



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FRECUENCIA DE LA HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL,
MEDIDA POR LA RESPUESTA AL SALBUTAMOL EN
PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA DEL HOSPITAL
INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIÁTRIA

PRESENTA:

DRA. ABRIL ARIADNA DE LA CRUZ REAL.

ASESOR DE TESIS:
DR. JOSE LUIS LEZANA FERNANDEZ.
Médico Adscrito del Servicio de
Neumología Pediátrica
del Hospital Infantil Federico Gómez



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2010



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.

DR. JOSE LUIS LEZANA FERNANDEZ

Asesor de Tesis

Médico Adscrito al Servicio de Neumología Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS por estar siempre a mi lado y darme la oportunidad de haber realizado algo que para mí era un sueño y ahora es una realidad: la de ser pediatra.

A MIS PADRES por brindarme siempre su ayuda incondicional, por apoyar mis decisiones, por estar a mi lado en cualquier circunstancia, gracias por todo.

A MI TIA MARY por ser mi amiga y consejera, por su cariño y paciencia todos estos años y porque siempre ha creído en mí.

A MIS SOBRINOS Leo, Silvia, Alan y Diego que me regalan sonrisas, amor, abrazos y travesuras que desaparecen el cansancio y me dan ánimos para seguir adelante.

A MIS AMIGOS Y AMIGAS DE GENERACION porque siempre me hicieron sentir en familia, siempre tenían las palabras de aliento y el abrazo necesario que te hacían sentir bien y te recordaban que valía la pena seguir luchando.

A SANDY, INES Y CESAR por darme la oportunidad de conocerlos, de compartir el mejor año de mi residencia a su lado, por todo lo que me enseñaron, los llevaré siempre en mi corazón.

A VICENTE por su apoyo incondicional en todo el tiempo que llevamos juntos, pero sobre todo por su amor, su ternura y su paciencia, gracias por estar a mi lado.

A TI que hoy solo eres un angelito, pero el día de mañana estarás a nuestro lado, gracias por permitirme trabajar y regalarme la mayor ilusión.

AL DR. LEZANA por haberme apoyado en este proyecto, por su tiempo y paciencia y la dedicación para la elaboración de esta tesis.

A GABY TERCERO por su disposición, tiempo y paciencia para poder concluir mi tesis.

A todos los niños del Hospital Infantil de México que he conocido durante estos años de mi residencia, porque lo son todo y gracias a ellos aprendí, lloré, reí y crecí como persona. Que Dios los bendiga a todos.

ÍNDICE

Página

1. ANTECEDENTES.....	4
2. MARCO TEORICO.....	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
4. JUSTIFICACION.....	20
5. OBJETIVO PRINCIPAL	20
6. METODOLOGIA.....	21
6.1 Diseño del estudio.....	21
6.2 Población.....	21
6.3 Criterios de Selección.....	21
6.4 Muestreo.....	21
6.5 Descripción de Variables.....	21
6.6 Instrumento.....	22
6.7 Descripción general del estudio.....	22
6.8 Plan de Análisis Estadístico	23
6.9 Consideraciones Éticas.....	23
7. RESULTADOS.....	24
8. DISCUSION.....	29
9. CONCLUSIONES.....	31
12. BIBLIOGRAFIA.....	32

1. ANTECEDENTES

Fibrosis Quística es una enfermedad que refleja la evolución de la medicina a lo largo de las últimas décadas, su historia natural también ha evolucionado, desde un proceso letal en los primeros años de vida, a ser considerada actualmente como una enfermedad crónica con la esperanza de un tratamiento definitivo.

La primera descripción clínica de Fibrosis Quística se atribuye a Dorothy Anderson ⁽¹⁾ quien en 1938 publicó una detallada revisión de sus características clínico patológicas, incluyendo su asociación con el íleo meconial. En 1945 Farber ⁽²⁾ propuso el término mucoviscidosis, al observar en estudios anatomopatológicos el defecto en las secreciones glandulares mucosas, que ocasionan obstrucción y pérdida de la función en los distintos órganos afectados.

Fue hasta 1953 en que di Sant'Agnese ⁽³⁾ reportó que los niveles de sodio y cloro en el sudor se encontraban elevados en individuos con esta enfermedad; posteriormente en 1959 Gibson y Cooke ⁽⁴⁾ describieron la prueba de inducción del sudor mediante iontoforesis cuantitativa con pilocarpina y la titulación de cloro como el método estándar para el diagnóstico de FQ.

En México hasta antes de 1980 se consideraba una enfermedad inexistente o muy poco frecuente. Las publicaciones nacionales eran escasas y de casos aislados. En 1980 López Corella ⁽⁵⁾ reportó 32 casos de Fibrosis Quística en 3260 autopsias consecutivas practicadas en niños mexicanos para una incidencia de 1% en el material de autopsia estudiado. En 1989 se describió el perfil de 46 niños, siendo semejante al que ha sido descrito en la población infantil de los países desarrollados.

Actualmente y como resultado de un mejor conocimiento de la fisiopatología del CFTR, mejores formas de tratamiento, el reconocimiento de diversos grados de afección y la prevención de sus complicaciones, los pacientes afectados tienen una supervivencia promedio superior a los 35 años en los países desarrollados ⁽⁶⁾. Hoy en día con la aparición de nuevas terapias y un mejor control repadecimiento, la supervivencia promedio de un paciente con Fibrosis Quística en México es de 211 meses (IC 95% 201.6 a 220.7 (Archivos de la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística).

En México Orozco y colaboradores, ⁽⁷⁻⁸⁾ establecieron la alta heterogenicidad genética en nuestra población de pacientes con Fibrosis Quística, probablemente relacionada a una composición étnica compleja con genes amerindios caucásicos (hispanos) y negros, así como el patrón genotípico predominante y la identificación de nuevas mutaciones del gene CFTR. No existen sin embargo, estudios serios que determinen la real incidencia de Fibrosis Quística en México.

2. MARCO TEORICO

A) FIBROSIS QUISTICA

● GENETICA Y BIOLOGIA MOLECULAR

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva. Los individuos heterocigotos portan un alelo CFTR normal y un alelo CFTR mutado en el brazo largo del cromosoma 7. La posibilidad de una pareja de portadores de heredar dos alelos CFTR mutados es de 25% en cada uno de los embarazos ⁽⁹⁾. La clonación y secuenciación del gen de FQ en 1989 permitió identificar en el brazo largo del cromosoma 7 (región q31), el cual codifica para una proteína de 1480 aminoácidos conocida como proteína reguladora de conductancia transmembranal de Fibrosis quística en la proteína 508, esta mutación es conocida como la Δ F508 y se observa en 70% de la población caucásica, se han descrito 1500 mutaciones del gen CFTR ⁽¹⁰⁾

La frecuencia de la mutación Δ F508 en nuestra población de pacientes con FQ varía de 34.4% en el estudio de Flores Martínez y colaboradores ⁽¹¹⁾, 40.72% reportado por Orozco y Colaboradores ⁽¹²⁾.

El CFTR es una glicoproteína (péptido) de 1480 aminoácidos (170 000 daltons), que funciona como un canal de cloro dependiente del AMP cíclico en la membrana apical de las células epiteliales. El CFTR normal también funciona como un regulador de canales de Sodio (Na) , estableciendo un balance entre absorción de Na y secreción de HCO₃ para hidratar la superficie de la vía aérea ⁽¹³⁾.

La expresión de la proteína CFTR está altamente regulada en células epiteliales del pulmón, páncreas, intestino, ductos biliares, riñón, glándulas salivales y del sudor, testículo y útero. Cualquiera que sea la mutación en el gen CFTR presentará las siguientes anomalías en distintos grados:

a) Una concentración anormal de iones en las secreciones de las glándulas serosas, manifestada por un aumento en la concentración de cloro y sodio en el sudor. b) Un incremento en la viscosidad de las secreciones de las glándulas secretoras de moco, asociada con obstrucción y pérdida secundaria de la función glandular. c) Un aumento en la susceptibilidad a colonización endobronquial crónica por grupos específicos de bacterias (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*).

La enfermedad respiratoria de FQ está caracterizada por la acumulación de secreciones espesas y purulentas, disminución del aclaramiento mucociliar, e infecciones respiratorias recurrentes así como deterioro progresivo de la función pulmonar. Estos problemas secretorios parecen constituir la característica fundamental de la enfermedad.

Las alteraciones que se presentan en el transporte incluyen una reducción en la secreción de Cl hacia el fluido periciliar con un incremento en la absorción de

sodio (Na) desde el fluido periciliar, el cual llega a ser el doble o triple que en células normales, además de una secreción anormal de bicarbonato (HCO_3). Como resultado se incrementa la osmolaridad del líquido periciliar y la viscosidad de las secreciones en las glándulas mucosas. Una alteración en el canal de cloro (Cl) ocasiona que el transporte se encuentre reducido y hay una absorción incrementada de Na, reduciendo el contenido de agua en las secreciones por efecto osmolar.

En resumen el CFTR normal funciona como un regulador de los canales de Na y Cl dependientes de AMP cíclico en la membrana apical de las células epiteliales, estableciendo un balance entre la absorción de Na y la secreción de Cl y HCO_3 para hidratar en forma adecuada la superficie de las vías aéreas. La alteración en el contenido de Cl y Na en el líquido periciliar como resultado de la mutación en el CFTR es capaz de provocar en la vía aérea:

a) La inactivación de péptidos antimicrobianos salino-sensibles (beta defensinas HBD-1, HBD-2). b) Una alteración en la glucosilación de la mucina, lo que puede predisponer a la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa*. c) La alteración en la composición de fosfolípidos impidiendo el aclaramiento de las secreciones (los lípidos de la membrana plasmática de los polimorfonucleares que alcanzan la vía aérea, afectan el contenido lipídico del moco). d) Un incremento en la osmolaridad del líquido periciliar, dando como resultado un espesamiento de secreciones. e) Una hiperpolarización del interior de las células ocasionando inhibición del movimiento ciliar.

En el caso de la mutación Δ F508 la proteína CFTR recién sintetizada no logra alcanzar su forma madura, por lo que es degradada en el retículo endoplásmico. De esta forma los defectos funcionales de la proteína CFTR en las células epiteliales han sido agrupadas en 5 clases y en ellas se puede incluir la mayoría de las más de 1500 mutaciones descritas ⁽¹⁴⁾.

CLASE I: Mutaciones que producen una proteína truncada por terminación prematura de la transcripción del ARN mensajero, representan el 5% y las mutaciones G542X, R553X y W1282X son un ejemplo.

