



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
SERVICIO DE NEUMOLOGÍA ADULTOS

**RECuento de eosinófilos en sangre periférica en pacientes adultos
con fibrosis quística del servicio de Neumología de la UMAE CMN "LA
RAZA"**

NÚMERO DE REGISTRO: R-2023-3502-073

TESIS PARA OBTENER POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA

PRESENTA:
DRA. MIRIAM GUADALUPE SALOMÓN REYES

INVESTIGADORES RESPONSABLES:
DR. RICARDO LEMUS RANGEL
ASESOR CLÍNICO

DRA. MARÍA DOLORES OCHOA VÁZQUEZ
ASESOR METODOLÓGICO

CIUDAD DE MÉXICO, 2023



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.

**RECuento DE EOSINÓFILOS EN SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTES ADULTOS
CON FIBROSIS QUÍSTICA DEL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DE LA UMAE CMN “LA
RAZA”**

INDICE

I.	Identificación de los investigadores.....	5
II.	Autorizaciones.....	7
	a. Dictamen de autorización: Informe técnico de seguimiento terminado.....	7
	b. Dictamen de aprobado: Comité de Investigación.....	8
	c. Dictamen de aprobado: Comité de ética.....	9
III.	Agradecimientos y dedicatoria.....	10
IV.	Resumen.....	11
V.	Marco Teórico.....	13
VI.	Justificación.....	21
VII.	Planteamiento del problema.....	22
VIII.	Pregunta de investigación.....	22
IX.	Objetivos.....	23
X.	Material y Métodos.....	24
XI.	Criterios de selección de la muestra	25
XII.	Análisis estadístico.....	26
XIII.	Operacionalización de las variables.....	27
XIV.	Procedimientos.....	29
XV.	Plan de recolección de datos.....	30
XVI.	Plan de análisis de datos.....	31
XVII.	Factibilidad y Aspectos Éticos.....	32
XVIII.	Manifiesto de confidencialidad y protección de datos.....	35
XIX.	Recursos y financiamiento.....	36
XX.	Cronograma de actividades.....	37
XXI.	Resultados.....	38
XXII.	Disucusión.....	42
XXIII.	Conclusiones.....	44
XXIV.	Bibliografía.....	45
XXV.	Anexos.....	47
	a. Anexo 1 Hoja de Recolección de datos.....	47
	b. Anexo 2 Carta de Consentimiento Informado.....	48

INDICE DE ABREVIATURA

CFTR	Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística
cAMP	Adenosín monofosfato cíclico
ENaC	canal epitelial de Na ⁺ sensible a la amilorida
Na⁺	Sodio
NBD	Dominios de unión a nucleótidos
ATP	Adenosín Trifosfato
MPP	Microorganismo potencialmente patógeno
IL	Interleucina
ILC2	Células linfoides innatas de tipo 2
Th2	Linfocitos efectores T helper de tipo 2
FQ	Fibrosis quística
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
UMAE	Unidades Médicas de alta especialidad
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
MNT	Micobacterias no tuberculosas
CMN	Centro médico nacional

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

Dra. María Teresa Ramos Cervantes

Encargada de la dirección de Educación en Investigación y Salud en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono: 55 5724 5900 ext. 27436

Dirección: Calzada Vallejo y Paseo de las Jacarandas S/N. Colonia La Raza. CP.: 02990. Delegación Azcapotzalco. Ciudad de México.

Dr. Ricardo Lemus Rangel. Asesor clínico.

Médico Neumólogo adscrito al departamento de Neumología adultos en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono: 5557245900. EXT: 23436.

Dirección: Calzada Vallejo y Paseo de las Jacarandas S/N. Colonia La Raza. CP.: 02990. Delegación Azcapotzalco. Ciudad de México.

Correo electrónico: rlemus.neumo@hotmail.com

Dra. María Dolores Ochoa Vázquez. Asesor metodológico.

Médico Neumólogo adscrito al departamento de Neumología adultos en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono: 5557245900. EXT: 23436.

Dirección: Calzada Vallejo y Paseo de las Jacarandas S/N. Colonia La Raza. CP.: 02990. Delegación Azcapotzalco. Ciudad de México.

Correo electrónico: maria.ochoava@imss.gob.mx

Dra. Miriam Guadalupe Salomón Reyes. Alumna colaboradora.


Residente de Cuarto año de la especialidad en Neumología adultos en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono: 5557245900. EXT: 23436.

Dirección: Calzada Vallejo y Paseo de las Jacarandas S/N. Colonia La Raza. CP.: 02990. Delegación Azcapotzalco. Ciudad de México.

Correo electrónico: miriam_zary@hotmail.com

RECUENTO DE EOSINÓFILOS EN SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTES ADULTOS CON FIBROSIS
QUÍSTICA DEL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DE LA UMAE CMN "LA RAZA"



Dra. María Teresa Ramos Cervantes


Directora de educación e Investigación en Salud UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza",
Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social.



Dr. Ricardo Lemus Rangel.

Asesor de tesis.

Médico Neumólogo adscrito al departamento de Neumología adultos en la UMAE Hospital General "Dr.
Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social.



Dra. María Dolores Ochoa Vázquez.

Profesor titular de la especialidad de Neumología adultos en la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio
González Garza", Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social.



Dra. Miriam Guadalupe Salomén Reyes. Alumna colaboradora.

Tesista. Residente de Cuarto año de la especialidad en Neumología adultos en la UMAE Hospital General
"Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social.

AUTORIZACIONES

Dictamen de Autorización: informe técnico de seguimiento terminado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3502** con número de registro **18 CI 09 002 001** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101**.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

FECHA **Jueves, 03 de agosto de 2023.**

Doctor (a) **Ricardo Lemus Rangel**
PRESENTE

Le notifico que su INFORME TÉCNICO DE SEGUIMIENTO, el cual tiene un estado actual de **Terminado**, correspondiente al protocolo de investigación con título:

Recuento de Eosinófilos en sangre periférica en pacientes adultos con fibrosis quística del servicio de Neumología de la UMAE CMN "La Raza"

fue sometido a evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud y de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, recibió el dictamen de **A P R O B A D O**.

ATENTAMENTE


Doctor (a) **Guillermo Careaga Reyna**
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Dictamen de aprobado: Comité de Investigación:



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3502.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COPEPRIS 18 CI 09 002 001

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 027 2017101

FECHA Martes, 27 de junio de 2023

Doctor (a) Ricardo Lemus Rangel

PRESENTE


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de Investigación con título **Recuento de Eosinófilos en sangre periférica en pacientes adultos con fibrosis quística del servicio de Neumología de la UMAE CMN "La Raza"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3502-073

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Doctor (a) Guillermo Careaga Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIALES

Dictamen de aprobado: Comité de Ética.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación 35028.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 18 CI 09 002 001
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 027 2017101

FECHA Martes, 13 de junio de 2023

Doctor (a) Ricardo Lemus Rangel

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Recuento de Eosinófilos en sangre periférica en pacientes adultos con fibrosis quística del servicio de Neumología de la UMAE CMN "La Raza"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) Norma Angélica Oviedo de Anda
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 35028

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

A Dios quien ha sido mi guía, fortaleza y su mano de fidelidad y amor han estado conmigo hasta el día de hoy.

A mis padres Miriam y Andrés, a mi hermanita Paola y a mis abuelos Lalo, David y Rosalía, que siempre me han brindado su apoyo para cumplir con todos mis objetivos, por estar conmigo en todo momento. Ellos, que con su cariño siempre me han impulsado a perseguir mis metas y nunca abandonarlas frente a las adversidades, gracias.

A mi esposo, Gerardo, mi compañero de vida, por haberme motivado desde el inicio de éste camino, por haberme brindado el soporte para poder concentrarme en los estudios y nunca abandonarlos, por entenderme en cada problema, cada segundo. Gracias por su apoyo incondicional. Éste día no existiría si el no existiese en mi vida.

A mis profesores, por enseñarme todo lo que sé y más que eso, guiarme para ser una mejor persona y profesional.

A mi asesor de tesis, el Dr. Ricardo Lemus Rangel, a quien hago llegar mi más sincero agradecimiento, por permitirme ser partícipe de uno de sus proyectos y desde el inicio, depositó su confianza en mi.

