



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
POSTGRADO DE NEUMONOLOGÍA PEDIÁTRICA
CIUDAD HOSPITALARIA DR. "ENRIQUE TEJERA"



**EFFECTO INMUNOMODULADOR DE LA AZITROMICINA EN
PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA DURANTE UNA COLONIZACIÓN
BACTERIANA. UNIDAD DE FIBROSIS QUÍSTICA. CIUDAD
HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA". VALENCIA, ESTADO
CARABOBO. PERÍODO JULIO 2011 – AGOSTO 2012.**

Autor:
Ríos Meza, Ingrid Viviana
C.I: 14.956.711

Valencia, mayo del 2013



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
POSTGRADO DE NEUMONOLOGÍA PEDIÁTRICA
CIUDAD HOSPITALARIA DR. "ENRIQUE TEJERA"
TRABAJO ESPECIAL DE GRADO



**EFFECTO INMUNOMODULADOR DE LA AZITROMICINA EN
PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA DURANTE UNA COLONIZACIÓN
BACTERIANA. UNIDAD DE FIBROSIS QUÍSTICA. CIUDAD
HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA". VALENCIA, ESTADO
CARABOBO. PERÍODO JULIO 2011 – AGOSTO 2012.**

Trabajo presentado a la Universidad de Carabobo por

RÍOS MEZA, INGRID VIVIANA

Como requisito para optar al título de
Especialista en Neumonología Pediátrica
Realizado con la asesoría de

Tutor clínico: Jacqueline Parra
Asesor Estadístico: José Benjamín Sánchez

Valencia, mayo del 2013

Dedicatoria

Primeramente a Dios mi padre celestial, quien me ha guiado e iluminado a lo largo de mi vida. Mis padres, a quienes amo y respeto, su amor y apoyo incondicional me han llevado a lo que soy, sobre todo estos dos años sin ustedes no hubiese culminado esta meta; a mis hermanos por su compañía y comprensión. A toda mi familia y mis amigos del alma gracias por estar siempre. A ti que regresaste a mi vida en el momento justo, como dices “Dios escribe recto sobre líneas torcidas” acompáñame a recoger la cosecha de estos años dedicados a los estudios. A mis maestros, Dra. Jacqueline y Dr. Benjamín los considero como tal ya que admiro su empeño por formar profesionales de excelente calidad, conservando nuestros valores morales. Y a todos aquellos que de una u otra forma ha formado parte en mi camino de formación académica mil gracias por sus bendiciones y aliento.

Ríos Ingrid.

Reconocimiento

A los Asesores científicos Dra. Parra Jacqueline y Dr. Sánchez José, a los pacientes de la Unidad de Fibrosis Quística del Estado Carabobo que participaron, al personal de la Unidad por su apoyo y colaboración, al Dr. Elio Núñez Microbiólogo del Laboratorio Biocientífico y al Ministerio Popular para la Salud por su apoyo económico.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
POSTGRADO DE NEUMONOLOGÍA PEDIÁTRICA
CIUDAD HOSPITALARIA DR. "ENRIQUE TEJERA"
TRABAJO ESPECIAL DE GRADO



Efecto inmunomodulador de la Azitromicina en pacientes con Fibrosis Quística durante una colonización bacteriana. Unidad de Fibrosis Quística. Ciudad hospitalaria "Dr. Enrique tejera". Valencia, estado Carabobo. Período julio 2011 – agosto 2012.

Autor: Ingrid Viviana, Ríos Meza

Resumen

La principal causa de morbilidad y mortalidad en Fibrosis Quística (FQ) es la afección pulmonar que se acompaña de una respuesta inflamatoria severa. Azitromicina, ha mostrado ser un antibiótico que modula esta respuesta. Para determinar este efecto, se estudiaron 12 pacientes FQ durante 3 meses, en la Unidad de Fibrosis Quística Estado Carabobo, detectando los cambios score clínico, espirométricos, conteo Neutrófilos/Eosinófilos y flora bacteriana en esputo, comparados al inicio, mes y final del tratamiento, mediante t-student, prueba binomial. Se estableció significancia estadística cuando $p < 0.05$. Demostrándose mejoría clínica significativa mediante Score Shwachman-Kulczycki, incremento en los valores espirométricos aunque no fueron estadísticamente significativos, se encontró disminución significativa en conteo de Neutrófilos al 1er mes. El principal germen aislado fue *Pseudomona aeruginosa*. Se concluye que Azitromicina influye favorablemente el score clínico y descenso de la población de gérmenes. Se sugiere que la función pulmonar podría mejorar significativamente prolongando el tratamiento a 6 meses.

Palabras clave: Fibrosis quística, Azitromicina, función pulmonar.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
POSTGRADO DE NEUMONOLOGÍA PEDIÁTRICA
CIUDAD HOSPITALARIA DR. "ENRIQUE TEJERA"
TRABAJO ESPECIAL DE GRADO



Inmunomodulatory effect of Azithromycin in patients with cystic fibrosis during bacterial colonization. Cystic Fibrosis unit. Ciudad hospitalaria "Dr. Enrique Tejera". Valencia, Carabobo state. Period july 2011 – august 2012.

