

Ensayo

Materia: Biología Molecular

Grado: 8°

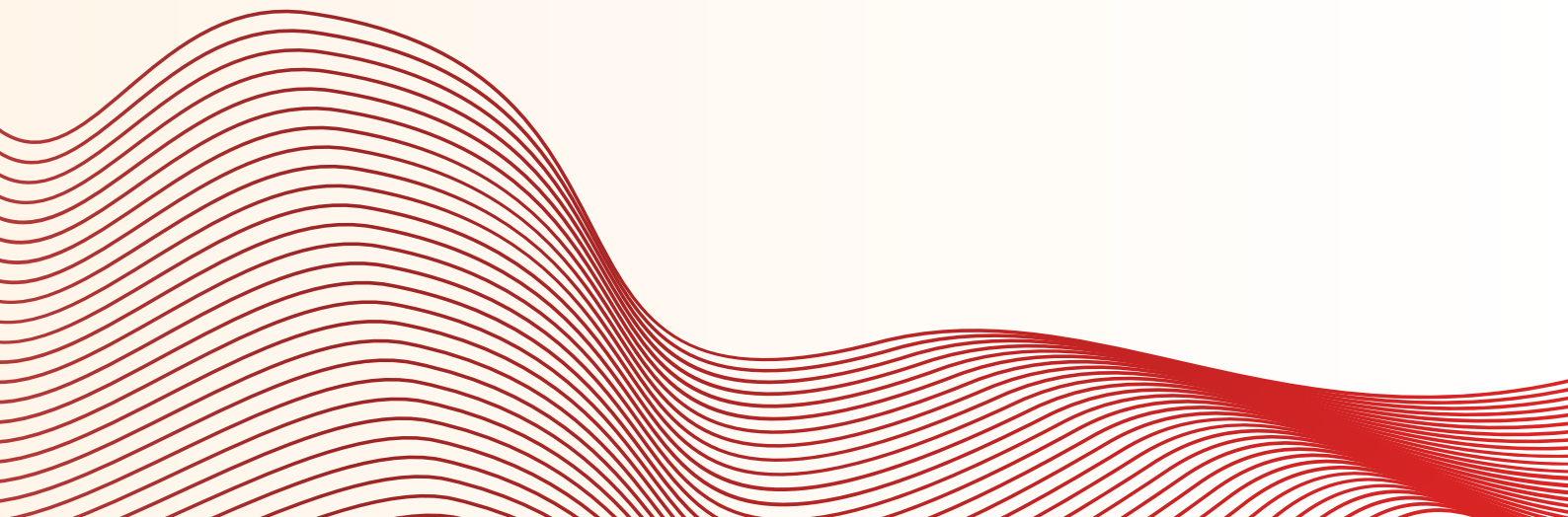
Grupo: "A"

**Nombre del Alumno:
Fátima del Rocío Salazar Gómez**

**Nombre del docente: Dr. Carlos Omar
Pineda Gutiérrez**

ÍNDICE

Introducción	1
Definición	2
Epidemiología	3
Base genética	3
Clínica	4-6
Diagnóstico	6
Tratamiento	7-10
Bibliografía	11



Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética crónica que afecta principalmente a los pulmones y al sistema digestivo.

Se caracteriza por la producción de un moco espeso y pegajoso que obstruye los conductos respiratorios y digestivos, causando infecciones recurrentes y problemas en la absorción de nutrientes.

A pesar de ser una enfermedad grave, los avances en la investigación y el tratamiento han mejorado significativamente la calidad y esperanza de vida de quienes la padecen pero esto únicamente se ha dado en países de primer mundo, sin embargo, en México es una de las patologías que cursan con una esperanza de vida de muy poco tiempo.

La Fibrosis Quística es una enfermedad hereditaria, con un modelo de herencia autosómica recesiva, multisitemica con evolución crónica, progresiva, incurable y mortal. Afecta principalmente a la raza caucásica, en la población Europea se estima que la incidencia es de 1: 2,000 nacidos vivos, en México se ha demostrado alta heterogeneidad genética, probablemente relacionada a una composición étnica compleja con genes amerindios caucásicos y negros, así como un patrón genotípico predominante y la identificación de nuevas mutaciones del gen CFTR.

