

11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE SONORA
HOSPITAL GENERAL "DR. ERNESTO RAMOS BOURS"
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

"FRECUENCIA DE DEFICIENCIA DE ALFA 1 ANTITRIPSINA EN PACIENTES CON
NEUMOPATÍA OBSTRUCTIVA MENORES DE 50 AÑOS DE EDAD"

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO EN LA ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. MARTHA SUSANA PÉREZ CORNEJO

ASESOR:

DR. MOISÉS ACUÑA KALDMAN

HERMOSILLO, SONORA

FEBRERO DEL ~~2005~~

0352251

2005



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

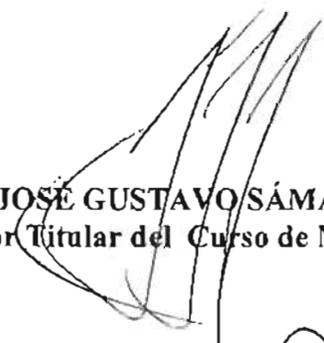
“Frecuencia de Deficiencia de Alfa 1 Antitripsina en pacientes con Neumopatía Obstructiva menores de 50 años de edad”



DR. JOAQUÍN SÁNCHEZ GONZALEZ
Jefe de Enseñanza e Investigación



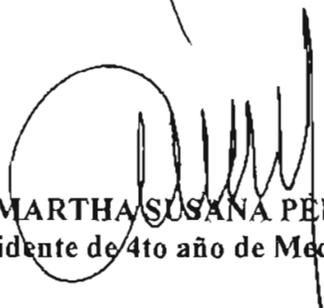
DRA. ROSA ELENA SOSA CAMAS
Jefe del Departamento de Medicina Interna



DR. JOSÉ GUSTAVO SÁMANO TIRADO
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna



DR. MOISÉS ACUNA KALDMAN
Asesor de Tesis



DRA. MARTHA SUSANA PÉREZ CORNEJO
Residente de 4to año de Medicina Interna



SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
OFICINA DE DESARROLLO DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.C.A.M.

DEDICADO A.....

A Dios por permitirme conocer al ser humano en sus momentos más difíciles de dolor y pérdida, así como la satisfacción experimentada ante la sonrisa de un paciente agradecido, que yo sin merecerlo, El me ha hecho parte de su plan de vida.

A la persona más importante en estos momentos de mi vida, que es mi esposo, a ti mi Ernest por ofrecerme tu hombro en los momentos en que me derrumbé y tu luz en la oscuridad, por creer en mi y darme el apoyo y amor necesario para salir adelante....LO LOGRAMOS!!!

A mis padres y hermanas (Adriana, Lorena, Patricia), que aún en la distancia siempre han estado conmigo.

A mis suegros, que con su apoyo, cariño y oraciones, han estado presentes en todo momento, alentándome a seguir adelante.

A Caro y Elma, por haberme aguantado todo este tiempo, brindándome su amistad y apoyo incondicional.....gracias por TODO!, que más que compañeras son la representación de una amistad sincera....suerte chicas.

A una persona muy especial con quien compartí la mayoría de mis experiencias y que me enseñó a ver la vida más tranquila y disfrutar de ella, con cariño a la Dra. Rosario Rivera Armendáriz.

Al Dr. Moisés Acuña Kaldman, por su generosidad como persona y maestro y por compartir conmigo los secretos de la Neumología.

A la Dra. Rosa Elena Sosa Camas, por su paciencia para aconsejarme y por brindarme su apoyo en los momentos más difíciles y enseñarme que las cosas valen la pena.

Al amigo y cómplice, al Prof. José Miguel Norzagaray Mendivil, por su preocupación y entrega para que todo saliera bien....Gracias por su confianza.

Al Dr. Manuel de Jesús Teyechea Rascón, por sus enseñanzas en la sala de Urgencias, ante el paciente, por su dedicación y humildad para practicar la medicina y que lo considero un ejemplo a seguir...de corazón Gracias Maestro.

A quienes dejaron huella a su paso y que ahora comparten conmigo su amistad, Gaby Urrea, Gaby Garcia, Hilda R, Martha Ceseña, Lupian...gracias

Finalmente a todas las personas que compartieron conmigo la difícil tarea de llevar a cabo este trabajo: Dra. Patricia Kim, Dr. José Roberto Victoria Nandayapa, QB. Juan Vicente Delgado Aguilar, Dr. Ignacio Antillón, Martha M, Cathy, Lupita, Dorita, Gloria.

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de Alfa-1 Antitripsina (AAT) es una condición hereditaria recientemente descubierta. La AAT es el inhibidor de proteasa más prevalente en el suero, las concentraciones sericas normales son de 120 a 200mg/dl. Su principal rol biológico es inhibir la elastasa neutrofila. La patogénesis del enfisema pulmonar en la deficiencia de AAT ha sido postulado como un imbalance proteasa-antiproteasa.

La prevalencia de deficiencia de AAT en recién nacidos ha sido estimada a partir de grandes estudios de población, en Suecia en un periodo de 1972-1974 de 200 000 niños, solo 127 tuvieron fenotipos PI*ZZ. En base a varios estudios llevados alrededor del mundo, se estima que 117 millones de individuos tiene en el fenotipo PI*MS y PI*MZy que 3.4 millones tienen el fenotipo PI*ZZ , PI*SZ o PI*SS.

En nuestro país se asocia la presencia de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) con el consumo de tabaco y el humo de leña, sin embargo no se han llevado a cabo los suficientes estudios para determinar la frecuencia de deficiencia de AAT.

El Asma es un problema de salud grave en todo el mundo, el remodelamiento de la vía aérea puede causar cambios permanentes y llevar a una obstrucción fija del flujo aéreo llevando al paciente finalmente a la expresión de EPOC.

El objetivo principal de este estudio es determinar la frecuencia de deficiencia de AAT en pacientes con y sin Neumopatía Obstructiva menores de 50 años, para lo cual incluimos a 11 pacientes de cada grupo, a quienes se les aplicó un cuestionario sobre antecedentes hereditarios y personales de patología pulmonar, así como el consumo de tabaco, exposición a solventes o humo de leña, se les realizó radiografía posteroanterior de tórax, espirometría y determinación en sangre de AAT. No encontrándose diferencias significativas en ambos grupos en los niveles sericos de AAT. Los parámetros que se utilizaron para diagnosticar deficiencia de AAT fue mediante nefelometría con un rango normal de 83 a 200mg/dl, siendo menor de 50mg/dl el valor diagnostico de deficiencia de AAT.

INDICE

	Página
CAPITULO I. MARCO TEORICO	
1.1 Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	5
1.1.2 Concepto y Definición	5
1.1.3 Panorama Epidemiológico e impacto económico actual	5
1.1.4 Epidemiología Nacional	5
1.1.5 Epidemiología en el HGE	6
1.1.6 Impacto socioeconómico	6
1.1.7 Clasificación	7
1.1.8 Patogénesis	7
1.1.9 Diagnóstico de la EPOC	10
1.1.10 Tratamiento de la EPOC	11
1.2 Asma	12
1.2.1 Concepto y Definición	12
1.2.2 Fisiopatología	12
1.2.3 Factores de Riesgo	15
1.2.4 Características Clínicas	16
1.2.5 Hallazgos Clínicos	17
1.2.6 Mediciones objetivas de Asma	17
1.2.7 Tratamiento	18
1.3 Deficiencia de AAT	19
1.3.1 Epidemiología	20
1.3.2 Fisiopatología	21
1.3.3 Pruebas de Laboratorio	22
1.3.4 Identificación de individuos con Def. de AAT	23
1.3.5 Síntomas	24
1.3.6 Hallazgos Clínicos	25
1.3.7 Pruebas de Función Pulmonar	25
1.3.8 Radiografía y TAC	26
1.3.9 Factores de Riesgo	26
1.3.10 Pronóstico	27
1.3.11 Prevención de la Enfermedad Pulmonar	27
1.3.12 Tratamiento Medico no Especifico	28
1.3.13 Tratamiento Especifico	29
CAPITULO II. MATERIAL Y MÉTODOS	
2.1 Problema	30
2.2 Hipótesis Principal	30
2.3 Hipótesis Secundaria	30
2.4 Objetivos	30
2.5 Justificación	30
2.6 Pacientes y Procedimientos	31
2.7 Espirómetro	33
2.8 Nefelómetro	33
CAPITULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
3.1 Resultados	34
3.2 Discusión y Conclusiones	35
3.3. Anexos	37

CAPITULO I

MARCO TEÓRICO

1.1 ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

1.1.1 CONCEPTO Y DEFINICIÓN

De acuerdo a la GOLD (Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica):

Enfermedad caracterizada por la limitación al flujo aéreo la cual no es totalmente reversible y es usualmente progresiva. Esta limitación se asocia con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones y la vía aérea cuyos factores de riesgo más importantes son la exposición a partículas nocivas y gases, principalmente derivados del consumo de tabaco y exposición a humo de leña (1).

La clásica limitación crónica al flujo aéreo de la EPOC es causada por la enfermedad de la vía aérea pequeña (bronquiolitis obstructiva) y por la destrucción del parénquima (enfisema).

1.1.2 PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO E IMPACTO ECONÓMICO ACTUAL

La EPOC y su impacto en la morbilidad, mortalidad y en el ámbito socioeconómico en muchos países desarrollados esta aumentado, de acuerdo a lo revelado por la literatura internacional.

1.1.3 EPIDEMIOLOGÍA INTERNACIONAL:

Ocupa el cuarto lugar de mortalidad en el mundo. En Estados Unidos padecen EPOC al menos 15 millones de personas. La prevalencia en población abierta en sujetos mayores de 50 años se ha estimado entre el 3 a 6%. La mortalidad ajustada por edad se ha incrementado en un 71% de 1966 a 1986. Esta mortalidad ajustada por edad, parece estabilizarse en los hombres, pero en las mujeres continúa aumentando.

1.1.4 EPIDEMIOLOGÍA NACIONAL:

En México, no existen estudios epidemiológicos para determinar la prevalencia de la EPOC. En nuestro país además de la asociación de la EPOC con el tabaco, existe otro

factor adicional que tiene un impacto muy similar al tabaco y es el humo de leña. El XII Censo General de Población del 2000 identificó a Chiapas, Oaxaca y Guerrero como estados donde más del 50% de la población utiliza leña para cocinar.

Si sumamos la prevalencia de consumo de tabaco en México que es del 27.7% y el promedio de consumo de leña que es del 17.5%, la prevalencia de la EPOC en nuestro país pudiera ser aun mayor que en países desarrollados.

Cuando se analiza la prevalencia de la EPOC por genero considerando el consumo de tabaco como factor de riesgo, el 70% corresponde al genero masculino; en cambio, cuando se analiza la EPOC asociada a humo de leña, el 92% de los pacientes son mujeres.

En México, no sabemos cuantos casos están relacionados con alguna exposición laboral.

