



Nombre del alumno: Zahobi Bailon Peralta

Nombre del tema: Ensayo de fibrosis quística

Nombre de la materia: Biología Molecular

Nombre del docente: Carlos Omar Pineda Gutierrez

Medicina Humana

8vo Semestre Grupo C

INDICE

Prevalencia.....	3
Incidencia.....	4
base molecular.....	5
Diagnostico.....	10
Tratamiento.....	13
esperanza de vida.....	15
REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.....	16

PREVALENCIA

La fibrosis quística es una enfermedad genética hereditaria, multisistémica y crónica de baja prevalencia en México. Cada año nacen en promedio 300 personas con este padecimiento

El último día de febrero de cada año se celebra el Día Mundial de las Enfermedades Raras, de las cuales se conocen más de 7 mil, sin embargo, se les identifica como raras porque tienen una prevalencia baja en la población. Algunas se presentan en 1 de cada 2 mil recién nacidos vivos, 1 en cada 600 mil, o incluso, 1 en un millón de personas.

Una de estas enfermedades raras es la fibrosis quística, la cual es un padecimiento hereditario, provocado por una anomalía en el transporte de cloro en las células epiteliales, lo que provoca que varios órganos presenten fallas, como el pulmón, el páncreas, el intestino, las glándulas sudoríparas y el aparato reproductivo, sobre todo en varones.

85% de los pacientes con fibrosis quística tiene una enfermedad que se manifiesta de manera grave, y muchos de los niños mueren en el primer año de vida si no se les diagnostica y atiende oportunamente.

Ésta es una enfermedad que no está notificada en los sistemas de vigilancia epidemiológica y por lo tanto no se conocen con exactitud algunos datos. Sin embargo, de acuerdo con estudios que se realizan en la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística y en el INMEGEN, se estima que la frecuencia de portadores de fibrosis quística en México puede ir de 1 en 60 a 1 en 80, a diferencia de los caucásicos que es de 1 en 25.

Se describen a la fecha más de 2000 mutaciones, siendo la más frecuente la delta F508. Sin suficientes copias funcionales de la proteína CFTR en sus membranas celulares, las células epiteliales no pueden bombear suficiente agua en las secreciones, por lo que éstas son demasiado espesas y viscosas y tienden a obstruir los conductos de diversos órganos, especialmente la vía aérea pequeña en los pulmones.

INCIDENCIA

Su incidencia varía de 1 entre 3.000 a 1 entre 8.000 nacidos vivos. Una de cada 25 personas es portadora de la enfermedad. Esta enfermedad está causada por la mutación en un gen que codifica una proteína reguladora de la conductancia transmembrana: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR).

La fibrosis quística (FQ) puede afectar a cualquier raza, pero es más común en personas de ascendencia europea del norte. Frecuencia por raza

En Estados Unidos, la FQ es más común en personas de raza blanca.

En hispanoamericanos, la FQ ocurre con menos frecuencia que en personas de raza blanca.

En afroamericanos, la FQ ocurre con menos frecuencia que en personas de raza blanca.

En asiático-americanos, la FQ ocurre con menos frecuencia que en personas de raza blanca.

Una de cada 25 personas es portadora de la enfermedad.

Si los padres son portadores de la mutación de la FQ, hay un 25 % de posibilidades de que cada uno de sus bebés nazca con FQ.

Las tendencias temporales observadas en la incidencia resultan de la combinación de muchos factores entre los que nos encontramos cambios demográficos, la implementación de políticas de salud basadas en la genética que permiten la prevención dentro de las familias o poblaciones (como diagnóstico prenatal, diagnóstico genético previo a la implantación, pruebas familiares, detección prenatal, y detección de portadores en la población), de comportamientos culturales hacia el uso de pruebas genéticas, diagnóstico prenatal e interrupciones del embarazo. Por lo tanto, las causas de los cambios observados en la incidencia varían según la región y la población