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por un amplio espectro, presentes desde los primeros meses de vida con evolución progresiva, causando enfermedad digestiva, hepatobiliar, respiratoria recurrente, afectación nutricional e infertilidad en etapa avanzada de la vida.

Debido a la complejidad de la Fibrosis Quística en relación a su afectación multisitemica y progresiva se requieren estrategias para una detección oportuna y diagnóstico temprano, en busca de poder disminuir las complicaciones y secuelas, con la finalidad de poder la calidad de vida de respecto a la esperanza de vida que tienen los pacientes.

En este trabajo se hablara a fondo sobre la patología de Fibrosis Quística, con la finalidad de poder ampliar el conocimiento respecto a esta enfermedad, teniendo en cuenta que en México la esperanza de vida es menor a la de países subdesarrollados.

FIBROSIS QUÍSTICA

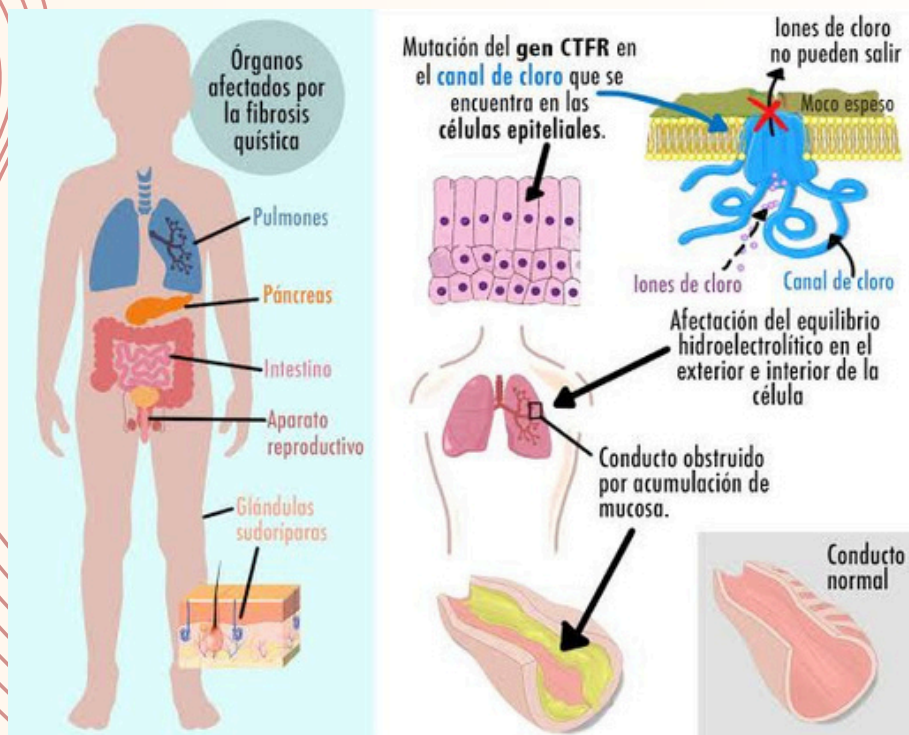
Definición

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad hereditaria, con un modelo de herencia autosómica recesiva, multisistémica con evolución crónica, progresiva, incurable y mortal. Este trastorno hereditario está caracterizado por la congestión pulmonar, así como la infección y mala absorción de nutrientes por parte del páncreas.

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad causada por la mutación de un gen que codifica el canal clorhídrico transmembrana denominado regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), que regula el transporte de aniones y aclaramiento mucociliar en las vías aéreas.

El fallo funcional en el CFTR resulta en la retención de moco e infección crónica y, subsiguientemente, en la inflamación de las vías aéreas. Este efecto resulta seriamente perjudicial para los pulmones.

Esta obstrucción prepara el escenario para la inflamación, la infección secundaria y la eventual destrucción del tejido que lleva finalmente a la producción de bronquiectasias que son características de la FQ y las infecciones que son la causa final de muerte de estos pacientes.