Author: Ingrid Viviana, Rios Meza

Summary

The main cause of morbidity and mortality in cystic fibrosis lung disease that is accompanied by a severe inflammatory response. Azithromycin has shown to be an antibiotic that modulates this response. To determine this effect, we studied 12 CF patients for 3 months in the Unit of cystic fibrosis Carabobo state, detecting changes clinical score, spirometry, counting neutrophils/eosinophils and bacterial flora in sputum, compared to baseline, first month and end of treatment, using t-student, binomial test, statistical significance was established when $p < 0,05$. Significant clinical improvement was demonstrated by increased Score Shwachman-Kulczycki, spirometric values decrease although not statistically significant; there was a significant decrease in neutrophil count at the first month of study and the main agent isolated was *Pseudomonas aeruginosa*. Conclusions: Azithromycin favorably influences the clinical score in the CF patient. The modification of lung function could be achieved by prolonging treatment to 6 months.

Keys words: Cystic fibrosis, Azithromycin, lung function.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
Dedicatoria	III
Reconocimiento	IV
Resumen	V
Abstrat	VI
Introducción.....	1
Definición de términos básicos	5
Metodología.....	6
Evaluación estadística.....	7
Resultados.....	8
Discusión.....	12
Conclusiones.....	14
Recomendaciones.....	15
Referencias bibliográficas.....	16
Anexos.....	18

ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO	Pág.
1. Pacientes que acuden a la Unidad de Fibrosis Quística. Distribución por Edad y Sexo. Unidad de Fibrosis Quística. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” Año 2010	8
2. Distribución de los pacientes FQ sometidos a estudio según edad y sexo. Unidad de Fibrosis Quística. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” Año 2012	9
3. Distribución de los pacientes según evolución clínica mediante el Sistema de puntuación de Shwachman- Kulczycki. Unidad de Fibrosis Quística. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” Año 2012	9
4. Distribución de los pacientes según cambios espirométricos. Unidad de Fibrosis Quística. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” Año 2012	10
5. Distribución del conteo celular en Gram de esputo. Unidad de Fibrosis Quística. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” Año 2012	11
6. Distribución de flora bacteriana aislada en cultivos de esputo. Unidad de Fibrosis Quística. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” Año 2012	11

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, multisistémica, que se presenta con una frecuencia de 1 en 2.500 a 4.000 recién nacidos vivos (RNV) en poblaciones caucásicas ⁽¹⁾; con más de 1800 mutaciones -la más común $\Delta F508$ -, de evolución crónica, progresiva y letal, con una sobrevida dependiente del manejo multidisciplinario, sistemático y coordinado, al que se deben ir incorporando los avances de la investigación clínica y genética. Las manifestaciones cardinales incluyen enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia pancreática exocrina y concentración elevada de electrolitos en el sudor. En más de la mitad de los pacientes, el diagnóstico se sospecha por la presencia de síntomas respiratorios y la certificación del diagnóstico se realiza a través de la medición de electrolitos en sudor.

Las poblaciones no caucásicas tienen una menor incidencia de la enfermedad (1/17.000 RNV la raza negra americana). En los EE.UU, se estima 1/3.500, en España 1/3.500 aunque hay variaciones entre comunidades, en Inglaterra 1/ 2.600, Alemania 1/3.300 entre otros. En América Latina, la población es heterogénea y según reporte de OMS la incidencia es de 1/5.000-9.999 ⁽²⁾. Según el Ministerio del Poder Popular para la salud de Venezuela, este país tiene una incidencia de 1/6.000 con un reporte de casos para Abril del 2012 de 598 casos, y en el Estado Carabobo actualmente la Unidad Funcional de Fibrosis Quística tiene un total de 43 pacientes.

En relación a la enfermedad pulmonar atribuible a FQ, la tos es el síntoma más constante; la expectoración suele ser purulenta, adicionalmente, hay presencia de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar, falla respiratoria y muerte. Algunos pacientes permanecen asintomáticos durante largos períodos o sufren tan solo infecciones respiratorias agudas prolongadas. Otros desarrollan una tos crónica durante las primeras semanas de vida y

posteriormente, neumonías recurrentes ⁽³⁾. Adicionalmente, pueden afectarse el páncreas, esófago, intestino, recto, hígado, aparato reproductor, musculo esquelético y sistema nervioso central ⁽⁴⁾.

Dadas todas estas manifestaciones, el tratamiento habitual de la fibrosis quística se basa, fundamentalmente, en el manejo de las complicaciones pulmonares, con diferentes técnicas de fisioterapia respiratoria, broncodilatadores, antiinflamatorios, mucolíticos y antibioterapia y por otro lado, tratamiento de las complicaciones digestivas, con enzimas pancreáticas hepatoprotectoras y de las complicaciones nutricionales con medidas dietéticas y suplementos.

Uno de los aspectos más importantes de los cambios fisiopatológicos que se suceden en FQ es la inflamación de las vías aéreas, dada por el incremento persistente tanto de los Neutrófilos como de los factores quimiotácticos que estos producen, en especial la elastasa del Neutrófilos la cual induce daño pulmonar, además de promover hiperplasia e hipertrofia del aparato secretor de moco induciendo alteración de la depuración mucociliar, incremento de la obstrucción bronquial; así como la presencia de infección crónica en especial de *Pseudomona aeruginosa*⁽⁵⁾. Esta enfermedad se presenta con una respuesta inflamatoria severa y una concentración de Neutrófilos elevada que desencadena la producción de citocinas y productos oxidantes que dañan el parénquima pulmonar.

