



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
PROGRAMA DE MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE  
LA SALUD  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
CIENCIAS MÉDICAS

**TÍTULO DEL TRABAJO**  
IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO DEMOGRÁFICOS Y  
GENÉTICOS ASOCIADOS AL DESARROLLO DE BRONQUIECTASIAS  
DURANTE EL ENVEJECIMIENTO

**TESIS**  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:  
**NANCY JANNETTE MACHUCA VIVAS**

**TUTOR**  
IVETTE BUENDÍA ROLDÁN / INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES  
RESPIRATORIAS

CIUDAD DE MEXICO, NOVIEMBRE 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **DEDICATORIA**

*A mis padres y hermanas quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir una meta más.  
A la memoria de Lore.*

## **AGRADECIMIENTOS:**

A mi tutora la Dra Ivette Buendía Roldán le agradezco por su dedicación, paciencia y por la confianza que ha depositado en mí, además de su apoyo para la conclusión de este trabajo y su interés para guiarme en el camino de la investigación.

A los integrantes de mi comité tutor la Dra. Annie Pardo y el Dr. Moises Selman, cuya experiencia y educación han sido una fuente de inspiración.

A la Dra. Angélica Martínez por brindarme de su valioso tiempo y dedicación en todas las asesorías, sus comentarios sobre mi trabajo contribuyeron en gran medida a mejorarlo.

A la Dra. Lorena Orozco por permitirme colaborar con su grupo de trabajo y por su guía en este proyecto.

Al Dr. Fortunato Juárez Hernández por su valiosa asesoría y colaboración con los estudios de imagen.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por seguirme dando la oportunidad de continuar con mi formación académica.

*¡Gracias!*

## INDICE

Introducción .....	5
Marco Teórico.....	5
Planteamiento del problema.....	12
Justificación.....	12
Hipótesis.....	13
Objetivos.....	13
Metodología .....	14
- Diseño y tipo de estudio.....	14
- Lugar de estudio.....	14
- Criterios de selección.....	15
- Tamaño de muestra.....	16
- Análisis estadístico .....	20
Resultados .....	21
Discusión .....	29
Conclusiones .....	36
Referencias bibliográficas.....	37

## **1. TITULO**

**Identificación de factores de riesgo demográficos y genéticos asociados al desarrollo de bronquiectasias durante el envejecimiento**

## **2. INTRODUCCIÓN**

La bronquiectasia se define como una dilatación anormal irreversible de los bronquios. En su mayoría representan la etapa final de una variedad de procesos patológicos que causan la destrucción de la pared bronquial y sus tejidos de soporte (1).

La epidemiología de las bronquiectasias no se ha establecido con exactitud. Por su fisiopatología, esta entidad predispone a exacerbaciones frecuentes y consecuentemente progresión de la enfermedad, por lo que uno de los pilares en el manejo de las bronquiectasias es la identificación y tratamiento de las causas subyacentes, ya que un tratamiento temprano podría prevenir la progresión de la enfermedad (2).

## **MARCO TEÓRICO**

### **Antecedentes**

El diagnóstico de bronquiectasias se ha incrementado a partir del uso de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR). En Estados Unidos, del 2009–2013, un estudio de cohorte retrospectivo, estimó la prevalencia de bronquiectasias (no fibrosis quística) en 139 casos por 100,000 personas, siendo más alto en mujeres que en hombres (180 contra 95 por 100 K), y ésta prevalencia, se incrementa con la edad (de 7 por 100 K a 812 por 100 K de 18 a 34 años y 75 años,

respectivamente). La incidencia anual estima 29 casos por cada 100,000 personas, con una tasa de crecimiento anual estimada desde 2001 del 8% (3).

Uno de los primeros estudios a gran escala para determinar la incidencia de bronquiectasias se realizó en 1953 en Reino Unido, donde reportaron una incidencia de 1.3 por 1.000 personas, sin embargo, una gran limitante de este estudio fue la exclusión de los pacientes con bronquiectasias como consecuencia de otra patología pulmonar (4). Otro estudio, también en Reino Unido, reportó un incremento en la incidencia en mujeres de 21.2 a 35.2/100 000 personas-año y en hombres de 18.2 a 26.9/100 000 personas-año durante el periodo de 2004-2013. Además, se observó un aumento en la prevalencia puntual en mujeres de 350.5 a 566.1/100 000 y en hombres de 301.2 a 485.5/100 000 en el mismo periodo con una tasa de mortalidad para la población con bronquiectasias fue 1437.7 /100 000 (5).

### **Evaluación de gravedad y pronóstico**

La tomografía de tórax de alta resolución además de ser el instrumento para realizar el diagnóstico de bronquiectasias también ha sido utilizada en escalas para la evaluación de pronóstico y gravedad de la enfermedad (6). Las escalas más utilizadas que incluyen características clínicas son la escala de FACED y el índice de severidad de bronquiectasias (BSI) FACED fue diseñado como una puntuación de pronóstico, el nombre por sus siglas evalúa F para el volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV1); A para la edad; C para la colonización de Pseudomonas; E para la extensión de la bronquiectasia (conteo de la participación lobar en una tomografía computarizada). La puntuación es en el momento del diagnóstico inicial y no está diseñada para el seguimiento de pacientes y no se sabe si un cambio en la puntuación refleja un cambio en el pronóstico (7). Por otro lado, el índice BSI combina la edad, el índice de masa corporal, FEV1, hospitalización previa, frecuencia de exacerbación, estado de colonización y apariencia radiológica y, éste fue diseñado para predecir futuras exacerbaciones y hospitalizaciones, el estado de salud y la muerte en 4 años (8). Sin embargo, hay otros sistemas de puntuación que se desarrollaron para evaluar la gravedad de la fibrosis quística basados

únicamente en la tomografía computarizada (TC) que evalúan la gravedad radiológica de la bronquiectasia. Un estudio demostró que la puntuación por TC fue más sensible para predecir la progresión de la enfermedad que los parámetros de las pruebas de función pulmonar (PFP) en la fibrosis quística (FQ) (9). Las escalas que se han utilizado en estos estudios son la de Bhalla (10) y Nathanson (11).

La puntuación de Bhalla es un sistema de puntuación de gravedad radiológica para las bronquiectasias no FQ. La puntuación de Bhalla para bronquiectasias localizadas graves puede ser similar a la puntuación en la enfermedad leve pero difusa y correlaciona con el deterioro fisiológico y la gravedad de los síntomas (10). La escala de Nathanson evalúa la severidad de acuerdo a la extensión y tipo de las bronquiectasias dividiendo en tres segmentos (11). La severidad debe distinguirse de la actividad de las bronquiectasias. La gravedad de las bronquiectasias podría definirse como la cantidad y extensión de la patología y la actividad como la tasa de daño de las vías respiratorias.

Las bronquiectasias suelen cursar con alteraciones de la función pulmonar y se ha descrito una obstrucción progresiva al flujo aéreo (12), probablemente por un engrosamiento de la pared bronquial, retención de secreciones, enfisema, hiperreactividad bronquial, bronquiolitis, colapso precoz de la vía aérea en espiración, entre otros.

La relación entre los hallazgos observados en la TC, los parámetros clínicos y las pruebas de función pulmonar se ha evaluado en distintos estudios (13). Algunos autores observan una buena correlación entre la obstrucción bronquial y la gravedad y extensión de las bronquiectasias, el engrosamiento de la pared bronquial o algunos signos de afectación de la pequeña vía aérea (atrapamiento aéreo o patrón en mosaico) (14). Sin embargo, en otros estudios no se ha encontrado buena correlación entre los hallazgos de la TCAR y la función pulmonar (15), la disnea o la capacidad de ejercicio (16).

## **Etiología**

La causa más frecuente de bronquiectasias es de origen infeccioso, siendo la neumonía, sarampión y tosferina las más comunes (17) y, en países en desarrollo, se ha observado que la infección por micobacterias puede generar bronquiectasias por la obstrucción bronquial (18). Sin embargo, se han identificado variaciones en la etiología entre las diferentes poblaciones, por ejemplo, en Europa, se identificó que las primeras cinco causas fueron posinfecciosas (20%), relacionadas con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (15%) y del tejido conectivo (10%), con inmunodeficiencia (5.8%) y con el asma (3.3%) (19). Particularmente, en España, se reportó que en el 75.8% de los casos el 30 % de las bronquiectasias fueron por una causa posinfecciosa, el 12.5% por FQ, seguidas de las inmunodeficiencias (9.4%), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (7.8%), etc. Las bronquiectasias posinfecciosas, las secundarias a EPOC y asma presentan un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad más grave en las pruebas de función pulmonar (20).