Epidemiología

- Afecta principalmente a la raza caucásica
- Incidencia 1: 2,000 nacidos vivos
- Promedio de supervivencia de 30 años, esperándose que incremente a 50 años en países subdesarrollados
- 90% de mortalidad asociada infección pulmonar crónica

Base Genética

Causada por una mutación en el gen CFTR (Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística), ubicado en el cromosoma 7q31.2. La mutación más frecuente se debe a la pérdida del a.a. Fenilalanina en el codón 508 (70%).

El gen CFTR, es una proteína que funciona como un canal que actúa principalmente como un transportador de cloro. Expresándose en la membrana apical de los epitelios secretores (pulmón, páncreas, intestino, glándulas sudoríparas, conductos biliares y conductos deferentes).

La alteración de este canal determina un aumento del cloro en el intracelular y de una absorción marcada del sodio intraluminal, el que arrastra agua. Lo anterior produce un espesamiento de las secreciones de los epitelios comprometidos, con mal funcionamiento de los cilios y daño en los órganos afectados.

Se describen 6 clases de mutaciones del CFTR:

- 1- Defectos en la síntesis del CFTR.
- 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.

Clínica

La Fibrosis Quística afecta a varios sistemas corporales, y la morbi-mortalidad está causada principalmente por bronquiectasias, pequeñas obstrucciones de las vías aéreas y discapacidad respiratoria progresiva. Además, es frecuente la aparición de problemas en otros órganos como el páncreas (malabsorción), hígado (cirrosis hepática), glándulas sudoríparas (golpe de calor) y otras complicaciones, como infertilidad.

Presentación típica respecto a la edad.

<6m:

- Taquipnea
- Sibilancias
- Incremento del trabajo respiratorio
- Sobre distensión del tórax
- Atelectasias
- Tos intermitente

Lactantes:

- Enf. sinupulmonar crónica
- Sx de mala absorción por insuficiencia pancreática
- Desnutrición secundaria

Alta presunción

Gastrointestinales

- Íleo meconial
- Insuficiencia pancreática exócrina

Sinupulmonares

- Infección respiratoria recurrente asociada a cepas de pseudomona aeruginosa
- Bronquiectasias con predominio en lóbulos superiores
- Poliposis nasal
- Ausencia congénita de conductos eferentes

Baja sospecha

Gastrointestinales

- Falla para crecer
- Hipoproteinemia
- Sx de obstrucción intestinal distal
- Prolapso rectal
- Cirrosis biliar
- Bronquiectasias

Sinupulmonares

- Infección recurrente por *Staphylococcus aureus*
- Tos crónica
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica
- Evidencia radiológica de atelectasias, bronquiectasias

La mutación del CFTR provoca un trastorno en el transporte de sodio, cloro, bicarbonato que favorece secreciones espesas en el pulmón, intestino, páncreas, hígado y aparato reproductor que conducen a su daño. Se han descrito más de 2000 mutaciones y por lo anterior su expresión fenotípica es variable dependiendo de la o las mutaciones presentes.

La Fibrosis Quística típica o clásica: La mayoría de estos pacientes tienen compromiso de múltiples sistemas (pulmonar, sinusal, pancreático, aparato reproductivo, etc.) y tiene test de sudor positivo.

La Fibrosis Quística no clásica: Se da más frecuentemente en pacientes adultos, que podrían tener test de sudor normal o indeterminado, enfermedad pulmonar leve y con poco compromiso gastrointestinal. Tienen una alta frecuencia de mutaciones CFTR inusuales.

En la FQ la mayor viscosidad de las secreciones disminuye el aclaramiento mucociliar y predispone a infección bacteriana generando una respuesta inflamatoria que lleva a obstrucción bronquial de vía aérea, bronquiectasias y falla respiratoria.

El grado de compromiso respiratorio depende en parte del genotipo y de factores medioambientales.

Los síntomas respiratorios generalmente aparecen en la infancia pero pueden aparecer en la 2ª o 3ª década de la vida y en más del 40% de los casos son la sospecha diagnóstica.

La tos crónica y la expectoración son las manifestaciones principales. Está generalmente aumentada con el tiempo y a medida que progresa el daño pulmonar se vuelve purulenta. Puede aparecer disnea y el paciente presenta exacerbaciones que van aumentando en frecuencia. Los pacientes diagnosticados en la edad adulta pueden tener síntomas más leves y una función respiratoria normal.

