

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo

Fibrosis Quística (FQ)

Autor

Garcia Mantuano Stefanie Gisselle

Curso & Paralelo

4 "A"

Asignatura

Fisiopatología

Fecha

21- 11- 17

Manta- Manabí - Ecuador



INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) o también llamada mucoviscidosis es una enfermedad genética caracterizada por alteraciones pulmonares crónicas, insuficiencia pancreática exocrina y una elevada concentración de los electrolitos en el sudor. Es causada por la presencia de mutaciones en el gen CFTR, que codifica una proteína de 1.480 aminoácidos llamada proteína reguladora de la conductancia transmembranal (CFTR), localizado en el cromosoma 7. Se hereda con carácter autosómico recesivo, y expresa gran heterogeneidad clínica y genética. (Hernández, 2017)

Este gen se identificó en 1989 e incluye 27 exones¹. Se han descubierto más de 1.300 mutaciones del gen que pueden causar fibrosis quística, ciertas mutaciones afectan a la función de toda la proteína, y otras sólo a la función del canal de cloro, total o parcialmente. El CFTR se encuentra en gran parte de los epitelios, lo que explica que la FQ sea una enfermedad multisistémica, con compromiso variable principalmente de vías aéreas y parénquima pulmonar, conductos pancreáticos, intestino, canalículos excretores de las glándulas sudoríparas, conductos biliares y conductos deferentes. (Colodro, 2002)

La FQ está caracterizada por disfunción de las glándulas de secreción exocrina, estas glándulas por lo general producen secreciones líquidas como el moco, la saliva las lágrimas, el sudor y los jugos gástricos. Al encontrarse estos fluidos en constante producción y no poder excretarse se producen taponamiento de los conductos o vías que le dan paso, como se presentan con mayor frecuencia en los pulmones e intestino causan problemas en la respiración y digestión. El diagnóstico de FQ se puede establecer en el primer año de vida a un 70% de los casos, principalmente por infecciones respiratorias agudas y persistentes o por malnutrición.

¹ **Exones:** Los exones de un gen son las secuencias del ADN que van a dar el ARN mensajero que será traducido a aminoácidos que darán la proteína que codifica ese gen (son las secuencias que se expresarán).

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) or also called mucoviscidosis is a genetic disease characterized by chronic pulmonary alterations, exocrine pancreatic insufficiency and a high concentration of electrolytes in sweat. It is caused by the presence of mutations in the CFTR gene, which encodes a protein of 1480 amino acids called transmembrane conductance regulatory protein (CFTR), located on chromosome 7. It is inherited as an autosomal recessive, and expresses great clinical and genetic heterogeneity. (Hernández, 2017)

This gene was identified in 1989 and includes 27 exons (protein coding regions). More than 1,300 mutations of the gene that can cause cystic fibrosis have been discovered, certain mutations affect the function of the entire protein, and others only to the function of the chlorine channel, totally or partially. CFTR is found in most of the epithelia, which explains that CF is a multisystem disease, with variable compromise mainly of airways and lung parenchyma, pancreatic ducts, intestine, excretory canaliculi of the sweat glands, bile ducts and vas deferens . (Colodro, 2002)

CF is characterized by dysfunction of the exocrine secretion glands, these glands usually produce liquid secretions such as mucus, saliva, tears, sweat and gastric juices. When these fluids are found in constant production and can not be excreted, clogging of the ducts or pathways that cause them to pass, as they occur more frequently in the lungs and intestine, cause problems in respiration and digestion. The diagnosis of CF can be established in the first year of life in 70% of cases, mainly due to acute and persistent respiratory infections or malnutrition.

DESARROLLO

Nuestro cuerpo está conformado por millones de células. La mayoría de las células tienen un juego completo de genes. Los genes operan como un conjunto de instrucciones que intervienen en el crecimiento y el funcionamiento de nuestro cuerpo. Además, son los responsables de muchos de nuestros rasgos, como el color de nuestros ojos, nuestro tipo de sangre o nuestro color de piel.

