

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**GENOTIPIFICACIÓN DE *CFTR* EN ÍLEO MECONIAL Y OTRAS  
MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES EN PACIENTES CON SOSPECHA  
DE FIBROSIS QUÍSTICA**

**Por**

**DR. JOSÉ DE JESÚS DÁVILA SÁNCHEZ**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA**

**Febrero, 2023**

**“GENOTIPIFICACIÓN DE *CFTR* EN ÍLEO MECONIAL Y OTRAS  
MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES EN PACIENTES CON SOSPECHA  
DE FIBROSIS QUÍSTICA”**

**Aprobación de la tesis:**



---

**Dra. med. Graciela Arellano López Uriarte  
Directora de Tesis**



---

**Dr. med. Luis Daniel Campos Acevedo  
Coordinador de Enseñanza**



---

**Dra. med. Laura E. Martínez de Villarreal  
Jefa de Departamento**



---

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez  
Subdirector de Estudios de Posgrado**

## DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente a mi, por creer y valorarme como persona y darle sentido a mi vida ayudando a los demás por medio de mi especialidad.

A mis pacientes, que por ellos vivo, estudio y lo doy todo.

A mis padres por brindarme la oportunidad de vivir en este maravilloso mundo, y apoyarme en todos mis sueños y metas.

A mi familia de la que recibo su amor incondicional y su apoyo siempre.

A la UANL, Hospital Universitario y Departamento de Genética por la posibilidad de formarme y desarrollarme en la especialidad que amo.

A la Dra. Arellano López, por su idea original y su apoyo durante toda la realización de la tesis.

A la Dra. Laura Martínez, por sus múltiples muestras de confianza a mi persona y creer en mi desde un inicio.

Al Dr. Daniel Campos, por ser una persona en la que siempre pude confiar y acudir, y en cierta forma ser como un segundo padre.

A todos los colaboradores en general de este trabajo.

A mi Co-R Berty, que juntos vivimos múltiples aventuras, en ser una persona de confianza que siempre y a pesar de múltiples cosas siempre tuvimos una lealtad inquebrantable.

A todo el Departamento de Genética en general, siempre los llevare en el corazón tanto por sus aportaciones en el ámbito profesional como personal

A "Bobo" por su amor incondicional y acompañamiento desde el inicio de mi carrera hasta el final, desde donde se encuentre.

A la residencia de Genética Médica, ya que me permitió vivir aventuras increíbles, conocer personas maravillosas, lugares impactantes y vivencias inimaginables, que es lo que más agradezco de todo.

A Carlos, que ha sido partícipe de estos últimos meses de mi formación académica.

A todas las personas que he conocido en Nuevo León, con ustedes este viaje fue de lo más increíble.

# TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN .....	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN .....	4
2.1 <i>CFTR</i> .....	4
2.2 Fibrosis Quística .....	9
2.3 Íleo Meconial .....	12
2.4 Otras manifestaciones gastrointestinales .....	14
2.5 Diagnóstico .....	16
2.6 Íleo meconial: fisiopatología y correlación genotipo-fenotipo. . .	19
2.7 Tratamiento .....	21
2.8 Asesoramiento genético .....	22
Capítulo III	
3. JUSTIFICACIÓN .....	23
Capítulo IV	
4. HIPÓTESIS .....	20
Capítulo V	
5. OBJETIVOS .....	25
5.1. Objetivo general .....	25
5.2 Objetivos particulares .....	25

## Capítulo VI

6. DISEÑO DE ESTUDIOS.....	26
----------------------------	----

## Capítulo VII

7. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	27
7.1 Criterios de inclusión.....	27
7.2 Criterios de exclusión.....	27
7.3 Criterios de eliminación.....	27

## Capítulo VIII

8. MATERIALES Y METODOS.....	28
8.1 Población.....	28
8.2 Proceso de secuenciación.....	29
8.3 Metodología.....	29
8.4 Consideraciones éticas y protección de confidencialidad de la información.....	31

## Capítulo IX

9. ANALISIS ESTADISTICO.....	32
------------------------------	----

## Capítulo X

10. DEFINICIONES OPERACIONALES.....	33
-------------------------------------	----

## Capítulo XI

11. RESULTADOS.....	37
---------------------	----

## Capítulo XII

12. DISCUSIÓN.....	41
--------------------	----

## Capítulo XIII

13. CONCLUSIÓN.....	46
---------------------	----

Capítulo XIV

14. ANEXOS .....	47
14.1 Anexo 1- Hojas de recolección .....	47
14.2 Anexo 2- Clases de mutaciones <i>CFTR</i> . .....	49
14.3 Anexo 3- Mapa que muestra la carga estimada de pacientes diagnosticados con FQ en todo el mundo .....	50

Capítulo XV

15. BIBLIOGRAFÍA .....	51
------------------------	----

Capítulo XVI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO .....	61
----------------------------------	----

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
1. Datos demográficos población de estudio.....	37
2. Manifestaciones clínicas y estudios diagnósticos de Fibrosis Quística .....	38
3. Otras manifestaciones gastrointestinales observadas .....	39
4. Descripción de las variantes encontradas en <i>CFTR</i> .....	40
5. Cantidad y porcentaje de las variantes en <i>CFTR</i> encontradas en el presente estudio.....	43

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
1. Gen <i>CFTR</i> y posicionamiento de CFTR en la membrana celular.....	4
2. Clasificación tradicional de las mutaciones de fibrosis quística en función de su fenotipo celular.....	6
3. Tipos de mutaciones encontradas en el gen <i>CFTR</i> .....	7
4. Gen <i>CFTR</i> y la frecuencia de las mutaciones en la población mexicana.....	8
5. Manifestaciones sistémicas en fibrosis quística.....	11
6. Diagrama de flujo en el diagnóstico de la fibrosis quística en México.....	16
7- Procesos que causan cifras incorrectas en cloruros en sudor.....	17
8- Pruebas genéticas moleculares utilizadas en la fibrosis quística (FQ) y la ausencia congénita de los conductos deferentes (CAVD).....	18
9- Variantes de <i>CFTR</i> más comunes en pacientes con FQ-IM en el estudio arábigo.....	42



## LISTA DE ABREVIATURAS

**CFTR:** Regulador de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística

**FQ:** Fibrosis Quística

**IM:** Íleo Meconial

**PCR:** Reacción en Cadena de la Polimerasa

**ACMG:** American College of Medical Genetics

# Capítulo 1

## 1. RESÚMEN

**Dr. José de Jesús Dávila Sánchez**

**Fecha de graduación:** Febrero 2023

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEÓN  
FACULTAD DE MEDICINA**

**Título de estudio:** GENOTIPIFICACIÓN DE *CFTR* EN ÍLEO MECONIAL Y OTRAS MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES EN PACIENTES CON SOSPECHA DE FIBROSIS QUÍSTICA

**Número de Páginas:**

**Candidato para el grado de Especialización en Genética Médica**

**Área de estudio:** Genética Médica

### **Propósito y método de estudio**

La obstrucción congénita del tubo digestivo afecta aproximadamente a uno de cada 1.000 a 2.000 recién nacidos y estas son extrínsecas o intrínsecas, las intrínsecas incluyen al íleo meconial el cual es una obstrucción intestinal causada por meconio grueso, espeso, rico en proteínas, adhesivo y desecado en la parte distal del íleo. Este es a menudo la primera manifestación de la fibrosis quística (FQ), ya que ocurre en aproximadamente el 20% de los pacientes. Sin embargo, la disfunción de CFTR en el tracto gastrointestinal (GI) ocurre antes en la ontogenia y está presente en todos los pacientes, independientemente del genotipo. La misma tríada fisiopatológica de obstrucción, infección e inflamación que causa enfermedad en las vías respiratorias también causa enfermedad en los intestinos. La fibrosis quística (FQ), enfermedad monogénica, es la enfermedad autosómica recesiva más frecuente que acorta la vida y que afecta a las personas de ascendencia del norte de Europa. Se informó formalmente por primera vez a la comunidad médica mundial en 1949 y su determinación molecular fue en 1989 al identificar el gen *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) del cual actualmente se han identificado más de

2000 variantes, muchas de ellas patogénicas. El gold estándar para el diagnóstico de la FQ en la clínica, es la determinación de cloruros en sudor, sea a través del método de conductancia, con dos valores anormales (mayor a 60 mEq/L); esta prueba compleja solamente se halla disponible en centros especializados con neumólogos pediatras, y que adicionalmente, hay algunas situaciones en los casos de los pacientes con íleo meconial que impiden sean candidatos para la toma adecuada de dicha muestra (bajo peso, prematurez, ayuno, alimentación parenteral, el estar en una unidad de cuidados intensivos, post-operados, entre otras), por lo que es de suma importancia ofrecerles una ruta diagnóstica específica, como lo es el análisis molecular del gen *CFTR*. La mayoría de los bebés con íleo meconial fallecen dentro del primer mes de vida, debido generalmente a complicaciones luego de los procedimientos quirúrgicos a los que de manera urgente son sometidos, quedando pendiente, sin ser prioridad, buscar la etiología del cuadro obstructivo. El tener la confirmación molecular del diagnóstico permite dar un asesoramiento genético adecuado a la familia, implementar medidas de seguimiento para los sobrevivientes de manera integral (pulmonar, nutricional, intestinal, desarrollo, reproductivo, endócrino, psicológico) y ofrecer opciones reproductivas en ellos y sus familias. En el presente estudio se realizó la genotipificación a través del análisis de secuenciación completa del gen *CFTR*, comparando las secuencias obtenidas con un genoma de referencia normal, para caracterizar las variantes patogénicas, en pacientes con sospecha de fibrosis quística ya sea que presentaran íleo meconial u otras manifestaciones gastrointestinales.

### **Contribuciones y conclusiones:**

Este es el primer estudio en México en el que se realizó la genotipificación en pacientes con íleo meconial y otras manifestaciones gastrointestinales, con sospecha de fibrosis quística. Se hizo la descripción clínica y genética de un grupo de pacientes con el fenotipo antes descrito a partir de sus historias clínicas y la secuenciación completa del gen *CFTR*. Se incluyeron 10 pacientes 5 con íleo meconial y 5 con otras manifestaciones gastrointestinales. Mediante técnicas moleculares como PCR de punto final y secuenciación automatizada se identificaron 8 variantes, todas previamente reportadas en

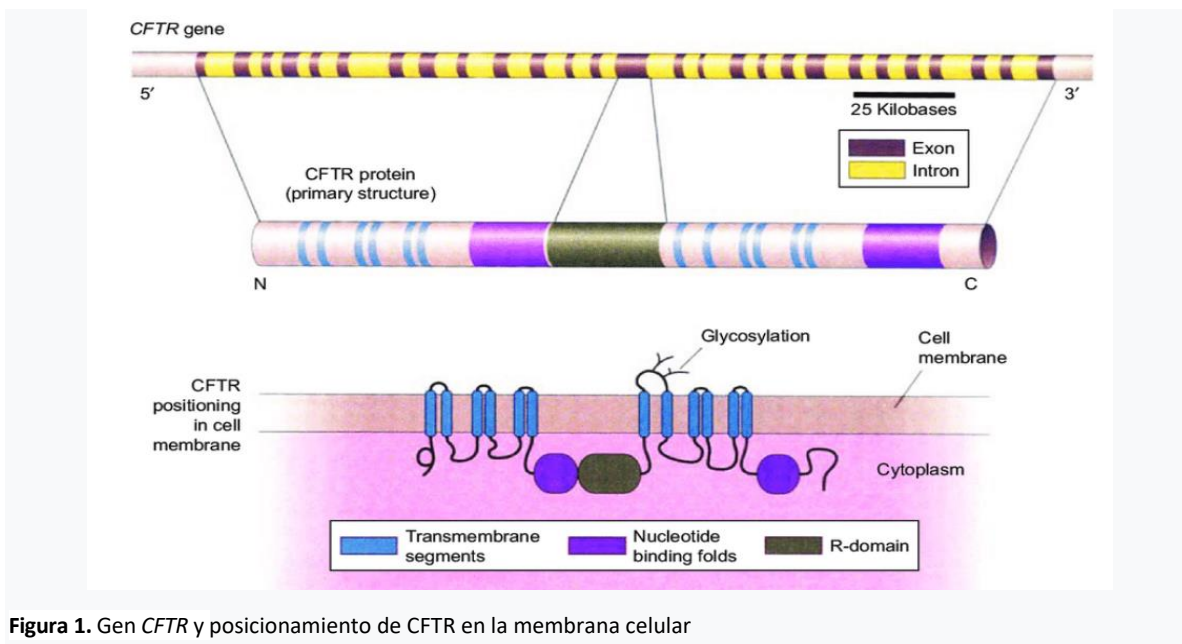
la literatura, las cuales 6 eran exónicas y 2 intrónicas. Se presentó íleo meconial clásico en cinco casos, lo que representa el 50 % de los pacientes analizados y en 80% se encontró la variante más frecuentemente reportada en la literatura (DF508). Nuestros resultados demostraron que las alteraciones hepáticas y el estreñimiento fueron las manifestaciones gastrointestinales que se mas se asociaron a variantes del gen *CFTR*. Se reportaron 25% de variantes intrónicas, lo cual evidencia la necesidad de secuenciación del gen *CFTR* por delante del uso de paneles de mutaciones. La información que arroja este estudio es relevante ya que concientiza sobre la importancia de considerar el diagnóstico de FQ en casos de trastornos gastrointestinales cuya etiología no puede explicarse por causas comunes.