Es importante considerar el amplio espectro clínico de la Fibrosis Quística, tomando en cuenta la edad de inicio de síntomas, cuadros atípicos, sospechar en el niño con evolución recurrente y tórpida de enfermedad respiratoria y gastrointestinal, Fibrosis Quística al descartar enfermedades más frecuentes. Las complicaciones de la enfermedad son dos veces más frecuentes previo al diagnóstico de Fibrosis Quística.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la presencia de una característica fenotípica compatible con FQ más una prueba de laboratorio que refleje disfunción del CFTR.

Características fenotípicas:

Cuadro clínico compatible
Historia familiar
Tamizaje neonatal positivo
Ausencia bilateral de conductos eferentes

Disfunción del CFTR

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

El test de sudor es el examen fundamental de comprobación diagnóstica. La técnica estándar y confirmatoria es la de Gibson y Cooke, que consiste en recolección del sudor inducida por Iontoforesis con pilocarpina, midiendo el cloro con cloridómetro digital.

Estudio genético

Si existe duda diagnóstica puede ser un examen confirmatorio si se encuentra mutación en los 2 alelos. La mayoría de los expertos sugiere además hacerlo en todos los casos de FQ confirmada ya que tiene implicancias pronósticas y de tratamiento.

Los paneles de estudio genético convencionales detectan 36 mutaciones más frecuentes según el Cystic Fibrosis Consortium.

Es importante considerar el amplio espectro clínico de la Fibrosis Quística, tomando en cuenta la edad de inicio de síntomas, cuadros atípicos, sospechar en el niño con evolución recurrente y tórpida de enfermedad respiratoria y gastrointestinal, Fibrosis Quística al descartar enfermedades más frecuentes. Las complicaciones de la enfermedad son dos veces más frecuentes previo al diagnóstico de Fibrosis Quística.

Diagnóstico

- **Tamiz neonatal**

Encontrando valores altos de tripsinógeno inmunorreactivo en sangre. En caso de ser positivo se requiere realizar una segunda determinación a las dos semanas del resultado inicial o estudio molecular, si estas pruebas resultan positivas la sensibilidad se reporta entre el 90-95% a favor de Fibrosis Quística.

- **Cuantificación de cloro en sudor por el método Gibson-Cooke/Iontoforesis**

La muestra adecuada es de 75-100 mg de sudor por el método Gibson-Cooke, para su evaluación considerar los siguientes valores:

1. Determinación de cloro <40 mmol/L de cloro descarta el diagnóstico.
2. Resultado de 40-60 mmol/L de cloro es dudoso.
3. Resultados **>60 mmol/L en dos determinaciones distintas confirman el diagnóstico.**

Tratamiento

Tamiz neonatal negativo, debe de seguir control del niño sano en su Unidad de Medicina Familiar.

Tamiz neonatal positivo, repetir en 2 semanas, si vuelve a dar positivo: Envío a centro de referencia y prueba de sudor en cloro en 2 determinaciones distintas, si:

- >60 mmol/L: Diagnóstico de Fibrosis Quística se debe dar seguimiento a un centro de referencia, en donde se tratarán las patologías subyacentes a la Fibrosis Quística, ya que no existe un tratamiento específico para tratar dicha enfermedad, únicamente se puede mejorar la calidad de vida antes de cumplir la esperanza de vida de estos pacientes.

El tratamiento antibiótico de una exacerbación en FQ debe estar dirigido al patógeno aislado en el último cultivo realizado considerando su sensibilidad. Si no hay disponible un cultivo reciente, la cobertura antibiótica deberá incluir tratamiento para *Staphylococcus* y *Pseudomonas species*.

La mayoría de los médicos eligen una cefalosporina de tercera generación con efecto antipseudomónico o un carbapenémico más un aminoglicósido. El tratamiento debe ser por al menos 2 a 3 semanas en dosis altas.

La *Pseudomona aeruginosa* es uno de los gérmenes frecuentes causal de exacerbación. Si bien hay discusión entre uso de terapia asociada o bien monoterapia para este tratamiento se recomienda uso de terapia bi asociada, debido a que no hay suficiente evidencia para uso de monoterapia.