El hecho de que nuestros cromosomas estén formados por genes, hace que heredemos dos copias de la mayoría de los mismos, una copia de cada progenitor. Los cromosomas y los genes se componen, a su vez, de una molécula química llamada ADN. En algunas ocasiones, hay un cambio (mutación) en una de las copias de un gen y este deja de funcionar adecuadamente. Si solamente ocurre en un gen recesivo y la persona tiene otra copia normal, no causará ninguna enfermedad genética, será un portador. Sin embargo, ser portadores involucra que el gen va a ser heredado a las futuras generaciones. (EuroGentest, 2008)

Muchas de las enfermedades tienen un origen estrechamente relacionada con alteraciones genéticas, lo cual es relevante conocerlo para su diagnóstico, evolución y tratamiento farmacológico. Una de tantas enfermedades de esta variedad es la fibrosis quística (FQ), enfermedad hereditaria que afecta principalmente a las glándulas productoras de moco y sudor. En estado normal la superficie pulmonar está recubierta de moco originado de las células caliciformes y de las glándulas de su lámina propia. La mucosa produce alrededor de medio litro de líquido en 24 h, y constituye uno de los principales mecanismos de protección de las vías aéreas. Esta condición (FQ) permite que el moco se vuelva espeso y pegajoso en los pulmones, a medida que el moco se acumula, puede bloquear las vías respiratorias y crear un ambiente oportuno al crecimiento de bacterias, empeorando la situación.

Epidemiología

La Fibrosis quística es considerada uno de los trastornos genéticos (hereditarios, heredados) más comunes en la raza blanca, ocurre en uno de cada 3.200 niños nacidos vivos. En la población de raza negra es muy poco común, aproximadamente 1 de cada

15000 personas tienen la enfermedad; en los asiáticos y en la mayoría de las tribus indoamericanas es aún menos frecuente. Se nota con más asiduidad² en la población de origen caucásico³ y los latinos tanto hombres como mujeres. (Cunningham, 2003)

En Ecuador según datos del MSP la incidencia de FQ es de 1 de cada 1.252 niños. El promedio de sobrevida actual en Latinoamérica es variable, pero está dentro de la segunda década de la vida y no alcanza más allá de los 15 años. En nuestro país, el promedio de vida es de 9 años, lo que contrasta con lo observado en pacientes de países desarrollados de Norteamérica y Europa, en los que se cuenta con programas de manejo de la enfermedad, lo que ha permitido alcanzar promedios de vida entre los 38 años, integrándose a una vida relativamente normal y económicamente productiva. (MSP, 2013)

Genética

A partir de la identificación del gen, se ha logrado un rápido conocimiento del mismo. La enfermedad se produce por una mutación en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR), ubicado en el brazo largo del cromosoma 7. A la fecha se han encontrado más de 1.300 mutaciones que la determinan, siendo la más común la llamada DF508 (la frecuencia de esta mutación varía mucho según el grupo étnico y la localización geográfica). El defecto de la proteína provoca un trastorno del transporte de cloro y sodio por las células de los epitelios, generándose un gran espesamiento de las secreciones, que determina daños en los epitelios secretores. La expresión fenotípica de la enfermedad varía ampliamente, dependiendo de la mutación o mutaciones presentes. Más de 1200 distintos cambios en las secuencias de la CFTR han sido asociados con enfermedad clínica. La gravedad de la enfermedad parece variar en función de la mutación genética específica. (Salud, 2007)

Se describen 6 clases de mutaciones del CFTR:

1. Defectos en la síntesis del CFTR.

² **Asiduidad:** que ocurre con mayor frecuencia.

³ **Caucásico:** Que comprende a las personas originarias de Europa que tienen determinados rasgos físicos, entre los que destaca el color pálido de su piel.

2. Defectos en el procesamiento.
3. Defectos en la regulación.
4. Defectos en la conducción.
5. Defecto parcial en la producción o en el procesamiento.
6. Defectos en la regulación de otros canales.

Como el defecto se hereda en forma autosómica recesiva requiere que ambos padres sean portadores del gen defectuoso y la probabilidad de tener un hijo es de un 25% con cada embarazo. (Melo, 2015)

Consecuencias clínicas moleculares de las mutaciones de la CFTR en las vías aéreas.