BASE MOLECULAR

La FQ es causada por una mutación en el gen del brazo largo del cromosoma 7 que codifica la *proteína reguladora de la conductancia transmembrana* (CFTR). La expresión de una proteína disfuncional desencadena una cascada fisiopatológica que conduce a la lesión de muchos órganos y tejidos

La proteína CFTR es una glicoproteína transportadora de membrana dependiente del *monofosfato de adenosina cíclico* (cAMP) que consta de dos dominios transmembrana, cada uno de los cuales consta de seis regiones hidrofóbicas unidas a la bicapa lipídica de la membrana celular. Tienen dos sitios de unión de *trifosfato de adenosina* (ATP) y un *dominio regulador* (dominio R) que contiene varios sitios de fosforilación de proteína quinasa A. Los sitios de unión de ATP son similares a otros dominios en una superfamilia de proteínas llamadas proteínas ABC, proteínas de transporte dependientes de ATP que se encuentran en organismos unicelulares y multicelulares que exportan macromoléculas usando energía de la bomba de ATP

Las funciones clásicamente atribuidas a CFTR se relacionan con su función como canal de cloruro en las células epiteliales y también regula la función de otras proteínas de membrana, como los canales de cloruro accesorios y los canales de sodio. Esta proteína se encuentra en la membrana apical de varios tipos de células epiteliales: Tracto respiratorio, glándulas mucosas gastrointestinales, hígado, vesícula biliar, páncreas

La proteína CFTR baja o nula expresada en la membrana plasmática, o su disfunción, impide que realice su función de transporte de iones, lo que hace que las secreciones de varios órganos se vuelvan anormalmente espesas y secas, lo que obstruye los conductos pancreáticos, las glándulas glandulares, el epidídimo, intestino y bronquios

Este evento finalmente conduce a la acumulación de moco, colonización bacteriana, inflamación de neutrófilos, daño tisular progresivo y disfunción tisular.

A) En vías respiratorias sanas, CFTR se expresa en la superficie apical de las células epiteliales de las vías respiratorias junto con un canal de sodio epitelial. La regulación coordinada de CFTR y el canal de sodio epitelial permite una hidratación adecuada de la superficie de las vías respiratorias y una limpieza mucociliar eficiente. (B–D) En la fibrosis quística, las mutaciones de CFTR conducen a la disfunción de CFTR a través de diferentes mecanismos moleculares.

(B) Las mutaciones sin sentido o de empalme de CFTR suprimen la producción de CFTR.

(C) Muchas mutaciones sin sentido, incluida la mutación Phe508del común, interrumpen el plegamiento adecuado de CFTR y provocan su retención en el retículo endoplásmico y la subsiguiente degradación proteasómica.

(D) Algunas mutaciones sin sentido y de empalme producen canales de cloruro CFTR que alcanzan la superficie celular pero no son completamente funcionales.

Actualmente se acepta que las secreciones espesas son la causa de insuficiencia pancreática, infertilidad en el 90% de los hombres afectados, obstrucción bronquial e infecciones respiratorias crónicas

La enfermedad pulmonar de la FQ afecta principalmente a las vías respiratorias, provocando una ventilación y una perfusión pulmonar y un volumen de aire inadecuados, mientras que los alvéolos y el intersticio pulmonar se ven afectados solo en una etapa muy tardía. La microbiología de las vías respiratorias de la FQ muestra que estos pacientes son propensos a infecciones crónicas causadas por varios patógenos característicos, el más importante de los cuales es *Pseudomonas aeruginosa*.