Una de las piedras angulares en el manejo de las bronquiectasias es la identificación y el tratamiento de las causas subyacentes. Según la fisiopatología, la dilatación bronquial puede ser causada por un defecto estructural en la pared, un efecto anormal en la presión de la vía aérea o en la pared bronquial o por daño en el tejido elástico de la vía aérea y cartílago como resultado de la inflamación de la pared bronquial (21). La inflamación de la pared bronquial puede ser el resultado de una infección dentro de la vía aérea, secundaria a inhalación de agentes nocivos o una condición endógena como una enfermedad autoinmune. La vía aérea, está continuamente expuesta a patógenos inhalados, los cuales son eliminados por depuración mucociliar, sin embargo, un mal funcionamiento de este mecanismo de depuración, podría conducir a la retención de patógenos, dando como resultado, la progresión de la Infección, inflamación en la vía aérea y bronquiectasias (22).

Los pacientes con bronquiectasias tienen defectos en la función inmune como el de la hipogammaglobulinemia (23). Además, también, se han descrito enfermedades autoinmunes relacionadas con el desarrollo de bronquiectasias, entre ellas la artritis reumatoide (24), el síndrome de Sjögren (25) y enfermedad inflamatoria intestinal (26) .

El sistema inmunológico es menos efectivo en niños pequeños y ancianos lo que resulta en una mayor incidencia de infección en estos dos grupos. Las bronquiectasias comienzan a manifestarse desde la infancia con tos productiva crónica (27) y se ha reportado que estos síntomas pueden mejorar en la adolescencia tardía, sin embargo puede ocurrir un empeoramiento partir de los 60 años (27).

Además de estos factores, algunos estudios sugieren que existen variantes en el gen regulador de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística (*CFTR*) que pueden contribuir al desarrollo de bronquiectasias en el adulto (28). El gen *CFTR* responsable de la fibrosis quística, se identificó en 1989 y se localiza en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31.2) abarca una región de aproximadamente 216.7 kb y tiene 27 exones que codifican a proteína reguladora de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística (*CFTR*). El transcrito maduro consta de 6,132 nucleótidos (NM\_000492.3) con un marco abierto de lectura de 4,440 nucleótidos codificantes (NP\_0.000483.3). La proteína *CFTR* forma parte de la superfamilia de transportadores de unión a ATP, familia C, miembro 7 (ABCC7). *CFTR* está compuesta por 1480 aminoácidos y está compuesta por cinco dominios: dos dominios transmembranales (TMN1 y TMN2, por sus siglas en inglés) cada uno compuesto por 6 hélices alfa que atraviesan la membrana, dos dominios de unión a nucleótido (NBD1 y NBD2, por sus siglas en inglés) y un dominio citosólico regulatorio (RD, por sus siglas en inglés)(29–31).

CFTR se localiza en las membranas apicales de todas las células epiteliales, las glándulas sudoríparas, las células del páncreas y los conductos biliares. Se expresa en la porción luminal de membranas de epitelios secretores y de absorción y cumple un rol en la secreción de electrolitos activada por AMP cíclico y  $Ca^{2+}$  intracelular. Además de su función secretora, CFTR también regula la función de electrolitos al controlar la actividad del canal de  $Na^{+}$  epitelial (ENaC) en células epiteliales de absorción del colon, vías aéreas y conductos sudoríparos (32). La apertura y cierre del canal de la proteína se regula mediante la fosforilación del dominio R, que contiene múltiples sitios consenso de fosforilación (residuos serina y treonina) por una proteína cinasa A dependiente de AMP-cíclico (PKA) que produce la activación del canal y por la unión de ATP a los dominios citosólicos NBD1 y NBD2 (33). Diversos estudios han mostrado, que variantes patogénicas (VP) en *CFTR* son causantes de la enfermedad de la FQ, que es la enfermedad autosómica recesiva más común en la población caucásica. En la actualidad se han identificado más de 2000 variantes en *CFTR* (34) y las VP afectan la función del canal y de acuerdo a la afectación sobre la proteína se dividen en diferentes clases (clase I a VI) (35). En general, las VP de clase I-III, se asocian con un fenotipo más grave por la poca o nula presencia de la proteína y las de la clase IV-VI son consideradas como leves porque producen una proteína con función parcial o residual.

La clase I incluye VP que dan como resultado una pérdida total o parcial de la proteína e incluyen variantes de un solo nucleótido, variantes que alteran el splicing, deleciones, etc. Ejemplos de estas variantes son: p.Gly542\*, p.Arg553\*, p.Trp1282\* y c.489+1G>T. La clase II incluye variantes que conducen a un procesamiento y maduración defectuosa de la proteína CFTR (plegamiento o glicosilación incompleta) y ausencia de canales funcionales de CFTR, debido a la rápida degradación proteasómica. Como ejemplo tenemos a las variantes p.Phe508del, siendo ésta la más común a nivel mundial (36).

La clase III, son variantes que conducen a una regulación defectuosa del canal o “gating”, por lo que la proteína está presente en la membrana apical, pero no es funcional. Como ejemplos tenemos a las p.Gly551Asp, p.Ser549Asn. En la clase IV se tienen a las variantes que conducen a una conductancia defectuosa del canal, es decir, la proteína si está presente, pero la conductancia aniónica reducida (p.Arg117His, p.Arg334Trp). Las variantes de las clases V y VI conducen a una disminución de la expresión de la proteína y a una proteína inestable, como ejemplos tenemos a las c.3717+1219C>T, c.3140-26A>G, p.Ile1383AsnfsX3 y p.Gln1412\*.

Como se mencionó anteriormente, se ha sugerido que variantes en *CFTR* pueden contribuir al desarrollo de bronquiectasias en el adulto. De hecho, se ha demostrado que existe un grupo de desordenes relacionados a fibrosis quística (CFTR-RD, por sus siglas en inglés) que incluye a las bronquiectasias diseminadas (37). Interesantemente, en este grupo de pacientes, se han identificado a las variantes a IVS8-5T, poli-T, TG-repeticiones (5T) y p.Met470Val (p.M470V) (38), así como, la p.Phe508del (p.F508del), p.Gly542\*, p.ArgR75Gln, p. Gln179Lys, p.Gly576Ala, p.Ile1027Thr (p.I1027T), p.Asp565Gly (p.D565G), p.Arg668Cys (p.R668C), p.Ile148Thr (p.I148T) y p.T896I (39). Más aún, en población francesa con bronquiectasias diseminadas se reportaron 24 diferentes variantes en el gen *CFTR* que incluyen la p.Phe508del, p.Ile507del, p.Ala46Asp y la p.Leu997Phe (40).

Se ha identificado heterogeneidad en las causas de bronquiectasias en diferentes grupos de edades de poblaciones europeas, siendo una enfermedad con mayor prevalencia durante el envejecimiento, aún no se ha identificado factores asociados al desarrollo de bronquiectasias en nuestro país.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las bronquiectasias son una enfermedad respiratoria crónica con una gran heterogeneidad clínica que se caracteriza por una dilatación permanente de los bronquios asociada con tos, producción diaria de esputo y episodios recurrentes de vías respiratorias. Anteriormente se consideraba como una enfermedad rara por la subestimación de la verdadera prevalencia en estudios previos, sin embargo, en las últimas décadas se ha demostrado un incremento de la prevalencia sobre todo en los grupos de adultos mayores, lo que ha llamado la atención e incrementado el interés por esta patología.

En la actualidad, hasta el 50% de la etiología de las bronquiectasias es desconocida y el mayor porcentaje se ha relacionado con enfermedades asociadas con la edad. Recientemente se ha evidenciado la importancia de la parte genética en el desarrollo de esta enfermedad, por lo que las investigaciones se han dirigido en este sentido para profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de las bronquiectasias y conducir a nuevos tratamientos basados en una mejor comprensión molecular y diferentes dianas terapéuticas.

### **3. JUSTIFICACION**

Debido a que algunos estudios sugieren que variantes en el gen *CFTR* pueden contribuir al desarrollo de bronquiectasias en el adulto (28), los estudios son escasos y no existen reportes en población mexicana (19,37,38,41), por lo que es necesario identificar variantes en el gen *CFTR* en estos pacientes y determinar su asociación en el desarrollo de bronquiectasias en población mexicana para profundizar en la etiología de esta enfermedad.

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Existen variantes en el gen *CFTR* asociadas con el desarrollo de bronquiectasias en sujetos mexicanos mayores de 60 años?

#### **5. HIPOTESIS**

Las variantes en el gen *CFTR* se asocian con el desarrollo de bronquiectasias en sujetos mayores de 60 años con una razón de momios mayor a 1.

#### **OBJETIVOS GENERALES**

Identificar factores de riesgos demográficos y variantes genéticas en el gen *CFTR* asociadas con el desarrollo de bronquiectasias en población mexicana mayor de 60 años.

#### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Enlistar los factores de riesgos demográficos asociados a bronquiectasias en nuestra población

- ▶ Analizar las variantes en el gen *CFTR* en sujetos con bronquiectasias.
- ▶ Conocer si las variantes encontradas en los individuos con bronquiectasias se encuentran en una población mexicana sana.
- ▶ Comparar la frecuencia de cada variante.
- ▶ Correlacionar las escalas de gravedad de las bronquiectasias con las pruebas de función respiratoria

En el caso de que no se conozca la patogenicidad de las variantes, se realizará un análisis *in silico* con diferentes predictores.

## **6. METODOLOGIA**

### **DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO:**

Estudio tipo casos y controles.

Transversal, observacional.

Ambispectivo: se tomaron datos de la cohorte y se realizó un nuevo cuestionario.

### **a. LUGAR DEL ESTUDIO**

*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”, INER*

1. Laboratorio de Investigación Traslacional en Envejecimiento y Fibrosis Pulmonar
2. Laboratorio de biología molecular, Unidad de Investigación.

*Instituto Nacional de Medicina Genómica, INMEGEN*

1. Laboratorio de Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas.

### **PERIODO DE TIEMPO DE REALIZACIÓN:**

1 de abril de 2019 a 28 de febrero de 2022

## **b. DESCRIPCION DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO**

### **Definición de Caso**

Sujetos pertenecientes a la cohorte de envejecimiento pulmonar del INER que presenten en la tomografía inicial bronquiectasias.

### **Definición de Controles**

- **Grupo control de Exomas en mexicanos**

Se analizaron un total de 2,217 exomas ( 1,111 mestizos y 1016 indígenas) que pertenecen a las cohortes de: Diabetes en México: Iniciativa SLIM, Medicina Genómica en las Americas (SIGMA) y de la cohorte MAIS ( por sus siglas en inglés Metabolic Analysis in an Indigenous Sample) (42)(43). Todos los participantes fueron individuos voluntarios no relacionados y sin reporte previo para enfermedades mendelianas.

- **Grupo control cohorte de envejecimiento**

Sujetos pertenecientes a la cohorte de envejecimiento pulmonar que no presenten bronquiectasias en la tomografía de tórax para la evaluación de pruebas de función pulmonar y datos demográficos.

## **c. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **INCLUSIÓN**

- a. Todos los sujetos con bronquiectasias y que cuenten con muestra de ácido desoxirribonucleico (ADN) en el biobanco.

### **EXCLUSIÓN**

- a. Individuos con bronquiectasia y sin ADN.

### **ELIMINACIÓN**

- a. Que deseen retirarse del estudio.

## **CÁLCULO DE MUESTRA**

Se calculó la muestra para un estudio de casos y controles independientes con 1 control por caso. Los estudios previos (39) indican que la probabilidad de exposición entre los controles es de 0,36. Si la OR para sujetos con presencia de mutaciones en bronquiectasias en relación con sujetos no expuestos es 8, se tendrían que estudiar 21 casos y 21 controles para poder rechazar la hipótesis nula de que este odds ratio es igual a 1 con una potencia del 80%. La probabilidad de error de Tipo I asociada con esta prueba de esta hipótesis nula es 0.05. Se utilizó una prueba exacta de Fisher para evaluar esta hipótesis nula.

**TIPO DE MUESTREO:** Por casos consecutivos.

El protocolo se sometió al comité de ética e investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, aprobado el día 25 de junio de 2019 con el número de protocolo C16-19.

## **PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

1. Captación de la muestra:

La confirmación de la presencia de bronquiectasias fue realizada por dos especialistas en imagen de tórax y en Neumología de acuerdo al estudio de tomografía de tórax de alta resolución.

La pantalla de la estación de trabajo se ajustó con un ancho de ventana de 1500 y un nivel de ventana de -450.

Para la clasificación de bronquiectasias se tomaron en cuenta los siguientes criterios:

- Medición de los diámetros internos de la relación bronquio arteria  $>1$ .
- Identificación de los bronquios a menos de 1 cm de la superficie pleural.
- Visualización de un bronquio en contacto con pleura mediastínica.

- Bronquio mantiene el mismo diámetro más de 2 cm a partir de la división.
- Engrosamiento de la pared bronquial > 0.9 mm.

Se evaluó la extensión y la gravedad de las bronquiectasias con los índices de Bhalla y Nathanson.

Para la obtención de la puntuación en la escala de Nathanson cada pulmón se dividió en tres áreas (pulmón derecho en lóbulo superior, lóbulo medio y lóbulo inferior y pulmón izquierdo en lóbulo superior, lóbulo inferior y lóbulo inferior). A cada área se le asignó una puntuación según la presencia, extensión y tipo de bronquiectasias (desde 0 puntos: ausencia de bronquiectasias hasta 5 puntos: presencia de BQ quísticas) y se añadió un punto más ante la presencia de tapones mucosos. La puntuación final se obtuvo mediante la suma de las puntuaciones parciales de cada lóbulo y las correspondientes a la presencia de tapones mucosos. El mayor puntaje corresponde a una mayor gravedad de la enfermedad.

La puntuación en la escala de Bhalla contempla nueve categorías: en las siete primeras se otorgó una puntuación igual a 0, 1, 2 o 3, mientras que en las dos últimas solo se asignaron las cifras 0, 1 o 2. Se dio una puntuación de 0 puntos a la ausencia de alteración, es decir, a la normalidad, y de 1 a 3 puntos según la gravedad o extensión de la alteración en cuestión. El mayor puntaje es de 25 que corresponde al menor daño pulmonar posible y 0 puntos a la mayor gravedad.

2. Recolección de datos: Captada la población que cumpliera los criterios de inclusión se recabaron las variables en la hoja de recolección de datos.

Demográficas: edad, género, peso, talla, índice de masa corporal, exposición a humo de leña, exposición a polvos.

Enfermedad: edad del diagnóstico.

Comorbilidades: gastritis o úlcera gástrica, asma, EPOC, bronquitis crónica, cáncer de pulmón, linfoma, leucemia, inmunodeficiencias, deficiencia de alfa-

1 antitripsina, discinesia ciliar primaria, aspergilosis broncopulmonar alérgica, neumonía, tuberculosis, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas: pulmonares (tos, expectoración, sibilancias o roncus, disnea), extrapulmonares (rigidez y dolor articular, xeroftalmia, xerostomía).

Pruebas de función pulmonar: Espirometría, difusión de monóxido de carbono (DLCO) realizadas con el equipo easyone ProLab como parte de la evaluación inicial de la cohorte de envejecimiento y caminata de 6 minutos (C6M).

3. Se verificó que todas las pruebas cumplieran con los criterios de aceptabilidad y repetibilidad de acuerdo a las directrices de la Sociedad americana de tórax/Sociedad respiratoria europea (ATS/ERS) y se analizaron los resultados.

## **Análisis molecular**

### **-Secuenciación del gen *CFTR***

El ADN de los pacientes con bronquiectasias fue extraído a partir de sangre periférica utilizando las instrucciones del fabricante y fue almacenado a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta su utilización. Se realizó la secuenciación de todos los exones del gen con el kit Multiplicom CFTRKit MASTR v2 de (Multiplicom, Niel, Bélgica) de acuerdo a las especificaciones del fabricante. Este kit tiene la ventaja de amplificar también algunas regiones de los intrones y analizar variantes en el número de copias (CNV). Todas las variantes encontradas fueron llamadas y anotadas con los programas GATK y Anovar y fueron clasificadas en patogénicas, probablemente patogénicas, variante de significancia incierta (VUS), probablemente benignas y benignas de acuerdo a las guías del American College of medical Genetics and Genomics (ACMG).

Una vez identificadas las variantes en *CFTR* en los pacientes con bronquiectasias, un segundo análisis consistió en buscar intencionadamente estas variantes en los exomas de los mexicanos (controles) y comparar las frecuencias.

Las frecuencias alélicas fueron comparadas con los exomas de los mexicanos y con otras poblaciones (gnomAD, <https://gnomad.broadinstitute.org>).