## Capítulo II

### 2. INTRODUCCIÓN

#### 2.1 CFTR

El gen *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) fue identificado en 1989, está ubicado en el cromosoma 7q31.2, incluye 250 kb y contiene 27 exones [1]. La región 5' de *CFTR* se caracteriza por un gran contenido de G-C (aproximadamente 65%) y no presenta caja TATA, de tal manera que su promotor es similar al de los genes con expresión constitutiva, sin embargo, su expresión parece estar altamente regulada y confinada a ciertos tejidos [2,3]. Este gen codifica para la proteína reguladora de la conductancia transmembranal de Fibrosis Quística (CFTR) que constituye 1,480 aminoácidos y 168kD [1], formada por 5 dominios: 2 dominios transmembrana (MSD), 2 dominios de unión al ATP (NBD) y 1 dominio regulador (R); con múltiples puntos de fosforilación que regulan el flujo de electrolitos y agua [1]. La proteína CFTR transporta cloruro y bicarbonato a través de la superficie apical del epitelio secretor, la mayoría en la glándula sudorípara, las vías respiratorias, el tracto gastrointestinal, páncreas y conductos deferentes [4].



**Figura 1.** Gen *CFTR* y posicionamiento de CFTR en la membrana celular

StudyCorgi. (2022, February 7). *The CFTR Gene: Review*. Retrieved from <https://studycorgi.com/the-cftr-gene-review/>

Hasta la fecha se han identificado más de 2,100 variantes en *CFTR* [5] y su distribución y frecuencia varía de acuerdo a la región y grupos étnicos [6]. Actualmente, las variantes se distinguen en seis clases funcionales principales [7,8]:

La clase I abarca mutaciones de cambio de marco, empalme o sin sentido que introducen codones de terminación prematura, lo que da como resultado una expresión de CFTR gravemente reducida o ausente [9].

Las mutaciones de clase II provocan un plegamiento incorrecto, una degradación prematura por parte del sistema de control de calidad del retículo endoplásmico (ER) y una biogénesis de proteínas alterada, lo que reduce gravemente el número de moléculas CFTR que alcanzan la superficie celular [9].

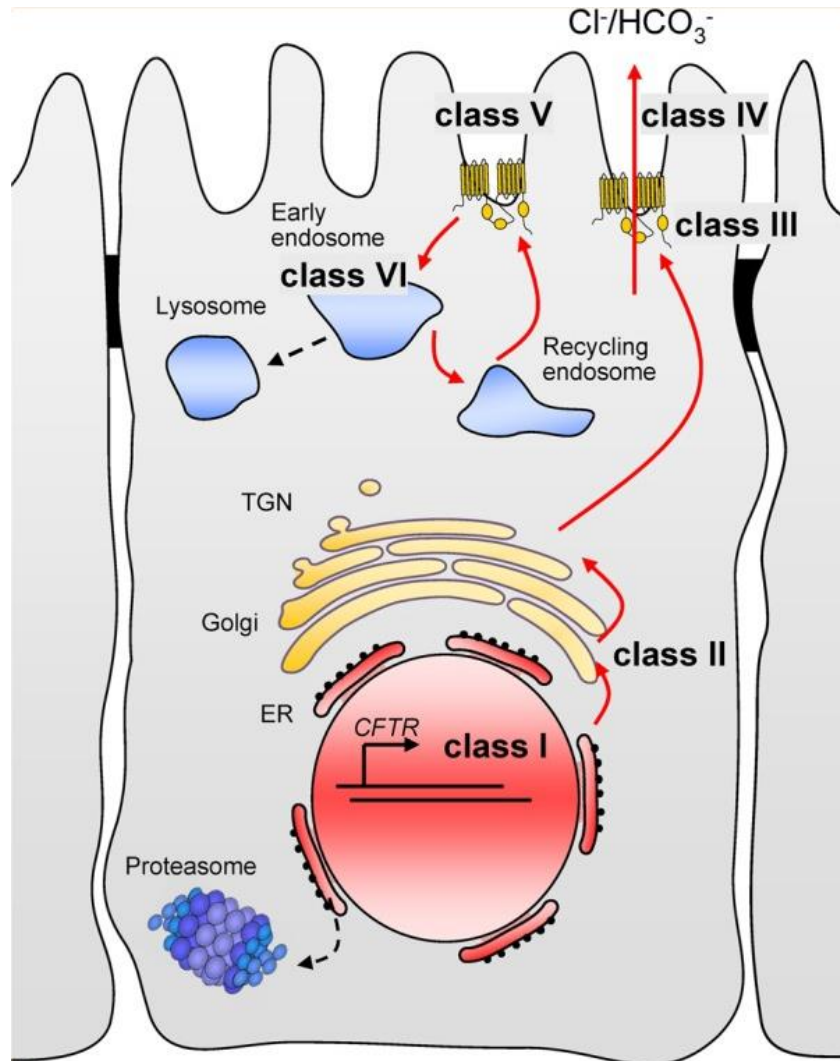
Las mutaciones de clase III afectan la regulación del canal CFTR, lo que da como resultado una activación anormal caracterizada por una probabilidad de apertura reducida [9].

Las mutaciones de clase IV alteran la conductancia del canal al impedir el poro de conducción de iones, lo que conduce a una conductancia unitaria reducida [10,11].

Las mutaciones de clase V no cambian la conformación de la proteína, pero alteran su abundancia mediante la introducción de anomalías en el promotor o empalme [12,13].

Las mutaciones de clase VI desestabilizan el canal en los compartimentos post-ER y/o en la membrana plasmática, al reducir su estabilidad conformacional [14] y/o generar señales de internalización adicionales [15].

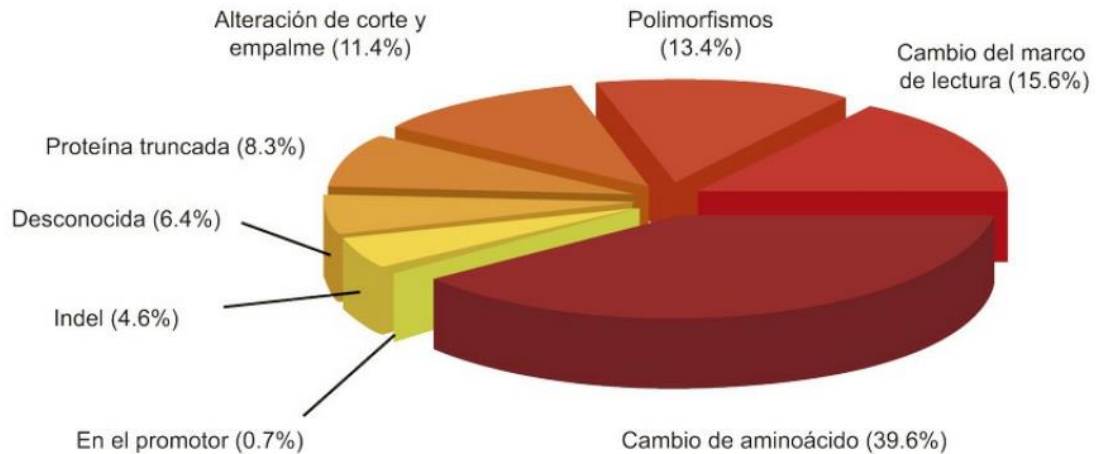
De las más de 2000 variantes en *CFTR* además se pueden agrupar por tipo de mutación: *missense* (39.6%), *frameshift* (15.6%), de *splicing* (11.4%), *nonsense* (8.3%), *indels* (4.6%), mutaciones en el promotor (0.7%), polimorfismos (13.4%) y un grupo de mutaciones que aún no han sido caracterizadas (6.5%) [16].



**Figura 2.** Clasificación tradicional de las mutaciones de fibrosis quística en función de su fenotipo celular.

Clase I: defecto de síntesis de proteínas; Clase II: defecto de maduración; Clase III: defecto de activación; Clase IV: defecto de conductancia; Clase V: cantidad reducida; y Clase VI: estabilidad reducida. ER, retículo endoplásmico; TGN, red trans-Golgi.

Veit, Gudino et al. "From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations." *Molecular biology of the cell* vol. 27,3 (2016): 424-33. doi:10.1091/mbc.E14-04-0935

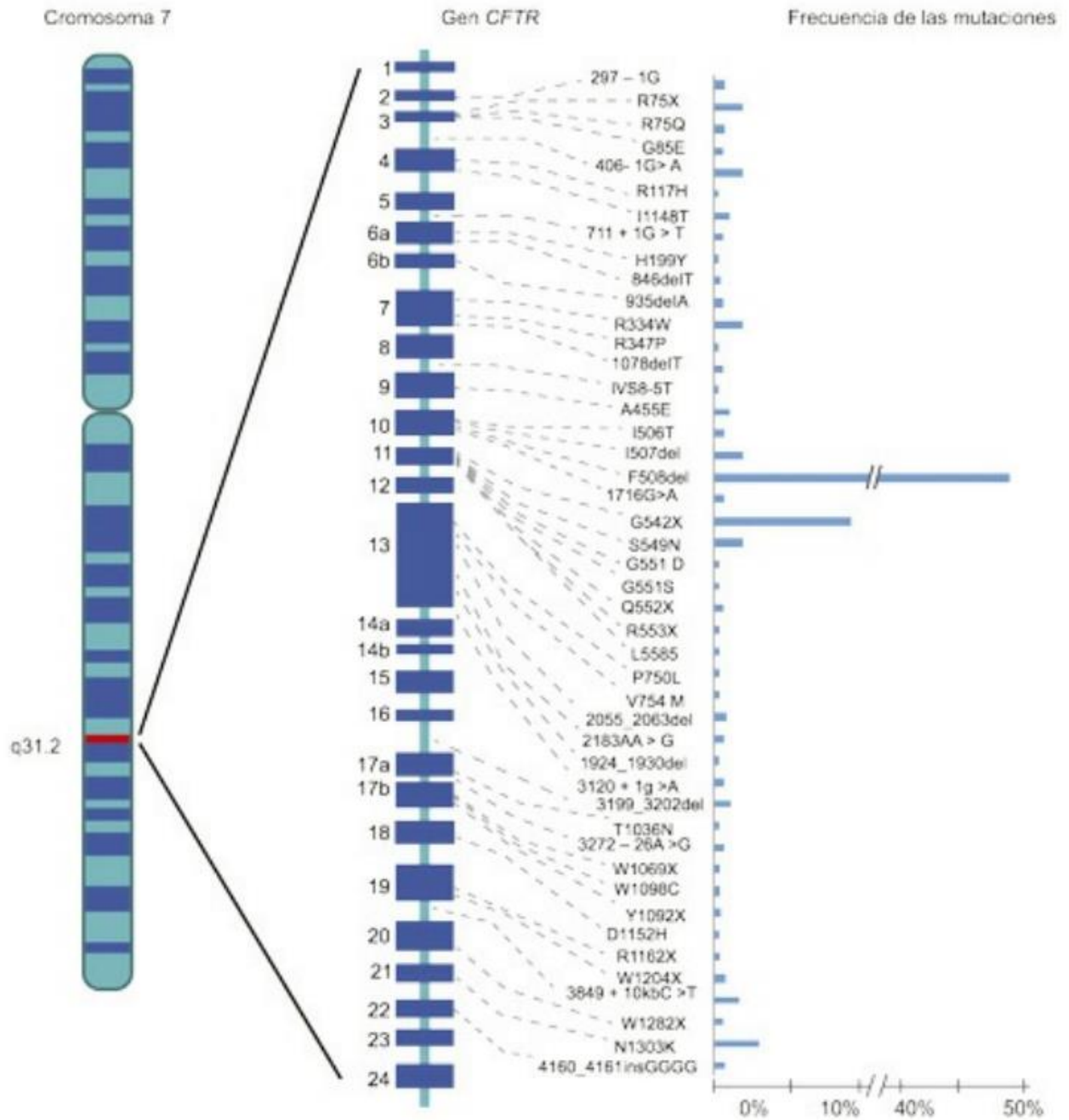


**Figura 3.** Tipos de mutaciones encontradas en el gen *CFTR*.

Genética clínica, 2ª Edición, Del Castillo Ruíz, Victoria; Uranga Hernández, Rafael Dulijh; Zafra de la Rosa, Gildardo F.

Actualmente, más de 340 variantes se clasifican como "causantes de fibrosis quística (FQ)" y comprenden más de 89 000 casos en 43 países. Estas "variantes patogénicas" definen las mutaciones genéticas en más del 96 % de todos los pacientes con FQ de ascendencia del norte de Europa examinados hasta la fecha [18]. La distribución de las mutaciones FQ es muy variable entre las diferentes poblaciones; en donde la frecuencia de la mutación F508del, la más común, varía desde el 30% reportado en Judíos Ashkenazí hasta el 100% documentado en los pobladores las Islas Feroe de Dinamarca [16]. En México, donde aproximadamente el 85% de la población es mestiza, la mutación F508del tiene una frecuencia del 44.6% con un gradiente de norte a sur [16] y las cinco mutaciones más frecuentes en México son la F508del, la G542X, la N1303K, la I507del y la S549N [16]. El resto se presentan en menos del 1% en las diferentes poblaciones. Además, en México, debido a la gran diversidad genética, se han reportado un total de 46 mutaciones diferentes, 7 de ellas descritas por primera vez [16].





**Figura 4.** Gen *CFTR* y la frecuencia de las mutaciones en la población mexicana.

Genética clínica, 2ª Edición, Del Castillo Ruíz, Victoria; Uranga Hernández, Rafael Dulijh; Zafrá de la Rosa, Gildardo F.