Además de su función como canal de cloruro/bicarbonato, el gen CFTR participa en muchos procesos celulares y tisulares, como el desarrollo fetal, la diferenciación/polarización epitelial, la regeneración, la formación de uniones estrechas y transición epitelial-mesenquimatosa. La presencia de CFTR mutado se asocia con la desregulación de la diferenciación y la reparación, lo que finalmente

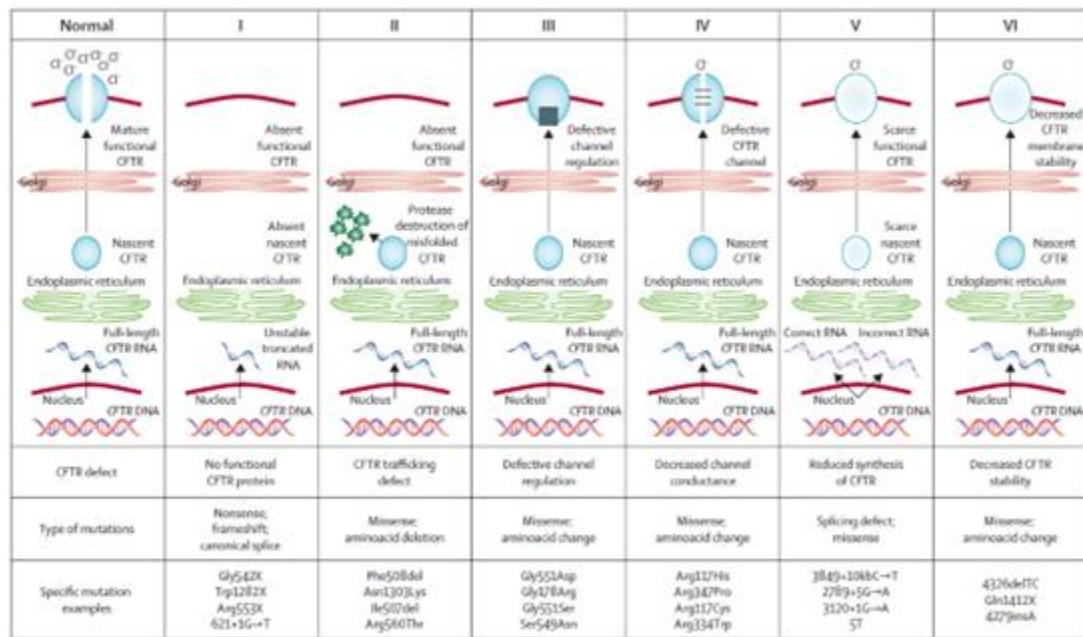
podría conducir al cáncer . Existe un aumento de la prevalencia de neoformaciones a nivel intestinal, pancreático y biliar

La FQ es una enfermedad monogénica con herencia autosómica recesiva que resulta de la herencia de dos alelos mutados del gen CFTR (un alelo del padre y un alelo de la madre). Los individuos con una copia normal y una copia mutada son portadores sanos de la enfermedad. Si ambos padres son portadores sanos, existe una probabilidad estimada del 75 % de que los niños estén sanos y del 25 % de que contraigan la enfermedad

La FQ es causada por mutaciones en el gen CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). Este gen está ubicado en el brazo largo del cromosoma 7 en q31.2 y contiene alrededor de 190 kb. El gen consta de 27 exones y se transcribe en ARNm de aproximadamente 6,5 kb. El gen CFTR codifica una proteína sintética llamada CFTR, que es una proteína de transporte transmembrana de 1.480 aminoácidos cuya función principal es actuar como canal de cloruro, y también afecta la función de otros canales y la regulación de otras proteínas en las células epiteliales

Aunque se han descrito más de 2000 mutaciones del gen CFTR, no todas son patogénicas, por lo que estas mutaciones deben denominarse variantes genéticas

Las mutaciones o variantes genéticas del gen CFTR se pueden agrupar en seis grupos o clases, cada uno caracterizado por un defecto fisiopatológico que depende del destino y la función de la proteína CFTR De acuerdo con una clasificación más nueva ,las mutaciones de CFTR todavía se clasifican en seis clases, con la única excepción de que la clase I ahora comprende las de clase 1A (sin transcripción de ARNm) y clase 1B (mutaciones del codón de terminación), ambas con el mismo resultado, la ausencia de la proteína CFTR (en el caso de la clase IB debido a la degradación del ARNm truncado por descomposición mediada por sin sentido).