1.1.5 EPIDEMIOLOGÍA EN HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO :

Se proporciona la estadística a partir del año 2000 al 2003:

AÑO	CASOS DE EPOC	MENORES 50 AÑOS	%
2000	115	7	6%
2001	120	15	12.5%
2002	90	13	14.4%
2003	107	22	20%
TOTAL	432	57	13.1%

1.1.6 IMPACTO SOCIOECONÓMICO:

Se ha estimado en Estados Unidos, que los costos económicos anuales de la enfermedad ascienden a mas de 24 mil millones de dólares. La EPOC es responsable de mas de 16 millones de visitas al medico por año y más de dos millones de hospitalizaciones.

Entre más joven se adquiere la enfermedad más son los años de esperanza de vida perdidos, llegando a tener hasta un 60% de esperanza de vida perdida si se tiene EPOC a la edad de 45 años.

1.1.7 CLASIFICACIÓN

Es importante determinar la gravedad de la enfermedad, porque de acuerdo a esta podremos dar un tratamiento y pronostico adecuado a nuestros pacientes (2).

Clasificación clínica-funcional de la EPOC de acuerdo al GOLD

GRADO	CARACTERÍSTICAS
0 riesgo	Síntomas crónicos (tos, expectoración). Espirometría normal
I-leve	FEV1/FVC < 70% FEV1 > 80% del predicho con o sin síntomas (tos, expectoración)
II- moderada	FEV1/FVC < 70% FEV1 < 80% a > 50% del predicho con o sin síntomas crónicos (tos, expectoración, disnea)
III-severa	FEV1/FVC < 70% FEV1 < 50% a > 30% con o sin síntomas crónicos
IV-muy severa	FEV1/FVC < 70%, FEV1 < 30% del predicho

1.1.8 PATOGÉNESIS:

La patogénesis de la EPOC ha cambiado en los últimos 10 años, actualmente se sabe que están involucradas diferentes células y mediadores inflamatorios los cuales interactúan para generar la reacción inflamatoria de la EPOC. Entre las células identificadas en el proceso se encuentran: Macrófagos alveolares, polimorfonucleares, linfocitos T (CD8+ citotóxico) y células epiteliales (3).

La patogénesis actual implica la activación del macrófago y la célula epitelial, por los productos tóxicos del cigarro, humo de leña o de irritantes inespecíficos. Esta activación a su vez provoca la liberación de diferentes mediadores inflamatorios que promueven la quimiotaxis y activación de los linfocitos T y polimorfonucleares, incrementando el proceso inflamatorio. Entre los mediadores inflamatorios se encuentran: Leucotrieno B₄, Factor de Necrosis Tumoral alfa, interleucina 8 y el factor quimiotactico de neutrofilos entre otros.

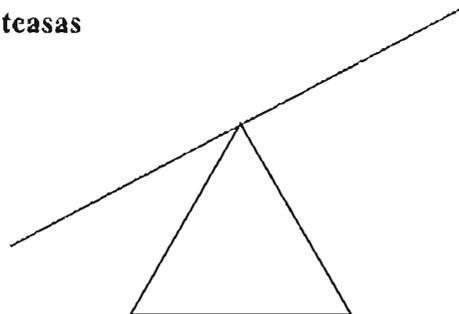
La activación de polimorfonucleares y macrófagos provoca la liberación de diferentes proteasas las cuales, son responsables de la destrucción de los bronquiolos y del parénquima pulmonar. En condiciones normales, estas proteasas, son inhibidas por la alfa-1 antitripsina. En las personas que desarrollan EPOC (15% de los fumadores), hay una alteración o desequilibrio de este sistema llamado Proteasa/Antiproteasa, lo que propicia parte del daño que se le atribuye al tabaquismo.

Junto con la destrucción provocada por las diferentes proteasas se encuentra la generación de un daño por estrés oxidativo. Estos productos son liberados durante la producción de daño por radicales libres, lo que a su vez incrementa la inflamación y la lesión proteolítica.

A la fecha no está claro porque algunos evolucionan hacia la bronquitis y otros tienen predominantemente enfisema (1).

Incremento de Proteasas

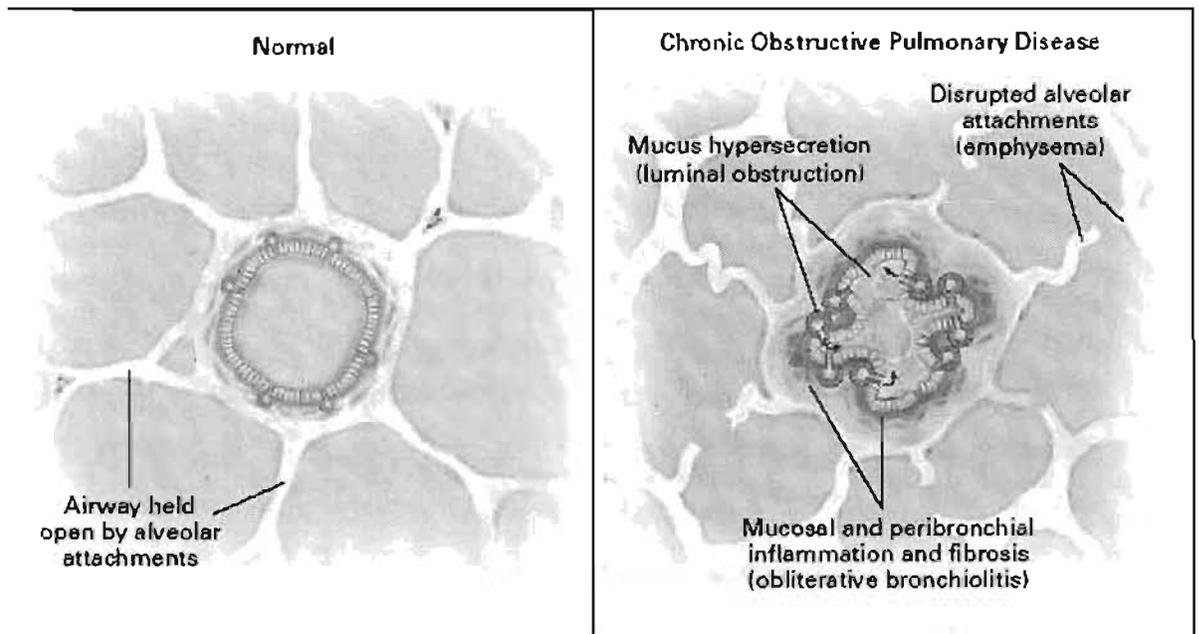
- Granzimas, perforinas
- Elastasa neutrofilica
- Catepsinas, MMPs



Disminución de antiproteasas

- alfa-1 antitripsina
- SLPI
- Elafin
- TIMPs

En EPOC el balance parece estar favorecido a favor de la proteólisis, ya sea por un incremento de las proteasas, incluyendo la elastasa neutrofilica, catepsinas y metaloproteinasas (MMPS), o por una deficiencia de las antiproteinasas, que puede incluir a la alfa-1 antitripsina, a la elafina, al inhibidor de la leucoproteasa secretoria (SLPI) y a los inhibidores de la metaloproteinasas (TIMPS).

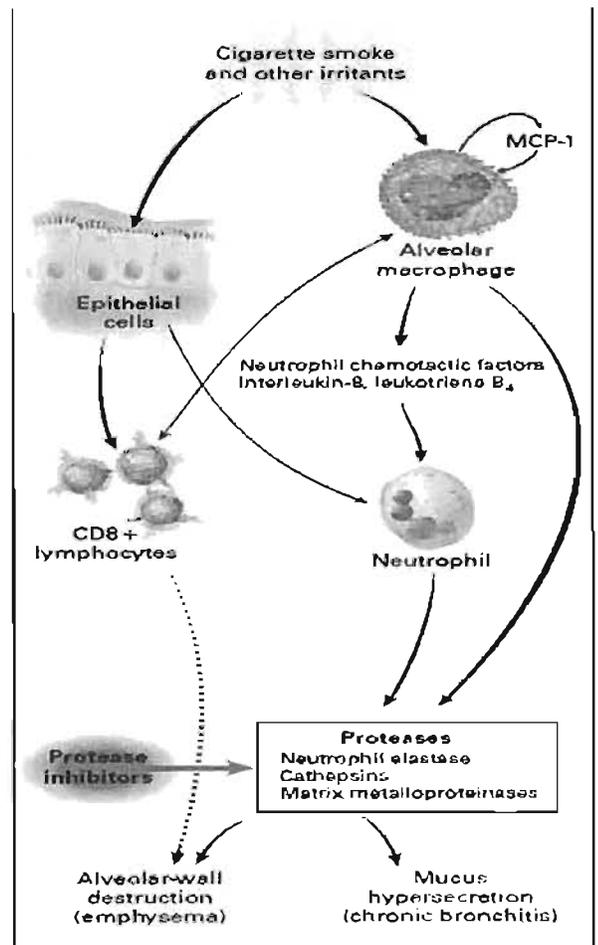


Mecanismo de limitación del flujo aéreo en EPOC

En las vías aéreas periféricas de los pacientes con EPOC, comparada con pacientes normales, existe una limitación al flujo aéreo debido a la pérdida de la estructura alveolar, obstrucción inflamatoria y obstrucción luminal con moco.

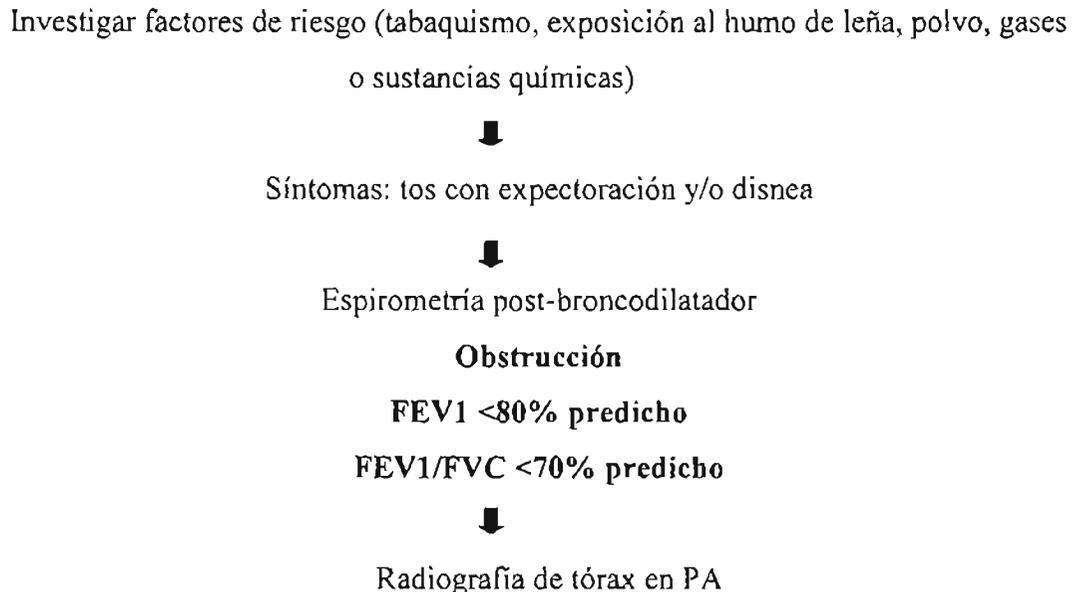
Mecanismo de inflamación en EPOC

El humo de cigarrillo y otros irritantes activan a los macrófagos y células epiteliales de las vías aéreas, lo que libera factores quimiotácticos de neutrófilos, que incluyen a la interleucina-8 y leucotrieno B₄. Macrófagos y neutrófilos liberan proteasas que rompen el tejido conectivo en el parénquima pulmonar, resultando en enfisema, y también estimula la hipersecreción de moco. Las proteasas normalmente son contrarrestadas por inhibidores de las proteasas, incluyendo la AAT, inhibidor secretorio de leucoproteasa e inhibidores tisulares de matriz de metaloproteinasas. Las células T citotóxicas (CD8 + linfocitos) pueden estar también involucradas en la cascada de la inflamación. MCP-1 se refiere a la *proteína 1 de monocito quimiotáctico*, el cual es liberado y afecta a los macrófagos.