Finalmente, se realizó un análisis *in silico* con diferentes programas (CADD, SIFT score, Polyphen2, Mutation Taster) para predecir el efecto de cada variante sobre la proteína (<https://sift.bii.a-star.edu.sg/>, <https://cadd.gs.washington.edu/>, <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>, <https://www.mutationtaster.org/>)

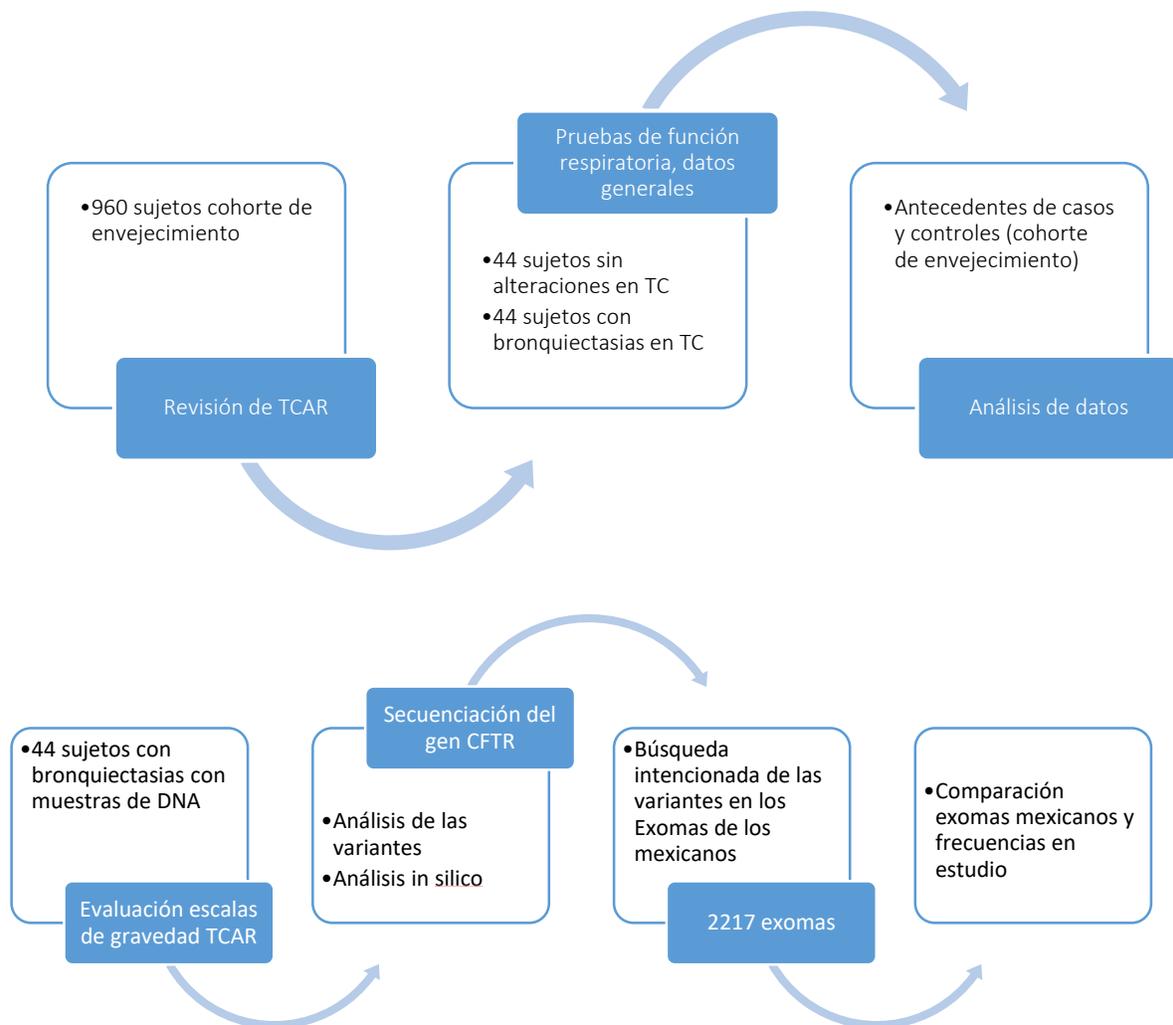


Figura 1. Estrategia experimental

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se realizó un análisis descriptivo de todos los datos demográficos y analíticos de los sujetos. Los datos se expresaron como medias y  $\pm$  desviación estándar o mediana y rango intercuartil (RIQ) de acuerdo a la distribución de las variables. Las proporciones se expresaron como porcentajes. La distribución de las variables se determinó mediante la prueba de Shapiro Wilk. La comparación entre grupos se realizó mediante la prueba exacta de Fisher para variables categóricas y para variables continuas se utilizó la prueba T o la suma de rangos de Wilcoxon (U de Mann Whitney). Se calcularon OR con los antecedentes de la cohorte de envejecimiento y el grupo de bronquiectasias. La correlación entre las puntuaciones de las escalas de gravedad medidas por tomografía y las pruebas de función pulmonar se realizó mediante la prueba de correlación de Spearman.

Se realizaron tablas de contingencia para determinar la asociación entre la presencia de variantes y las comorbilidades, signos y síntomas mediante la prueba Fisher. Todos los resultados fueron analizados con el programa STATA v. 12 y con plink v1.9.

## RESULTADOS

Se identificaron un total de 44 sujetos con bronquiectasias y muestra de ADN. Como grupo control se incluyeron 44 sujetos pareados por edad y sexo provenientes de la cohorte de envejecimiento para la comparación de características generales.

Los 44 sujetos con bronquiectasias, presentaron una edad de 63 - 70 años y el 66% fueron mujeres. Se encontraron diferencias significativas en los antecedentes con tabaquismo (77% versus 32%,  $p < 0.001$ ) y Diabetes Tipo 2 (DT2) (43% versus 20%,  $p = 0.03$ ) con un mayor porcentaje para el grupo de bronquiectasias.

Las pruebas de función pulmonar mostraron, que los sujetos con bronquiectasias presentaron una discreta, pero significativa, disminución en las pruebas de intercambio gaseoso, no siendo así en la mecánica pulmonar. La mediana de la DLCO en el grupo de bronquiectasias fue de 87% (IQ:82-95) del predicho comparado con 97% (IQ:91-111) en el grupo control ( $p < 0.001$ ) (Tabla 1).

<b>Tabla 1. Características generales</b>			
	<b>Bronquiectasias n=44</b>	<b>Control envejecimiento n=44</b>	<b>p</b>
Edad, años, mediana (RIQ)	66 (63-70)	66(63-70)	0.9
IMC, kg/m2, media (DE)	27 (±3)	27 (±4)	0.2
Mujeres, n(%)	29(66)	29(66)	1
Tabaquismo, n(%)	34(77)	14(32)	<0.001*
HAS, n (%)	20(45)	18 (41)	0.9
DT2, n (%)	19(43)	9(20)	0.03*
ERGE, n (%)	14(32)	17(39)	0.6
FEV1/FVC, mediana (RIQ)	80(74-83)	80(77-83)	0.5
FEV1, L, mediana (RIQ)	2.3 (1.9-2.7)	2.3(2-2.6)	0.9
FEV1, % , media (DE)	104(±17)	105(±13)	0.7
FVC, L, mediana (RIQ)	2.9 (2.4-3.5)	2.9 (2.6-3.2)	0.9
FVC, %, media (DE)	101(90-110)	103(91-109)	0.9
DLCO, %, mediana (RIQ)	87(82-95)	97(91-111)	<0.001*
C6M, metros, mediana (RIQ)	489 (440-520)	494(443-556)	0.5
SpO2% reposo, media (DE)	95 (±1.9)	95 (±1.8)	0.7
SpO2% ejercicio, mediana (RIQ)	91 (90-95)	95(93-96)	0.2
Bhalla, mediana (RIQ)	18(17-19)	NA	NA
Nathanson, mediana (RIQ)	4(2-6)	NA	NA
HAS: Hipertensión arterial sistémica, DT2 diabetes tipo 2, IMC: Índice de masa corporal, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el 1 segundo, FVC: Capacidad vital forzada, DLCO: Difusión de monóxido de carbono, C6M: Prueba de caminata de 6 minutos, SpO2: Saturación de oxígeno. *p <0.05			

Al realizar el análisis de asociación de las comorbilidades con el grupo control de la cohorte de envejecimiento encontramos que en aquellos individuos con DT2 e hipertensión presentan 2.9 veces más probabilidad de desarrollar bronquiectasias, sin embargo, esta asociación no fue estadísticamente significativo (IC: 1.0 - 8.6) (tabla 2).