Del correcto funcionamiento del canal del cloro depende el equilibrio de iones y agua entre el lumen de la vía aérea y el intersticio. La hidratación del moco luminal depende del equilibrio entre las fuerzas que desplazan sodio (y por ende agua) desde el lumen⁴ hacia el intersticio (bomba Na/K en la membrana basal) y el cloro que entra a la célula por transporte activo desde el intersticio junto con Na y K y que "escapa" hacia el lumen a través del canal del cloro que se abre por mediación del cAMP en la superficie luminal de la célula. Este escape del cloro arrastra sodio por diferencia de carga eléctrica, el que mantiene la hidratación del lumen. (Colodro, Fibrosis Quística, 2002)

A nivel de vías respiratorias altas y bajas, la alteración en el canal del cloro (Cl⁺) condiciona la disminución en la secreción de Cl⁺ del espacio intracelular a la luz bronquial y un aumento de la reabsorción de sodio y, como consecuencia, una disminución de agua a nivel de luz bronquial con la secundaria desecación de las secreciones. (Salud, 2007)

Fisiopatología

La disfunción del canal de cloro en el epitelio respiratorio determina una alteración en las secreciones bronquiales, con aumento de su viscosidad y alteración de la depuración mucociliar. Esta secreción es especialmente susceptible a la colonización con bacterias, principalmente *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas*

⁴ **Lumen:** Es el espacio interior de una estructura tubular.

aeruginosa. La infección bacteriana endobronquial se hace crónica, especialmente por *S aureus* y *P aeruginosa*, generando una respuesta inflamatoria persistente y muy intensa, con llegada de gran cantidad de neutrófilos, los que contribuyen al daño de bronquios y parénquima liberando sus enzimas proteolíticas (elastasa) y factores oxidantes. La acumulación de ADN de los neutrófilos y las bacterias en el lumen le dan la gran viscosidad a las secreciones, las que se transforman en un verdadero "pegamento". (Colodro, Fibrosis Quística, 2002)

La acumulación de ADN de los neutrófilos y las bacterias en el lumen le dan la gran viscosidad a las secreciones, las que se transforman en un verdadero "pegamento" que induce un proceso inflamatorio persistente y no controlado; se desencadena un círculo vicioso que conduce a la tríada característica de la enfermedad: obstrucción bronquial-inflamación-infección, que librada a su evolución natural conduce a daño pulmonar irreversible, con bronquiectasias, insuficiencia respiratoria y muerte. (Castaños, 2006)

Hallazgos clínicos

Enfermedad respiratoria

Es la responsable de la mayor proporción de morbilidad y mortalidad en FQ y, junto con la malabsorción, la forma de presentación clínica más frecuente. La padecen más del 95% de los pacientes, aunque los grados de afectación son variables, incluso entre hermanos. En los niños pequeños es habitual la tos seca y recurrente, y en el examen físico suele hallarse taquipnea persistente, aumento leve del diámetro antero-posterior del tórax por atrapamiento de aire, disminución de la expansión torácica, persistencia de retracción intercostal y obstrucción bronquial.

Los niños más grandes pueden presentarse con obstrucción bronquial, pero la tos es el síntoma más frecuente, con secreciones que varían de mucosas a purulentas, de acuerdo al grado de compromiso infeccioso. La tos se acompaña de grados variables de deformidad torácica, con aumento del diámetro anteroposterior. La auscultación del tórax es variable, en general sin ruidos agregados en los períodos intercríticos y con rales⁵ en

⁵ **Rales:** Ruidos que se generan cuando está afectado el parénquima pulmonar.

las exacerbaciones⁶ o en niños con afectación grave. En la enfermedad avanzada pueden demostrarse bronquiectasias con broncorrea, con hemoptisis o sin ella, uñas en vidrio de reloj y dedos en palillo de tambor (hipocratismo digital). La cianosis es un signo tardío. (Castaños, 2006)

Diagnostico

Es importante reconocer y detectar precozmente esta patología para iniciar a tiempo un tratamiento adecuado, poder ofrecer asesoría genética al paciente y a su familia para asegurar el acceso a servicios especializados.