Clases de mutación CFTR. Las mutaciones en el gen CFTR se pueden dividir en seis clases. Las mutaciones de clase I no dan como resultado la producción de proteínas. Las mutaciones de clase II (incluida la más frecuente, Phe508del) provocan la retención de una proteína mal plegada en el retículo endoplásmico y la subsiguiente degradación en el proteasoma. Las mutaciones de clase III afectan la regulación del canal, afectando la apertura del canal (p. ej., Gly551Asp). Los mutantes de clase IV muestran una conducción reducida (disminución del flujo de iones; por ejemplo, Arg117His). Las mutaciones de clase V provocan una reducción sustancial del ARNm o de la proteína, o de ambos.

Las mutaciones de clase II incluyen aquellas que dan como resultado proteínas que no se pliegan correctamente, no maduran y se degradan sin llegar a la membrana plasmática. Esta es la mutación más común y conocida, la mutación p.Phe508del (*F508del*). Las mutaciones de clase III y IV son aquellas que alteran la activación o conductancia de los iones de cloruro y bicarbonato en el canal CFTR transportado correctamente a la membrana apical. Las mutaciones de clase V dan como resultado niveles reducidos de proteína CFTR funcional debido al corte y empalme alternativo. La clase VI incluye aquellas mutaciones que desestabilizan la proteína CFTR en la membrana apical

Las mutaciones de clase I, II y III se asocian con un fenotipo más grave (manifestaciones clínicas) que conducen a insuficiencia pancreática, mientras que las clases IV, V y VI son fenotipos más leves, generalmente asociados con una función pulmonar mejor conservada, un estado nutricional más estable y insuficiencia pancreática. y posterior colonización por pseudomonas

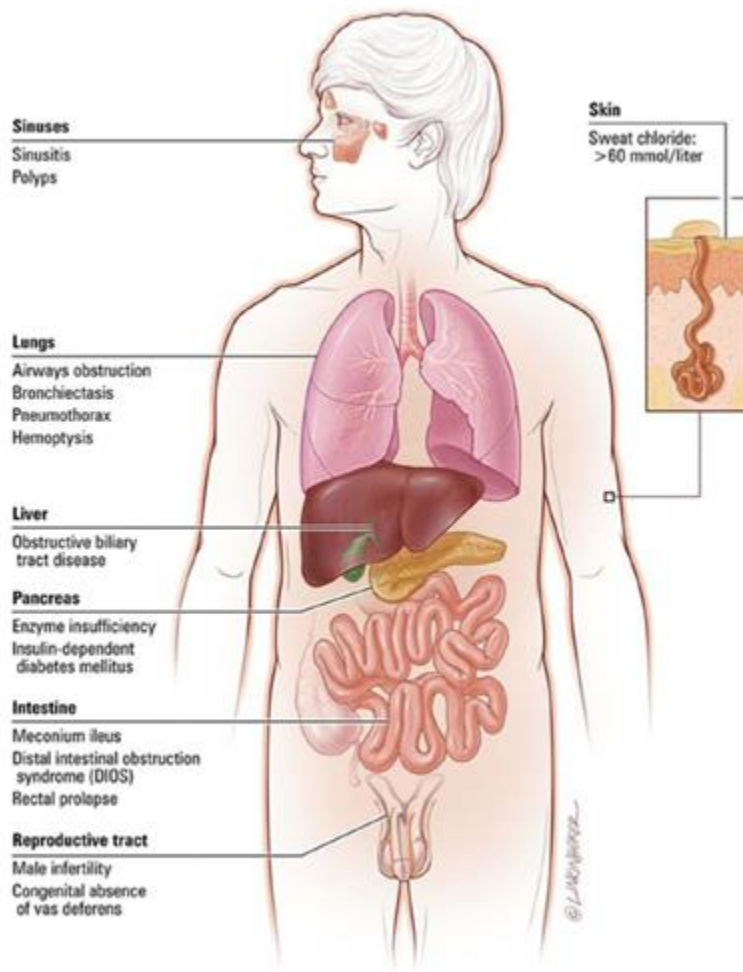
Así, las mutaciones pueden ser "clásicas, típicas o severas" (clases I, II y III) o "no clásicas, atípicas o leves" (clases IV, V y VI) . El genotipo determina la mayor o menor actividad de la proteína CFTR, de manera que si la actividad es mayor, el fenotipo de la enfermedad es más leve o atípico; y si la actividad es menor, el fenotipo es más severo o clásico . Por lo tanto, el genotipo CFTR puede proporcionar información pronóstica sobre la mortalidad relacionada con la FQ.