1.1.9 DIAGNÓSTICO DE LA EPOC:

Los procedimientos que se deben hacer para realizar el diagnóstico de EPOC se describen en la siguiente tabla (1):



El primer caso para considerar el diagnóstico de EPOC consiste en interrogar la exposición a uno o varios de los factores de riesgo conocidos para adquirir la EPOC. Si además de tener un factor de riesgo el paciente presenta síntomas como tos con expectoración y disnea por más de dos meses al año por dos o más años se debe sospechar en el diagnóstico y sólo se confirma con los valores que se obtienen de una espirometría después de aplicar un broncodilatador.

Espirometría:

Para hacer el diagnóstico de la EPOC es indispensable realizar una espirometría y la característica funcional esencial en estos pacientes con EPOC es la obstrucción crónica

irreversible al flujo aéreo. El índice espirométrico más útil es el FEV1 (volumen espirado forzado en el primer segundo) y la relación FEV1/FVC (capacidad vital forzada) que en caso de obstrucción se encuentran disminuidos.

La presencia de un FEV1 post broncodilatador <80% del predicho, en combinación con una relación FEV1/FVC es la medición mas sensible para determinar que existe obstrucción bronquial. Una relación FEV1/FVC <70% se considera un signo temprano de obstrucción al flujo aéreo en pacientes cuyo FEV1 permanece por arriba del 80% del predicho.

Radiografía de tórax:

Es de utilidad para descartar otras patologías pulmonares que cursan con obstrucción bronquial (bronquiectasias, etc).

1.1.10 TRATAMIENTO:

Se resume principalmente en tres áreas: Prevención de progresión de la enfermedad, manejo de la enfermedad estable y manejo de las exacerbaciones (1).

- **Prevención de la progresión de la enfermedad:** Suspender el tabaquismo de manera temprana en la historia natural de la EPOC no solo regresa a lo normal el índice de deterioro funcional, sino que también reduce la futura mortalidad, así lo confirmó el seguimiento a 11 años de la población de Lung Health Study. Aunque los paciente con EPOC no son fácilmente persuadidos de dejar de fumar, pueden ser ayudados por programas para dejar de fumar. Tales programas deberían incluir la prescripción de agentes apropiados para reducir los síntomas producidos por el tabaco. Pacientes que cursan con Deficiencia de Alfa₁-Antitripsina son de especial interés ya que debería ser considerada en pacientes blancos con enfisema quienes han tenido poco o ninguna exposición a tabaco o enfermedad evidentes con edad menor de 50 años.
- **Manejo de la enfermedad estable:** Debería involucrar diferentes métodos terapéuticos dirigidos al control de los síntomas, mejoría en la capacidad para ejercicio y prevención de exacerbaciones.

- **Manejo de exacerbaciones:** Debe dirigirse principalmente a aumentar la terapia con broncodilatador, antibióticos en algunos pacientes además de corticosteroides orales.

1.2 ASMA

1.2.1 CONCEPTO Y DEFINICIÓN:

El asma es un problema de salud grave en todo el mundo. La iniciativa Global para el Asma redacta informes científicos sobre el tratamiento y la prevención del asma, fomenta la difusión e implantación de los informes y promueve la colaboración internacional en la investigación del asma.

El Grupo de trabajo de la Estrategia Global para el Tratamiento y la Prevención del Asma es un esfuerzo conjunto de los Institutos Nacionales del Corazón, Pulmón y Hematología de Estados Unidos (NHLBI) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Definen al asma “trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias. Las vías respiratorias aquejadas de inflamación crónica son hiperreactivas; cuando se exponen a diversos estímulos o factores desencadenantes se obstruyen, lo que reduce el flujo aéreo” (5).

Los ataques (exacerbaciones) de asma son episódicos, pero la inflamación de las vías respiratorias está presente de forma crónica.

1.2.2 FISIOPATOLOGÍA:

El asma es causada por una interacción compleja de células, mediadores y citocinas que resultan en inflamación. Lo anterior lleva a los cambios fisiopatológicos más importantes en el asma: contracción del músculo liso de la vía aérea, hipertrofia e hiperplasia; fuga microvascular, estimulación para la secreción de moco, destrucción

del epitelio ciliado y depósito de colágeno en la lámina reticularis de la membrana basal subyacente (5).

Las citocinas específicas, muchas de las cuales son productos de los macrófagos y linfocitos, aparecen para dirigir el movimiento de células al sitio de inflamación de la vía aérea. Así mismo producen la liberación de mediadores, tales como proteínas, neurotoxinas derivadas de eosinófilos y la peroxidasa eosinofílica. Todos ellos tienen efectos inflamatorios que contribuyen a la patogénesis del asma.

Los mastocitos, generalmente son un resultado de la estimulación mediada por la IgE, también liberan mediadores, tales como histamina y proteasas (triptasa, quimiotriptasa carboxipeptidasa y quininogenasa) que actúan como reguladores de la inflamación mediante la producción de citocinas que promueven la activación e infiltrado eosinofílico. Varios productos de los mastocitos (histamina, LTC₄, PGD₂) son constrictores del músculo liso y por lo tanto producen broncoconstricción. Los leucotrienos también inducen el aumento de la secreción de moco. El aumento en la permeabilidad vascular es causada por la histamina, LTC₄, PAF y bradicinina.

La destrucción del epitelio de la vía aérea puede llevar al edema de la misma y a la pérdida de sustancias protectores de la mucosa de la vía aérea.

El edema de la mucosa es debido al aumento de la permeabilidad capilar con fuga de proteínas sericas hacia el intersticio. El intenso engrosamiento de la mucosa en la vía aérea contribuye a un aumento en la pared de la misma, llevando finalmente a un estrechamiento de la luz de la vía aérea.

La arquitectura de la vía aérea se ve modificada por el depósito de colágeno tipo III y IV y bandas de fibronectina en la membrana basal. Esto ha sido referido como "fibrosis subepitelial". El remodelamiento de la vía aérea puede causar cambios permanentes y llevar a una obstrucción fija del flujo aéreo.

Mecanismos Fisiológicos:

Alteraciones Neurogénicas: Existe una amplia evidencia de que el control neural de la vía aérea es anormal en el asma y que mecanismos neurogénicos pueden aumentar o modular la respuesta inflamatoria. El sistema nervioso autónomo regula

muchos aspectos de la función de la vía aérea, tales como tono, secreciones, flujo sanguíneo, permeabilidad microvascular y la liberación de células inflamatorias. Un defecto primario en el control autonómico –la teoría del beta adrenorreceptor- ha sido postulada en el asma (5).

Otra evidencia es que el sistema nervioso no colinérgico es importante en la patogénesis del asma. Al iniciar la destrucción del epitelio, las terminaciones nerviosas expuestas causan liberación de potentes neuropeptidos tales como la sustancia P y neuroquinina A. Tales neuromediadores pueden llevar a la broncoconstricción, fuga microvascular e hipersecreción mucosa.

Hiperrespuesta bronquial: La inflamación de la vía aérea parece ser el factor principal para producir la característica cardinal del asma - hiperrespuesta bronquial-. Esto puede ser descrito como una respuesta broncoconstrictora excesiva de la vía aérea por una variedad de estímulos tales como alérgenos, histamina, metacolina, aire frío e irritantes del medio ambiente. Aún no está claro si la hiperrespuesta bronquial es adquirida o si está presente al momento del nacimiento y que genéticamente es determinada a aparecer con un estímulo apropiado.

Obstrucción de la vía aérea: Esta es otra característica cardinal del asma. Las causas de limitación del flujo aéreo en el asma se describen en la siguiente tabla (5).

Causas de limitación de flujo aéreo en el Asma

Broncoconstricción aguda
Aumento en el espesor de moco de la vía aérea
Edema de la pared bronquial
Infiltración de células inflamatorias
Remodelación de la vía aérea (fibrosis)
Hipertrofia del músculo liso

En muchos asmáticos, principalmente en niños y adultos jóvenes con asma leve, la obstrucción de la vía aérea es completamente reversible. En la mayoría de los asmáticos tardíos y aquellos de cualquier edad con asma severa y síntomas persistentes, la obstrucción de la vía aérea es solo parcialmente reversible a pesar de manejo intensivo con broncodilatadores y antiinflamatorios, incluidos dosis altas de esteroides. La razón de esos cambios fisiológicos permanentes es aún oscura y se sospecha que la remodelación de la vía aérea, es al menos en parte, la responsable.

1.2.3 FACTORES DE RIESGO PARA ASMA

Genéticos: Aunque generalmente se establece que existe un componente mayor de contribución hereditaria para la etiología del asma, los patrones de herencia son complejos y el asma no puede ser simplemente clasificada como una entidad autosómica dominante, recesiva, o ligada al sexo o forma de herencia. Esto puede ser en gran parte debido a que existe una marcada heterogenicidad en el fenotipo del asma.

Genes que determinan la especificidad de la respuesta inmune pueden ser importantes en la patogénesis del asma. Genes localizados en el complejo antígeno de histocompatibilidad humano (HLA) pueden gobernar la respuesta a alérgenos en muchos individuos. Genes en el cromosoma 11, 12 y 13 pueden dirigir el control de citocinas proinflamatorias. El cromosoma 12, por ejemplo, contiene genes que codifican para el interferon gamma, factor de crecimiento de mastocitos y síntesis de óxido nítrico. Esto debe resaltarse a pesar de la realización de muchos estudios genéticos en asma que muestran la asociación entre asma relacionada a fenotipos y alelos con un gen específico, pero que carecen de peso estadístico.

