}.

En el Perú, para el año 2008 la prevalencia de asma en adolescentes limeños fue del 12%, y para adolescentes tumbesinos fue del 3%⁹, existiendo una clara variabilidad en la prevalencia de esta enfermedad en ciudades urbanas y rurales, la cual también se ha reportado en otros países latinoamericanos¹⁰. Para el año 2011, la prevalencia de asma en niños y adolescentes limeños entre los 6 a 18 años fue de 16.7%¹¹, existiendo un claro incremento de la prevalencia de esta enfermedad en nuestro país.

Esta enfermedad trae gran morbilidad en la población afectada¹²; siendo el costo sanitario de las personas que tienen diagnóstico de asma más elevado a comparación de aquellas que no lo sufren, creciendo los costos por paciente de forma correlativa con la gravedad de la enfermedad, y reduciéndose con el control clínico de esta¹³. La mortalidad de esta enfermedad es baja en comparación de otras enfermedades crónicas y ha disminuido en el tiempo. En los Estados Unidos, para el año 2001 se reportó una tasa de mortalidad por asma de 15 personas por millón, mientras que para el año 2016 se reportó una mortalidad de 10 personas por millón; teniendo los adultos cinco veces más riesgo de fallecer por asma a comparación de los niños, especialmente los mayores de 65 años¹⁴.

Fisiopatológicamente el asma es un desorden inflamatorio de los pulmones que conlleva a la limitación del flujo aéreo; sin embargo, se reconoce que esta enfermedad es heterogénea¹⁵ y que existen fenotipos fisiopatológicos de esta enfermedad, dentro de los cuales el fenotipo más prevalente y comúnmente descrito es el asma alérgica leve de inicio

temprano, el cual tiene una fisiopatología mediada por una respuesta inmunitaria tipo Th2 de base¹⁶.

La historia natural del asma ha mostrado la existencia de una remisión espontánea de esta enfermedad con el paso del tiempo, por lo que actualmente se plantea considerar la remisión del asma como un objetivo del tratamiento^{17,18}. Diferentes estudios realizados en diferentes poblaciones han descrito la prevalencia de remisión espontánea del asma en diferentes grupos etarios, especialmente en la infancia, refiriéndose que este fenómeno ocurre en aproximadamente un 10 a 48% de personas en este grupo etareo¹⁹⁻²³. Se ha señalado además que la remisión espontánea de esta enfermedad es más frecuente en pacientes con diagnóstico de asma en la infancia (30.2%) a comparación con pacientes diagnosticados en la adolescencia o adultez (5.0%)²⁴.

La fisiopatología y los mecanismos moleculares que ocurren en pacientes con diagnóstico de asma en remisión aún son poco claros, no habiéndose descrito claramente los mecanismos inmunológicos hasta la actualidad. Varios estudios han analizado el rol de la respuesta inmunitaria Th1, Th2 y T reguladora; así como el rol de las interleucinas correspondientes a estos perfiles de respuesta inmunitaria en la remisión espontánea del asma²⁵⁻³¹.

Con respecto al perfil Th1 y su rol en la remisión espontánea del asma: Sobre el IFN- γ , se ha reportado que en cultivos celulares de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) no estimulados o estimulados con partículas purificadas de ácaros del polvo (10 ug/ml de *Dermatophagoides farinae*), los niveles de IFN- γ producidos fueron más bajos en pacientes con asma persistente a comparación a pacientes con asma en remisión; además, estos últimos pacientes presentaban niveles de IFN- γ equivalentes o más elevados que los

controles sanos^{25,27,29}; sin embargo, también se ha reportado que los pacientes con asma en remisión tienen menor producción de IFN- γ a comparación de los pacientes con asma persistente en cultivos no estimulados y en los estimulados con OKT3²⁸. Con respecto a TNF- α , se ha reportado que las concentraciones séricas de esta interleucina fueron menores en los pacientes con asma de inicio temprano o tardío en comparación con el grupo control no asmático³¹.

Con respecto al perfil Th2 y su rol en la remisión espontánea del asma: Sobre las IL-4 e IL-5 se ha reportado que en CMSP estimulados con partículas de ácaros del polvo sus niveles se encuentran más elevados en pacientes con asma activa en comparación de los controles sanos y los pacientes con asma en remisión^{26,27,32}; aunque un estudio no encontró diferencia en los valores de la IL-5 entre estos grupos³⁰. Además, en otro estudio, no se ha reportado diferencia en los valores séricos de estas interleucinas en los 3 grupos de pacientes mencionados³¹.

En relación con la respuesta T reguladora y su rol en la remisión espontánea del asma: Los resultados sobre el rol de este perfil inmunitario en la remisión espontánea del asma no se ha definido aún ya que se ha reportado que los pacientes con asma activa tienen menor cantidad de linfocitos T reguladores a comparación de aquellos con asma en remisión³³; y que los pacientes con asma activa tienen menor concentración sérica de IL-10 a comparación de los pacientes no asmáticos³¹; sin embargo, en estudios realizados en cultivos celulares de CMSP reportan resultados contradictorios, ya que algunos reportan que post estimulación con partículas de ácaros del polvo no hay variación en los niveles de IL-10 medidos en el sobrenadante^{28,30}, mientras que otros reportan un incremento de esta

interleucina en los cultivos celulares obtenidos de pacientes con diagnóstico de asma en remisión²⁶.

Fundamentándonos en la bibliografía revisada, este estudio tiene como objetivo evaluar los mecanismos inmunes asociados a la remisión espontánea del asma en la adolescencia, por lo que planteamos la pregunta: ¿Existen diferencias en los niveles séricos de IL-10 e IFN- γ en adolescentes con diagnóstico de asma en remisión clínica sin tratamiento, comparados con adolescentes con diagnóstico de asma persistente y adolescentes sin antecedente de asma y/o atopía?

1.1. Marco teórico

1.1.1. Asma:

Según lo refiere la “Global Initiative for Asthma” 2022¹, el asma es una *“enfermedad heterogénea caracterizada por inflamación crónica de las vías aéreas; siendo definida por la historia de síntomas respiratorios como sibilantes, disnea, opresión en el pecho y tos; que pueden variar en el tiempo y en intensidad; asociada a una limitación variable del flujo espiratorio, la cual en el tiempo puede volverse persistente”*. Su diagnóstico se basa en la historia clínica del paciente y en la evidencia de la limitación en el flujo espiratorio, la cual debe ser documentada mediante exámenes complementarios tales como la espirometría.

1.1.1.1. Asma alérgica:

Actualmente, dado que el asma es considerada una enfermedad heterogénea, varios estudios multicéntricos realizados en diversos países han descrito fenotipos

fisiopatológicos de esta enfermedad^{16,34-36}, con el fin establecer biomarcadores diagnósticos y de seleccionar tratamientos personalizados para cada paciente; siendo el fenotipo de asma alérgica el más comúnmente descrito, el cual usualmente se inicia en la infancia y se encuentra asociado a antecedentes familiares de enfermedades alérgicas¹. Este fenotipo se encuentra mediado por la presencia de IgE específica contra aeroalérgenos y la correlación entre la presencia de síntomas asmáticos y la exposición estos aeroalérgenos³⁷, desencadenándose por una respuesta inflamatoria tipo Th2 a nivel pulmonar.

1.1.1.2. Asma Infantil:

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia, iniciándose usualmente durante la infancia temprana. La atopía está presente en la mayoría de estos pacientes, siendo la sensibilización a aeroalérgenos el principal factor de riesgo para el desarrollo de asma durante la infancia¹. El diagnóstico de esta enfermedad en menores de 5 años es complicado debido a que es difícil evaluar la función respiratoria a esta edad, por lo que el diagnóstico se basa en un enfoque de probabilidad según la presentación clínica de la enfermedad, antecedentes personales y antecedentes familiares^{1,37}.

1.1.1.3. Control de la enfermedad asmática:

El control de esta enfermedad se evalúa en dos dominios: El control actual de los síntomas y el riesgo futuro de exacerbaciones de la enfermedad^{1,37}. Para la evaluación del control actual de los síntomas, se evalúa en el paciente la presencia de los síntomas característicos de asma (sibilancias, sensación de falta de aire, tos nocturna, opresión torácica) y el uso de medicamentos aliviadores en las últimas cuatro semanas;

adicionalmente, se pueden utilizar cuestionarios de escala numérica validados para evaluar el control de los síntomas asmáticos, tales como el “Asthma Control Test” (ACT)^{38,39} o el “Asthma Control Questionnaire” (ACQ)^{40,41}. Según el nivel del control de los síntomas asmáticos, se puede clasificar la enfermedad en las siguientes categorías^{1,37}:

- Asma controlada: Se considera asma controlada si en las 4 últimas semanas el paciente no ha presentado síntomas diurnos más de 2 veces por semana, no ha presentado síntomas nocturnos, no ha requerido medicamentos de rescate más de 2 veces por semana y no ha presentado limitación a la actividad física. La escala ACT considera que el puntaje para catalogar el asma como controlada es mayor/igual a 20 puntos³⁹.
- Asma parcialmente controlada: Se considera asma parcialmente controlada si en las 4 últimas semanas el paciente ha presentado al menos 2 de los siguientes criterios: síntomas diurnos más de 2 veces por semana, con presencia de síntomas nocturnos al menos una vez por semana, ha requerido medicamentos de rescate más de 2 veces por semana o ha presentado limitación a la actividad física. La escala ACT considera que el puntaje para catalogar el asma parcialmente controlada es de 16 a 19 puntos³⁹.
- Asma no controlada: Se considera asma no controlada si en las 4 últimas semanas el paciente ha presentado 3 a 4 de los siguientes criterios: síntomas diurnos más de 2 veces por semana, síntomas nocturnos al menos una vez por semana, ha requerido medicamentos de rescate más de 2 veces por semana o ha presentado limitación a la actividad física. La escala ACT considera que el puntaje para

catalogar el asma como no controlada es de 5 a 15 puntos, siendo 5 el puntaje mínimo de esta prueba³⁹.

Para evaluación del riesgo futuro de exacerbaciones de la enfermedad, se deben evaluar la cantidad de exacerbaciones ocurridas el año anterior, problemas socioeconómicos del paciente, la adherencia al tratamiento, la técnica correcta del uso de los inhaladores, la función pulmonar del paciente, el uso de tabaco y la eosinofilia periférica; ya que estos factores se han asociado a un riesgo incrementado de exacerbación futura, la cual puede ocurrir de forma independiente al control sintomático de la enfermedad^{1,37}.

1.1.1.4. Asma en remisión:

Estudios longitudinales realizados en diversos países alrededor del mundo han reportado la existencia de una remisión espontánea de esta enfermedad con el paso del tiempo, siendo esta caracterizada por un elevado control de la enfermedad, lo cual incluye la ausencia de síntomas y de exacerbaciones; así como la normalización o mejoría de la función pulmonar, con o sin tratamiento¹⁷.

Con respecto a la remisión espontánea de esta enfermedad en la infancia:

- Rönmark et al²¹, reportaron que en Suecia, la remisión de la enfermedad durante el primer año de enfermedad era del 10%, especialmente en niños sin sensibilización a aeroalérgenos.
- De Marco et al²⁰ evaluaron la incidencia y remisión de asma desde el nacimiento

hasta los 44 años en 18873 sujetos italianos, encontrando que la incidencia anual de asma era de 2.56/100 personas por año, con dos picos reportados en niños menores de 10 años (4.38/1000 personas por año) y mujeres mayores de 30 años (3.1/1000 personas por año); la remisión reportada de la enfermedad fue del 45.8% ($P < 0.001$), estando la probabilidad de remisión inversamente asociada a la edad de inicio de la enfermedad (62.8% y 15.0% en menores de 10 y mayores de 20 años, respectivamente).

- Sears et al²² hicieron un seguimiento longitudinal de niños nacidos entre los años 1972 y 1973 en la ciudad de Dunedin, Nueva Zelanda, con el objetivo de describir la historia clínica del asma en esta población después de un seguimiento realizado por 26 años, reportando que el 51.4% de la población estudiada reportó sibilancias en más de una ocasión, que el 14.5% de estos tuvo sibilancias que persistieron desde la infancia hasta la adultez y 27.4% reportó remisión de estas en la infancia, aunque un 12.4% de esta población tuvo un relapso a la edad de 26 años.
- Vonk et al⁴² realizaron un seguimiento por 30 años a 119 niños diagnosticados de asma para describir los factores relacionados a la remisión completa o remisión clínica de la enfermedad, encontrando que el 22% de participantes reportaron remisión completa del asma y 30% reportó remisión clínica de la enfermedad, estando la remisión asociada a una mejor función respiratoria durante la infancia y a un subsecuente incremento en el volumen flujo espiratorio en el primer segundo (FEV1).
- To et al⁴³ realizaron un seguimiento longitudinal de niños canadienses diagnosticados de asma antes de los 6 años hasta los 11 años, reportando un 48% de

casos en remisión para los 12 años, estando la persistencia de la enfermedad asociada a la hospitalización y a la elevada cantidad de visitas médicas durante el primer año post diagnóstico de la enfermedad.

- Andersson et al⁴⁴ realizaron un seguimiento longitudinal de 248 niños diagnosticados de asma entre los 7 a 8 años hasta los 19 años, reportando que a esta edad el 21% de participantes se encontraba en remisión, 38% tenía asma intermitente y 41% de ellos asma persistente, siendo la remisión más frecuente en varones y la persistencia más frecuente en pacientes mujeres o sensibilizados a epitelios de animales o con diagnóstico de asma severa.
- Assar et al²³ realizó el seguimiento de niños iraníes diagnosticados de asma y evaluó la remisión de la enfermedad a los 11 o 15 años, reportando que el 36% de participantes en remisión clínica y 33% con remisión completa de la enfermedad; la remisión estaba asociada con un temprano inicio de enfermedad y estaba inversamente relacionada con la historia familiar de asma, el diagnóstico de dermatitis atópica, la hospitalización por asma, ser fumador pasivo y el uso prolongado de corticoides inhaladores.
- Oluwole et al⁴⁵ realizaron un seguimiento por dos años a niños y adolescentes canadienses entre los 5 y 14 años diagnosticados de asma para determinar la persistencia, remisión clínica y remisión completa del asma, reportando que al final del seguimiento que el 30.4% de participantes presentaron remisión clínica de la enfermedad y que el 19.0% de participantes tuvieron remisión completa de esta; el sexo femenino y tener mascotas en casa fueron las variables asociadas a la remisión clínica de la enfermedad; y mayor edad fue asociada de forma positiva a la remisión

completa de la enfermedad.

- Honkamäki et al²⁴, evaluaron 8199 sujetos entre los 20 a 69 años de Helsinki y Finlandia, diagnosticados de asma de forma temprana (0-11 años), intermedia (12 – 39 años) y tardía (40 – 69 años) para determinar los factores asociados a la remisión del asma. La remisión fue más frecuente en pacientes diagnosticados en la infancia y en sujetos de sexo masculino. La persistencia de la enfermedad fue más frecuente en pacientes diagnosticados durante la adolescencia o adultez, antecedente de rinitis alérgica o historia familiar de asma.
- Chen et al⁴⁶, realizaron el seguimiento de 193,673 niños daneses nacidos entre 1995 y 1997, hasta el año 2009, reportando que la incidencia acumulada de asma en esta población fue del 13.3%, y que la remisión de la enfermedad fue del 44.1%. Se reportó que las mujeres tenían menor riesgo de desarrollar asma y mayor probabilidad de remisión de enfermedad; mientras que el antecedente de asma materno se asociaba a mayor riesgo de asma y persistencia de enfermedad a lo largo de la vida.

En resumen, con respecto a la remisión espontánea de la enfermedad durante la infancia, se reporta que este fenómeno ocurre entre un 10 a 48% de personas, siendo los factores relacionados a la remisión la no sensibilización a aeroalérgenos, el inicio de la enfermedad durante la infancia, mejor función pulmonar durante la infancia y tener mascotas. Los factores relacionados a la persistencia de la enfermedad son la hospitalización durante el primer año de diagnóstico, la elevada cantidad de visitas médicas, estar sensibilizado a epitelios de animales, el asma severa, el antecedente

familiar de asma, la exposición al humo de tabaco, el inicio de la enfermedad durante la adolescencia o adultez y la rinitis alérgica. Con respecto al sexo, estudios realizados al inicio de este siglo reportaron que los varones tenían mayor probabilidad de que la enfermedad remita en la infancia⁴⁴; sin embargo, un estudio reciente refiere que ser mujer es un factor asociado a la remisión de la enfermedad⁴⁶.

Con respecto a la remisión espontánea de asma en sujetos diagnosticados durante la adultez, se refiere que:

- Tuomisto et al⁴⁷ realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar el pronóstico a largo plazo de pacientes diagnosticados de asma durante la adultez, encontrando que la proporción de pacientes con remisión espontánea cinco años después de realizado el diagnóstico era solo del 5%.
- Sözener et al⁴⁸ realizaron el seguimiento por siete años de 160 pacientes diagnosticados de asma durante la adultez, reportando que al final del seguimiento 21.9% de ellos tenía asma no controlada, 29.4% tenía asma parcialmente controlada y el 48.8% tenía asma controlada; observándose la remisión de esta enfermedad en el 11.3% de pacientes, siendo los factores asociados a la remisión la menor edad, inicio de la enfermedad a menor edad, antecedente de atopía y de rinitis alérgica.
- Tuomisto et al⁴⁹ realizaron un seguimiento por 12 años a 203 pacientes diagnosticados de asma durante la adultez, reportando que la remisión fue reportada solo en el 3% de la población estudiada; mientras que el 34% fueron catalogadas como controlados, 36% parcialmente controlados y 30% como no controlados.
- Almqvist et al⁵⁰ realizaron un seguimiento por 15 años a 309 sujetos diagnosticados

de asma durante los 20 a 60 años, reportando que el 11% de los participantes presentó remisión de la enfermedad durante el seguimiento; estando esto asociado a una mejor función respiratoria, caracterizado por un mayor valor de FEV1 al diagnóstico y a un menor índice de masa corporal.

En resumen, fundamentándonos en lo anteriormente expuesto, la remisión espontánea de la enfermedad durante la adultez es menos frecuente a comparación de la remisión espontánea en la infancia, encontrándose la remisión asociada a un menor índice de masa corporal y una mejor función respiratoria al diagnóstico⁵⁰.

Como se ha descrito anteriormente, muchos estudios longitudinales se han llevado a cabo para poder determinar la prevalencia de la remisión espontánea de asma durante la niñez y la adolescencia; sin embargo, una limitación de estos es que la definición de asma en remisión considerada varía entre ellos, existiendo algunos que estudios que consideran la definición de asma en remisión cuando el paciente no tiene síntomas ni uso de medicamentos durante un año, mientras que otros consideran un periodo de tiempo de dos años; además, algunos estudios consideran las definiciones de “asma en remisión clínica” y “asma en remisión completa”^{23,42,45}, especificando que en la primera definición se considera que el paciente se encuentre asintomático y sin el uso de medicamentos para la patología; mientras que en la segunda se toman en cuenta los criterios anteriormente mencionados y además una hiperreactividad bronquial negativa o una función pulmonar normal. En el año 2020 Menzies-Gow et al¹⁸ propusieron que la remisión de la enfermedad sea considerada un objetivo en el tratamiento del asma; además, propusieron las definiciones de remisión clínica o completa del asma, con o

sin tratamiento, según se detalla en la Tabla 1, para lograr estandarizar estos conceptos en los estudios futuros a realizarse:

Tabla 1. Criterios para definir asma en remisión clínica o completa, tomado de Menzies-Gow et al¹⁸

Asma en remisión clínica con tratamiento	Asma en remisión clínica sin tratamiento
<p><u>Por un tiempo mayor o igual a 12 meses:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausencia sostenida de síntomas asmáticos basados en un instrumento validado, Y - Optimización y estabilización de la función pulmonar, Y - Paciente y cuidador de acuerdo con respecto a que la enfermedad se encuentra en remisión, Y - No uso de corticoides sistémicos por exacerbación de la enfermedad o control de la enfermedad a largo tiempo 	<p>Los mismos criterios sin tratamiento para el asma en los últimos 12 meses.</p>
Asma en remisión completa con tratamiento	Asma en remisión completa sin tratamiento
<p><u>Remisión clínica más lo siguiente:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Evidencia actual y objetiva de la resolución de la inflamación asmática previamente documentada (Ejemplo: Disminución de los eosinófilos en esputo o en sangre periférica, FENO y/o otras medidas relevantes, Y - En centros de investigación: Hiperreactividad bronquial negativa. 	<p>Los mismos criterios sin tratamiento para el asma en los últimos 12 meses.</p>

El motivo de la distinción entre remisión clínica y completa del asma es que, según lo descrito, incluso en aquellos que desarrollan una remisión clínica de la enfermedad, persisten anormalidades patológicas, lo cual puede traer como consecuencia un relapso de la enfermedad en el tiempo^{17,22,23,42,45}.

Con respecto a la fisiopatología de la remisión de esta enfermedad, aún no se

encuentra definida la causa por la cual algunas personas logran la remisión espontánea a comparación de otras. Varios estudios han analizado marcadores inflamatorios en sujetos con diagnóstico de asma persistente, asma en remisión y controles con el fin determinar marcadores de remisión de la enfermedad, encontrándose en muchos casos resultados contradictorios, los cuales se detallarán más a fondo en los siguientes acápites de esta sección.

1.1.2. Respuesta inmune Th1:

La respuesta inmune Th1 es un subtipo de respuesta inmune efectora que se encarga de la defensa de nuestro organismo contra infecciones virales y patógenos intracelulares tales como *Salmonella typhimurium* o *M. tuberculosis*, las cuales pueden replicarse dentro de los fagocitos. Los linfocitos CD4+ vírgenes se polarizan hacia una respuesta Th1 mediante la exposición a la Interleucina-12 (IL-12) producida por las células dendríticas y macrófagos; y la producción de IFN- γ a cargo de las células Natural Killer (NK); las cuales estimula la activación de las vías de señalización intracelular Jak2 y Tyk2, las cuales a su vez activan los factores de transcripción T-BET, STAT1 y STAT4, que marca el compromiso celular hacia la respuesta inmune Th1⁵¹⁻⁵³.

Los linfocitos CD4+ Th1 se caracterizan por la producción de IFN- γ , siendo esta la principal citocina producida por este subtipo de respuesta inmune. El IFN- γ se encarga de amplificar la diferenciación Th1, de inhibir la generación de la respuesta inmune Th2 y Th17, de la activación de los macrófagos para incrementar la fagocitosis

y la activación de los fagolisosomas; y de la estimulación de proteínas que contribuyen a la mejora de la presentación antigénica y de la activación de las células T⁵¹.

1.1.3. Respuesta inmune Th2:

La respuesta inmune Th2 es un subtipo de respuesta inmune efectora que se encarga de la defensa de nuestro organismo contra infecciones producidas por helmintos y la eliminación de otros patógenos que infectan mucosas, así como de promover la reparación tisular; además esta respuesta inmune está relacionada la fisiopatología del desarrollo de enfermedades alérgicas. Los linfocitos CD4+ vírgenes se polarizan hacia una respuesta Th1 mediante la exposición a la Interleucina-4 (IL-4), la cual es producida por células T estimuladas por antígenos, las células linfoides innatas tipo 2 y los mastocitos. En las células T CD4+ vírgenes, la IL-4 activa el factor de transcripción STAT6, la cual induce la expresión del factor de transcripción GATA3, el cual es necesario para la expresión de genes que transcriben a las citocinas IL-4, Interleucina-5 (IL-5) e Interleucina-13 (IL-13), las cuales son las citocinas efectoras de este tipo de respuesta inmune. Otras interleucinas relacionadas a la estimulación de esta respuesta inmune son la Interleucina-25 (IL-25), Interleucina-33 (IL-33) y la Linfoproteína Tímica Estromal (TSLP, por sus siglas en inglés), las cuales son producidas por células epiteliales dañadas^{51,52}.

Como se mencionó anteriormente, los linfocitos CD4+Th2 se caracterizan por la producción de IL-4, IL-5 e IL-13. La IL-4 es la principal interleucina de esta respuesta efectora y sus funciones principales son la estimulación de la producción de Inmunoglobulina E (IgE) por parte de los linfocitos B, la amplificación de este subtipo

de respuesta inmune, la activación de macrófagos M2, la estimulación de la peristalsis intestinal y el reclutamiento de eosinófilos. La IL-13 tiene la función de estimular la producción de IgE, la activación de macrófagos M2 y la estimulación de la producción de moco por parte de las células epiteliales respiratorias. La IL-5 es el principal activador de eosinófilos, contribuyendo a su maduración y diferenciación⁵¹.

1.1.4. Linfocitos T reguladores:

Los linfocitos T CD4+ reguladores no son considerados parte de la respuesta inmune efectora, dado que su función principal es suprimir la activación de la respuesta inmune y mantener la tolerancia a lo propio. Los marcadores que diferencian a las células T CD4+ reguladoras es que expresan altos niveles del receptor alfa de la Interleucina-2 (IL-2), conocido como CD25, y el factor de transcripción FOXP3. Tanto CD25 como FOXP3 son moléculas esenciales para la generación, el mantenimiento y la ejecución de las funciones de los linfocitos T CD4+ reguladores; siendo además la IL-2 la responsable de su crecimiento y supervivencia dado que estimula al factor de transcripción STAT5, el cual incrementa la expresión de FOXP3⁵¹.

Los linfocitos T CD4 reguladores tienen varios mecanismos de supresión para cumplir con su función; entre ellos se encuentra la producción de las citocinas inmunosupresoras IL-10 y Factor de Crecimiento Transformante beta (TGF- β). La IL-10 es producida por los linfocitos T CD4+ reguladores, así como macrófagos activados, células dendríticas, linfocitos T CD4+Th1, linfocitos T CD4+Th2; dentro de sus funciones se encuentra la inhibición de la producción de IL-12 por parte de macrófagos, suprimiendo la respuesta inmune innata al inhibir la producción de IFN- γ ; además,

inhibe la expresión de moléculas coestimuladoras y del Complejo Mayor de Histocompatibilidad II (MHC-II) en la superficie de las células presentadoras de antígenos, inhibiendo la activación de la inmunidad adaptativa. El TGF- β 1, es producido por los linfocitos T CD4+ reguladores y macrófagos activados y entre sus funciones se encuentra la inhibición de la proliferación de las células T efectoras y de los macrófagos activados, suprimiendo así la respuesta inmune y la cascada inflamatoria; además se encarga de la estimulación de la diferenciación de linfocitos T reguladores periféricos, la estimulación de la producción de Inmunoglobulina A (IgA) y promueve la reparación tisular promoviendo la síntesis de colágeno y estimulando la angiogénesis⁵¹.