Para el control de este proceso inflamatorio, se están utilizando diversas drogas como Ibuprofeno, glucocorticoides sistémicos y tópicos, Inhibidores de proteasa alpha1, pentoxifilina y Macrólidos. Estos últimos alcanzan concentraciones en tejido pulmonar y macrófagos alveolares notablemente más altas que las plasmáticas, las concentraciones en el esputo son ligeramente mayores, acumulándose además en monocitos y polimorfonucleares ⁽⁶⁾. Los Macrólidos a concentración subinhibitoria (sub-CMI), pueden actuar como inmunomoduladores y pueden dar lugar a modificaciones sobre los determinantes de patogenicidad y mecanismos de

virulencia de las bacterias, tales como la capacidad de adherencia, producción de enzimas, toxinas y movilidad bacteriana.

Estos conocimientos están reflejando nuevas estrategias terapéuticas que incluyen la Azitromicina (Antibiótico de tipo Macrólido) como tratamiento antiinflamatorio-inmunomodulador en pacientes con FQ comprobando que las dianas celulares serían los fagocitos, sobre todo los polimorfonucleares, así como sus productos oxidantes, enzimas y también sobre citocinas, disminuyendo la producción de IL-1, IL-6, IL-8, FNT α , IL-2 y IL-5, los cuales son responsables de la acción inflamatoria. Al mejorar esta respuesta inflamatoria, se considera una mayor sobrevida con reducción en los síntomas de tal manera que en 10 años la supervivencia ha pasado de un 12,4% en pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* a un 90 % hasta los 30 y 40 años de edad ⁽⁷⁾, siendo indudable que la mejoría en la supervivencia depende de otros factores diferentes a la terapia antibacteriana. Además, los Macrólidos disminuyen la actividad quimiotáctica del Neutrófilos, disminuye el número de citoquinas proinflamatorias, retarda la formación de biofilm por parte de la *Pseudomonas aeruginosa* e incrementa la susceptibilidad a la fagocitosis de la bacteria. Hecho este, que disminuye las exacerbaciones, hospitalizaciones e incrementa la sobrevida.

Los Macrólidos son una compleja familia de antibióticos, derivados de las especies *Streptomyces*, descubiertos a mediados del siglo pasado. Se caracterizan por la presencia de un anillo lactónico con al menos uno de sus azúcares aminorados, los cuales tienen un amplio efecto antibiótico frente a bacterias gram positivas aeróbicas, anaeróbicas, gram negativas, atípicos y *Mycobacterium avium*⁽⁸⁾. Desde los años 50, existían evidencias de las propiedades de estos en las enfermedades pulmonares crónicas, pero no fue hasta 1980, tras la evidencia de la mejoría de la supervivencia entre los afectados de panbronquiolititis difusa tratados con Eritromicina, cuándo se empezaron a estudiar las posibles propiedades inmunomoduladoras de los Macrólidos ⁽⁹⁾.

Los mecanismos por los cuales los Macrólidos mejoran la enfermedad pulmonar de la FQ, son variados y pueden implicar efectos directos sobre las bacterias o la supresión de la respuesta inflamatoria excesiva vista en el pulmón con FQ. Por otra parte, pueden reducir la capacidad de las *Pseudomonas* para producir biofilms. Así mismo, afectan a los Neutrófilos, mecanismo de fagocitosis, y la producción de citocinas proinflamatorias. También se cree que afectan al sistema de defensa del huésped, alteran el transporte de cloruro en el epitelio de la vía aérea, e inhiben los factores de virulencia producido por *Pseudomona aeruginosa*.

En la práctica, se recomienda el uso de Azitromicina para todos los pacientes con FQ mayores de seis años de edad que tienen evidencia clínica de la inflamación de las vías respiratorias por colonización con *Pseudomona*, o que tengan cualquier reducción en el Volumen Espiratorio Forzado en el 1 segundo (VEF1). Generalmente se prescribe el medicamento a 10 mg/kg/dosis en niños tres veces por semana por 6 semanas hasta 6 meses, y en adultos 250 mg para pacientes con peso inferior a 40 kg, y 500 mg para aquellos de más de 40 kg. Otros esquemas sugieren el uso de Azitromicina a 5mg/kg/día durante 1 mes. Un estudio realizado en adultos muestra que 250 mg diariamente es igualmente eficaz, la dosis diaria también podría utilizarse para aquellos pacientes que les resulta más fácil adherirse a un programa de tratamiento diario ⁽¹⁰⁾.

El efecto antiinflamatorio o inmunomodulador de los Macrólidos está determinado por su efecto sobre varios grupos celulares que incluyen Neutrófilos, Eosinófilos y la generación de varias citocinas.

Efecto sobre los Neutrófilos: Los Macrólidos modulan la actividad de los Neutrófilos y su función. Una teoría de por qué los medicamentos son eficaces en la reducción de actividad de los Neutrófilos es la alta concentración intracelular que logran; una vez dentro de la célula pueden directa o indirectamente alterar las funciones de Neutrófilos.