## 2.2 Fibrosis Quística

La fibrosis quística (FQ) se informó formalmente por primera vez a la comunidad médica mundial en 1949[17]. Deriva su nombre de los quistes y la fibrosis que se observan en el páncreas de los pacientes con la enfermedad [18]. Tradicionalmente, la incidencia de FQ se ha estimado en 1/2500 nacidos vivos en una población de ascendencia europea [19]. Hoy en día, la incidencia de FQ se estima, en promedio, entre 1/3000 y 1/6000 en dichas poblaciones [20,21], lo que corresponde a tasas de portador de 1/28 y 1/40 respectivamente. En México no existen estudios que determinen la incidencia, sin embargo, los estudios genéticos de Orozco y colaboradores demostraron alta heterogeneidad genética en nuestra población [1] y la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística (AMFQ) estima que ésta es de aproximadamente 1 en 8 500 RNV y una tasa de portador de 1 en 60 a 1 en 80, así como la existencia de aproximadamente 1 500 000 de portadores de la enfermedad [16]. En los países desarrollados, la esperanza de vida para los pacientes con FQ es de alrededor de 50 años; sin embargo, en México, ésta apenas alcanza los 18 años [16]. Actualmente, se calcula que nacen de 350-400 niños con FQ cada año en México y de estos solo el 15 % son diagnosticados y el resto fallece antes de los 4 años en promedio por complicaciones respiratorias y desnutrición [22].

La alteración en la función de CFTR produce una modificación en la cantidad y composición de los fluidos epiteliales dando lugar a una disminución del contenido de agua de las secreciones y, consecuentemente, espesamiento; estas secreciones espesas obstruyen los canales por donde se transportan, condicionando un compromiso multisistémico, crónico y progresivo, con manifestaciones secundarias de infección e inflamación con daño de los aparatos respiratorio, digestivo, reproductivo y de las glándulas sudoríparas[1].

En los pulmones, CFTR media la secreción de cloruro y absorción de sodio en el líquido de la superficie de las vías respiratorias, lo cual afecta la hidratación, que es esencial para la función ciliar y actividad antimicrobiana. El CFTR defectuoso deshidrata la superficie de las

vías respiratorias lo que produce secreciones mucopurulentas espesas, alteración del aclaramiento mucociliar, infección, inflamación y enfermedad pulmonar estructural progresiva. CFTR disfuncional también afecta los mecanismos dependientes de bicarbonato, como el despliegue y expansión de mucinas que afectan la viscosidad del moco, y regulación del pH líquido de la superficie de las vías respiratorias, con efectos sobre las funciones de los péptidos antimicrobianos [4].

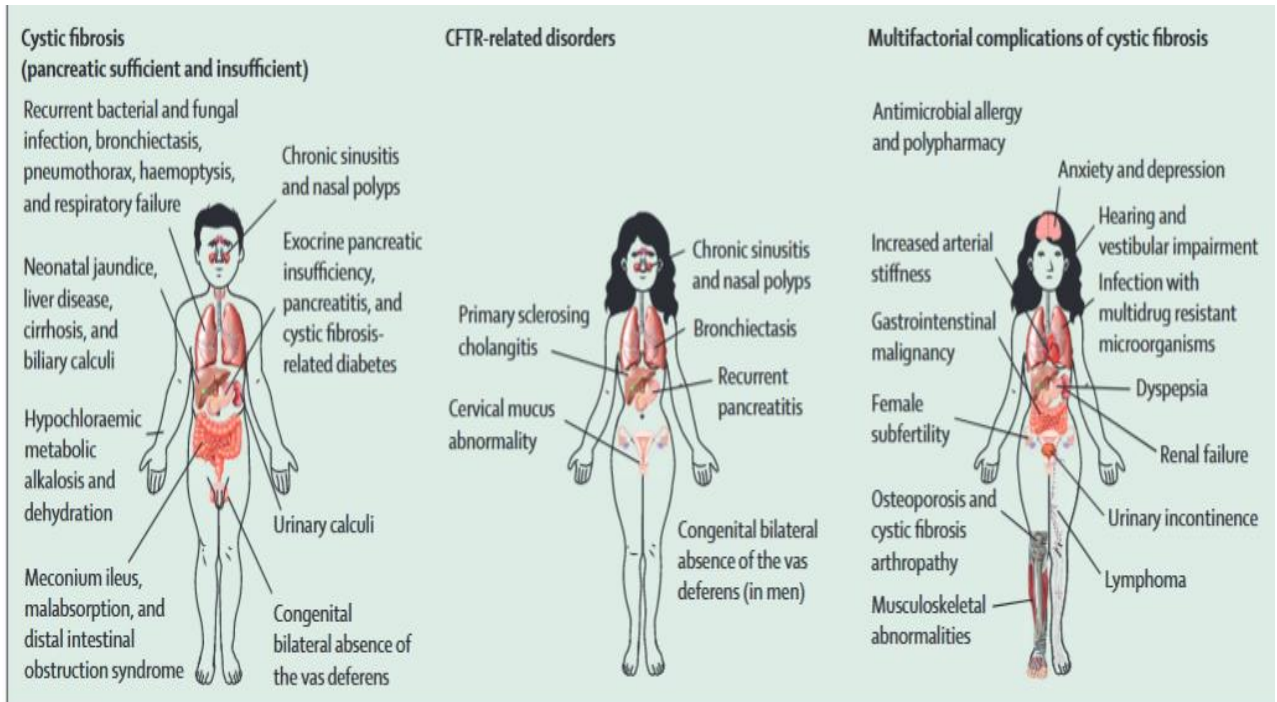
La secreción de cloruro y bicarbonato mediada por CFTR funcional en los conductos pancreáticos alcaliniza el fluido ductal, neutraliza al ácido péptico y optimiza el pH de las enzimas digestivas.

La enfermedad pancreática en personas con fibrosis quística comienza en el útero y es causada por obstrucción ductal y daño epitelial. Las proteínas pancreáticas se acumulan detrás de los conductos obstruidos que conducen a un aumento de las concentraciones de estas proteínas, incluido el tripsinógeno, una prueba inmunorreactiva para la cual forma la base de la mayoría de los sistemas de cribado neonatal. La obstrucción continua del conducto, la inflamación, la fibrosis y la infiltración grasa causan finalmente la destrucción del páncreas [4].

En el tracto gastrointestinal, la secreción defectuosa de bicarbonato puede resultar en obstrucción de moco e íleo meconial. De manera similar, la enfermedad hepática por fibrosis quística se caracteriza por secreciones biliares hiperviscosas, colestasis y eventual cirrosis [4].

La patología inicial en la FQ se manifiesta en el epitelio mucoso y representa la base para el concepto de larga data de una anomalía del moco en estos pacientes [23]. Esto está respaldado por estudios de ultrasonido en el tracto gastrointestinal, en el que el 90% de los fetos con FQ manifiestan meconio espeso en la porción distal íleon durante el periodo de las 17 a 19 semanas de gestación [23]. . Aunque esto es generalmente reabsorbido, un

pequeño porcentaje de bebés con FQ se presenta con mucina que contiene íleo meconial al nacer [23].



**Figura 5.** Manifestaciones sistémicas en fibrosis quística.

Shteinberg, M., Haq, I. J., Polineni, D., & Davies, J. C. (2021). *Cystic fibrosis*. *The Lancet*, 397(10290), 2195–2211.

doi:10.1016/s0140-6736(20)32542-3

### 2.3 Íleo Meconial

La obstrucción congénita del tubo digestivo afecta aproximadamente a uno de cada 1.000 a 2.000 recién nacidos [24]. Estas obstrucciones pueden ser extrínsecas o intrínsecas. Las primeras se producen por páncreas anular, vólvulo, hernias internas, bridas o bandas congénitas, duplicaciones intestinales o tumores retroperitoneales; las intrínsecas son causadas por una interrupción de la continuidad del tubo digestivo (atresia), por una membrana o estrechamiento en la luz o por impactación de meconio muy viscoso [24]. Esta última condición recibe el nombre de íleo meconial (IM) y representa alrededor del 30-33% de los casos de obstrucción del intestino delgado en el neonato [25,26]; a menudo es la primera manifestación de fibrosis quística, y ocurre en el 20% de estos pacientes [27].

El íleo meconial se define como una obstrucción intestinal causada por los efectos del meconio grueso, espeso, rico en proteínas, adhesivo y desecado en la parte distal del íleon terminal y es el síntoma más temprano de FQ con una incidencia de 6-20% de los casos [28]. Puede presentarse en dos formas, IM simple e IM complejo [27]. En el IM simple, el meconio viscoso obstruye físicamente el íleon terminal y el intestino delgado proximal a la obstrucción, luego se dilata con más meconio, gas y líquido [29]. En el IM complejo, los segmentos de íleon distendidos por meconio pueden dar lugar a complicaciones como vólvulo prenatal, necrosis isquémica, atresia intestinal o perforación y extrusión del meconio hacia el peritoneo [27].

El IM y la peritonitis meconial a menudo se detectan prenatalmente por la presencia de calcificaciones intestinales hiperecoicas o peritoneales en la ecografía (US) [30] y si hay intestino hiperecogénico es imperativo evaluar el riesgo de fibrosis quística en el feto [30]. Si no se identifica prenatalmente, la presentación clínica más común de IM es la obstrucción intestinal, que a menudo se observa a las pocas horas del nacimiento [27]. Cuando se inicia la alimentación, se produce emesis biliar con o sin distensión abdominal [27]. El lactante con peritonitis por meconio a menudo se presenta con signos adicionales de sensibilidad abdominal, fiebre y shock [29]. Otros bebés solo pueden mostrar paso tardío del meconio. En todos estos casos, el diagnóstico diferencial incluye no solo FQ con IM, sino también

otras afecciones, incluido el tapón de meconio (heces duras cubiertas de moco que es difícil de evacuar), enfermedad de Hirschsprung, atresia yeyuno-ileal, vólvulo y perforación intestinal [27].

Estudios previos han sugerido que el 80-90% de los niños con IM tienen FQ [32] por lo que es primordial realizar pruebas de detección de FQ en los recién nacidos con IM.

#### **2.4 Otras manifestaciones gastrointestinales**

Al igual que el íleo meconial, las demás manifestaciones gastrointestinales de la fibrosis quística están relacionadas con el espesamiento de las mucosas y la dismotilidad [33], a saber:

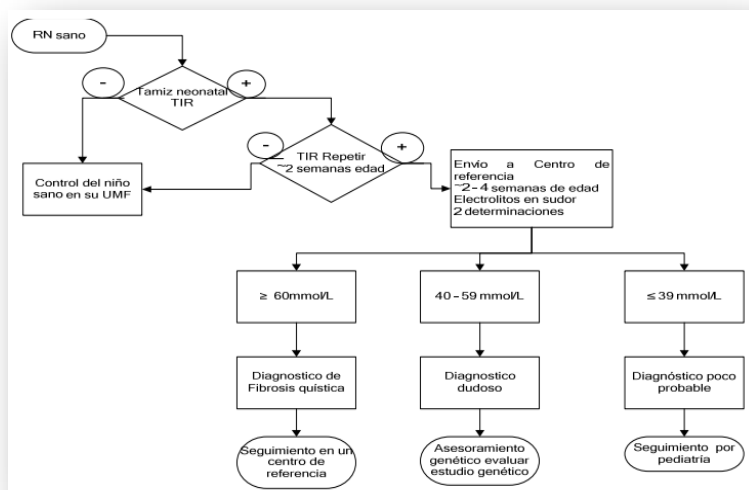
- Insuficiencia pancreática: la afectación del páncreas comienza desde la vida fetal, entre las 28 y 32 semanas de gestación, con la detención del desarrollo acinar [34]. El 60 % de los recién nacidos con FQ nacen con insuficiencia pancreática completa (IP), y otro 25 % la desarrolla al año de edad [35], además de que la pancreatitis se presenta en 3 a 5% de los pacientes. Se debe obtener una elastasa fecal de referencia en el período neonatal para evaluar la suficiencia pancreática [35]. Los pacientes pueden desarrollar IP en cualquier momento sin síntomas tempranos que indiquen cambios, y, por lo tanto, se recomienda seguimiento anual con elastasa fecal [35]. La pancreatitis aguda ocurre en el 10 % de los pacientes con suficiente función exocrina pancreática pero en 1 % de aquellos con insuficiencia [36].
- Reflujo gastroesofágico (RGE): se ha informado que su prevalencia oscila entre el 35 y el 81 %, según la modalidad utilizada para definir el RGE [37,38] y la prevalencia de RGE parece ser mayor en la FQ que en la población general y puede ser mayor que la observada en otras enfermedades pulmonares crónicas [39]. Además, los pacientes con FQ tienen un mayor número de episodios de RGE con una mayor proporción de episodios de reflujo hacia el esófago proximal [40].
- Síndrome de obstrucción intestinal distal (DIOS): lo presentan aproximadamente 2% de los pacientes menores de cinco años y 30% de los adolescentes y adultos [41]. Considerado un equivalente del IM, DIOS se define como una obstrucción aguda completa o incompleta de la porción ileocecal por contenido intestinal espeso y debe distinguirse del estreñimiento. Se caracteriza por el inicio gradual de la impactación fecal del colon, comenzando en el sigmoides y extendiéndose proximalmente. DIOS puede ocurrir a cualquier edad, pero es más común en personas con insuficiencia pancreática [42].

- Enfermedad hepática asociada a fibrosis quística (CFLD): ocurre en el 10-15% de los pacientes y alcanza su punto máximo en la preadolescencia [43], se puede presentar como cirrosis biliar (focal, multilobular) en el 7-18% de los pacientes [41]. El cribado consiste en la medición anual de las transaminasas hepáticas; si los niveles son elevados, se obtiene una ecografía abdominal y se realiza anualmente a partir de entonces si se sospecha una enfermedad hepática relacionada con la fibrosis quística. Los hallazgos ecográficos del hígado pueden mostrar eco textura tosca, esteatosis e hipertensión portal progresiva. La enfermedad hepática en etapa terminal puede resultar en un trasplante de hígado [33]. El riesgo de cálculos biliares también es mayor en la fibrosis quística [33] y la litiasis vesicular se ha reportado en 12% de los escolares y 27% de adultos [41].
- Estreñimiento: reportado hasta en el 27-47% de los pacientes pediátricos, y 42% de los adultos [44,45].
- Prolapso rectal: una revisión inicial reveló que el 23 % de los pacientes con FQ experimentaron prolapso rectal y 78 % de estos pacientes experimentaron prolapso rectal antes del diagnóstico de FQ. Esto condujo a la recomendación de que se debe considerar la FQ en un niño con prolapso rectal de etiología desconocida [46].
- Diabetes relacionada con la fibrosis quística (CFRD): complicación extrapulmonar de la FQ que se asocia a mayor morbilidad y mortalidad en las personas afectadas [47]. La CFRD tiene una alta prevalencia en la población con FQ. La incidencia aumenta con la edad. Está presente en el 2% de los niños, el 19% de los adolescentes y hasta el 50% de las personas de 30 años o más [47].