A mis hermanas de carrera, Anaid Rodas y Edna Contreras, con quienes inicié este largo camino sin imaginarnos lo lejos que llegaríamos, por ser mi apoyo emocional, por alentarme todos los días a seguir adelante, por siempre estar cuando las necesito.

A mis compañeros y amigos presentes y pasados, quienes sin esperar nada a cambio, compartieron su conocimiento, alegrías y tristezas y a todas aquellas personas que durante éstos 4 años estuvieron a mi lado apoyándome y lograron que éste sueño se haga realidad.

A mi hermana de especialidad, Montserrat Sandoval, quien nunca me dejó decaer a pesar de las adversidades que éste camino nos puso, fue un placer tener una compañera como tú, gente responsable, inteligente y divertida no se encuentra en un mismo paquete, hoy nos graduamos y espero que sea solo el inicio de algo nuevo.

A mi, por tanta paciencia y perseverancia.

RESUMEN

Antecedentes:

La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), el cual codifica para un canal de cloruro regulado por cAMP ubicado en la membrana apical de las células epiteliales que catalizan el paso de pequeños iones a través de la membrana. La desregulación de este mecanismo provoca un deterioro de la homeostasis de la sal y los líquidos que da como resultado disfunciones multiorgánicas y, en última instancia, mortalidad por insuficiencia respiratoria.

La bronquiectasia es una enfermedad respiratoria crónica que se caracteriza por la dilatación anormal e irreversible de las vías respiratorias más pequeñas y se asocia con una tasa de mortalidad dos veces mayor que la de la población general. Se ha demostrado un aumento de eosinófilos en biopsias bronquiales de pacientes con bronquiectasias en comparación con individuos sanos de control. Se han utilizado recuentos de eosinófilos en sangre para definir la presencia de inflamación eosinofílica y, en un análisis post hoc de un ensayo no cegado de corticosteroides inhalados, la calidad de vida mejoró en mayor medida con esteroides inhalados en pacientes con recuentos de eosinófilos en sangre superiores a 150 células o al 3%. Estos datos sugieren cada vez más la presencia de un subtipo eosinofílico de bronquiectasia, pero hasta la fecha no hay una caracterización detallada de estos pacientes. La estratificación de los pacientes y la derivación de endofenotipos clínicamente relevantes podrían realizarse sobre la base de muchas variables diferentes. El origen celular de la inflamación de las vías respiratorias es un comienzo lógico, porque la mayoría de los pacientes con bronquiectasias tienen una infiltración neutrofílica crónica dominante en las vías respiratorias, aunque unos pocos tienen un predominio eosinofílico. Se necesitan estudios más amplios en este grupo, sobre todo con la creciente disponibilidad de fármacos dirigidos a los eosinófilos, la disponibilidad cada vez mayor de fármacos dirigidos contra el reclutamiento y la función de los eosinófilos, como los antiinflamatorios los agentes anti-interleucina 5 y anti-interleucina 13 y los corticosteroides inhalados.

Objetivo:

Se realizó un análisis de frecuencia para conocer el porcentaje de pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística que presentaron recuento de eosinófilos en sangre periférica elevados.

Material y métodos:

Estudio observacional, transversal, descriptivo, con riesgo mínimo, en donde se tomó en cuenta pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Fibrosis quística que acudieron a consulta en la clínica de Fibrosis Quística del servicio de Neumología en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, donde previo consentimiento informado se les solicitó Biometría hemática de control para el recuento de eosinófilos en sangre periférica, desde Junio hasta Julio del presente año.

Resultados:

Los pacientes atendidos en nuestro centro con diagnóstico de bronquiectasias secundarias a Fibrosis Quística, presentan un endotipo inflamatorio diferentes a los descritos en la literatura, siendo el endotipo inflamatorio eosinofílico el de mayor predilección. Sin embargo, no se realizó una asociación entre los niveles de eosinófilos en sangre periférica con la gravedad de la enfermedad, los síntomas respiratorios, la declinación de la función pulmonar ni las exacerbaciones. Por lo que se considera que estudios futuros deberían de investigar asociaciones en una cohorte más amplia y, si se confirma, examinar el efecto de los tratamientos dirigidos así como la terapia biológica.

MARCO TEÓRICO

La fibrosis quística es una enfermedad de un solo gen con herencia autosómica recesiva, causada por una mutación en el gen de la FQ, llamado proteína CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística) ⁽¹⁾.

La CFTR es una proteína de membrana multidominio que pertenece a la gran familia de transportadores de casetes de unión a nucleótidos de adenina y consta de dos dominios transmembrana, dos dominios de unión a nucleótidos (NBD) y un dominio regulador único. El CFTR funciona como un canal aniónico, regulado por la fosforilación de su dominio regulador dependiente de la proteína quinasa A y la unión de ATP a los dominios de unión de nucleótidos, y conduce Cl⁻ y bicarbonato. En las vías respiratorias, el CFTR también funciona como regulador del canal epitelial de Na⁺ sensible a la amilorida (ENaC) que constituye la vía limitante para la absorción de Na⁺ ⁽²⁾.

La proteína CFTR transporta cloruro y bicarbonato a través de la superficie apical de los epitelios secretores, sobre todo la glándula sudorípara, las vías respiratorias, el tracto gastrointestinal, el páncreas y los conductos deferentes. En los pulmones, la secreción de cloruro mediada por el CFTR y la absorción de sodio por el canal de sodio epitelial regulan la hidratación líquida de la superficie de las vías respiratorias, que es esencial para la función ciliar y la actividad antimicrobiana. La CFTR defectuosa deshidrata la superficie de las vías respiratorias, lo que provoca secreciones mucopurulentas espesas, alteración de la depuración mucociliar, infección crónica, inflamación y daño pulmonar estructural progresivo.

⁽³⁾ Las mutaciones del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística se clasifican en grupos según disminuyan la síntesis, la función o la estabilidad de la proteína CFTR (Figura 1) ⁽⁴⁾.

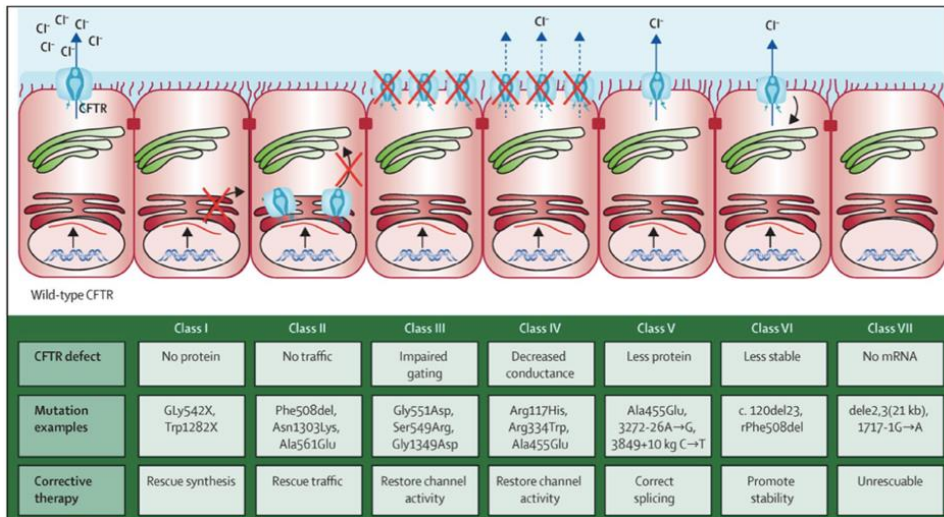


Figura 1. Clases de mutaciones CFTR y sus respectivas estrategias terapéuticas. Las mutaciones de CFTR se agrupan en siete clases funcionales, con la expectativa de que el mismo tipo de modulador sea aplicable a todos los defectos de una clase. No se espera que las mutaciones de clase VII puedan ser rescatadas por un modulador. Una estrategia terapéutica para las mutaciones de clase VII podría ser la estimulación de canales de cloruro alternativos, la terapia génica, la edición génica o la adición de ácido ribonucleico mensajero.

Una defensa importante de las vías respiratorias es el transporte mucociliar, que protege el pulmón al atrapar patógenos invasores y partículas en el moco que luego es impulsado por los cilios hacia las vías respiratorias (FIGURA 2). Aunque las personas con fibrosis quística avanzada pueden tener un transporte mucociliar más lento, se desconoce el deterioro en el origen de la enfermedad. El defecto en el transporte mucociliar no es atribuible al agotamiento del líquido periciliar, ya que el defecto persiste cuando la superficie de la vía aérea se sumerge en solución salina ⁽⁵⁾.