Las directrices publicadas por la Fundación de Fibrosis Quística recomiendan Azitromicina para pacientes infectados crónicamente con *Pseudomonas aeruginosa*, en lugar de seleccionar pacientes basados en los síntomas o VEF1. La Comisión optó por utilizar esto como el criterio de selección, porque el único gran estudio de Azitromicina en FQ exige la infección crónica de pseudomonas como un criterio de inclusión.

Actualmente, según consensos a nivel mundial, la Azitromicina se utiliza en exacerbaciones y colonizaciones respiratorias de pacientes con Fibrosis Quística encontrándose dentro de los protocolos de manejo en las diferentes unidades que tratan esta enfermedad en el país, ya que se ha demostrado que los Macrólidos mejoran la calidad de vida, disminuye el número de las exacerbaciones respiratorias, así como producen mejoría en la función pulmonar.

Bajo estas consideraciones, se diseñó el presente estudio, cuyo objetivo fue determinar el efecto inmunomodulador de la Azitromicina en pacientes con fibrosis quística durante una colonización bacteriana en la Unidad de Fibrosis Quística, Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, mediante la determinación de los cambios en la función pulmonar (clínicos y espirométricos), modificación de la flora bacteriana y el conteo de Eosinófilos y Neutrófilos, durante un período de 3 meses.

Definición de términos básicos

Capacidad Vital forzada (CVF): Volumen máximo exhalado con el máximo esfuerzo desde la posición de máxima inspiración o capacidad pulmonar total, hasta el final de la máxima espiración.

Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1): Volumen de gas espirado durante el primer segundo de la (CVF).

Relación Volumen Espiratorio Forzado en el 1er segundo/ Capacidad Vital Forzada (VEF1/CVF): Relaciona el volumen espiratorio forzado en el primer segundo con la capacidad vital forzada.

Flujo Espiratorio Forzado entre el 25%-75% (FEF25-75%): Flujo espiratorio medio forzado durante el intervalo del 25-75% de la CVF.

Metodología

El presente trabajo es de tipo observacional, descriptiva, prospectiva, de campo, no experimental. La población en estudio estuvo representada por 43 pacientes con diagnóstico de fibrosis quística, de la Unidad de Fibrosis Quística. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. Valencia. Estado Carabobo.

Por su parte, la muestra de tipo no probabilística deliberada se constituyó por 14 pacientes, con diagnóstico de fibrosis quística con colonización bacteriana durante el período de estudio, previo consentimiento informado (ver anexo 1), de estos pacientes dos fueron excluidos por no asistir a los controles al 1er y 3er mes.

Criterios de inclusión:

- a) Edad: mayores de 5 años para poder realizar la espirometría
- b) Diagnóstico confirmado de fibrosis quística mediante el test de sudor y pruebas genéticas.
- c) Colonización bacteriana demostrada por cultivo de esputo

Criterios de exclusión:

- a) No tolerancia del medicamento
- b) alteración de la función hepática
- c) Alergia a los Macrólidos.

A todos los pacientes que cumplían los criterios, se les realizó evaluación clínica y radiológica, recolección de esputo para detección bacteriológica y determinación del conteo celular al inicio del estudio, al mes y al tercer mes de tratamiento con Azitromicina, todos estos datos fueron registrados en un formato de recolección (ver anexo 2).

Determinación de evolución clínica y Radiológica: Para la recolección de datos necesarios para evolución clínica y Radiológica, se empleó el sistema

de puntuación de Shwachman- Kulczycki (ver anexo 3), la cual permitió evaluar actividad general, exploración física, estado nutricional y radiología.

Determinación de la Función Pulmonar: Para medir funcionalismo pulmonar, se realizó Espirometría tomando en cuenta el VEF1, Capacidad vital forzada (CVF), relación VEF1/CVF y Flujo espiratorio forzado 25-75% (FEF25%-75%) tanto porcentaje predictivo como basales.

Determinación del conteaje celular en esputo: En relación al conteaje del número de Neutrófilos y Eosinófilos se realizó mediante la toma de esputo en frasco estéril con expectoración espontánea en ayunas, para la realización del conteo celular se realizó mediante visualización por microscopio con tinción de Gram.

Detección bacteriológica: Se realizó mediante cultivo de esputo; la muestra se tomó en un envase estéril con expectoración espontánea en ayunas. El cultivo se realizó en medio de Agar sangre y Agar Mac Conkey.

Administración de Azitromicina: Con respecto a la dosificación del medicamento, los pacientes recibieron Azitromicina en suspensión a dosis 10mg/kilogramo de peso/ en dosis única interdiario, en escolares y los adolescentes y adultos recibieron tabletas de 500 mg, interdiario durante 3 meses.

Evaluación estadística

Se aplicaron técnicas de estadística descriptiva, mediante el software estadístico SPSS versión 15. Se calcularon y analizaron cada una de las variables determinándose frecuencias, porcentajes, media y desviación estándar. Para comparar el score clínico, los cambios espirométricos y el conteaje celular se determinó t de student. Para comparar los cambios en las proporciones de los gérmenes aislados se realizaron pruebas no paramétricas tipo binomial, estableciéndose nivel de significancia estadística mediante *p*-value; se tomó como valor significativo cuando *p*<0,05.

Resultados

La población de estudio estuvo representada por 43 pacientes que acuden a la unidad de Fibrosis Quística, de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera (Cuadro 1), con una muestra para el estudio de 12 pacientes.