Antibióticos recomendados:

H. influenzae: Amoxicilina-Clavulánico o una cefalosporina de 2^a o 3^a generación.

S. aureus multisensible: Cloxacilina o flucloxacilina, por vía oral en casos leves, o cloxacilina intravenosa en exacerbaciones graves.

P. aeruginosa multisensible: debe ser tratada durante dos semanas con ciprofloxacino por vía oral en exacerbaciones leves o moderadas (20-40mg/kg en niños y 1-2 gr en adultos), con ceftazidima y aminoglucósidos intravenosos o una penicilina antipseudomonas con un aminoglucósido en casos más graves (recomienda la administración parenteral de 2 antibióticos) durante 14 a 21 días.

Esta combinación resulta sinérgica y puede evitar la aparición de resistencia. Se necesitan altas dosis de antibiótico, ya que estas drogas no alcanzan buen nivel en el esputo y los pacientes con FQ las metabolizan más rápido.

Exacerbaciones

El 85% de los pacientes que fallecen por FQ, es debido a una complicación pulmonar, generalmente con infección secundaria.

La enfermedad pulmonar comienza tempranamente en la vida con trastorno del clearance mucociliar e infecciones recurrentes, con una declinación progresiva de la función pulmonar con episodios de deterioro de sus síntomas que son definidas como exacerbaciones.

Estas tienen impacto negativo en los pacientes tanto en la función respiratorio, en su calidad de vida y un alto impacto económico en el tratamiento.

Los gérmenes más frecuentes que infectan a los pacientes con FQ son: *P. aeruginosa*, *Burkholderia* spp., *Staphylococcus aureus* y con menos frecuencia otros patógenos gram-negativo como *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Ralstonia*, *Cupriavidus*, y *Pandoraea* spp y los hongos filamentosos como *aspergillus*.

Desde el descubrimiento del gen CFTR, se han hecho numerosos intentos para revertir el defecto básico producido por la mutación de los genes.

En la actualidad, dos enfoques muy diferentes tienen por objetivo corregir el defecto básico: la terapia génica, dirigida a corregir la alteración genética, y la terapia con moléculas cuyo objetivo es corregir el defecto funcional a nivel de la proteína.

La terapia génica está explorando la forma de introducir copias normales del gen en las vías respiratorias de los pacientes con FQ. Consiste en la inserción de un vector recombinante viral al que se le extrae su ADN y se sustituye por el nuevo ADN terapéutico, de manera que este vector viral sirva de vehículo para insertar el ADN en la célula diana.

Por otro lado, la terapia dirigida a la restauración de la función de la proteína CFTR ha tenido más éxito. En los últimos años se ha comenzado a tener resultados sobre fármacos capaces de actuar directamente sobre la proteína CFTR.

1.-Ivacaftor

Mejora el transporte de iones a través de los canales proteicos, haciendo que el moco secretado sea más fluido, disminuyendo por lo tanto los síntomas respiratorios y el número de infecciones respiratorias graves y está autorizado para tratar la fibrosis quística de pacientes mayores de 6 años, únicamente cuando la enfermedad está causada por la mutación G551D en el gen CFTR.

2.-Lumacaftor

Se ha administrado como agente único para pacientes adultos con FQ, homocigotos para DF508. Actualmente, lumacaftor está en investigación en combinación con el Ivacaftor, como potenciador que pareciera ser más prometedor, especialmente en mutación DF 50835.

3.-Ataluren (PTC124)

reparador de la proteína, aún en fase de investigación, especialmente para mutaciones tipo I.



Bibliografía

Diagnóstico de Fibrosis Quística en la edad pediátrica. Evidencias y recomendaciones. Guía de práctica clínica

Elsevier. Fibrosis Quística, Pag. 276-284. Vol.26 Num. 3. Consultado el 8 de marzo de 2025, obtenidos de: [10.1016/j.rmclc.2015.06.004](https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.06.004)

Guerra Olvida M. Fibrosis quística: tratamiento actual y avances con la nanotecnología. Scielo Vol. 61 Num. 2. Consultado el 08 de marzo de 2025, obtenido de: <https://dx.doi.org/10.30827/ars.v61i2.11358>