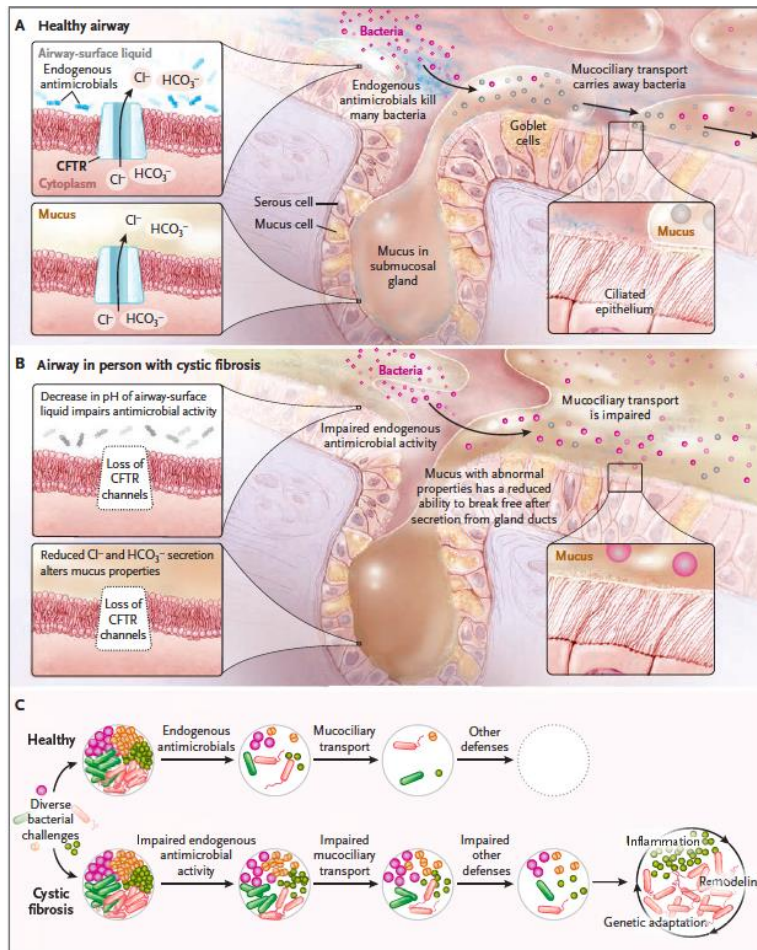


FIGURA 2. Transporte mucociliar.

Las enfermedades crónicas de las vías respiratorias superiores (es decir, rinosinusitis y pólipos nasales) e inferiores (es decir, muco-obstructivas, inflamación neutrofílica e infección crónica) son características de la fibrosis quística. La enfermedad pulmonar estructural puede observarse en la infancia. Los hallazgos de un único estudio de cohortes mostraron la presencia de bronquiectasias en aproximadamente el 33% de los niños en edad preescolar, y muchos estudios replicaron estas estimaciones. Pronto se establece el clásico círculo vicioso de infección e inflamación, con incertidumbre sobre cuál se presenta primero. Los estudios en sistemas que van desde hurones hasta el lavado broncoalveolar y la TC48 apoyan el concepto de que la hipoxia, la mucosa desregulada y la inflamación neutrofílica pueden preceder a la infección. Sin embargo, la infección crónica de las vías respiratorias también se desarrolla en los primeros años de vida, con patógenos, como el *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina, que dan paso a una mayor prevalencia de microbios, como la *P. aeruginosa*, presente en la mayoría de los adultos. Las infecciones fúngicas (más comúnmente *Aspergillus*

fumigatus) y micobacterianas están aumentando en prevalencia. La infección y la inflamación contribuyen a las exacerbaciones pulmonares agudas recurrentes, que conducen a una pérdida progresiva de la función pulmonar, bronquiectasias avanzadas en fase terminal e insuficiencia respiratoria^(3,5).

P. aeruginosa es el microorganismo potencialmente patógeno (MPP) más prevalente en la FQ. La tasa de infección aumenta con la edad, pero el porcentaje de personas con FQ con un cultivo de esputo positivo para *P. aeruginosa* ha disminuido en los últimos años. Aunque los factores de riesgo de la infección por *P. aeruginosa* no se conocen por completo, los más reconocidos hasta la fecha son la infección bronquial crónica por *Staphylococcus aureus* y su tratamiento, el sexo femenino y el contacto con otras personas infectadas crónicamente por *P. Aeruginosa*. Las personas con FQ suelen infectarse inicialmente por un único aislamiento de *P. aeruginosa*. La infección crónica sobreviene tras un periodo posterior de aislamientos intermitentes en el tracto respiratorio inferior. Esta transición de la infección intermitente a la crónica intensifica la inflamación tanto local como sistémica, dañando así el pulmón⁽⁶⁾.

Las bronquiectasias se caracterizan por una respuesta inflamatoria desregulada que provoca daños de los bronquios irreversible; e infecciones bacterianas recurrentes. Aunque antes se consideraba una "enfermedad huérfana", la incidencia y prevalencia de las bronquiectasias ha aumentado 40% en los últimos 10 años en todo el mundo, con tasas de hasta 566 por 100.000 habitantes. A pesar de ello, la fisiopatología y los mecanismos subyacentes de las bronquiectasias siguen siendo poco conocidos. Existen muchas causas subyacentes de las bronquiectasias y en hasta el 50% de los pacientes no se identifica ninguna causa. Las causas pueden incluir infecciones bacterianas, como neumonía grave o tuberculosis (postinfecciosas); afecciones congénitas como FQ; síndromes de aspiración; inmunodeficiencia primaria o secundaria y trastornos de hipersensibilidad⁽⁷⁾.

La comprensión actual de los subgrupos de pacientes en las bronquiectasias es simplista (figura 3). Las variables específicas se asocian a resultados individuales; por ejemplo, la infección por *P. aeruginosa* se asocia a una mayor mortalidad y riesgo de hospitalización, mientras que la infección por micobacterias no tuberculosas se asocia a enfermedad del lóbulo medio. No obstante, incluso dentro de estos grupos, existe una sorprendente heterogeneidad que aún no se conoce bien⁽⁸⁾.

La extensión de la bronquiectasia puede variar desde la enfermedad focal, limitada a un segmento o lóbulo, hasta la enfermedad difusa, que afecta a ambos pulmones en todos los lóbulos. Los hallazgos bronquiectásicos van desde una dilatación sutil hasta cambios quísticos en las vías respiratorias⁽⁹⁾.

La condición patogénica (endotipo) que mejor define la bronquiectasia es la inflamación característica con un perfil neutrofílico de las vías respiratorias. Los productos proteolíticos y las toxinas producidos tanto por las células proinflamatorias como por la infección bronquial (a veces crónica) son las principales causas del daño estructural de la pared bronquial, la dilatación de las vías respiratorias, la inflamación sistémica y el agravamiento periódico de los síntomas (incluidas las exacerbaciones pulmonares). Alrededor del 20% de los pacientes con bronquiectasias presentan eosinofilia periférica (al menos un 3% o 300 eosinófilos/ μ L) sin enfermedad concomitante identificada (también denominada "bronquiectasia eosinofílica"), cuyas funciones no se han comprendido del todo. Los dos puntos clave en relación con estas observaciones son que los eosinófilos confieren propiedades bactericidas y antivirales contra microorganismos patógenos comunes que suelen detectarse en las bronquiectasias, y que las bronquiectasias eosinofílicas se han asociado a una mejor respuesta terapéutica a los corticosteroides inhalados y a otros tratamientos de perfil anti-TH 2⁽¹⁰⁾.