1.1.5. Asma en remisión y el perfil inmunitario Th1:

Como se ha mencionado anteriormente, la fisiopatología y los mecanismos moleculares que ocurren en pacientes con diagnóstico de asma en remisión aún son poco claros, no habiéndose descrito claramente los mecanismos inmunológicos hasta la actualidad. Varios estudios han analizado el rol de la respuesta inmunitaria Th1 en la remisión espontánea del asma, reportándose lo siguiente:

- Noma et al²⁷, realizaron un estudio en el cual estimularon in vitro con el antígeno de *Dermatophagoides farinae* (Df) a cultivos celulares de linfocitos T obtenidos de pacientes con diagnóstico de asma en remisión, asma en remisión parcial, asma activa y controles sanos; midiendo en el sobre nadante post estimulación los valores de IL-4 e IFN- γ . Con respecto a los niveles de IFN- γ , se reportó que los linfocitos

de pacientes con asma activa producían menos IFN- γ a comparación de los controles sanos; y que la producción de IFN- γ fue mayor en los cultivos celulares de pacientes con diagnóstico de asma en remisión a comparación de los controles sanos. Como conclusión de este estudio, se hipotetizó que en pacientes con asma en remisión la elevación de los niveles de IFN- γ post exposición a antígenos de Df podría reducir la secreción de IL-4, lo que disminuiría la producción de IgE y podría mejorar los síntomas clínicos de los pacientes.

- Xu et al²⁹, midieron el nivel de IFN- γ en el sobrenadante de cultivos celulares de células mononucleares de pacientes con diagnóstico de asma en remisión durante la pubertad, pacientes con asma sin remisión durante la pubertad y controles sanos. Se reportó que los niveles de IFN- γ en pacientes con asma en remisión fue similar a los controles sanos; sin embargo, fueron mayores que los valores detectados en los pacientes sin asma en remisión durante la pubertad.
- Smart et al²⁵, midieron la respuesta inmunitaria no específica y específica de 89 pacientes adultos que durante los 7 a 10 años fueron diagnosticados de asma. Los pacientes fueron categorizados según la severidad de la enfermedad asmática como pacientes control (sin antecedentes de asma), pacientes con asma resuelta (incluía a pacientes sin sintomatología asmática en los últimos 3 años), pacientes con asma moderada (incluía a pacientes que tenían sintomatología asmática menos de 1 vez por semana) y pacientes con asma severa (incluía a pacientes que sintomatología diaria de asma). Todos los pacientes asmáticos eran atópicos a la edad de 10 años y permanecían atópicos a los 42 años en base al resultado de una prueba cutánea de alergia positiva. Se cultivaron las células mononucleares de sangre periférica

(PBMC) de los participantes y se estimularon con fitohemaglutinina para medir la respuesta inmune no específica y con partículas purificadas de ácaros del polvo para medir la respuesta inmune específica. Post estimulación se midió en el sobrenadante los niveles de IFN- γ para evaluar la respuesta inmune Th1 y los niveles de IL-4, IL-5, e IL-13 para evaluar la respuesta inmune Th2. Se reportó que los pacientes con asma severa tenían menor producción de IFN- γ post estimulación con ácaros del polvo en comparación a los controles y a los pacientes con asma resuelta; y que la producción de IFN- γ post estimulación con ácaros del polvo en pacientes con asma resuelta era similar a la vista en controles sanos.

- Noma et al²⁶ midieron los niveles de IL-10, IL-4 e IFN- γ en el sobrenadante de cultivos celulares de CMSP obtenidos de pacientes adolescentes con diagnóstico de asma activa, asma en remisión y controles sanos. Con respecto al IFN- γ , se reportó que, post estimulación con partículas de ácaros del polvo, los niveles de esta interleucina se encontraban incrementados en pacientes con asma en remisión.
- Wasserman et al²⁸ evaluaron el perfil de citocinas y su asociación con la remisión del asma en la adolescencia en pacientes entre 12 a 18 años, dividiéndolos en tres grupos: Un primer grupo de pacientes con asma persistente, el segundo de pacientes con asma en remisión y un tercer grupo control de pacientes no asmáticos. Se cultivaron las CMSP de estos pacientes y se estimularon con anticuerpo anti-CD3 (OKT3), la cadena Cowan 1 de *S. aureus* (SAC), LPS derivado de *E. coli*, toxoide tetánico y una combinación de forbol ester DPBu y ionóforo de calcio A23187; en el sobrenadante de los cultivos se midió la concentración de IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IFN- γ , TNF- α y GM-CSF. Con respecto a la producción de IL-12, IFN- γ , TNF-

α , se evidenció que los pacientes con asma en remisión tenían menor producción de IFN- γ a comparación de los pacientes con asma persistente en cultivos no estimulados y en los estimulados con OKT3.

- Kandane-Rathnayake et al³¹ midieron la concentración sérica de IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF- α de pacientes que participaron del “Estudio longitudinal de Salud de Tasmania”⁵⁴ a los 44 años, categorizándolos en 5 grupos: Pacientes con inicio temprano de asma con remisión actual, pacientes con inicio temprano de asma con asma activa actual, pacientes con inicio tardío de asma con remisión actual, pacientes con inicio tardío de asma con asma activa actual y pacientes no asmáticos. Con respecto a las concentraciones de TNF- α , estas fueron menores en los pacientes con asma de inicio temprano o tardío en comparación con el grupo control no asmático.

En resumen, con respecto a IFN- γ se ha reportado que en cultivos de CMSP no estimulados o estimulados con partículas purificadas de ácaros del polvo, los niveles de IFN- γ fueron más bajos en pacientes con asma persistente a comparación a pacientes con asma en remisión; además, estos últimos pacientes presentaban niveles de IFN- γ equivalentes o más elevados que los controles sanos^{25,27,29}; sin embargo, también se ha reportado que los pacientes con asma en remisión tienen menor producción de IFN- γ a comparación de los pacientes con asma persistente en cultivos no estimulados y en los estimulados con OKT3²⁸. Con respecto a TNF- α , se ha reportado que las concentraciones séricas de esta interleucina fueron menores en los pacientes con asma de inicio temprano o tardío en comparación con el grupo control no asmático³¹.

Adicionalmente, Stern et al⁵⁵ reportaron que el riesgo de presentar sibilancias en niños entre los 2 a 13 años era mayor en aquellos niños que tenían baja producción de IFN- γ a los 9 meses de vida (rr, 2.29; 95% CI, 1.35-3.89), a comparación de aquellos niños que producían mayores niveles de IFN- γ a la misma edad (p=0.002).

1.1.6. Asma en remisión y el perfil inmunitario Th2:

Con respecto al rol de la respuesta inmunitaria Th2 en la remisión espontánea del asma, reportándose lo siguiente:

- Noma et al²⁷, realizaron un estudio en el cual estimularon *in vitro* con el antígeno de *Dermatophagoides farinae* (Df) a cultivos celulares de linfocitos T obtenidos de pacientes con diagnóstico de asma en remisión, asma en remisión parcial, asma activa y controles sanos; midiendo en el sobre nadante post estimulación los valores de IL-4 e IFN- γ . Con respecto a la IL-4, se reportó que post estimulación los linfocitos de pacientes con asma activa producían mayor cantidad de IL-4 a comparación de los controles y los pacientes con diagnóstico de asma en remisión.
- Noma et al³² midieron los niveles de IL-5 en el sobrenadante de cultivos de CMSP obtenidos de pacientes adolescentes y adultos con el diagnóstico de asma activa, asma en remisión y controles sanos; post estimulación con partículas de ácaros del polvo. Post estimulación, se detectó mayor producción de IL-5 por parte de las CMSP de pacientes con asma activa en comparación con los controles sanos; además la producción de IL-5 fue menor en pacientes con asma en remisión a comparación de los pacientes con asma activa.

- Noma et al²⁶ midieron los niveles de IL-10, IL-4 e IFN- γ en el sobrenadante de cultivos de CMSP obtenidos de pacientes adolescentes con diagnóstico de asma activa, asma en remisión y controles sanos. Con respecto a la IL-4, se reportó una disminución de los niveles de esta interleucina post estimulación con partículas de ácaros del polvo en pacientes con asma en remisión; además, esta interleucina se encontraba más elevada en pacientes con asma activa.
- Kandane-Rathnayake et al³¹ midieron la concentración sérica de IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF- α de pacientes que participaron del “Estudio longitudinal de Salud de Tasmania”⁵⁴ a los 44 años, categorizándolos en 5 grupos: Pacientes con inicio temprano de asma con remisión actual, pacientes con inicio temprano de asma con asma activa actual, pacientes con inicio tardío de asma con remisión actual, pacientes con inicio tardío de asma con asma activa actual y pacientes no asmáticos. Se reportó que no se encontró asociación entre las concentraciones séricas de IL-4, IL-5 o IL-8 en ninguno de los grupos descritos.
- Tomiita et al³⁰ midieron los valores de IL-10 e IL-5 en el sobrenadante de cultivos celulares de CMSP estimulados con partículas de ácaros del polvo, recolectados de pacientes con diagnóstico de asma activa, asma en remisión y pacientes no asmáticos. Con respecto a la IL-5, no hubo diferencia estadísticamente significativa en su producción entre pacientes con asma activa y asma en remisión.
- Con respecto a los niveles de eosinófilos en sangre periférica en pacientes con diagnóstico de asma remisión, asma persistente y no asmáticos, se han reportado resultados contradictorios. Con respecto a la diferencia de los niveles entre pacientes con asma y remisión y pacientes no asmáticos, Kim et al⁵⁶ y Boulet et al⁵⁷ reportaron

que los pacientes con asma en remisión tenían niveles de eosinófilos en sangre periférica más elevados a comparación que los pacientes no asmáticos; sin embargo, Wasserman et al²⁸ reportó que no existía diferencia en los niveles de eosinófilos en sangre periférica entre pacientes con asma en remisión y no asmáticos. Con respecto a la diferencia en los niveles de eosinófilos en sangre periférica entre pacientes con asma en remisión y asma persistente, Broekema et al⁵⁸, Kim et al⁵⁶ y Noma et al³² reportaron que los pacientes con asma en remisión tenían menor cantidad de estos a comparación que los pacientes con asma persistente; aunque Boulet et al⁵⁷ reportó que no existía diferencia.

En resumen, con respecto a la IL-4, se ha reportado mayor producción de esta interleucina en cultivos celulares estimulados con partículas de ácaros del polvo de pacientes con asma activa a comparación de pacientes con asma en remisión y controles sanos^{26,27}; sin embargo, no se ha reportado diferencia en los niveles séricos de esta interleucina entre estos grupos³¹. Con respecto a la IL-5, un estudio reportó que las CMSP estimuladas con ácaros del polvo recolectadas de en pacientes con asma activa producían mayor cantidad de esta interleucina a comparación de los controles sanos y pacientes con asma en remisión³²; sin embargo, este dato no fue corroborado en otro estudio, el cual encontró que no existía diferencia en los niveles de IL-5 en el sobrenadante de los cultivos de CMSP estimulados con ácaros del polvo, recolectados de pacientes con asma activa, en remisión y controles sanos³⁰; además no se ha reportado diferencia en los niveles séricos de esta interleucina entre estos grupos³¹. Con respecto al nivel de los eosinófilos en sangre periférica de pacientes con asma activa,

asma en remisión y controles sanos, los resultados son variables dado que algunos reportan mayor concentración de estas células en pacientes con asma activa a comparación de los pacientes con asma en remisión y los controles sanos, mientras que otros no encuentran diferencia^{28,32,56-58}.

1.1.7. Asma en remisión y el perfil inmunitario T regulador:

Con respecto al rol del perfil inmunitario T regulador en la remisión espontánea del asma, reportándose lo siguiente:

- Noma et al²⁶ midieron los niveles de IL-10, IL-4 e IFN- γ en el sobrenadante de cultivos celulares de CMSP obtenidos de pacientes adolescentes con diagnóstico de asma activa, asma en remisión y controles sanos. Se reportó que la producción espontánea de IL-10 por CMSP era mayor en pacientes con asma activa a comparación que los controles sanos. Post estimulación con partículas de ácaros del polvo, se reportaron mayores niveles de IL-10 en el sobrenadante de cultivos de CMSP de pacientes con asma en remisión a comparación de los pacientes con asma activa y controles sanos, así como la disminución de la proliferación de las CMSP en los cultivos celulares de los pacientes con asma en remisión, la cual se revirtió post neutralización de la IL-10.
- Wasserman et al²⁸ evaluaron el perfil de citocinas y su asociación con la remisión del asma en la adolescencia en pacientes entre 12 a 18 años, dividiéndolos en tres grupos: Un primer grupo de pacientes con asma persistente, el segundo de pacientes con asma en remisión y un tercer grupo control de pacientes no asmáticos. Se

cultivaron las CMSP de estos pacientes y se estimularon con anticuerpo anti-CD3 (OKT3), la cadena Cowan 1 de *S. aureus* (SAC), LPS derivado de *E. coli*, toxoide tetánico y una combinación de forbol ester DPBu y ionóforo de calcio A23187; en el sobrenadante de los cultivos se midió la concentración de IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IFN- γ , TNF- α y GM-CSF. Con respecto a la producción de IL-10, en cultivos estimulados y no estimulados no existió diferencia en los niveles de esta interleucina en pacientes con asma persistente y asma en remisión.

- Yan-Li et al³³ determinaron en muestras de sangre periférica, mediante citometría de flujo, los niveles de linfocitos T reguladores (CD4+CD25+Foxp3+), linfocitos Th1 (CD4+IFN- γ +) y linfocitos Th2 (CD4+IL-4+) en pacientes entre 8 meses a 12 años con diagnóstico de asma leve, asma severa, asma en remisión y pacientes no atópicos /asmáticos. Se reportó que los niveles de linfocitos T reguladores fueron menores en el grupo de asma activa, a comparación del grupo con asma en remisión y el grupo control ($p < 0.01$); además los niveles fueron menores en el grupo de pacientes con asma severa a comparación de los pacientes con asma leve ($p < 0.01$). Se reportó además que el nivel de los linfocitos T reguladores en pacientes asmáticos estaba negativamente correlacionado con la severidad del asma ($r = -0.737$, $P < 0.01$), y que el ratio Th1/Th2 se encontraba negativamente relacionado a la severidad del asma ($r = -0.615$, $P < 0.01$), pero que los niveles de los linfocitos T reguladores se encontraban positivamente correlacionados con el ratio Th1/Th2 ($r = 0.856$, $P < 0.01$).
- Kandane-Rathnayake et al³¹ midieron la concentración sérica de IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF- α de pacientes que participaron del “Estudio longitudinal de Salud de Tasmania”⁵⁴ a los 44 años, categorizándolos en 5 grupos: Pacientes con

inicio temprano de asma con remisión actual, pacientes con inicio temprano de asma con asma activa actual, pacientes con inicio tardío de asma con remisión actual, pacientes con inicio tardío de asma con asma activa actual y pacientes no asmáticos. Con respecto a los niveles de IL-10, se reportó que las concentraciones de IL-10 eran menores en pacientes con inicio temprano de asma con asma activa actual a comparación del grupo control (RR 0.58; 95%CI 0.33-0.99; $p = 0.048$).

- Raeiszadeh Jahromi et al⁵⁹ midieron los niveles séricos de IL-10, IL-17F e IL-33 en 44 pacientes asmáticos (14 con asma leve, 15 con asma moderada y 15 con asma severa) y 44 controles sanos. Reportaron que los niveles de IL-10 se encontraban disminuidos en el grupo de pacientes asmáticos a comparación de los controles sanos ($p < 0.001$); y que los valores de IL-17F e IL-33 se encontraba elevado en los pacientes asmáticos a comparación de los controles sanos ($p < 0.001$); adicionalmente se reportó una fuerte correlación negativa entre los niveles de IL-10 e IL-22 ($p < 0.001$).
- Tomiita et al³⁰ midieron los valores de IL-10 e IL-5 en el sobrenadante de cultivos celulares de CMSP estimulados con partículas de ácaros del polvo, recolectados de pacientes con diagnóstico de asma activa, asma en remisión y pacientes no asmáticos. Con respecto a la IL-10, no hubo diferencia estadísticamente significativa en su producción entre pacientes con asma activa y asma en remisión.

En resumen, se ha reportado que los pacientes con asma activa tienen menor cantidad de linfocitos T reguladores a comparación de aquellos con asma en remisión³³; y que los pacientes con asma activa tienen menor concentración sérica de IL-10 a

comparación de los pacientes no asmáticos^{31,59}; sin embargo, en estudios realizados en cultivos celulares de CMSP reportan resultados contradictorios, ya que algunos reportan que post estimulación con partículas de ácaros del polvo no hay variación en los niveles de IL-10 medidos en el sobrenadante^{28,30}, mientras que otros reportan un incremento de esta interleucina en los cultivos celulares obtenidos de pacientes con diagnóstico de asma en remisión²⁶.

1.2. Planteamiento del problema

El asma es la principal enfermedad crónica en población pediátrica a nivel mundial y su prevalencia se ha incrementado a lo largo de los años en países del tercer mundo, ocasionado gran morbilidad en este grupo etáreo². En nuestro país se ha reportado el incremento de la prevalencia de esta enfermedad a lo largo de los años, especialmente en la ciudad de Lima⁹. La historia natural del asma ha mostrado la existencia de una remisión espontánea de esta enfermedad, especialmente en la infancia¹⁹⁻²³; sin embargo, los mecanismos inmunológicos que conllevan a este fenómeno aún no se encuentran claramente dilucidados.

1.3. Justificación del estudio

El comprender los mecanismos inmunológicos y moleculares que conllevan a la remisión espontánea de esta enfermedad podría contribuir a la formulación de tratamientos que inhiban o promuevan estos mecanismos, para así promover la remisión de esa enfermedad en aquellos pacientes en las que esta no haya remitido de forma espontánea.

Se plantea evaluar los niveles séricos de IFN- γ e IL-10 en pacientes con asma persistente y asma en remisión clínica espontánea para determinar si los niveles séricos de estas interleucinas cumplen un rol en la remisión espontánea del asma, en base a que en la bibliografía revisada:

- Con respecto al IFN- γ , se reporta que los niveles producidos por CMSP en cultivos celulares estimulados con partículas de ácaros del polvo son menores en pacientes con asma activa a comparación de aquellos con asma en remisión espontánea, no habiéndose reportado a la fecha si los valores séricos de IFN- γ tienen algún impacto en la remisión del asma durante la adolescencia; y a que los niveles séricos disminuidos de IFN- γ son un factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias en la infancia.
- Con respecto a la IL-10 se han reportado resultados contradictorios en relación con los niveles producidos por esta interleucina en cultivos de CMSP estimulados por ácaros del polvo y que además se ha reportado que esta interleucina se encuentra disminuida en pacientes adultos con inicio temprano de asma con asma activa en la adultez y en pacientes asmáticos a comparación de controles sanos.

2. HIPÓTESIS

2.1. Hipótesis nula

No existen diferencias entre los niveles séricos de IL-10 e IFN- γ en adolescentes con diagnóstico de asma en remisión clínica sin tratamiento, comparados con adolescentes con diagnóstico de asma persistente y adolescentes sin antecedente de asma y/o atopía.

2.2. Hipótesis alterna

Existen diferencias entre los niveles séricos de IL-10 e I IFN- γ en adolescentes con diagnóstico de asma en remisión clínica sin tratamiento, comparados con adolescentes con diagnóstico de asma persistente y adolescentes sin antecedente de asma y/o atopía.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Determinar si existen diferencias en los niveles séricos de IL-10 e IFN- γ en adolescentes con diagnóstico de asma en remisión clínica sin tratamiento, comparados con adolescentes con diagnóstico de asma persistente y adolescentes sin antecedente de asma y/o atopía.

3.2. Objetivos específicos

- Determinar si existe asociación entre el valor de eosinófilos en sangre periférica y los valores séricos de IL-10 e IFN- γ en adolescentes con diagnóstico de asma persistente, adolescentes con diagnóstico de asma en remisión clínica sin tratamiento y adolescentes sin antecedente de asma y/o atopía.
- Determinar si existen diferencias en los niveles de ratio IL-10/ IFN- γ en pacientes adolescentes con diagnóstico de asma en remisión clínica sin tratamiento, comparados con adolescentes con diagnóstico de asma persistente y adolescentes sin antecedente de asma y/o atopía

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño del estudio

El diseño del presente estudio es de enfoque cuantitativo, no experimental (observacional), de tipo transversal.

Se trata de un estudio con **enfoque cuantitativo** porque la realidad estudiada es una situación independiente a la realidad del investigador y no está modificada por las observaciones realizadas, se busca ser lo más objetivo posible, se aplica la lógica deductiva, la posición del investigador es neutral al fenómeno estudiado, los antecedentes son cruciales para las etapas del proceso de la investigación, porque se realizó una búsqueda sistemática de la literatura que permitió encontrar variables susceptibles a ser medidas, las hipótesis planteadas fueron antes de ejecutar el estudio y porque los datos recolectados se presentan en forma de números es que son analizados estadísticamente⁶⁰.

Es de **tipo no experimental (observacional)** porque no se ha generado ninguna situación y se han observado situaciones ya existentes, ni se han manipulado de forma deliberada las variables planteadas y solo se han observado los fenómenos para proceder a su análisis⁶⁰.

Es de **tipo transversal** porque los datos fueron recolectados en un momento único, siendo que el objetivo de este estudio es describir variables y analizar su interrelación en un momento dado⁶⁰.

El protocolo de la presente investigación fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) (**anexo 1**) (CONSTANCIA 020-

01-21; código de inscripción: 203812). Se garantizó la confidencialidad de los datos recolectados, los cuales se encuentran codificados imposibilitando el futuro reconocimiento de los participantes de quienes se obtuvo la muestra; de esta forma se cumple con las pautas éticas estipuladas en la Declaración de Helsinki. Siendo que los participantes fueron pacientes menores de edad, se solicitó a los padres la firma del consentimiento informado para su participación, el cual tuvo variaciones en su contenido según el grupo de estudio en el cual se enrolaba al participante (**anexo 2**); y a los participantes se les solicitó la firma del asentimiento informado (**anexo 3**).

4.2. Población de estudio y muestra

En este estudio se formaron 3 grupos de sujetos en base al diagnóstico de asma persistente y asma en remisión clínica:

- **Pacientes con asma en remisión clínica sin tratamiento (AR):** Pacientes entre los 12 a 17 años diagnosticados de asma en la infancia según los criterios de “Global Initiative for Asthma” (GINA)⁶¹; y que por al menos 12 meses no han presentado síntomas asmáticos basados en Asthma Control Test (ACT)^{62,63}, no hayan requerido tratamiento de rescate ni mantenimiento y en los cuales el paciente y el cuidador coinciden en que la enfermedad se encuentra en remisión.
- **Pacientes con asma persistente (AP):** Pacientes entre los 12 a 17 años diagnosticados de asma en la infancia según los criterios de “Global Initiative for Asthma” (GINA)⁶¹; y que aún persisten con síntomas de esta enfermedad, requiriendo en el último año tratamiento de rescate o mantenimiento.

- **Pacientes no asmáticos, no atópicos (NA):** Pacientes entre los 12 a 17 años que no hayan sido diagnosticado de asma durante la infancia ni presenten síntomas sugestivos de enfermedad en la actualidad (tos, sibilancias, sensación de falta de aire) ni sensibilización alérgica.

El tamaño de muestra se obtuvo con el uso del programa estadístico Epidat versión 4.2 (Sergas, Xunta de Galicia, España). Se realizó el cálculo de tamaño muestral comparando la diferencia de medias de los valores de IL-10 de los grupos de asmáticos y controles del estudio de Raeiszadeh Jahromi et al. (9 pg/dL)⁵⁹, considerando una potencia del 80% y un nivel de confianza del 95%, hallando que se requeriría un total de 9 participantes por cada grupo de interés (AR, AP y NA, con un total de 27 participantes). No obstante, se llegaron a reclutar 18 pacientes en el grupo de AP, 15 pacientes en el grupo de AR y 15 pacientes en el grupo de NA.

Los criterios de inclusión para el reclutamiento de los participantes en cada uno de los grupos de estudio fueron:

- **Criterios de inclusión de casos – Grupo AR:**
 - Pacientes entre los 12 a 17 años con diagnóstico de asma de la infancia con o sin tratamiento de mantenimiento o rescate durante ese periodo.
 - Los pacientes deben tener remisión de enfermedad durante un tiempo mayor o igual a 12 meses, caracterizándose por: (i) Ausencia de tos seca nocturna o al despertar, no sibilancias, no presentar tos o disnea al ejercicio; (ii) No haber experimentado

alguna crisis de la enfermedad en el último año; (iii) Sensación de remisión por parte del paciente / cuidador; (iv) No uso de corticoides sistémicos o uso de medicamentos controladores/aliviadores de enfermedad; (v) Resultado de test ACT igual a 25 puntos.

- **Criterios de inclusión de casos – Grupo AP:**

- Pacientes entre los 12 a 17 años con diagnóstico de asma de la infancia con o sin tratamiento de mantenimiento o rescate durante ese periodo.
- Durante los últimos 12 meses el paciente debe persistir con al menos uno de los siguientes criterios: (i) Síntomas de asma (síntomas diurnos como tos seca, sibilantes o disnea; síntomas nocturnos como tos seca, despertar nocturno por falta de aire, cansancio durante el día); (ii) Uso de medicamentos de rescate o de mantenimiento; (iii) Limitación de la actividad física; (iv) Al menos una exacerbación en el último año.

- **Criterios de inclusión de casos – Grupo NA:**

- Pacientes entre los 12 a 17 años no diagnosticados de asma durante la infancia ni presenten síntomas sugestivos de enfermedad en la actualidad (tos seca nocturna o al despertar, sibilancias, sensación de falta de aire o dolor torácico y limitación al ejercicio) ni que hayan utilizado medicamentos controladores/aliviadores de síntomas como corticoides orales e inhalados, inhibidor de leucotrienos, beta-agonistas de acción larga, beta-agonistas de acción corta.
- Pruebas cutáneas de alergia negativas a todos los aeroalérgenos muestreados.

Los criterios de exclusión considerados para el reclutamiento de los participantes en cada uno de los grupos de estudio fueron:

- **Criterios de exclusión de casos – Grupo AR:**

- Pacientes con asma persistente al momento de la evaluación.
- Resultado de ACT menor o igual a 24 puntos.
- Pacientes que hayan recibido inmunoterapia con alérgenos a lo largo de su vida.
- Pacientes con diagnósticos que condicionen inmunosupresión (hematológicos, tumorales o virales) o con tratamiento inmunosupresor (Corticoterapia crónica, micofenolato de mofetilo, metrotexate, azatioprina, etc.) por otras comorbilidades o con algún otro tratamiento inmunorregulador que altere la función del sistema inmunitario.

- **Criterios de exclusión de casos – Grupo AP:**

- Pacientes con control de síntomas y signos de asma durante los últimos 12 meses sin necesidad del uso de medicamentos que controlen la enfermedad en el mismo periodo de tiempo.
- Pacientes que hayan recibido inmunoterapia con alérgenos a lo largo de su vida.
- Pacientes con diagnósticos que condicionen inmunosupresión (hematológicos o tumorales) o con tratamiento inmunosupresor (Corticoterapia crónica, micofenolato de mofetilo, metrotexate, azatioprina, etc.) por otras comorbilidades o con algún otro tratamiento inmunorregulador que altere la función del sistema inmunitario.
- Pacientes con tratamiento con corticoterapia crónica o anticuerpos monoclonales.
- Pacientes con diagnóstico de otras enfermedades autoinmunes concomitantes o

VIH.