DIAGNOSTICO

Manifestaciones clínicas

Presentaciones menos frecuentes incluyen pacientes con suficiencia pancreática y algunos casos raros, con niveles normales de electrolitos en sudor y con afectación pulmonar leve. Se pueden dar también de manera frecuente algunas complicaciones como el íleo meconial, el síndrome de obstrucción intestinal distal, la pancreatitis, la enfermedad hepática asociada, la diabetes y la poliposis nasal, entre otras

Sabe destacar que la enfermedad pulmonar es el principal factor determinante de la mortalidad y morbilidad de las personas con FQ.



Las características del cuadro clínico también van a depender del tiempo de evolución, ya que existe una gran variabilidad en relación con la edad de inicio y el ritmo individual de progresión de la patología. Al nacimiento puede existir retraso en la evacuación meconial, ictericia o anemia, hipoproteïnemia, edemas. En los primeros años de vida suelen aparecer problemas respiratorios, digestivos, retraso en el desarrollo. A medida que pasan los años aparece otras manifestaciones (pulmonares, gastrointestinales, genitourinarias) que configuran la historia natural de la enfermedad

La respiratorias a diferencia de los síntomas digestivos y la deshidratación, que suelen comenzar en los primeros meses o años de vida, la afectación respiratoria puede comenzar a edades muy variables, dependiendo en parte del genotipo del paciente. Las secreciones bronquiales de los pacientes con FQ son densas y deshidratadas, lo que hace que sean difícilmente eliminables por el sistema mucociliar

a bronquiectasia se diagnostica en pacientes con tos y esputo crónicos y/o infecciones respiratorias recurrentes y, a menudo, se caracteriza por una infección bacteriana crónica con un cultivo de esputo bacteriano positivo. La bronquiectasia se diagnostica con una tomografía computarizada de alta resolución que muestra los bronquios dilatados. Aunque la bronquitis puede ser causada por varias causas (post-infecciosa, cinesia ciliar primaria, enfermedades del tejido conectivo, etc.),

La afectación del páncreas comienza desde la vida fetal y sus manifestaciones clínicas se deben a la pérdida de los acinos, los conductillos, los lóbulos e islotes pancreáticos, que son sustituidos por zonas atróficas. La insuficiencia pancreática provoca malabsorción de grasas y proteínas y desnutrición y crecimiento deficiente en niños con retraso en el peso y la talla

Los trastornos del hígado y la vesícula biliar son los más comunes en los pacientes adultos y, entre ellos, solo son superados por las enfermedades pulmonares. Puede ocurrir colestasis, enfermedad de cálculos biliares, fibrosis, cirrosis, hipertensión portal. Algunos pacientes incluso requieren un trasplante de hígado debido a una enfermedad hepática en etapa terminal

Los hombres con FQ suelen ser infértiles debido tanto a la ausencia congénita como a la atrofia de los conductos bilaterales, lo que explica la azoospermia y la reducción del volumen de eyaculación

La falta de fertilidad en la mujer se ve afectada por la presencia de mucosidad espesa en la zona genital. Algunas niñas pueden experimentar amenorrea e infertilidad. Las mujeres con FQ aún pueden quedar embarazadas y dar a luz a bebés sanos, pero los riesgos para la madre y el feto dependen de la gravedad de la enfermedad pulmonar y sus complicaciones

POR LABORATORIOS Y ESTUDIOS RADIOGRAFICOS

La titulación de cloro en sudor por el método Gipson-cokee/ iontoforesis cuantitativa ha sido considerada como el estándar de ORO