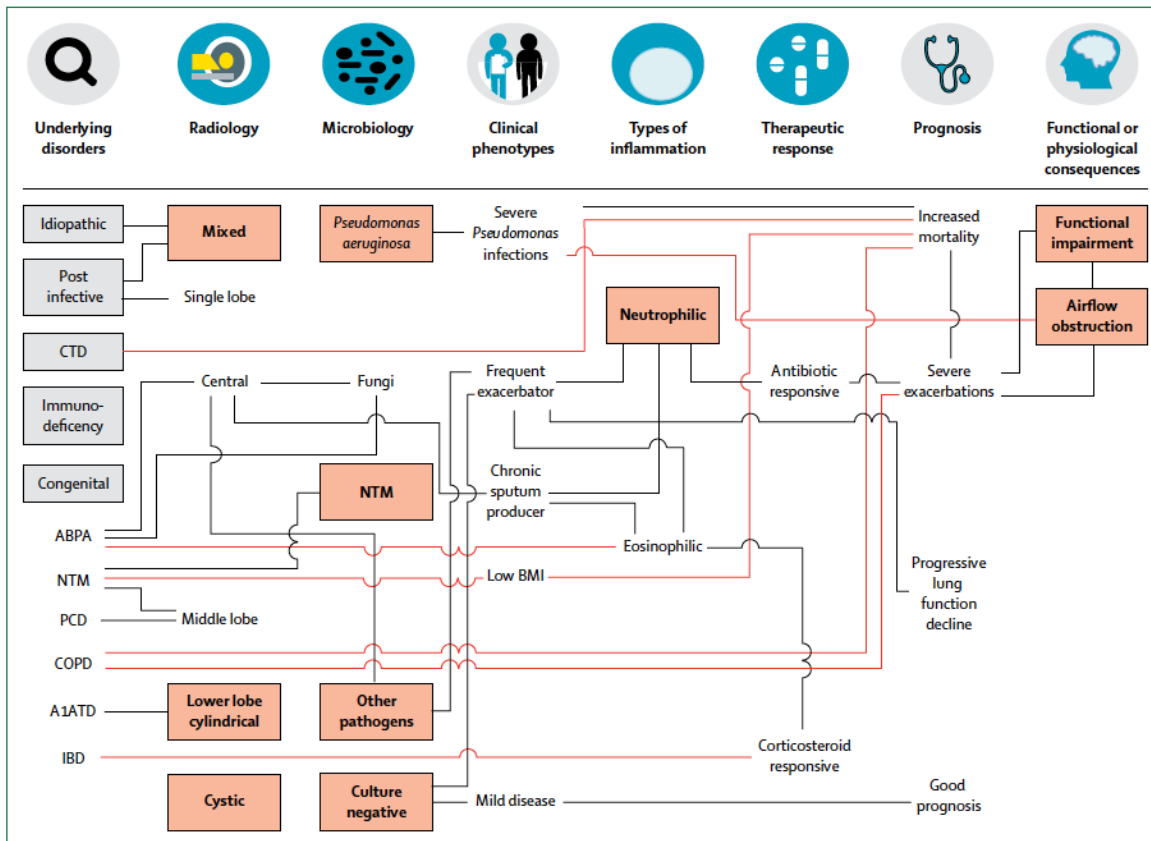


Figura 3. Clasificación actual de las bronquiectasias. Las bronquiectasias pueden clasificarse en muchas subcategorías diferentes en función de diversas características. Las casillas naranjas indican las características que se han estudiado y están relacionadas con los resultados clínicos. Las casillas grises indican trastornos que se han estudiado pero que no se han relacionado con un resultado o fenotipo clínico específico. Se indican las características de la enfermedad que se han establecido como directamente vinculadas en estudios clínicos (líneas negras) y las vinculadas o notificadas sin una vía causal o mecanicista (líneas rosas). A1ATD = deficiencia de alfa-1-antitripsina. ABPA=aspergilosis broncopulmonar alérgica. IMC = índice de masa corporal. EPOC=enfermedad pulmonar obstructiva crónica. CTD=enfermedad del tejido conectivo. EII=enfermedad inflamatoria intestinal. MNT=micobacterias no tuberculosas. DCP=discinesia ciliar primaria.

Una afección pulmonar inflamatoria de tipo 2 se define por la presencia de un estado de interleucina (IL)-4 alta, IL-5 alta, IL-13 alta. Esta firma puede reflejar la producción de citocinas tanto por el sistema inmunitario adaptativo [linfocitos efectores T helper de tipo 2 (Th2)] como por el sistema inmunitario innato [células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2), mastocitos, eosinófilos y otros]⁽¹¹⁾. La inflamación de tipo 2 (T2) se sugiere por la presencia de inmunoglobulina E (IgE) total elevada, sensibilización IgE o un recuento absoluto elevado de eosinófilos en la circulación, pero la prueba más convincente es la presencia de marcadores de eosinófilos, citoquinas de tipo 2 o productores de citoquinas de tipo 2 en las vías

respiratorias (o esputo), y posiblemente también un número elevado de linfocitos efectores Th2 circulantes⁽¹²⁾.

Los pacientes con inflamación eosinofílica no pueden identificarse inmediatamente a partir de las características clínicas, ya que existe un gran solapamiento en la función pulmonar, la etiología y el estado de infección entre los pacientes con eosinófilos altos y bajos en sangre. Dado que no es fácil identificar a los pacientes por sus características clínicas y que los recuentos de eosinófilos en esputo no son fáciles de realizar en la clínica, se ha intentado validar los eosinófilos en sangre como medida de la inflamación eosinofílica en las vías respiratorias⁽¹³⁾.

Se ha demostrado que los eosinófilos en sangre son un factor predictivo de la respuesta a los corticoesteroides inhalados en la EPOC y el asma. La identificación de una población específica de pacientes con bronquiectasias que puedan responder a los corticoesteroides inhalados es clave. La respuesta a éstos puede medirse no sólo en la reducción de las exacerbaciones, sino también, en la mejora de su calidad de vida. Se planteó la hipótesis de que los pacientes con bronquiectasias con un recuento elevado de eosinófilos en sangre pueden beneficiarse de los corticoesteroides inhalados en términos de una mejora clínicamente significativa de la calidad de vida⁽¹⁴⁾. En pacientes con bronquiectasias no asociadas con Fibrosis Quística, se encontró una correlación débil negativa entre las exacerbaciones y el número de eosinófilos⁽¹⁵⁾.

Un tercio de los adultos con bronquiectasias sin diagnóstico concomitante de asma presentan un endotipo T2-alto y se caracterizan por una enfermedad más grave⁽¹⁶⁾. Los pacientes con eosinófilos altos tienen muchos más síntomas respiratorios y constitucionales. En concreto, son más propensos a experimentar disnea, sibilancias, escalofríos o sudores⁽¹⁷⁾. Sin embargo, Wang et al. demostraron recientemente en un estudio observacional que incluyó a 906 pacientes del registro español de bronquiectasias (RIBRON) que los sujetos con más de 100 eosinófilos periféricos/eosinófilos/L periféricos (70%) presentaban una gravedad más leve de las bronquiectasias mejor evolución clínica, estado nutricional, función pulmonar y menor inflamación sistémica, lo que sugiere que el recuento eosinófilos periféricos podría ser un buen biomarcador de la gravedad de las bronquiectasias⁽¹⁸⁾.

No obstante, las enfermedades respiratorias y las bronquiectasias siguen siendo las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con fibrosis quística y cabe esperar que sigan siéndolo en un futuro próximo. Un reto clave la búsqueda de nuevas terapias para tratar las bronquiectasias en la fibrosis quística en un contexto de cambio de terapias de base, modulación del CFTR y evolución demográfica⁽¹⁹⁾.

JUSTIFICACIÓN

La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), éste, codifica para un canal de cloruro regulado por cAMP ubicado en la membrana apical de las células epiteliales que catalizan el paso de pequeños iones a través de la membrana. La desregulación de este mecanismo provoca un deterioro de la homeostasis de la sal y los líquidos que da como resultado disfunciones multiorgánicas y, en última instancia, mortalidad por insuficiencia respiratoria.