- **Criterios de exclusión de casos – Grupo NA:**

- Pacientes con diagnóstico de asma durante la infancia o en la actualidad.
- Pruebas cutáneas con aeroalérgenos positivas a al menos uno de los muestreados.
- Pacientes con diagnósticos que condicionen inmunosupresión (hematológicos, tumorales o virales) o con tratamiento inmunosupresor (Corticoterapia crónica, micofenolato de mofetilo, metrotexate, azatioprina, etc.) por otras comorbilidades o con algún otro tratamiento inmunorregulador que altere la función del sistema inmunitario.
- Pacientes con diagnóstico de alguna otra enfermedad alérgica (alergia alimentaria, dermatitis atópica, rinitis alérgica, hipersensibilidad a medicamentos).

4.3. Procedimientos

Los participantes fueron captados en la consulta particular de la investigadora principal del estudio (Alergolima S.A.C.), la cual se lleva a cabo en el centro médico “Odontomedic” (categorización I-1, código único IPRESS 00010953). Para el reclutamiento de participantes para los grupos AR y AP se revisaron las historias clínicas de pacientes atendidos en este centro médico y se contactó a aquellos con antecedente de asma para invitarlos a participar; además, se invitó a participar a todos los pacientes nuevos que se atendieron entre los meses de enero 2021 a marzo 2021 que cumplían los criterios de inclusión y exclusión de estos grupos. Para el reclutamiento de pacientes en el grupo NA se invitó a participar a los hermanos y familiares de los pacientes que de los grupos AR y AP, y a los pacientes que se

atendieron durante los meses de febrero 2021 y marzo 2021 que cumplían los criterios de inclusión y exclusión de este grupo. El periodo de reclutamiento inició el 01 de febrero del 2021 y concluyó el 15 de marzo del 2021. Se reclutaron 18 participantes en el grupo AP, 15 participantes en el grupo AR y 15 pacientes en el grupo NA.

Posterior a la firma del consentimiento informado por parte del padre/madre/apoderado del participante y del asentimiento informado por parte del participante, se procedieron a realizar los siguientes procedimientos a los participantes: Llenado de ficha de recolección de datos, llenado del Asthma Control Test (ACT) (solo para los participantes de los grupos AP y AR) y Skin Prick Test (SPT). Después de la realización de los procedimientos antes mencionados, los participantes fueron derivados al laboratorio clínico Qhali-Lab, ubicado en el centro médico “Monteprincipe Salud” (categorización I-3, código único IPRESS 00028418) en donde se realizó una toma de muestra de sangre venosa periférica.

4.3.1. Ficha de recolección de datos:

Se elaboró una ficha de recolección de datos (**anexo 4**) que fue utilizada para el registro de los datos clínicos y laboratoriales de los participantes para su análisis posterior. Esta ficha fue llenada por la investigadora principal del estudio quien es médico especialista en alergia e inmunología (CMP 66867, RNE 35826). Durante la entrevista con el participante y su padre/madre/apoderado para el llenado de esta ficha, se corroboró que los participantes cumplieren los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el protocolo antes de proceder a realizar otros procedimientos. Se seleccionó a los participantes en los grupos de estudio establecidos en el protocolo. En

el caso de los pacientes que fueron incluidos en los grupos AP y AR, mediante entrevista y examen físico se confirmó el diagnóstico de asma en la infancia y el control actual de la enfermedad según lo establecido en las guías GINA del 2020⁶¹. En el caso de los pacientes incluidos en el grupo NA, mediante entrevista y examen físico se confirmó que no habían tenido diagnóstico de asma en la infancia ni que tuviesen signos o síntomas sugestivos de la enfermedad en el momento de la evaluación.

4.3.2. Asthma Control Test (ACT):

A los pacientes enrolados en los grupos AR y AP se les solicitó el llenado del ACT en la versión para mayores de 12 años (QualityMetric Incorporated) (**anexo 5**) para evaluar el control del asma en las últimas 4 semanas. Vega et al⁶³ validaron este cuestionario para su uso en idioma español en una muestra de 607 pacientes, en el que se demostró que el puntaje de este instrumento se correlaciona con los cambios clínicos y de la función respiratoria (Volumen espiratorio forzado en el primer segundo(%FEV), flujo espiratorio máximo (%PEF)) de los pacientes ($p<0.01$); y que el puntaje se correlaciona de forma negativa con el número de exacerbaciones ($p<0.001$); además, el incremento del puntaje se asocia a un incremento en el %FEV, el %PEF, la disminución del número de exacerbaciones, la disminución de la intensidad y frecuencia de síntomas, así como la reducción de tratamiento y mejoría en la percepción del control de asma por parte del médico y el paciente ($p<0.01$); determinándose que este instrumento tiene una sensibilidad de 77.8% y especificidad de 80.2% para detectar pacientes verdaderamente no controlados cuando los puntajes de esta son menores o iguales a 19. Este cuestionario ha sido utilizado en otros estudios

de investigación^{64,65} y se encuentra disponible en internet para su uso (<https://www.asthmacontroltest.com/es-mx/welcome/>), por lo que no se solicitó autorización para su uso.

Con respecto a la interpretación de este instrumento, el puntaje mínimo a obtenerse es de 5 puntos (mal control del asma) y el máximo es de 25 puntos (asma completamente controlada), indicando el mayor puntaje mayor control del asma. Un puntaje mayor a 19 es indicativo de un asma bien controlada y puntajes mejores reflejan un mal control de la enfermedad. En el caso de los participantes del grupo AP, el resultado reflejaba el control de la enfermedad en el momento de la entrevista y se registró en la ficha de recolección de datos. En el caso de los participantes del grupo AR, estos como criterio de inclusión debían obtener 25 puntos en esta evaluación; en caso de obtener puntajes menores, eran evaluados e incluidos en el grupo AP.

4.3.3. Skin Prick Test (SPT):

A todos los participantes se les realizó el SPT para determinar la sensibilización a aeroalérgenos siguiendo los lineamientos y medidas de seguridad establecidas para la realización e interpretación de este procedimiento⁶⁶⁻⁶⁸. Los aeroalérgenos evaluados en los participantes fueron seleccionados en base a la prevalencia de sensibilización a aeroalérgenos reportada por estudios observacionales realizados en nuestro país, siendo que:

- García Gomero et al⁶⁹ reportaron que en la población pediátrica de la ciudad de Lima la principal causa de sensibilización son los ácaros del polvo (79.5%, *D. farinae*

65.2%), seguido del cucarachas (42.3%), hongos (17.0%) y epitelios de animales (8.5%).

- Maticorena et al⁷⁰ reportaron que en Lambayeque el 82% de pacientes asmáticos entre los 5 a 15 años se encontraba sensibilizado a *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*.
- Uriarte et al⁷¹ analizaron muestras de polvo recolectadas de colchones de hogares de las ciudades de Chiclayo, Trujillo, Chimbote, Lima, Tacna, Cajamarca, Cusco, Arequipa y Puerto Maldonado con el objetivo de determinar la prevalencia de las diferentes especies de ácaros del polvo en estas áreas geográficas. Se reportó la presencia de ácaros del polvo en el 90% de muestras recolectadas, siendo *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae* los ácaros predominantes en ciudades costeras, seguidos de *Euroglyphus maynei* y *Blomia tropicalis*. Reportaron además que los participantes de este estudio mostraron sensibilización a *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, *Euroglyphus maynei* y *Tyrophagus putrescentiae*.
- Uriarte et al⁷² utilizaron una trampa de esporas tipo Burkard para analizar las fluctuaciones de esporas de hongos y pólenes ambientales en la atmósfera de la ciudad de Lima. Reportaron que las esporas de hongos más frecuentemente encontradas fueron *Cladosporium herbarum* (75.115 %), *Nigrospora spp.* (22.31 %) y *Alternaria alternata* (2.57 %), con mayor frecuencia en verano y otoño. Con respecto a los pólenes, mayor concentración de estos fue detectada en verano e invierno y las especies principalmente detectadas fueron *Poaceae* (22.6 %), *Oleaceae* (20.9 %), *Compositae* (*Artemisia spp.*) (19.38 %), *Urticaceae* (16.45 %),

Betulaceae (Casuarina) (9.03 %), *Myrtaceae* (Eucalipto) (7.21 %), *Betulaceae* (Aliso) (2.19 %), *Chenopodiaceae-Amaranthaceae* (1.88 %), *Asteraceae* (Ambrosia) (0.15 %), y *Polygonaceae (Rumex spp.)* (0.10 %).

- Córdova et al⁷³ estudiaron el perfil de sensibilización a aeroalérgenos en adultos que residían en la ciudad de Lima, reportando que la principal causa de sensibilización eran los ácaros de depósito, siendo el ácaro principal *Blomia Tropicalis* (74.19%), seguido de los ácaros del polvo (*D. farinae* 70.32%), epitelios de animales (Epitelio de perro (20.64%), epitelio de gato (12.25%)) y hongos (*Alternaria alternata* 7.09%). Además, reportaron que la polisensibilización entre ácaros del polvo y de depósito fue elevada.

En base a la bibliografía revisada, los aeroalérgenos testeados en los participantes, y las concentraciones de estos, fueron:

- Ácaros del polvo doméstico: *Dermatophagoides pteronyssinus* (150 HEP/mL), *Dermatophagoides farinae* (150 HEP/mL), *Euroglyphus maynei* (150 µg/mL).
- Ácaros de depósito: *Blomia tropicalis* (150 µg/mL), *Acaro siro* (150 µg/mL), *Chortoglyphus arcuatus* (150 µg/mL), *Tyrophagus putrescentiae* (150 µg/mL), *Lepidoglyphus destructor* (150 µg/mL).
- Hongos de la humedad: *Alternaria alternata* (3 µg/mL), *Aspergillus fumigatus* (25 µg/mL), *Penicillium notatum* (25 µg/mL), *Cladosporium herbarum* (25 µg/mL).
- Epitelios de animales: Gato (50 HEP/mL) y perro (10 µg/mL).

- Cucarachas: *Blatella germanica* (1000 µg/mL), *Periplaneta americana* (1000 µg/mL).
- Pólenes: Gramíneas (50 HEP/mL; *Holcus lanatus*(16.6%), *Dactylis glomerata*(16.6%), *Lolium perenne*(16.6%), *Phleum pratense*(16.6%), *Poa pratensis* (16.6%), *Festuca pratensis*(16.6%)) y malezas (50 HEP/mL; *Artemisia vulgaris*(25%), *Chenopodium album*(25%), *Salsola kali*(25%), *Plantago lanceolata*(25%)).

Los reactivos utilizados fueron producidos por el laboratorio Inmunotek (Alcalá de Henares, Madrid, España). Para asegurar que el participante no haya ingerido algún tipo de medicamento que invalide o distorsione el resultado de la prueba, tales como antihistamínicos o corticoides por vía oral al menos 5 días antes del procedimiento, se utilizó histamina 10 mg/mL (Inmunotek, España) como control positivo y para controlar el dermografismo que puede presentarse en algunos pacientes se utilizó glicerol (Inmunotek, España) como control negativo.

Con respecto a la realización del procedimiento, se procedió a colocar una gota de cada uno de los reactivos seleccionados antes mencionados (18 aeroalérgenos, 01 control positivo, 01 control negativo) en el antebrazo de los participantes y se procedió a realizar una punción en la piel del antebrazo con una lanceta a través de cada uno de los extractos alérgicos. Se esperaron 15 minutos después de la punción para realizar la lectura de resultados, considerándose una reacción positiva si el diámetro mayor de la pápula era mayor o igual a 3 mm, según lo establecido en literatura⁶⁶⁻⁶⁸. Los resultados fueron registrados en la ficha de recolección de datos de cada participante.

Con respecto a los participantes enrolados en el grupo NA, en total 25 pacientes sin antecedente de asma en la infancia o de alguna otra enfermedad alérgica fueron enrolados en este grupo; sin embargo, 10 de los participantes tuvieron un resultado positivo a al menos uno de los aeroalérgenos testeados, por lo que fueron excluidos del estudio, permaneciendo solo 15 participantes enrolados en este grupo.

4.3.4. Toma de muestra de sangre venosa periférica:

Este procedimiento se realizó después de completar todos los procedimientos anteriormente descritos y confirmar que los pacientes cumplieren los criterios de inclusión y exclusión requeridos para participar en este estudio. Se llevó a cabo en el laboratorio clínico Qhali-Lab, ubicado en el centro médico “Monteprincipe Salud” (categorización I-3, código único IPRESS 00028418). A todos los participantes se les tomo una muestra de sangre venosa periférica, la cual fue distribuida de la siguiente manera:

- En un tubo EDTA se recolectaron 3 ml de sangre venosa periférica, los cuales se utilizaron para realizar un hemograma completo con el recuento leucocitario total, para obtener los valores absolutos de los eosinófilos en sangre periférica. El procesamiento de la muestra se realizó el mismo día de su obtención.
- En un tubo con gel separador se recolectaron 5 ml de sangre venosa periférica. Esta muestra se centrifugó dentro de las dos horas después de su obtención a una velocidad de 1000 revoluciones por minuto (r/m) por 15 minutos, lográndose así la separación del suero, el cual fue utilizado para medir la concentración sérica de IL-

10 e IFN- γ . Se realizó el procesamiento de todas las muestras de en conjunto cuando se concluyó el reclutamiento de todos los participantes, por lo que el suero fue almacenado a una temperatura de -70°C hasta su procesamiento. El procesamiento de estas muestras fue realizado en el laboratorio clínico del Hospital Nacional Cayetano Heredia. La técnica laboratorial utilizada para la medición de IL-10 e IFN- γ sérica fue el Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés).

4.4. Hemograma completo:

El procesamiento del hemograma completo de la muestra de sangre venosa periférica de cada participante, obtenida en el tubo EDTA, fue realizado en el laboratorio clínico Qhali-Lab el día de la toma de muestra. Se realizó el recuento automatizado de los leucocitos en sangre venosa periférica mediante el uso del analizador hematológico PKL PPC 1150H de Paramedical SRL (serie 1150H-01198). El valor absoluto de los eosinófilos obtenidos fue registrado en la ficha de recolección de datos de cada participante.

4.5. Medición de IFN- γ sérica:

La medición de los valores séricos del IFN- γ fue realizado con el “Human IFN- γ Immunoassay” de la marca “Beijing Solarbio Science & Technology Co., Ltd”, con el número de referencia SEKH-0046 (de ahora en adelante llamado kit ELISA IFN- γ). El kit de ELISA IFN- γ presenta una sensibilidad analítica para detectar dosis de IFN- γ de al menos 4 pg/mL y un rango de detención de $15.6 - 1000\text{ pg/ml}^{74}$. El procesamiento

de cada muestra y estándar se realizó por triplicado.

La finalidad del kit ELISA IFN- γ es reconocer y cuantificar los valores de IFN- γ en suero; realizándose la captura tipo “sándwich” del IFN- γ mediante su unión a un anticuerpo específico contra IFN- γ humana que se encuentra adherido a la fase sólida de la placa ELISA. La interacción antígeno (IFN- γ) – anticuerpo se demuestra mediante la adición de un segundo anticuerpo anti-IFN- γ biotinilado, el cual reacciona a la incorporación de la enzima Horseradish Peroxidase (HRP) unida a la proteína estreptavidina (SA) y el sustrato cromógeno tetrametilbencidina (TMB), el cual produce la oxidación de la enzima HRP y emite una coloración azulada medible a 450 nm (**figura 1**)⁷⁴.

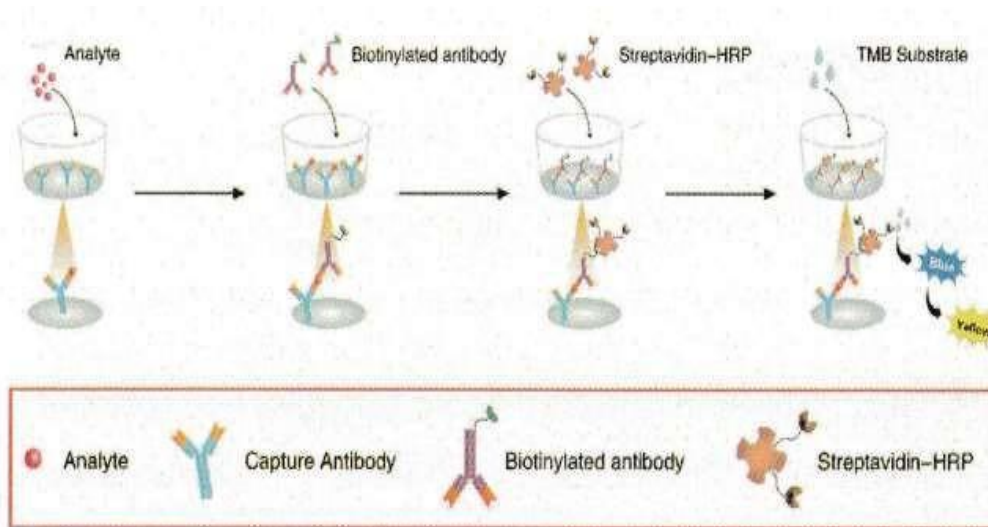


Figura 1. Principio del método de cuantificación del IFN- γ con el kit ELISA IFN- γ
Fuente: Imagen procedente del manual de usuario del kit ELISA IFN- γ ⁷⁴

Para la cuantificación del IFN- γ , según las recomendaciones del fabricante (**figura 2**), se confeccionó una curva de estándar, para la cual se reconstituyó el vial que contenía el estándar liofilizado (IFN- γ humana) a una concentración de 1000

pg/mL, luego mediante dilución seriada de logró obtener los siguientes puntos para la curva estándar:

- Std1: 500 pg/mL
- Std2: 250 pg/mL
- Std3: 125 pg/mL
- Std4: 62.5 pg/mL
- Std5: 31.25 pg/mL
- Std6: 15.62 pg/mL
- Std7: 7.81 pg/mL

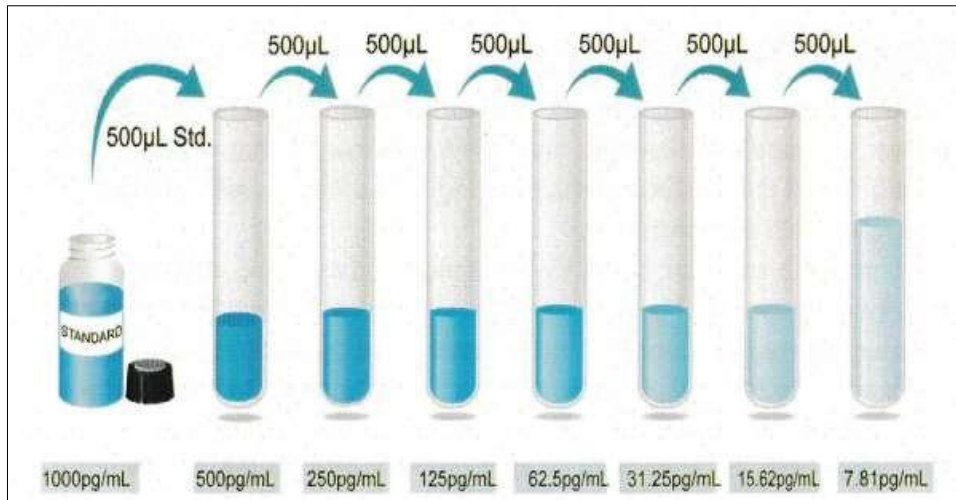


Figura 2. Elaboración de la curva estándar IFN- γ mediante dilución seriada.

Fuente: Imagen procedente del manual de usuario del kit ELISA IFN- γ ⁷⁴

Con respecto a las muestras, a cada una de éstas se le asignó un número del 1 al 48 para el análisis de IFN- γ e IL-10; el número asignado a cada muestra fue independiente del código asignado a cada participante. Se registró en un documento MS Excel con qué código de participante se correlacionaba el número asignado a cada

muestra para el análisis de IFN- γ e IL-10 (**figura 3**).

Código de participante	Número de muestra	Código de participante	Número de muestra
1-0001	42	1-0033	11
1-0002	40	1-0034	12
1-0003	27	1-0035	2
1-0005	38	1-0036	18
1-0006	25	1-0037	20
1-0007	34	1-0038	5
1-0008	47	1-0039	21
1-0009	7	1-0040	6
1-0010	45	1-0041	13
1-0011	48	1-0042	14
1-0012	28	1-0043	1
1-0013	29	1-0044	3
1-0014	30	1-0045	10
1-0016	26	1-0046	22
1-0020	24	1-0047	17
1-0023	31	1-0048	32
1-0025	8	1-0049	4
1-0026	15	1-0050	41
1-0027	23	1-0051	39
1-0028	16	1-0053	44
1-0029	35	1-0054	37
1-0030	33	1-0056	43
1-0031	19	1-0057	46
1-0032	9	1-0058	36

Figura 3. Correlación entre el código de participante y número asignado a cada muestra para el análisis de IFN- γ e IL-10.

4.5.1. Experimentación con el kit ELISA IFN- γ para las muestras de la 1 a la 24

Se utilizó una **primera placa de ELISA** para cuantificar la liberación del IFN- γ a partir de las 24 primeras muestras. Para cada muestra se establecieron 3 columnas de la placa ELISA para poder realizar la medición de la absorbancia por triplicado. Las

últimas 3 columnas de la placa ELISA correspondieron al lugar de medición de la absorbancia para la curva estándar y pozos blanco (Blk) (**figura 4**).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	S1	S1	S1	S9	S9	S9	S17	S17	S17	Std1	Std1	Std1
B	S2	S2	S2	S10	S10	S10	S18	S18	S18	Std2	Std2	Std2
C	S3	S3	S3	S11	S11	S11	S19	S19	S19	Std3	Std3	Std3
D	S4	S4	S4	S12	S12	S12	S20	S20	S20	Std4	Std4	Std4
E	S5	S5	S5	S13	S13	S13	S21	S21	S21	Std5	Std5	Std5
F	S6	S6	S6	S14	S14	S14	S22	S22	S22	Std6	Std6	Std6
G	S7	S7	S7	S15	S15	S15	S23	S23	S23	Std7	Std7	Std7
H	S8	S8	S8	S16	S16	S16	S24	S24	S24	Blk	Blk	Blk

Figura 4. Diseño de la primera placa de ELISA (kit ELISA IFN- γ) de 96 pozos para las muestras 1 a la 24, curva y estándar y Blk, para análisis por triplicado

Se determinó la absorbancia a 450 nm de cada uno de los pozos analizados. Con respecto a los datos obtenidos en los pozos destinados a la curva estándar 2 (Std2), estos datos fueron eliminados debido a la pérdida de correlación con respecto al resultado obtenido y el resto de los resultados obtenidos en los otros puntos de evaluados para la elaboración de la curva estándar. Esta eliminación no anula la curva estándar porque los otros puntos del estándar fortalecen la formación de la curva (**figura 5**).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0.431	0.33	0.524	0.621	0.666	0.49	0.636	0.563	0.571	0.604	0.581	0.489
B	0.142	0.095	0.245	0.190	0.105	0.156	0.566	0.495	0.485	0.252	0.286	0.238
C	0.2	0.169	0.349	0.351	0.291	0.451	0.351	0.34	0.317	0.378	0.416	0.453
D	0.307	0.229	0.39	0.369	0.446	0.438	0.669	0.422	0.386	0.345	0.303	0.387
E	0.356	0.195	0.361	0.675	0.727	0.72	0.183	0.129	0.156	0.18	0.15	0.281
F	0.217	0.148	0.101	0.603	0.635	0.641	0.077	0.086	0.097	0.13	0.167	0.12
G	0.093	0.079	0.077	0.078	0.087	0.08	0.093	0.086	0.26	0.103	0.097	0.089
H	0.16	0.16	0.167	0.125	0.273	0.243	0.1	0.094	0.124	0.07	0.086	0.075

Figura 5. Resultado en crudo de las absorbancias obtenidas a 450 nm de las muestras 1 a 24. Los resultados de Std2, resaltados en amarillo eliminados, fueron eliminados.

Al resultado de la absorbancia de cada uno de los pozos se le restó el promedio de los pozos Blk (0.070), los cuales actúan como “ruido de fondo”, obteniéndose así resultados de absorbancias más reales (**figura 6**).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0.361	0.26	0.454	0.551	0.616	0.42	0.565	0.493	0.501	0.534	0.511	0.439
B	0.072	0.025	0.175	0.129	0.035	0.086	0.486	0.425	0.415	0.182	0.216	0.186
C	0.13	0.099	0.279	0.281	0.221	0.381	0.281	0.27	0.247	0.309	0.346	0.383
D	0.237	0.159	0.32	0.299	0.378	0.368	0.699	0.352	0.318	0.275	0.313	0.297
E	0.286	0.125	0.291	0.606	0.657	0.65	0.113	0.058	0.096	0.11	0.08	0.211
F	0.147	0.078	0.031	0.533	0.545	0.571	0.007	0.016	0.027	0.06	0.097	0.05
G	0.023	0.009	0.007	0.088	0.017	0.01	0.023	0.016	0.19	0.033	0.027	0.019
H	0.09	0.09	0.097	0.056	0.203	0.173	0.03	0.024	0.054			

Figura 6. Resultado de las absorbancias corregidas sin ruido de fondo de las muestras 1 a 24. Los resultados de Std2, resaltados en amarillo eliminados, fueron eliminados.

Finalmente, se promedió el resultado de las absorbancias de cada muestra, obteniéndose así las observancias promedio para cada de ellas (**figura 7**).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A		0.3583			0.6290			0.5197			0.4880	
B		0.0907			0.0833			0.4483			0.1880	
C		0.1693			0.2943			0.2660			0.3460	
D		0.2387			0.3477			0.4230			0.2950	
E		0.2340			0.6373			0.0890			0.1337	
F		0.0853			0.5497			0.0167			0.0690	
G		0.0130			0.0117			0.0763			0.0263	
H		0.0923			0.1437			0.0360				

Figura 7. Promedio de absorbancias de muestras 1 al 24 y promedio de absorbancias de la curva estándar para IFN- γ . Resultado de Std2 resaltado en amarillo eliminado.

Los resultados de absorbancia de cada muestra fueron analizados con el uso del programa GraphPad Prism Versión 5.0 mediante un análisis de regresión de lineal de 4 parámetros (4PL HTRF), según lo indicado en el inserto del kit ELISA IFN- γ ⁷⁴, con el objetivo de lograr una curva con un mejor ajuste a través de los diferentes puntos (**figura 8**).

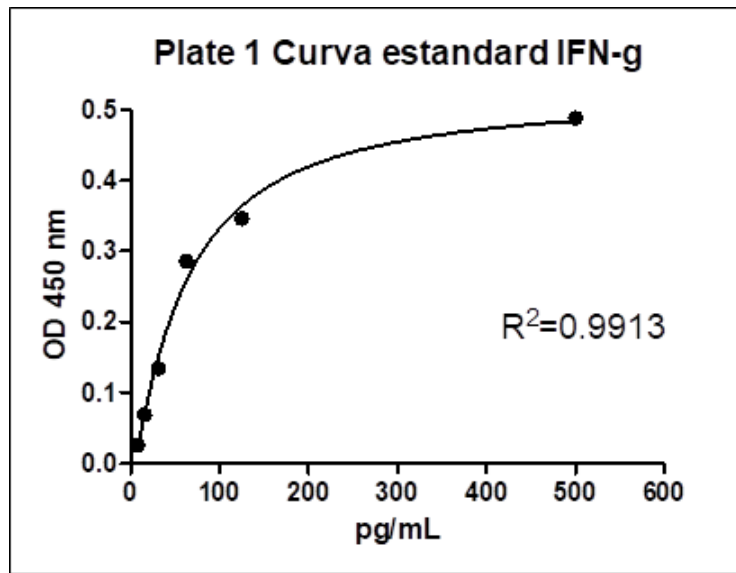


Figura 8. Curva estándar 4PL HTRF utilizada para la obtención del IFN- γ de las muestras 1 a 24.