CLASE II: Mutaciones que producen proteínas anormales que no pueden ser procesadas en el retículo endoplásmico, los ejemplos más característicos son Δ F508, N 1303K.

CLASE III: Mutaciones que afectan primariamente los dos dominios de unión a nucleótidos de la proteína, es decir la proteína alcanza la membrana celular pero no hay una regulación adecuada por niveles anormalmente bajos de adenosin-trifosfato. Un ejemplo es la G551 D.

CLASE IV: La proteína CFTR llega a la membrana celular y el canal de cloro puede ser activado, pero existe una disminución en la conductancia para este ion, debido a una alteración en los dominios transmembranales, ejemplo de estas mutaciones son R347P, R 117H, A455E, R334W.

CLASE V: Resultan de una disminución en la cantidad de proteína funcional debido a un acoplamiento anormal o alternativo. Un ejemplo es 3849+10kbC-T.

Criterios para el Diagnóstico por análisis Mutacional:

- Es deseable realizar el estudio mutacional en todo paciente con Fibrosis Quística
- Para confirmar el diagnóstico de FQ es necesario identificar 1 gen CFTR mutado en ambos alelos (homocigoto).
- En ausencia de síntomas relacionados con FQ la identificación de una mutación en uno de los alelos y la exclusión de una mutación relacionada con FQ en el otro alelo descarta la enfermedad y solamente identifica al individuo como portador.
- Un individuo puede tener la misma mutación en los 2 alelos o bien dos mutaciones diferentes en cada uno de los alelos de FQ.
- La imposibilidad de identificar mutaciones relacionadas con FQ en un paciente no descarta el diagnóstico, es necesario recordar que la sensibilidad del estudio mutacional está en relación directa con el número de mutaciones estudiadas.
- El estudio que confirma el diagnóstico de FQ es la determinación de las concentraciones de cloro en el sudor (estándar de oro).
- El análisis mutacional puede ser utilizado para confirmar el diagnóstico, detectar portadores, para consejo genético, como predictivo de ciertas características fenotípicas (insuficiencia pancreática), como estudio complementario al tamizaje neonatal para aumentar su sensibilidad y en protocolos de investigación.

● DIAGNOSTICO

Los criterios diagnósticos clásicos se relacionan con: a) Elevación de los niveles de cloro en sudor, b) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica c) Insuficiencia pancreática exócrina y d) Historia familiar positiva.

PATOGENIA DE LA GLANDULA DEL SUDOR: Normalmente el canal CFTR localizado en el conducto glandular es capaz de reabsorber Cl del sudor, un CFTR mutado será incapaz de cumplir con esta función; ello constituye la principal alteración fisiopatológica en FQ.

METODOS Y TAMIZ NEONATAL: Actualmente aparte de tener los criterios clínicos sugestivos se debe corroborar o demostrar disfunción del CFTR por uno de los siguientes métodos:

- a) Dos pruebas de sudor en días alternos por iontoforesis con pilocarpina por el método de Gibson y Cooke donde se demuestre elevación de los niveles de Cl o Na ⁽¹⁵⁾.
- b) Identificar la mutación CFTR en ambos alelos ^(16,17).
- c) Incremento en la diferencia en el potencial transepitelial de membrana nasal ^(18,19).

Las técnicas para tamiz neonatal utilizadas por la mayoría de los grupos emplean una combinación inicial de tripsina inmunorreactiva (TIR) elevada en sangre, seguida de análisis de ADN para identificar las mutaciones más

frecuentes del CFTR. Sin embargo es un hecho que 2% de los individuos con FQ tienen un cuadro leve con cifras de Cl en sudor normales ⁽²⁰⁾.

EXAMEN DEL SUDOR (Método de Gibson y Cooke)

Consiste en introducir una cantidad conocida de pilocarpina en la piel a travez de una pequeña corriente eléctrica de 5mAmp (iontoforesis), a fin de estimular la glándula del sudor, la muestra de sudor recolectada debe ser de 50 a 100mg, resultados en la determinación de Cl menores a 40mmol/L en una muestra de 100mg de sudor descartan el diagnóstico, resultados entre 40 y 60 mmol/L de Cl es dudoso y resultados mayores de 60mmol/L de Cl confirman en diagnóstico ⁽²¹⁾. Con el exámen realizado en forma correcta es extremadamente confiable en más del 95%. La prueba de Gibson y Cooke sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de FQ ⁽²¹⁾.

● **Recomendaciones para el estudio del sudor** ⁽²¹⁾:

- 1) El laboratorio debe realizar la prueba por medio del método de iontoforesis.
- 2) La muestra de sudor debe ser cuantitativamente analizada para Cl por lo siguientes métodos:
 - Titulación de Cl mediante clorimetría
 - Titulación manual por el procedimiento de Schales y Schales con nitrato de mercurio
 - Equipos automatizados utilizando electrodos de ion selectivo
- 3) Los valores de referencia para el método de titulación de Cl son:
 - Menor de 40mmol/L : negativo
 - De 40-60 mmol/L : dudoso
 - Mayor de 60mmol/L : positivo
- 4) Alternativamente podrá utilizarse método de conductividad cuyos valores son:
 - Menor de 75mmol/L : negativo
 - De 75 a 90 mmol/L : dudoso
 - Mayor de 90 mmol/L : positivo
- 5) La edad mínima para la prueba es de 48hrs
- 6) Todo resultado positivo deberá ser repetido en las siguientes 48hrs
- 7) Los resultados dudosos requieren de repetición del estudio. Dos resultados dudosos o negativos no excluyen el diagnóstico de FQ.
- 8) Solamente podrán ser utilizados los brazos y las piernas como sitios de recolección de la muestra del sudor.
- 9) La muestra del sudor deberá recolectarse en gasa, papel filtro o colector Wescor Macroduct posterior a la estimulación con pilocarpina.
- 10) El sudor deberá ser colectado por un tiempo no mayor de 30 min
- 11) La muestra mínima aceptable obtenida de una superficie de 46 por 46mm es de 75mg colectada en 30min, cuando usas el colector Wescor Macroduct la muestra mínima aceptable es de 15µL.
- 12) Se recomienda que la recolección y el análisis sea por duplicado.
- 13) En cada prueba deben realizarse controles positivos (A).
- 14) Cifras de Cl en sudor mayores de 160mmol/L no son fisiológicamente posibles.

ESTUDIO DEL POTENCIAL DE MEMBRANA NASAL IN VIVO

Las anomalías del transporte iónico en el epitelio respiratorio del paciente con FQ están asociadas con un potencial eléctrico diferente al de los individuos normales. Son tres las características que distinguen al paciente con FQ:

- a) Una diferencia de potencial basal alta.
- b) Una caída amplia de la diferencia de potencial después de la perfusión nasal con un inhibidor del canal de Na.
- c) Poca o nula recuperación de la diferencia de potencial cuando se perfunde a través de la nariz una solución libre de Cl con isoproterenol, lo cual refleja una ausencia de secreción de Cl mediada por el CFTR ⁽¹⁸⁾.

● ENFERMEDAD PULMONAR

La enfermedad pulmonar crónica es la mayor causa de morbilidad en el paciente con Fibrosis Quística (FQ). Los estudios *post mortem* de neonatos fallecidos por íleo meconial, muestran tapones mucosos en los bronquiolos terminales con enfisema secundario a obstrucción, aunque sin signos de infección o inflamación ⁽²²⁾. Las observaciones indican que existe una regulación anormal del líquido que recubre la vía aérea y que la falla en el transporte de moco juega un papel crucial en la compleja fisiopatología de la enfermedad ⁽²³⁾.

● INTERACCION DEL CFTR EN EL PROCESO INFLAMATORIO CRONICO DE LA VIA RESPIRATORIA

Los diferentes estudios han demostrado que tanto la inflamación como la infección son eventos tempranos en el curso de la enfermedad pulmonar, presentes incluso en niños sin sintomatología pulmonar clínicamente evidente ^(24,25). La evidencia actual sugiere que la depleción del volumen de líquido que recubre la superficie epitelial (líquido periciliar), con la consecuente adhesión de placas de moco en la superficie de la vía aérea, inicia la compleja cascada de eventos que culminan en infección crónica, bronquiectasias y falla respiratoria ⁽²⁵⁾.

La enfermedad pulmonar en pacientes con Fibrosis Quística está asociada con inflamación de la vía aérea baja dominada por neutrófilos, un incremento en la concentración de citocinas proinflamatorias y elastasa del neutrófilo. Los neutrófilos activados son las células efectoras primarias en la patogénia de la enfermedad pulmonar en FQ, liberando cantidades masivas de elastasa y otras proteasas que sobrepasan las defensas locales del huésped, incluyendo α -1 antitripsina y el inhibidor de la proteasa secretora de neutrófilo. El neutrófilo al degradarse libera grandes cantidades de ADN de alto peso molecular, que incrementa la viscosidad de las secreciones endobronquiales y reduce el aclaramiento mucociliar ⁽²⁶⁾.

La IL-8 producida por células epiteliales estimuladas, macrófagos y neutrófilos, parece ser el principal quicio atrayente y mediador de neutrófilos en la vía aérea. La enfermedad pulmonar en FQ puede tener heterogeneidad regional lo cual dificulta establecer una relación entre la infección respiratoria inicial y la respuesta inflamatoria. Existe evidencia topográfica de inflamación / infección regional y aun bronquiectasias en niños con FQ estable ⁽²⁷⁾.

● **IMPACTO DEL CFTR DISFUNCIONAL EN LA FISILOGIA DE LA VIA AEREA Y EL ACLARAMIENTO MUCOCILIAR**

El líquido que cubre la vía aérea normal es isotónico, formado por 2 capas, una mucosa y una de líquido periciliar, con una altura o espesor aproximadamente de 7 micras desde el cilio extendido. De esta forma su volumen y espesor son mantenidos por un balance entre el ritmo de absorción de Na y la secreción de Cl.

Existe evidencia, en estudios tanto *in vivo* como *in vitro*, que sugieren que la depleción del volumen en el líquido que recubre la vía aérea es el factor que dispara la cascada de eventos que resulta en la enfermedad pulmonar en FQ, con una secuencia caracterizada por la depleción de volumen, concentración de mucinas en capa mucosa, adhesión del moco a la superficie de la vía aérea, alteración en el aclaramiento ciliar y dependiente de la tos, inflamación, colonización por bacterias y formación de biofilmes ⁽²⁸⁾.