Dado que la inmunodeficiencia y las defensas del huésped contribuyen en gran medida al desarrollo de bronquiectasias en estos pacientes, los neutrófilos se cuentan entre los actores más relevantes en la lucha contra la infección en los pacientes con bronquiectasia. Sin embargo, se ha demostrado que los eosinófilos confieren propiedades bactericidas y antivirales contra microorganismos patógenos comunes que suelen detectarse en las bronquiectasias. Además, las bronquiectasias eosinofílicas se han asociado a una mejor respuesta terapéutica a los corticosteroides inhalados y a otros tratamientos de perfil anti-T2 como la terapia biológica, por lo cual, se busca la caracterización de eosinófilos en los pacientes con Fibrosis quística ya que se ha asociado a un fenotipo menos grave.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los neutrófilos se encuentran entre las células más relevantes en la lucha contra la infección para los pacientes que padecen bronquiectasias y FQ. De igual manera se ha demostrado que los pacientes con bronquiectasias no asociadas a FQ y que también presentan altos niveles de eosinófilos en la sangre, responden mejor a los tratamientos con distintos agentes biológicos, así como a los corticosteroides inhalados de forma similar a los pacientes con EPOC. También se conoce que un aumento del recuento de eosinófilos en la sangre periférica se asocia con una mayor supervivencia; no obstante hasta el momento no hay suficiente información del comportamiento de los eosinófilos en sangre periférica en los pacientes con bronquiectasias asociadas a FQ.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es el recuento de Eosinófilos en sangre periférica en pacientes adultos con fibrosis quística del servicio de Neumología de la UMAE CMN “La Raza”?

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Describir el porcentaje de pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística que presentan un recuento elevado de eosinófilos en sangre periférica del servicio de Neumología del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social de Mayo 2023 a Agosto 2023

Objetivos específicos:

- Identificar a los pacientes con bronquiectasias secundarias a Fibrosis quística
- Describir que sexo que presenta recuento elevados de eosinófilos en sangre periférica en paciente con diagnóstico de Fibrosis Quística en el servicio de Neumología de la UMAE CMN La Raza
- Describir que rango de edad presenta que presenta recuento elevados de eosinófilos en sangre periférica con diagnóstico de Fibrosis Quística en el servicio de Neumología de la UMAE CMN La Raza

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Estudio prospectivo, observacional, transversal y descriptivo.

Población y lugar de estudio:

Pacientes con diagnóstico establecido de Fibrosis quística del servicio de Neumología del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social mayores de 18 años, de cualquier sexo. La muestra se se recabará una vez que el protocolo haya sido aprobado por el Comité de Investigación de Julio 2023 a Agosto 2023.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Fibrosis quística.
- Pacientes con edades de 18 a 65 años.
- Pacientes de cualquier sexo.
- Pacientes adscritos a la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS.
- Pacientes que otorguen su consentimiento informado

Criterios de exclusión:

- Pacientes que presente exacerbación reciente (menor a 4 semanas).
- Pacientes que hayan recibido ciclo de esteroide sistémico (menor a 4 semanas)
- Pacientes con diagnóstico de ASMA.
- Pacientes con diagnóstico de Aspergilosis Broncopulmonar.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que retiren su consentimiento en cualquier momento del estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Cálculo del tamaño de muestra:

En el estudio se tuvo acceso a 40 pacientes (N=40) que representan la población total del estudio.

Dado que buscamos conocer el porcentaje de la población que presenta recuentos elevados de eosinófilos en sangre periférica es necesario elegir un tamaño de muestra adecuado para estimar la proporción. En el análisis buscamos tener una seguridad del 95% ($Z=1.96$), una proporción esperada del 30% ($p=0.30$) como se plantea en la hipótesis y una precisión del 5% ($d=0.05$). A continuación, se muestra el cálculo del tamaño de muestra para estimar la proporción:

$$n = \frac{N Z^2 p(1-p)}{d^2(N-1) + Z^2 p(1-p)} = \frac{(52)(1.96^2)(0.30)(1-0.30)}{(0.05^2)(52-1) + (1.96^2)(0.30)(1-0.30)} = 12.8$$

De acuerdo con el cálculo anterior el tamaño de muestra será de $n=13$ pacientes. A este valor hay que agregar un 20% por posibles pérdidas de pacientes:

$$n = 13 + 20\%(13) = 13 + 3 = 16$$

Muestreo:

No probabilístico, por cuota, con reemplazo.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable dependiente	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Indicador
Recuento de eosinófilos	Cantidad de eosinófilos en sangre periférica	Se obtendrá mediante la realización de una biometría hemática.	Cuantitativa continua	1000/ μ L
Nivel de eosinófilos	Cantidad de eosinófilos en sangre periférica	Se obtendrá a partir de la media de eosinófilos totales.	Cualitativa dicotómica	Alto (\geq a 300 cel/ μ L) Intermedio (100-299 cel/ μ L) Bajo (<100 cel/ μ L)

Variable independiente	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Indicador
Fibrosis quística	Enfermedad de un solo gen con herencia autosómica recesiva, causada por una mutación en el gen de la FQ, llamado proteína CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística).	Esta variable se obtendrá por medio de la revisión del expediente clínico.	Cualitativa.	Si No
Edad	Medida cronológica que abarca el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la consulta en	Valor numérico expresado en años referido por el paciente	Cuantitativa, discreta, de razón	Años

	clínica de Fibrosis Quística			
Sexo	Condición anatómica y actitudinal que diferencia a los seres humanos	Tomado a partir de las características fenotípicas	Cualitativa nominal, discreta, dicotómica	1. Femenino 2. Masculino
Exacerbación	Evento con diagnóstico clínico por médico que requiere prescripción con antibiótico para la agudización de síntomas como tos, aumento de la disnea, y cambios en las características del esputo (volumen, consistencia, purulencia) en el último año.	Se obtendrá a partir del interrogatorio y expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Si No

PROCEDIMIENTOS

1. Mediante un muestreo por conveniencia, se seleccionaron a todos los pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística mayores de 18 años, de cualquier sexo, que desearon participar en el actual estudio, adscritos a la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS, servicio de Neumología en la clínica de Fibrosis Quística a los cuales previa firma de consentimiento informado, se les solicitó biometría hemática completa la cuál fue tomada y procesada en el laboratorio del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS, bajo técnica estandarizada con las siguientes especificaciones: un técnico en laboratorio o enfermero extrajo sangre de la vena, generalmente de la parte interior del codo o muñeca. La prueba solo tomó unos minutos y se siguieron una serie de pasos:
 - a) Se limpió la piel con una toalla antiséptica o algodón alcoholado
 - b) Se colocó una banda elástica o torniquete en el brazo para ayudar a la vena a concentrar la sangre
 - c) Se insertó una aguja en la vena y se recolectará la muestra de sangre en tubo
 - d) Se retiró la banda elástica o torniquete
 - e) Se cubrió el área con un pequeño vendaje o algodón para detener el sangrado
 - f) Se etiquetó la muestra y se envió para su análisis
2. Con los resultados de la misma, se creó la base de datos en Excel con la información de interés donde se registraron las variables previamente establecidas.
3. Posteriormente esta información se transfirió a SPSS v.25 para llevar a cabo el análisis estadístico, entregar el reporte final de investigación y una tesis de especialidad del médico residente participante.

PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Instrumento de recolección:

Mediante un muestreo por conveniencia, se tomaron a todos los pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística mayores de 18 años, de cualquier sexo, que deseen participar en el actual estudio, adscritos a la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS, servicio de Neumología en la clínica de Fibrosis Quística, se solicitó una biometría hemática con previa firma de consentimiento informado y se registraron los resultados en una tabla de recolección de datos. (anexo1)

Se realizó una base de datos donde se registraron las siguientes variables: folio identificador, el cual, para resguardar la confidencialidad el paciente se identificó con un número progresivo dependiendo el orden de inclusión al estudio y no fue anotado nombre ni número de seguridad social, edad en años, sexo, diagnóstico, comorbilidades, fecha de última exacerbación, fecha de último ciclo de esteroide sistémico y eosinófilos en sangre periférica.

PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

En esta investigación se recopilaron datos cuantitativos y datos cualitativos que fueron analizados mediante un estudio estadístico.

A continuación, se describe el análisis que se efectuó a cada tipo de dato.

En el caso de variables cuantitativas, los datos obtenidos durante la investigación fueron capturados en una base de datos usando hojas de cálculo en el programa Excel.

Posteriormente se determinó normalidad mediante histograma de frecuencias y cálculo de sesgo, Kurtosis y prueba de Shapiro Wilks.

En caso de distribución normal, se expresaron como medias y desviación estándar, en caso contrario se utilizará mediana (Min-Max).

Los resultados del análisis fueron presentados en tablas y gráficas.

En el caso de las variables cualitativas, los datos obtenidos durante la investigación fueron capturados y ordenados usando tablas de contingencia creadas en hojas de cálculo del programa Excel.

Como medida de resumen se expresaron en porcentajes.

Para evaluar el grado de asociación entre las variables se calculó el coeficiente phi.