A partir de la curva estándar se obtuvo los valores finales del IFN- γ en pg/mL, según cada muestra (**figura 9**), los cuales se multiplicaron por 2 dado que el preparado inicial fue con una dilución 1/2 (**figura 10**). Los resultados de las muestras 9, 13,14 y 17 salieron del rango de medición del kit ELISA IFN- γ .

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
A		119.58		Fuera de Rango		Fuera de Rango		Fuera de Rango		pg/mL
B		19.36			17.93			264.80		pg/mL
C		35.49			77.92			65.46		pg/mL
D		55.44			111.34			207.04		pg/mL
E		53.76		Fuera de Rango				19.00		pg/mL
F		18.28		Fuera de Rango				7.00		pg/mL
G		6.36			6.20			16.70		pg/mL
H		19.54			29.80			10.04		pg/mL

Figura 9. Resultados de IFN- γ de las muestras 1 a 24, obtenidos luego de la extrapolación de los valores de absorbancia con la curva estándar obtenido mediante análisis de regresión de 4 parámetros

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
A		239.17			Fuera de Rango			Fuera de Rango		pg/mL
B		38.71			35.85			529.60		pg/mL
C		70.97			155.84			130.92		pg/mL
D		110.88			222.68			414.08		pg/mL
E		107.52			Fuera de Rango			37.99		pg/mL
F		36.56			Fuera de Rango			13.99		pg/mL
G		12.71			12.39			33.40		pg/mL
H		39.07			59.60			20.08		pg/mL

Figura 10. Resultados finales de IFN- γ de las muestras 1 a 24 luego de multiplicar por 2 (factor de dilución de la muestra en el ensayo del kit ELISA IFN- γ).

4.5.2. Experimentación con el kit ELISA IFN- γ para las muestras de la 25 a la 48

Se utilizó una **segunda placa de ELISA** para cuantificar la liberación del IFN- γ a partir de las muestras 25 a 48. Para cada muestra se establecieron 3 columnas de la placa ELISA para poder realizar la medición de la absorbancia por triplicado. Las últimas 3 columnas de la placa ELISA correspondieron al lugar de medición de la absorbancia para la curva estándar y pozos blanco (Blk) (**figura 11**).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	S25	S25	S25	S33	S33	S33	S41	S41	S41	Std1	Std1	Std1
B	S26	S26	S26	S34	S34	S34	S42	S42	S42	Std2	Std2	Std2
C	S27	S27	S27	S35	S35	S35	S43	S43	S43	Std3	Std3	Std3
D	S28	S28	S28	S36	S36	S36	S44	S44	S44	Std4	Std4	Std4
E	S29	S29	S29	S37	S37	S37	S45	S45	S45	Std5	Std5	Std5
F	S30	S30	S30	S38	S38	S38	S46	S46	S46	Std6	Std6	Std6
G	S31	S31	S31	S39	S39	S39	S47	S47	S47	Std7	Std7	Std7
H	S32	S32	S32	S40	S40	S40	S48	S48	S48	Blk	Blk	Blk

Figura 11. Diseño de la segunda placa de ELISA (kit ELISA IFN- γ) de 96 pozos para las muestras 25 a 48, curva y estándar y Blk, para análisis por triplicado.

Se determinó la absorbancia a 450 nm de cada uno de los pozos analizados (**figura 12**).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0.06	0.075	0.071	0.493	0.498	0.445	0.266	0.201	0.050	0.191	0.414	0.409
B	0.104	0.068	0.073	0.07	0.089	0.094	0.168	0.062	0.089	0.055	0.37	0.253
C	0.136	0.091	0.262	0.274	0.118	0.096	0.121	0.227	0.116	0.308	0.285	0.191
D	0.261	0.083	0.063	0.297	0.424	0.311	0.141	0.089	0.07	0.132	0.143	0.145
E	0.308	0.387	0.303	0.151	0.145	0.148	0.093	0.084	0.085	0.107	0.107	0.104
F	0.322	0.133	0.074	0.069	0.068	0.068	0.015	0.055	0.02	0.087	0.089	0.091
G	0.292	0.304	0.29	0.072	0.074	0.073	0.078	0.077	0.08	0.082	0.085	0.084
H	0.073	0.08	0.074	0.09	0.197	0.074	0.306	0.303	0.392	0.067	0.071	0.075

Figura 12. Resultado en crudo de las absorbancias obtenidas a 450 nm de las muestras 24 a 48.

Al resultado de la absorbancia de cada uno de los pozos se le restó el promedio de los pozos Blk (0.071), los cuales actúan como “ruido de fondo”, obteniéndose así resultados de absorbancias más reales (**figura 13**). Sin embargo, después de restar el promedio de la absorbancia de los pozos Blk a cada uno de los otros resultados se procedió a eliminar uno de los resultados obtenidos de la curva Std3 con el objetivo de mejorar el coeficiente de correlación lineal (R2) de la curva estándar.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0.009	0.004	0	0.422	0.427	0.375	0.195	0.13	-0.002	0.326	0.343	0.338
B	0.033	-0.003	0.002	-0.001	0.018	0.023	0.034	0.021	0.018	0.184	0.199	0.182
C	0.068	0.02	0.191	0.203	0.047	0.025	0.05	0.156	0.045	0.135	Eliminado	0.12
D	0.19	0.012	0.012	0.226	0.353	0.34	0.07	0.018	-0.001	0.051	0.072	0.074
E	0.237	0.236	0.232	0.08	0.074	0.077	0.012	0.013	0.014	0.036	0.036	0.033
F	0.251	0.062	0.005	-0.002	-0.003	-0.003	0.044	0.784	0.849	0.016	0.018	0.02
G	0.221	0.233	0.219	0.001	0.003	0.002	0.007	0.006	0.009	0.011	0.014	0.013
H	0.002	0.009	0.003	0.019	0.126	0.003	0.235	0.322	0.321			

Figura 13. Resultado de las absorbancias corregidas sin ruido de fondo de las muestras 24 a 48.

Finalmente, se promedió el resultado de las absorbancias de cada muestra, obteniéndose así las observancias promedio para cada de ellas (**figura 14**).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A		0.0043			0.4080			0.1077			0.3357	
B		0.0107			0.0133			0.0243			0.1917	
C		0.0930			0.0917			0.0637			0.1275	
D		0.0713			0.2736			0.0290			0.0690	
E		0.2350			0.0770			0.0130			0.0350	
F		0.1060			-0.0027			0.8257			0.0180	
G		0.2243			0.0020			0.0073			0.0127	
H		0.0047			0.0493			0.2027				

Figura 14. Promedio de absorbancias de muestras 25 a 48 y promedio de absorbancias de la curva estándar para IFN- γ

Los resultados de absorbancia de cada muestra fueron analizados con el uso del programa GraphPad Prism Versión 5.0 mediante un análisis de regresión de lineal de 4 parámetros (4PL HTRF), según lo indicado en el inserto del kit ELISA IFN- γ ⁷⁴, con

el objetivo de lograr una curva con un mejor ajuste a través de los diferentes puntos (figura 15).

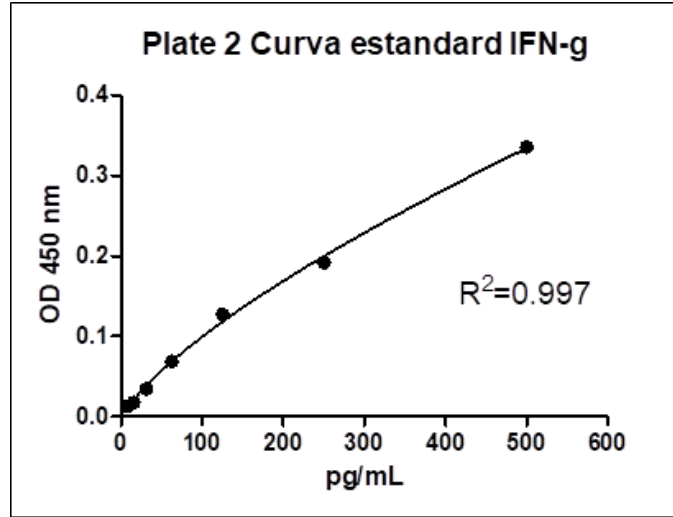


Figura 15. Curva estándar 4PL HTRF utilizada para la obtención del IFN- γ de las muestras 25 a 48

A partir de la curva estándar se obtuvo los valores finales del IFN- γ en pg/mL, según cada muestra (figura 16), los cuales se multiplicaron por 2 dado que el preparado inicial fue con una dilución 1/2 (figura 17). El resultado de la muestra 46 salió del rango de medición del kit ELISA IFN- γ .

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
A		4.30			655.30			111.20		pg/mL
B		8.53			9.88			18.13		pg/mL
C		91.66			90.40			80.46		pg/mL
D		65.01			380.42			22.30		pg/mL
E		310.97			72.03			9.88		pg/mL
F		108.54			0.00			Fuera de Rango		pg/mL
G		291.61			3.25			6.02		pg/mL
H		4.86			41.11			4.18		pg/mL

Figura 16. Resultados de IFN- γ de las muestras 25 a 48, obtenidos luego de la extrapolación de los valores de absorbancia con la curva estándar obtenido mediante análisis de regresión de 4 parámetros.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
A		8.61			1310.61			222.40		pg/mL
B		17.07			19.75			36.26		pg/mL
C		183.33			180.80			160.91		pg/mL
D		130.02			760.84			44.61		pg/mL
E		621.94			144.05			19.75		pg/mL
F		217.07			0.00			Fuera de Rango		pg/mL
G		583.21			6.51			12.04		pg/mL
H		9.71			82.22			836.96		pg/mL

Figura 17 Resultados finales de IFN- γ de las muestras 25 a 48 luego de multiplicar por 2 (factor de dilución de la muestra en el ensayo de ELISA).

4.6. Medición de IL-10 sérica:

La medición de los valores séricos del IL-10 fue realizado con el “Human Interleukin 10, IL-10 ELISA KIT” de la marca “Sunlong Biotech Co, Ltd”, con el número de referencia SL0967Hu (de ahora en adelante llamado kit ELISA IL-10). El kit de ELISA IL-10 presenta una sensibilidad analítica para detectar dosis de IL-10 de al menos 0.3 pg/mL y un rango de detención de 1.2 – 100 pg/ml⁷⁵. El procesamiento de cada muestra y estándar se realizó por triplicado.

La finalidad del kit ELISA IL-10 es reconocer y cuantificar los valores de IL-10 en suero; realizándose la captura tipo “sándwich” del IL-10 mediante su unión a un anticuerpo específico contra IL-10 humana que se encuentra adherido a la fase sólida de la placa ELISA. La interacción antígeno (IL-10) – anticuerpo se demuestra mediante la adición de un segundo anticuerpo anti- IL-10 biotinilado, el cual reacciona a la incorporación de la enzima Horseradish Peroxidase (HRP) unida a la proteína estreptavidina (SA) y el sustrato cromógeno tetrametilbencidina (TMB), el cual produce la oxidación de la enzima HRP y emite una coloración azulada medible a 450 nm⁷⁵, igual al descrito para el kit ELISA IFN- γ (**figura 1**)⁷⁴.

Para la cuantificación del IL-10, según las recomendaciones del fabricante (**figura**

18), se confeccionó una curva de estándar, para la cual se reconstituyó el vial que contenía el estándar liofilizado (IL-10 humana) a una concentración de 135 pg/mL, luego mediante dilución seriada se logró obtener los siguientes puntos para la curva estándar:

- Std1: 90 pg/mL
- Std2: 60 pg/mL
- Std3: 30 pg/mL
- Std4: 15 pg/mL
- Std5: 7.5 pg/mL
- Std6: 3.75 pg/mL
- Std7: 0 pg/mL

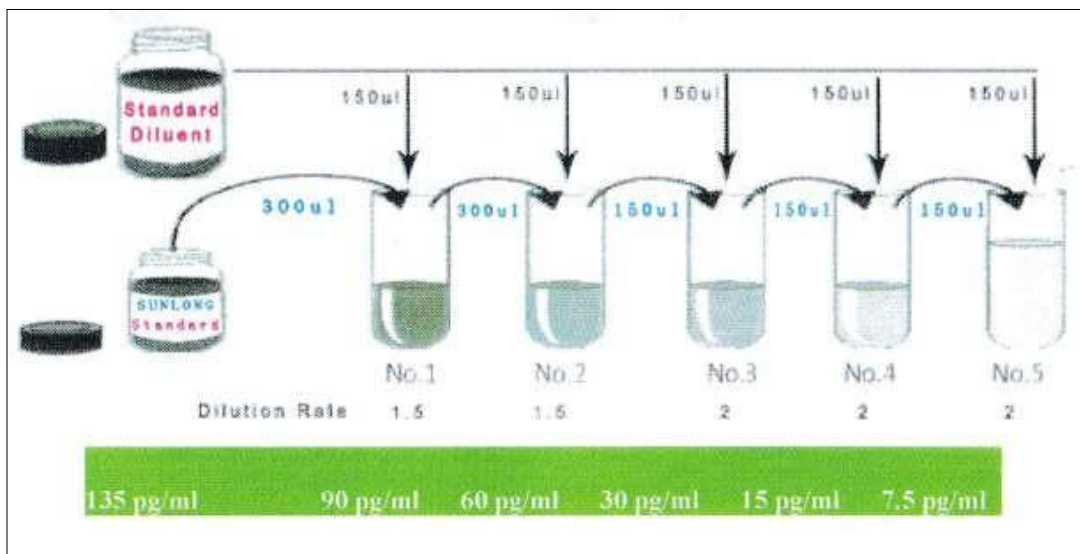


Figura 18. Elaboración de la curva estándar IL-10 mediante dilución seriada.

Fuente: Imagen procedente del manual de usuario del kit ELISA IL-10⁷⁵

Con respecto a las muestras, a cada una de estas se le asignó un número del 1 al 48 para el análisis de IFN- γ e IL-10; el número asignado a cada muestra fue independiente del código asignado a cada participante. Se registró en un documento MS Excel con qué código de participante se correlacionaba el número asignado a cada muestra para el análisis de IFN- γ e IL-10 (**figura 3**).

4.6.1. Experimentación con el kit ELISA IL-10 para las muestras 1 a la 24

Se utilizó una **primera placa de ELISA** para cuantificar la liberación del IL-10 a partir de las muestras 1 a 24 (en los pozos A4, A5 y A6 se realizó el procesamiento de la muestra 25 en lugar de la 9). Para cada muestra se establecieron 3 columnas de la placa ELISA para poder realizar la medición de la absorbancia por triplicado. Las últimas 3 columnas de la placa ELISA correspondieron al lugar de medición de la absorbancia para la curva estándar y pozos blanco (Blk) (**figura 19**).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	S1	S1	S1	S25	S25	S25	S17	S17	S17	S101	S101	S101
B	S2	S2	S2	S10	S10	S10	S18	S18	S18	S102	S102	S102
C	S3	S3	S3	S11	S11	S11	S19	S19	S19	S103	S103	S103
D	S4	S4	S4	S12	S12	S12	S20	S20	S20	S104	S104	S104
E	S5	S5	S5	S13	S13	S13	S21	S21	S21	S105	S105	S105
F	S6	S6	S6	S14	S14	S14	S22	S22	S22	S106	S106	S106
G	S7	S7	S7	S15	S15	S15	S23	S23	S23	S107	S107	S107
H	S8	S8	S8	S16	S16	S16	S24	S24	S24	Blk	Blk	Blk

Figura 19. Diseño de la primera placa de ELISA (kit ELISA IL-10) de 96 pozos para las muestras 1 a la 24, curva y estándar y Blk, para análisis por triplicado.

Se determinó la absorbancia a 450 nm de cada uno de los pozos analizados (**figura 20**).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0.561	0.664	0.6	0.696	0.725	0.689	0.622	0.668	0.606	1.045	1.441	1.738
B	0.375	0.395	0.38	0.461	0.393	0.419	0.454	0.292	0.354	1.197	1.165	1.093
C	0.459	0.404	0.368	0.377	0.432	0.368	0.368	0.444	0.399	0.689	0.675	0.663
D	0.425	0.526	0.363	0.493	0.352	0.38	0.537	0.589	0.486	0.479	0.515	0.553
E	0.457	0.413	0.386	0.449	0.415	0.324	0.32	0.304	0.325	0.337	0.507	0.286
F	0.62	0.611	0.458	1.745	1.663	1.668	0.293	0.264	0.268	0.299	0.298	0.269
G	0.426	0.513	0.388	0.516	0.419	0.43	0.329	0.352	0.334	0.075	0.084	0.083
H	0.385	0.367	0.419	0.452	0.322	0.353	0.339	0.337	0.311	0.083	0.076	0.075

Figura 20. Resultado en crudo de las absorbancias obtenidas a 450 nm de las muestras 1 a 24.

Al resultado de la absorbancia de cada uno de los pozos se le restó el promedio de los pozos Blk (0.078), los cuales actúan como “ruido de fondo”, obteniéndose así resultados de absorbancias más reales (**figura 21**).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0.5023	0.5863	0.6213	0.6173	0.6463	0.6103	0.5433	0.5893	0.5273	1.5663	1.3623	1.6593
B	0.2963	0.3163	0.3013	0.3823	0.3043	0.3403	0.3753	0.2133	0.2753	1.1163	1.1063	0.9743
C	0.3803	0.3263	0.2893	0.2983	0.3533	0.2893	0.2893	0.3653	0.3203	0.6103	0.7973	0.8043
D	0.3463	0.4473	0.2843	0.4143	0.2733	0.3013	0.4683	0.5103	0.4073	0.4003	0.4363	0.4743
E	0.3763	0.3343	0.3073	0.3703	0.3363	0.2453	0.2413	0.2253	0.2463	0.2563	0.4283	0.1863
F	0.4413	0.4323	0.3793	1.6663	1.5843	1.6093	0.2143	0.1853	0.1893	0.2203	0.1793	0.1803
G	0.3473	0.4343	0.3093	0.4373	0.3403	0.3513	0.2503	0.2733	0.2553	-0.0037	0.0083	0.0043
H	0.3063	0.2883	0.3403	0.3733	0.2433	0.2743	0.2603	0.2583	0.2323			

Figura 21. Resultado de absorbancias corregidas sin ruido de fondo de las muestras 1 a 24.

Finalmente, se promedió el resultado de las absorbancias de cada muestra, obteniéndose así las observancias promedio para cada de ellas (**figura 22**).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A		0.5363			0.6246			0.5533			1.5293	
B		0.3046			0.3423			0.2880			1.0663	
C		0.3316			0.3136			0.3250			0.6706	
D		0.3593			0.3296			0.4586			0.4370	
E		0.3400			0.3173			0.2376			0.2910	
F		0.4176			1.6290			0.1983			0.1933	
G		0.3636			0.3763			0.2596			-0.0020	
H		0.3116			0.2970			0.2503				

Figura 22. Promedio de absorbancias de muestras del 1 al 24 y promedio de absorbancias de la curva estándar para IL-10.

Los resultados de absorbancia de cada muestra fueron analizados con el uso del programa GraphPad Prism Versión 5.0 mediante un análisis de regresión de lineal de 4 parámetros (4PL HTRF), según lo especificado en el inserto del kit ELISA IL-10⁷⁵, con el objetivo de lograr una curva (**figura 23**) con un mejor ajuste a través de los diferentes puntos.

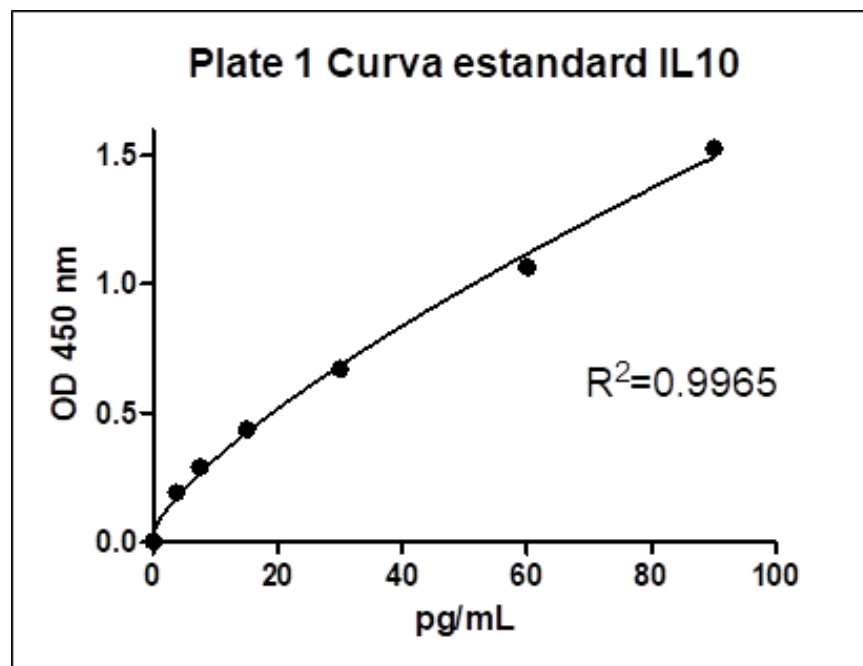


Figura 23. Curva estándar 4PL HTRF utilizada para la obtención del IL-10 de las muestras 1 a 24.

A partir de la curva estándar se obtuvo los valores finales del IL-10 en pg/mL, según cada muestra (**figura 24**), los cuales se multiplicaron por 5 dado que el preparado inicial fue con una dilución 1/5 (**figura 25**).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
A		21.10			16.33			22.08		pg/mL
B		9.19			10.91			8.42		pg/mL
C		10.44			9.60			10.11		pg/mL
D		11.73			10.34			16.85		pg/mL
E		18.82			9.74			6.28		pg/mL
F		14.69			100.76			4.61		pg/mL
G		11.97			12.57			7.20		pg/mL
H		9.51			8.82			6.78		pg/mL

Figura 24. Resultados de IL-10 de las muestras 1 a 24 obtenidos luego de la extrapolación de los valores de absorbancia con la curva estándar obtenido mediante análisis de regresión de 4 parámetros

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
A		105.52			131.63			110.39		pg/mL
B		45.93			54.56			42.11		pg/mL
C		52.19			47.99			50.55		pg/mL
D		58.65			51.72			84.24		pg/mL
E		54.08			48.69			31.40		pg/mL
F		73.45			503.82			23.10		pg/mL
G		59.87			62.82			36.01		pg/mL
H		47.53			44.12			33.89		pg/mL

Figura 25. Resultados finales de IL-10 de las muestras 1 a 24 luego de multiplicar por 5 (factor de dilución de la muestra en el ensayo del kit ELISA IL-10).

4.6.2. Experimentación con el kit ELISA IL-10 para las muestras 25 a 48

Se utilizó una **segunda placa de ELISA** para cuantificar la liberación del IL-10 a partir de las muestras 25 a 48 (en las secciones A1, A2 y A3 se realizó el procesamiento de la muestra 9 en lugar de la 25). Para cada muestra se establecieron 3 columnas de la placa ELISA para poder realizar la medición de la absorbancia por triplicado. Las últimas 3 columnas de la placa ELISA correspondieron al lugar de medición de la absorbancia para la curva estándar y pozos blanco (Blk) (**figura 26**).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	S9	S9	S9	S33	S33	S33	S41	S41	S41	Std1	Std1	Std1
B	S26	S26	S26	S34	S34	S34	S42	S42	S42	Std2	Std2	Std2
C	S27	S27	S27	S35	S35	S35	S43	S43	S43	Std3	Std3	Std3
D	S28	S28	S28	S36	S36	S36	S44	S44	S44	Std4	Std4	Std4
E	S29	S29	S29	S37	S37	S37	S45	S45	S45	Std5	Std5	Std5
F	S30	S30	S30	S38	S38	S38	S46	S46	S46	Std6	Std6	Std6
G	S31	S31	S31	S39	S39	S39	S47	S47	S47	Std7	Std7	Std7
H	S32	S32	S32	S40	S40	S40	S48	S48	S48	Blk	Blk	Blk

Figura 26. Diseño de la primera placa de ELISA (kit ELISA IL-10) de 96 pozos para las muestras 25 a 48, curva y estándar y Blk, para análisis por triplicado.

Se determinó la absorbancia a 450 nm de cada uno de los pozos analizados (figura 27).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0.125	0.154	0.165	0.183	0.154	0.14	0.198	0.183	0.163	1.079	1.088	1.233
B	0.143	0.157	0.186	0.185	0.177	0.187	0.43	0.44	0.391	0.679	0.56	0.615
C	0.138	0.148	0.229	0.312	0.34	0.34	0.222	0.296	0.259	0.319	0.313	0.346
D	0.149	0.177	0.153	2.471	2.496	2.452	0.202	0.215	0.171	0.205	0.183	0.213
E	0.162	0.17	0.21	0.195	0.234	0.218	0.23	0.234	0.248	0.198	0.122	0.144
F	2.415	2.272	2.093	0.221	0.213	0.171	0.438	0.505	0.477	0.13	0.114	0.108
G	0.171	0.186	0.256	0.22	0.272	0.313	0.27	0.329	0.254	0.389	0.689	0.684
H	0.308	0.294	0.282	0.192	0.218	0.238	0.251	0.225	0.248	0.064	0.087	0.067

Figura 27. Resultado en crudo de las absorbancias obtenidas a 450 nm de las muestras 25 a 48.

Al resultado de la absorbancia de cada uno de los pozos se le restó el promedio de los pozos Blk (0.066), los cuales actúan como “ruido de fondo”, obteniéndose así resultados de absorbancias más reales (figura 28).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0.059	0.088	0.099	0.097	0.088	0.074	0.132	0.117	0.097	1.013	1.022	1.167
B	0.077	0.091	0.12	0.099	0.111	0.121	0.364	0.374	0.325	0.613	0.594	0.55
C	0.072	0.08	0.163	0.246	0.274	0.274	0.156	0.23	0.193	0.253	0.247	0.279
D	0.083	0.111	0.087	2.405	2.43	2.385	0.136	0.149	0.105	0.139	0.117	0.147
E	0.096	0.104	0.144	0.129	0.168	0.15	0.154	0.188	0.182	0.12	0.058	0.079
F	2.348	2.206	2.027	0.155	0.147	0.105	0.372	0.44	0.411	0.054	0.048	0.042
G	0.105	0.12	0.19	0.154	0.206	0.247	0.294	0.283	0.188	0.093	0.093	-0.002
H	0.243	0.228	0.196	0.126	0.182	0.17	0.185	0.159	0.182			

Figura 28. Resultado de las absorbancias corregidas sin ruido de fondo de las muestras 25 a 48.