## 2.5 Diagnóstico



Al nacimiento, existe una estrategia de tamiz bastante eficiente, mediante la determinación del tripsinógeno inmunorreactivo (IRT) en sangre en papel filtro [1], cuya elevación hace la sospecha de FQ; dentro del algoritmo diagnóstico, se somete una segunda toma a las 2 semanas de la primera muestra anormal, y se ofrece como prueba confirmatoria la determinación de cloruros en sudor a través de iontoforesis con pilocarpina, o bien, el análisis molecular de *CFTR*, esto con una sensibilidad de 90%; sin embargo, la tasa de falsos negativos es ~5% (o superior en laboratorios en donde no realizan ajustes periódicos a los valores de corte), cuando se modifican algunas variables al momento de la toma (prematuros, el peso del recién nacido, el mismo íleo meconial que puede ocasionar hasta un 30% de falsos negativos, temperatura ambiental extrema, sea frío o calor, valor edad-dependiente) cambia el valor del IRT [1], por lo que ante un escenario clínico como se refiere antes, es muy importante realizar la prueba molecular para confirmar o descartar FQ [1]. Además, en nuestro país, aunque la NOM-034-SSA2-2002 incluye la detección de la FQ como una acción prioritaria, la implementación del tamiz neonatal que incluya IRT no es rutinario en todos los sitios en donde nacen bebés [1].



**Figura 6.** Diagrama de flujo en el diagnóstico de la fibrosis quística en México. Diagnóstico De Fibrosis Quística En La Edad Pediátrica. México: Secretaría de Salud, 2013.

El *gold estándar* para FQ en la clínica, es la determinación de cloruros en sudor, a través del método de conductancia, con dos valores anormales mayores a 60 mEq/L[1]; esta prueba

compleja solamente se halla disponible en centros especializados con neumólogos pediatras, y adicionalmente, hay algunas circunstancias que impiden que todos los sospechosos sean candidatos para la toma adecuada de la muestra (bajo peso, prematurez, ayuno, alimentación parenteral, el estar en una unidad de cuidados intensivos, post-operados, entre otras) [1], por lo que es de suma importancia ofrecerles una ruta diagnóstica alternativa y específica, características que cumple el análisis molecular del gen *CFTR*.

<b>FALSOS POSITIVOS</b>	<b>FALSOS NEGATIVOS</b>
Malnutrición	Errores en la medición, calibración o recolección de muestra
Administración de esteroides	Baja tasa de sudoración
Nutrición parenteral /infusión soluciones hipertónicas	Edema / Anasarca
Diabetes insípida neurogénica hereditaria	Deshidratación
Síndrome de colestasis familiar	Malnutrición severa (Kwashiorkor)
Hipotiroidismo / Hipoparatiroidismo	Niños < 2 Kg, peso
Fucosidosis / mucopolisacaridosis tipo I	Tratamiento con diuréticos o esteroides
Glucogenosis tipo I / Deficiencia de glucosa-6- fosfato	Tratamiento con ciertos antibióticos
Pseudo hipoaldosteronismo congénito	Algunas mutaciones de FQ con cloruros dudosos: R117H (7T)b, 3849 + 10Kb C > T; G561S, D1152H, A456E
Síndrome Mauriac	
Insuficiencia adrenal congénita /insuficiencia suprarrenal	
Diabetes insípida nefrogénica	
Infusión de prostaglandina E -1 a largo plazo	
Síndrome Klinefelter	
Anorexia Nervosa	
Hipo gammaglobulinemia	
Nefropatía /Síndrome nefrótico	
VIH / SIDA	
Síndrome de Down	
Colestasis familiar intra hepática (Enf. de Byler)	
Muestra concentrada o evaporada	
Disfunción autonómica	

**Figura 7.** Procesos que causan cifras incorrectas en cloruros en sudor. Diagnóstico De Fibrosis Quística En La Edad Pediátrica. México: Secretaría de Salud, 2013.

Existen distintas técnicas de estudio para la identificación de mutaciones. La tasa de detección de mutaciones depende del origen étnico del paciente, del número y del tipo de mutaciones estudiadas. Por ejemplo, el *American College of Medical Genetics (ACMG)* recomienda para *screening* poblacional, un panel específico de 23 mutaciones [48] con distintas tasas de detección dependiendo del grupo poblacional: en Judíos Ashkenazi, 97%, Blancos no hispanos 88,3%; Afroamericanos, 69%; Hispanoamericanos 57% [39], de ahí que no sea aplicable el mismo panel a todas las poblaciones, además de que conforme más

conocemos la genética de la FQ nos enfrentamos a resultados inconclusos cuando solamente se determina una mutación; actualmente la recomendación en los casos con datos clínicos de FQ es realizar la prueba molecular, seleccionando el mejor panel de acuerdo a la población a la que pertenezca el paciente, inclusive, se sugiere hacer secuenciación completa del gen [48].

La utilidad entonces del estudio molecular en FQ, se centra en: su alta especificidad; la posibilidad de un diagnóstico precoz, como es en IM neonatal, prematuridad extrema u otra situación en que sea necesario diferir el test de sudor [1,48]; además, su utilidad para el asesoramiento genético es superior, pues es el único modo de establecer si otros miembros de la familia son portadores, y además de su uso en el diagnóstico genético pre-implantación; la posibilidad de predecir ciertas características fenotípicas como la función pancreática; la identificación de algunas mutaciones que son particularmente prevalentes (la variante 5T en el intrón 8 sola o en cis con la mutación R117H) en ciertas presentaciones "atípicas", como la ausencia congénita bilateral de *vas deferens*[47], y la posibilidad de ofrecer terapia génica dependiendo de las variantes encontradas.

Gen	Método	Proporción de probandos con una variante patológica detectable por método	
		FQ	CAVD
	Análisis de secuencia	97-98 %	79 %
CFTR	Análisis deleción-duplicación dirigida a genes	< 2-3 %	

**Figura 8.** Pruebas genéticas moleculares utilizadas en la fibrosis quística (FQ) y la ausencia congénita de los conductos deferentes (CAVD). *Cystic Fibrosis and Congenital Absence of the Vas Deferens*. 2001 Mar 26 [Updated 2017 Feb 2]. GeneReviews®<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250/>

## 2.6 Íleo meconial: fisiopatología y correlación genotipo-fenotipo

Dentro del intestino delgado, CFTR es responsable de la excreción de  $\text{Cl}^-$  y  $\text{HCO}_3^-$  [27]. Es el  $\text{HCO}_3^-$  el que juega un papel integral en la quelación del  $\text{Ca}^{2+}$  asociado con la matriz apretada de mucinas normalmente exocitadas dentro de la luz intestinal para formar moco normal, suelto y bien hidratado [49]. CFTR anormal da como resultado una secreción anormal de  $\text{HCO}_3^-$ , lo que disminuye el pH luminal [27]. Esto crea un ambiente ácido y deshidratado, lo que da como resultado una mucosidad espesa y deshidratada [27]. El ambiente luminal anormalmente ácido también promueve la presencia de niveles elevados de albúmina en las heces, mayor contenido de minerales y carbohidratos unidos a proteínas. Estos se combinan con el moco denso para formar meconio viscoso que eventualmente conduce a la obstrucción física del íleon terminal [27].

El IM se asocia más comúnmente con mutaciones de *CFTR* de clase I-III. Específicamente, el IM está asociado con F508del, G542X, W1282X, R553X y G551D [50]. Según la base de datos del Registro de pacientes con FQ de los Estados Unidos de 2010, los homocigotos para F508del, tienen un riesgo de 24,9 % de presentar IM, mientras que aquellos sujetos con F508del junto con otra mutación, tienen un riesgo del 16,9 % [50]. El riesgo de que un paciente con otras dos mutaciones en *CFTR* presenten IM es del 12,5 % [50]. La evaluación de IM en gemelos monocigóticos y dicigóticos con FQ encontró una mayor concordancia en gemelos monocigóticos [51]. Estos hallazgos apuntan a la participación de genes modificadores en el desarrollo de IM [27]. En el mismo año la ESPGHAN (*European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) reportó que el 82% de los casos con DIOS presentan un genotipo grave, solamente un 3% se asoció con genotipo leve [52]. Otros estudios han demostrado que *CFTR* junto con 2 o más genes modificadores son los principales determinantes de la obstrucción intestinal en pacientes recién nacidos con FQ [53] mientras que la obstrucción intestinal en pacientes mayores con FQ es causada principalmente por factores no genéticos [53] proponiendo que además de existir genes modificadores (con regiones propuestas en 4q35.1, 8p23.1, y 11q25), hay otros factores no genéticos ambientales; ellos observan además que el genotipo en *CFTR* tiene más poder predictor para el IM que el estatus pancreático, dado que anteriormente se asociaba que el 95% de los casos con FQ presentan insuficiencia pancreática y que estos pacientes

correlacionaban con la presencia de IM [53]. Hasta la fecha, la asociación de varios genes se ha replicado en múltiples estudios: *MBL2*, *EDNRA* y *TGF-β1* en la función pulmonar, *MBL2* en la edad de la primera infección por *P. aeruginosa*, *MSRA* en íleo meconial, *TCF7L2* en la diabetes relacionada con la FQ y *SERPINA1* en la enfermedad hepática relacionada con la FQ [48].

Es de hacer notar que, en una cohorte retrospectiva de Arabia, en donde realizaron la secuenciación de *CFTR*, el ~30% de las variantes halladas en FQ con IM ocurren en sitios intrónicos: ocho pacientes (20%) con c.2988+1G>A; intrón 18 y cinco pacientes (12,5%) con c.579+1G>T; intrón 5[54], de ahí la importancia de ampliar a estas regiones la secuenciación.

## **2.7 Tratamiento**

El tratamiento médico del IM simple se ha desarrollado en torno al uso de enemas hiperosmolares administrados bajo guía fluoroscópica para garantizar que la solución alcance el íleo terminal [55].

La intervención quirúrgica primaria es la desimpactación del meconio irrigando el íleo terminal obstruido con solución salina tibia o Gastrografin en el quirófano [56,57]. Se prefiere la creación posterior de una enterostomía para permitir la irrigación continua, si es necesario, del íleo terminal después de la operación ya que con esto se reduce el riesgo de complicaciones posoperatorias de una enterostomía primaria, que puede llegar al 30% [58,59].

Actualmente, estudios muestran que a los pacientes con IM y FQ les va tan bien, en términos de resultados a largo plazo de la función pulmonar, el estado nutricional y el riesgo de infección, como a los pacientes con FQ de la misma edad sin antecedentes de IM [27]. Sin embargo, el riesgo más común asociado con antecedentes de FQ e IM sigue siendo desarrollar síndrome de obstrucción intestinal distal (DIOS) más adelante en la vida. [27]. El riesgo de DIOS en pacientes con FQ con antecedentes de IM es de aproximadamente el 50 % en comparación con el 15 % en la población general con FQ [27].

## **2.8 Asesoramiento genético**

Los padres no afectados son portadores obligados (heterocigotos) y cada uno puede tener una alteración en una copia del gen *CFTR*. En la concepción, cada hermano directo de un individuo afectado tiene 25% de posibilidades de estar afectado, 50% de ser un portador sano y 25% de ser no afectado. Para un hermano en riesgo que se sabe que no se ve afectado pero que aún no se ha sometido a pruebas genéticas moleculares, el riesgo de ser portador es de 2/3 o 66% [48].

Las mujeres con FQ pueden ser fértiles y una mujer con FQ transmite un alelo *CFTR*, por lo tanto, todos sus hijos serán portadores o tendrán FQ, en caso de que la pareja sea portador no reconocido, por lo tanto, las pruebas genéticas moleculares de *CFTR* deben ofrecerse a su pareja reproductora para determinar su estado de portador [48].

Los hombres con FQ pueden presentar infertilidad por CAVD, sin embargo, pueden concebir hijos a través de técnicas de reproducción asistida, como una biopsia testicular de gametos y posterior inyección intracitoplasmática (ICSI) [39]. Un hombre afectado transmitirá un alelo *CFTR*, por lo tanto, todos sus hijos serán portadores, tendrán FQ o CAVD [48]. Si la pareja reproductora es portadora, su descendencia estará en riesgo de FQ o CAVD, según la mutación *CFTR* de la pareja [48].

Los hermanos y hermanas de un portador conocido de la mutación *CFTR* tienen un 50% de riesgo de ser portadores [39]. Incluso si el portador no tiene hermanos afectados conocidos, existe un riesgo residual de que ambos padres puedan ser portadores y, por lo tanto, puedan concebir una descendencia afectada [48].

### 3. JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con íleo meconial y manifestaciones gastrointestinales con sospecha de fibrosis quística, generalmente se presentan en estadios de salud críticos o con resultados indeterminados de estudios complementarios, lo que impide dar un correcto diagnóstico, pronóstico y asesoramiento genético, por lo que ofrecer el análisis de secuenciación de *CFTR* es una alternativa con mayor eficacia.

## Capítulo IV

### 4. HIPÓTESIS



Se estima encontrar variantes patogénicas de *CFTR* en un 80% de los pacientes con sospecha de fibrosis quística que presentan íleo meconial, sus equivalentes u otras manifestaciones gastrointestinales.