Medio ambiente: Los alérgenos y los factores ocupacionales son considerados como las causas más importantes de asma. Alérgenos domésticos incluyen (polvo casero), ácaros, alérgenos animales (perros, gatos, roedores) y hongos (*Aspergillus*, *Cladosporium* y *Candida*).

Otros factores: Un número interesante de asociaciones han venido a dar una luz sobre el riesgo de desarrollo de asma y atopia. En primer lugar tanto la pérdida de peso como el sobrepeso, han sido ambos asociados con un incremento en el riesgo de desarrollo de asma. Hay evidencia que la pérdida de peso en pacientes obesos asmáticos se asocia a un mejoramiento en los síntomas y la función pulmonar. El crecimiento en una granja disminuye el riesgo de atopias y rinitis alérgica en los adultos, sugiriendo que factores del medio ambiente pueden tener un efecto protector a largo plazo en cuanto al desarrollo de alergias. En países desarrollados, el uso de combustible ha sido asociado con un incremento en el índice de sensibilización alérgica y sintomatología. Así mismo el uso de dieta antioxidante puede proteger contra el desarrollo de asma. En un estudio reciente, por ejemplo, la severidad del asma fue asociada de negativamente con el consumo de vino tinto.

1.2.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL ASMA

La tríada típica de síntomas de asma son disnea, respiración acortada y tos con o sin expectoración. Los ataques de asma son probablemente provocados por aeroalergenos conocidos, especialmente personas jóvenes con atopia.

La reacción de hipersensibilidad inmediata (reacción atópica) tiene dos fases, una inmediata de broncoespasmo que causa síntomas dentro de los siguientes minutos a la exposición y una más tardía que ocurre a las 6 o más horas después de la exposición.

Típicamente, la tríada de los síntomas del asma se presenta de manera simultánea, pero no siempre sucede así en todos los casos. Hay evidencia que varios pacientes con asma perciben sus síntomas pobremente.

Pueden existir otras manifestaciones de asma tales como solo tos o disnea como síntomas aislados. Una tos no productiva puede estar presente por varios años como signo de asma antes de que inicien el resto de la sintomatología que compone la tríada. En muchas ocasiones la tos es el inicio de una serie de toseduras paroxísticas que pueden durar varios minutos y dejar al paciente exhausto. La tos puede ser producida también por inhalaciones profundas y exhalaciones forzadas.

Otros síntomas de asma pueden ser opresión precordial, dolor torácico y disnea paroxística nocturna., que en ocasiones pueden simular enfermedad cardiaca, especialmente cardiopatía isquémica. El reflujo gastroesofágico puede ser también causante de dolor torácico acompañado de dolor epigástrico. El reflujo puede exacerbar el asma, especialmente en niños y en ocasiones el manejo del reflujo puede resultar en una mejoría del asma (5).

1.2.5 HALLAZGOS CLINICOS:

Los hallazgos clínicos asociados a broncoespasmo agudo en asma son a) el resultado directo de la estrechez difusa de la vía aérea y la hipersecreción de moco y b) el resultado indirecto a partir de un aumento en el trabajo respiratorio, un incremento en la demanda metabólica por parte del cuerpo, y como una descarga difusa del sistema nervioso simpático.

La taquipnea y taquicardia son las características universales del asma. La respiración ruidosa también es característica del asma, sin embargo su presencia o intensidad no refleja la severidad del asma. Una fase espiratoria prolongada también se observa comúnmente, esto es debido a la obstrucción en el flujo aéreo. El uso de músculos accesorios de la respiración, pulso paradójico y diaforesis se asocian a una obstrucción severa del flujo de la vía aérea.

1.2.6 MEDICIONES OBJETIVAS DE ASMA

El uso de mediciones objetivas de la función pulmonar son importantes en el asma, a partir de que la percepción de los síntomas de la misma a menudo son pobres y los hallazgos físicos en la exploración física pueden ya sea sub o sobreestimar la severidad de la obstrucción al flujo aéreo. Cuatro pruebas de función pulmonar son extremadamente útiles para establecer el diagnóstico y/o seguimiento del curso clínico del asma una vez

que el diagnóstico se ha establecido: a) espirometría, b) índice del pico de flujo espiratorio, c) gasometría arterial, y d) prueba de estimulación bronquial.

1.2.7 TRATAMIENTO

Los objetivos terapéuticos se dividen en corto y largo plazo de acuerdo a cada paciente. El objetivo de un manejo a corto plazo es el control inmediato de los síntomas. El objetivo del manejo a largo plazo es prevenir exacerbaciones .

Una estrategia global para el manejo y prevención del asma ha sido ofrecido por las Guías de NIH. El protocolo de manejo utiliza terapia farmacológica basada en la intensidad de los síntomas y la respuesta clínica a dichas intervenciones. La clasificación de severidad y protocolo de tratamiento recomendado se ofrecen en la siguiente tabla (5):

Asma Leve Intermitente

- *Severidad* –Síntomas menores de 2 veces por semana; síntomas nocturnos menos de 2 veces por mes; FEV₁ mayor de 80%
- *Tratamiento*: Beta₂-agonistas de corta acción inhalados por razón necesaria (PRN)

Asma Leve Persistente

- *Severidad* –Síntomas mayores de 2 veces por semana y menos de 1 vez por día; síntomas nocturnos mayores de 2 veces por mes; FEV₁ mayor de 80%.
- *Tratamiento*: Iniciar con terapia antiinflamatoria; de preferencia esteroides inhalados o considerar el uso de agentes modificadores de leucotrienos . Agonista B₂ inhalado de corta acción PRN.

Asma Moderada Persistente

- *Severidad* –Síntomas diarios y uso diario de agonistas B₂ de rescate; más de 2 exacerbaciones por semana y una exacerbación por la noche al mes, FEV₁ entre 60 y 80% del predicho.

- **Tratamiento:** Adicionar un agonista B₂ de larga acción; si los síntomas persisten, se puede aumentar la dosis de esteroide inhalado, además de un agente modificador de leucotrienos o considerar el uso de teofilina; continuar con agonistas B₂ de corta acción como terapia de rescate.

Asma Severa Persistente

- **Severidad** –Síntomas continuos; actividad física limitada; exacerbaciones frecuentes; síntomas nocturnos frecuentes; FEV₁ menor de 60% del predicho.
- **Tratamiento:** Esteroides inhalados; B₂ agonistas de larga duración; teofilina; y esteroides orales.

1.3 DEFICIENCIA DE ALFA 1 ANTITRIPSINA (AAT)

La deficiencia de AAT es una condición hereditaria recientemente descubierta, la primera descripción fue en 1963.

La deficiencia severa de esta proteína en suero y tejidos, incluyendo al pulmón, ocurre como resultado de la herencia de la deficiencia de dos alelos inhibidores de proteasa a partir del gen de AAT localizado en el segmento 14q31-32.3. De los alelos deficientes, el más común es el PI*Z y en la forma homocigota (PI*ZZ) resulta en una concentración baja de proteína AAT, por lo general debajo de 50mg/dl.

La AAT es el inhibidor de proteasa más prevalente en suero. Las concentraciones normales en suero son de 120-200mg/dl y se le denomina así por su habilidad para inhibir la tripsina. Sin embargo su principal rol biológico es inhibir la elastasa neutrofílica (EN), una enzima que degrada la elastina pero también la membrana basal y otros componentes de la matriz celular.

La AAT es sintetizada en los hepatocitos y pertenece a la familia de las serpinas. La variante Z de la molécula, la cual es el fenotipo más frecuente asociado a la enfermedad pulmonar, es liberada a la circulación solo en un 15%. La deficiencia ocurre

debido a que cerca del 85% de la AAT es bloqueada en su fase final de secreción y puede ser vista como grandes inclusiones intracelulares en el citoplasma del hepatocito.

Mediante la técnica de enfoque isoeléctrico se han identificado cerca de 100 variantes genéticas. La designación alfabética de esas variantes se basa en la movilidad en un campo electroforético con un pH alcalino. Las de rápido movimiento se designan con las primeras letras del alfabeto y aquellas con movimiento mas lento se denominan con las últimas letras, con la Z son variantes aun mas lentas. El fenotipo normal predominante es el PI*MM (movilidad media), presente en un 94-96% de los caucásicos. Aproximadamente el 2-3% de la población caucásica son heterocigotos (PI*MZ).

En base a varios estudios llevados alrededor del mundo, se estima que 117 millones de individuos tienen el fenotipo PI*MS y PI*MZ y que 3.4 millones tienen el fenotipo PI*ZZ, PI*SZ o PI*SS.

1.3.1 EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de deficiencia de AAT en recién nacidos ha sido estimada a partir de grandes estudios de población, con un escrutinio de todos los recién nacidos en Suecia en 1972-1974. De 200 000 niños en este estudio, 127 tuvieron el fenotipo PI*ZZ, llevando a la prevalencia de aproximadamente 1 en 1 600 recién nacidos. Otros estudios en Oregon, St Louis y Nueva York han estimado una prevalencia de 1 en 5 097, 1 en 2 857 y 1 en 3 694, respectivamente.

Estudios en varias regiones de Europa han mostrado una variación importante en la frecuencia de gen Z en diferentes países. La frecuencia del gen PI tipo Z es alta en el noroeste del continente Europeo y la mutación es vista probablemente ligada a los provenientes del sur de Escandinavia. En los Estados Unidos, por lo tanto, la frecuencia del gen Z es elevada en individuos descendientes del norte y oeste de Europa.

1.3.2 FISIOPATOLOGIA DE LA DEFICIENCIA DE AAT

La AAT es una glicoproteína de cadena simple de 52-kD de compuesta por 394 residuos de aminoácidos y 3 cadenas laterales de carbohidratos complejos unidos por aspargina. El gen de la AAT se extiende 12.2 kb en el cromosoma humano 14q31-32.3 y está organizado en 3 exones no codificantes (1 a, 2b, 1c) y cuatro exones codificantes (2,3,4 y 5). El sitio activo de la proteína es un enlace peptídico simple, Met³⁵⁸-Ser³⁵⁹, de la secuencia de AAT y se codifica en el exón 5.

La principal función de la AAT es inhibir una variedad de proteinasas serinas, pero estudios cinéticos han demostrado que el blanco preferencial es la elastasa neutrofila (EN).

La AAT es una proteína altamente pleomorfica, teniendo aproximadamente 100 alelos identificados a la fecha. Las variantes son hereditarias y se clasifican de acuerdo a el sistema inhibidor de proteasa (PI).

En base a los niveles plasmáticos y función de la AAT, las variantes se categorizar de la siguiente manera:

Normal: Es común el tipo M, caracterizado por niveles normales en plasma (mas de 20mmol/L).

Deficiencia: Caracterizado por niveles plasmáticos menores de 20mmol/L. La variante Z de la AAT es común en esta deficiencia.

Nula: Son variantes raras asociadas a niveles no detectables de AAT en el plasma.