Finalmente, se promedió el resultado de las absorbancias de cada muestra, obteniéndose así las absorbancias promedio para cada de ellas (figura 29).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A		0.0820			0.0863			0.1153			1.0573	
B		0.0960			0.1103			0.3543			0.5857	
C		0.1050			0.2647			0.1930			0.2597	
D		0.0937			2.4070			0.1300			0.1343	
E		0.1147			0.1490			0.1713			0.0847	
F		2.1940			0.1367			0.4077			0.0513	
G		0.1383			0.2023			0.2183			0.0913	
H		0.2223			0.1493			0.1753				

Figura 29. Promedio de absorbancias de muestras 25 a 48 y promedio de absorbancias de la curva estándar para IL-10.

Los resultados de absorbancia de cada muestra fueron analizados con el uso del programa GraphPad Prism Versión 5.0 mediante un análisis de regresión de lineal de 4 parámetros (4PL HTRF), según lo especificado en el inserto del kit ELISA IL-10⁷⁵, con el objetivo de lograr una curva (**figura 30**) con un mejor ajuste a través de los diferentes puntos.

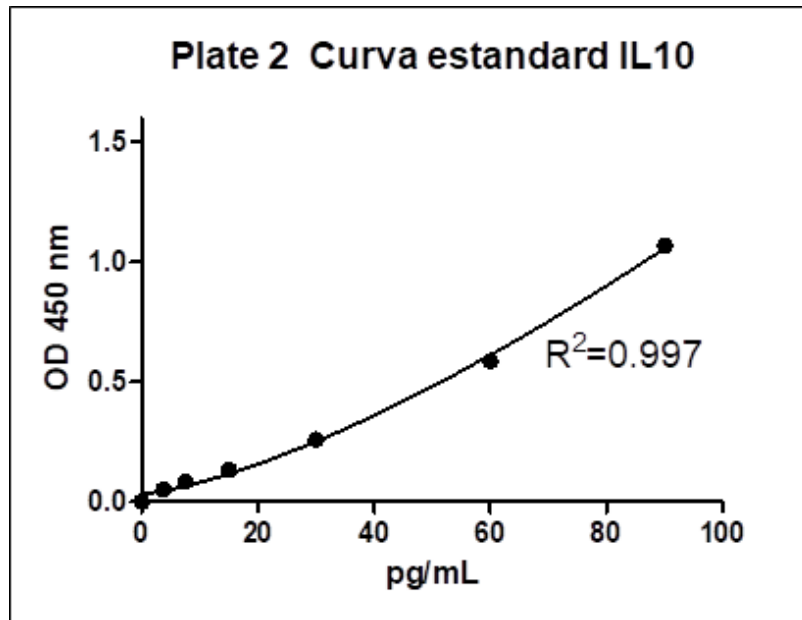


Figura 30. Curva estándar 4PL HTRF utilizada para la obtención del IL-10 de las muestras 25 a 48

A partir de la curva estándar se obtuvo los valores finales del IL-10 en pg/mL, según cada muestra (**figura 31**), los cuales se multiplicaron por 5 dado que el preparado inicial fue con una dilución 1/5 (**figura 32**).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
A		10.12			10.78			14.82		pg/mL
B		12.19			14.16			39.47		pg/mL
C		13.44			31.24			23.96		pg/mL
D		11.86			Fuera de Rango			16.70		pg/mL
E		14.74			19.01			21.58		pg/mL
F		Fuera de Rango			17.40			44.04		pg/mL
G		17.72			24.95			26.62		pg/mL
H		27.03			19.04			22.02		pg/mL

Figura 31. Resultados de IL-10 de las muestras 25 a 48, obtenidos luego de la extrapolación de los valores de absorbancia con la curva estándar obtenido mediante análisis de regresión de 4 parámetros

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
A		50.62			53.88			74.09		pg/mL
B		60.94			70.78			197.33		pg/mL
C		67.20			156.22			119.80		pg/mL
D		59.30			Fuera de Rango			83.49		pg/mL
E		73.70			95.03			107.88		pg/mL
F		Fuera de Rango			87.01			220.20		pg/mL
G		88.60			124.76			133.11		pg/mL
H		135.17			95.20			110.11		pg/mL

Figura 32. Resultados finales de IL-10 de las muestras 25 a 48 luego de multiplicar por 5 (factor de dilución de la muestra en el ensayo del kit ELISA IL-10).

4.7. Elaboración de base de datos:

La información recolectada en la “Ficha de recolección de datos” de las variables a analizarse fue ingresada de forma codificada a una base de datos elaborada en el programa MS Excel. En esta base de datos no se ingresó información que permitiese la identificación de los participantes y en su lugar se registró el código asignado a cada participante. En esta base de datos además se registraron los valores séricos de IFN- γ e IL-10 obtenidos. Con respecto a los resultados de los valores séricos de IFN- γ e IL-10 que salieron de rango, estos datos fueron manejados mediante métodos de imputación simple como el uso de la mediana como se explica en la sección 4.8 Análisis estadístico.

4.8. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se hizo uso del software STATA 17.0 (Serial number: 401709310706) y R (V.4.1.2) mediante su entorno de desarrollo R Studio. Este último se realizó para situaciones puntuales que se detalla más adelante.

Los datos faltantes fueron manejados mediante métodos de imputación simple como el uso de la mediana. Las variables imputadas fueron IL-10 e IFN- γ , en quienes se imputó 2 y 5 datos faltantes, respectivamente, debido a que los niveles séricos salieron por fuera del rango de detección establecidos en sus kits respectivos.

El **análisis descriptivo** consistió en el cálculo de frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas. Estas fueron sexo (femenino, masculino), atopía (no sensibilizado, monosensibilizado, polisensibilizado), otras alergias (no, sí) y condiciones de estudio (no asmático (NA), asma en remisión (AR), asma persistente (AP)). También se cuantificó las frecuencias de atopía y otras alergias según cada una de las categorías de condiciones de estudio. La variable numérica edad fue descrita con el uso de media y desviación estándar, esto debido a que, en la evaluación de la distribución de sus datos con el uso de histograma, se observó una distribución simétrica.

Para el **análisis bivariado**, se cuantificó la cantidad de IFN- γ , IL-10, ratio IL-10/IFN- γ y eosinófilos. Este análisis se realizó de las siguientes formas:

- Análisis principal: Según cada una de las categorías de condiciones de estudio. Los contrastes de hipótesis se realizaron con las pruebas Fwt (Welch's heteroscedastic F test with trimmed means and Winsorized variances) y Kruskal-Wallis, de acuerdo

con lo siguiente:

- IL-10 vs. condiciones de estudio presentaron no normalidad y heterocedasticidad; por lo tanto, se compararon con el uso de la prueba Fwt, la cual fue calculada en R por medio de la librería onewaytests.
- IFN- γ vs. condiciones de estudio presentaron no normalidad y heterocedasticidad; por lo tanto, se compararon con el uso de la prueba Fwt, la cual fue calculada en R por medio de la librería onewaytests.
- Ratio IL-10/ IFN- γ vs. condiciones de estudio presentaron no normalidad y heterocedasticidad; por lo tanto, se compararon con el uso de la prueba Fwt, la cual fue calculada en R por medio de la librería onewaytests.
- Eosinófilos vs. condiciones de estudio presentaron no normalidad y homocedasticidad; por lo tanto, se compararon con el uso de la prueba Kruskall-Wallis. Para encontrar cuál de los grupos es diferente se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney.
- Subanálisis 1: Según cada una de categorías de las condiciones de estudio solamente considerando a los pacientes con antecedente de asma alérgica para su análisis, excluyendo a los participantes no sensibilizados de los grupos AR y AP, siendo 1 y 4 los pacientes excluidos respectivamente de cada uno de estos grupos. Para este subanálisis no se excluyó ningún participante del grupo NA, el cual permaneció como grupo control. Para los contrastes de hipótesis se utilizaron las mismas pruebas estadísticas que se utilizaron para el análisis principal debido a que las características antes descritas de estas poblaciones se mantuvieron a pesar de la exclusión de participantes no sensibilizados.

- Subanálisis 2: Según la presencia de asma (asmático vs. no asmático), la cual se analizó con el uso de la prueba U de Mann-Whitney.

Además, para el análisis bivariado (principal, subanálisis 1 y subanálisis 2) se procedió a realizar la transformación logarítmica de los datos de las variables eosinófilos, IL-10, IFN- γ y ratio IL-10/ IFN- γ utilizando el comando “log” de STATA; producto de esta transformación, se logró la normalización de los datos de estas variables y se procedió a calcular los valores p de cada una de ellas según las condiciones de estudio, utilizando la prueba de ANOVA para el análisis principal y el subanálisis 1, y la prueba de T de Student para el subanálisis 2.

Para el **análisis multivariado**, se realizó un modelo de regresión lineal y se consideró como variable dependiente al conteo de eosinófilos y como variable independiente a las condiciones de estudio. Las variables IL-10 e IFN- γ fueron consideradas con variables de ajuste. Los resultados fueron presentados a través de coeficientes beta, valores p e intervalos de confianza al 95 %.

5. RESULTADOS

5.1. Datos sociodemográficos de los pacientes enrolados

Se enrolaron 48 participantes voluntarios, 15 en el grupo NA, 15 en el grupo AR y 18 en el grupo AP; el 58% de ellos fue del sexo femenino; la mediana de edad fue de 14.5 años (rango entre 12 a 18); el 58% de ellos tuvo el diagnóstico de otras enfermedades alérgicas como rinitis alérgica, dermatitis atópica o alergia alimentaria; y el 43% de ellos se encontraba polisensibilizado a aeroalérgenos. Estos datos se detallan en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Características sociodemográficas de los participantes enrolados

	N	%
Sexo		
Femenino	28	58.33
Masculino	20	41.67
Edad*	14.52	1.69
Sensibilización a aeroalérgenos		
No sensibilizado	20	41.67
Monosensibilizado	7	14.58
Polisensibilizado	21	43.75
Otras alergias		
No	20	41.67
Sí	28	58.33
Condiciones de estudio		
No asmático	15	31.25
Asma en remisión	15	31.25
Asma persistente	18	37.50

* Media y desviación estándar

5.2. Antecedentes de enfermedades alérgicas y perfil de sensibilización a aeroalérgenos según condición de estudio

Con respecto a los pacientes enrolados en el grupo NA (15), cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión establecidos en este estudio, ninguno de ellos tuvo antecedente de otra enfermedad alérgica o estuvo sensibilizado a alguno de los aeroalérgenos testeados. En el caso de los pacientes enrolados en el grupo AR (15), el 66.67% de ellos se encontraba polisensibilizado a aeroalérgenos y el 93.33% tenía antecedente de sufrir de otra enfermedad alérgica, siendo esta principalmente rinitis alérgica (86%). Con respecto a los pacientes enrolados en el grupo AP (18), el 61.11% de ellos se encontraba polisensibilizado a aeroalérgenos y el 77.78% de ellos tenía antecedente de sufrir de otras enfermedades alérgicas, principalmente rinitis alérgica (83%). Se resalta además que el 6.67% de pacientes del grupo AR y el 22.22% de pacientes del grupo AP no se encontraba sensibilizado a ningún aeroalérgeno ni tenía antecedente de sufrir de alguna enfermedad alérgica. Estos datos se muestran en la

Tabla 3.

Tabla 3. Antecedentes de enfermedades alérgicas y perfil de sensibilización a aeroalérgenos, según condición de estudio

Sensibilización a aeroalérgenos	Condiciones de estudio		
	No asmático n (%)	Asma en remisión n (%)	Asma persistente n (%)
No sensibilizado	15 (100.0)	1 (6.67)	4 (22.22)
Monosensibilizado	0 (0.0)	4 (26.67)	3 (16.67)
Polisensibilizado	0 (0.0)	10 (66.67)	11 (61.11)
Antecedente de otras enfermedades alérgicas			
No	15 (100.0)	1 (6.67)	4 (22.22)
Sí	0 (0.0)	14 (93.33)	14 (77.78)

5.3. Análisis de los niveles séricos de IFN- γ , IL-10, eosinófilos y ratio IL-10/IFN- γ según condiciones de estudio

Se realizó el análisis bivariado comparando los niveles de séricos de IFN- γ , IL-10, eosinófilos y ratio el IL-10/IFN- γ según las condiciones de estudio. Estos datos se muestran en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Características inmunes séricas según grupo de estudio

	Condiciones de estudio			Valor p**	Transformación logarítmica Valor p****
	No asmático*	Asma en remisión*	Asma persistente*		
IFN- γ (pg/mL)	130.02	70.97	57.79	0.7133	0.8512
IL-10 (pg/mL)	60.94	59.87	78.79	0.2553	0.0719
Ratio IL-10/IFN- γ	0.86	0.74	1.53	0.0687	0.4783
Eosinófilos (cel/mm ³)	300	452	564.5	0.0464***	0.0514

* Mediana, **Fwt, *** Prueba de Kruskal–Wallis, ****ANOVA

Con respecto a la medición sérica de IFN- γ , la mediana en el grupo NA fue de 130.02 pg/mL (rango: 12.39-583.21 pg/mL), en el grupo AR de 70.97 pg/mL (rango: 0.00-1310.61 pg/mL) y en el grupo AP de 57.79 mg/mL (rango: 6.51-836.96 pg/mL). No se encontró diferencias estadísticamente significativas en la cuantificación de IFN- γ entre los pacientes de los grupos NA, AR y AP (*Test Fwt*: p=0.7133; *Test ANOVA*: p=0.8512) (**figura 32**).

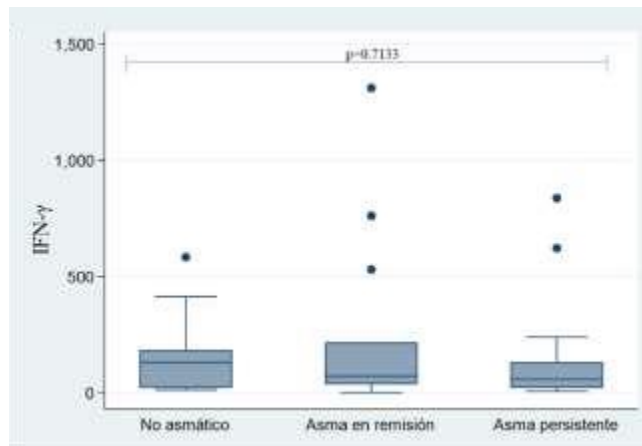


Figura 32. Diagrama de cajas y bigotes “Boxplot” se muestra la mediana de la cuantificación sérica de IFN- γ entre los grupos de estudio

En relación con los niveles séricos de IL-10, la mediana en el grupo NA fue de 60.94 pg/mL (rango: 23.10-180.80 pg/mL), en el grupo AR de 59.87 pg/mL (rango: 31.40-220.20 pg/mL) y en el grupo AP de 78.79 mg/mL (rango: 45.93-503.82 pg/mL). No se encontró diferencias estadísticamente significativas en la cuantificación de IL-10 entre los pacientes de los grupos NA, AR y AP (*Test Fwt*: $p=0.2553$; *Test ANOVA*: $p=0.0719$) (**figura 33**).

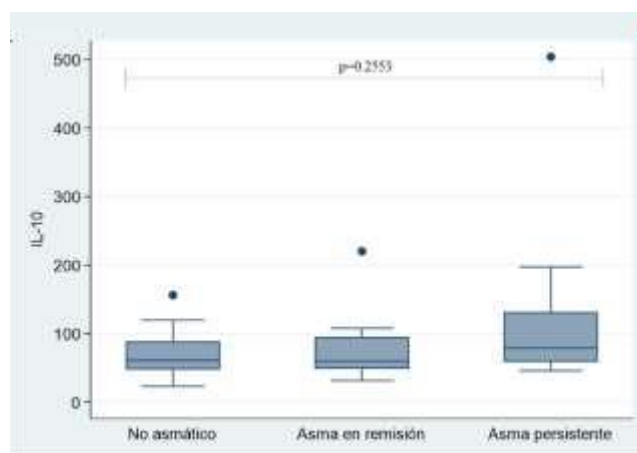


Figura 33. Diagrama de cajas y bigotes “Boxplot” se muestra la mediana de la cuantificación sérica de IL-10 entre los grupos de estudio

Con respecto a los niveles de los eosinófilos en sangre periférica, la mediana en el grupo NA fue de 300 cel/mm³ (rango: 68-992 cel/mm³), en el grupo AR de 452 cel/mm³ (rango: 64-1343 cel/mm³) y en el grupo AP de 564.5 cel/mm³ (rango: 176-1282 cel/mm³). Se encontró diferencia estadísticamente significativa en los niveles de eosinófilos en sangre periférica de los participantes de los grupos NA, AR y AP (*Test Kruskal–Wallis*: $p=0.0464$) (**figura 34**), aunque con la transformación logarítmica de los datos no se encontró diferencia estadísticamente significativa (*Test ANOVA*: $p=0.0514$). En el análisis *post hoc* realizado, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los participantes de los grupos NA y AR (*Test U de Mann-Whitney*: $p=0.254$) ni entre los participantes de los grupos AR y AP (*Test U de Mann-Whitney*: $p=0.2862$); y sí se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los participantes de los grupos NA y AP (*Test U de Mann-Whitney*: $p=0.021$), encontrándose más elevados en el grupo AP.

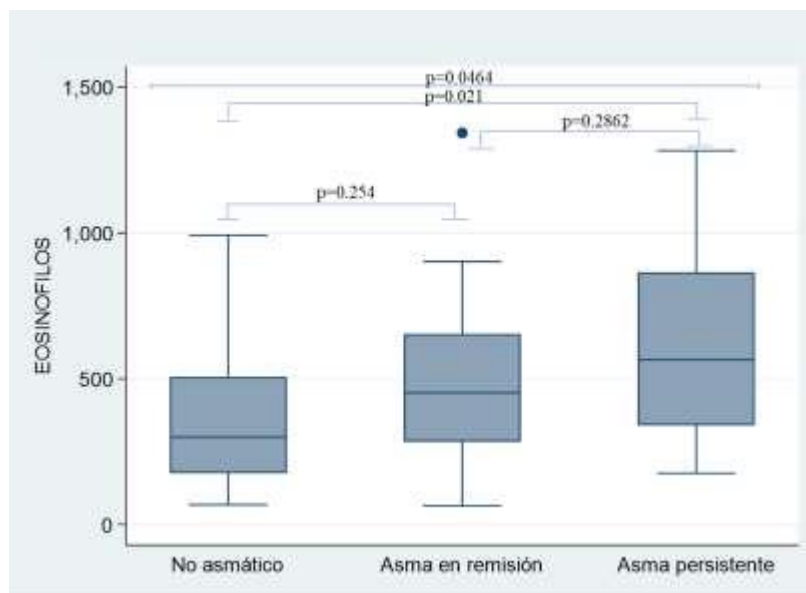


Figura 34. Diagrama de cajas y bigotes “Boxplot” se muestra la mediana de la cuantificación de eosinófilos en sangre periférica entre los grupos de estudio

En relación al ratio IL-10/IFN- γ , la mediana del grupo NA fue de 0.86, la del grupo AR fue de 0.74 y la del grupo AP fue de 1.53. No se encontró diferencias estadísticamente significativas en el ratio IL-10/IFN- γ entre los pacientes de los grupos NA, AR y AP (*Test Fwt*: $p=0.0687$; *Test ANOVA*: $p=0.4783$).

5.3.1. Análisis de los niveles séricos de IFN- γ , IL-10, eosinófilos y ratio IL-10/IFN- γ según condiciones de estudio en pacientes con antecedentes de asma alérgica

Se realizó un subanálisis de los niveles séricos de IFN- γ , IL-10, eosinófilos y ratio IL-10/IFN- γ según cada una de las categorías del estudio, considerando para este análisis solamente a los pacientes que tenían antecedentes de asma alérgica, por lo que se excluyeron a los participantes no sensibilizados de los grupos AR y AP, siendo 1 y 4 los participantes excluidos respectivamente. Para este subanálisis no se excluyó ningún participante del grupo NA, el cual permaneció como grupo control. Estos datos se muestran en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Características bioquímicas según condición de estudio en pacientes con diagnóstico de asma alérgica

	Condiciones de estudio			Valor p**	Transformación logarítmica Valor p****
	No asmático*	Asma en remisión*	Asma persistente*		
IFN- γ (pg/mL)	130	70.97	57.79	0.8598	0.82
IL-10 (pg/mL)	60.94	64.43	78.595	0.3728	0.1392
Ratio IL-10/ IFN- γ	0.8640	0.7834	1.53	0.1238	0.5491
Eosinófilos (cel/mm ³)	300	411	673	0.0075***	0.0196

* Mediana, **Fwt, *** Prueba de Kruskal–Wallis, ****ANOVA

Al igual que en el análisis principal, no se encontró diferencias estadísticamente significativas en los valores de IFN- γ (*Test Fwt*: $p=0.8598$; *Test ANOVA*: $p=0.82$), IL-10 (*Test Fwt*: $p=0.3728$; *Test ANOVA*: $p=0.1392$) e IL-10/IFN- γ (*Test Fwt*: $p=0.1238$; *Test ANOVA*: $p=0.5491$) entre los pacientes de los grupos NA, AR y AP; y sí se encontró diferencia estadísticamente significativa en los niveles de eosinófilos en sangre periférica (*Test Kruskal–Wallis*: $p=0.0075$) incluso con la transformación logarítmica de los datos (*Test ANOVA*: $p=0.0196$). Al igual que en el análisis principal, en el análisis *post hoc* no existieron diferencias entre los niveles de eosinófilos en sangre periférica entre los grupos NA y AR (*Test U de Mann-Whitney*: $p=0.2517$) ni entre los grupos AR y AP (*Test U de Mann-Whitney*: $p=0.07$) y sí existió diferencia entre los grupos AP y NA (*Test de U de Mann-Whitney*: $p=0.001$), encontrándose más elevados en el grupo AP (**figura 35**).

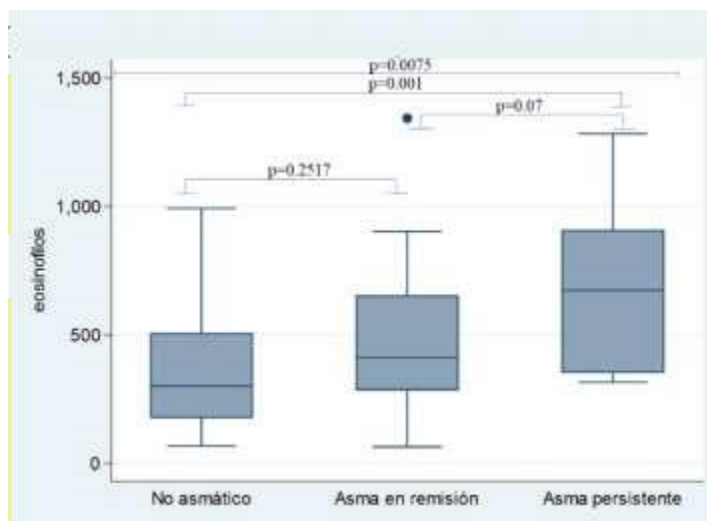


Figura 35. Diagrama de cajas y bigotes “Boxplot” se muestra la mediana de la cuantificación de eosinófilos en sangre periférica en pacientes con diagnóstico de asma alérgica

5.4. Análisis de los niveles séricos de IFN- γ , IL-10, ratio IL-10/IFN- γ y eosinófilos según el antecedente de asma

Se realizó el análisis bivariado comparando los niveles de séricos de IFN- γ , IL-10 y eosinófilos entre participantes con antecedentes de asma vs no asmáticos, para lo que se agruparon todos los participantes de los grupos AR y AP en el grupo de participantes asmáticos (33) y el grupo NA fue el grupo de participantes no asmáticos (15). No se realizó la exclusión de ningún participante. Al igual que en el análisis principal, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de IFN- γ (*Test U de Mann Whitney*: p=0.6163; *Test T de Student*: p=0.5976), IL-10 (*Test U de Mann Whitney*: p=0.2137; *Test T de Student*: p=0.1378) ni ratio IL-10/IFN- γ (*Test U de Mann Whitney*: p=0.4538, *Test T de Student*: p=0.3353) entre los pacientes de los grupos NA, AR y AP; y sí se encontró diferencia estadísticamente significativa en los niveles de eosinófilos en sangre periférica (*Test U de Mann Whitney*: p=0.0269; *Test T de Student*: p=0.03). Estos datos se muestran en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Características bioquímicas según presencia de asma

	Presencia de asma		Valor p**	Transformación logarítmica Valor p****
	Asmático*	No asmático*		
IFN- γ (pg/mL)	70.97	130.02	0.6163	0.5976
IL-10 (pg/mL)	73.45	60.94	0.2137	0.1378
Eosinófilos (cel/mm ³)	455	300	0.0269	0.03
Ratio IL-10 IFN- γ	0.82	0.86	0.4538	0.3353

* Mediana, **Prueba de U de Mann-Whitney, ***T de Student

5.5. Análisis multivariado

Respecto al modelo de regresión lineal, no se encontró asociación entre los niveles de eosinófilos en sangre periférica y el asma en remisión clínica ($p=0.262$, IC95% -102.2423 – 366.0677); sin embargo, sí se encontró asociación entre los niveles de eosinófilos en sangre periférica y la presencia de asma persistente ($p=0.048$, IC95% 2.682771 – 462.7956), la cual se vio influenciada por los niveles de IFN- γ e IL-10 en conjunto, dado que cuando se realizó este análisis ajustado por cada una de estas interleucinas de forma independiente no se encontró asociación estadísticamente significativa. Estos datos se muestran en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Asociación entre los niveles de eosinófilos en sangre periférica, el asma en remisión clínica espontánea y el asma persistente

Condiciones de estudio	Eosinófilos		
	Beta	Valor p*	IC 95 %
No asmático	Ref.		
Asma en remisión	131.9127	0.262	-102.2423 – 366.0677
Asma persistente	232.7392	0.048	2.682771 – 462.7956

* Ajustado según IFN- γ e IL-10

6. DISCUSION

6.1. Niveles séricos de IFN- γ en pacientes con asma en remisión clínica, asma persistente y controles no asmáticos

El IFN- γ es la principal citocina producida por la respuesta inmune CD4+ Th1, siendo su función la de estimular la respuesta inmune contra microorganismos intracelulares a través de la activación de la fagocitosis por parte de los macrófagos y la activación de los fagolisosomas⁵¹; además, otra de sus funciones es la inhibición de la activación de la respuesta inmune CD4+ Th2, la cual juega un rol fundamental en la fisiopatología de enfermedades alérgicas como el asma, dado que la presencia de alérgenos ambientales estimula la producción de IgE específica contra éstos por parte de los linfocitos B, lo que desencadena el reclutamiento y activación de eosinófilos y mastocitos al tejido afectado, produciéndose la inflamación crónica de éstos^{76,77}.