Cuadro 1.

Pacientes que acuden a la Unidad de Fibrosis Quística. Distribución por Edad y Sexo. Unidad de Fibrosis Quística. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” Año 2010

Grupo Etario	Sexo					
	Masculino		Femenino		Total	
	Fa*	%	Fa*	%	Fa*	%
Lactantes	0	0	01	4,55	01	2,33
Pre- escolares	02	9,53	05	22,72	07	16,28
Escolares	10	47,62	07	31,82	17	39,53
Adolescentes	05	23,80	04	18,18	09	20,93
Adultos	04	19,05	05	22,73	09	20,93
Total	21	100	22	100	43	100

Frecuencia absoluta*

Fuente: Archivo de Historias clínicas de la Unidad Funcional de FQ Edo. Carabobo.

Se incluyeron un total de 12 pacientes que estuvieron distribuidos según se detalla en el cuadro 2.

Cuadro 2.

Distribución de los pacientes FQ sometidos a estudio según edad y sexo. Unidad de Fibrosis Quística. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” Año 2012

Grupo etario	Sexo					
	Femenino		Masculino		Total	
	Fa *	%	Fa *	%	Fa* %	%
Escolares	3	60	6	85,7	9	75
Adolescentes	1	20	1	14,3	2	16,67
Adultos	1	20	0	0	1	8,33
Total	5	41,7	7	58,3	12	100

Frecuencia absoluta*

Fuente: ficha de recolección de datos.

Se puede evidenciar que la mayoría de los pacientes incluidos en la muestra estuvo representada por el sexo masculino 58.3%, con predominio de escolares (75%) seguidos de los adolescentes.

Al realizar la determinación de la evolución clínica y radiológica mediante el score Shwachman- Kulczycki, se obtuvieron los siguientes resultados:

Cuadro 3.

Distribución de los pacientes según evolución clínica mediante el Sistema de puntuación de Shwachman- Kulczycki. Unidad de Fibrosis Quística. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” Año 2012

Score	Basal Media		1er mes Media		3 er mes Media		Basal - 1er mes <i>P</i>	Basal - 3er mes <i>p</i>
	(puntaje)	D.E	(puntaje)	D.E	(puntaje)	D.E		
Puntos	80,58	± 8,86	90	± 4,26	91,25	± 3,1	0,001	0,001

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Se puede observar que el puntaje promedio del score clínico al inicio del estudio se encontró en grado Bueno (71-85 puntos), apreciándose

posteriormente un incremento en el puntaje hasta alcanzar el grado excelente (86-100 puntos) al final del tratamiento, con mejoría clínica significativa al comparar los cambios entre el inicio y el primer mes y el inicio y el tercer mes de tratamiento con Azitromicina.

Al comparar los estudios espirométricos al inicio, al primer mes y al tercer mes de tratamiento se obtuvieron los siguientes resultados:

Cuadro 4.

Distribución de los pacientes según cambios espirométricos. Unidad de Fibrosis Quística. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” Año 2012

Valores Espirométricos	Basal (% del predictivo)		1er mes (% del predictivo)		3er mes (% del predictivo)		Basal - 1er mes	Basal - 3er mes
	Media	D.E	Media	D.E	Media	D.E	<i>P</i>	<i>p</i>
CVF*	75,75	± 19,25	65,91	± 18,69	82,58	± 17,02	0,161	0,206
VEF1†	74,25	± 17,46	74	± 22,64	75,33	± 22,19	0,97	0,824
VEF1/CVF‡	97,66	± 14,32	102,08	± 8,7	90	± 12,49	0,297	0,147
FEF25-75% ¶	68,08	± 25,59	81,5	± 37,16	73,58	± 45,31	0,245	0,734

*Capacidad Vital Forzada, †Volumen Espiratorio Forzado en 1er segundo, ‡ relación Volumen Espiratorio Forzado en 1er segundo/ Capacidad Vital Forzada, ¶ Flujo Espiratorio Forzado 25%-75%.

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Se observó que los valores de CVF, VEF1, VEF1/CVF y FEF25-75% incrementaron al 3er mes con respecto al basal sin embargo, este incremento no fue significativo.

Se realizó determinación del conteaje celular (población de Neutrófilos y Eosinófilos) en contenido de esputo, obteniéndose los siguientes resultados:

Cuadro 5.

Distribución del conteo celular en Gram de esputo. Unidad de Fibrosis Quística. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” Año 2012

Grupo Celular	Basal células x/c*		1er mes células x/c		3er mes células x/c		Basal - 1er mes	Basal - 3er mes
	Media	D.E	Media	D.E	Media	D.E	P	P
Neutrófilos	7,9	±9,54	2,66	±2,83	4	±7,47	0,008	0,373
Eosinófilos	0	0	0	0	0	0	0	0

*Células por campo

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Se evidencia un descenso al 1er mes de los Neutrófilos siendo estadísticamente significativo, sin embargo, al culminar el estudio se observa descenso aunque no significativo en comparación con el primer mes. No se evidenciaron Eosinófilos en ninguna de las tinciones.

Al realizar la determinación de la población bacteriana en esputo se observaron los siguientes hallazgos:

Cuadro 6.