Con la finalidad de categorizar la variable eosinófilos en sangre periférica en niveles altos, intermedios y bajos, se utilizaron a priori valores de corte ampliamente aceptados en la bibliografía sobre EPOC, <100 células/mcl (bajo), 100-299 células/mcl (intermedio) y >300 células/mcl (alto).

ASPECTOS ÉTICOS

El siguiente protocolo se apega a las normas éticas vigentes. Se fundamenta de acuerdo a los lineamientos éticos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975. 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983. 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002. Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Corea 2008, y a lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en sus artículos 100 y 101.

De acuerdo a lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en su ARTÍCULO 17 donde se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. La presente investigación se considera una **investigación con riesgo mínimo (categoría II)** “Son estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 Ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común,

amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento”

Confidencialidad: En relación a la confidencialidad el presente protocolo se apega a LA LEY FEDERAL DE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES en posesión de los particulares; publicada el 5 de julio 2010 en el diario oficial de la federación, capítulo I, artículo 3 y sección VIII, en sus disposiciones generales de la protección de datos para brindar la seguridad que no se identificará el sujeto, y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada a su privacidad siendo nosotros como investigadores quienes nos comprometemos a resguardar la información recabada y a que esta no será difundida sin consentimiento previo del paciente y/o tutor en caso necesario, **almacenada con un folio conformado por un número progresivo dependiendo el orden de inclusión al estudio y no será anotado nombre ni número de seguridad social, al que solo tendrán acceso los investigadores.**

Al tratarse de un estudio clínico descriptivo y prospectivo, con información que será obtenida mediante la obtención de muestra sanguínea (5 ml) a aquellos pacientes que cumplan con los criterios de selección, lo cuál de acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, implica riesgo mínimo para los pacientes, clasificando como “Categoría II: Investigación con riesgo mínimo”, y cumpliendo con los principios éticos vigentes, con la protección de datos personales, además de la declaración de conflictos de intereses, por lo que requerirá de consentimiento informado (**Anexo 2**), esto una vez aprobada el proyecto de investigación por el comité de Enseñanza e Investigación y Bioética del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional de “La Raza”.

Beneficios: El beneficio principal del presente estudio es detectar aquellos pacientes con diagnóstico de fibrosis quística que presenten un recuento elevado

de eosinófilos en sangre periférica, para así, poder modificar en un futuro, el tratamiento éstos pacientes en la clínica de bronquiectasias del servicio de Neumología del Hospital General CMN La Raza.

Una vez aprobado el proyecto de investigación por el comité de investigación en salud y el de ética médica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”. El estudio se realizó por profesionales de la salud, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad de los participantes del presente estudio, bajo la responsabilidad de la institución que cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios para que garanticen su bienestar. Prevalciendo siempre el criterio de respeto a la dignidad, confidencialidad y protección de sus derechos; la presente investigación no incluirá población vulnerable.

Declaración de conflicto de interés: Los investigadores declaramos no presentar conflicto de intereses, para la siguiente investigación.

Factibilidad:

El Hospital General CMN La Raza, actualmente cuenta con una clínica de bronquiectasias en la cual acuden pacientes con diagnóstico de fibrosis quística, por lo que la realización de este protocolo es factible de llevarse a cabo.

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **“Recuento de Eosinófilos en sangre periférica en pacientes adultos con fibrosis quística en el Hospital General Centro Médico Nacional La Raza, Servicio de Neumología”** cuyo propósito es producto comprometido (tesis).

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Atentamente

Investigador Responsable Dr. Ricardo Lemus Rangel_____

RECURSOS HUMANOS:

- Asesores de tesis: Med. Esp. Ricardo Lemus Rangel; Med. Esp. María Dolores Ochoa Vázquez.
- Tesista: Lic. en Med. Miriam Guadalupe Salomón Reyes, en formación para obtener el grado de Especialista en Medicina (Neumología).

RECURSOS FÍSICOS:

- Expedientes de pacientes derechohabientes con diagnóstico confirmado de bronquiectasias de la consulta externa del servicio de Neumología del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS.
- Área física: Agua, jabón, sanitas, Jeringas de 5 cc., agujas hipodérmicas de 20 G x 32 mm, alcohol 96°, torundas, ligadura, tubo vacutainer color lila con EDTA, Hardware: computadora laptop, memorias USB y Software: internet, sistema SPSS, Microsoft Office Excel-Word.
- Área tecnológica: Consulta externa de Neumología del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza”.

RECURSOS FINANCIEROS:

No se recibió ningún tipo de apoyo financiero para la realización de este estudio

FACTIBILIDAD

Los datos de los pacientes se tomaron del expediente clínico y electrónico, se solicitó biometría hemática de control para el análisis de la misma. La totalidad de los recursos humanos y físicos requeridos para la realización del estudio están disponibles de acuerdo con lo establecido en el cronograma anexo.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MES	Octubre 2022	Noviembre 2022	Diciembre 2022	Enero 2023	Febrero 2023	Marzo 2023	Abril 2023	Mayo 2023	Junio 2023	Julio 2023	Agosto 2023
ACTIVIDAD											
Elección de tema	R										
Marco teórico	R	R									
Justificación		R									
Planteamiento del problema			R	R							
Establecimiento de objetivos				R							
Revisión y corrección de protocolo					R	R	R	R	R		
Autorización del protocolo									R		
Recolección de datos										R	
Análisis de datos										R	
Reporte final											R
Publicación de resultados											P

R: Realizado

P: Pendiente

RESULTADOS

Posterior a la revisión de los expedientes de los pacientes de la clínica de bronquiectasias del servicio de Neumología en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” con diagnóstico de Fibrosis Quística, el total de la población cumplía con los criterios de inclusión del presente estudio, por lo anterior y para evitar sesgo de selección, se decidió incluir a los 40 pacientes (n=40) a los cuales se les solicitó Biometría hemática completa.

La clínica de bronquiectasias actualmente cuenta con 77 pacientes adscritos a la misma, de los cuales, 40 de ellos cuenta con diagnóstico de bronquiectasias secundarias a Fibrosis Quística, los cuales representan el 52% de la población.

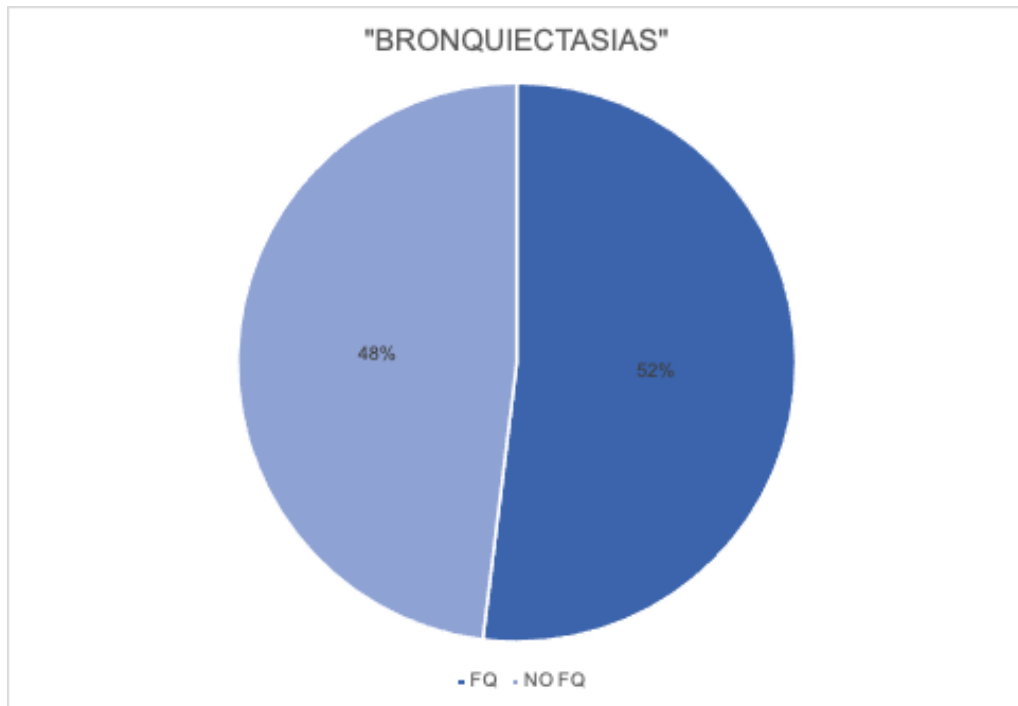


Gráfico 1. Causas de bronquiectasias.