La alteración del contenido de Cl y Na como resultado de un defecto en el CFTR provoca en la vía aérea:

- a) La inactivación de péptidos antimicrobianos salino-sensibles (beta defensinas HBD-1, HBD-2).
- b) Una alteración de la glucosilación de mucina, lo que podría predisponer a colonización pulmonar por *P.aeruginosa*.
- c) La alteración en la composición de fosfolípidos impidiendo el aclaramiento de secreciones. Los lípidos de la membrana plasmática de los polimorfonucleares que alcanzan la vía aérea, afectan el contenido lipídico del moco.
- d) Un incremento en la osmolaridad del líquido periciliar, espesamiento de secreciones.
- e) Una hiperpolarización del interior de las células, inhibición del movimiento ciliar.

Todas las alteraciones reológicas del moco ocasionan una incapacidad para remover patógenos de la vía aérea, una vez que el patógeno ha invadido el sistema mucociliar se establece la infección crónica, con una migración masiva de neutrófilos polimorfonucleares a la vía aérea del lecho vascular pulmonar.

● **PRESENTACION CLINICA**

Los individuos afectados, rara vez manifestarán síntomas respiratorios durante el período del recién nacido, aunque los menores de 6 meses de edad ya pueden mostrar taquipnea, sibilancias, incremento en el trabajo respiratorio, sobredistensión del tórax, atelectasias y tos intermitente. Durante los primeros 2

años de vida cuando inicia la infección bacteriana asociada a una extensa respuesta neutrofílica principalmente en los espacios peri y endobronquiales. Durante la edad preescolar, la mayoría de los pacientes presenta una combinación de síntomas respiratorios, retardo en el crecimiento y evacuaciones anormales. La migración y acumulación del neutrófilo domina el proceso inflamatorio de la vía aérea, secundaria a la proteólisis y condrólisis del tejido de sostén de las vías aéreas. Durante la etapa escolar, 95% de los casos tendrá síntomas y signos respiratorios continuos y persistentes, estableciéndose la colonización crónica por *P. aeruginosa*.

Los signos clínicos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, son evidentes caracterizados por un síndrome de supuración pulmonar y las exacerbaciones infecciosas respiratorias son frecuentes. Los cambios en la radiografía de tórax son graves, marcada sobredistensión, bronquiectasias al inicio apicales y posteriormente generalizadas, atelectasias, imágenes nodulares y/o quísticas, con presencia de broncograma con procesos neumónicos, fibrosis e incluso lesiones mayores (enfisema, bulas, etc), las bronquiectasias a largo plazo condicionan una hipertrofia y neoformación de vasos en la circulación bronquial, la formación de quistes bronquiales y finalmente hipertensión pulmonar secundaria.

Desde el punto de vista funcional respiratorio, los cambios tempranos de la enfermedad consisten básicamente en un aumento de los cortocircuitos con alteraciones en la relación ventilación / perfusión (V/Q). En la espirometría se demuestra un patrón obstructivo, con aumento de la relación volumen residual / capacidad pulmonar total (VR/CPT), a expensas de aumento del VR y aumento de las resistencias. Sin embargo conforme avanza el padecimiento los estudios de función respiratoria revelan un patrón mixto (obstructivo/restrictivo), con caída en la capacidad vital (CV) y en la capacidad pulmonar total (CPT) ⁽²⁹⁾.

● RECOMENDACIONES GENERALES DE TRATAMIENTO

El Tratamiento de FQ es complejo debido a los múltiples órganos involucrados en la enfermedad, así como su marcada variabilidad, por lo que se deberá realizar en forma individualizada, integral y multidisciplinaria. Entre las medidas básicas generales están:

1 - *INHALOTERAPIA* (Dos a tres veces al día con solución salina isotónica de NaCl al 09%) .

a) Broncodilatadores: 25 a 50% de los pacientes son hiperreactores bronquiales, deben utilizarse en menores de 5 años en forma rutinaria; sin embargo deberá evaluarse su utilidad en base a la espirometría forzada en niños mayores.

b) Mucolíticos: son de utilidad limitada, debido a las características reológicas particulares de las secreciones respiratorias en el paciente con FQ, por lo que no se recomienda su uso.

c) Vasoconstrictores: sólo en enfermedad rinosinusoidal.

d) Dornasa alfa recombinante humana

e) Antibióticos nebulizados; tobramicina libre de preservativos o colomicina como una alternativa.

2 - FISIOTERAPIA CONTINUA

- a) Drenaje postural (percusión y vibración)
- b) Autodrenaje y PEEP
- c) Flutter
- d) Ciclo activo de la respiración
- e) Chaleco

3 - EJERCICIO

4 - TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO CON 4 ALTERNATIVAS POSIBLES

- a) Profilaxis
- b) Erradicación
- c) Para exacerbaciones
- d) Supresiva

5 - ADMINISTRACION DE OXIGENO NOCTURNO

Cuando se demuestre desaturación menor a 92% o con polisomnografía alterada. Continuo cuando el VEF1 esté por debajo de 30% o se demuestra hipoxemia por gasometría.

6 - MACROLIDOS (Azitromicina)

Se utiliza a dosis de 250mg VO en días alternos para pacientes con peso menor de 40kg, y de 500mg en días alternos para aquellos con más de 40kg, debiendo realizar pruebas de función hepática cada 6 meses. Diversos estudios sobre la eficacia de la azitromicina administrada entre uno y seis meses en pacientes con FQ, han demostrado un incremento en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) de 3.6% a 6.2%. Los niveles de azitromicina en las secreciones bronquiales pueden ser detectados hasta 6 días después de la interrupción de la droga. Se acumula dentro del neutrófilo con disminución en la producción de citocinas y aunque el mecanismo de acción real de los macrólidos en FQ es desconocido, las hipótesis han propuesto

- 1) Una modulación directa sobre la respuesta inflamatoria del huésped a la infección,
- 2) Un efecto directo sobre factores de virulencia de *P. Aeruginosa*, incluyendo disminución en la producción de alginato y biopelícula por inhibición en la síntesis de proteína bacteriana.
- 3) Una modulación indirecta sobre el sistema inmune al reducir la virulencia bacteriana.
- 4) Interacción directa con el CFTR.
- 5) Mejoría en la reología del esputo
- 6) Una mejoría en la reactividad bronquial.

7 - ANTICIPAR Y / O TRATAR COMPLICACIONES RESPIRATORIAS DE LA ENFERMEDAD

● FORMAS DE MANEJO ANTIMICROBIANO

La infección temprana puede ser definida como una detección intermitente de *P. aeruginosa* no mucóide en cultivos respiratorios en ausencia de anticuerpos séricos, en contraste la infección crónica está caracterizada por *P. aeruginosa* productora de alginato en cultivos respiratorios por los últimos 6 meses, con una rápida elevación de anticuerpos.

● TRATAMIENTO PROFILACTICO

El término profilaxis en la FQ se refiere únicamente a la recomendación de algunos autores para prevenir la infección respiratoria por *S. aureus*, no existen estudios sobre la profilaxis para la prevención de la infección por *P. aeruginosa*. No existe evidencia científica clara que demuestre la conveniencia de dar tratamiento profiláctico para prevenir el deterioro respiratorio secundario a la infección por *S. aureus* y disminuir la morbilidad de la enfermedad ⁽³⁰⁾, por lo que autores de estudios como la Guías de diagnóstico y tratamiento de FQ no recomiendan en este momento el tratamiento profiláctico.

● TRATAMIENTO DE LA ERRADIACION

Es importante erradicar la infección inicial por *S. aureus*, *H. influenzae* y *P. aeruginosa* para retardar la progresión de la enfermedad respiratoria, minimizar el daño estructural y mejorar la morbilidad. En ausencia de un tratamiento adecuado las secreciones respiratorias anormales inician una secuencia infecciosa, que culmina con daño irreversible a la vía aérea, falla respiratoria progresiva y la muerte, la erradicación puede lograrse más fácilmente en los estadios tempranos, cuando tenemos el primer aislamiento del germen y esta puede ser con antibióticos orales, nebulizados, intravenosos o con una mezcla de ello.

● TRATAMIENTO DE LAS EXACERBACIONES

Los criterios han sido publicados por la *Cystic Fibrosis Foundation* y Dakin C y colaboradores ⁽³¹⁾ considerando como una exacerbación cuando el paciente cumple con al menos 3 de los siguientes:

- a) Incremento de la tos
- b) Aumento de la producción de esputo y/o cambios en la apariencia del mismo.
- c) Fiebre (inconstante)
- d) Pérdida de peso mayor de 5% asociada a anorexia o disminución de la ingesta calórica o falla nutricional.
- e) Polipnea o incremento en el trabajo respiratorio.
- f) Postración
- g) Nuevos hallazgos en la exploración del tórax.
- h) Disminución en la tolerancia al ejercicio.
- i) Descenso en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) igual o mayor de 5% con respecto al valor previo.

- j) Disminución en la saturación de oxígeno mayor de 10%.
- k) Nuevos hallazgos en la radiografía de tórax.

Se clasifica como leve, moderada o grave en base a:

Leve: Tres criterios y disminución del 5% en el VEF1

Moderada: Cuatro criterios o más con disminución del 5-10% en el VEF1

Grave: Cuatro criterios o más con disminución mayor del 10% del VEF1

● **TRATAMIENTO SUPRESIVO**

Está indicado para el manejo del paciente crónicamente infectado por *P. aeruginosa*.

- 1- Todo paciente con infección crónica debe ser considerado para terapia supresiva, conforme a distintos consensos.
- 2- Actualmente la mejor opción de terapia supresiva es la administración de antibiótico nebulizado, debido a una mejor penetración en el sitio de la infección y menos efectos secundarios.
- 3- La tobramicina libre de preservativos es el único antibiótico para uso inhalado aprobado por la FDA, sin embargo como una alternativa puede utilizarse colomicina en forma de polvo para disolver, en Europa su uso está aprobado. Se utiliza a dosis de 300mg nebulizados sin diluir cada 12hrs en ciclos de 28 días de tratamiento y 28 de descanso, la dosis de colomicina nebulizada es de 1 a 2 millones de UI cada 12hrs en forma cíclica mensual, debe utilizarse un broncodilatador de acción corta (salbutamol) previo a cada dosis de cualquier antibiótico nebulizado.

La combinación de dos antibióticos reduce el riesgo de desarrollar resistencia, la cual ha sido asociada con monoterapia, la combinación inicial más efectiva es la ceftazidima o piperacilina / tazobactam con tobramicina o amikacina ⁽³²⁾.