Para realizar el diagnóstico de FQ se necesitan dos criterios: (Melo, 2015)

Características fenotípicas:

- Cuadro clínico compatible
- Historia familiar
- Tamizaje⁷ neonatal positivo (tripsina inmunoreactiva)
- Ausencia bilateral de conductos deferentes

Disfunción del CFTR

- Test de sudor positivo (en 2 ocasiones)
- Estudio genético positivo (2 mutaciones del CFTR)
- Prueba del potencial nasal diferencial positivo (DPNT)

Test de sudor:

Es el estándar de oro para establecer el diagnóstico de FQ. Esto se debe a que las alteraciones en el transporte iónico incluyen una conductancia reducida del cloro trans-epitelial y un incremento en la tasa basal de absorción de sodio. Este examen debe ser solicitado frente a la sospecha clínica y después del primer mes de vida del paciente, los

⁶ **Exacerbación:** Es el aumento transitorio de la gravedad de un síntoma o de una enfermedad.

⁷ **Tamizaje:** Serie pruebas que permiten detectar Enfermedades Metabólicas.

criterios para derivar pacientes para la realización del test de sudor son los siguientes:
(MSP, 2013)

- Neumonía de repetición (dos o más episodios)
- Síndrome Bronquial Obstructivo refractario al tratamiento o persistente
- Tos crónica de causa no precisada
- Diarrea crónica, esteatorrea⁸
- Desnutrición crónica
- Deshidratación hiponatrémica, hipoclorémica con alcalosis metabólica
- Edema e hipoproteinemia en el lactante
- Íleo meconial⁹
- Prolapso rectal
- Ictericia neonatal prolongada
- Obstrucción intestinal distal
- Hepatomegalia y/o enfermedad hepática inexplicadas
- Hermano con diagnóstico de FQ
- Hermano fallecido por causa respiratoria
- Imágenes radiológicas persistentes o retículo-nodulares persistentes o crónicas
- Bronquiectasias
- Hipocratismo¹⁰ digital
- Pólipos nasales¹¹

Estudio genético:

Se reconoce la utilidad del estudio genético en FQ para la asesoría genética como único método capaz de establecer si otros miembros de la familia son portadores; esto es particularmente relevante dado el patrón de herencia autosómica recesivo. Lo cual

⁸ **Esteatorrea:** es un tipo de diarrea, caracterizada por la presencia de secreciones lipídicas en las heces fecales.

⁹ **Meconio:** Primer excremento de los recién nacidos, que es de color verdoso y consistencia viscosa y está compuesto de moco, bilis y restos de la capa superficial de la piel.

¹⁰ **Hipocratismo:** dedos en palillos de tambor

¹¹ **Pólipos:** Crecimiento de tejido anormal en una membrana mucosa

implica que una pareja que ha tenido un hijo con esta patología tiene un 25% de probabilidades en cada embarazo de tener otro hijo con la misma patología. (MSP, 2013)

Diferencia del potencial nasal trans-epitelial (DPNT):

El epitelio ciliado respiratorio regula la composición de los fluidos en la superficie de las vías respiratorias mediante el transporte activo de iones de sodio y cloro. Este transporte iónico genera una diferencia de potencial trans-epitelial, que puede medirse in vivo en la mucosa nasal (DPNT), y que se expresa en mV, y depende de la concentración de los diferentes iones, y es negativa en relación a la submucosa del epitelio respiratorio, el cual es isoeléctrico¹² al igual que el tejido celular subcutáneo. En el paciente con FQ, a consecuencia del incremento en la reabsorción de sodio, la membrana trans-epitelial es más electronegativa; en consecuencia, la DPNT es más elevada, aproximadamente el doble con relación a una persona sin FQ. (MSP, 2013)

El diagnóstico de la FQ antes del nacimiento.

Algunos problemas genéticos pueden detectarse antes del nacimiento, como es el caso de la Fibrosis Quística. Esto puede lograrse mediante amniocentesis¹³ o muestreo de las vellosidades coriónicas (CVS, por sus siglas en inglés). En la amniocentesis, se analiza una pequeña cantidad del líquido que rodea al feto. En el CVS, se analiza una pequeña pieza de la placenta. Se estudian los cromosomas de las células obtenidas por amniocentesis o CVS. Por lo tanto, puede estudiarse el gen de la FQ para determinar las alteraciones conocidas. Además, puede diagnosticarse la FQ analizando las proteínas en el líquido amniótico. Esta prueba no es un 100 por ciento exacta. Las parejas que no quieren tener un hijo con FQ pueden considerar la fertilización artificial in vitro. El embrión puede someterse a las pruebas antes de su implantación en la madre. (Cunningham, 2003)

¹² **Isoeléctrico:** Se define como el pH en el cual el número de cargas positivas se iguala al número de cargas negativas.