El comportamiento de las variables sociodemográficas se reporta en los siguientes gráficos: el sexo femenino predominó en la población que participó en el estudio, siendo el 55% de los participantes, la edad media reportada es de 24.05 años, con una edad máxima de 57 años y edad mínima de 18 años con una desviación estándar de ± 8.69 años.

Variables sociodemográficas

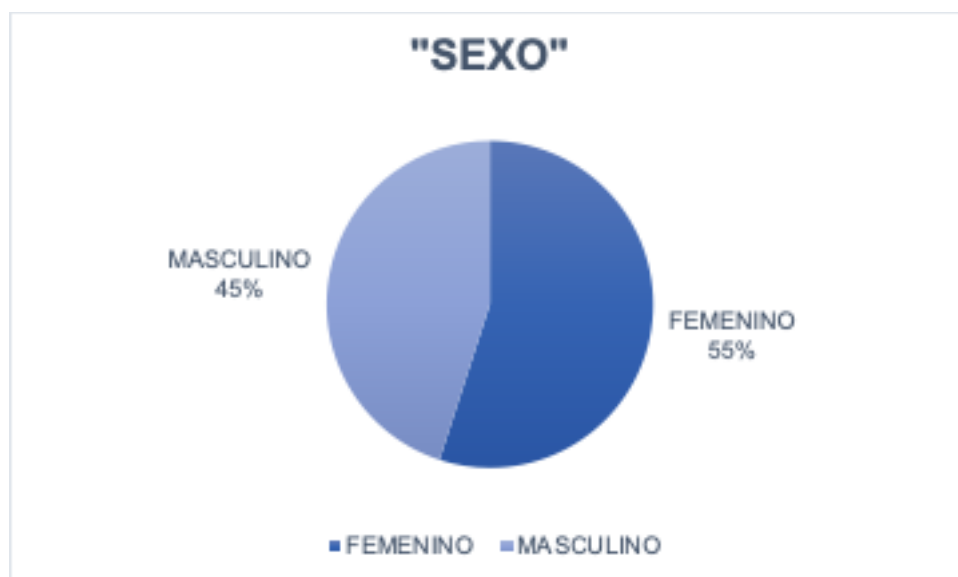


Gráfico 2. Variable sociodemográfica sexo.

EDAD

PROMEDIO	24.05
MÁXIMA	57
MÍNIMA	18
MEDIANA	21.5
MODA	16
DE	± 8.69

Tabla 1. Variable sociodemográfica edad. DE: Desviación Estándar

Dentro de la variable exacerbaciones se reportan en la siguiente tabla: el promedio de meses de la última exacerbación fue de 6.72 meses, con un máximo de 10 meses y un mínimo de 4 meses, con desviación estándar de ± 1.85 meses.

EXACERBACIÓN	
PROMEDIO	6.725
MÁXIMO	10
MÍNIMO	4
MEDIA	6.72
MEDIANA	7
MODA	7
DE	1.85

Tabla 2: Variable Exacerbación. DE: Desviación Estándar.

Dentro de la variable eosinófilos, se reportan los resultados en el siguiente gráfico: 8% del total de la población presentaron un nivel de eosinófilos en sangre (< 100 células/mcl), el 55% presentaron niveles intermedios de eosinófilos en sangre (100-299 células/mcl) y un 38% presentó un nivel alto de eosinófilos en sangre periférica (> 300 células/mcl).

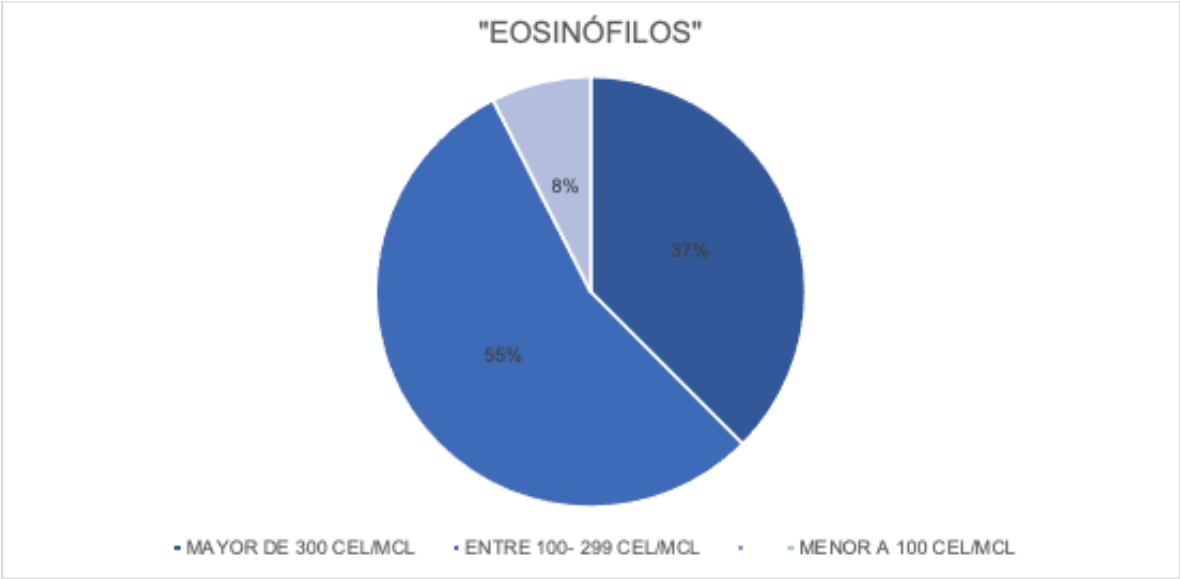


Gráfico 3. Porcentaje de eosinófilos en sangre periférica

DISCUSIÓN

Este estudio, es el primero en México en donde se busca categorizar un endotipo inflamatorio eosinofílico en pacientes con bronquiectasias secundarias a fibrosis Quística. Inicialmente se realizó un cálculo de tamaño de muestra que consistía en 16 pacientes con diagnóstico de Bronquiectasias secundarias a Fibrosis Quística, sin embargo para evitar sesgo de selección se decidió incluir a la totalidad de pacientes con el diagnóstico de Bronquiectasias secundarias a FQ adscritos a la clínica de bronquiectasias del servicio de Neumología de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza, éstos representan un 52% del total de la población, con predominio de sexo femenino en un 55% con una edad promedio de 24.05 años, esto concuerda con el estudio Macoritto- Florentín et al, en donde se encontró una ligera predilección en el sexo femenino.

Se observó que el 8% presentan un recuento de eosinófilos < 100 células/mcl, 55% del total de los pacientes tienen un nivel intermedio de eosinófilos en sangre periférica (100-299 células/mcl) y un 37% presentaron niveles altos de eosinófilos en sangre periférica (>300 células/mcl). Según nuestros hallazgos, es posible considerar que el 70% de los pacientes con diagnóstico de bronquiectasias secundarias a Fibrosis Quística tienen una inflamación eosinofílica, con cierta concordancia con la publicación de la ATS/ERS 2022 en donde se utilizaron datos de dos cohortes encontrando que en los pacientes con bronquiectasias el 52.3% tenían recuentos de eosinófilos entre 100-299 células/mcl, el 27% tienen recuento de eosinófilos <100 células/mcl, y 20.4% tenían recuento de eosinófilos > 300 células/mcl, difiriendo en éstos últimos con nuestro centro ya que el 37% de nuestros pacientes presentan un recuento de eosinófilos >300 células/mcl y solo el 8% presentaron niveles de eosinófilos >100 células/mcl.

No se relacionó si la inflamación eosinofílica contribuye a la gravedad de la enfermedad, a más síntomas respiratorios ni al deterioro de la función pulmonar, por lo que futuros estudios pudieran proporcionar información sobre esta asociación.

Aunque no exploramos la prevalencia de asma ni ABPA en nuestra muestra dada la falta de criterios diagnósticos estandarizados en este grupo específico de pacientes, es posible que estas patologías no diagnosticadas pudieran contribuir al aumento de los eosinófilos, lo que podría alterar los resultados de este estudio.

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen el pequeño tamaño de muestra lo que podría afectar los resultados, así como la realización del estudio en un único centro.