La elección de los antibióticos deberá estar basada en los cultivos de sensibilidad para *P. aeruginosa*. Cuando no existan cultivos previos o estos muestren el mismo patrón de resistencia para los distintos gérmenes, deberá utilizarse un triple esquema antimicrobiano, es necesario monitorear los niveles de aminoglucósidos en sangre durante el tratamiento, generalmente la duración del tratamiento es de 2 a 3 semanas. Se considera que a partir de la recuperación de los parámetros (clínica, ganancia de peso, saturación de oxígeno y pruebas de función respiratoria (VEF1), a sus valores de preexacerbación el tratamiento deberá continuarse por una semana más.

● **PATOGENOS EMERGENTES**

Otros bacilos gram negativos no fermentadores de glucosa han sido aislados en la vía aérea del paciente con FQ durante el curso de la enfermedad , varían entre 2 a 12% así como formas fúngicas, estos microorganismos incluyen: *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter xylosoxidans*,

hongos incluyendo *Aspergillus fumigatus* y *Candida albicans*, así como micobacterias no tuberculosas.

BURKHOLDERIA CEPACIA.- Conocida como patógeno emergente de la FQ desde 1970 y la incidencia actual reportada es de 4 a 12%. Pertenece a un grupo de especies estrechamente relacionadas conocidas con el nombre de genomovar. Se han descrito al menos 10 distintos genomovares aunque la mayoría de las infecciones respiratorias producidas por el complejo *B. cepacia* en pacientes con FQ se asocian a genomovares II, es preferible utilizar la combinación de 2 a 3 antibióticos para el tratamiento de las exacerbaciones, algunas combinaciones como quinolonas con un carbapenem, muestran sinergia.

STENOTROPHOMONA MALTOPHILIA Y ACINETOBACTER XYLOSOXIDANS.- Se ha reportado un riesgo de infección de menos del 1%, se sugiere que solamente aquellos pacientes crónicamente infectados y con evidencia de deterioro clínico o funcional respiratorio en ausencia de otras causas, reciban tratamiento específico. En el caso de la *S. maltophilia* la doxiciclina y el TMP/SMZ han demostrado ser los agentes más efectivos con inhibición de hasta 78% de cepas. Para *A. xylosoxidans* el agente más activo es el imipenem, el cual puede combinarse con ticarcilina, piperacilina o amikacina.

CANDIDA ALBICANS.- La colonización fúngica e infección tardía de la vía aérea en FQ está en buena medida favorecida por la exposición del paciente a terapias frecuentes con antibióticos de amplio espectro. *Candida sp* coloniza entre 50 y 75% de los pacientes con FQ, no requiere tratamiento.

ASPERGILLUS FUMIGATUS.- La presencia de tejido necrótico en los pulmones del paciente con FQ proporciona un medio ideal para la colonización de *Aspergillus sp*, los reportes indican que se aísla entre 5 y 25% de los pacientes con FQ. La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) consiste básicamente en un síndrome que incluye sibilancias, infiltrados pulmonares, en ocasiones bronquiectasias y fibrosis, que se desarrolla como consecuencia de una respuesta inflamatoria alérgica tardía a alérgenos de *A. fumigatus* en el medio ambiente, en pacientes con Asma o FQ genéticamente susceptibles, la exposición a niveles altos de alérgenos de *Aspergillus* puede ser el elemento clave en el desarrollo de la ABPA, sus alérgenos, especialmente las proteasas tiene efecto directo en el epitelio respiratorio que resulta en respuesta proinflamatoria e incremento en la exposición alérgica en el tejido bronquioalveolar linfóide.

La prevalencia de ABPA en FQ varía entre 2 y 8%, los pacientes con ABPA tienen una IgE total elevada, generalmente más de 1 000 UI/ml y desarrollan anticuerpos específicos IgE e IgG para *A. fumigatus*.

Los criterios diagnósticos mayores:

- 1-Deterioro clínico agudo o subagudo no atribuible a otra etiología.
- 2-Concentración de IgE sérica total mayor de 1 000UI7ml (2400 ng/ml).

3-Reactividad cutánea inmediata a *A. fumigatus* (prueba de prick con roncha mayor de 3mm rodeada de eritema y sin haber administrado antihistamínicos sistémicos), o presencia in Vitro de anticuerpos específicos IgE séricos para *A. fumigatus*.

4-Anticuerpos precipitantes para *A. fumigatus* o anticuerpos IgG séricos específicos en prueba in Vitro.

5-Anormalidades recientes en la radiografía de tórax (infiltrados, tapones de moco) o en la tomografía (bronquiectasias) que no mejoran con tratamiento a base de antibióticos o fisioterapia.

Los criterios diagnósticos menores:

1-Deterioro clínico agudo o subagudo no atribuible a otra etiología.

2-IgE sérica total mayor de 500UI/ml (1200 ng/ml), si se sospecha de ABPA y la IgE es de 200 a 500 UI/ml se recomienda repetir la prueba en 1 a 3 meses y si está con tratamiento esteroideo se debe repetir la prueba al discontinuar el uso.

3-Reactividad cutánea inmediata a *A. fumigatus* (prueba de prick con roncha mayor de 3mm rodeada de eritema y sin haber administrado antihistamínicos sistémicos), o presencia in Vitro de anticuerpos específicos IgE séricos para *A. fumigatus*.

4-Una de las siguientes:

a)Precipitinas para *A. fumigatus* o demostración in Vitro de anticuerpos IgG específicos.

b)Nuevas anormalidades en la radiografía de tórax (infiltrados, tapones de moco) o en la tomografía (bronquiectasias) que no mejoran con tratamiento.

Debido al alto riesgo de ABPA en pacientes con FQ, se recomienda realizar tamizaje en los siguientes casos:

a) Alto nivel de sospecha en pacientes mayores de 6 años.

b) Determinación anual de IgE sérica y si la cifra es mayor de 500 UI/ml realizar prueba de reactividad cutánea inmediata para *Aspergillus* o determinación de anticuerpos IgE específicos.

c) Si la IgE total sérica es de 200 a 500 UI/ml repetir la prueba y realizar otros estudios.

Tratamiento de la ABPA:

Se debe enfocar primeramente a disminuir la inflamación y la actividad inmunológica por lo que la terapia con esteroides sistémicos es prioritaria. Reducir la carga antigénica en el tracto respiratorio disminuye la estimulación antigénica, la respuesta inflamatoria, disminuye los síntomas y posiblemente reduzca el riesgo a largo plazo de progresión de la enfermedad. Hay evidencia del uso de itraconazol que puede facilitar la disminución en la dosis de esteroides sistémicos, no hay evidencia para recomendar otros antifúngicos y tampoco el uso de esteroides inhalados. Estos últimos y posiblemente los modificadores de los leucotrienos pueden, sin embargo, ser útiles si existe un componente asmático en la ABPA ⁽³³⁾. Se sugiere la terapia inicial con prednisona a 2mg/kgdi 1 a 2 semanas, continuando 1mg/kgd 1 a 2 semanas y la misma dosis en días alternos para

discontinuarla en 2 a 3 meses. La decisión de disminuir o retirar el esteroide se basa en la mejoría clínica y la reducción de la IgE total sérica, el itraconazol a dosis de 5mg/kg hasta una dosis máxima de 200mg dos veces al día puede ser agregado a la terapia si hay pobre respuesta. La duración total del tratamiento con itraconazol es de 3 a 6 meses debiéndose realizar control periódico de la función hepática ⁽³³⁾.

MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

La prevalencia de su aislamiento en esputo es de 13% siendo las especies más comúnmente aisladas el complejo *Mycobacterium avium* (72%) y *Mycobacterium abscessus* (16%)

● **HIPOXEMIA Y USO DE OXIGENO SUPLEMENTARIO**

Debido a las alteraciones progresivas que causan obstrucción de la vía aérea, en FQ se modifica la relación V/Q, especialmente en los pacientes con afectación moderada, por lo que la principal herramienta en niños es la medición de la saturación de oxígeno por pulsioximetría ⁽³⁴⁾. Para evaluar la hipoxia una medida aislada no es suficiente, debe ser medida cada vez que el paciente concorra a la consulta, despierto en reposo, dormido, en actividad, alimentándose, etc. La hipoxemia durante el sueño o períodos de hipoxia menos extensos aunque reiterados durante el ejercicio pueden ser deletéreos para el paciente con FQ.

La caída de oxígeno en sangre se asocia a incremento de la presión arterial pulmonar, altera la calidad y duración del sueño, afecta la calidad de vida y reduce la capacidad de ejercicio, además se sugiere que bajos niveles de oxígeno pueden contribuir al deterioro de la función pulmonar, favoreciendo el crecimiento de *P. aeruginosa* en biofilme y por este mecanismo incrementa la resistencia de esta bacteria a los antibióticos. El desarrollo de hipertensión pulmonar se correlaciona con la hipoxemia, la herramienta más importante para prevenir o retardar el desarrollo de hipertensión pulmonar es la terapia con oxígeno.

Aquellos pacientes con saturación diurna menor a 93% en reposo y/o aquellos pacientes con un VEF 1 menor de 65% deben tener estudio del sueño (polisomnografía) o al menos oximetría durante el sueño (mínimo 4 hrs de sueño) ⁽³⁵⁾. Para evaluar la saturación de oxígeno durante el ejercicio el estándar de oro es la prueba cardiopulmonar con gases arteriales y espirados.

Las indicaciones de oxígeno suplementario son:

- a) PaO₂ menor de 60mmHg o saturación de oxígeno menor a 90% respirando aire ambiente en niños mayores o adultos.
- b) En lactantes saturación de oxígeno menor a 92% ⁽³⁴⁾.
- c) Hipertensión Pulmonar y Cor pulmonale.
- d) Saturación de oxígeno menor de 88 a 90% durante el ejercicio.
- e) Saturación de oxígeno menor a 88% durante 10% del tiempo total de sueño.

Objetivos del uso de Oxígeno suplementario:

- a) Lograr una PaO₂ mayor de 60 o saturación mayor de 90%
- b) Aliviar la disnea y los síntomas relacionados con la hipoxia.
- c) Mejorar la capacidad para el ejercicio
- d) Disminuir la resistencia vascular en la hipertensión pulmonar y cor pulmonale.

● **COMPLICACIONES PULMONARES**

La incidencia de complicaciones pulmonares en FQ ha aumentado a medida que lo ha hecho la esperanza de vida; aunque muchas de ellas aparecen desde etapas tempranas, otras pudieran considerarse como parte de la evolución natural de la enfermedad.