La patogénesis del enfisema pulmonar en la deficiencia de AAT y como una consecuencia del tabaquismo en individuos con niveles normales de AAT ha sido postulado ser causado por un imbalance en proteasa-antiproteasa.

El principal factor patogénico es el humo del cigarro que contiene oxidantes que son capaces de inactivar la AAT mediante la conversión de su sitio activo Met a sulfoxido de metionina, con la asociación constante para la elastasa neutrofila, que reduce su actividad cerca de 2000 veces.

1.3.3 PRUEBAS DE LABORATORIO

La observación de una reducción o ausencia de alfa₁-globulina en una electroforesis en proteínas plasmáticas debería ser realizado ante la sospecha de deficiencia de AAT y debe ser confirmado de manera cualitativa y cuantitativa.

Pruebas Cuantitativas

Los niveles de AAT son generalmente determinados mediante inmunoelectroforesis, inmunodifusión radial y más recientemente por nefelometría. Comercialmente los estándares disponibles para la inmunodifusión radial, tienden a sobreestimar la concentración de AAT incluso hasta en un 35 a 40%. Sin embargo, la nefelometría puede también sobreestimar los niveles de AAT, debido a la interferencia con lípidos o hemoglobina. También debe considerarse que la AAT es un reactante de fase aguda, y condiciones inflamatorias pueden aumentar de manera constante los niveles plasmáticos de AAT en heterocigotos Z. Esto debería ser notado que los límites “protectores” son de 50mg/dl si se mide por nefelometría.

Pruebas Cualitativas

El método más ampliamente empleado para identificar las variantes de AAT es su separación basada en el punto isoeléctrico por medio del enfoque isoeléctrico de capa delgada. Esta técnica, comúnmente referida como “fenotipo”, requiere de habilidad y experiencia y debe ser realizada en laboratorios de referencia.

El diagnóstico a nivel molecular (“genotipo”) es realizada en DNA genómico, extraído de células mononucleares circulantes en la sangre.

1.3.4 IDENTIFICACIÓN DE INDIVIDUOS CON DEFICIENCIA DE AAT

Detección Temprana: Prenatal

La deficiencia PI*ZZ es heredada como un gen autosómico codominante. El riesgo de que un descendiente homocigoto es de 1 a 4 por cada nacido si ambos padres son portadores de los alelos Z. Si uno de los padres es PI*ZZ y el otro es heterocigoto, entonces todos los niños son ya sea portadores o estarán afectados (PI*ZZ).

No existe un método rutinario disponible para hacer un diagnóstico prenatal de esta condición. La detección postnatal de deficiencia de AAT depende de un alto nivel de sospecha. Aunque la deficiencia de AAT es una de las alteraciones codominantes más comunes que afecta a los Caucásicos, no se ha realizado aun un escrutinio de rutina.

Detección en Adultos

Se reconoce que individuos no fumadores con un fenotipo homocigoto Z tienen un comienzo que carece de síntomas y en muchas ocasiones pueden tener una vida normal. Así la prevalencia exacta de deficiencia de AAT en muchas poblaciones permanece desconocida y muchos individuos afectados siguen no diagnosticados.

Así, la identificación de la anomalía compromete el estatus del individuo con respecto a su seguridad y trabajo. Debido a que el evitar el tabaquismo y la exposición a agentes dañinos respiratorios del medio ambiente puede mejorar el pronóstico de individuos que tienen deficiencia de AAT, estas son algunas de las justificaciones médicas para llevar a cabo una determinación temprana.

Tres categorías de pruebas genéticas han sido especificadas. El primer tipo es etiquetar el “diagnóstico” y referir a individuos con síntomas y/o signos compatibles con deficiencia de AAT.

El segundo tipo es identificar “predisposición”, en individuos asintomáticos que tienen alto riesgo de padecer deficiencia de AAT. El tercer tipo de prueba es de “escrutinio” que se aplica en poblaciones de individuos con predisposición genética para la enfermedad.

Sujetos con niveles sanguíneos anormales de AAT deben ser estudiados para proporcionar una evaluación cualitativa de su alteración de AAT. Aun en individuos con

niveles plasmáticos de AAT en límites normales bajos (90-140mg/dl) y en sus parientes en primer grado deberían ser sometidos a pruebas cualitativas debido a que esos niveles puede corresponder a un fenotipo intermedio (SZ,SS,MZ) y un pariente con deficiencia asintomático puede ser descubierto dentro de la familiar.

Los niveles de AAT son especialmente importantes en pacientes con inicio temprano de enfisema pulmonar con o sin historia de tabaquismo. Las pruebas deberían ser realizadas en hermanos de pacientes con deficiencia de AAT y considerarla para sus descendientes. Además se recomienda que todos los pacientes con EPOC o asma caracterizados por una reversión incompleta de la obstrucción al flujo aéreo deben ser estudiados mediante pruebas cuantitativas para determinación de AAT.

1.3.5 SÍNTOMAS

La enfermedad pulmonar obstructiva sintomática en pacientes con deficiencia de AAT, generalmente se presenta en una edad media entre 32 y 41 años en individuos con historia de tabaquismo. Una variabilidad considerable en el tiempo de inicio de síntomas ha sido descrita, sin embargo la sintomatología raramente se presenta antes de los 25 años de edad.

Un cohorte de pacientes (n= 1,129) que evaluó con un cuestionario estandarizado los síntomas en participantes del Registro de Individuos con Deficiencia Severa de AAT en el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI) . Este registro incluyó individuos con niveles séricos de AAT menores de 11mM e incluyó varios sujetos valorados a través del escrutinio familiar (20%), a menudo con ausencia de síntomas. El síntoma más frecuentemente encontrado fue la disnea de esfuerzo (en 84% de los participantes). La dificultad respiratoria mínima independientemente de las infecciones agregadas también fue frecuente (65%). La tos también se presentó en un 42% de los participantes.

En este registro la media de edad en la que se manifestó el primer síntoma, disnea, fue a los 31 años.

Ningún estudio de cohorte de población ha sido adecuadamente realizado de enfermedad catastrófica en deficiencia de AAT, el principal dato obtenido de el Registro

NHLBI, fue que la mayoría de los pacientes (72%) morían debido a enfisema. Treinta por ciento de los participantes en el Registro NHLBI, reportó inestabilidad médica en una edad media de 46 años, indicando la morbilidad asociada con deficiencia de AAT. En resumen los síntomas respiratorios de los pacientes con deficiencia de AAT llaman la atención por su temprana edad de inicio.

1.3.6 HALLAZGOS CLINICOS

Ningún hallazgo físico es sensible o específico para ser útil clínicamente en la detección de pacientes con deficiencia de AAT. La dificultad respiratoria leve es común. La disnea progresiva es asociada con signos de hiperinflación pulmonar.

1.3.7 PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

Las pruebas de función pulmonar debe incluir espirometría (pre y postbroncodilatador), medidas del volumen pulmonar por dilución de helio o mediante pletismografía.

La espirometría es la prueba de función pulmonar que ha sido más a menudo realizada para valorar individuos con deficiencia de AAT debido a que es reproducible y refleja aspectos importantes de la enfermedad pulmonar. Las anomalías espirométricas incluyen reducción del volumen espiratorio forzado en el segundo (FEV1) y una capacidad vital forzada (FVC) normal o reducida. El daño obstructivo (índice FEV1/FVC reducido) es principalmente debido a la pérdida de la elasticidad del parénquima enfermo (enfisema) con colapso dinámico de otras vías aéreas normales.

La principal ventaja de la espirometría es que es simple de realizar y puede ser repetida fácilmente.

1.3.8 RADIOLOGIA, INCLUYENDO TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La radiografía de tórax es los inicios de la enfermedad es prácticamente normal. En enfermedad avanzada, la hiperinflación y el incremento en la radio lucidez de los pulmones, particularmente en el segmento inferior pulmonar, es evidente. Los diafragmas se encuentran hacia abajo y planos, la silueta cardíaca verticalizada, con incremento en el diámetro antero-posterior del tórax y ensanchamiento del espacio retroesternal.

La tomografía computarizada es mucho más sensible que la radiografía de tórax para detectar enfisema, así como cambios morfológicos tales como enfermedad bulosa y bronquiectasias.

1.3.9 FACTORES DE RIESGO

Un número de estudios ha demostrado el rol de varios factores de riesgo para el desarrollo de EPOC en pacientes con fenotipo PI*ZZ. Es claro que el tabaquismo es el más importante de estos factores para el desarrollo de enfisema en pacientes con deficiencia de AAT y fenotipo PI*ZZ. La declinación anual del FEV1 en fumadores con deficiencia de AAT es cerca de 130ml, y 70ml en ex-fumadores (6). Sin embargo, en las ultimas series (11) se ha demostrado una declinación media de 70ml/año para fumadores actuales, 47ml/año para los que nunca han fumado, y 41ml/año en ex-fumadores, indicando declinación similar en los no fumadores que en los ex-fumadores.

Tres reportes han valorado la importancia del impacto de los factores del medio ambiente en la declinación de la función pulmonar basados en exposiciones reportadas por los mismos pacientes. En una serie de 225 individuos PI*ZZ no fumadores en Suecia con una FEV1 de $84 \pm 28\%$ del predicho, la historia de exposición ocupacional por al menos 3 meses a gas, humo o polvo; la frecuencia de resfriados anuales; y el numero de cuadros de neumonía fueron analizados como posibles factores de riesgo en la función pulmonar (12). El aumento de la edad, sexo masculino, y síntomas de disnea leve fueron identificados como determinantes independientes de la declinación de la FEV1. Un reporte subsecuente que incluía a los mismos pacientes mostró que el tabaquismo pasivo reportado por los mismos pacientes tuvo un incremento en el riesgo para bronquitis crónica y que uso de

calentadores de keroseno y el empleo por más de 10 años en un medio agrícola fueron correlacionados independientemente de la disminución de la función pulmonar (13).

Con respecto a el tabaquismo pasivo, otros estudios han demostrado una asociación deletérea con la sintomatología pulmonar.

En resumen, comparado con el tabaquismo activo, una historia de disnea leve y varias exposiciones específicas al medio tales como calentadores de keroseno y ocupación en el campo aceleran el desarrollo de enfisema en sujetos masculinos sobre los 50 años de edad. Así mismo, la exposición ocupacional a inhalantes son asociados de manera independiente con la sintomatología respiratoria y la limitación del flujo aéreo. El peso de la evidencia también indica que la exposición a tabaquismo pasivo es deletérea.

1.3.10 PRONÓSTICO

Varios estudios han demostrado que la FEV1 es el predictor más importante de la sobrevivencia de los pacientes con enfisema debido a la deficiencia de AAT. Sin embargo, a la fecha, el curso natural de la deficiencia de AAT no está completamente claro debido al número limitado de estudios prospectivos. En fumadores que no han dejado de fumar, la expectativa de vida es menor de 20 años después de que el diagnóstico de deficiencia de AAT se ha establecido. La declinación en la FEV1 es más rápida cuando ésta se encuentra entre 30 a 60% del valor predicho.