¹³ **Amniocentesis:** Es una prueba prenatal común en la cual se extrae una pequeña muestra del líquido amniótico que rodea al feto para analizarla.

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad respiratoria se establece básicamente en prevenir o controlar la progresión de la enfermedad para impedir o disminuir el daño pulmonar irreversible. Para esto se cuenta con las siguientes estrategias:

- Medidas de prevención.
- Fisioterapia respiratoria.
- Tratamiento antibiótico.
- Tratamiento para el aclaramiento mucociliar.

Prevención

La prevención se basa fundamentalmente en el asesoramiento genético a pacientes con FQ, sus parejas y familiares de primer grado. Este es un proceso de comunicación sobre la enfermedad y su riesgo de recurrencia en futuros embarazos, así como también de las diversas opciones reproductivas posibles. Su objetivo es aportar elementos de juicio para la toma de decisiones en un ámbito de conocimiento adecuado, en base a las necesidades de los pacientes y sus familias, contribuyendo a la prevención de la enfermedad genética. Por lo tanto, se debe aportar información sobre la naturaleza genética de la enfermedad en cuanto a su forma de transmisión hereditaria con conceptos claros y fáciles de entender, con material didáctico y gráfico, explicando el riesgo de repetición en futuros embarazos. (DEMEQUI, 2014)

CONCLUSIÓN

- La fibrosis quística es una de las enfermedades genéticas pulmonares con mayor letalidad en la población de raza blanca, es de carácter autosómico recesivo y afecta a varios aparatos entre los más destacados están: aparato respiratorio, aparato digestivo.
- Su causa es la presencia de mutaciones en el gen CFTR que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembranal, provocando un trastorno del transporte de cloro y sodio por las células de los epitelios, produciendo en el caso del aparato respiratorio secreción de mucosidad pegajosa causando obstrucción en las vías respiratorias.
- Para tener FQ, la persona debe recibir una copia del gen de la FQ de cada progenitor. Esto significa que cada progenitor debe ser un “portador” del gen.
- Sus manifestaciones clínicas pueden ser muy variables y confundirse con otras patologías, por ende, los métodos de diagnósticos tienen gran importancia, entre ellos tenemos a los antecedentes familiares, pruebas genéticas que permiten conocer la existencia del gen mutado, test de sudor etc.
- Al ser una enfermedad genética, el método de prevención mas eficaz es el asesoramiento genético de los pacientes portadores para evitar la concepción de niños con ambos genes alterados.

BIBLIOGRAFIA

Castaños, C. (2006). *Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes*.

Colodro, D. O. (2002). Fibrosis Quística. Vol. 13 N°2.

Colodro, D. O. (2002). Fibrosis Quística. *Revista Clínica Las Condes*, Vol. 13 N°2.

Cunningham, D. J. (2003). *Una introducción a la fibrosis quística*. Texas: Axcán pharma.

DEMEQUI, U. D. (2014). *GUIA CLÍNICA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO FIBROSIS QUÍSTICA NIÑOS*. Uruguay .

EuroGentest. (2008). *Herencia Recesiva*. Madrid: EuroGentest.

Hernández, E. E. (Junio de 2017). Caracterización clínica y genética de la fibrosis quística en la provincia de Holguín. *Revista Cubana de Pediatría*, vol.89 no.2 versión On-line ISSN 1561-3119.

Melo, J. (2015). FIBROSIS QUÍSTICA EN EL ADULTO. *Revista Medica Clínica las Condes*, Vol. 26. Núm. 3.

MSP, M. d. (2013). *Guía de Práctica Clínica (GPC) y Manual de Procedimientos de Fibrosis quística*.
Obtenido de <http://salud.gob.ec>

Salud, m. d. (2007). *Guía clínica de fibrosis quística*. Santiago.