Las complicaciones pulmonares pueden resumirse como:

- a) Aspergilosis pulmonar alérgica.
- b) Neumotórax. Se presenta en 16-20% de los pacientes mayores de 18 años.
- c) Hemoptisis. Se presenta en 16-20% de los pacientes mayores de 18 años.
- d) Sinusitis. Se presenta en más del 90% de los pacientes.
- e) Atelectasia.
- f) Bulas.
- g) Bronquiectasias.
- h) Cor pulmonale.
- i) Infección por micobacterias atípicas.

B) HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL

La obstrucción bronquial es una condición fundamental en la patogenia de la enfermedad pulmonar de la Fibrosis Quística (FQ) y la presencia de sibilancias una de las características más constantes en la auscultación de estos enfermos. Además la respuesta positiva al test de broncodilatación es muy frecuente.

La prevalencia de la Hiperreactividad (HRB) inespecífica es alta en la mayoría de los estudios publicados, aún con amplias variaciones dependiendo del método utilizado y los criterios de respuesta positiva para su diagnóstico oscilando entre el 25%.

Así pues la HRB es una circunstancia frecuente y claramente establecida en los enfermos con FQ siendo una manifestación más de la enfermedad pulmonar, la causa de esta hiperreactividad probablemente es múltiple. Es frecuente también que se refiera que la hiperreactividad se asocie a peor función pulmonar casi constantemente un peor (Volumen Espiratorio Forzado) VEF₁.

Recientes estudios en enfermos con FQ sugieren que la inflamación e infección ocurren precozmente, guardan una estrecha relación entre ambas y

están presentes en la mayoría de los pacientes ya en el primer año de vida. Mediante estudios de lavado broncoalveolar (BAL) se ha comprobado que la inflamación puede ocurrir incluso en ausencia de infección bacteriana activa, bien por la existencia de estímulos inflamatorios inespecíficos o por fallo de control en la regulación de la respuesta inflamatoria, postulándose que este fallo pueda estar asociado a la anomalía intrínseca de la Proteína de Reactancia Transmembrana de la FQ (CFTR) ⁽³⁶⁾.

El descenso de IL-10 –de marcado carácter antiinflamatorio-, también puede jugar un papel central en la inflamación crónica de la FQ, pudiendo relacionarse, por tanto, con la HRB, existe también un desequilibrio inflamatorio de la FQ y radica en el aumento de expresión de la ciclooxygenasa-1, responsable del mantenimiento de la función de las células implicadas en la inflamación, mientras que hay una actividad prácticamente nula de la enzima 15-lipoxigenasa cuyos productos metabólicos tienen un marcado carácter antiinflamatorio porque antagonizan los efectos de leucotrienos, inhiben la producción de radicales libres y la activación celular mediada por receptores.

Es especialmente importante que la hiperreactividad bronquial en la FQ pueda resultar un factor de mal pronóstico; para Eggleston ⁽³⁷⁾, tras dos años de evolución los enfermos con HRB habían sufrido una mayor pérdida de VEF₁, y mayor número de exacerbaciones y hospitalizaciones.

Respecto al tratamiento, hay pocos datos, el 95% de los enfermos con FQ responde alguna vez a los broncodilatadores y los datos disponibles en la actualidad, indican que, en general mejoran la función pulmonar en muchos aunque no todos los pacientes ⁽³⁶⁾. De hecho en aquellos con enfermedad pulmonar más severa los beta-2 agonistas pueden producir una disminución de los flujos espiratorios, parece pues que los pacientes responden a los broncodilatadores hasta que la destrucción de la pared bronquial hace que estas bronquiectasias flácidas al perder un cierto tono muscular tras administrar los broncodilatadores se colapsen durante la espiración forzada. Se ha sugerido que, al menos en adultos con FQ, el bromuro de ipratropio es más efectivo que los beta-2 agonistas, mientras que en niños se consigue un mejor efecto cuando se usan beta agonistas ⁽³⁷⁾.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Si bien se ha descrito la asociación entre Fibrosis Quística e Hiperreactividad bronquial, hasta ahora se desconoce la frecuencia exacta con la que éstos pacientes la desarrollan y como se comportan en respuesta a la administración del broncodilatador (salbutamol), previo a la realización de la espirometría. Por lo que es importante conocer y analizar los resultados obtenidos en una serie de espirometrías realizadas a los pacientes con Fibrosis Quística del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG). Hay evidencias que existen y determinan que 95% de los pacientes con Fibrosis Quística responde alguna vez a los broncodilatadores, y datos disponibles en la actualidad, indican que en general, mejoran la función pulmonar en muchos aunque no en todos los pacientes, parece que los pacientes responden a los broncodilatadores de manera inversamente proporcional a la destrucción de la pared bronquial. Bajo estas consideraciones, en el HIMFG, los pacientes con Fibrosis Quística se realizan espirometrías de forma rutinaria para tener un seguimiento de su funcionamiento pulmonar y su respuesta al broncodilatador (salbutamol) para determinar la frecuencia de Hiperreactividad Bronquial.

Por lo que nos preguntamos: ¿Cuál es la frecuencia de la Hiperreactividad bronquial medida por la respuesta al salbutamol en pacientes con fibrosis quística en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez?.

4. JUSTIFICACION

El Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) es un centro de referencia nacional, en el cual ingresa un gran número de pacientes con Fibrosis Quística, existen alrededor de 120 pacientes. La mayor parte de ellos con afectación pulmonar importante, por lo que el seguimiento de la función pulmonar en cada uno de ellos es básica. Por otro lado el tratamiento de los cuadros de hiperreactividad cuenta con muy poca información, por lo que el análisis de la respuesta al broncodilatador (salbutamol) puede tener alguna influencia en la evolución de la enfermedad pulmonar. Se realizarán 2 espirometrías al paciente con Fibrosis Quística la primera que será considerada como basal y posteriormente después de una dosis de broncodilatador (salbutamol) una que medirá la respuesta al mismo.

5. OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la frecuencia de Hiperreactividad Bronquial medida por la respuesta al salbutamol en una población de pacientes con Fibrosis Quística de Hospital Infantil de México mediante la realización de espirometrías pre y post aplicación del broncodilatador.

6. METODOLOGIA

6.1 Diseño del estudio

El estudio fue de tipo observacional, descriptivo, ambispectivo, transversal y prospectivo.

6.2 Población

Pacientes con Fibrosis Quística, hombres y mujeres, de 6 a 18 años que acudieron a la consulta de Neumología en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de Enero a Junio 2009.

6.3 Criterios de Selección

- Criterios de Inclusión:

Niños con Fibrosis Quística con seguimiento en el Hospital Infantil de México, Pacientes con límite de edad de 6 a 18 años.
Enfermedad pulmonar estable sin exacerbación pulmonar

- Criterios de Exclusión:

Pacientes con Fibrosis Quística con falta de aceptabilidad o reproducibilidad en no más de 8 esfuerzos espirométricos.
Pacientes que no hayan aceptado realizarse el estudio de espirometría.

6.4 Muestreo

87 pacientes

6.5 Descripción de Variables

Dependientes:

- Reversibilidad: Respuesta significativa al broncodilatador y que está definida por una mejoría en el FEV1 de 12% y que sea mayor de 200ml con respecto al basal.
Tipo: Cualitativa nominal.
Categorías: si, no.

Independientes:

- Edad: Se definió de acuerdo al número de años con meses cumplidos.
Tipo: Cuantitativa discreta.
Categorías: meses, años.
- Género: Definidas de acuerdo a características fenotípicas de cada sexo.
Tipo: Cualitativa nominal.
Categorías: Masculino, Femenino.
- Peso: Cantidad de kilos al momento del estudio.
Tipo: Cuantitativa continua.
Categorías: kilos con grs.

- Talla: Medida basada en metros con cms al momento del estudio.
Tipo: Cuantitativa continua.
Categoría: metros y cms.
- Índice de Masa Corporal: Medida antropométrica que determina el estado nutricional.
Tipo: Cualitativa ordinal.
Categorías: Mayor de 25, entre 14 y 24, menor de 14.
- Cloros en sudor: Prueba diagnóstica ideal para el diagnóstico de FQ.
Tipo: Cualitativa ordinal.
Categoría: positivo, negativo.
- Colonización por *Pseudomonas Aeruginosa*: Cultivos de expectoración con crecimiento del germen.
Tipo: Cualitativa nominal.
Categoría: presencia, ausencia.

6.6 Instrumento

La espirometría se realizó en el laboratorio de Fisiología Pulmonar, con un equipo Med Graphics calibrado antes de cada prueba y utilizando valores predichos de Knudson, en condiciones BTPS.

6.7 Descripción General del Estudio

Se realizaron espirometrías pre y post broncodilatador (salbutamol) a los pacientes con Fibrosis Quística del HIMFG que acudieron a su seguimiento en consulta externa de Neumología. Previo al estudio se explicó al paciente y al familiar la forma de realizar el estudio, las indicaciones que debía seguir y el objetivo del estudio. El estudio se realizó en 30 minutos aproximadamente, constó de 2 partes, una espirometría inicial pre-broncodilatador cuyos valores fueron tomados como basales y una segunda espirometría post-broncodilatador (salbutamol 200Mcg), esperando 15 minutos después de la administración del medicamento, cuyos valores se analizaron y compararon con la primera espirometría.

Se recabaron para realizar el estudio datos demográficos como: Nombre del paciente, registro del hospital, género, edad, peso, talla, edad al diagnóstico, determinación de cloruros en sudor al diagnóstico, colonización bacteriana en caso de tenerla, índice de masa corporal y fecha del estudio.

Al obtener los resultados se registraron en una hoja de cálculo y se graficaron respectivamente, obteniendo resultados en porcentaje y en litros (pre-broncodilatador y post-broncodilatador). En base a los criterios de la ATS (American Thoracic Society) se determinó la reversibilidad de los estudios que establece una respuesta significativa al broncodilatador y que está definida por una mejoría en el VEF1 de 12% y que sea mayor de 200ml con respecto al basal. Este cambio es generalmente estadísticamente significativo y puede ser

clínicamente relevante, considerándolo una respuesta positiva al fármaco, pero no necesariamente significa reversibilidad total.