<b>Tabla 2. Análisis de asociación comorbilidades y bronquiectasias</b>			
<b>Comorbilidad</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>	<b>p</b>
Tabaquismo	2.5	0.9 - 7.3	0.04
HAS	2.9	1.0 - 8.6	0.02
DT2	2.9	1.0 - 8.6	0.02
OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza HAS: Hipertensión arterial sistémica, DT2 diabetes tipo 2			

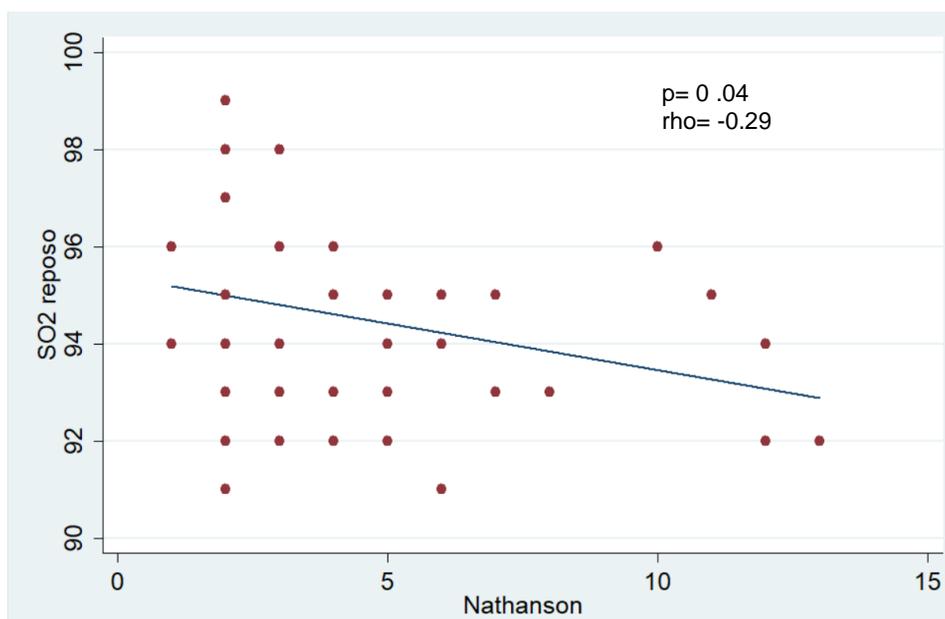
### **Evaluación del grupo de bronquiectasias**

En los sujetos con bronquiectasias, en la evaluación de las escalas de gravedad por tomografía de tórax se obtuvo una puntuación de Bhalla con una mediana de 18 (IQ: 17-19) y la escala de Nathanson con una mediana de 4 (IQ: 2-6) (Tabla 3).

Al realizar la correlación en el grupo de bronquiectasias entre las pruebas de función pulmonar y las escalas de gravedad por tomografía, únicamente encontramos una correlación negativa ( $\rho$ : -0.29,  $p$ : 0.04) entre la escala de Nathanson y la SO<sub>2</sub> en reposo. No se encontró correlación con las pruebas de mecánica pulmonar, ni en DLCO (Gráfica 1).

**Tabla 3. Correlación de pruebas de función pulmonar y escalas de gravedad por tomografía**

		FEV1/ FVC	FVC (LTS)	FVC (%)	FEV1 (LTS)	FEV1 (%)	DLCO (%)	C6M	SO <sub>2</sub> REPOSO	SO <sub>2</sub> EJERCICIO
Bhalla	p	0.60	0.45	0.14	0.29	0.15	0.33	0.53	0.08	0.24
	$\rho$	-0.08	-0.11	-0.22	-0.16	-0.21	0.14	-0.09	0.59	-0.17
Nathanson	p	0.32	0.72	0.05	0.40	0.05	0.77	0.38	0.04*	0.77
	$\rho$	0.15	0.05	0.28	0.12	0.29	0.04	0.13	-0.29	0.04



Grafica 1. Correlación SO2 reposo y puntuación de Nathanson.

La búsqueda intencionada de antecedentes heredofamiliares y otros síntomas nos permitió encontrar que el 5% de los individuos tenían antecedente de familiares de asma, el 16% de familiares con EPOC y un 14% tenía familiares con Artritis reumatoide. El 64 % de los sujetos fueron fumadores con una media de índice tabáquico de 6 ( $\pm 9$ ) paquetes año, el 30 % tenían exposición a humo de leña y el 29 % presentó exposición a textiles y tolueno (Tabla 4).

Sobre las infecciones en la infancia, el 43% presentó Sarampión, el 22% refirió haber presentado tosferina y el 3% presentó Neumonía. Como comorbilidades, encontramos que el 51% presentó gastritis, 14% antecedente de sinusitis, el 11% d Asma, el 5% EPOC y, un 8% tuvo antecedente de Neumonía en la edad adulta.

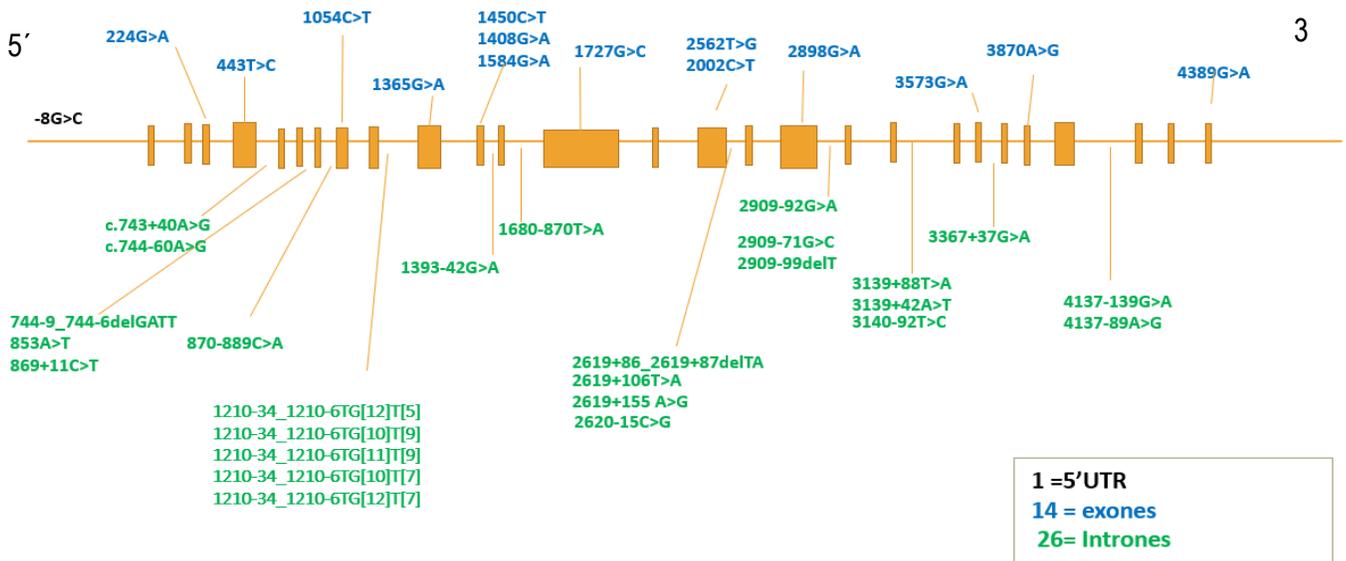
<b>Tabla 4. Antecedentes heredofamiliares, patológicos y comorbilidades en sujetos con bronquiectasias</b>	
	n=37
<i>ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES</i>	
Asma, n(%)	2(5)
EPOC, n(%)	6 (16)
Artritis Reumatoide, n(%)	5(14)
Otras enfermedades autoinmunes, n(%)	1(2)
<i>EXPOSICIONES</i>	
Tabaquismo, n(%)	24 (65)
Índice Tabáquico media ( $\pm$ DE)	6 (9)
Exposición humo de leña, n (%)	11 (30)
Ocupacional, n (%)	12 (32)
<i>ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS</i>	
Infecciones en la infancia	
Sarampión, n (%)	16 (43)
Tosferina, n (%)	8 (22)
Neumonía, n (%)	1(3)
Tuberculosis, n (%)	0
<i>COMORBILIDADES</i>	
Gastritis, n (%)	19 (51)
Sinusitis, n (%)	5(14)
Asma, n (%)	4 (11)
EPOC, n (%)	2(5)
Neumonía, n (%)	3 (8)
Ca Pulmón, n (%)	1 (3)
Artritis reumatoide, n (%)	1(3)
Síndrome de sjogren, n (%)	1(3)
Linfoma, n (%)	0
Leucemia, n (%)	0
Inmunodeficiencias, n (%)	0
Deficiencia de alfa -1 antitripsina, n (%)	0
Aspergilosis broncopulmonar alérgica, n (%)	0
Tuberculosis, n (%)	0
Enfermedad de Crohn, n (%)	0
Lupus eritematoso sistémico, n (%)	0

En cuanto a los síntomas, el 22% refirió presentar tos y de estos, el 19% con duración de más de 3 meses. El 32% presentaba expectoración, un 19% refirió disnea y hasta el 24% presentó disnea de esfuerzo. Además, el 22% presentó sibilancias y en cuanto a la temporalidad de los síntomas, el 30% los presenta durante todo el año y únicamente el 16% presentaban los síntomas durante el invierno (Tabla 5).

<b>Tabla 5. Síntomas respiratorios en sujetos con bronquiectasias</b>	
<b>SINTOMAS</b>	<b>n=37</b>
Tos, n(%)	8(22)
Tos por más de 3 meses	7(19)
Tiempo	
<2 años, n(%)	5(14)
3-5 años, n(%)	1(3)
>5 años, n(%)	8(3)
Expectoración, n(%) por más de 3 meses	11 (32)
<2 años, n(%)	4 (11)
3-5 años, n(%)	2 (5)
>5 años, n(%)	6 (16)
Espesa, n(%)	8 (22)
Hialina, n(%)	2 (5)
Hemoptoicos, n(%)	2 (5)
Disnea , n(%)	7 (19)
Disnea de esfuerzo, n(%)	9 (24)
Sibilancias, n(%)	8 (22)
Temporalidad	
Todo el año, n(%)	11 (30)
Invierno, n(%)	6 (16)
Otoño, n(%)	0
Verano, n(%)	0
Primavera, n(%)	0

## Análisis de variantes en *CFTR*

De manera interesante, en los pacientes con bronquiectasia se identificaron un total de 41 variantes, de las cuales, 14 fueron encontradas los exones, 26 en intrones y una variante en la región 5'UTR (Figura 2).