Con respecto a la función del IFN- γ y su rol en la remisión espontánea del asma durante la infancia, se ha reportado que en cultivos celulares de CMSP no estimulados o estimulados con partículas purificadas de ácaros del polvo, los niveles de IFN- γ fueron más bajos en pacientes con asma persistente a comparación a pacientes con asma en remisión; además, los pacientes con asma en remisión presentaban niveles de IFN- γ equivalentes o más elevados que los controles sanos^{25,27,29}; aunque también se ha reportado que los pacientes con asma en remisión tienen menor producción de IFN- γ a comparación de los pacientes con asma persistente en cultivos de CMSP no estimulados y en los estimulados con OKT3²⁸. Sin embargo, nuestro estudio encontró que no existe diferencia en los niveles séricos de IFN- γ entre pacientes adolescentes

con diagnóstico de asma persistente, asma en remisión clínica y pacientes no asmáticos ($p=0.8598$), independientemente de si ésta era un asma alérgica ($p=0.7133$). No se encontraron otros estudios que reporten los valores séricos de pacientes con asma persistente, asma en remisión y controles sanos. En base a lo anteriormente mencionado, es que se postula que existe menor producción de IFN- γ en el tejido pulmonar de pacientes asmáticos post exposición al alérgeno al cual se encuentra sensibilizado el paciente; sin embargo, esto no se refleja en los valores séricos de esta interleucina. Es probable que la normalización de la producción de IFN- γ post estimulación alérgica por parte de los linfocitos residentes en tejido pulmonar contribuya a la resolución espontánea de esta enfermedad. Deben realizarse más estudios al respecto.

6.2. Niveles séricos de IL-10 en pacientes con asma en remisión clínica, asma persistente y controles no asmáticos

La IL-10 es la principal citocina reguladora de la respuesta inmune, siendo su función la supresión de la respuesta inmune innata y adaptativa mediante la inhibición de la producción de citocinas inflamatorias como IFN- γ y la disminución de la presentación antigénica⁵¹.

Con respecto a los valores séricos de esta interleucina en pacientes con asma persistente, asma en remisión espontánea y controles no asmáticos, se encontró que no existe diferencia en los niveles séricos de IL-10 entre pacientes adolescentes con diagnóstico de asma persistente, asma en remisión clínica y pacientes no asmáticos ($p=0.2553$), independientemente de si ésta era un asma alérgica ($p=0.3728$).

Previamente, estudios realizados en cultivos celulares de CMSP habían reportado resultados contradictorios, ya que algunos reportan que posts estimulación con partículas de ácaros del polvo no hay variación en los niveles de IL-10 medidos en el sobrenadante entre los pacientes con asma persistente vs aquellos con asma en remisión^{28,30}, mientras que otros reportan un incremento de esta interleucina en los cultivos celulares obtenidos de pacientes con diagnóstico de asma en remisión²⁶. Además, con respecto a los niveles séricos de esta interleucina en pacientes adultos, se ha reportado que las concentraciones de IL-10 eran menores en pacientes con asma persistente de inicio temprano a comparación del grupo control³¹. Aunque se ha reportado que la inducción de IL-10 a través del tratamiento con inmunoterapia alérgeno específica reduce los síntomas, uso de medicamentos y mejora la calidad de vida en pacientes con rinitis alérgica⁷⁸⁻⁸⁰ y en modelos murinos de asma⁸¹, y que en pacientes asmáticos el uso de inmunoterapia alérgeno específica disminuye el uso de medicamentos preventivos, de rescate y mejora la función pulmonar⁸²⁻⁸⁴; dado los resultados contradictorios reportados antes mencionados, deben realizarse más estudios para determinar el rol de la IL-10 en la remisión espontánea del asma.

6.3. Niveles de eosinófilos en sangre periférica en pacientes con asma en remisión clínica, asma persistente y controles no asmáticos

Los eosinófilos son células granulocíticas efectoras que en condiciones normales se encuentran principalmente en el tejido gastrointestinal, y cuya función principal es la protección del huésped contra infecciones por helmintos⁸⁵. Sin embargo, la eosinofilia es además un marcador de enfermedad alérgica, encontrándose estas células

elevadas en sangre periférica y en tejido pulmonar o nasal en estos pacientes a consecuencia de la activación de la respuesta inmune Th2 que ocurre en estos pacientes^{86,87}. En el asma, los eosinófilos dañan el epitelio pulmonar, estimulan la hiperreactividad bronquial, amplifican la respuesta celular T2 y promover la formación de fibrosis en estos pacientes⁸⁸. Se ha demostrado que en pacientes con eosinofilia periférica o en esputo, el tratamiento con anticuerpos monoclonales dirigidos a disminuir la activación eosinofílica disminuye las exacerbaciones de esta enfermedad y mejora la función pulmonar^{89,90}.

Con respecto a los niveles de los eosinófilos en sangre periférica de pacientes con asma en remisión espontánea, asma activa y controles no asmáticos, se han reportado resultados contradictorios. Se ha descrito que sí existe diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos, encontrándose más elevados en pacientes con asma persistente, seguidos por pacientes con asma en remisión y controles sanos⁵⁶; que los pacientes no asmáticos tienen menores niveles a comparación de los pacientes con asma en remisión y asma persistente, pero que no existía diferencia entre los pacientes con asma persistente y asma en remisión⁵⁷; que los pacientes con asma en remisión tenían menores valores a comparación de aquellos con asma persistente^{29,32,58}, pero que no había diferencia a comparación de los controles sanos²⁹; y que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos²⁸. Nuestro estudio encontró que no existe diferencia en los niveles de eosinófilos en sangre periférica entre los pacientes con asma en remisión y los pacientes no asmáticos ($p=0.254$) ni entre los pacientes con asma persistente y los pacientes con asma en remisión ($p=0.2862$), independientemente de si el asma es alérgica ($p=0.2517$ y $p=0.07$, respectivamente). Sin embargo, sí existe

diferencia entre los pacientes con diagnóstico de asma persistente y controles sanos; encontrándose más elevado en los pacientes con asma persistente ($p=0.021$), especialmente en aquellos con antecedente de asma alérgica ($p=0.001$). Teniendo en consideración, como se mencionó anteriormente, que los eosinófilos se encuentran elevados en enfermedades alérgicas a consecuencia de la respuesta inmune Th2 reportada en estas enfermedades, en la cual existe elevación de las interleucinas IL-4, IL-5, IL-12 e IL-33, siendo una de las funciones de la IL-5 la maduración y proliferación eosinofílica; que el 93.3% de los pacientes con asma en remisión clínica sin tratamiento reclutados tenían otra enfermedad alérgica como comorbilidad, que analizando los resultados agrupados en pacientes asmáticos (asma persistente y asma en remisión clínica) vs pacientes no asmáticos, se evidencia que los niveles de eosinófilos en sangre periférica se encuentran más elevados en pacientes asmáticos a comparación de los controles sanos ($p=0.02$); los hallazgos de este estudio sugieren que la eosinofilia en sangre periférica es un marcador de atopía mas no es un marcador de persistencia de enfermedad asmática.

6.4. Análisis multivariado

Con respecto al análisis multivariado, se encontró asociación entre los niveles de eosinófilos en sangre periférica y la presencia de asma persistente ($p=0.048$, IC95% 2.682771 – 462.7956), la cual se vio influenciada por los niveles de IFN- γ e IL-10 en conjunto. Con respecto al rol de los eosinófilos en la severidad del asma, se ha reportado que la proteína catiónica eosinofílica (ECP, por sus siglas en ingles), la cual es un marcador de activación eosinofílica, se encuentra más elevada en suero y lavado

bronquealveolar de pacientes asmáticos⁹¹ y que el ratio ECP sérico/Eosinófilos en sangre periférica es un marcador de severidad de enfermedad asmática^{92,93}, por lo que se entiende que la activación eosinofílica es importante en la fisiopatología del desarrollo del asma ya que estas células son capaces de producir mediadores citotóxicos y proinflamatorios que contribuyen a la persistencia de la enfermedad. Se ha demostrado además que los eosinófilos son capaces de sintetizar IFN- γ e IL-10 en personas sanas⁹⁴⁻⁹⁶, y que secretan IFN- γ en respuesta estímulos tanto Th1 como Th2, no siendo la producción de esta interleucina disminuida por la estimulación con IL-10, la cual a su vez induce mayor producción de IL-12 por parte de los eosinófilos⁹⁵; además, se ha descrito que el IFN- γ estimula la producción del factor estimulador de colonias de granulocitos/macrófagos (GG-CSF, por sus siglas en inglés), la producción de anión superóxido estimulado por IL-5 y la degranulación de los eosinófilos, sin afectar su adhesión⁹⁷. Se ha descrito además pacientes con diagnóstico de asma eosinofílica severa resistente a tratamiento presentan mayor concentración de neutrófilos, IL-10, GM-CSF, IFN- γ y TNF- α en esputo a comparación de pacientes con asma severa controlados con alta dosis de corticoide inhalado⁹⁸. En base a lo anteriormente expuesto, se postula que los eosinófilos contribuyen a la persistencia de la enfermedad asmática no solo por la potenciación de la respuesta inflamatoria Th2, sino que además podrían hacerlo a través de la producción de citocinas proinflamatorias de tipo Th1.

6.5. Otros resultados

Adicionalmente, aunque no fue un objetivo de este estudio, se evaluaron los niveles séricos de IFN- γ entre pacientes no asmáticos y asmáticos; aunque se evidenció una diferencia entre las medianas de ambos grupos (Asmático: 70.97 pg/ml y No asmático: 130, 02), esta resultado ser no estadísticamente significativa ($p=06163$). Muchos grupos de estudio han postulado que existe una alteración de la producción de IFN- γ en pacientes con antecedente de atopía y asma, describiéndose que la baja producción de IFN- γ por parte de CMSP, post estimulación con mitógeno, a los 9 meses de vida es un factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias entre los 2 a 13 años⁵⁵; que la disminución en la producción de IFN- γ por parte de células mononucleares de cordón umbilical post estimulación con alérgenos conocidos es un factor de riesgo de desarrollo de enfermedades alérgicas a los 6 años⁹⁹; que las CMSP de pacientes con enfermedades alérgica producen menor cantidad de IFN- γ a comparación de aquellas obtenidas de controles sanos, post estimulación con lipopolisacárido (LPS)^{100,101}, fitohemaglutinina (PHA)¹⁰²⁻¹⁰⁴, partículas de ácaros del polvo¹⁰⁵, pólenes¹⁰⁶ y concavalina A¹⁰⁷; que las células CD4+ de niños asmáticos producen menor cantidad de IFN- γ a comparación de controles sanos¹⁰⁸⁻¹¹⁰, que las células T de niños con dermatitis atópica tienen mayor expresión de ARN mensajero de IFN- γ con disminución de la producción de IFN- γ por parte de estas células, lo que indicaría defectos post-translacionales en la síntesis de esta interleucina¹¹¹; y que las células TCD4+ pero no las células TCD8+ de paciente atópicos producían menor cantidad de IFN- γ a comparación de los controles sanos^{112,113}. Sin embargo, con respecto a los niveles séricos de IFN- γ , aunque algunos estudios han demostrado que estos se

encuentran disminuidos en pacientes asmáticos a comparación de controles sanos^{114,115}, así como en pacientes con rinitis alérgica a comparación de los controles sanos¹¹⁶; otros estudios han encontrado que no existe diferencia en los niveles séricos de esta interleucina en pacientes asmáticos a comparación de controles sanos¹¹⁷⁻¹¹⁹, o que se encuentran más elevados en pacientes asmáticos¹²⁰; además, también se ha reportado que no existe diferencia en la producción de IFN- γ por parte de CMSP de pacientes asmáticos a comparación de controles sanos post estimulación con PHA o partículas de pólenes¹²¹, o partículas de pólenes, epitelio de gato, perro y ácaros del polvo¹²². Deben realizarse más estudios que evalúen el rol del IFN- γ en la fisiopatología del asma.

Se evaluaron también los niveles séricos de IL-10 entre pacientes no asmáticos y asmáticos, no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre estos ($p=0.2137$). Se ha reportado que los niveles séricos de la IL-10 se encuentran disminuidos en pacientes asmáticos a comparación de los controles sanos^{59,123}; que ciertos polimorfismos genéticos de la IL-10 se encuentran asociados a la susceptibilidad del desarrollo de asma en ciertas poblaciones^{114,124,125}, o al desarrollo de asma severa¹²⁶. Sin embargo, muchos otros estudios no han encontrado diferencia en los valores séricos de esta interleucina en pacientes asmáticos a comparación de controles sanos¹²⁷⁻¹²⁹ o en células TCD4+ o TCD8+ productoras de IL-10¹³⁰; otros además han reportado que esta interleucina se encuentra más elevada en pacientes asmáticos a comparación de controles sanos^{131,132}. Dado los resultados contradictorios reportados con respecto al rol de la IL-10 en la fisiopatología del asma, deben realizarse más estudios con respecto al rol de esta interleucina en esta enfermedad.

6.6. Limitaciones

La principal limitación del estudio es que no se realizaron estudios para valorar la función respiratoria de los participantes, como flujometría o espirometría, por lo que no se determinó si había persistencia de limitación en el flujo espiratorio o hiperreactividad bronquial en el grupo de pacientes con diagnóstico de asma en remisión clínica. Estos procedimientos no se realizaron debido a que por la pandemia por COVID-19, declarada en marzo del 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹³³, diversas instituciones internacionales elaboraron guías sobre la realización de procedimientos que evalúan la función pulmonar durante la pandemia, estableciendo que estos solo debían ser realizados de forma esencial a aquellos pacientes en los cuales los resultados de estos exámenes establecieran una decisión inmediata en el tratamiento de los pacientes^{61,134}, dado que el virus causante de esta enfermedad, el SARS-CoV-2, se transmite por aerosoles. Por lo antes mencionado, considerando el balance riesgo/beneficio de los participantes enrolados, estos estudios no fueron realizados.

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- a) Con respecto a los niveles de eosinófilos en sangre periférica, no existen diferencia entre los pacientes con asma en remisión y los pacientes no asmáticos, ni entre los pacientes con asma persistente y los pacientes con asma en remisión, independientemente de si el asma es alérgica. Sin embargo, sí existe diferencia entre los pacientes con diagnóstico de asma persistente y controles sanos; encontrándose más elevado en los pacientes con asma persistente, especialmente en aquellos con antecedente de asma alérgica, estando sus valores influenciados por los niveles séricos de IFN- γ y IL-10 en conjunto, por lo que se postula que, dado que se ha reportado que los eosinófilos son capaces de secretar IFN- γ en respuesta estímulos tanto Th1 como Th2, no siendo la producción de esta interleucina disminuida por la estimulación con IL-10, la cual a su vez induce mayor producción de IL-12 por parte de los eosinófilos, se postula que la persistencia de la enfermedad asmática durante la adolescencia podría deberse en parte a la producción de citocinas proinflamatorias de tipo Th1 producidas por los eosinófilos. Se recomienda la realización de más estudios que profundicen la investigación en esta área.
- b) No existe diferencia en los niveles séricos de IFN- γ , IL-10 y en el ratio IFN- γ /IL-10 entre los pacientes adolescentes con diagnóstico de asma en remisión clínica, asma persistente y controles sanos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. 2022 GINA Main Report [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. [citado 11 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
2. Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol.* febrero de 2020;42(1):5-15.
3. MJ Crane J, von Mutius E, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol.* marzo abril de 2023; 41(2):73-85.
4. Asher MI, Rutter CE, Bissell K, Chiang CY, Sony AE, Ellwood E, et al. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. *The Lancet.* 30 de octubre de 2021;398(10311):1569-80.
5. Mallol J, Solé D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol.* diciembre de 2000;30(6):439-44.
6. Lai CKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax.* 1 de junio de 2009;64(6):476-83.
7. Del-Río-Navarro BE, Berber A, Reyes-Noriega N, Navarrete-Rodríguez EM, García-Almaraz R, Ellwood P, et al. Global Asthma Network Phase I study in Mexico: prevalence of asthma symptoms, risk factors and altitude associations-a cross-sectional study. *BMJ Open Respir Res.* diciembre de 2020;7(1):e000658.
8. Estela DRNB, Arturo B, Nayely RN, Maureen NRE, Roberto GA, Valente MPJ, et al. Have asthma symptoms in Mexico changed in the past 15 years? Time trends from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood to the Global Asthma Network. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2021;49(1):1-10.
9. Robinson CL, Baumann LM, Gilman RH, Romero K, Combe JM, Cabrera L, et al. The Peru Urban versus Rural Asthma (PURA) Study: methods and baseline quality control data from a cross-sectional investigation into the prevalence, severity, genetics, immunology and environmental factors affecting asthma in adolescence in Peru. *BMJ Open.* 2012;2(1):e000421.
10. Sanchez J, Sánchez A, Cardona R. Clinical differences between children with asthma and rhinitis in rural and urban areas. *Colomb Med (Cali).* 30 de junio de 2018;49(2):169-74.

11. Martin M, Sauer T, Alarcon JA, Vinales J, Walter EC, Ton TG, et al. Prevalence and impact of asthma among school-aged students in Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1 de noviembre de 2017;21(11):1201-5.
12. 2021 GINA Main Report [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. [citado 10 de abril de 2022]. Disponible en: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
13. Puig-Junoy J, Pascual-Argenté N. [Socioeconomic Costs of Asthma in the European Union, United States and Canada: A Systematic Review]. *Rev Esp Salud Publica*. 9 de marzo de 2017;91:e201703025.
14. Asthma as the Underlying Cause of Death | CDC [Internet]. 2019 [citado 3 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.cdc.gov/asthma/asthma_stats/asthma_underlying_death.html
15. Ray A, Camiolo M, Fitzpatrick A, Gauthier M, Wenzel SE. Are We Meeting the Promise of Endotypes and Precision Medicine in Asthma? *Physiol Rev*. 1 de julio de 2020;100(3):983-1017.
16. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(1):1-12.
17. Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, Gibson PG. Asthma remission- what is it and how can it be achieved? *Eur Respir J*. 31 de marzo de 2022;2102583.
18. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, Casale TB, Kocks JWH, Pavord ID, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol*. marzo de 2020;145(3):757-65.
19. Shahlaee AH, Dolen WK. Remission and persistence of asthma followed from 7 to 19 years of age. *Pediatrics*. noviembre de 2014;134 Suppl 3:S167.
20. de Marco R, Locatelli F, Cerveri I, Bugiani M, Marinoni A, Giammanco G. Incidence and remission of asthma: A retrospective study on the natural history of asthma in Italy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. agosto de 2002;110(2):228-35.
21. Rönmark E, Jönsson E, Platts-Mills T, Lundbäck B. Incidence and remission of asthma in schoolchildren: report from the obstructive lung disease in northern Sweden studies. *Pediatrics*. marzo de 2001;107(3):E37.
22. Sears MR, Wiecek EM, Cowan JO, Herbison GP, Silva PA, Poulton R. A Longitudinal, Population-Based, Cohort Study of Childhood Asthma Followed to Adulthood. *The New England Journal of Medicine*. 2003;9.
23. Assar S, Idani E, Monajemzadeh M, Ganai M, Rahim F. Remission of childhood

- asthma after entering the second decade of life: a hospital based cohort. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 15 de mayo de 2013;12(2):124-8.
24. Honkamäki J, Piirilä P, Hisinger-Mölkänen H, Tuomisto LE, Andersén H, Huhtala H, et al. Asthma Remission by Age at Diagnosis and Gender in a Population-Based Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 1 de mayo de 2021;9(5):1950-1959.e4.
 25. Smart JM, Horak E, Kemp AS, Robertson CF, Tang MLK. Polyclonal and allergen-induced cytokine responses in adults with asthma: resolution of asthma is associated with normalization of IFN-gamma responses. *J Allergy Clin Immunol.* septiembre de 2002;110(3):450-6.
 26. Noma T, Sugawara Y, Ogawa N, Saeki T, Yamaguchi K, Kawano Y. Dermatophagoides-induced interleukin-10 production by peripheral blood lymphocytes from patients with asthma in remission. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2004;15(5):459-68.
 27. Noma T, Yoshizawa I, Kou K, Nakajima T, Kawano Y, Itoh M, et al. Pattern of Cytokine Production by T Cells from Adolescents with Asthma in Remission, after Stimulation with Dermatophagoides farinae Antigen. *Pediatric Research.* agosto de 1995;38(2):187-93.
 28. Wasserman S, Nair P, Snider D, Conway M, Jayaram L, McCleary LM, et al. Local and systemic immunological parameters associated with remission of asthma symptoms in children. *All Asth Clin Immun.* 8 de octubre de 2012;8(1):16.
 29. Xu Y, Yao S, Shao L, Zhu L, Deng Y, Wang J, et al. Changes in airway responsiveness and relative factors in asthma with remission at puberty. *Chin Med J.* marzo de 2000;113(3):210-2.
 30. Tomiita M, Campos-Alberto E, Shima M, Namiki M, Sugimoto K, Kojima H, et al. Interleukin-10 and interleukin-5 balance in patients with active asthma, those in remission, and healthy controls. *Asia Pac Allergy.* octubre de 2015;5(4):210-5.
 31. Kandane-Rathnayake RK, Tang MLK, Simpson JA, Burgess JA, Mészáros D, Feather I, et al. Adult Serum Cytokine Concentrations and the Persistence of Asthma. *IAA.* 2013;161(4):342-50.
 32. Noma T, Hayashi M, Kawano Y, Yoshizawa I, Ishikawa Y, Saeki T, et al. Functional interleukin-5 activity in peripheral blood mononuclear cells from adolescents with mite antigen asthma in remission. *Clin Exp Allergy.* junio de 1999;29(6):780-5.

33. Yang YL, Pan YQ, He BS, Zhong TY. Regulatory T cells and Th1/Th2 in peripheral blood and their roles in asthmatic children. *Transl Pediatr.* enero de 2013;2(1):27-33.
34. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de febrero de 2010;181(4):315-23.
35. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de agosto de 2008;178(3):218-24.
36. Lefaudeux D, De Meulder B, Loza MJ, Peffer N, Rowe A, Baribaud F, et al. U-BIOPRED clinical adult asthma clusters linked to a subset of sputum omics. *J Allergy Clin Immunol.* junio de 2017;139(6):1797-807.
37. GEMA 5.2 ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA DE MANEJO DE ASMA EN ESPAÑOL | separ [Internet]. [citado 30 de mayo de 2022]. Disponible en: <http://www.separ.es/node/2315>
38. Thomas M, Kay S, Pike J, Williams A, Rosenzweig JRC, Hillyer EV, et al. The Asthma Control Test™ (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J.* marzo de 2009;18(1):41-9.
39. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* enero de 2004;113(1):59-65.
40. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* octubre de 1999;14(4):902-7.
41. Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med.* mayo de 2005;99(5):553-8.
42. Vonk JM, Postma DS, Boezen HM, Grol MH, Schouten JP, Koëter GH, et al. Childhood factors associated with asthma remission after 30 year follow up. *Thorax.* 1 de noviembre de 2004;59(11):925-9.
43. To T, Gershon A, Wang C, Dell S, Cicutto L. Persistence and remission in childhood asthma: a population-based asthma birth cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* diciembre de 2007;161(12):1197-204.

44. Andersson M, Hedman L, Bjerg A, Forsberg B, Lundbäck B, Rönmark E. Remission and persistence of asthma followed from 7 to 19 years of age. *Pediatrics*. agosto de 2013;132(2):e435-442.
45. Oluwole O, Rennie DC, Lawson JA. Clinical and complete remission of asthma among schoolchildren. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1 de agosto de 2020;125(2):214-5.
46. Chen Q, Chen J, Zhou Y, Huang L, Tang Y, Li J, et al. Natural history and associated early life factors of childhood asthma: a population registry-based cohort study in Denmark. *BMJ Open*. 25 de noviembre de 2021;11(11):e045728.
47. Tuomisto LE, Ilmarinen P, Kankaanranta H. Prognosis of new-onset asthma diagnosed at adult age. *Respir Med*. agosto de 2015;109(8):944-54.
48. Sözüner ZÇ, Aydın Ö, Mungan D, Mısırlıgil Z. Prognosis of adult asthma: a 7-year follow-up study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. mayo de 2015;114(5):370-3.
49. Tuomisto LE, Ilmarinen P, Niemelä O, Haanpää J, Kankaanranta T, Kankaanranta H. A 12-year prognosis of adult-onset asthma: Seinäjoki Adult Asthma Study. *Respir Med*. agosto de 2016;117:223-9.
50. Almqvist L, Rönmark E, Stridsman C, Backman H, Lindberg A, Lundbäck B, et al. Remission of adult-onset asthma is rare: a 15-year follow-up study. *ERJ Open Res*. octubre de 2020;6(4):00620-2020.
51. Cellular and Molecular Immunology - 10th Edition [Internet]. [citado 22 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/cellular-and-molecular-immunology/abbas/978-0-323-75748-5>
52. Berger A. Th1 and Th2 responses: what are they? *BMJ*. 12 de agosto de 2000;321(7258):424.
53. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses - ProQuest [Internet]. [citado 22 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.proquest.com/openview/62e22dd500e4e5d78a02d477c0130052/1?pq-origsite=gscholar&cbl=47332>
54. TAHS [Internet]. [citado 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://tahs.com.au/>
55. Stern DA, Guerra S, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Low IFN- γ production in the first year of life as a predictor of wheeze during childhood. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 de octubre de 2007;120(4):835-41.

56. Kim BS, Lee E, Lee MJ, Kang MJ, Yoon J, Cho HJ, et al. Different functional genes of upper airway microbiome associated with natural course of childhood asthma. *Allergy*. marzo de 2018;73(3):644-52.
57. Boulet LP, Turcotte H, Plante S, Chakir J. Airway function, inflammation and regulatory T cell function in subjects in asthma remission. *Can Respir J*. 2012;19(1):19-25.
58. Broekema M, Timens W, Vonk JM, Volbeda F, Lodewijk ME, Hylkema MN, et al. Persisting remodeling and less airway wall eosinophil activation in complete remission of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de febrero de 2011;183(3):310-6.
59. Raeiszadeh Jahromi S, Mahesh PA, Jayaraj BS, Madhunapantula SRV, Holla AD, Vishweswaraiyah S, et al. Serum levels of IL-10, IL-17F and IL-33 in patients with asthma: a case-control study. *J Asthma*. diciembre de 2014;51(10):1004-13.
60. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la investigación [Internet]. Quinta edición. México: McGraw Hill; 2010. Disponible en: <https://www.icmujeres.gob.mx/wp-content/uploads/2020/05/Sampieri.Met.Inv.pdf>
61. GINA 2020 full report_ final _wms [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. [citado 4 de octubre de 2022]. Disponible en: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf
62. Welcome to the Asthma Control Test [Internet]. [citado 4 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.asthmacontroltest.com/es-mx/welcome/>
63. Vega JM, Badia X, Badiola C, López-Viña A, Olaguíbel JM, Picado C, et al. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). *J Asthma*. diciembre de 2007;44(10):867-72.
64. Padilla-Galo A, Levy-Abitbol R, Oliveira C, Valencia Azcona B, Pérez Morales M, Rivas-Ruiz F, et al. Real-life experience with benralizumab during 6 months. *BMC Pulm Med*. 29 de junio de 2020;20(1):184.
65. Cabrejos S, Moreira A, Ramirez A, Quirce S, Soto Campos G, Dávila I, et al. FENOMA Study: Achieving Full Control in Patients with Severe Allergic Asthma. *J Asthma Allergy*. 6 de mayo de 2020;13:159-66.
66. Frati F, Incorvaia C, Cavaliere C, Di Cara G, Marcucci F, Esposito S, et al. The skin prick test. *J Biol Regul Homeost Agents*. febrero de 2018;32(1 Suppl. 1):19-24.

67. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy*. 1 de febrero de 2013;3(1):3.
68. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. enero de 2012;67(1):18-24.
69. García-Gomero D, López-Talledo M del C, Galván-Calle C, Muñoz-León R, Matos-Benavides E, Toribio-Dionicio C, et al. Sensibilización a aeroalérgenos en una población pediátrica peruana con enfermedades alérgicas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. enero de 2020;37(1):57-62.
70. Maticorena F, Pupuche V, Naval H, Presentación W. Cutaneous sensitization to dermatophagoides (DP and DF) in asthmatic children in Lambayeque, Peru. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 de febrero de 2005;115(2):S72.
71. Uriarte S, Calderón Ó, Iraola V. Exposure and sensitization to dust mites in Peruvian cities. *Revista Alergia México*. 2018;65:50-50.
72. Uriarte S, Calderón Ó. Aerobiological study in Lima, Peru. *Revista Alergia México*. 2018;65:12-12.
73. Archivos de Alergia e Inmunología Clínica [Internet]. [citado 6 de octubre de 2022]. Disponible en: <http://www.archivos.org.ar/contenido/art.php?recordID=MTc1MA==>
74. Human IFN gamma Elisa Kit_Human Elisa Kit_Elisa kit_Solarbio Life Science [Internet]. [citado 7 de octubre de 2022]. Disponible en: <http://www.solarbio.net/goods.php?id=8555>
75. Human Interleukin 10,IL-10 ELISA KIT _Elisa kit,Antibody-Sunlong Biotech Co.,Ltd [Internet]. [citado 10 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.sunlongbiotech.com/goods.php?id=2713>
76. Maggi E. The TH1/TH2 paradigm in allergy. *Immunotechnology*. enero de 1998;3(4):233-44.
77. Licona-Limón P, Kim LK, Palm NW, Flavell RA. TH2, allergy and group 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol*. junio de 2013;14(6):536-42.
78. Kappen JH, Durham SR, Veen HI 't, Shamji MH. Applications and mechanisms of immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. *Ther Adv Respir Dis*. 1 de enero de 2017;11(1):73-86.
79. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and

- immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):17.
80. Akdis CA, Blaser K. IL-10-induced anergy in peripheral T cell and reactivation by microenvironmental cytokines: two key steps in specific immunotherapy. *The FASEB Journal.* 1999;13(6):603-9.
 81. Böhm L, Maxeiner J, Meyer-Martin H, Reuter S, Finotto S, Klein M, et al. IL-10 and regulatory T cells cooperate in allergen-specific immunotherapy to ameliorate allergic asthma. *J Immunol.* 1 de febrero de 2015;194(3):887-97.
 82. Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* noviembre de 2010;126(5):942-9.
 83. Ameal A, Vega-Chicote JM, Fernández S, Miranda A, Carmona MJ, Rondón MC, et al. Double-blind and placebo-controlled study to assess efficacy and safety of a modified allergen extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic asthma. *Allergy.* septiembre de 2005;60(9):1178-83.
 84. García-Robaina JC, Sánchez I, de la Torre F, Fernández-Caldas E, Casanovas M. Successful management of mite-allergic asthma with modified extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* in a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* noviembre de 2006;118(5):1026-32.
 85. Liao W, Long H, Chang CCC, Lu Q. The Eosinophil in Health and Disease: from Bench to Bedside and Back. *Clin Rev Allergy Immunol.* abril de 2016;50(2):125-39.
 86. O'Sullivan JA, Bochner BS. Eosinophils and eosinophil-associated diseases: An update. *J Allergy Clin Immunol.* febrero de 2018;141(2):505-17.
 87. Rosenberg HF, Phipps S, Foster PS. Eosinophil trafficking in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* junio de 2007;119(6):1303-10; quiz 1311-2.
 88. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(1):9-22.
 89. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de noviembre de 2011;184(10):1125-32.
 90. Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med.* 5 de marzo de 2009;360(10):985-93.

91. Robinson DS, Assoufi B, Durham SR, Kay AB. Eosinophil cationic protein (ECP) and eosinophil protein X (EPX) concentrations in serum and bronchial lavage fluid in asthma. Effect of prednisolone treatment. *Clin Exp Allergy*. noviembre de 1995;25(11):1118-27.
92. Stelmach I, Majak P, Grzelewski T, Jerzynska J, Jurałowicz D, Stelmach W, et al. The ECP/Eo count ratio in children with asthma. *J Asthma*. agosto de 2004;41(5):539-46.
93. Fujitaka M, Kawaguchi H, Kato Y, Sakura N, Ueda K, Abe Y. Significance of the eosinophil cationic protein/eosinophil count ratio in asthmatic patients: its relationship to disease severity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. marzo de 2001;86(3):323-9.
94. Lamkhioued B, Gounni AS, Aldebert D, Delaporte E, Prin L, Capron A, et al. Synthesis of type 1 (IFN gamma) and type 2 (IL-4, IL-5, and IL-10) cytokines by human eosinophils. *Ann N Y Acad Sci*. 31 de octubre de 1996;796:203-8.
95. Spencer LA, Szela CT, Perez SAC, Kirchhoffer CL, Neves JS, Radke AL, et al. Human eosinophils constitutively express multiple Th1, Th2, and immunoregulatory cytokines that are secreted rapidly and differentially. *J Leukoc Biol*. enero de 2009;85(1):117-23.
96. Woerly G, Roger N, Loiseau S, Capron M. Expression of Th1 and Th2 immunoregulatory cytokines by human eosinophils. *Int Arch Allergy Immunol*. abril de 1999;118(2-4):95-7.
97. Yamaguchi T, Kimura H, Kurabayashi M, Kozawa K, Kato M. Interferon-gamma enhances human eosinophil effector functions induced by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor or interleukin-5. *Immunol Lett*. 15 de junio de 2008;118(1):88-95.
98. Eller MCN, Vergani KP, Saraiva-Romanholo BM, Antonangelo L, Leone C, Rodrigues JC. Can inflammatory markers in induced sputum be used to detect phenotypes and endotypes of pediatric severe therapy-resistant asthma? *Pediatr Pulmonol*. septiembre de 2018;53(9):1208-17.
99. Kondo N, Kobayashi Y, Shinoda S, Takenaka R, Teramoto T, Kaneko H, et al. Reduced interferon gamma production by antigen-stimulated cord blood mononuclear cells is a risk factor of allergic disorders--6-year follow-up study. *Clin Exp Allergy*. 1 de noviembre de 1998;28(11):1340-4.
100. Manise M, Schleich F, Quaedvlieg V, Moermans C, Henket M, Sele J, et al. Disturbed cytokine production at the systemic level in difficult-to-control atopic asthma: evidence for raised interleukin-4 and decreased interferon- γ release following lipopolysaccharide stimulation. *Int Arch Allergy Immunol*.

2012;158(1):1-8.

101. Bettiol J, Bartsch P, Louis R, De Groote D, Gevaerts Y, Louis E, et al. Cytokine production from peripheral whole blood in atopic and nonatopic asthmatics: relationship with blood and sputum eosinophilia and serum IgE levels. *Allergy*. diciembre de 2000;55(12):1134-41.
102. Tang ML, Coleman J, Kemp AS. Interleukin-4 and interferon-gamma production in atopic and non-atopic children with asthma. *Clin Exp Allergy*. junio de 1995;25(6):515-21.
103. Nurse B, Haus M, Puterman AS, Weinberg EG, Potter PC. Reduced interferon-gamma but normal IL-4 and IL-5 release by peripheral blood mononuclear cells from Xhosa children with atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. noviembre de 1997;100(5):662-8.
104. Tang M, Kemp A, Varigos G. IL-4 and interferon-gamma production in children with atopic disease. *Clin Exp Immunol*. abril de 1993;92(1):120-4.
105. Leonard C, Tormey V, Burke C, Poulter LW. Allergen-induced cytokine production in atopic disease and its relationship to disease severity. *Am J Respir Cell Mol Biol*. septiembre de 1997;17(3):368-75.
106. Imada M, Simons FE, Jay FT, Hayglass KT. Allergen-stimulated interleukin-4 and interferon-gamma production in primary culture: responses of subjects with allergic rhinitis and normal controls. *Immunology*. julio de 1995;85(3):373-80.
107. Hoekstra MO, Hoekstra Y, De Reus D, Rutgers B, Gerritsen J, Kauffman HF. Interleukin-4, interferon-gamma and interleukin-5 in peripheral blood of children with moderate atopic asthma. *Clin Exp Allergy*. noviembre de 1997;27(11):1254-60.
108. Antúnez C, Torres MJ, Mayorga C, Corzo JL, Jurado A, Santamaría-Babi LF, et al. Cytokine production, activation marker, and skin homing receptor in children with atopic dermatitis and bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. mayo de 2006;17(3):166-74.
109. Kim JH, Kim BS, Lee SY, Seo JH, Shim JY, Hong TJ, et al. Different IL-5 and IFN-gamma production from peripheral blood T-cell subsets in atopic and nonatopic asthmatic children. *J Asthma*. 2004;41(8):869-76.
110. Wong CK, Ho CY, Ko FW, Chan CH, Ho AS, Hui DS, et al. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN-gamma, IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma. *Clin Exp Immunol*. agosto de 2001;125(2):177-83.

111. Koning H, Neijens HJ, Baert MR, Oranje AP, Savelkoul HF. T cell subsets and cytokines in allergic and non-allergic children. I. Analysis of IL-4, IFN-gamma and IL-13 mRNA expression and protein production. *Cytokine*. junio de 1997;9(6):416-26.
112. Jung T, Lack G, Schauer U, Uberück W, Renz H, Gelfand EW, et al. Decreased frequency of interferon-gamma- and interleukin-2-producing cells in patients with atopic diseases measured at the single cell level. *J Allergy Clin Immunol*. octubre de 1995;96(4):515-27.
113. Magnan AO, Mély LG, Camilla CA, Badier MM, Montero-Julian FA, Guillot CM, et al. Assessment of the Th1/Th2 paradigm in whole blood in atopy and asthma. Increased IFN-gamma-producing CD8(+) T cells in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. junio de 2000;161(6):1790-6.
114. Hussein YM, Alzahrani SS, Alharthi AA, Ghonaim MM, Alhazmi AS, Eed EM, et al. Association of serum cytokines levels, interleukin 10 -1082G/A and interferon- γ +874T/A polymorphisms with atopic asthma children from Saudi Arabia. *Cell Immunol*. junio de 2014;289(1-2):21-6.
115. Lama M, Chatterjee M, Nayak CR, Chaudhuri TK. Increased interleukin-4 and decreased interferon- γ levels in serum of children with asthma. *Cytokine*. septiembre de 2011;55(3):335-8.
116. Bayrak Degirmenci P, Aksun S, Altin Z, Bilgir F, Arslan IB, Colak H, et al. Allergic Rhinitis and Its Relationship with IL-10, IL-17, TGF- β , IFN- γ , IL 22, and IL-35. *Disease Markers*. 6 de marzo de 2018;2018:e9131432.
117. Litonjua AA, Sparrow D, Guevarra L, O'Connor GT, Weiss ST, Tollerud DJ. Serum interferon-gamma is associated with longitudinal decline in lung function among asthmatic patients: the Normative Aging Study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. abril de 2003;90(4):422-8.
118. Lee YC, Lee KH, Lee HB, Rhee YK. Serum levels of interleukins (IL)-4, IL-5, IL-13, and interferon-gamma in acute asthma. *J Asthma*. diciembre de 2001;38(8):665-71.
119. Davoodi P, Mahesh PA, Holla AD, Vijayakumar GS, Jayaraj BS, Chandrashekara S, et al. Serum levels of interleukin-13 and interferon-gamma from adult patients with asthma in Mysore. *Cytokine*. noviembre de 2012;60(2):431-7.
120. ten Hacken NH, Oosterhoff Y, Kauffman HF, Guevarra L, Satoh T, Tollerud DJ, et al. Elevated serum interferon-gamma in atopic asthma correlates with increased airways responsiveness and circadian peak expiratory flow variation. *Eur Respir J*. febrero de 1998;11(2):312-6.

121. Tang C, Rolland IM, Ward C, Bish R, Thien F, Walters EH. Seasonal comparison of cytokine profiles in atopic asthmatics and atopic non-asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med.* diciembre de 1996;154(6 Pt 1):1615-22.
122. Böttcher MF, Bjurström J, Mai XM, Nilsson L, Jenmalm MC. Allergen-induced cytokine secretion in atopic and non-atopic asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol.* octubre de 2003;14(5):345-50.
123. Zedan MME, Zedan MM, El-Said AM, Badran AMH, Wahba Y. Evaluation of serum levels of interleukin-10 and transforming growth factor- β 1 among Egyptian children with wheezy asthma phenotype. *The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 4 de enero de 2021;70(2):208.
124. Maghraby HME, Ismail NA, Hussein S, Sabbah NA, Abdallah AL. Interleukin 10 -1082 G/A Gene Polymorphism and Susceptibility to Bronchial Asthma in Children: A Single-Center Study. *Journal of Interferon & Cytokine Research [Internet].* 18 de octubre de 2021 [citado 7 de noviembre de 2022]; Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jir.2021.0136>
125. Dastgheib SA, Aarafi H, Bahrami R, Safa A, Khosravi-Bonjar A, Hashemzahi A, et al. Association of IL-10-1082G>A, -819C>T and -592C>A Polymorphisms with susceptibility to asthma in children: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* enero de 2022;54(1):4-15.
126. Zhang J, Chen H, Hu L, Fu J, Zhang H, Chen Y. [Correlation between polymorphism of IL-4 and IL-10 gene promoter and childhood asthma and their impact upon cytokine expression]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 25 de enero de 2002;82(2):114-8.
127. Ss D, Kj M, Am K, Pv N. Role played by Th2 type cytokines in IgE mediated allergy and asthma. *Lung India: official organ of Indian Chest Society [Internet].* abril de 2010 [citado 8 de noviembre de 2022];27(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20616938/>
128. Ceyhan BB, Enc FY, Sahin S. IL-2 and IL-10 levels in induced sputum and serum samples of asthmatics. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14(1):80-5.
129. Machura E, Halkiewicz F, Mazur B, Kwiecień J, Karczewska K. [Serum levels of IL-4, IL-10 and IL-12 in infants and young children with recurrent wheezy bronchitis]. *Pol Merkur Lekarski.* junio de 2005;18(108):620-3.
130. E M, B M, M RZ, M BC. Cytokine production by peripheral blood CD4+ and CD8+ T cells in atopic childhood asthma. *Clinical & developmental immunology [Internet].* 2010 [citado 8 de noviembre de 2022];2010. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21197090/>

131. Zhang YL, Luan B, Wang XF, Qiao JY, Song L, Lei RR, et al. Peripheral blood MDSCs, IL-10 and IL-12 in children with asthma and their importance in asthma development. *PLoS One*. 2013;8(5):e63775.
132. Sánchez-Guerrero I, Vegara RP, Herrero N, García-Alonso AM, Luna A, Alvarez MR. Cytokine serum profiles in allergic and non-allergic asthma. Increased production of IL-10 by non-allergic asthmatic patients. *Allergol Immunopathol (Madr)*. abril de 1997;25(2):98-103.
133. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed*. 19 de marzo de 2020;91(1):157-60.
134. Pulmonary Function Laboratories: Advice Regarding COVID-19 [Internet]. [citado 19 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.thoracic.org/professionals/clinical-resources/disease-related-resources/pulmonary-function-laboratories.php>

ANEXOS

Anexo 1: Aprobación del protocolo de investigación



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Dirección Universitaria de
INVESTIGACIÓN, CIENCIA Y
TECNOLOGÍA (DUICT)

CONSTANCIA 020-01 - 21

El Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia hace constar que el proyecto de investigación señalado a continuación fue **APROBADO** por el Comité de Ética.

Título del Proyecto : **Valores Séricos de IL-10 E IFN-GAMMA en adolescentes con diagnóstico de asma en remisión clínica sin tratamiento."**

Código de inscripción : **203812**

Investigador principal : **Gonzales Enriquez, María Teresa.**

La aprobación incluyó los documentos finales descritos a continuación:

1. **Protocolo de investigación**, versión recibida en fecha 22 de diciembre del 2020.
2. **Consentimiento informado (adolescentes con asma persistente - padres)**, versión recibida en fecha 21 de enero del 2020.
3. **Consentimiento informado (adolescentes con asma en remisión - padres)**, versión recibida en fecha 21 de enero del 2020.
4. **Asentimiento informado (adolescentes entre 12 y 17 años)**, versión recibida en fecha 21 de enero del 2020.
5. **Consentimiento informado (adolescentes sin diagnóstico de asma)**, versión recibida en fecha 22 de 21 de enero del 2020.

La **APROBACIÓN** considera el cumplimiento de los estándares de la Universidad, los lineamientos Científicos y éticos, el balance riesgo/beneficio, la calificación del equipo investigador y la Confidencialidad de los datos, entre otros.

Cualquier enmienda, desviaciones, eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. El investigador reportará cada seis meses el progreso del estudio y alcanzará un informe al término de éste. La aprobación tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta el **20 de enero del 2022**.

Si aplica, los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Lima, 21 de enero del 2021.


Pro-Francisca Samalvides Oliva
Presidenta
Comité Institucional de Ética en Investigación

/s/

Ax, Ytinerio Delgado 430 SMP 15102
Apartado postal 4314
011) 319-0000 anexo 203202
duict@hcmi-mi-upch.pe
www.cayetano.edu.pe

Anexo 2: Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN – ADOLESCENTES CON ASMA PERSISTENTE

(Padres)	
Título del estudio:	VALORES SÉRICOS DE IL-10 E IFN-GAMMA EN ADOLESCENTES CON DIAGNÓSTICO DE ASMA EN REMISIÓN CLÍNICA
Investigador (a):	DRA. MARÍA TERESA GÓNZALES ENRIQUEZ
Institución:	UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA – ALERGOLIMA

Propósito del estudio:

Estamos invitando a su hijo(a) a participar en un estudio donde se evaluará si los valores de dos sustancias que regulan las defensas de nuestro organismo (IL-10 e INF-gamma) están relacionadas a la remisión espontánea de enfermedad asmática en adolescentes. Este es un estudio desarrollado por investigadores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el consultorio médico Alergolima. Estamos invitando a su hijo a participar porque ha sido diagnosticado de asma y actualmente persiste con síntomas de la enfermedad y/o se encuentra controlado con ayuda de medicamentos utilizados para prevenir los síntomas de esta enfermedad.

El asma es una enfermedad de múltiples causas, pero en la infancia es principalmente de causa alérgica. Cuando los pacientes se exponen a aquellas sustancias que les producen alergia tales como ácaros, hongos, pelos de animales, etc; comienzan a presentar síntomas y signos de asma como tos nocturna, silbidos en el pecho, sensación de falta de aire al reposo o al ejercicio. Un gran porcentaje de niños asmáticos controlan su enfermedad sin necesidad de medicamentos durante la adolescencia, pero aún no se sabe muy bien porqué.

Procedimientos:

Si usted acepta que su hijo participe y su hijo decide participar en este estudio se le realizarán los siguientes procedimientos:

1. Se le realizarán algunas preguntas sobre tus datos personales y sobre las enfermedades alérgicas que se le hayan diagnosticado anteriormente (asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, alergia alimentaria); además de los medicamentos que ha consumido o este consumiendo actualmente para su control
2. Se le realizará un cuestionario sobre el control de esta enfermedad y cuánto le molesta en su vida diaria.
3. Se le realizará una prueba de alergia en la piel llamada PRICK TEST, el cual esta consiste en colocar una gota las sustancias del ambiente que producen alergia (ácaros del polvo, hongos, epitelios de animales, cucarachas, pólenes y malezas) en la piel del antebrazo y a través de esta gota punzar la piel con la lanceta especial muy delgada que solo se introduce en la piel 1 mm. Los resultados se valoran a los 15 minutos y se comparan con un control negativo (glicerol) y uno positivo (histamina). Una prueba es positiva cuando se produce roncha y eritema con un diámetro de pápula ≥ 3 mm en las zonas donde se realizó la punción. Para la realización de esta prueba su hijo no deberá consumir por vía oral o endovenosa por al menos 5 días antes del procedimiento, medicamentos que contengan corticoides (prednisona, dexametasona, hidrocortisona) o antihistamínicos (clorfenamina, loratadina, cetirizina, levocetirizina, desloratadina, fexofenadina, etc); la administración de estas familias de medicamentos por otras vías (intranasal, inhaladores o tópicos) no se encuentra contraindicada para la realización de procedimiento.
4. Se le tomará una muestra de sangre de 5ml del antebrazo, esto es aproximadamente una cucharadita de té; esta muestra se utilizará para ver los valores de sus defensas (hemograma completo) y las sustancias que las controlan (IL-10 e IFN-gamma). No es necesario restringir



ningún medicamento para la realización de este procedimiento, tampoco es necesario estar en ayunas para su realización.

La participación de su hijo en el estudio tomará aproximadamente entre 1 a 2 horas en total; sin embargo, los procedimientos pueden realizarse en días separados si es que su hijo ha consumido alguno de los medicamentos antes mencionados.

Riesgos:

Los procedimientos del estudio pueden generar eventos adversos, en caso de que estos ocurriesen, el equipo de investigación será responsable de su atención.

Con respecto al PRICK TEST, si resulta positivo produce picazón y roncha leve que desaparecerá en 30 minutos. Es muy excepcional y depende de la sensibilidad de cada persona que suceda una reacción severa que se caracteriza por baja presión arterial, dificultad para respirar (shock Anafiláctico), para lo cual estaremos preparados para administrarle el tratamiento correspondiente con adrenalina.

La toma de muestra de sangre es ligeramente dolorosa y existe un riesgo muy pequeño de que se te pueda infectar si no se mantiene la higiene adecuada, además la toma de muestra del antebrazo te puede ocasionar un pequeño hematoma (moretón) el cual desaparecerá en aproximadamente cinco días.

Beneficios:

Su hijo se beneficiará de:

- Una evaluación por un médico especialista en alergia e inmunología.
- De realizarse una prueba en la que se le dirá si es o no alérgico y a qué.
- Saber los valores sanguíneos de sus defensas y de las moléculas que controlan su función.

Se le informará de manera personal y confidencial los resultados que se obtengan de los exámenes realizados. Los costos de todos los exámenes serán cubiertos por el estudio y no le ocasionarán gasto alguno.

Costos y compensación

No deberás pagar nada por participar en el estudio. Igualmente, no recibirás ningún incentivo económico ni de otra índole, únicamente la satisfacción de colaborar a un mejor entendimiento los mecanismos que producen y controlan los síntomas del asma.

Confidencialidad:

Los resultados obtenidos en este estudio de investigación serán confidenciales y todos los datos obtenidos de su hijo serán registrados de forma anónima; esto quiere decir que nosotros guardaremos la información de su hijo(a) con códigos y no con nombres. Si los resultados de este seguimiento son publicados, no se mostrará ninguna información que permita la identificación de su hijo(a) o de otros participantes del estudio.

Uso futuro de la información obtenida:

Los resultados de los exámenes realizados pueden ser usados posteriormente en otros estudios de investigación que tengan como objetivo el desarrollo de mejor conocimiento de la enfermedad asmática y los mecanismos que permiten su resolución espontánea, contándose previamente con el permiso del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia cada vez que se requiere el uso de los resultados.



Almacenamiento de muestras biológicas para uso en estudios posteriores:

Deseamos conservar las muestras de su hijo(a) almacenándolas por 10 años. Estas muestras serán usadas para evaluar otras sustancias que modulan la función del sistema inmune en pacientes con diagnóstico de asma persistente o en remisión espontánea.

Estas muestras solo serán identificadas con códigos.

Si usted no desea que las muestras de su hijo(a) permanezcan almacenadas ni utilizadas posteriormente, su hijo(a) aún puede seguir participando del estudio.

Además, se contará con el permiso del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, cada vez que se requiera el uso de las muestras de su hijo(a) y estas no serán usadas en estudios genéticos u otros estudios no relacionados al tema.

Autorizo a tener las muestras de sangre de mi hijo(a) almacenadas SI () NO ()

Derechos del participante:

Si usted decide que su hijo(a) participe en el estudio, podrá retirarse de éste en cualquier momento, o no participar en una parte del estudio sin daño alguno. Si tienes alguna duda adicional, por favor pregunta al personal del estudio o llama a la Dra. María Teresa González Enriquez, al teléfono [REDACTED]

Si tiene preguntas sobre los aspectos éticos del estudio, o cree que su hijo(a) ha sido tratado injustamente puede contactar a la Dra. Frine Samalvides Cuba, presidenta del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia al teléfono 01-3190000 anexo 201355 o al correo electrónico: duict.cieh@oficinas-upch.pe

Una copia de este consentimiento informado le será entregada.

DECLARACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO

Acepto voluntariamente que mi hijo(a) participe en este estudio, comprendo de las actividades en las que participará si ingresa al estudio, también entiendo que mi hijo(a) puede decidir no participar y que puede retirarse del estudio en cualquier momento.

_____ Nombres y Apellidos Participante	_____ Fecha y Hora
_____ Nombres y Apellidos Testigo (si el participante es analfabeto)	_____ Fecha y Hora
_____ Nombres y Apellidos Investigador	_____ Fecha y Hora



**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN – ADOLESCENTES
CON DIAGNÓSTICO DE ASMA EN REMISIÓN ESPONTÁNEA SIN TRATAMIENTO**

(Padres)	
Título del estudio:	VALORES SÉRICOS DE IL-10 E IFN-GAMMA EN ADOLESCENTES CON DIAGNÓSTICO DE ASMA EN REMISIÓN CLÍNICA
Investigador (a):	DRA. MARÍA TERESA GÓNZALES ENRIQUEZ
Institución:	UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA – ALERGOLIMA

Propósito del estudio:

Estamos invitando a su hijo(a) a participar en un estudio donde se evaluará si los valores de dos sustancias que regulan las defensas de nuestro organismo (IL-10 e INF-gamma) están relacionadas a la remisión espontánea de enfermedad asmática en adolescentes. Este es un estudio desarrollado por investigadores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el consultorio médico Alergolima. Estamos invitando a su hijo a participar porque ha sido diagnosticado de asma cuando tenía menos de 12 años y actualmente esta más de un año sin presentar síntomas de la enfermedad o crisis y no ha recibido ningún medicamento relacionado al asma en más de un año.

El asma es una enfermedad de múltiples causas, pero en la infancia es principalmente de causa alérgica. Cuando los pacientes se exponen a aquellas sustancias que les producen alergia tales como ácaros, hongos, pelos de animales, etc; comienzan a presentar síntomas y signos de asma como tos nocturna, silbidos en el pecho, sensación de falta de aire al reposo o al ejercicio. Un gran porcentaje de niños asmáticos controlan su enfermedad sin necesidad de medicamentos durante la adolescencia, pero aún no se sabe muy bien porqué.