Para calcular el porcentaje de reversibilidad se utilizó la fórmula:
$$\text{FEV1 POST} - \text{FEV1 PRE} / \text{FEV1 PRE} (100) = \text{CAMBIO EN PORCENTAJE}$$

6.8 Análisis Estadístico

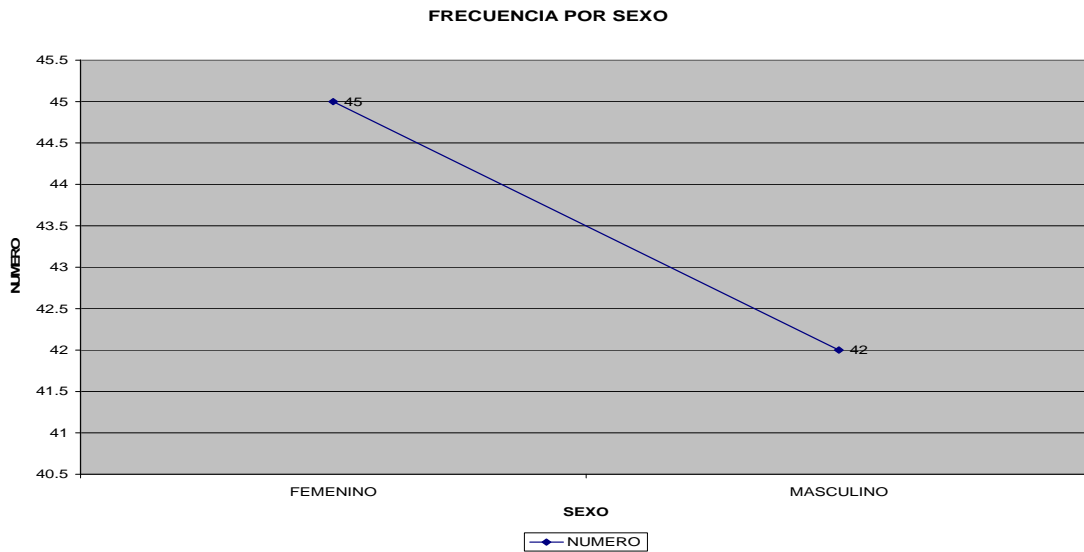
A través del paquete estadístico para las Ciencias Sociales Versión 15.00 se obtuvo la descripción de las variables y una estadística descriptiva. Se establecieron las medidas de tendencia central (mediana) y las medidas de dispersión (cuartil, proporción). Para determinar si había reversibilidad se utilizó la prueba de Mc Nemar.

6.9 Consideraciones Éticas

No se requirió de una carta de consentimiento informado, ya que la espirometría es un estudio que se realiza de forma rutinaria en el seguimiento de los pacientes con Fibrosis Quística como parte del monitoreo del funcionamiento pulmonar, además de que el medicamento administrado en este caso el salbutamol es el tratamiento universal y aprobado para ellos.

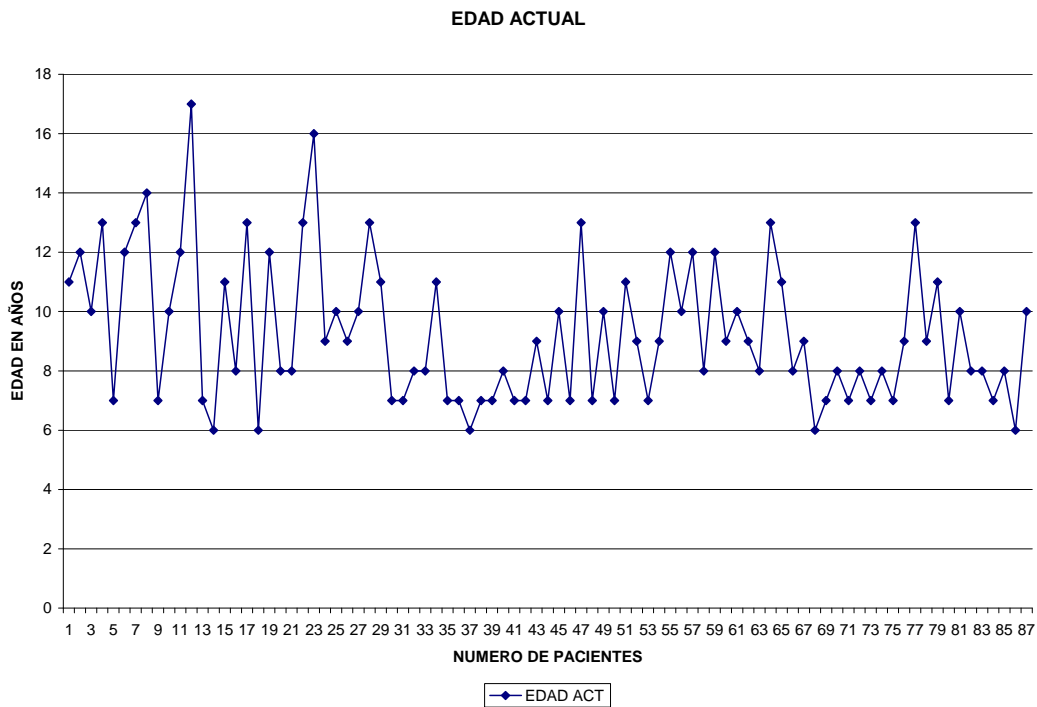
7. RESULTADOS

- Sexo: Frecuencia de 42 hombres (48.3%) y 45 mujeres (51.7%).

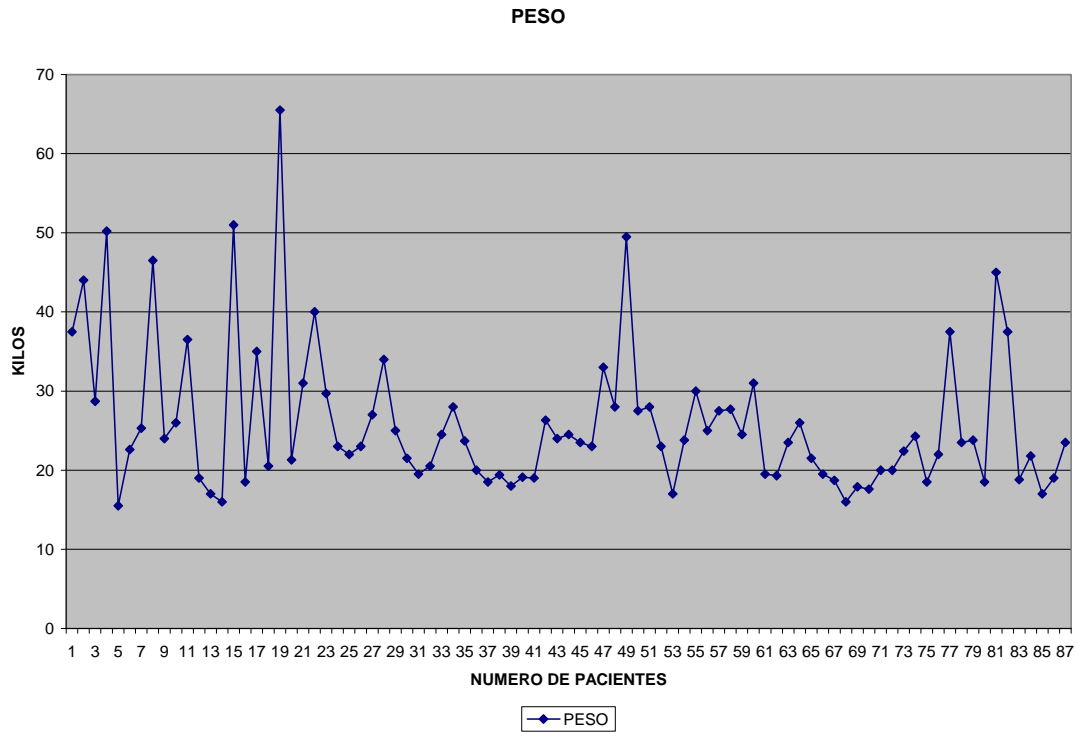


- Edad al diagnóstico: Se obtuvo un rango de 1 mes a 14 años 7 meses, con una mediana de 26 meses.

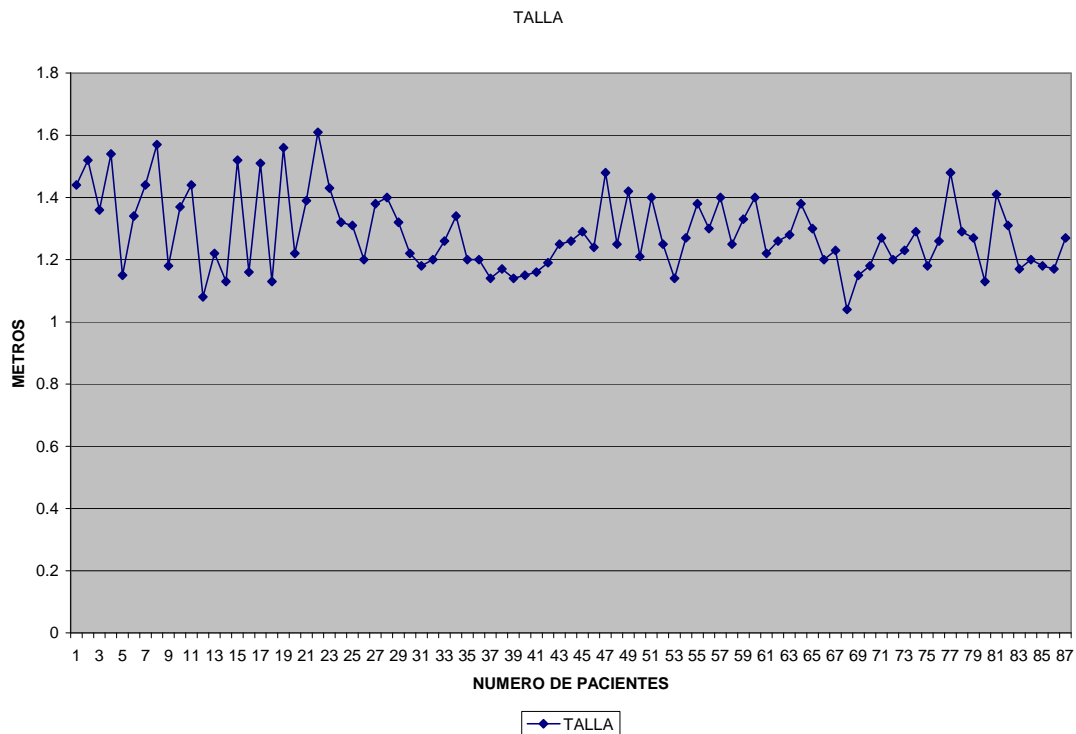
- Edad actual: Se obtuvo un rango de 6 a 17 años, con una mediana de 9 años.