1.3.11 PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD PULMONAR

Prevenir el desarrollo de enfisema depende únicamente del éxito de las técnicas para acortar el hábito tabaquico y eliminar los contaminantes ambientales. La evidencia a partir de el Estudio de Salud Pulmonar muestra que el índice de declinación del FEV1 es significativamente menor en aquellos que han dejado de fumar exitosamente. La exposición a irritantes respiratorios tales como tabaquismo pasivo, polvo y humo deben ser evitados. Un cambio de trabajo es recomendable en aquellos pacientes en los cuales su ocupación los expone a tales irritantes.

También se recomienda el tratamiento profiláctico mediante la aplicación de la vacuna contra influenza y neumococo.

1.3.12 TRATAMIENTO MEDICO NO ESPECIFICO

Muchos pacientes con deficiencia de AAT y enfermedad pulmonar obstructiva presentan mejoría en sus síntomas con el uso de broncodilatadores. Aquellos con evidencia de hiperreactividad bronquial pueden utilizar esteroides inhalados con el fin de disminuir la inflamación bronquial y reducir así la pérdida de FEV1 con el tiempo.

Los macrolidos en particular pueden reducir la inflamación neutrofílica. Sin embargo el desarrollo de resistencia bacteriana a macrolidos requiere del uso de beta lactámicos o quinolonas.

El oxígeno suplementario debe utilizarse en pacientes que presenten desaturación durante el ejercicio.

Esteroides orales son útiles en aquellos pacientes con componente asmático.

También se recomienda la rehabilitación pulmonar que reduce la disnea y el número de hospitalizaciones.

1.3.13 TRATAMIENTO ESPECIFICO

El principal objetivo del manejo en pacientes con enfisema debido a deficiencia severa de AAT, es corregir el estado de deficiencia. Si la deficiencia pudiera ser abolida, entonces la destrucción pulmonar podría ser prevenida y la enfermedad estabilizada. Las opciones de tratamiento para la deficiencia de AAT incluyen (1) terapia de aumentación intravenosa de derivados plasmáticos humanos, (2) terapia de aumentación inhalada, (3) terapia de aumentación con AAT recombinante, y (4) inhibición sintética de elastasa.

Terapia de aumentación intravenosa de derivados plasmáticos humanos

La administración de concentrados purificados humanos de AAT han mostrado una elevación en los niveles pulmonares de AAT, en pacientes con esta deficiencia al inicio de los 1980s. Con una dosis de 60mg/7kg de peso en aplicación semanal. La preparación de concentrados purificados de AAT a partir de plasma fraccionado (Prolastina) se ha fabricado y demostrado ser biológicamente efectivo. A la fecha solamente un estudio aleatorizado controlado con placebo se ha realizado para determinar si la terapia de aumentación disminuye el desarrollo de enfisema.

Terapia de aumentación inhalada

La aplicación en aerosol de AAT en pacientes con deficiencia de AAT incrementa la concentración de AAT y la actividad antielastasa en el tracto respiratorio inferior, dosis dependiente. Datos preliminares sugieren que la aplicación de una o dos veces por día de AAT en aerosol puede producir protección antielastasa sostenida a nivel pulmonar.

Terapia de aumentación con AAT recombinante

Un número de formas recombinantes de AAT ha sido desarrollado así como un inhibidor recombinante de leucoproteasa. Los genes de AAT humanos han sido transferidos dentro de embriones, resultando en la secreción de manos glicosilada de AAT dentro de la leche de esos animales.

Inhibidores sintéticos

Actualmente varios inhibidores sintéticos de elastasa de bajo peso molecular han sido evaluados, pero su eficacia clínica y seguridad aun no han sido reportados.

En resumen, en el contexto ningún estudio controlado aleatorizado ha demostrado la eficacia clínica de la terapia de aumentación, el peso de estudios disponibles de este tipo de terapias indican una disminución en la mortalidad y una caída menor del FEV1 en pacientes que han recibido esta terapia con un valor de FEV1 de 35 a 65% del predicho.

CAPITULO II

MATERIAL Y METODOS

2.1 PROBLEMA

Cual es la frecuencia epidemiologica de pacientes con Neumopatía Obstructiva que son atendidos en el HGE del periodo de 2003 a 2004 con deficiencia de alfa-1 Antitripsina?

2.2 HIPÓTESIS PRINCIPAL

Los pacientes atendidos en el Servicio de Neumología con datos de Neumopatía Obstructiva y que tienen menos de 50 años, presentan deficiencia de alfa-1 Antitripsina.

2.3 HIPÓTESIS SECUNDARIA:

La deficiencia de alfa-1 Antitripsina tiene baja frecuencia en la población sin signos y síntomas de Neumopatía Obstructiva menor de 50 años.

2.4 OBJETIVOS:

1.- Determinar la frecuencia de deficiencia de alfa-1 Antitripsina en la población de pacientes con Neumopatía Obstructiva menores de 50 años.

2.- Determinar la frecuencia de deficiencia de alfa-1 antitripsina en los pacientes menores de 50 años y sin datos de Neumopatía Obstructiva.

3.- Obtener la probabilidad de que los pacientes con deficiencia de alfa-1 Antitripsina y sin enfermedad pulmonar desarrollen la patología.

2.5 JUSTIFICACIÓN:

En los pacientes con signos y síntomas de neumopatía obstructiva menores de 50 años, no se ha hecho un mapeo muestral de determinación de alfa-1 antitripsina en el Estado de Sonora .

El conocer si existe deficiencia de alfa-1 Antitripsina en los pacientes con Neumopatía Obstructiva que son atendidos en el HGE puede ayudar a proponer una terapéutica mejor, así como detectar a aquellos pacientes que al tener deficiencia de alfa-1 Antitripsina y aun no desarrollan enfermedad pulmonar requieren de medidas preventivas.

2.6 PACIENTES Y PROCEDIMIENTOS:

En este estudio prospectivo, descriptivo, transversal y abierto se incluyeron 11 pacientes con diagnóstico clínico y espirométrico de neumopatía obstructiva que se obtuvieron de la consulta externa de Neumología del Hospital General del Estado, menores de 50 años de edad que se aleatorizaron con controles seleccionados que no tuvieran historia de patología pulmonar preexistente, con mismo sexo, edad y talla a los pacientes del grupo de estudio.

Los criterios de inclusión y exclusión de ambos grupos de estudio se reportan en la Tabla 3 y 4.

A todos los pacientes se les aplicó un cuestionario en el que se interrogaron antecedentes familiares de asma, EPOC, deficiencia de AAT, patología pulmonar preexistente (EPOC, asma, tuberculosis pulmonar, cirugía pulmonar previa), exposición a humo de leña, solventes, tabaquismo pasivo, hábito tabaquico, diabetes mellitus, hipertensión arterial y cirrosis hepática.

Tabla 3. Criterios de Inclusión Grupo de Estudio

- Sexo indistinto
- Rango de edad de 20 a 50 años
- Pacientes con signos, síntomas e historia de Neumopatía Obstructiva
- Patrón espirométrico obstructivo no reversible
- Que acepten formar parte del estudio

Criterios de Exclusión Grupo de Estudio

- Pacientes con cirrosis hepática
- Cirugía pulmonar previa, tuberculosis pulmonar

Tabla 4. Criterios de Inclusión Grupo de Observación Especial

- Sexo indistinto
- Rango de edad de 20 a 50 años
- Pacientes sanos desde el punto de vista pulmonar, corroborado por historia clínica, radiografía de tórax y espirometría.
- Que acepten formar parte del estudio

Criterios de Exclusión Grupo de Observación Especial

- Cirrosis hepática
- Infección de vías respiratorias superiores o inferiores
- Cirugía pulmonar previa

Una vez que se obtuvieron los pacientes y controles y que autorizaron su participación mediante la firma del consentimiento informado, se procedió a la toma de muestra sanguínea que se envió al laboratorio de este Hospital en donde se congeló el plasma a 15 grados centígrados para posteriormente trabajarse en bloque en un laboratorio externo, mediante la técnica de nefelometría, los resultados se emitieron al final del estudio.

A todos los pacientes se les realizó la espirometría con técnica de acuerdo a las recomendaciones de la American Thoracic Society (ATS) en el Departamento de Neumología con un espirómetro compacto Jaeger que contiene un programa computarizado PulmAssis^R obteniendo los resultados de inmediato y el patrón espirométrico, con prueba pre y postbroncodilatador.

La radiografía posteroanterior de tórax fue tomada a todos los pacientes al momento de ingreso al estudio. Las radiografías fueron recolectadas y valoradas en busca de características normales, atrapamiento de aire, infiltrados u otros hallazgos por un Radiólogo adscrito a este hospital (A) y por un Neumólogo también de este hospital (B), se ocultaron los datos de los pacientes, lo que lo hizo estudio ciego.

2.7 ESPIRÓMETRO

El PulmAssist^R es un paquete computarizado para la espirometría, contiene un espirómetro compacto JAEGR y un programa computarizado integrado. PulmAssist^R utiliza el PM2, un sensor adecuado para las mediciones de los parámetros de la función espiratoria e inspiratoria. El PM2 está equipado con un sensor de volumen controlado mediante un microprocesador que funciona bajo el principio de sistema abierto.

Descripción técnica del PM2:

- Principio de medición Sensor digital de volumen de gas para mediciones bidireccionales; sistema abierto
- Límites de volumen 0 -10 L; \pm 3% o 70ml/s
- Límites de flujo 0,1 a 16L/s; \pm 3% o 70ml/s
- Resistencia dinámica <0,1 kPa/l/s a 15l/s
- Interfaz de PC RS-232, V.24
- Voltaje nominal 5V DC
- Corriente nominal 100Ma
- Temperatura ambiente + 10...+40
- Humedad relativa 10%...90%
- Presión atmosférica 700...1060 hPa
- Dimensiones del PM2 Ancho: 140mm, Altura: 98mm, Profundidad: 163mm

2.8 NEFELÓMETRO

El MININEPH es un nefelómetro láser capaz de realizar un estudio de rango de proteínas sericas de manera cuantitativa.

La determinación de la concentración de antígenos solubles por métodos nefelométricos involucra una reacción con un antisuero específico para formar complejos insolubles. Cuando la luz pasa a través de la suspensión formada, una porción de la luz es dispersada y detectada por un fotodiodo. La cantidad de luz dispersada es directamente proporcional a la concentración de proteína específica en la muestra. Las concentraciones son automáticamente calculadas en referencia a una curva de calibración guardada en el instrumento (ver ilustración en apéndice).

CAPITULO III

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 RESULTADOS

De los 11 pacientes estudiados con diagnóstico de Neumopatía Obstructiva menores de 50 años de edad, 9 fueron mujeres y 3 hombres, la media de edad fue de 43.3 años, de los 11 casos, 7 contaron con antecedentes familiares de asma (hermanos o padres), 4 tuvieron contacto con humo de leña por más de 10 años y 5 cursaron con tabaquismo pasivo, mientras que 7 fueron fumadores con una media de 8 paquetes por año de cigarros. Ninguno tuvo antecedentes de cirrosis hepática.