## Capítulo V

### 5. OBJETIVOS

### **5.1. Objetivo general**

Identificar variantes en el gen *CFTR* en pacientes con íleo meconial y otras manifestaciones gastrointestinales con sospecha de FQ.

### **5.2 Objetivos particulares**

1-Identificar pacientes con íleo meconial y otras manifestaciones gastrointestinales con sospecha de fibrosis quística y realizar secuenciación molecular en ellos.

2-Clasificar las variantes encontradas y correlacionarlas con el cuadro clínico.

3-Conocer la frecuencia de variantes en *CFTR* en nuestra población asociados a íleo meconial y a otras manifestaciones gastrointestinales, y compararlo con lo reportado.

4. Ofrecer el asesoramiento genético a cada familia.

## Capítulo VI

### 6. DISEÑO DE ESTUDIO

Este es un estudio descriptivo, transversal y observacional.

En este trabajo se genotipificaron pacientes con íleo meconial y otras manifestaciones gastrointestinales de fibrosis quística.

Se estableció la frecuencia de variantes en *CFTR* en la población estudiada.

## 7. CRITERIOS DE SELECCIÓN

### 7.1 Criterios de inclusión:

1-Pacientes de cualquier sexo y edad que presenten en cualquier etapa de su vida íleo meconial y otras manifestaciones gastrointestinales de fibrosis quística.

### 7.2 Criterios de exclusión:

1-Tener estudio molecular previo de *CFTR* normal (estudios no concluyentes si se incluyen).

### 7.3 Criterios de eliminación:

1- Muestra insuficiente o contaminada para realizar el análisis molecular

## 8. MATERIALES Y METODOS

### 8.1 Población

Este trabajo se realizó en el Departamento de Genética, de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la UANL.

La población en estudio se compuso de todos los casos de íleo meconial y otras manifestaciones gastrointestinales con sospecha de fibrosis quística reportados al Departamento de Genética del Hospital Universitario “José E. González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, en el periodo de febrero del 2021 a febrero del 2022.

De las historias clínicas obtuvimos datos sobre su origen, sexo, edad actual, edad gestacional al nacimiento, peso al nacer y actual, perímetro cefálico actual, presencia de íleo meconial, sus equivalentes u otras manifestaciones gastrointestinales, patologías asociadas y familiares con manifestaciones similares. Además, se recabó el manejo actual y la realización o no de otros estudios de genética. Por último, se dio cita de seguimiento para entrega de resultados con asesoramiento genético.

A la muestra del paciente se le realizó extracción del DNA de los leucocitos, con la concentración y calidad necesaria para la amplificación por PCR (reacción en cadena de polimerasa) de punto final con iniciadores específicos.

Para amplificar todos los exones del gen *CFTR* se utilizó un termociclador VERITI (*AppliedBiosystems*).

Para realizar la secuenciación automatizada directa de ambas cadenas se utilizó BygDye 3.1®sequencing kit (*AppliedBiosystems*), posteriormente serán visualizados por medio de electroforesis capilar en el analizador genético ABI PRISM 3130 ®(*AppliedBiosystems*).

Para su posterior análisis, se utilizó el genoma de referencia humano GRCh37 (hg19) con número de acceso *GenBank* NM\_000492.4. La nomenclatura se basa en las recomendaciones de la *Human Genome Variation Society* (<http://www.hgvs.org/mutnomen/>).

Para el diseño de los *primers* (iniciadores *forward* y *reverse*) para amplificar los 27 exones y 4 regiones de intrón profundo que ya han sido reportadas en el gen *CFTR* con un tamaño de amplicón ~450 pb, se utilizó la aplicación web *PrimerBlast*.

## 8.2 Proceso de secuenciación

La amplificación de todos los productos se realizó utilizando un mastermix 360 que contiene buffer, Taq polimerasa y 0.1 mM de cada cebador y 10 ng de ADN en un volumen final de 15 µl. Las condiciones de PCR incluyeron una desnaturalización inicial a 95 °C durante 3 minutos, seguido 30 segundos a 94 °C, 30 segundos a 60 °C y 1 minuto a 72 °C, todo esto por 30 ciclos de repetición, finalizando con 10 minutos de elongación. Los productos de ADN amplificados se purificaron utilizando el reactivo Exo-Sap (*ThermoFisher*), el marcaje de los productos se realizó con el kit de secuenciación BigDye® Terminator v3.1 (*AppliedBiosystems*) y fueron analizados en el secuenciador ABI 3130. Las secuencias obtenidas se compararon con la secuencia normal de GenBank con el genoma de referencia NG 016465.3.

## 8.3. Metodología

El trabajo cubrió los aspectos tipo clínico y experimental; en el primero se localizaron los casos de pacientes con íleo meconial y otras manifestaciones gastrointestinales que fueron referidos por los médicos tratantes (pediatra, gastroenterólogo, endocrinólogo, neumólogo, cirujanos, etc) al departamento de genética. El genetista realizó la historia clínica completa que incluyó interrogatorio, elaboración del árbol genealógico y exploración física dismorfológica con somatometría detallada. En la investigación clínica, se diseñó una hoja de recolección, que incluía: Ficha de identificación del paciente, edad gestacional, peso al nacer, talla al nacer, peso actual, talla

actual, perímetro cefálico actual, tipo de muestra, manifestaciones de íleo meconial, otras manifestaciones gastrointestinales, otras manifestaciones clínicas, IRT neonatal, cloruros en sudor, manejo de las manifestaciones, otros estudios para íleo o manifestaciones gastrointestinales, otros estudios de genética, familiares con familiares similares y árbol genealógico. (Anexo 1).

Para la obtención de consentimiento informado se explicó en qué consiste el estudio a los padres del menor (o tutor) o el individuo que presente la patología, se entregó una copia para su lectura, se aclararon dudas, se les indicó que seleccionaran si estaban de acuerdo con los puntos explicados, y se entregó para firmar el consentimiento.

Se obtuvo una muestra venosa de 3-5 ml (al menos 1 ml) con EDTA (tubo tapón lila) y se trasladaron al laboratorio de biología molecular del departamento de genética para su posterior procesamiento y análisis.

En caso de que el paciente estuviese transfundido dentro de los últimos 3 meses: se tomó muestra de mucosa oral.

El aspecto experimental se realizó en el laboratorio de Genómica del Departamento de Genética en donde se llevó a cabo la extracción del DNA, PCR para el gen *CFTR* y secuenciación.

Las muestras de los pacientes con diagnóstico de íleo meconial que fueron incluidos en este estudio fueron almacenadas en un banco de DNA del departamento de Genética, para estudios posteriores que se pudieran requerir en su misma familia por 10 años. Pasado este tiempo se desechará la muestra.

#### **8.4 Consideraciones éticas y protección de confidencialidad de la información**

Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética en Investigación por parte de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección en Investigación. Se apegó al acuerdo de

confidencialidad de los datos del Departamento de Genética para pacientes, y con la Ley Federal de Protección de Datos Personales de los Particulares.

El departamento tratará de manera automatizada los datos personales e información suministrada, los cuales formaran parte de la base de datos.

También habrá manejo de cadena de custodia de la muestra, con generación de etiquetas (claves) para cada paciente y para el procesamiento de las muestras.

La identidad de los sujetos de investigación se conocerá por los investigadores del estudio autorizados.

## Capítulo IX

### 9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En la población mexicana, en algunos trabajos, se han intentado realizar correlación genotipo-fenotipo de variantes en el gen *CFTR*, por lo que estimamos con base a los resultados de estos estudios la prevalencia de las variantes más frecuentemente asociadas a manifestaciones gastrointestinales de la fibrosis quística. El análisis de los datos obtenidos



se realizó a través de estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central, analizando solo frecuencias, con el apoyo del programa Microsoft Excel 2021.

## Capítulo X

### 10. DEFINICIONES OPERACIONALES

**Intestino hiperecogénico:** intestino de eco-estructura similar o mayor que la ósea.

**Tapón meconial:** obstrucción intestinal funcional en recién nacidos por meconio.

**Vomito biliar:** vómito que contiene grandes cantidades de bilis sugestiva de obstrucción intestinal distal a la papila de Vater.

**Abdomen distendido:** se define como un aumento medible en la circunferencia abdominal y se caracteriza por síntomas de gas atrapado, presión abdominal y plenitud.

**Asas visibles-palpables:** asa palpable abdominal sugiere obstrucción de intestino delgado.

**Ascitis:** acumulación patológica de líquido dentro de la cavidad peritoneal.

**Atresia intestinal:** ausencia de desarrollo del intestino la cual ocasiona obstrucción.

**Ictericia prolongada neonatal:** ictericia que dura más de 3 semanas en el niño nacido de pretérmino y más de 14 días en el niño de término.

**Peritonitis meconial:** perforación intestinal con salida de meconio a la cavidad abdominal que ocasionará una peritonitis química estéril.

**Reflujo gastroesofágico:** se define como el paso del contenido gástrico hacia el esófago.

**Síndrome de Obstrucción Intestinal Distal (DIOS):** combinación de: (1) obstrucción intestinal completa, como lo demuestra el vómito de material bilioso y / o niveles hidroaéreos en el intestino delgado o en una radiografía abdominal con (2) una masa en íleo-ciego y (3) dolor o distensión abdominal o ambos.

**DIOS incompleto o inminente:** (1) una historia corta(días) de dolor o distensión abdominal o ambos y (2) una masa fecal-ileocecal, pero sin signos de obstrucción completa.

**DIOS completo (1, 2 y 3). DIOS incompleto (sólo 2 y 3):**

1. Obstrucción intestinal completa evidenciada por vómito biliar y/o radiografía abdominal con niveles hidroaéreos en ID.
2. Masa fecal ileocecal.
3. Dolor y/o distensión abdominal.

**Estreñimiento en FQ (1 o 2a, o 2b, más 3)**

1. Dolor y/o distensión abdominal.
- 2a. Reducción en la frecuencia de los movimientos intestinales en las semanas o meses previos.
- 2b. Incremento en la dureza de las heces fecales en las semanas o meses previos.
3. Alivio de los síntomas 1 y 2 con el uso de laxantes.

**Estreñimiento:** dificultad para evacuar las heces.

**Prolapso rectal:** evaginación del recto, se denomina completo o verdadero cuando todas las capas de la pared rectal protruyen fuera del ano; mucoso si sólo es esta capa la que se prolapsa, e interno si la evaginación no va más allá del canal anal.

**Litiasis vesicular:** existencia de cálculos dentro de la vesícula biliar.

**Cirrosis biliar:** inflamación crónica de las vías biliares del hígado.

**Pancreatitis:** inflamación aguda del páncreas y del tejido circundante.

**Diabetes insulino dependiente:** diabetes que tiene una edad de inicio usualmente joven, aunque puede presentarse en otras edades; el tipo de inicio es agudo frecuentemente en cetoadicidosis y existe susceptibilidad genética con factores ambientales desencadenantes y trastornos inmunológicos; la secreción endógena de insulina es mínima o ausente, presenta habitualmente sintomatología caracterizada por la sed, poliuria, polidipsia, pérdida de peso,

polifagia y fatiga. Conceptualmente es necesario el tratamiento con insulina de por vida, por lo que el uso de drogas hipoglucemiantes no es eficaz.

**Enfermedad hepática asociada a FQ:** manifestaciones hepáticas que incluyen anomalías hepáticas clínicas o bioquímicas. Estos pueden estar relacionados con epifenómenos como episodios infecciosos o hepatotoxicidad por fármacos, esteatosis de diversos orígenes.

**Falla de medro:** incapacidad para sostener una velocidad de crecimiento normal, tanto en el peso como en la talla, en niños menores de 3 años (algunos autores consideran el límite de edad los 2 años).

**Desnutrición:** ingesta insuficiente de alimentos de forma continuada, que es insuficiente para satisfacer las necesidades de energía alimentaria, sea por absorción deficiente y/o por uso biológico deficiente de los nutrientes consumidos.

**Infección pulmonar recurrente:** aparición de al menos dos neumonías en 1 año o de al menos tres episodios de enfermedad infecciosa de las vías respiratorias bajas a lo largo de la vida, con limpieza de imágenes radiológicas entre ellos.

**Sinusitis:** inflamación de la mucosa que recubre los senos paranasales (senos maxilares, etmoidales, frontales y esfenoidal).

**Infertilidad:** imposibilidad de lograr un embarazo después de 12 meses o más de relaciones sexuales regulares sin protección.

## Capítulo XI

### 11. RESULTADOS

Del 1ero de febrero de 2021 al 28 de febrero de 2022 se reclutaron 10 pacientes referidos al Departamento de Genética del Hospital Universitario de la UANL que cumplieron los criterios de inclusión antes mencionados. Ocho de los individuos eran hombres y dos mujeres, con edades comprendidas desde los 4 meses hasta los 13 años. Al momento del nacimiento, 7 fueron prematuros y 3 a término, con edades gestacionales que variaron de

29-40 semanas de gestación, con un promedio de edad gestacional de 35 semanas. En su somatometría actual, el peso estuvo bajo en 8 pacientes, con un promedio de 4.8 desviaciones estándar debajo de la media, la talla solo estuvo baja en 1 paciente y 3 presentaron microcefalia al momento de consulta (Tabla 1).