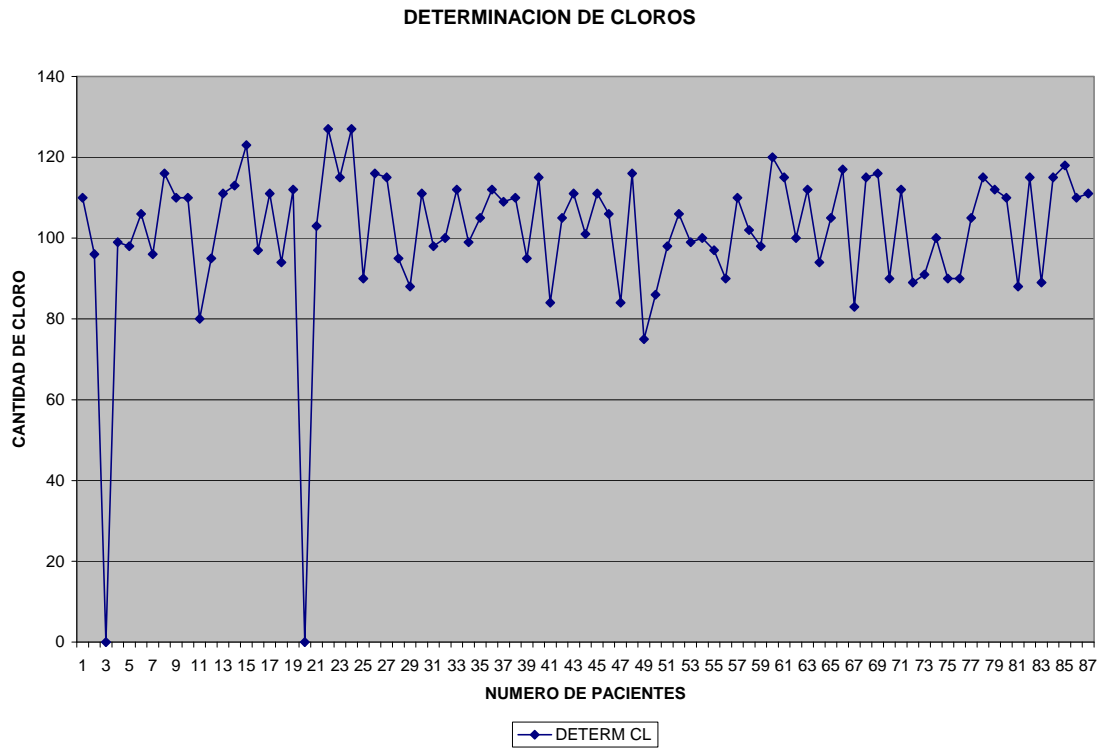
- **Peso:** Se obtuvo un rango de 15.5 Kgs a 65.5 Kgs, con una mediana de 23.5 kilos.



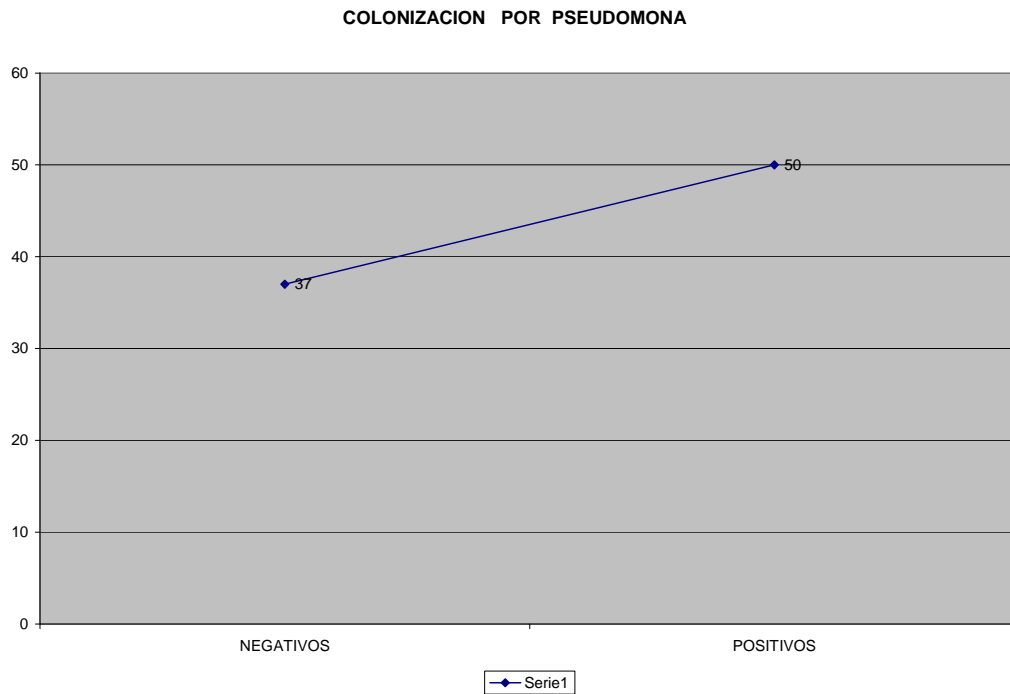
- **Talla:** Se obtuvo un rango de 1.04 metros a 1.61 metros, con una mediana de 1.26 metros



- Cloros en sudor: Se obtuvo un rango de 75 a 127 mmol/L, con una mediana de 105mmol.



- Colonización por *Pseudomonas Aeruginosa*:
37: Negativos (42.5%) 50: Positivos (57.4%)

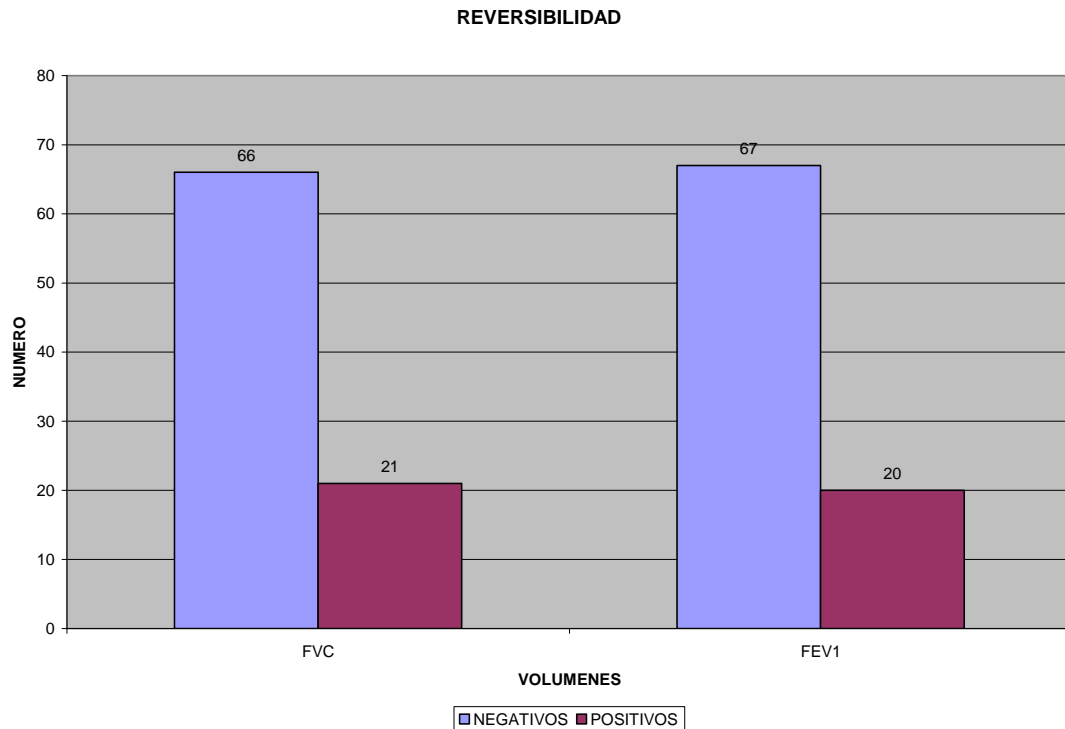


- Índice de Masa Corporal (IMC): Todos los pacientes estuvieron por debajo del percentil 25 o menos 2 desviaciones estándar.

- REVERSIBILIDAD

FVC: NO 66 (75.8%) / Sí 21 (24.1%)

FEV1: NO 67 (77%) / Sí 20 (23%)



Se encontró una diferencia estadísticamente significativa del **FVC** post broncodilatador con respecto al pre broncodilatador encontrando:

- t 4.23
- Mediana 4.40
- IC 95% de 2.33 – 6.46
- p 0.000

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa del **FEV1** post broncodilatador con respecto al pre broncodilatador encontrando:

- t 5.56
- Mediana 5.59
- IC 95% de 3.59 – 7.59
- p 0.000

La respuesta en cuanto a FVC y FEV1 en Litros y Porcentaje fue la siguiente:

● **FEV1 Respuesta en Porcentaje:**

Negativo	59	(67.8%)
Sin Cambio	6	(6.9%)
Positivos	22	(25.3%)

● **FEV1 Respuesta en Litros:**

Negativo	64	(73.6%)
Sin Cambio	2	(2.3%)
Positivos	21	(24.1%)

● **FVC Respuesta en Porcentaje:**

Negativo	59	(67.8%)
Sin Cambio	6	(6.9%)
Positivos	22	(25.3%)

● **FVC Respuesta en Litros:**

Negativo	63	(72.4%)
Sin Cambio	4	(4.6%)
Positivos	20	(23.0%)

8. DISCUSION

Es conocido que la presencia de hiperreactividad bronquial es significativa en pacientes con FQ, y que la respuesta broncodilatadora está presente en aproximadamente la mitad de los pacientes, con ausencia de una respuesta consistente y permanente.

En cuanto a la edad se observó que a mayor edad los pacientes muestran menor respuesta al salbutamol y cuando muestran cambios no son tan significativos, esto puede deberse a que el daño pulmonar es mayor, lo anterior concuerda con la literatura y lo reportado en los estudios citados, en los que los pacientes más grandes tuvieron menor respuesta a la prueba de hiperreactividad. Otro aspecto importante obtenido en nuestro estudio es que los pacientes colonizados por *Pseudomonas Aeruginosa* (57.4%) tienen menor respuesta a la prueba con el salbutamol, está descrito que la prevalencia de la infección por este agente aumenta conforme a la edad del paciente determinando una frecuencia de 20% en menores de 24 meses y aumentando hasta 60% en adolescentes, en la población mexicana la colonización se observa relacionada con un diagnóstico tardío, múltiples hospitalizaciones y exposición a sistemas de nebulización, una característica importante es la resistencia inherente a los antibióticos y la imposibilidad de erradicar la infección aun con un sistema inmune competente, los pacientes crónicamente infectados presentan más síntomas respiratorios, mayor deterioro clínico y de su función respiratoria.