Distribución de flora bacteriana aislada en cultivos de esputo. Unidad de Fibrosis Quística. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” Año 2012

Germen aislado	Tiempo de tratamiento						Basal/ 1er mes <i>p</i>	Basal/ 3er mes <i>p</i>
	Basal		1er mes		3er mes			
	fa	%	Fa	%	fa	%		
P. aeruginosa	5	33,33	3	30	4	50		
S. aureus	4	26,67	1	10	1	12,5		
S. pneumoniae	2	13,33	1	10	0	0		
K. pneumoniae	1	6,67	0	0	0	0		
K. oxitoca	1	6,67	0	0	0	0		
M. Catharralis	1	6,67	0	0	1	12,5		
S. agalactiae	1	6,67	2	20	1	12,5		
S. maltophilia	0	0	1	10	0	0		
S. pyogenes	0	0	2	20	0	0		
A.iwoffii	0	0	0	0	1	12,5		
Total *	15	100	10	100	8	100	0.003	0.001

*Total de cultivos positivos. N=12

Fuente: ficha de recolección de datos.

En relación al aislamiento de bacterias en cultivo de esputo se observó un descenso estadísticamente significativo en el total de aislamientos de gérmenes al mes y tercer mes de tratamiento (15/10/8), sin embargo, en todos los momentos del estudio fue la *Pseudomona* el germen mayormente aislado (5/3/4) y en quien en forma individual no se evidenció disminución significativa ni al mes ni al tercer mes de tratamiento con Azitromicina.

Discusión

Dentro del tratamiento de FQ se ha descrito la terapia antiinflamatoria, para la cual actualmente se usan Macrólidos los cuales disminuyen la adherencia bacteriana, inhibe la síntesis de proteína de *Pseudomona aeruginosa* y disminuye la secreción y producción de sus exo-productos, además de disminuir la viscoelasticidad de las secreciones respiratorias e incrementar el transporte mucociliar.

El grupo Cochrane, realizó una revisión sobre el uso de Macrólidos en FQ con los objetivos de probar las hipótesis de que los Macrólidos mejoran el estado clínico (Score Shwachman-Kulczyncki), en comparación con placebo u otro antibiótico y no tiene efectos adversos inaceptables, así como, evaluar el tipo óptimo, la dosis y la duración de la terapia con Macrólidos; el estudio más grande empleó una dosis 3 veces a la semana y se analizó en los puntos de tiempo de un mes y seis meses. Todos demostraron mejoría pequeña pero estadísticamente significativa en el score clínico ⁽¹¹⁾. Estos datos son comparables con el presente estudio, en el cual se muestra una mejoría significativa en el Score Shwachman- Kulczycki.

Del mismo modo, otros estudios han investigado el efecto de los Macrólidos sobre la función pulmonar como el de Saiman L, en el 2004 donde se realizó una revisión sobre el uso de Macrólidos en FQ encontrando 3 trabajos recientes de tipo aleatorio, controlado con placebo con un total de 286 pacientes. Se evidencio que en los 3 trabajos se usaron regímenes similares de Azitromicina observándose mejoría de la función pulmonar después de 6

meses de tratamiento. El cambio en VEF1 con mejoría entre 3,6% y 6,2%⁽¹²⁾. En el presente trabajo se observó incremento de los valores espirométricos evaluados, aunque, el ascenso no fue estadísticamente significativo, esto resultados diferentes a lo reportado en la literatura podrían deberse a diferentes factores como serían: 1) menor tiempo de tratamiento, ya que todos los estudios se han realizado en 6 o más meses, mientras que este se realizó solo en 3; 2) a que no haya habido una buena adherencia al tratamiento, factor que no se midió detalladamente en este estudio y podría influir en los resultados, entre otros.

Otro de los estudios que evalúan el efecto de la Azitromicina en la vía aérea del paciente con Fibrosis Quística, incluye la determinación del conteo de células inflamatorias. Con respecto a los resultados obtenidos en relación al conteo de Neutrófilos Wilmsa E, Touwa D y Heijerman, H. (2007) encontraron tras un período de 4 meses con Azitromicina una vez a la semana a altas concentraciones, disminución de las concentraciones de los Neutrófilos en esputo, aunque no significativo ⁽¹³⁾, resultados que concuerdan con los obtenidos en el presente estudio, ya que la disminución de los Neutrófilos fue estadísticamente significativa al mes del tratamiento, sin embargo, no estadísticamente significativa al tercer mes de estudio, esto podría atribuirse a la posible falta de adherencia al tratamiento. Tomándose en cuenta que al disminuir la concentración de este grupo celular en la vía aérea se disminuye la presencia de sus productos como elastasas, proteasas, citocinas y oxidantes, mejorando las características del moco, y se reduce el proceso inflamatorio con descenso significativo en el número de exacerbaciones respiratorias del paciente con Fibrosis Quística. Con respecto a la ausencia de Eosinófilos en esputo, este hallazgo suele ser común en el paciente con fibrosis quística ya que la estimulación celular es esencialmente neutrofílica.

Investigaciones previas realizadas por otros autores que guardan relación con los tópicos del presente estudio, han mostrado el efecto de la

Azitromicina en la reducción significativa de la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* tras el 1er mes de inicio de tratamiento con Azitromicina, así como se señala en el estudio de Saiman L, Chen Y, San Gabriel P y Knirsch⁽¹⁴⁾ donde se evidenció que los Macrólidos pueden disminuir la colonización de la vía aérea con *Pseudomonas aeruginosa*, en contraposición al presente estudio ya que se observó un descenso estadísticamente significativo en el total de gérmenes aislados, sin embargo, no se observó disminución de la colonización de *Pseudomona aeruginosa*.