**Figura 2.** Localización en el gen *CFTR* de las 41 variantes identificadas en individuos mexicanos con bronquiectasias. Los cuadros representan a los exones y las líneas a los intrones

De acuerdo a la clasificación de ClinVar, 3 de las 41 variantes están clasificadas como benignas, 9 como probablemente benignas, 2 VUS, 19 desconocidas y 8 con Interpretación conflictiva de patogenicidad (Figura 3).



**Figura 3.** Clasificación en ClinVar de las 41 variantes identificadas.

De las 41 variantes siete presentaron una frecuencia entre el 33 al 53%. La variante c.1680-870T>A (rs213965) fue la más frecuente en los pacientes con bronquiectasia (53%), seguida de la c.1408G>A (rs213950, p. Val470Met) en un 52% la c.2562T>G (p.T854T, rs1042077) con 48%, c.2619+86\_2619+87delTA con un 45%, c.1210-34\_1210-GTG [12]T[7]7 con el 38%, c.744-9\_744-6delGATT con el 36% y c.2619+106T>A en el 33% de los pacientes. El resto de las variantes presentaron una frecuencia menor al 9% (Figura 3).

Realizando una búsqueda intencionada en las bases de datos de fibrosis quística, 25 de las 41 variantes no están reportadas como patogénicas para FQ, pero si están consideradas como CFTR-RD tales como: bronquiectasia, pancreatitis, queratoderma y ausencia bilateral congénita de vasos deferentes (CBAVD) (<https://cftr.iurc.montp.inserm.fr>, <https://cftr2.org/>) (Figura 3). Sorpresivamente, encontramos a tres pacientes portadores de variantes patogénicas para FQ (c.1727G>C, p.Gly576Ala; c.2002C>T, p.Arg668Cys y c.1210-34\_1210-6TG[12]T[5]).

El análisis *in silico* para conocer la posible patogenicidad de todas las variantes, mostró 2 variantes posiblemente patogénicas (c.443T>C y c.1054C>T) y una patogénica (c.4137-89A>G) presente cada en un paciente.

Finalmente se realizaron las comparaciones de las frecuencias de las variantes encontradas en los pacientes con bronquiectasia con la frecuencia total reportada en el gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>) y en el exoma de los mexicanos (42,43). Siete variantes: c.1680-870T>C, c.1408A>G, c.2562T>G, c.2619+86\_2619+87del, c.1393-42G>A, c.2909-92G>A, c.1393-42G>A, c.869+11C>T, presentaron una frecuencia muy similar y nueve variantes (c.1210-34\_1210-6GT[12]T[7], c.1210-34\_1210-6GT[10]T[7], c.4389G>C, c.3140-92T>C, c.2620-15C>G, c.3870A>G, c.1210-34\_1210-6GT[10]T[9], c.1210-34\_1210-6GT[11]T[9] y c.1584G>A) fueron más frecuentes en los pacientes con bronquiectasia en comparación con el gnomAD o los exomas de los mexicanos. 19 variantes estuvieron presentes únicamente en un paciente y la frecuencia fue baja en las otras poblaciones.

PB/rs	rs213965	rs213950	rs1042077	117235196	117188661	rs3034763	rs4148713	117188661	rs4727855	rs1800136	117179265	rs35050470	rs34906874	rs4148717	rs139379077	rs1800130	rs1800076	rs1800503	117188661	117188661	rs1800095	
ID DNA	c.1680-870T>A	c.1408G>A	c.2562T>G	c.2619+86_2619+87delTA	c.1210-34_1210-6TG[12]T[7]	c.744-9_744-6delGATT	c.2619+106T>A	c.1210-34_1210-6TG[10]T[7]	c.4137-139G>A	c.4389G>A	c.870-889C>A	c.2909-92G>A	c.1393-42G>A	c.3140-92T>C	c.2620-15C>G	c.3870A>G	c.224G>A	c.869+11C>T	c.1210-34_1210-6TG[10]T[9]	c.1210-34_1210-6TG[11]T[9]	c.1584G>A	
Proteína y tipo de SNV		p.V470M	p.T854T							p.Q1463Q						p.P1290P	p.R75Q					p.E528E
<b>Frecuencias</b>																						
Sujetos/al	33/47	33/46	32/42	31/40	26/33	25/32	23/29	10/11	8/8	8/8	7/7	5/5	4/4	4/4	3/3	3/3	2/2	1/2	1/2	2/2	2/2	
Estudio	0.53	0.52	0.48	0.45	0.38	0.36	0.33	0.13	0.09	0.09	0.08	0.06	0.05	0.05	0.03	0.03	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	
Exomas Mexicano	NS	0.422	0.447	0.45	0	0.5	0.48	0	NS	0.06	NS	0.054	0.057	0.007	0.002	0.005	0.002	0.022	0	0	0.008	
gnomAD	0.57	0.582	0.449	0.46	0.131	0.24	0.1	0.272	0.25	0.253	NS	0.175	0.001	0.129	0.001	0.08	0.017	0.076	0.105	0	0.017	
<b>Información clínica</b>																						
CLINVAR																						
INTERVAR	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	

PB/rs	rs34830471	rs1800501	rs35516286	rs1800502	117176542	rs151073129	rs193922497	117188661	rs79074685	rs397508210	rs1800098	rs1800100	117235267	rs1800109	117246628	rs28517401	117250811	rs137854873	117267680	rs140881282
ID DNA	c.2909-71G>C	c.-8G>C	c.443T>C	c.743+40A>G	c.744-60A>G	c.853A>T	c.1054C>T	c.1210-34_1210-6TG[12]T[5]	c.1365G>A	c.1450C>T	c.1727G>C	c.2002C>T	c.2619+155A>G	c.2898G>A	c.2909-99delT	c.3139+42A>T	c.3139+88T>A	c.3367+37G>A	c.3573G>A	c.4137-89A>G
Proteína y tipo de SNV			p.I148T			p.I285F	p.R352W		p.A455A	p.H484Y	p.G576A	p.R668C		p.T966T					p.M1191I	
<b>Frecuencias</b>																				
Sujetos/al	2/2	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Estudio	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
Exomas Mexicano	0.003	0.006	0.002	0.006	0.0007	NS	0.005	0	0.008	NS	0.002	0.002	NS	0.002	0.0006	0.002	NS	NS	NS	0.0002
gnomAD	0.044	0.056	0.001	0.04	NS	0.001	0.00009	0.008	0.003	NS	0.004	0.006	0.00006	0.007	NS	0.035	NS	0.003	NS	0.002
<b>Información clínica</b>																				
CLINVAR																				
INTERVAR	*	*	T958*	*	*		T039*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	Deleterea SUFT/PPH

<b>NS: no secuenciado</b>	5' UTR	Benign
<b>* Bronquiectasias</b>	intronic	Benign/Likely benign
	exonic	Uncertain significance
		Conflicting interpretations of pathogenicity
	nonsynonymous SNV	Unknow
	synonymous SNV	Likelypathogenic

**Figura 4.** Frecuencias alélicas de las 41 variantes identificadas en individuos mexicanos con bronquiectasias y la comparación con los exomas de los mexicanos y el gnomAD.

Por otro lado, se realizó la asociación entre las variantes encontradas en *CFTR* con los datos clínicos y encontramos que la variante c.224G>A se asoció con tos, disnea, sibilancias y con antecedente de sinusitis (Tabla 6). En relación a la variante c.2620-15C>G, ésta se asoció con sujetos con antecedentes de familiares con artritis reumatoide (Tabla 7). Las variantes c.3140-92T>C y c.3870A>G se encontraron presentes en sujetos con antecedente de asma (Tablas 8 y 9).