**Tabla 1.** Datos demográficos población de estudio

Caso	Edad	Sexo	SDG	Percentil Peso
1	1 año 7 m	Hombre	35	-4.5 DE
2	4 meses	Hombre	29	-8.8 DE
3	1 año 5 meses	Hombre	35	25-50
4	5 meses	Hombre	33	-2.45 DE
5	1 año 7 meses	Hombre	34	-6.3 DE
6	4 meses	Hombre	35	-5.4 DE
7	4 meses	Hombre	29	-5.1 DE
8	5 años 2 meses	Mujer	40	-2.65 DE
9	12 meses	Mujer	38	-2.74 DE
10	13 años 3 meses	Hombre	39	-3.89 DE

**Tabla 2.** Manifestaciones clínicas y estudios diagnósticos de Fibrosis Quística

Caso	Íleo meconial	Equivalente meconial	Manifestaciones gastrointestinales	Manifestaciones extraintestinales	Variantes <i>CFTR</i>	IRT	Cloruros en sudor
1	No	Ninguno	Estreñimiento, prolapso rectal	Crisis convulsivas, lisencefalia, Edad ósea avanzada	no	No se realizó	82 mEQ Labs Moreira (Anormal) 1 año 7 meses
2	Si	x	Ninguna	Ninguna	no	No se realizó	No se realizó
3	Si	x	Estreñimiento	Falla de medro	no	7 ng/ml	No se realizó
4	Si	x	DIOS	Nada	no	1 marzo 2021: 22.80; 25	No se realizó

						marzo 2021: 25.1	
5	No	Ictericia neonatal prolongada	Enfermedad Hepática	Desnutrición, Neumonía	c.1521_1523del (p.Phe508del) c.3231_3232del (pPhe1078ProfsTer77)	No se realizó	127.9 mEq/L; 1 año 4 meses:
6	No	Ictericia neonatal prolongada	Enfermedad Hepática	Desnutrición	c.2619+86T>C (p.?)	No se realizó	63.52 mEq/L. 2da medición: Indeterminada 3 meses de edad
7	Si	x	Enfermedad Hepática	Neumonía	Negativo	No se realizó	No se realizó
8	No	Ninguno	Estreñimiento, DIOS	Falla de medro, Neumonía	c.1521_1523del (p.Phe508del) c.869+12C>T (p.?)	No se realizó	No se realizó
9	Si	x	Estreñimiento, ERGE	Neumonía	c.1521_1523del; (p.Phe508del)	No se realizó	1era, 8 meses AMFQ 113 mmol/L; 2da 8 meses AMFQ 110 mmol/L
10	No	Ninguno	Estreñimiento, DIOS, Enfermedad Hepática, Litiasis vesicular	Neumonía	C.1521_1523del (p.Phe508del) c.1151_1152insTA (p.Glu384AspfsTer5)	No se realizó	13 años AMFQ 120 mmol/L

De los 10 pacientes incluidos, 5 presentaron diagnóstico de íleo meconial clásico, 2 presentaron signos equivalentes a íleo meconial (ictericia neonatal prolongada). En el 90 % de los individuos se presentaron manifestaciones gastrointestinales de cualquier tipo, siendo las más frecuentes: estreñimiento en un 55%, seguido de enfermedad hepática asociada a fibrosis quística con 44% y DIOS en un 33 %; y en el 80 % de los casos se presentaron manifestaciones extra-gastrointestinales de las cuales 62.5 % correspondió a neumonía, 25% falla de medro y 25% desnutrición (Tabla 2 y Tabla 3).

**Tabla 3.** Otras manifestaciones gastrointestinales observadas

Manifestación gastrointestinal	n	Porcentaje
Estreñimiento	5	55%

Enfermedad Hepática	4	44%
DIOS	3	33%
Prolapso rectal	1	11%
ERGE	1	11%
Litiasis vesicular	1	11%

Hablando de la asociación variantes-manifestaciones gastrointestinales, 1 paciente con íleo meconial clásico se asoció a c.1521\_1523del (p.Phe508del), pero esta se encontró en estado heterocigoto. Las manifestaciones gastrointestinales más frecuentemente asociadas a variantes en *CFTR* fueron la enfermedad hepática asociada a fibrosis quística en 3 individuos, con 2 positivos ac.1521\_1523del (p.Phe508del) y el resto a las variantes c.3231\_3232del (p.Phe1078ProfsTer77) y c.1151\_1152insTA (p.Glu384AspfsTer5); y estreñimiento en 3 individuos afectados y 5 variantes reportadas (2 individuos en heterocigosis compuesta, 1 con c.1521\_1523del (p.Phe508del) y c.869+12C>T y otro con las variantes C.1521\_1523del (p.Phe508 del) y c.1151\_1152insTA (p.Glu384AspfsTer5) ambas patogénicas); finalmente un individuo con la variante c.1521\_1523del (p.Phe508del) en heterocigosis. Se reportaron 3 variantes de clase funcional 2 y clase funcional 1, el resto fueron variantes de significado incierto, todas previamente reportadas en la literatura. 4 pacientes fueron diagnosticados con fibrosis quística, 3 por estudio molecular y 1 por valores de cloruros en sudor alterados.

De los estudios de laboratorio bioquímicos, se realizó tripsinógeno inmunorreactivo en 2 individuos, ambos con resultados normales; los cloruros en sudor se realizaron en 5 pacientes (3 con solo una toma y 2 con dos tomas), todos presentando valores alterados. Respecto a su manejo, 30% de los pacientes ameritaron tratamiento quirúrgico y 40% llevaban manejo gastroenterológico hasta este momento.



**Tabla 4.** Descripción de las variantes encontradas en *CFTR*

Caso	Variante	Localización	Estado de cigosidad	Clasificación(ACMG)	Efecto	Clase Funcional
5	c.1521_1523del	Exón 11	Heterocigoto	1 Patogénica	p.Phe508del	II
5	c.3231_3232del	Exón 20	Heterocigoto	1 Patogénica	p.Phe1078ProfsTer77	I
6	c.2619+86T>C	Intrón 7	Heterocigoto	3 VUS	p.?	?
8	c.1521_1523del	Exón 11	Heterocigoto	1 Patogénica	p.Phe508del	II
8	c.869+12C>T	Intrón 7	Heterocigoto	3 VUS	p.?	?
9	c.1521_1523del	Exón 11	Heterocigoto	1 Patogénica	p.Phe508del	II
10	c.1521_1523del	Exón 11	Heterocigoto	1 Patogénica	p.Phe508del	II
10	c.1151_1152insTA	Exón 9	Heterocigoto	1 Patogénica	p.Glu384AspfsTer5	I

## Capítulo XII

### 12. DISCUSIÓN

Anteriormente la fibrosis quística solía considerarse una enfermedad mortal de la infancia, sin embargo, actualmente con un diagnóstico precoz y el advenimiento de nuevas terapias, la mayoría de los pacientes sobreviven hasta la edad adulta.

Este es el primer estudio en México que tiene como objetivo principal la caracterización genética de los pacientes con sospecha de fibrosis quística y antecedentes de íleo meconial y otras manifestaciones gastrointestinales. Anteriormente se habían realizado estudios donde se buscaban las principales manifestaciones clínicas-bioquímicas de la fibrosis quística y trastornos gastrointestinales como el estudio "Evolución clínica y bioquímica de las manifestaciones gastrointestinales en niños con fibrosis quística atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de enero 2002 a enero 2012" [41] en cual se estudiaron 41 pacientes con diagnóstico confirmado de FQ, en cuya principal manifestación clínica gastrointestinal fue esteatorrea (65.9%), diarrea (58.5%), RGE (24.4%),colestasis (4.9%) prolapso rectal (2.4%) y cirrosis (2.4%). El Íleo meconial estuvo presente en el 4.9% y la principal variante patogénica encontrada fue F508(60.9%) [41].

A nivel mundial existen pocos estudios al respecto, destacando el realizado en Arabia Saudita en 2022 en donde se hizo una revisión retrospectiva de la documentación médica de todos los pacientes con IM durante el período 1989-2018, donde reportaron un total de 354 pacientes, 40 con FQ confirmada (11%), de los cuales el treinta por ciento (13 pacientes) con FQ/IM tenían variantes intrónicas (intrones 5 y 18) y 70 % tenían variantes exónicas[9]. En el mismo estudio se analizaron algunas manifestaciones gastrointestinales asociadas reportando dieciocho pacientes (45%) que presentaron vómitos, 5 pacientes (12,5%) colestasis y 4 pacientes (10%) enfermedad hepática crónica.

En nuestro estudio, de los 10 pacientes incluidos, 5 presentaron diagnóstico de íleo meconial clásico, 2 presentaron equivalentes a íleo meconial, en ambos casos fue ictericia neonatal prolongada.

Además, 90 % de los individuos en nuestra investigación presentó otras manifestaciones gastrointestinales, siendo las más frecuentes el estreñimiento (55%), enfermedad hepática asociada a fibrosis quística (44%) y DIOS (33%), en menor cantidad prolapso rectal, ERGE y litiasis vesicular (11 % cada una de ellas).

Como puede notarse, en ambos estudios y el nuestro hubo una amplia variación en los porcentajes de las manifestaciones gastrointestinales, esto posiblemente a la expresividad variable en distintas poblaciones, como lo demuestran diversas series de fibrosis quística-

manifestaciones gastrointestinales a lo largo del mundo. Podemos tomar nuestros porcentajes como un punto de partida para futuros estudios de correlación genotipo-fenotipo de *CFTR*, íleo meconial y manifestaciones gastrointestinales.

En nuestro estudio 30% de los casos con IM se diagnosticaron con FQ; 20% con diagnóstico indeterminado y en 50% se descartó, lo cual se acerca a los datos de la literatura mundial pero superior al estudio arábigo.

**Figura 9.** Variantes de *CFTR* más comunes en pacientes con FQ-IM en el estudio arábigo

Ref	refSNP	location	Nucleotide Change	Protein Change	Count	%
10	rs75096551	Intron 18	c.2988+1G>A	3120+1G>A	8	20
11	rs77188391	Intron 5	c.579+1G>T	711+1G>T	5	12.5
12	rs397508205	Exon 11	c.1418delG	p.Gly473Glufs	7	17.5
13	rs1554389296	Exon 14	c.1911delG	p.Gln637Hisfs	4	10
14	rs113993960	Exon 11	c.1521_1523delCTT	p.Phe508delPhe	4	10
15	rs76371115	Exon 4	c.416A>T	p.His139Leu	4	10
16	rs1800103	Exon 14	c.2421A>G	p.Ile807Met	3	7.5
17	rs397508636	Exon 21	c.3908A>C	p.Asn1303Thr	2	5
18	rs121908808	Exon 24	c.3889dupT	p.Ser1297Phefs	1	2.5
19	rs74597325	Exon 12	c.1657C>T	p.Arg553Ter	1	2.5
20	rs397508394	Exon 15	c.2547C>A	p.Tyr849Ter	1	2.5

Banjar, Hanaa et al. "The first report on *CFTR* mutations of meconium ileus in cystic fibrosis population in Saudi Arabia: A single center review." *International journal of pediatrics & adolescent medicine* vol. 9,1 (2022): 32-35. doi:10.1016/j.ijpam.2021.03.008

**Tabla 5.** Cantidad y porcentaje de las variantes en *CFTR* encontradas en el presente estudio

Localización	Variante	Cambio proteico	n	%
Exón 11	c.1521_1523del	p.Phe508del	4	50
Exón 20	c.3231_3232del	p.Phe1078ProfsTer77	1	12.5
Exón 7	c.2619+86T>C	p.?	1	12.5

Exón 7	c.869+12C>T	p.?	1	12.5
Exón 9	c.1151_1152insTA	p.Glu384AspfsTer5	1	12.5

Se encontraron variantes en el 50% de los individuos con íleo meconial y sus equivalentes, porcentaje inferior a lo reportado en la literatura mundial, de las cuales 75% fueron variantes exónicas y 25% intrónicas, concordando con los porcentajes del estudio de Arabia. Todas las variantes fueron previamente reportadas.

La literatura menciona que el IM se notifica con mayor frecuencia en pacientes con FQ con mutaciones de clase I-III, como F508del, G542X, W1282X, R553X y G551D (50). De acuerdo con la base de datos del Registro de pacientes con FQ de los Estados Unidos de 2010, un paciente con dos copias de la mutación F508del tiene un riesgo del 24,9 % de presentar íleo meconial (50), F508del junto con otra mutación tiene un riesgo del 16,9 % de presentar IM (50) y finalmente el riesgo de que un paciente con otras dos mutaciones de *CFTR* presente IM es del 12,5 % (50).

En nuestro estudio, el 20% de los individuos con íleo meconial clásico se asoció a c.1521\_1523del (p.Phe508del), pero ésta se encontró en estado heterocigoto, siendo esta la variante más común en general encontrada en nuestra población de estudio con un 50 %. Bobadilla reporto México un porcentaje de detección de la mutación F508del del 41.6% [1]. En total, 2 de nuestros pacientes fueron heterocigotos a variantes en *CFTR*. Esto es relevante y llama la atención en ciertos aspectos.

Los estudios de Colaketal [60 ] y Milleret al [61] proporciona evidencia epidemiológica de un mayor riesgo de múltiples enfermedades (la mayoría de las veces relacionadas con los sistemas respiratorio, gastrointestinal y pancreático) en los portadores de FQ, por lo cual nuestros individuos de estudio heterocigotos para variantes en *CFTR* deben tener un seguimiento estrecho en caso de sintomatología compatible. Por lo tanto, los hallazgos de que los portadores de FQ pueden tener un mayor riesgo de enfermedades representan un desafío para discutir con los portadores de FQ: puede que ya no sea apropiado considerar

que estos pacientes no tienen riesgo de enfermedad, pero la mayoría de ellos permanecerán asintomáticos [62].

Es de notar que ninguno de los pacientes con FQ confirmada presentó íleo meconial clásico. En el 100 % de los pacientes con equivalentes de íleo meconial se encontraron variantes, y en la mitad de ellos se confirmó fibrosis quística.

Las manifestaciones gastrointestinales más frecuentemente asociadas a variantes en *CFTR* fueron la enfermedad hepática asociada a fibrosis quística en 3 individuos, con 2 positivos a c.1521\_1523del (p.Phe508del) y el resto a las variantes c.3231\_3232del (p.Phe1078ProfsTer77) y c.1151\_1152insTA (p.Glu384AspfsTer5); y estreñimiento en 3 individuos afectados y 5 variantes reportadas (2 individuos en heterocigosis compuesta, 1 con c.1521\_1523del (p.Phe508del) y c.869+12C>T; y otro con las variantes C.1521\_1523del (p.Phe508 del) y c.1151\_1152insTA (p.Glu384AspfsTer5). Finalmente un con estreñimiento y la variante c.1521\_1523del (p.Phe508del) en heterocigosis.