Conclusiones

- La Azitromicina influye de manera significativa en el score clínico de los pacientes con Fibrosis quística tras 3 meses de tratamiento, lo que repercutiría en una mejoría significativa de los síntomas, atribuibles a su efecto antiinflamatorio o inmunomodulador (específicamente en la reducción de la tos y producción de esputo).
- La función pulmonar en el grupo estudiado mostró un incremento en los valores estándar pero no alcanzaron niveles significativos usándolo durante 3 meses de tratamiento.
- Los Macrólidos permitieron una reducción estadísticamente significativa en el conteo de Neutrófilos, al primer mes, pero no al culminar el estudio lo que evidencia su capacidad reguladora sobre este grupo celular demostrado en otros estudios sobre el efecto en la disminución de la migración y actividad quimiotáctica.
- Se apreció una reducción estadísticamente significativa en el total de gérmenes aislados en esputo al terminar el estudio, aunque no fue así cuando se evalúa en forma independiente a la *Pseudomona aeruginosa*, ya que presentó un descenso en el primer mes, y al culminar el tratamiento por el contrario, hubo un incremento.

Recomendaciones

- Realizar seguimiento del presente estudio durante 6 meses.
- Se debe contar siempre con reactivos en el laboratorio del hospital para la realización rutinaria de cultivos y estudios especiales de secreción (cultivos).
- Concientizar a los pacientes que la Azitromicina no solo tiene actividad antibacteriana, sino además, antiinflamatoria para garantizar que se cumpla el medicamento por el tiempo indicado.
- Realizar estudios que determinen concentración de mediadores proinflamatorios en esputo antes y después del tratamiento con Azitromicina.

Referencias Bibliográficas

1. **Sanchez I, Pérez A, Boza L, Lezama V, Reprtto G, Hodgson I y Ríos, G.** Consenso Nacional de fibrosis quística. Rev. Chil. Pediatr. 2001;7 (4).
2. **Villalon M.** Fibrosis Quística: Nuevos conocimientos. Revista médica broncopulmonar. Marzo 2006; 3: 61-66.
3. **Boat T.** Fibrosis quística. En Nelson tratado de pediatría. Editorial McGraw-hill. Edición 17. 2005; capítulo 416:1439-1452.
4. **Meza J y Parra J.** Fibrosis Quística. En Temas de Neumonología Pediátrica 2, enfermedades genéticas y malformativas de pulmón. Editorial Universidad de Carabobo. 2003: 55-65.
5. **Segar E, Fernández A, Rentería F.** Fibrosis Quística. Ediciones Journal. 2004.
6. **Seculi P.** Macrólidos en fibrosis quística. Investig Clinica. 2006; 21:41-42.
7. **Döring G, Elborn S, Johannesson M, Jonge H, Giese M, Smyth A and Heijerman H. for the Consensus Study Group.** Clinical trials in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2007;6: 85–99.
8. **Vega L, Sánchez I.** Macrólidos en Firosis Quística: pasado, presente y futuro. Rev. Chil. Ped. 2005; 76: 559-566.
9. **Girón R y Ancochea J.** Macrólidos no solo antibióticos. Arch Bronconeumol. 2008;44(5): 229-232.

10. [Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin Study Group.](#) Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. JAMA. 2010 May;303(17):1707-1715.
11. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2 [base de datos en internet]. **Southern KW, Barker PM and Solis-Moya A.** Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. Disponible en: <http://www.update-software.com./publications/Cochrane> Citado en Cochrane Library CD002203.
12. [Saiman L.](#) The use of macrolide antibiotics in patients with cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 2004 Nov;10(6):515-523.
13. **Wilms E, Touw D and Heijerman H.** Pharmacokinetics and sputum penetration of azithromycin during once weekly dosing in cystic fibrosis patients. J cyst fibros. 2008 jan;7(1):79-84.
14. **Saiman L, Chen Y, San Gabriel P and Knirsch, C.** Synergistic activities of Macrolide antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Alcaligenes xylosoxidans* Isolated from patients with Cystic fibrosis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Apr. 2002: 1105-1107.

Anexo 1

Consentimiento Informado

Yo, _____ CI: _____ representante legal del (la) niño (a) _____ de _____ años he sido informado (a) completamente y a mi entera satisfacción sobre los objetivos, riesgos y costos de la investigación titulada: **“Efecto de la Azitromicina en pacientes con Fibrosis Quística durante una colonización bacteriana. Unidad de Fibrosis Quística. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. Valencia, Estado Carabobo. Período junio – noviembre 2011”**.