CONCLUSIONES

Los pacientes atendidos en nuestro centro con diagnóstico de bronquiectasias secundarias a Fibrosis Quística, presentan un endotipo inflamatorio diferentes a los descritos en la literatura, siendo el endotipo inflamatorio eosinofílico el de mayor predilección. Sin embargo, no se realizó una asociación entre los niveles de eosinófilos en sangre periférica con la gravedad de la enfermedad, los síntomas respiratorios, la declinación de la función pulmonar ni las exacerbaciones. Por lo que se considera que estudios futuros deberían de investigar asociaciones en una cohorte más amplia y, si se confirma, examinar el efecto de los tratamientos dirigidos así como la terapia biológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Turcios NL. Cystic Fibrosis Lung Disease: An Overview. *Respiratory Care* [Internet]. 2019 Nov 26;65(2):233–51.
2. Mall MA, Hartl D. CFTR: cystic fibrosis and beyond. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2014 Jun 12;44(4):1042–54.
3. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 2021 Jun;397(10290):2195–211.
4. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatrica*. 2020 Jan 22;109(5).
5. Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of Cystic Fibrosis Lung Disease. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Jan 22;372(4):351–62.
6. Garcia-Clemente M, de la Rosa D, Máiz L, Girón R, Blanco M, Olveira C, et al. Impact of *Pseudomonas aeruginosa* Infection on Patients with Chronic Inflammatory Airway Diseases. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 Nov 24;9(12):3800.
7. Keir, H. R., & Chalmers, J. D. (2021). Pathophysiology of bronchiectasis. In *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*; 42 (4): 499-512.
8. Chalmers, J. D., & Chotirmall, S. H. (2018). Bronchiectasis: new therapies and new perspectives. *The lancet Respiratory medicine*, 6(9), 715-726.
9. Flume, P. A., Chalmers, J. D., & Olivier, K. N. (2018). Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *The Lancet*, 392(10150), 880-890.
10. Guan, W. J., Oscullo, G., He, M. Z., Xu, D. Y., Gómez-Olivas, J. D., & Martínez-García, M. A. (2022). Significance and potential role of eosinophils in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*.
11. Munitz, A., Brandt, E. B., Mingler, M., Finkelman, F. D., & Rothenberg, M. E. (2008). Distinct roles for IL-13 and IL-4 via IL-13 receptor $\alpha 1$ and the type II IL-4 receptor in asthma pathogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(20), 7240-7245.
12. Zhang, L., Borish, L., Smith, A., Somerville, L., & Albon, D. (2020). Use of mepolizumab in adult patients with cystic fibrosis and an eosinophilic phenotype: case series. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 16(1), 1-5.
13. Shoemark, A., Shteinberg, M., De Soyza, A., Haworth, C. S., Richardson, H., Gao, Y., & Chalmers, J. D. (2022). Characterization of eosinophilic bronchiectasis: a

European multicohort study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 205(8), 894-902.

14. Aliberti, S., Sotgiu, G., Blasi, F., Saderi, L., Posadas, T., & Garcia, M. A. M. (2020). Blood eosinophils predict inhaled fluticasone response in bronchiectasis. *European Respiratory Journal*, 56(2).
15. Wang, X., Villa, C., Dobarganes, Y., Oliveira, C., Girón, R., García-Clemente, M., & Barreiro, E. (2022). Phenotypic Clustering in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis Patients: The Role of Neutrophils in Disease Severity.
16. Oriano, M., Gramegna, A., Amati, F., D'Adda, A., Gaffuri, M., Contoli, M., & Aliberti, S. (2021). T2-high endotype and response to biological treatments in patients with bronchiectasis. *Biomedicines*, 9(7), 772.
17. Ye, S. C., Desai, S., Karlsen, E., Kwong, E., Wilcox, P. G., & Quon, B. S. (2022). Association between elevated peripheral blood eosinophil count and respiratory outcomes in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 21(6), 1048-1052.
18. Martínez-García, M. Á. (2021). Bronchiectasis and Eosinophils. *Archivos de Bronconeumología*, 57(11), 671-672.
19. Chalmers, J. D. (2020). Cystic fibrosis lung disease and bronchiectasis. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(1), 12-14.

ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

FOLIO _____

EDAD ____ años

SEXO: FEMENINO _____

MASCULINO _____

Recuento de Eosinófilos:

>300 cel/mcL _____

100-299cel/mcL _____

<100 cel/mcl _____

Fibrosis Quística:

SI _____

NO _____

Exacerbación:

SI _____

NO _____

ANEXO 2

Carta de consentimiento informado

	INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN	
Nombre del estudio:	“Recuento de Eosinófilos en sangre periférica en pacientes adultos con fibrosis quística del servicio de Neumología de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social”
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Calzada Vallejo y Jacarandas S/N Col. La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990. Abril 2023.
Número de registro:	Pendiente
Justificación y objetivo del estudio:	Conocer el recuento de eosinófilos (tipo de célula inflamatoria) en sangre periférica de pacientes adultos con diagnóstico de fibrosis quística.
Procedimientos:	Se recolectarán datos provenientes de expediente clínico y se solicitará biometría hemática completa de donde se tomará el valor de eosinófilos (tipo de célula inmunitaria) que proporciona el estudio, éste estudio se tomará con las siguientes especificaciones: un técnico en laboratorio o enfermero extraerá sangre de la vena, generalmente de la parte interior del codo o muñeca. La prueba solo tomará unos minutos y se seguirán una serie de pasos: a) Se limpiará la piel con una toalla antiséptica o algodón alcoholado b) Se colocará una banda elástica o torniquete en el brazo para ayudar a la vena a concentrar la sangre c) Se insertará una aguja en la vena y se recolectará la muestra de sangre en tubo d) Se retirará la banda elástica o torniquete e) Se cubrirá el área con un pequeño vendaje o algodón para detener el sangrado f) Se etiquetará la muestra y enviarla para su análisis
Posibles riesgos y molestias:	Mareos o aturdimiento, además de presentar equimosis, dolor, moretones pequeños en la zona de extracción. Estos síntomas a menudo desaparecen en cuestión de uno o dos días.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Debido a que ha demostrado que los eosinófilos confieren propiedades bactericidas y antivirales contra microorganismos patógenos comunes que suelen detectarse en las bronquiectasias. Así también, se han asociado a una mejor respuesta terapéutica a los corticosteroides inhalados y a otros tratamientos de perfil anti-TH 2 como la terapia biológica, por lo cual, se busca la caracterización de eosinófilos. Además de la garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda del procedimiento, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	En cuanto se obtengan los resultados del instrumento aplicado.
Participación o retiro:	Cuando usted lo desee.
Privacidad y confidencialidad:	Se mantendrá la identidad y privacidad de los datos de los pacientes involucrados conforme a lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.
<input type="checkbox"/> NO AUTORIZO LA REALIZACIÓN DE BIOMETRÍA HEMÁTICA SOLO PARA ESTE ESTUDIO	
<input type="checkbox"/> AUTORIZO LA REALIZACIÓN DE BIOMETRÍA HEMÁTICA SOLO PARA ESTE ESTUDIO	
<input type="checkbox"/> AUTORIZO LA REALIZACIÓN DE BIOMETRÍA HEMÁTICA SOLO PARA ESTE ESTUDIO Y ESTUDIOS FUTUROS	
Al realizar este proyecto de investigación se permitiría obtener diversos beneficios, contando con el aporte médico-científico, el cual ayudará a mejorar el manejo de pacientes con bronquiectasias debido a que se ha demostrado que los eosinófilos confieren propiedades bactericidas y antivirales contra microorganismos patógenos comunes que suelen detectarse en las bronquiectasias. Así también, se han asociado a una mejor respuesta terapéutica a los corticosteroides inhalados y a otros tratamientos de perfil anti-TH 2 como la terapia biológica.	

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: **Nombre: Dr. Ricardo Lemus Rangel**
Cargo: Médico Adscrito del servicio de Neumología
Matrícula: 7071205
Domicilio: Calzada Vallejo y Jacarandas S/N Col. La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono: 5537246599
Email: rlemus.neumo@hotmail.com

Colaboradores: **Miriam Guadalupe Salomón Reyes, Residente de corto año de la Especialidad de Neumología.**

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

TESTIGO 1
Nombre, dirección, relación y firma

TESTIGO 2
Nombre, dirección, relación y firma.