Los 11 pacientes que conformaron el grupo de observación especial, 9 fueron mujeres y 3 hombres, la media de edad fue de 33.6 años, solo 5 fueron fumadores pasivos y 1 presentó tabaquismo activo de 1.2 paquetes por año, 3 tuvieron contacto con humo de leña y ninguno presentó antecedentes de asma, EPOC o cirrosis hepática.

Las 22 radiografías posteroanterior de tórax fueron valoradas por 2 observadores distintos, se ocultaron los datos de los pacientes, el observador A fue un Radiólogo adscrito a este Hospital, el observador B fue un Neumólogo también de este Hospital, la Kappa fue de 0.273 con un 95% de intervalo de confianza de -0.129 a 0.675, el error estándar de Kappa fue de 0.250, dada la discrepancia entre ambos observadores y la Kappa tan baja, se decide realizar nueva revisión de las radiografías por los mismos observadores, llegando aun acuerdo de que 15 (68%) de los pacientes estudiados tenían atrapamiento de aire, y 7 (31.8%) no lo tenían datos de atrapamiento de aire.

De las espirometrías realizadas a los pacientes del grupo de estudio, 6 tuvieron patrón obstructivo, 4 patrón mixto y 1 con patrón restrictivo que después del seguimiento espirométrico es posible que el diagnóstico de asma en este paciente sea erróneo y se trate de una neumopatía intersticial. Las 11 espirometrías del grupo de observación fueron normales.

Se aplicó la prueba t de Student para efecto de comparar los niveles de AAT y poder evidenciar que existen diferencias significativas entre las medias aritméticas del

grupo de observación especial y el de los pacientes con Neumopatía Obstructiva, no encontrando diferencias significativas con $p \geq 0.05$

La determinación serica de AAT en ambos grupos estuvo dentro de los rangos normales, llama la atención que el nivel más alto determinado en todos los pacientes se observó en un paciente del grupo de estudio (151mg/dl), mientras que el nivel más bajo lo obtuvo un paciente del grupo de observación especial (64mg/dl).

3.2 DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En los últimos 40 años, el estudio de la Deficiencia de Alfa-1 Antitripsina ha llevado a un mejor entendimiento de la fisiopatología y anormalidades genéticas de esta entidad, la cual se asocia principalmente a alteraciones a nivel pulmonar y hepático. A lo largo de este periodo, el número de estudios epidemiológicos a cerca de las variables genéticas han sido acumulados. Como resultado, ahora se comprende más ampliamente la distribución de la deficiencia de alfa-1 Antitripsina, especialmente en países desarrollados, la hipótesis a cerca de la evolución del gen de AAT, y el origen de la deficiencia se ha propagado. En base a lo anterior, decidimos realizar este estudio para determinar la frecuencia de deficiencia de AAT en el Estado de Sonora, tomando en cuenta que existen muy pocos estudios que reporten la frecuencia de esta enfermedad en nuestro país, a pesar que ahora la muestra es pequeña de los pacientes estudiados, abre un puerta a que se piense en la enfermedad como causante de Neumopatía Obstructiva principalmente en pacientes jóvenes en quienes una enfermedad como esta disminuye su calidad de vida y su capacidad como individuos productivos, llevando a elevar los costos a las diferentes Instituciones de Salud por las continuas hospitalizaciones.

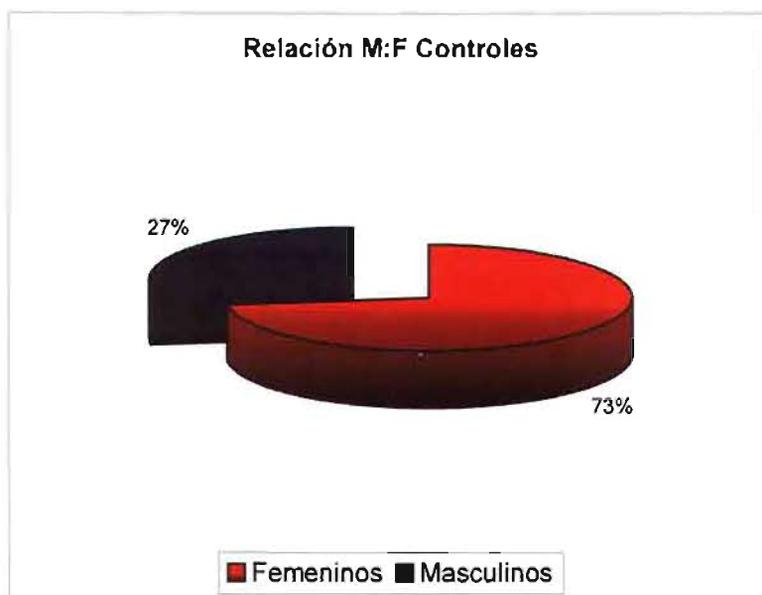
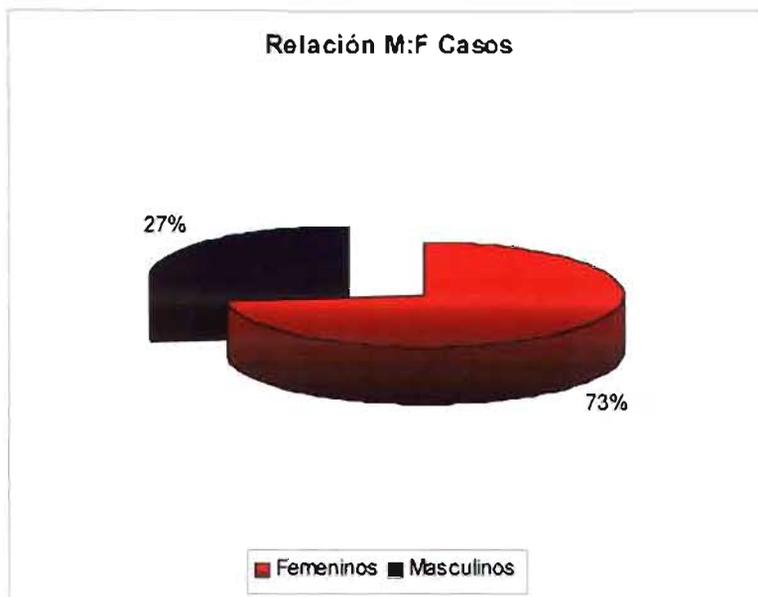
En este estudio revisamos un total de 22 pacientes, 11 de los cuales tenían antecedentes familiares de asma y cuadro de neumopatía obstructiva, el resto son pacientes sanos desde el punto de vista pulmonar, es de llamar la atención que de la población estudiada, el 81% eran mujeres, lo que nos lleva a suponer que debe haber algún factor relacionado con el sexo o quizá los hábitos (como el uso de leña para cocinar) que expliquen esta asociación, de la determinación de AAT el valor serico más alto fue para

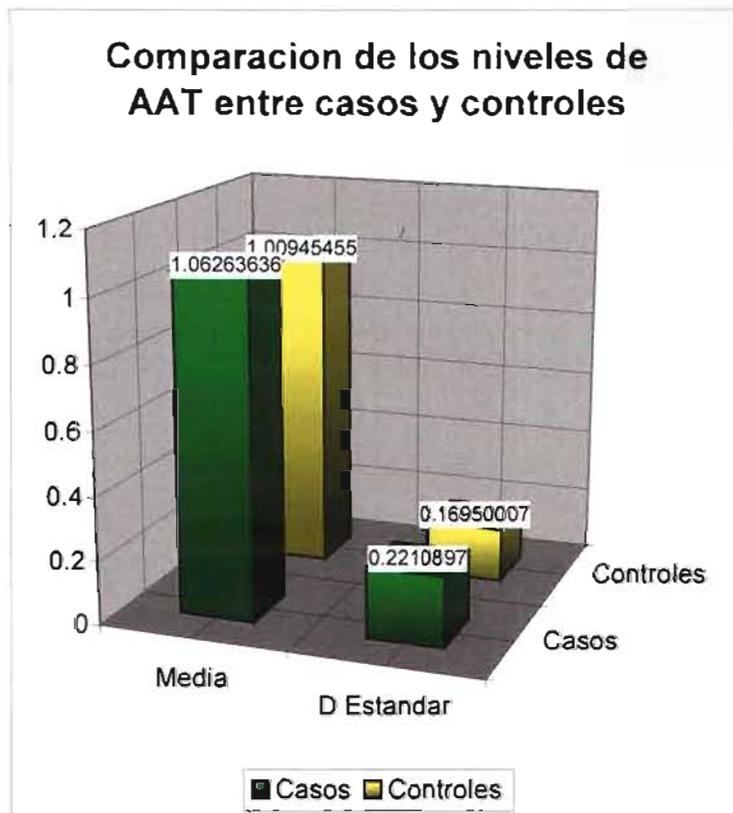
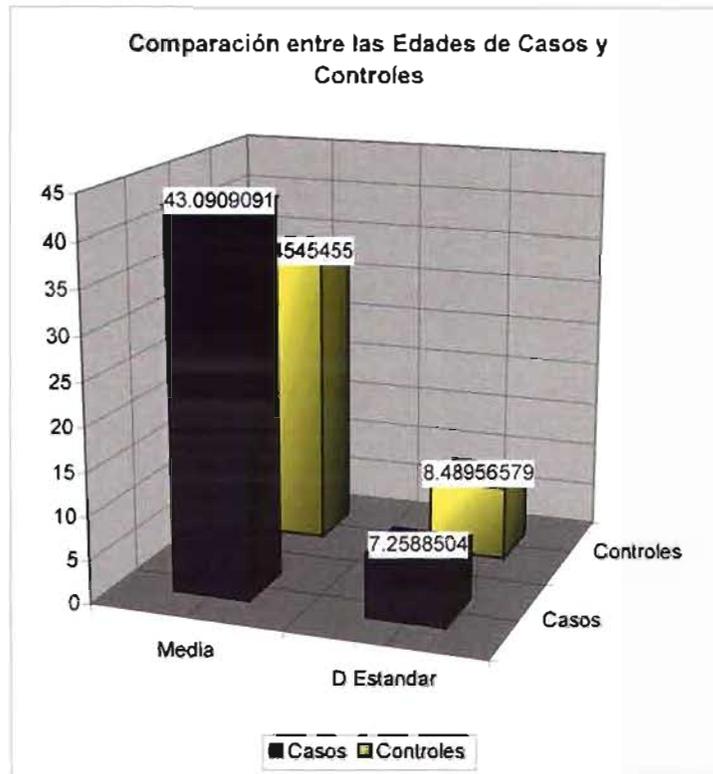
un paciente del grupo de estudio, mientras que la determinación en el rango normal bajo fue para un paciente del grupo de observación especial, esto tiene importancia, debido a que las variables fenotípicas de la AAT pueden presentarse incluso con valores en límites normales bajos (90-140mg/dl) y este tipo de pacientes deberían ser sometidos a pruebas cualitativas debido a que esos niveles pueden corresponder a un fenotipo intermedio (SZ, SS, SM), de tal manera, esperamos que en un futuro no muy lejano, puedan llegar a realizarse pruebas cualitativas en nuestro medio para detectar a los pacientes con alto riesgo e iniciar medidas preventivas.