Se diagnosticó Fibrosis Quística en 4 pacientes, 3 de ellos en heterocigosis compuesta y un individuo heterocigoto, este último se diagnosticó debido a 2 determinaciones de cloruros en sudor superiores del valor normal y presencia de clínica sugerente (íleo meconial, neumonías de repetición). Este último paciente llama la atención debido a la presencia de c.1521\_1523del (p.Phe508del) como su única variante encontrada, sin embargo consideramos que pudiera existir otros mecanismos que pudieran causar su fenotipo. La evidencia reciente sugiere además que la disfunción de *CFTR* también podría adquirirse: la exposición al tabaquismo podría inducir la disfunción de *CFTR* en el epitelio de las vías respiratorias [63] y sistémicamente [64]; infección viral [65], productos bacterianos [66] y proteasas de neutrófilos [67] también podrían resultar en una función defectuosa de *CFTR*, por lo que es necesario considerar estas manifestaciones. Además, se carece de datos sobre la regulación epigenética de la expresión de *CFTR*, especialmente en condiciones patológicas [68], por lo que buscar causas de esta índole sería de gran importancia en el abordaje de pacientes heterocigotos a variantes en *CFTR* con síntomas sugestivos.

En la literatura se señala que solo un subgrupo de pacientes con FQ desarrolla IM. Estudios previos informaron una prevalencia de IM del 14 % en Canadá, 14 % en Italia y 20 % en los Estados Unidos [69], en nuestro estudio fue del 25 %.

Recientemente en México se analizó el número de muertes relacionadas con la FQ entre sujetos  $\leq 40$  años durante 1999-2020, las cuales fueron 1184, y de estas 110 (9,3 %) se clasificaron como FQ con manifestaciones intestinales (ICD-10 E84.1) [61]. Del total de defunciones, 91 correspondieron a íleo meconial (7,7%) [70]. Estas cifras nos hablan de la importancia del diagnóstico y tratamiento oportuno de pacientes con íleo meconial-manifestaciones gastrointestinales asociadas a fibrosis quística, lo cual en muchos casos puede mejorar su pronóstico y evolución.

## Capítulo XIII

### 13. CONCLUSIÓN

El íleo meconial se presentó en la mitad de los pacientes con sospecha de fibrosis quística.

El 50% de los pacientes con IM/otras manifestaciones gastrointestinales presentaron variantes en el gen *CFTR*.

La variante más comúnmente encontrada fue p.Phe508del en un 50%, y esta se asoció a íleo meconial en el 20% de los casos, lo cual concuerda con la literatura.

Se encontraron variantes intrónicas en un 25 % de los individuos.

La información hallada en este estudio permitirá tener un punto de partida del cual se desprenderán trabajos futuros, por lo cual esta investigación toma una relevancia sumamente importante. Es vital que todo personal de salud se familiarice con la múltiple gama de manifestaciones clínicas de la fibrosis quística para evitar un diagnóstico tardío. Se debe sospechar siempre en pacientes con presencia de íleo meconial en el periodo neonatal, así como tomar en cuenta las distintas manifestaciones gastrointestinales, como son síndrome colestásico, prolapso rectal, hepatopatía crónica y diarrea con esteatorrea en pacientes mayores.

## Capítulo XIV

### 14. ANEXOS

#### 14.1 Anexo 1- Hojas de recolección



Hoja de recolección de datos

Folio:

**"Genotipificación de CFTR en íleo meconial y otras manifestaciones gastrointestinales"**

Fecha de llenado: \_\_\_\_\_ Registro HU: \_\_\_\_\_ Expediente de Genética: \_\_\_\_\_

Nombre\*: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

(\*si es menor de edad, anotar nombres completos de los padres):  
\_\_\_\_\_

Fecha y lugar de nacimiento: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Procedencia (genética, HU, CEPREP, otro): \_\_\_\_\_

Edad gestacional: \_\_\_\_\_ Peso al nacer: \_\_\_\_\_ Talla al nacer: \_\_\_\_\_

Peso actual: \_\_\_\_\_ Talla actual: \_\_\_\_\_ PC actual: \_\_\_\_\_

Lugar, fecha y hora de toma de muestra de sangre:

Íleo meconial:

1. Sí
2. No

Manifestaciones de íleo meconial:

1. Prenatal (foco hiperecogénico intestinal)
2. Tapón meconial 24-84 hs de vida
3. Vómito biliar
4. Abdomen distendido
5. Asas visibles/palpables
6. Ascitis
7. Atresia intestinal
8. Ictericia prolongada neonatal
9. Peritonitis meconial

Otras Manifestaciones Gastrointestinales:

10. Reflujo gastro esofágico
11. Obstrucción intestinal distal
12. Estreñimiento
13. Prolapso rectal
14. Litiasis vesicular
15. Cirrosis biliar
16. Pancreatitis
17. Diabetes insulino dependiente
18. Enfermedad hepática asociada a FQ

IRT neonatal (edad a la toma, laboratorio y valor): \_\_\_\_\_

Cloruros en sudor (edad a la toma, laboratorio y valor): \_\_\_\_\_

Otras manifestaciones clínicas (falta de medro, desnutrición, infecciones pulmonares frecuentes, sinusitis, infertilidad): \_\_\_\_\_

Familiares con manifestaciones similares (sí, no; quiénes): \_\_\_\_\_

Manejo de las manifestaciones (cirugía, tratamiento médico, nutricional; fechas): \_\_\_\_\_





Otros estudios para el ileo/manifestaciones GI y fecha de resultados:

---

Otros estudios de genética y fecha de resultados:

---

---

Resultado de la secuenciación de *CFTR*: \_\_\_\_\_

Árbol genealógico:

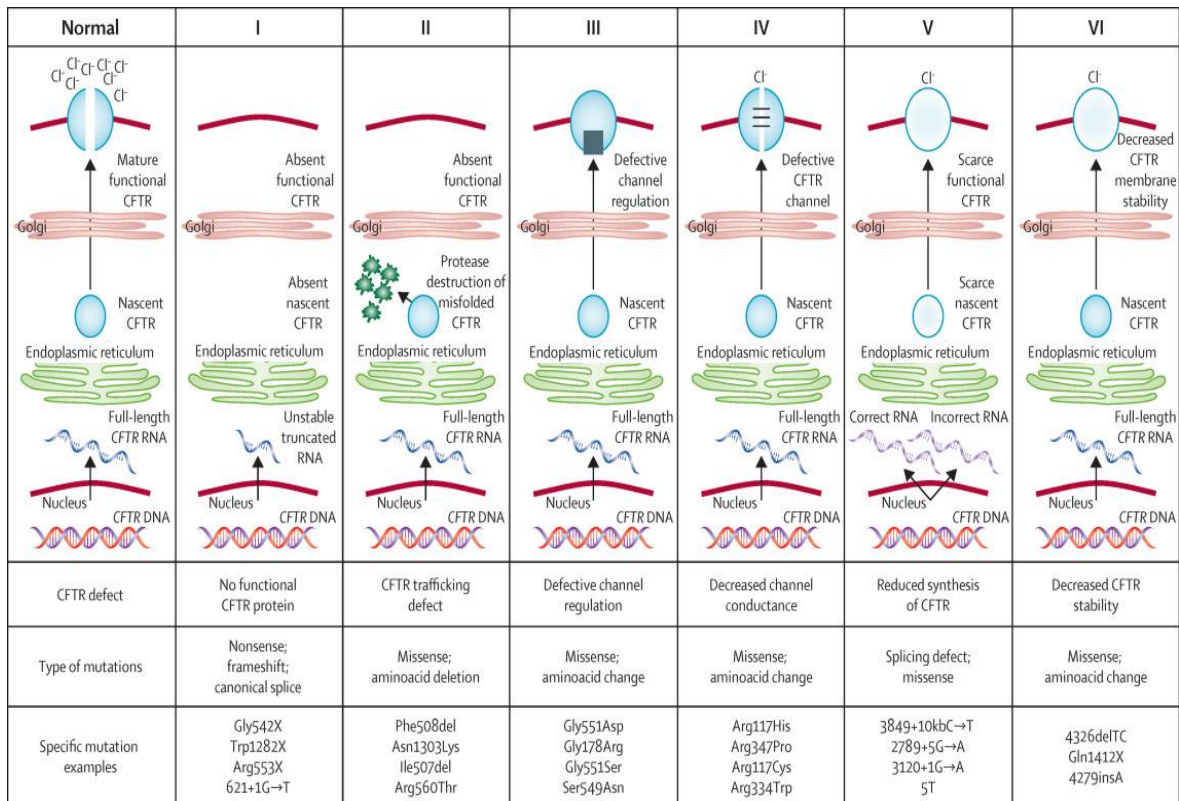
Observaciones:

---

---

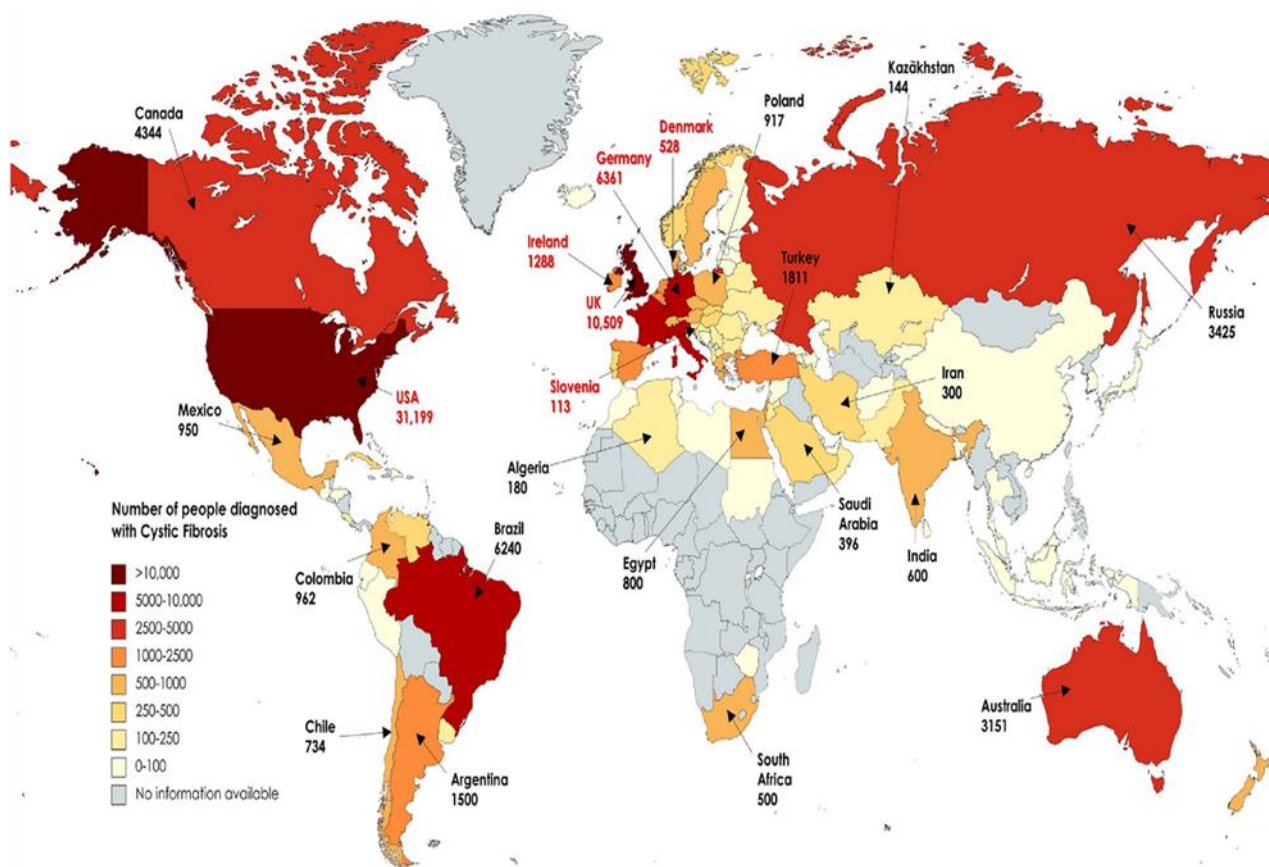
---

## 14.2 Anexo 2- Clases de mutaciones *CFTR*



Elborn, J Stuart. "Cystic fibrosis." *Lancet (London, England)* vol. 388,10059 (2016): 2519-2531. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00576-6

14.3 Anexo 3- Mapa que muestra la carga estimada de pacientes diagnosticados con FQ en todo el mundo.



Guo, J., Garratt, A., & Hill, A. (2022). *Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis*. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 21(3), 456–462. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.01.009>