Este estudio será realizado en los pacientes con fibrosis quística en el grupo etario mayor de 5 años, ya que amerita que el paciente tenga la capacidad de realizar estudios espirométricos, los pacientes tomarán Azitromicina (suspensión 200mg/5ml o tabletas 500mg) a 10 mg/kg/día interdiario por un período de 3 meses, así como se les tomará muestras de esputo para cultivo y conteo celular, la realización de espirometrías, valoración de la evolución clínica y respuesta al tratamiento al mes y a los 3 meses. Dicho medicamento está aprobado por la FDA para su uso en niños, describiéndose efectos adversos como erupciones cutáneas, dolor abdominal, diarrea, elevación de transaminasas hepáticas; por lo que la presencia de algunos de estos efectos ameritará la interrupción del medicamento. El presente estudio será realizado por la Dra. Ríos Ingrid, médico Pediatra, residente II nivel del postgrado de Neumonología Pediátrica.

Así mismo, acepto participar en el presente estudio quedando entendido que puedo retirarme del mismo en el momento que desee, sin que esto conlleve sobre mi persona o mi representado ninguna sanción disciplinaria o legal, estoy consciente de los efectos secundarios de la Azitromicina. No costearé ningún aspecto del presente trabajo, ni recibiré remuneración alguna.

Representante CI:

Testigo CI:

Anexo 2

Instrumento de recolección de datos

Nombre _____ edad: _____

Peso: _____ Dosis de Azitromicina _____ Fecha de inicio _____

	Basal	1er mes	3er mes
Score Clínico del paciente FQ			
Cultivo de esputo			
Contaje de células esputo	NO	NO	NO
	EO	EO	EO
Espirometría	CVF	CVF	CVF
	VEF1	VEF1	VEF1
	VEF1/CVF	VEF1/CVF	VEF1/CVF
	FEF25-75%	FEF25-75%	FEF25-75%

Anexo 3

Sistema de puntuación de Shwachman- Kulczycki

Grado	Puntos	Actividad general	Exploración física	Nutrición	Radiología
Excelente (86-100)	25	Normal, tolerancia al ejercicio normal. Desarrollo motor normal. Asistencia colegio normal	No tose. Pulso y respiración normal. No enfisema. Auscultación normal. No acropaquia.	Peso/Talla > p75. Masa y tono muscular normal. Grasa subcutánea normal. Buen apetito. Heces normales o casi. Maduración sexual normal	No enfisema. No aumento de la trama. No infiltrados ni atelectasias.
Bueno (71-85)	20	Ligera limitación a la actividad vigorosa. Cansancio al final del día o post ejercicio. Menor energía, rango bajo de desarrollo motor. Ocasional irritable o pasivo, aceptable escolarización	Tos débil ocasional. Carraspera. Pulso y respiración normal. Respiración ruidosa. Roncus o espiración alargada ocasional y localizada. Acropaquias +	Peso/talla > p10. Masa y tono muscular normal. Disminución del panículo adiposo. Retraso ligero de la maduración sexual. Apetito normal. Heces frecuentes y discretamente anormales.	Enfisema mínimo. Ligero aumento de trama broncovascular. No infiltrados ni atelectasias.
Leve (56-70)	15	Descansa en el día. Se cansa con el ejercicio. Regular asistencia al colegio. Modo inactivo o Discreto retraso motor. Pasivo o irritable	Tos crónica leve matutina, después del ejercicio o con llanto, ocasionalmente durante el día. No tos nocturna. Frecuencia respiración y pulso discreto	Peso/talla > p3. Peso menor que la talla. Masa muscular y tonos regulares. Pérdida del panículo adiposo. Maduración	Enfisema moderado. Aumento de diámetro AP. Radiolucencia, diafragmas aplanados. Aumento de la trama. Atelectasias localizada o en

			acelerado. Aumento del diámetro AP del tórax. Estertores gruesos localizados. Roncus o sibilancias. Acropaquias +/-++	retrasada. Anorexia. Deposiciones anormales no diarrea	parches. Infiltrados transitorios
Moderado (41-55)	10	Actividad física y tolerancia al ejercicio limitado. Disnea tras ejercicio. Moderado retraso motor. Irritable. Mala escolarización. Perezoso. Apático.	Tos crónica, repetitiva, productiva y rara vez paroxística. Pulso y respiración acelerada. Enfisema moderado a grave. Estertores roncus o sibilantes generalizados. Acropaquias +++/++	Peso/talla < p3. Peso menor que la talla. Masa muscular y tono regulares. Pérdida del panículo adiposo. Distensión abdominal. Fallo de maduración sexual sin brote puberal. Anorexia. Esteatorrea franca	Enfisema marcado con aumento del diámetro AP-radiolucencia, diafragmas aplanados. Silueta cardiaca pequeña. Áreas de atelectasias, ocasionalmente segmentaria o lobar. Infiltrados persistentes. Quistes localizados. Aumento de la trama
Grave (<40)	5	Limitación importante de la actividad. Disnea y ortopnea. Inactivo o confinado a cama o silla. Retraso motor grave. Apático o irritable. Nula escolarización	Tos severa paroxística y frecuente productiva, emetizante y hemoptoica. Tos nocturna. Taquipnea taquicardia. Tórax rígido, enfisema grave. Estertores finos generalizados, roncus y sibilancias. Espiración audible. Acropaquias +++/++++. Cianosis	Malnutrición, talla baja. Débil. Pérdida muscular y ausencia de panículo adiposo. Abdomen distendido y blando. Pérdida de peso. Esteatorrea. Prolapso rectal	Cambios extensos. Enfisema grave. Atelectasias e infiltrado general. Quistes generalizados. Bronquiectasias. Abscesos. Atelectasia lobar persistente