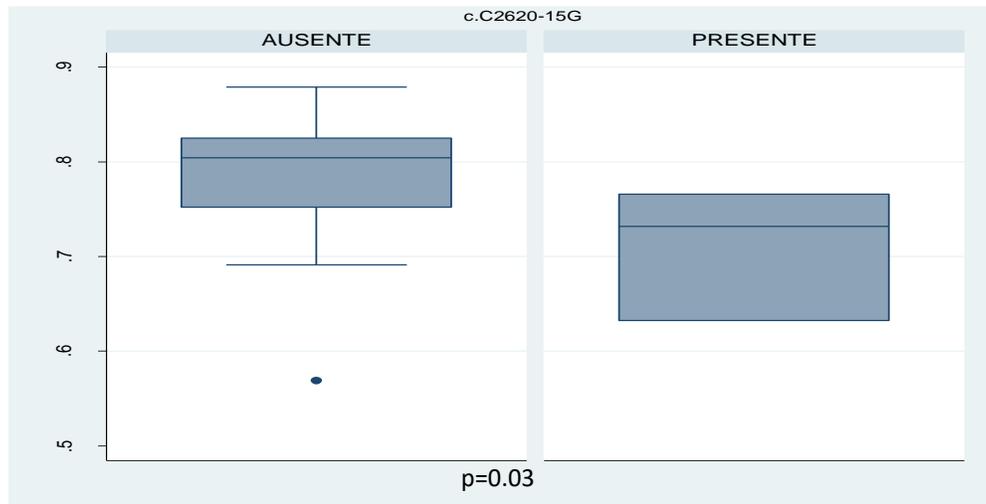
Tabla 6. Comparación entre variante c.224G>A y antecedentes clínicos			
Variable	n=2		p
	Presente	Ausente	
Sinusitis, n(%)	2(100)	0	0.015
Tos, n(%)	2(100)	0	0.042
Disnea, n(%)	2 (100)	0	0.032
Sibilancias, n(%)	2 (100)	0	0.042
Prueba exacta de Fisher			

Tabla 7. Comparación entre variante c.2620-15C>G (117242865) y antecedentes clínicos			
Variable	n=2		p
	Presente	Ausente	
HF-AR, n(%)	2(100)	0	0.015
Prueba exacta de Fisher			

Tabla 8. Comparación entre variante c.3140-92T>C (117251543) y antecedentes clínicos			
Variable	n=4		p
	Presente	Ausente	
Asma, n(%)	2 (50)	2 (50)	0.015
Prueba exacta de Fisher			

Tabla 9. Comparación entre variante c.3870A>G (117282644) y antecedentes clínicos			
Variable	n=3		p
	Presente	Ausente	
Exposiciones, n(%)	3 (100)	0	0.028
Asma, n(%)	2 (66)	1 (33)	0.026
Prueba exacta de Fisher			

En relación al análisis de las pruebas de función pulmonar, se encontró, una relación de FEV1/FVC estadísticamente más baja significativa con la presencia de la variante c.2620-15C>G (p:0.03).



**Gráfico 2.** Diagrama relación FEV1/FVC y presencia de variante c.2620-15C>G

## **DISCUSIÓN:**

El presente estudio describe las características clínicas y severidad de las bronquiectasias en una cohorte de envejecimiento. A pesar de que ambos grupos presentan pruebas de función pulmonar normales, se encontraron mediciones más bajas en la prueba de difusión de monóxido de carbono con respecto al grupo control. King, et al. reportaron en una cohorte de adultos con bronquiectasias una obstrucción leve en la espirometría y la prueba de DLCO con valores normales, además, se evidenció una asociación de la edad y el tabaquismo con una disminución acelerada de la DLCO en un periodo de 7 años (44).

La puntuación de Nathanson para medir la gravedad de la enfermedad mostro que a una peor puntuación y se correlaciona con saturación de oxígeno en reposo más baja, no reportado en estudios previos.

Se ha detectado la DT2 en sujetos con fibrosis quística (45), en este estudio se identificó asociación de riesgo de DT2 e hipertensión y en el desarrollo de bronquiectasias, lo cual podría presentarse secundario a la alta prevalencia de ambas enfermedades en México (46).

Al aplicar el cuestionario de antecedentes, los sujetos reportaron con mayor frecuencia el antecedente de infecciones como el sarampión en la infancia en los sujetos con bronquiectasias, además de enfermedades pulmonares obstructivas como el asma, hallazgos similares a lo reportado a la cohorte de Reino Unido (4), seguida por comorbilidades asociadas a la edad como la EPOC, sin embargo, en otras cohortes europeas, la EPOC ha sido reportado como la segunda comorbilidad más prevalente (19).

La comorbilidad más frecuente en nuestro estudios fue la gastritis, en una cohorte española se reportó una prevalencia menor al 5% (19). En este estudio se reportó que menos de la mitad de los sujetos presentaron sintomatología relacionada con la presencia de bronquiectasias, siendo la expectoración el síntoma más frecuente, lo que es menos frecuente que lo reportado en una cohorte de población española, donde la tos está presente en el 70% de los pacientes con bronquiectasias (19).

La secuenciación del gen *CFTR* en los pacientes mostro un total de 41 variantes en en el gen, 25 de estas variantes no son patogénicas pero si están reportadas con CFTR-RD (<https://cftr.iurc.montp.inserm.fr>) (47).

La variante que se presenta con mayor frecuencia en nuestro estudio es la c.1680-870T>A la cual se ha reportado asociada a sujetos con asma que además presentan hipersecreción bronquial (48), sin embargo, no se ha determinado su asociación con el desarrollo de bronquiectasias.

Encontramos que la variante c.224G>A tiene la misma frecuencia reportada en estudios previos, siendo dos veces más frecuente que en la población general. Sobre esta variante ha sido probado el efecto sobre la producción de ARNm de CFTR encontrándose que la transfección que contiene la mutación p.Arg75Gln induce una disminución del 30-50% en el nivel de ARNm y se observó el nivel de proteína CFTR madura se redujo en un 17% -26% en las células que expresan p.Arg75Gln(40). A pesar de que esta variante, en nuestro estudio se asoció a múltiples síntomas respiratorios, no se asoció a síntomas articulares como ha sido reportada previamente en sujetos con bronquiectasias difusas asociada a Artritis reumatoide (49).

La variante c.2898G>A (p. Thr966 =) tiene interpretaciones contradictorias de la patogenicidad. No se espera que esta variante tenga importancia clínica porque no altera un residuo de aminoácido y no se encuentra en la secuencia de consenso de empalme. En un estudio de casos y controles en sujetos con bronquiectasias se identificó con la misma frecuencia de nuestro estudio y similar al grupo control (40).

Un estudio francés reportó en sujetos con bronquiectasias a la variante c.2002 C>T con la misma frecuencia que en nuestro estudio y con el doble de frecuencia que en su grupo control (40).

Las variantes c.4389G>A, c.744-60A>G, c.2909-99delT identificadas en este estudio, solo se encuentran presentes en los exomas de los mexicanos lo que sugiere que podrían ser variantes propias de la población mexicana.

No se logró identificar variantes de riesgo para el desarrollo de bronquiectasias durante el envejecimiento, ahora bien, se reportan por primera vez 4 variantes (c.870-889C>A, c.1450C>T, c.3139+88T>A, c.3573G>A) sin registro previo en la literatura ni en las diferentes bases de datos, por lo que se plantea que estas variantes son nuevas y requieren estudios en población mexicana sana para evaluar su asociación con el desarrollo de bronquiectasias. Las variantes identificadas en su mayoría actualmente se encuentran clasificadas según su interpretación clínica como de significancia incierta o interpretación conflictiva de patogenicidad o desconocida, por lo que estas variantes requieren estudios en cohortes más grandes y conocer el efecto sobre la proteína de CFTR para determinar su posible efecto patogénico en el desarrollo de bronquiectasias.

## CONCLUSIONES

1. Los antecedentes de infecciones en la infancia, principalmente el sarampión, tienen una alta frecuencia en los sujetos con bronquiectasias.
2. Los sujetos con bronquiectasias presentan una baja frecuencia de síntomas respiratorios. El síntoma más frecuente es la expectoración, seguida de tos.
3. Las pruebas de función pulmonar a pesar de ser normales, presenta valores más bajos en la prueba de DLCO en los pacientes con bronquiectasias.
4. 41 variantes en el gen *CFTR*, fueron encontradas en los pacientes con bronquiectasias y 3 pacientes fueron portadores de variantes clasificadas como patogénicas.
5. Tres variantes encontradas en los pacientes con bronquiectasia (c.4389G>A, c.744-60A>G, c.2909-99delT) es probable que sean propios de la población mexicana.
6. La detección completa del gen *CFTR* podría ser útil para resaltar variantes de susceptibilidad en bronquiectasias difusas, sin embargo, hacen falta más estudios para determinar su posible efecto patogénico en el desarrollo de bronquiectasias