En el aspecto nutricional determinamos el IMC de nuestros pacientes ya que predice las alteraciones nutricionales de manera más sensible y eficaz que otras medidas antropométricas convencionales en niños con FQ, se ha descrito una fuerte correlación entre el IMC y el porcentaje del volumen respiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), como marcador de la progresión de la enfermedad, en el 2002 la *Cystic Fibrosis Foundation* recomendó el IMC como el método ideal de evaluación del paciente con FQ. Los pacientes idealmente deben mantenerse por arriba del percentil 25, cuando se encuentran por debajo de éste se determina riesgo nutricional y menor de 14 desnutrición, en nuestro estudio la totalidad de los pacientes se encuentran en riesgo en el rango de 15-24, es decir en riesgo nutricional, factores que contribuyen a que los pacientes no alcancen un desarrollo nutricional óptimo son las frecuentes exacerbaciones pulmonares que aumentan el gasto energético basal, condicionado por el aumento en el trabajo respiratorio, los procesos infecciosos con la consecuente producción de interleucinas y proteínas de fase aguda.

Otro aspecto evidenciado en nuestro estudio es que los pacientes que tienen mayor afectación pulmonar en el VEF1 con menor del 49% presentaron menor respuesta a la prueba, encontrando la mayoría de los casos positivos en el grupo de pacientes con enfermedad leve con un VEF1 mayor al 70%. De igual forma se correlaciona con los estudios reportados que a menor afectación pulmonar el paciente tiene respuesta adecuada y el cambio en los volúmenes es más significativo.

Recientes estudios en enfermos con FQ sugieren que la inflamación e infección ocurren precozmente y guardan una estrecha relación entre ambas estando presentes en la mayoría de los pacientes ya en el primer año de vida, se ha comprobado que la inflamación puede ocurrir incluso en ausencia de infección bacteriana activa, bien por la existencia de estímulos inflamatorios inespecíficos o por fallo de control en la regulación de la respuesta inflamatoria, postulándose que este fallo pueda estar asociado a la anormalidad intrínseca de la Proteína Transmembranal de la FQ, debido a lo anterior encontramos que aunque los pacientes se encuentren en condiciones estables, sin criterios de exacerbación, sólo un 20% aproximadamente de los pacientes responden favorablemente a la prueba.

Es especialmente importante que la hiperreactividad bronquial en la FQ pueda resultar un factor de mal pronóstico ya que según los estudios reportados, conforme evolucione la enfermedad, la hiperreactividad bronquial determina una mayor pérdida de FEV₁, y mayor número de exacerbaciones y hospitalizaciones. El 95% de los enfermos con FQ responde alguna vez a los broncodilatadores y los datos disponibles en la actualidad, indican que, en general mejoran la función pulmonar en muchos aunque no todos los pacientes. Parece pues que los pacientes responden a los broncodilatadores hasta que la destrucción de la pared bronquial hace que estas bronquiectasias flácidas al perder un cierto tono muscular tras administrar los broncodilatadores se colapsen durante la espiración forzada.

9. CONCLUSIONES

Los pacientes portadores de Fibrosis Quística (FQ) presentan hiperreactividad bronquial secundaria a infecciones recurrentes y a factores atópicos que favorecen la obstrucción bronquial.

De forma global encontramos una correlación entre la frecuencia de la hiperreactividad medida por la respuesta al salbutamol en un 22 a 25% en nuestro estudio, que correlaciona con el reportado en la literatura que es de un 25% utilizando de igual forma un beta-2-agonista de acción corta y pueden ser beneficiosos a corto y largo plazo en los individuos con reactividad al broncodilatador o hiperreactividad bronquial demostrable.

Es evidente que actualmente la decisión del uso de broncodilatadores depende de la respuesta clínica a estos agentes, que se objetiva a través de la espirometría.

12. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Andersen DH. Cystic fibrosis of the páncreas and its relation to celiac disease. A clinical and pathological study. *Am J Dis Child*. 1938; 56: 344-99.
- 2.- Farber S. Pancreatic function and disease in early life. V. Pathologic changes associated with pancreaticinsufficiency in early life. *Arch Pathol*, 1944: 37: 238-50.
- 3.- di Sant'Agnes P, Darling R, Perera G, y col. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics*. 1953;12:549-63.
- 4.- Gibson LE, Cooke RE, A test for concentration of electrolyte in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959;2:545-9.
- 5.- García MO, Velasco CL Fibrosis quística del páncreas en el recién nacido. *Ginecol Obstet Mex*. 1965; 20:811-5.
- 6.- Gómez MS, Riojas DU, Correlación clínico-radiológica de 18 casos de mucoviscidosis en niños. *Rev Mex Pediatr*, 1968; 39:213-8.
- 7.- Orozco L, Zielenski J, Markiewicz D, y col, Two novel frameshift deletion (1924 del 7,2055 del 9A) in the CFTR gene in Mexican cystic fibrosis patients. *Human Mutation*. 1997; 10:239-40.
- 8.- Orozco L, Lezana JL, Villarreal MT, Chávez M, Carnevale A. Mild cystic fibrosis disease in three Mexican delta F508/G5515 compound heterozygous siblings. *Clin Genet*, 1995;47:96-8.
- 9.- Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting G. Cystic fibrosis En: Scriver CR Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The metabolic and molecular basis of inherited diseases*, ed New York; Mc Graw-Hill; 2001 p. 5121-88.
- 10.- Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium: population variation of common cystic fibrosis mutations. *Hum Mutat*, 1994; 4: 167-77.
- 11.- Flores-Martínez SE, Dean M, Saiki RK, Gallegos Arreola MP, Morán Mogel MC, Sánchez-Corona J, Molecular análisis of Northwestern Mexican patients with cystic fibrosis: screening of 10 know mutations. *Mutations in brief no 185*. *Hum Mutant*, 1998; 12:217-8.
- 12.- Orozco L, Velázquez R, Zielenski J, Tsui LP, y col, Spectrum of CFTR mutations in Mexican cystic fibrosis patients identification of five novel mutations (W 1098C, 846delT,P750L, 4160insGGGG and 297-IG-A) *Human Genet*. 2000; 106:360-5.

13.- Anderson MP, Berger HA, Rich DP, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ. Nucleoside triphosphates are required to open the CFTR chloride channel. *Cell*. 1991; 67:775-84.

14.- Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard L, Gregory RJ, Smith A, Welsh MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl-channels with altered pore properties . *Nature*. 1993; 362:160-4.

15.- Gibson LE, Cookie RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis *Pediatrics*. 1959;23:545-9.

16.- Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium 2006; <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>

17.- Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium 2006; population variation of common cystic fibrosis mutations. *Human Genet*, 1994; 4:167-77.

18.- Knowles MR, Paradiso AM Boucher RC. In vivo nasal potential difference: techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. *Hum Gene Ther*. 1995;6:445-55.

19.- Schuler D, Sermet-Gaudelus I, Wilschanski M Ballman M, Dechaux M, Edelman A, y col Basic protocol for transepithelial nasal potential difference measurements, *J Cystic Fibros*, 2004;3 Suppl 2;151-5.

20.- Kosciak RL Farrell PM, Kosorok MR, y col. Cognitive function of children with cystic fibrosis: deleterious effects of early malnutrition. *Pediatrics*, 2004; 113: 1549-58.

21.- Concepts in Care. The diagnosis of cystic fibrosis Consensus Statement. Consensus Conferences Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Maryland. Vol VII, section I. 1996.

22.- Zuelzer WW, Newton WA, The pathogenesis of Fibrocystic disease of the páncreas. A study of 36 case with special reference to the pulmonary lesions. *Pediatrics*. 1949; 4:53-69.

23.- Matthews LW, Spector S, Lemm J, Potter JL Studies on pulmonary secretions I. The overall chemical composition of pulmonary secretions from patients with cystic fibrosis, bronchiectasis, and laryngectomy. *Am Rev Respir Dis* 1963: 88:199-204.

24.- Cantin A, CF lung inflammation: early, sustained and severe. *An J Respir Crit Care Med*. 1995;151:939-41.

- 25.- Courtney JM, Ennis M, Elborn JS. Cytokines and inflammatory mediators in cystic fibrosis, *J Cystic Fibrosis*, 2004;3:223-31.
- 26.- Shak S, Capon DJ, Hellmiss R, Masters SA, Baker CL, Recombinant human Dnase I reduces the viscosity of cystic Fibrosis sputum. 1990;87:9188-92
- 27.- Long FR, Williams RS, Castille RG, Structural airway abnormalities in infants and children with cystic fibrosis, *J Pediatr*: 2004; 144:154.
- 28.- Boucher RC, New Concepts of the patogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J*. 2004;23:146-58.
- 29.- Marostica PJC, Weist AD, Eigen H, y col, Spirometry in 3-to 6 year-old children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002;166:67-71.
- 30.- Smyth A, Prophylactic antibiotics in cystic fibrosis A conviction without evidence? *Pediatr Pulmonol* 2005: 40; 471-6.
- 31.- Wood RE, Piazza F Survival in cystic fibrosis: correlation with treatment in three cystic fibrosis centers 10th International Cystic Fibrosis Congress, Sydney 1988, *Excerpta Medica Asia Pacific Congress Series* 74, 1988 p.79.
- 32.- Masterton RG, Greening A, Rogers H, Range S Leege KS, y col. A multicentre study of the safety and efficacy of piperacilin/tazobactam plus tobramycin in the treatment of respiratory exacerbations in adult cystic fibrosis patients. *Bugs and Drugs* 2000; 6:4.
- 33.- Stevens DA, et.al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis – state of the art. Cystic Fibrosis Foundation Consensus conference. *Clin Infect Dis*, 2003;37 Suppl3; S225-S264.
- 34.- Balfour-Lynn IM, Primhakn RA, Shaw BH, Home oxygen for children-who, how and when? *Thorax*. 2005;60: 76-81.
- 35.- Urquart DS, Montgomery H, Jaffé A Assessment of hipoxia in children with cystic fibrosis, *Arch Dis Child*. 2005; 90: 1138-43.
- 36- Kahn TZ, Wagener JS, Bost T, Martínez J, Accurso FJ, Riches DWH: Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1075-1082.
- 37- Kahn TZ, Wagener JS, Bost T, Martínez J, Accurso FJ, Riches DWH: Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1075-1082.