Una muestra adecuada es de 75 a 100mg de sudor por el método Gibson-coke

Determinación de cloro <40mmol/L descartar el diagnóstico 40-60mmol/L de cloro dudoso >60mmol/L en 2 determinaciones distintas confirma el diagnóstico

1. Promover el tamiz neonatal para fibrosis quística en RN para detección oportuna
2. Definir el cuadro clínico de FQ de acuerdo al grupo etario
3. Establecer la utilidad de los estudios paraclínicos para el Dx. De FQ y determinar el estándar de oro
4. desarrollar la secuencia diagnóstica en base al espectro clínico de la enfermedad
5. proponer criterios de referencia a segundo y tercer nivel
6. otorgar asesoramiento genético al paciente con Dx recién nacido de fibrosis quística

TRATAMIENTO

Las fluoroquinolonas. Entre ellas destaca ciprofloxacino y levofloxacino. Además, otros fármacos como tobramicina y amikacina pueden ser efectivos en la prevención de las exacerbaciones pulmonares

los β_2 agonistas, que tienen un efecto directo en la relajación de la musculatura lisa y aumentan la frecuencia del barrido mucociliar

fenoterol o salbutamol en mezcla con bromuro de ipratropio usarse cuando se hace ejercicio y para pacientes que presenten sibilancias

Se aconseja una dieta hipercalórica rica en grasas saludables con suplementos de vitaminas A, D, E y K; y de elementos, como fluoruro y cinc. La suplementación con cloruro sódico depende de la edad del paciente y de sus condiciones ambientales

as terapias respiratorias deben ir encaminadas a disminuir los síntomas diarios, prevenir las exacerbaciones y disminuir la pérdida de función pulmonar. Se debe considerar tanto el tratamiento de la fase estable como el tratamiento de las complicaciones (exacerbaciones agudas, neumotórax, hemoptisis).

El tratamiento consta fundamentalmente de dos partes: No farmacológico y farmacológico . El tratamiento no farmacológico está basado en la rehabilitación respiratoria y el aclaramiento de secreciones y el tratamiento farmacológico está orientado a disminuir la obstrucción bronquial, reducir la inflamación, favorecer la eliminación de secreciones y disminuir la carga bacteriana. La progresión de las lesiones pulmonares conduce a una destrucción del parénquima pulmonar que producirá, en una fase terminal, insuficiencia respiratoria. Por este motivo, el tratamiento se basará en el uso de oxigenoterapia, ventilación mecánica no invasiva, trasplante pulmonar y, en caso de fracaso de todos los tratamientos, cuidados paliativos.

n los últimos años se ha experimentado un cambio en el paradigma del tratamiento de la FQ. Los moduladores de CFTR son las primeras terapias dirigidas al defecto básico de la FQ al actuar directamente sobre la proteína CFTR,

tanto sobre sus alteraciones estructurales y funcionales. Se trata de actuar sobre un nivel mucho más inicial de la enfermedad, frente a la causa que origina esta patología y no sólo sobre el cuadro clínico que producen . Sin embargo, cabe señalar que ninguno de estos tratamientos es lo suficientemente eficaz como para ser utilizado como terapia única.

Esperanza de vida

- La esperanza de vida promedio es de aproximadamente 37 años.
- Algunos viven hasta los 40 años y por más tiempo.
- Algunos viven hasta los 50 años.
- Las personas con un tipo leve pueden tener una esperanza de vida normal.

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-fibrosis-quistica-en-el-adulto-S0716864015000620>

<https://ciencia.unam.mx/leer/962/en-el-dia-mundial-de-las-enfermedades-raras-fibrosis-quistica#:~:text=29%20de%20febrero.&text=Algunas%20se%20presentan%20en%201,los%2045%20o%2050%20a%C3%B1os>.

<https://www.npunto.es/revista/60/actualizacion-en-fisiopatologia-diagnostico-y-tratamiento-de-la-fibrosis-quistica>