Los niveles de AAT son especialmente importantes en pacientes con inicio temprano de enfisema pulmonar con o sin historia de tabaquismo. Se recomienda que a todos los pacientes con EPOC o asma caracterizados por una reversión incompleta de la obstrucción al flujo aéreo deben ser estudiados mediante pruebas cuantitativas para la determinación de AAT, así mismo deben ser diagnosticados y darles seguimiento mediante espirometría ya que se ha demostrado que la FEV₁ es el predictor más importante de la sobrevivencia de los pacientes con enfisema debido a deficiencia de AAT.

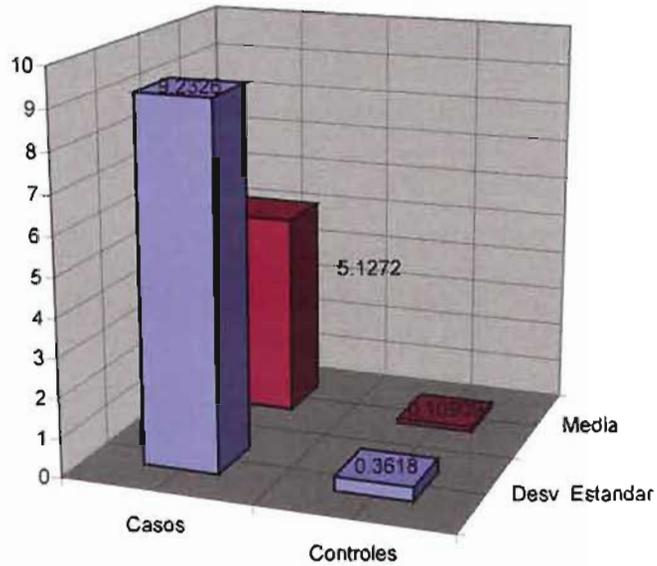
Prevenir el desarrollo de enfisema depende básicamente del éxito de las técnicas para suprimir el hábito tabaquico y eliminar los contaminantes ambientales.

3.3 ANEXOS

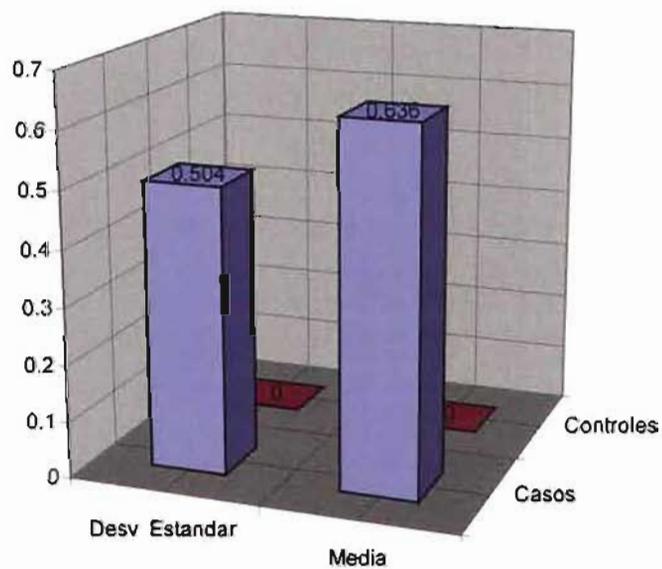




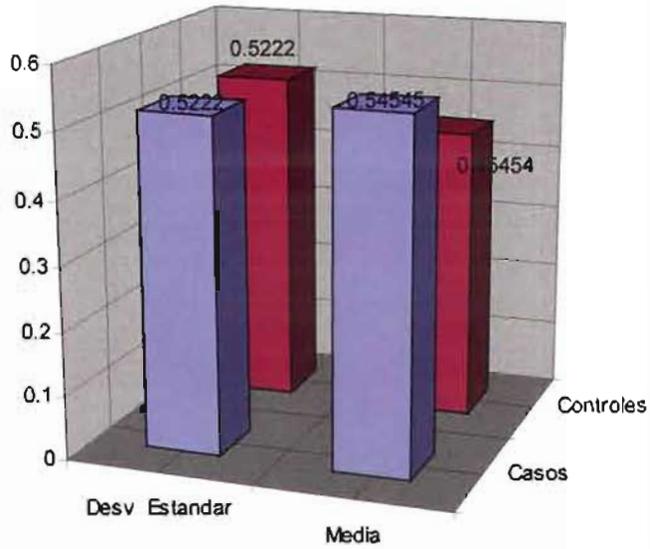
Comparación entre el Consumo de Paquetes/Año
entre Casos y Controles



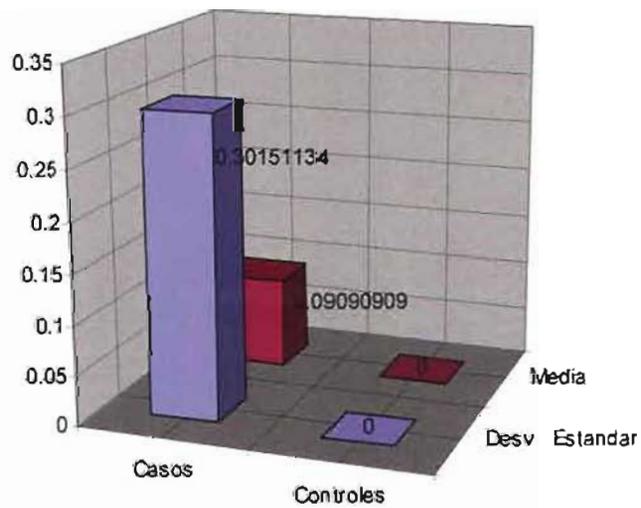
Comparación entre la Incidencia de Antecedente
Familiar de Asma entre Casos y Controles



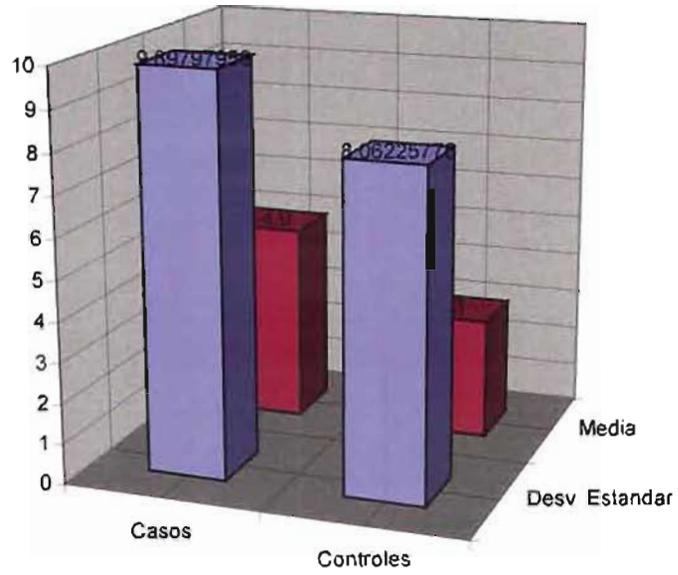
Comparación entre la Incidencia de Tabaquismo Pasivo entre Casos y Controles



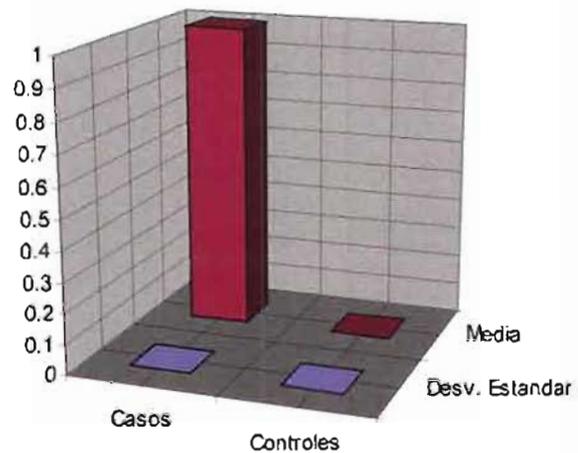
Comparación entre la Incidencia de Antecedente de Contacto Con Solventes entre Casos y Controles



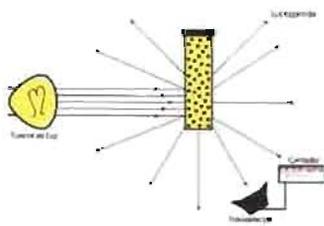
Comparación entre la Incidencia de Antecedente Cocinar con Leña entre Casos y Controles



Comparación entre la Incidencia de Antecedente Personal de Asma entre Casos y Controles



Nefelometría



MININEPH

Referencias

- 1.- Sansores R, Acuña M, et al, Guías para el diagnóstico y el tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Segundo Consenso Mexicano para el Diagnóstico y Tratamiento de la EPOC. 2002, 7-50.
- 2.- Calverley P, Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Lancet* 2003; 362:1053-1061.
- 3.- Barnes P, Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2003; 343:269-279
- 4.- Braman S. Pulmonary Board Review 2002. American College of Chest Physicians, Asthma, 1-33.
- 5.- Iniciativa global para el Asma, Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Hematología (NHLPI), Organización Mundial de la Salud, Revisión 2002.
- 6.- McElvancy NG, et al, Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Study Group. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Chest* 1997; 111:394-403
- 7.- Eden E, et al, Atopy, asthma and emphysema in patients with severe Alpha-1 Antitrypsin deficiency. *Ann J Respir Crit Care Med* 1997;156:68-74
- 8.-Stoller JK, et al, Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma alpha-1 antitrypsin, Respitin. *Chest* 2002;122:66-74
- 9.-Carrell RW. Alpha-1 antitrypsin deficiency: a model for conformational disease. *N Engl J Med* 2002;346:45-53
- 10.-Boehring Inc, Guía para el usuario de Pulmassist. 1-48
- 11.-Piitulainen E, et al. Decline in FEV₁ related to smoking states in individuals with severe Alpha-1 Antitrypsin deficiency (PI*ZZ). *Eur Resp J* 1999; 13:247-251.
- 12.- Piitulainen E, et al. Effect of age and occupational exposure to airway irritants on lung function in non-smoking individuals with Alpha-1 Antitrypsin deficiency (PI*ZZ). *Thorax* 1997;52:244-248.
- 13.- Piitulainen E, et al. Environmental correlates of impaired lung function in non-smokers with severe Alpha-1 Antitrypsin (PI*ZZ). *Thorax* 1998;53:939-943.