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moulton BC, Barker AF. Pathogenesis of Bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2012;33(2):211–7.
2. Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1446–62.
3. Weycker D, Hansen GL, Seifer FD. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. *Chron Respir Dis*. 2017;14(4):377–84.
4. Wynn-Williams N. Bronchiectasis: A Study Centred on Bedford and Its Environs. *Br Med J*. 1953;1(4821):1194–9.
5. Quint JK, Millett ERC, Joshi M, Navaratnam V, Thomas SL, Hurst JR, et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: A population-based cohort study. *Eur Respir J*. 2016;47(1):186–93.
6. Saleh AD, Hurst JR. How to assess the severity of bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2014;43:1217–9.
7. Martínez-García MA, De Gracia J, Relat MV, Girón RM, Carro LM, De La Rosa Carrillo D, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: The FACED score. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1357–67.
8. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index an international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(5):576–85.
9. Park, J I, Kim S E LY. Factors associated with radiologic progression of non-cystic fibrosis bronchiectasis during long-term follow-up. *Respirology*. 2016;21:1049–54.
10. Bhalla M, Turcios N A V. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Cystic Fibrosis: with Thin-Section*. *Radiology*. 1991;179:783–8.
11. Nathanson I, Conboy K, Murphy S, Afshani E, Kuhn JP. Ultrafast computerized tomography of the chest in cystic fibrosis: A new scoring system. *Pediatr Pulmonol*. 1991;11(1):81–6.
12. Nicotra MB, Rivera M, Dale AM, Shepherd R, Carter R. Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. *Chest*. 1995;108(4):955–61.
13. Roberts HR, Wells AU, Rubens MB, Cole PJ, Hansell DM, Milne DG, et al. Airflow obstruction in bronchiectasis: Correlation between computed tomography features and pulmonary function tests. *Thorax*. 2000;55(3):198–204.
14. Sheehan RE, Wells AU, Copley SJ, Desai SR, Howling SJ, Cole PJ, et al. A comparison of serial computed tomography and functional change in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2002;20(3):581–7.
15. Chang AB, Masel JP, Boyce NC, Wheaton G, Torzillo PJ. Non-CF bronchiectasis: Clinical and HRCT evaluation. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35(6):477–83.
16. Edwards EA, Narang I, Li I, Hansell DM, Rosenthal M, Bush A. HRCT lung abnormalities are not a surrogate for exercise limitation in bronchiectasis. *Eur*

- Respir J. 2004;24(4):538–44.
17. Johnston, I.D., Strachan, D.P., and Anderson H. Effect of pneumonia and whooping cough in childhood on adult lung function. *N Engl J Med.* 2022;338:581–7.
  18. Griffith DE, Aksamit TR. Bronchiectasis and Nontuberculous Mycobacterial Disease. *Clin Chest Med.* 2012;33(2):283–95.
  19. Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, McDonnell MJ, Dimakou K, De Soyza A, et al. Etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults and its correlation to disease severity. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(12):1764–70.
  20. Oliveira C, Rota-garcia LF De, Plata AJ, Alvarez A. Factors associated with bronchiectasis in patients with uncontrolled asthma ; the NOPES score : a study in 398 patients. 2018;1–11.
  21. Bilton D, Jones AL. Bronchiectasis: epidemiology and causes. In: *Bronchiectasis.* 2011. p. 1–10.
  22. Li AM, Sonnappa S, Lex C, Wong E, Zacharasiewicz A, Bush A, et al. Non-CF bronchiectasis: Does knowing the aetiology lead to changes in management? *Eur Respir J.* 2005;26(1):8–14.
  23. Lazarus A, Myers J, Fuhrer G, Lazarus A. Bronchiectasis in Adults : A Review *Bronchiectasis in Adults : A Review.* 2015;5481.
  24. Despaux J, Manzoni P, Toussirot E, Auge B, Cedoz JP, Wendling D. Prospective study of the prevalence of bronchiectasis in rheumatoid arthritis using high-resolution computed tomography. *Rev Rhum.* 1998;65(7–9):453–61.
  25. Uffmann M, Kiener HP, Bankier AA, Baldt MM, Zontsich T, Herold CJ. Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjögren syndrome: Assessment with high resolution CT and pulmonary function tests. *J Thorac Imaging.* 2001;16(4):282–9.
  26. Mahadeva R, Walsh G, Flower CDR, Shneerson JM. Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J.* 2000;15(1):41–8.
  27. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. *Respir Med.* 2006;100:2183–9.
  28. Pignatti PF, Bombieri C, Marigo C, Benetazzo M, Luisetti M. Increased incidence of cystic fibrosis gene mutations in adults with disseminated bronchiectasis. *Hum Mol Genet.* 1995;4(4):635–9.
  29. Moran O. On the structural organization of the intracellular domains of CFTR. *Int J Biochem Cell Biol [Internet].* 2014;52:7–14.
  30. Csanády L, Vergani P, Gadsby DC. Structure, gating, and regulation of the CFTR anion channel. *Physiol Rev.* 2019;99(1):707–38.
  31. Del Castillo RV, Uranga HRD ZR. Genética Clínica: Capítulo 7 Anexo V: Genómica de la fibrosis quística. In 2019. p. 641pp.
  32. Vega-Briceó L. CFTR: Más que un canal de cloro. *Neumología pediátrica.* 2017. p. 1–5.
  33. Negoda A, El Hiani Y, Cowley EA, Linsdell P. Contribution of a leucine residue in the first transmembrane segment to the selectivity filter region in the CFTR chloride channel. *Biochim Biophys Acta - Biomembr.* 2017;1859(5):1049–58.

34. Cuppens H, Lin W, Jaspers M, Costes B, Teng H, Vankeerberghen A, et al. Polyvariant mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator genes: The polymorphic (TG)<sub>m</sub> locus explains the partial penetrance of the T5 polymorphism as a disease mutation. *J Clin Invest*. 1998;101(2):487–96.
35. Welsh MJ, Smith AE. Molecular Mechanisms of CFTR Chloride Channel Dysfunction in Cystic Fibrosis Minireview. Vol. 73. 1993. p. 1251–4.
36. Martínez-Hernández A, Larrosa J, Barajas-Olmos F, García-Ortiz H, Mendoza-Caamal EC, Contreras-Cubas C, et al. Next-generation sequencing for identifying a novel/de novo pathogenic variant in a Mexican patient with cystic fibrosis: A case report. *BMC Med Genomics*. 2019;12(1):10–3.
37. Girodon E, Cazeneuve C, Lebagry F, Chinet T, Costes B, Ghanem N, et al. CFTR gene mutations in adults with disseminated bronchiectasis. *Eur J Hum Genet*. 1997;5(3):149–55.
38. Tzetis M, Efthymiadou A, Strofalis S, Psychou P, Dimakou A, Pouliou E, et al. CFTR gene mutations – including three novel nucleotide substitutions – and haplotype background in patients with asthma , disseminated bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease. *Hum Genet*. 2001;108(3):216–21.
39. Casals T, De-Gracia J, Gallego M, Dorca J, Rodríguez-Sanchón B, Ramos MD, et al. Bronchiectasis in adult patients: An expression of heterozygosity for CFTR gene mutations? *Clin Genet*. 2004;65(6):490–5.
40. Bergougnoux A, Viart V, Miro J, Bommart S, Molinari N, des Georges M, et al. Should diffuse bronchiectasis still be considered a CFTR-related disorder? *J Cyst Fibros*. 2015;14(5):646–53.
41. Martinez B, Heller M, Gaitch N, Hubert D, Burgel PR, Levy P, et al. P.Arg75Gln, a CFTR variant involved in the risk of CFTR-related disorders? *J Hum Genet*. 2014;59(4):206–10.
42. Estrada K, Aukrust I, Bjørkhaug L, Burt NP, Mercader JM, García-Ortiz H, et al. Association of a low-frequency variant in HNF1A with type 2 diabetes in a latino population the SIGMA Type 2 Diabetes Consortium. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;311(22):2305–14.
43. García-Ortiz H, Barajas-Olmos F, Contreras-Cubas C, Cid-Soto MÁ, Córdova EJ, Centeno-Cruz F, et al. The genomic landscape of Mexican Indigenous populations brings insights into the peopling of the Americas. *Nat Commun [Internet]*. 2021;12(1):1–12.
44. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Farmer MW, Guy P, et al. Lung diffusing capacity in adult bronchiectasis: A longitudinal study. *Respir Care*. 2010;55(12):1686–92.
45. Miller AC, Comellas AP, Hornick DB, Stoltz DA, Cavanaugh JE, Gerke AK, et al. Cystic fibrosis carriers are at increased risk for a wide range of cystic fibrosis-related conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(3):1621–7.
46. Shamah LT, Cuevas NL, Romero MM, Gaona PEB, Gómez ALM, Mendoza AL, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19. Resultados Nacionales. Instituto Nacional de Salud Pública. 2020. 268 p.
47. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros*. 2011;10(2):86–102.
48. Crespo-Lessmann A, Bernal S, Del Río E, Rojas E, Martínez-Rivera C, Marina

- N, et al. Association of the CFTR gene with asthma and airway mucus hypersecretion. *PLoS One*. 2021;16(6):1–13.
49. Puéchal X, Bienvenu T, Génin E, Berthelot JM, Sibilia J, Gaudin P, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with bronchiectasis associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):653–9.