Procedimientos:

Si usted acepta que su hijo participe y su hijo decide participar en este estudio se le realizarán los siguientes procedimientos:

1. Se le realizarán algunas preguntas sobre tus datos personales y sobre las enfermedades alérgicas que se le hayan diagnosticado anteriormente (asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, alergia alimentaria); además de los medicamentos que ha consumido o este consumiendo actualmente para su control
2. Se le realizará un cuestionario para verificar el control de esta enfermedad y ver si aún tiene efectos de ella aún en su vida diaria.
3. Se le realizará una prueba de alergia en la piel llamada PRICK TEST, el cual esta consiste en colocar una gota las sustancias del ambiente que producen alergia (ácaros del polvo, hongos, epitelios de animales, cucarachas, pólenes y malezas) en la piel del antebrazo y a través de esta gota punzar la piel con la lanceta especial muy delgada que solo se introduce en la piel 1 mm. Los resultados se valoran a los 15 minutos y se comparan con un control negativo (glicerol) y uno positivo (histamina). Una prueba es positiva cuando se produce roncha y eritema con un diámetro de pápula ≥ 3 mm en las zonas donde se realizó la punción. Para la realización de esta prueba su hijo no deberá consumir por vía oral o endovenosa por al menos 5 días antes del procedimiento, medicamentos que contengan corticoides (prednisona, dexametasona, hidrocortisona) o antihistamínicos (clorfenamina, loratadina, cetirizina, levocetirizina, desloratadina, fexofenadina, etc); la administración de estas familias de medicamentos por otras vías (intranasal, inhaladores o tópicos) no se encuentra contraindicada para la realización de procedimiento.
4. Se le tomará una muestra de sangre de 5ml del antebrazo, esto es aproximadamente una cucharadita de té; esta muestra se utilizará para ver los valores de sus defensas (hemograma completo) y las sustancias que las controlan (IL-10 e IFN-gamma). No es necesario restringir ningún medicamento para la realización de este procedimiento, tampoco es necesario estar en ayunas para su realización.



La participación de su hijo en el estudio tomará aproximadamente entre 1 a 2 horas en total; sin embargo, los procedimientos pueden realizarse en días separados si es que su hijo ha consumido alguno de los medicamentos antes mencionados.

Riesgos:

Los procedimientos del estudio pueden generar eventos adversos, en caso de que estos ocurriesen, el equipo de investigación será responsable de su atención.

Con respecto al PRICK TEST, si resulta positivo produce picazón y roncha leve que desaparecerá en 30 minutos. Es muy excepcional y depende de la sensibilidad de cada persona que suceda una reacción severa que se caracteriza por baja presión arterial, dificultad para respirar (shock Anafiláctico), para lo cual estaremos preparados para administrarle el tratamiento correspondiente con adrenalina.

La toma de muestra de sangre es ligeramente dolorosa y existe un riesgo muy pequeño de que se te pueda infectar si no se mantiene la higiene adecuada, además la toma de muestra del antebrazo te puede ocasionar un pequeño hematoma (moretón) el cual desaparecerá en aproximadamente cinco días.

Beneficios:

Su hijo se beneficiará de:

- Una evaluación por un médico especialista en alergia e inmunología.
- De realizarse una prueba en la que se le dirá si es o no alérgico y a qué.
- Saber los valores sanguíneos de sus defensas y de las moléculas que controlan su función.

Se le informará de manera personal y confidencial los resultados que se obtengan de los exámenes realizados. Los costos de todos los exámenes serán cubiertos por el estudio y no le ocasionarán gasto alguno.

Costos y compensación

No deberás pagar nada por participar en el estudio. Igualmente, no recibirás ningún incentivo económico ni de otra índole, únicamente la satisfacción de colaborar a un mejor entendimiento los mecanismos que producen y controlan los síntomas del asma.

Confidencialidad:

Los resultados obtenidos en este estudio de investigación serán confidenciales y todos los datos obtenidos de su hijo serán registrados de forma anónima; esto quiere decir que nosotros guardaremos la información de su hijo(a) con códigos y no con nombres. Si los resultados de este seguimiento son publicados, no se mostrará ninguna información que permita la identificación de su hijo(a) o de otros participantes del estudio.

Uso futuro de la información obtenida:

Los resultados de los exámenes realizados pueden ser usados posteriormente en otros estudios de investigación que tengan como objetivo el desarrollo de mejor conocimiento de la enfermedad asmática y los mecanismos que permiten su resolución espontánea, contándose previamente con el permiso del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia cada vez que se requiere el uso de los resultados.

Almacenamiento de muestras biológicas para uso en estudios posteriores:



Deseamos conservar las muestras de su hijo(a) almacenándolas por 10 años. Estas muestras serán usadas para evaluar otras sustancias que modulan la función del sistema inmune en pacientes con diagnóstico de asma persistente o en remisión espontánea.

Estas muestras solo serán identificadas con códigos.

Si usted no desea que las muestras de su hijo(a) permanezcan almacenadas ni utilizadas posteriormente, su hijo(a) aún puede seguir participando del estudio.

Además, se contará con el permiso del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, cada vez que se requiera el uso de las muestras de su hijo(a) y estas no serán usadas en estudios genéticos u otros estudios no relacionados al tema.

Autorizo a tener las muestras de sangre de mi hijo(a) almacenadas SI () NO ()

Derechos del participante:

Si usted decide que su hijo(a) participe en el estudio, podrá retirarse de éste en cualquier momento, o no participar en una parte del estudio sin daño alguno. Si tienes alguna duda adicional, por favor pregunta al personal del estudio o llama a la Dra. María Teresa Gonzáles Enriquez, al teléfono [REDACTED]

Si tiene preguntas sobre los aspectos éticos del estudio, o cree que su hijo(a) ha sido tratado injustamente puede contactar a la Dra. Frine Samalvides Cuba, presidenta del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia al teléfono 01-3190000 anexo 201355 o al correo electrónico: duict.cieh@oficinas-upch.pe

Una copia de este consentimiento informado le será entregada.

DECLARACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO

Acepto voluntariamente que mi hijo(a) participe en este estudio, comprendo de las actividades en las que participará si ingresa al estudio, también entiendo que mi hijo(a) puede decidir no participar y que puede retirarse del estudio en cualquier momento.

**Nombres y Apellidos
Participante**

Fecha y Hora

**Nombres y Apellidos
Testigo (si el participante es
analfabeto)**

Fecha y Hora

**Nombres y Apellidos
Investigador**

Fecha y Hora



**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN – ADOLESCENTES
SIN DIAGNÓSTICO DE ASMA**

Adolescentes entre 12 a 17 años	
<i>Título del estudio:</i>	VALORES SÉRICOS DE IL-10 E IFN-GAMMA EN ADOLESCENTES CON DIAGNÓSTICO DE ASMA EN REMISIÓN CLÍNICA
<i>Investigador (a):</i>	DRA. MARÍA TERESA GÓNZALES ENRIQUEZ
<i>Institución:</i>	UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA – ALERGOLIMA

Propósito del estudio:

Estamos invitando a su hijo(a) a participar en un estudio donde se evaluará si los valores de dos sustancias que regulan las defensas de nuestro organismo (IL-10 e INF-gamma) están relacionadas a la remisión espontánea de enfermedad asmática en adolescentes. Este es un estudio desarrollado por investigadores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el consultorio médico Alergolima. Estamos invitando a su hijo porque él nunca ha sido diagnosticado de asma ni de alguna otra enfermedad alérgica a lo largo de su vida por lo que los resultados de los exámenes que se le realizarán serán utilizados para comparar las diferencias que existen entre estos y el de los pacientes con diagnóstico de asma persistente (que aún tiene síntomas) o en remisión (los que ya no tienen síntomas sin recibir tratamiento).

El asma es una enfermedad de múltiples causas, pero en la infancia es principalmente de causa alérgica. Cuando los pacientes se exponen a aquellas sustancias que les producen alergia tales como ácaros, hongos, pelos de animales, etc; comienzan a presentar síntomas y signos de asma como tos nocturna, silbidos en el pecho, sensación de falta de aire al reposo o al ejercicio. Un gran porcentaje de niños asmáticos controlan su enfermedad sin necesidad de medicamentos durante la adolescencia, pero aún no se sabe muy bien porqué.

Procedimientos:

Si usted acepta que su hijo participe y su hijo decide participar en este estudio se le realizarán los siguientes procedimientos:

1. Se le realizarán algunas preguntas sobre tus datos personales y sobre enfermedades alérgicas (asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, alergia alimentaria) que pudiesen haber sido diagnosticadas anteriormente; además de los medicamentos que ha consumido o este consumiendo actualmente; todo esto se realizará para confirmar que su hijo es elegible para participar en este estudio.
2. Se le realizará una prueba de alergia en la piel llamada PRICK TEST, el cual esta consiste en colocar una gota las sustancias del ambiente que producen alergia (ácaros del polvo, hongos, epitelios de animales, cucarachas, pólenes y malezas) en la piel del antebrazo y a través de esta gota punzar la piel con la lanceta especial muy delgada que solo se introduce en la piel 1 mm. Los resultados se valoran a los 15 minutos y se comparan con un control negativo (glicerol) y uno positivo (histamina). Una prueba es positiva cuando se produce roncha y eritema con un diámetro de pápula ≥ 3 mm en las zonas donde se realizó la punción. Para la realización de esta prueba su hijo no deberá consumir por vía oral o endovenosa por al menos 5 días antes del procedimiento, medicamentos que contengan corticoides (prednisona, dexametasona, hidrocortisona) o antihistamínicos (clorfenamina, loratadina, cetirizina, levocetirizina, desloratadina, fexofenadina, etc); la administración de estas familias de medicamentos por otras vías (intranasal, inhaladores o tópicos) no se encuentra contraindicada para la realización de procedimiento.
3. Se le tomará una muestra de sangre de 5ml del antebrazo, esto es aproximadamente una



APROBADO
21/01/21
APROBACION

cucharadita de té; esta muestra se utilizará para ver los valores de sus defensas (hemograma completo) y las sustancias que las controlan (IL-10 e IFN-gamma). No es necesario restringir ningún medicamento para la realización de este procedimiento, tampoco es necesario estar en ayunas para su realización.

La participación de su hijo en el estudio tomará aproximadamente entre 1 a 2 horas en total; sin embargo, los procedimientos pueden realizarse en días separados si es que su hijo ha consumido alguno de los medicamentos antes mencionados.

Riesgos:

Los procedimientos del estudio pueden generar eventos adversos, en caso de que estos ocurriesen, el equipo de investigación será responsable de su atención.

Con respecto al PRICK TEST, si resulta positivo produce picazón y roncha leve que desaparecerá en 30 minutos. Es muy excepcional y depende de la sensibilidad de cada persona que suceda una reacción severa que se caracteriza por baja presión arterial, dificultad para respirar (shock Anafiláctico), para lo cual estaremos preparados para administrarle el tratamiento correspondiente con adrenalina.

La toma de muestra de sangre es ligeramente dolorosa y existe un riesgo muy pequeño de que se te pueda infectar si no se mantiene la higiene adecuada, además la toma de muestra del antebrazo te puede ocasionar un pequeño hematoma (moretón) el cual desaparecerá en aproximadamente cinco días.

Beneficios:

Su hijo se beneficiará de:

- Una evaluación por un médico especialista en alergia e inmunología.
- De realizarse una prueba en la que se le dirá si es o no alérgico y a qué.
- Saber los valores sanguíneos de sus defensas y de las moléculas que controlan su función.

Se le informará de manera personal y confidencial los resultados que se obtengan de los exámenes realizados. Los costos de todos los exámenes serán cubiertos por el estudio y no le ocasionarán gasto alguno.

Costos y compensación

No deberás pagar nada por participar en el estudio. Igualmente, no recibirás ningún incentivo económico ni de otra índole, únicamente la satisfacción de colaborar a un mejor entendimiento los mecanismos que producen y controlan los síntomas del asma.

Confidencialidad:

Los resultados obtenidos en este estudio de investigación serán confidenciales y todos los datos obtenidos de su hijo serán registrados de forma anónima; esto quiere decir que nosotros guardaremos la información de su hijo(a) con códigos y no con nombres. Si los resultados de este seguimiento son publicados, no se mostrará ninguna información que permita la identificación de su hijo(a) o de otros participantes del estudio.

Uso futuro de la información obtenida:

Los resultados de los exámenes realizados pueden ser usados posteriormente en otros estudios de investigación que tengan como objetivo el desarrollo de mejor conocimiento de la enfermedad asmática y los mecanismos que permiten su resolución espontánea, contándose previamente con el permiso del



Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia cada vez que se requiere el uso de los resultados.

Almacenamiento de muestras biológicas para uso en estudios posteriores:

Deseamos conservar las muestras de su hijo(a) almacenándolas por 10 años. Estas muestras serán usadas para evaluar otras sustancias que modulan la función del sistema inmune en pacientes con diagnóstico de asma persistente o en remisión espontánea. Estas muestras solo serán identificadas con códigos.

Si usted no desea que las muestras de su hijo(a) permanezcan almacenadas ni utilizadas posteriormente, su hijo(a) aún puede seguir participando del estudio.

Además, se contará con el permiso del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, cada vez que se requiera el uso de las muestras de su hijo(a) y estas no serán usadas en estudios genéticos u otros estudios no relacionados al tema.

Autorizo a tener las muestras de sangre de mi hijo(a) almacenadas SI () NO ()

Derechos del participante:

Si usted decide que su hijo(a) participe en el estudio, podrá retirarse de éste en cualquier momento, o no participar en una parte del estudio sin daño alguno. Si tienes alguna duda adicional, por favor pregunta al personal del estudio o llama a la Dra. María Teresa Gonzáles Enriquez, al teléfono [REDACTED]

Si tiene preguntas sobre los aspectos éticos del estudio, o cree que su hijo(a) ha sido tratado injustamente puede contactar a la Dra. Frine Samalvides Cuba, presidenta del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia al teléfono 01-3190000 anexo 201355 o al correo electrónico: duict.cieh@oficinas-upch.pe

Una copia de este consentimiento informado le será entregada.

DECLARACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO

Acepto voluntariamente que mi hijo(a) participe en este estudio, comprendo de las actividades en las que participará si ingresa al estudio, también entiendo que mi hijo(a) puede decidir no participar y que puede retirarse del estudio en cualquier momento.

_____ Nombres y Apellidos Participante	_____ Fecha y Hora
_____ Nombres y Apellidos Testigo (si el participante es analfabeto)	_____ Fecha y Hora
_____ Nombres y Apellidos Investigador	_____ Fecha y Hora



Anexo 3: Asentimiento informado

ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN –

Adolescentes entre 12 a 17 años	
Título del estudio:	VALORES SÉRICOS DE IL-10 E IFN-GAMMA EN ADOLESCENTES CON DIAGNÓSTICO DE ASMA EN REMISIÓN CLÍNICA
Investigador (a):	DRA. MARÍA TERESA GÓNZALES ENRIQUEZ
Institución:	UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA – ALERGOLIMA

Propósito del estudio:

Te estamos invitando a participar en un estudio para saber si los valores de dos sustancias que regulan las defensas de nuestro organismo (IL-10 e INF-gamma) están relacionadas a la remisión espontánea de enfermedad asmática en adolescentes. Este es un estudio desarrollado por investigadores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el consultorio médico Alergolima. *Se te esta invitando a participar en este estudio de investigación porque (i) Has sido diagnosticado de asma y tus síntomas persisten hasta la actualidad o sigues utilizando medicamentos para controlar la enfermedad; (ii) Has sido diagnosticado de asma y actualmente la enfermedad esta controlada por más de un año sin utilizar ningún medicamento o (iii) Nunca has sido diagnosticado de asma ni de alguna otra enfermedad alérgica (como rinitis alérgica, alergia alimentaria o dermatitis atópica), en este último caso los resultados de los exámenes que se te realizarán en este estudio serán utilizados para comparar las diferencias que existen entre estos y el de los pacientes con diagnóstico de asma persistente (que aún tiene síntomas) o en remisión (los que ya no tienen síntomas sin recibir tratamiento).*

El asma es una enfermedad de múltiples causas, pero en la infancia es principalmente de causa alérgica. Cuando los pacientes se exponen a aquellas sustancias que les producen alergia tales como ácaros, hongos, pelos de animales, etc; comienzan a presentar síntomas y signos de asma como tos nocturna, silbidos en el pecho, sensación de falta de aire al reposo o al ejercicio. Un gran porcentaje de niños asmáticos controlan su enfermedad sin necesidad de medicamentos durante la adolescencia, pero aún no se sabe muy bien porqué.

Procedimientos:

Si aceptas participar en este estudio se te realizarán los siguientes procedimientos:

1. Se te realizarán algunas preguntas sobre tus datos personales y sobre las enfermedades alérgicas que se te hayan diagnosticado anteriormente (asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, alergia alimentaria); además de los medicamentos que has consumido o estes consumiendo actualmente para su control
2. En caso de ser asmático, se te realizará un cuestionario sobre el control de esta enfermedad y cuánto le molesta en su vida diaria.
3. Se te realizará una prueba de alergia en la piel llamada PRICK TEST, el cual esta consiste en colocar una gota las sustancias del ambiente que producen alergia (ácaros del polvo, hongos, epitelios de animales, cucarachas, pólenes y malezas) en la piel del antebrazo y a través de esta gota punzar la piel con la lanceta especial muy delgada que solo se introduce en la piel 1 mm. Los resultados se valoran a los 15 minutos y se comparan con un control negativo (glicerol) y uno positivo (histamina). Una prueba es positiva cuando se produce roncha y eritema con un diámetro de pápula ≥ 3 mm en las zonas donde se realizó la punción. Para la realización de esta prueba no debes consumir por vía oral o endovenosa por al menos 5 días antes del procedimiento, medicamentos que contengan corticoides (prednisona, dexametasona, hidrocortisona) o antihistamínicos (clorfenamina, loratadina, cetirizina, levocetirizina, desloratadina, fexofenadina,



etc); la administración de estas familias de medicamentos por otras vías (intranasal, inhaladores o tópicos) no se encuentra contraindicada para la realización de procedimiento.

4. Se te tomará una muestra de sangre de 5ml del antebrazo, esto es aproximadamente una cucharadita de té; esta muestra se utilizará para ver los valores de tus defensas (hemograma completo) y las sustancias que las controlan (IL-10 e IFN-gamma). No es necesario restringir ningún medicamento para la realización de este procedimiento, tampoco es necesario estar en ayunas para su realización.

Tu participación tomará aproximadamente entre 1 a 2 horas en total; sin embargo, los procedimientos pueden realizarse en días separados si es que has consumido alguno de los medicamentos antes mencionados.

Riesgos:

Los procedimientos del estudio pueden generar eventos adversos, en caso de que estos ocurriesen, el equipo de investigación será responsable de su atención

Con respecto al PRICK TEST, si resulta positivo produce picazón y roncha leve que desaparecerá en 30 minutos. Es muy excepcional y depende de la sensibilidad de cada persona que suceda una reacción severa que se caracteriza por baja presión arterial, dificultad para respirar (shock Anafiláctico), para lo cual estaremos preparados para administrarle el tratamiento correspondiente con adrenalina.

La toma de muestra de sangre es ligeramente dolorosa y existe un riesgo muy pequeño de que se te pueda infectar si no se mantiene la higiene adecuada, además la toma de muestra del antebrazo te puede ocasionar un pequeño hematoma (moretón) el cual desaparecerá en aproximadamente cinco días.

Beneficios:

Te beneficiarás de:

- Una evaluación por un médico especialista en alergia e inmunología.
- De realizarte una prueba en la que se te dirá si eres o no alérgico y a qué.
- Saber los valores sanguíneos de tus defensas y de las moléculas que controlan su función.

A ti y a tus padres se les informará de manera personal y confidencial los resultados que se obtengan de los exámenes realizados. Los costos de todos los exámenes serán cubiertos por el estudio y no te ocasionarán gasto alguno.

Costos y compensación

No deberás pagar nada por participar en el estudio. Igualmente, no recibirás ningún incentivo económico ni de otra índole, únicamente la satisfacción de colaborar a un mejor entendimiento los mecanismos que producen y controlan los síntomas del asma.

Confidencialidad:

Los resultados obtenidos en este estudio serán confidenciales y anónimos, eso quiere decir que nosotros guardaremos tu información con códigos y no con nombres. Si los resultados de este seguimiento son publicados, no se mostrará ninguna información que permita la identificación de las personas que participaron en este estudio.

Uso futuro de la información obtenida:

 **APROBADO**
FECHA DE APROBACIÓN 21/07/21

Los resultados de los exámenes realizados pueden ser usados posteriormente en otros estudios de investigación que tengan como objetivo el desarrollo de mejor conocimiento de la enfermedad asmática y los mecanismos que permiten su resolución espontánea, contándose previamente con el permiso del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia cada vez que se requiere el uso de los resultados.

Almacenamiento de muestras biológicas para uso en estudios posteriores:

Deseamos conservar tus muestras almacenándolas por 10 años. Estas muestras serán usadas para evaluar otras sustancias que modulan la función del sistema inmune en pacientes con diagnóstico de asma persistente o en remisión espontánea.

Estas muestras solo serán identificadas con códigos.

Si no deseas que tus muestras permanezcan almacenadas ni que sean utilizadas posteriormente, aún puedes seguir participando del estudio.

Además, se contará con el permiso del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, cada vez que se requiera el uso de tus muestras y estas no serán usadas en estudios genéticos u otros estudios no relacionados al tema.

Autorizo a tener las muestras de sangre de mi hijo(a) almacenadas SI () NO ()

Derechos del participante:

Si decides participar en el estudio, puedes retirarte de éste en cualquier momento, o no participar en una parte del estudio sin daño alguno. Si tienes alguna duda adicional, por favor pregunta al personal del estudio o llama a la Dra. María Teresa Gonzáles Enriquez, al teléfono [REDACTED]

Si tienes preguntas sobre los aspectos éticos del estudio, o crees que has sido tratado injustamente puedes contactar a la Dra. Frine Samalvides Cuba, presidenta del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia al teléfono 01-3190000 anexo 201355 o al correo electrónico: duict.cieh@oficinas-upch.pe

Una copia de este consentimiento informado le será entregada.

DECLARACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO

Acepto voluntariamente participar en este estudio, comprendo de las actividades en las que participaré si decido ingresar al estudio, también entiendo que puedo decidir no participar y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento.

Nombres y Apellidos
Participante

Fecha y Hora

Nombres y Apellidos
Testigo (si el participante es
analfabeto)

Fecha y Hora

Nombres y Apellidos Investigador

Fecha y Hora



- EN LOS ÚLTIMOS DOCE MESES ¿PRESENTA SÍNTOMAS AL EJERCICIO (TOS, DISNEA O DOLOR PECTORAL)?

SÍ	NO
----	----
- EN LOS ÚLTIMOS DOCE MESES ¿HA TENIDO QUE UTILIZAR SALTUBAMOL, NEBULIZARSE, UTILIZAR CORTICOIDES POR VÍA ORAL U HOSPITALIZARSE POR EL DIAGNÓSTICO DE ASMA?

SÍ	NO
----	----
- EN LOS ÚLTIMOS DOCE MESES ¿HA UTILIZADO ALGUNA MEDICACIÓN PARA EL ASMA?

SI	NO
----	----

 - SI LA RESPUESTA ES SÍ, COMENTE ¿QUÉ MEDICAMENTO HA UTILIZADO Y POR CUÁNTO TIMEPO LO UTILIZÓ? _____
- SEGÚN EL CRITERIO DEL PACIENTE, ¿PODRÍA DECIRSE QUE EL ASMA SE HA CURADO?

SÍ	NO
----	----

 - SI LA RESPUESTA ES SÍ, COMENTE ¿DESDE HACE CUÁNTOS AÑOS EL PACIENTE DIRÍA QUE YA NO TIENE ASMA? _____
- SEGÚN EL CRITERIO DEL CUIDADOR, ¿PODRÍA DECIRSE QUE EL ASMA SE HA CURADO?

SÍ	NO
----	----

 - SI LA RESPUESTA ES SÍ, COMENTE ¿DESDE HACE CUÁNTOS AÑOS EL CUIDADOR DIRÍA QUE EL PACIENTE YA NO TIENE ASMA? _____

OTRAS ENFERMEDADES:

- a) RINITIS ALÉRGICA.
- b) DERMATITIS ATÓPICA.
- c) ALERGIA ALIMENTARIA.
- d) HIPERSENSIBILIDAD A MEDICAMENTOS.
- e) OTROS (DETALLAR): _____

DIAGNÓSTICOS ACTUALES:

- _____
- _____
- _____

RESULTADO DE PRICK TEST A AEROALÉRGENOS (INMUNOTEK):

ALÉRGENO	MEDIDA	INTERPRETACIÓN
Dermatophagoides pteronnysinus		
Dermatophagoides farinae		
Blomia tropicalis		
Acaro Siro		
Euroglyphus maynei		
Chortoglyphus arcuatus		
Tyrophagus putrescentiae		
Lepidoglyphus destructor		
Alternaria alternata		
Aspergillus fumigatus		
Penicillium notatum		
Cladosporium herbarum		
Epitelio de perro		
Epítelio de gato		
Blatella germanica		
Periplaneta americana		
Mix 6 gramíneas (H. lanatuas, D. glomerata, L. perenne, P. pratense, P. pratensis, F. pratensis)		
Malezas (A. vulgaris, C. álbum, S. Kali, P. lanceolata)		
Control Positivo: Histamina 10 mg/m		
Control negativo: Glicerol		

RESULTADO DE EOSINÓFILOS EN SANGRE PERIFÉRICA: _____**RESULTADO DE IL-10 EN SANGRE PERIFÉRICA:** _____**RESULTADO DE IFN-GAMMA EN SANGRE PERIFÉRICA:** _____

Anexo 5: Asthma Control Test

Tabla 1. Asma control test

1. En el último mes, ¿Cuánto le ha impedido su asma hacer todo lo que quería en el trabajo, en la escuela o en la casa?						Puntuación
	1	2	3	4	5
	Siempre del tiempo	La mayoría tiempo	Algo del tiempo	Un poco	Nunca	
2. En el último mes, ¿Con qué frecuencia le ha faltado el aire?						Puntuación
	1	2	3	4	5
	Más de una vez por día	Una vez por día	De 3 a 6 veces por semana	Una a 2 veces por semana	Nunca	
3. En el último mes, ¿Con qué frecuencia sus síntomas de asma (respiración sibilante, falta de aire, opresión en el pecho o dolor) lo/la despertaron durante la noche o más temprano de lo usual en la mañana?						Puntuación
	1	2	3	4	5
	4 o más noches por semana	De 2 a 3 noches por semana	Una vez por semana	Una o dos veces	Nunca	
4. En el último mes, ¿Con qué frecuencia ha usado su inhalador de rescate o medicamento en nebulizador (como salbutamol)?						Puntuación
	1	2	3	4	5
	3 o más veces por día	Una a dos veces por día	2 o 3 veces por semana o menos	Una vez por semana	Nunca	
5. ¿Cómo evaluaría el control de su asma en el último mes?						Puntuación
	1	2	3	4	5
	No controlada en absoluto	Mal controlada	Algo controlada	Bien controlada	Completamente controlada	
					
						Total

* Validation of the Spanish Version of the Asthma Control Test (ACT). J. M. Vega, X. Badia, C. Badiola, A. López-Viña, J. M. Olaguibel, C. Picado. Journal of Asthma. Volume 44, 2007 - Issue 10.