## 15. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Diagnóstico De Fibrosis Quística En La Edad Pediátrica. México: Secretaría de Salud, 2013.
- 2- Chou JL, Rozmahel R, Tsui LC. *Characterization of the promoter region of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene.* *J Biol Chem* 1991; 266: 24271–476.
- 3- Yoshimura K, Nakamura H, Trapnell BC, Chu Cs, Daleman W, Pavirani A. *The cystic fibrosis gene has a “housekeeping”–type promoter and is expressed a low levels in cell of epithelial origin.* *J BiolChem*1991; 226: 91404.
- 4- Shteinberg, Michal et al. “*Cystic fibrosis.*” *Lancet* (London, England) vol. 397,10290 (2021): 2195-2211. Doi:10.1016/S0140-6736(20)32542-3
- 5- Base de datos de mutaciones de fibrosis quística (2011). Disponible en línea en: <http://www.genet.sickkids.on.ca> (Consultado el 28 de julio de 2022)
- 6- *World Health Organization [WHO] (2021). The Molecular Genetic Epidemiology of Cystic Fibrosis. Geneva: WHO.*
- 7- Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. *Cystic fibrosis.* *N Engl J Med.* 2005;352(19):1992-2001. Doi:10.1056/NEJMra043184
- 8- Zielenski J, Tsui LC. *Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations.* *AnnuRevGenet.*1995;29:777-807. Doi:10.1146/annurev.ge.29.120195.004021
- 9- Veit, G., Avramescu, R. G., Chiang, A. N., Houck, S. A., Cai, Z., Peters, K. W., Hong, J. S., Pollard, H. B., Guggino, W. B., Balch, W. E., Skach, W. R., Cutting, G. R., Frizzell, R. A., Sheppard, D. N., Cyr, D. M., Sorscher, E. J., Brodsky, J. L., & Lukacs, G. L. (2016). *From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis*

*mutations. Molecular biology of the cell*, 27(3), 424–433. <https://doi.org/10.1091/mbc.E14-04-0935>

10- Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard LS, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ. *Mutations in CFTR associated with mild disease form Cl-channels with altered pore properties.* *Nature*. 1993;362(6416):160-164. Doi:10.1038/362160a0

11- Hämmerle, M. M., Aleksandrov, A. A., & Riordan, J. R. (2001). *The Journal of biological chemistry*, 276(18), 14848–14854. <https://doi.org/10.1074/jbc.M011017200>

12- Highsmith, W E et al. “A novel mutation in the cystic fibrosis gene in patients with pulmonary disease but normal sweat chloride concentrations.” *The New England journal of medicine* vol. 331,15 (1994): 974-80. Doi:10.1056/NEJM199410133311503

13- Zielenski, J, and L C Tsui. “Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations.” *Annual review of genetics* vol. 29 (1995): 777-807. Doi:10.1146/annurev.ge.29.120195.004021

14- Haardt M, Benharouga M, Lechardeur D, Kartner N, Lukacs GL. *C-terminal truncations destabilize the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator without impairing its biogenesis. A novel class of mutation.* *J BiolChem*. 1999;274(31):21873-21877. Doi:10.1074/jbc.274.31.21873

15- Silvis, Mark R et al. “A mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator generates a novel internalization sequence and enhances endocytosis.” *The Journal of biological chemistry* vol. 278,13 (2003): 11554-60. Doi:10.1074/jbc.M212843200

16- *Genética clínica*, 2ª Edición, Del Castillo Ruíz, Victoria; Uranga Hernández, Rafael Dulijh; Zafra de la Rosa, Gildardo F.

17- Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, Burgel PR, Tullis E, Castañón C, Castellani C, Byrnes CA, Cathcart F, Chotirmall SH, Cosgriff R, Eichler I, Fajac I, Goss CH, Drevinek P, Farrell PM, Gravelle AM, Havermans T, Mayer-Hamblett N, Kashirskaya N, Kerem E, Mathew JL, McKone EF, Naehrlich L, Nasr SZ, Oates GR, O'Neill C, Pypops U, Raraigh KS, Rowe SM, Southern KW, Sivam S, Stephenson AL, Zampoli M, Ratjen F. *The future of cystic fibrosis care: a global perspective*. *Lancet Respir Med*. 2020 Jan;8(1):65-124. Doi: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6. Epub 2019 Sep 27. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2019 Dec;7(12):e40. PMID: 31570318; PMCID: PMC8862661.

18- Chen, Q., Shen, Y., & Zheng, J. (2021). *A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects*. *Animal models and experimental medicine*, 4(3), 220–232. <https://doi.org/10.1002/ame2.12180>

19- Welsh, M. J., et al. *"The metabolic and molecular basis of inherited disease."*(2001): 5121-5188.

20- Southern K.W., Munck A., Pollitt R., Travert G., Zanolla L., Dankert-Roelse J., Castellani C., ECFS CF Neonatal Screening Working Group *A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe*. *J. Cyst. Fibros*. 2007;6:57–65. Doi: 10.1016/j.jcf.2006.05.008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

21- Scotet V., Gutierrez H., Farrell P.M. *Newborn screening for CF across the globe —Where is It worthwhile?* *Int. J. Neonatal Screen*. 2020;6:18. doi: 10.3390/ijns6010018.

22- Asociación Mexicana de Fibrosis Quística. <https://fibrosisquistica.org.mx/~h4u3f3d9/>

23- Kreda SM, Davis CW, Rose MC. *CFTR, mucins, and mucus obstruction in cystic fibrosis*. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(9): a009589. Published 2012 Sep 1. doi:10.1101/cshperspect.a009589

24- Rodríguez Jiménez, Inmaculada, García Monte, Belen,Cea García, Jorge, Corrales Gutiérrez, Isabel *Prenatal diagnosis of fetal bowel obstruction with complicated mi associated with cystic fibrosis .Avances en Biomedicina* [enlinea]. 2017, 6(1), 63-69[fecha de Consulta 1 de Septiembre de 2022]. ISSN: 2477-9369. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331351068009>

25- *Digestive System Disorders* Robert M. Kliegman MD, in Nelson Textbook of Pediatrics, 2020

26- Cochran WJ. *Meconium ileus*.MerckManuals. Kenilworth, NJ, USA: Merck& Co., Inc.; 2018

27- Sathe, Meghana, and Roderick Houwen. "Meconium ileus in Cystic Fibrosis." *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society* vol. 16 Suppl 2 (2017): S32-S39. doi:10.1016/j.jcf.2017.06.007

28- Tinajero IMG y cols. Íleo meconial como primera manifestación de fibrosis quística *AnMed (Mex)* 2016; 61 (4): 305-309. <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2016/bc164m.pdf>

29- Escobar M.A. Grosfeld J.L. Burdick J.J. Powell R.L. Jay C.L. Wait A.D. et al.*Surgical considerations in cystic fibrosis: a 32-year evaluation of outcomes. J Surg.* 2005; 138: 560-572

30- Scotet, Virginie et al. "Focus on cystic fibrosis and other disorders evidenced in fetuses with sonographic finding of echogenic bowel: 16-year report from Brittany, France." *American journal of obstetrics and gynecology* vol. 203,6 (2010): 592.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2010.08.033

- 31- Gorter, R R et al. *“Clinical and genetic characteristics of meconium ileus in newborns with and without cystic fibrosis.” Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* vol. 50,5 (2010): 569-72. doi:10.1097/MPG.0b013e3181bb3427
- 32- Fakhoury K, Durie PR, Levison H, Canny GJ. *Meconium ileus in the absence of cystic fibrosis. Arch Dis Child.* 1992;67(10 Spec No):1204-1206. doi:10.1136/adc.67.10\_spec\_no.1204
- 33- Sabharwal S. *Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis. GastroenterolHepatol(N Y).* 2016;12(1):43-47.
- 34- Licourt-Otero D, Travieso-Téllez A, Orraca-Castillo M, Cabrera-Rodríguez N, Sainz-Padrón L. Caracterización clínica, genética y epidemiológica de la fibrosis quística en Pinar del Río. *Revista Cubana de Genética Comunitaria [Internet].* 2019 [citado 1 Sep 2022]; 12 (2) Disponible en: <http://revgenetica.sld.cu/index.php/gen/article/view/69>
- 35- *Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: A primer for pediatricians.* February 13, 2020. *Contemporary PEDS Journal*, Vol 37 No 2, Volume 37, Issue 2
- 36-. De Boeck K, Weren M, Proesmans M, et al. *Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype.* *Pediatrics.* 2005;115:e463–e469.
- 37- Button, Brenda M et al. *“Gastroesophageal reflux (symptomatic and silent): a potentially significant problem in patients with cystic fibrosis before and after lung transplantation.”* *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* vol. 24,10 (2005): 1522-9. doi:10.1016/j.healun.2004.11.312



38- Ledson, M. J., Tran, J., &Walshaw, M. J. (1998). *Prevalence and mechanisms of gastroesophageal reflux in adult cystic fibrosis patients*. Journal of the Royal Society of Medicine, 91(1), 7–9. <https://doi.org/10.1177/014107689809100103>

39- Robinson, N. B., &DiMango, E. (2014). *Prevalence of gastroesophageal reflux in cystic fibrosis and implications for lung disease*. Annals of the American Thoracic Society, 11(6), 964–968. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201401-044FR>

40- Pauwels A, Blondeau K, Dupont LJ, Sifrim D. *Mechanisms of increased gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis*. Am J Gastroenterol 2012;107:1346–1353.

41- Evolución clínica y bioquímica de las manifestaciones gastrointestinales en niños con fibrosis quística atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de enero 2002 a enero 2012. [https://ru.dgb.unam.mx/handle/DGB\\_UNAM/TES01000728321](https://ru.dgb.unam.mx/handle/DGB_UNAM/TES01000728321)

42- Colombo, Carla et al. “Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients.” *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society* vol. 10 Suppl 2 (2011): S24-8. doi:10.1016/S1569-1993(11)60005-2

43- López-Valdez, Jaime A., Aguilar-Alonso, Luis A., Gándara-Quezada, Vanessa, Ruiz-Rico, Gabriel E., Ávila-Soledad, Juana M., Reyes, Adriana A., & Pedroza-Jiménez, Fernando D.. (2021). *Cystic fibrosis: current concepts*.

Boletín médico del Hospital Infantil de México, 78(6), 584-596. Epub 16 de diciembre de 2021. <https://doi.org/10.24875/bmhim.20000372>

44- van der Doef HP, Slieker MG, Staab D, et al. *Association of the CLCA1 p.S357N variant with meconium ileus in European patients with cystic fibrosis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010;50:347–9. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181afce6c.

45- Rubinstein, S., Moss, R., & Lewiston, N. (1986). *Constipation and meconium ileus equivalent in patients with cystic fibrosis*. *Pediatrics*, 78(3), 473–479.

46- El-Chammas, Khalil I.\*; Rumman, Nisreen†; Goh, Vi Lier‡; Quintero, Diana§; Goday, Praveen S. ||. *Rectal Prolapse and Cystic Fibrosis*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition: January 2015 - Volume 60 - Issue 1 - p 110-112* doi: 10.1097/MPG.0000000000000546

47- Doan LV, Madison LD. *Cystic Fibrosis Related Diabetes*. [Updated 2022 May 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545192/>

48- Ong T, Marshall SG, Karczeski BA, et al. *Cystic Fibrosis and Congenital Absence of the Vas Deferens*. 2001 Mar 26 [Updated 2017 Feb 2]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.

49- Carlyle, Brent E et al. “A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon.” *Journal of pediatric surgery* vol. 47,4 (2012): 772-81. doi:10.1016/j.jpedsurg.2012.02.019

50- Cystic Fibrosis Foundation. *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report 2010*. Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, MD 2010

51- Blackman, Scott M et al. “Relative contribution of genetic and nongenetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis.” *Gastroenterology* vol. 131,4 (2006): 1030-9. doi:10.1053/j.gastro.2006.07.016

52- Houwen, Roderick H et al. “Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS.”

Journal of pediatric gastroenterology and nutrition vol. 50,1 (2010): 38-42.  
doi:10.1097/MPG.0b013e3181a6e01d

53- Blackman, Scott M et al. "Relative contribution of genetic and nongenetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis." *Gastroenterology* vol. 131,4 (2006): 1030-9.  
doi:10.1053/j.gastro.2006.07.016

54- Banjar H, Qeretli R, Ramadan A, Al-Ibraheem A, Bnatig F. *The first report on CFTR mutations of meconium ileus in cystic fibrosis population in Saudi Arabia: A single center review.* *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2022;9(1):32-35. doi:10.1016/j.ijpam.2021.03.008

55- Noblett, H R. "Treatment of uncomplicated meconium ileus by Gastrografin enema: a preliminary report." *Journal of pediatric surgery* vol. 4,2 (1969): 190-7. doi:10.1016/0022-3468(69)90390-x

56- HIATT RB, WILSON PE. *Celiac syndrome; therapy of meconium ileus, report of eight cases with a review of the literature.* *Surg Gynecol Obstet.* 1948;87(3):317-327.

57- Burke, M. S., Ragi, J. M., Karamanoukian, H. L., Kotter, M., Brisseau, G. F., Borowitz, D. S., Ryan, M. E., Irish, M. S., & Glick, P. L. (2002). *New strategies in non operative management of meconium ileus.* *Journal of pediatric surgery*, 37(5), 760–764.  
<https://doi.org/10.1053/jpsu.2002.32272>

58- Karimi A, Gorter RR, Sleeboom C, Kneepkens CM, Heij HA. *Issues in the management of simple and complex meconium ileus.* *Pediatr Surg Int.* 2011 Sep;27(9):963-8. doi: 10.1007/s00383-011-2906-4. Epub 2011 Apr 22. PMID: 21512809; PMCID: PMC3156914.

59- Jawaheer J, Khalil B, Plummer T, et al. *Primary resection, and anastomosis for complicated meconium ileus: a safe procedure?* *Pediatr Surg Int.* 2007;23(11):1091-1093.  
doi:10.1007/s00383-007-2020-9

60- Çolak Y, Nordestgaard BG, Afzal S. *Morbidity and mortality in carriers of the cystic fibrosis mutation CFTR Phe508del in the general population.* Eur Respir J 2020; **56**: 2000558. doi:10.1183/13993003.00558-2020

61 - Miller AC, Comellas AP, Hornick DB, et al. *Cystic fibrosis carriers are at increased risk for a wide range of cystic fibrosis-related conditions.* Proc Natl Acad Sci USA 2020; **117**: 1621–1627. doi:10.1073/pnas.1914912117

62- Martin C, Burgel PR. *Carriers of a single CFTR mutation are asymptomatic: an evolving dogma?* Eur Respir J. 2020;56(3):2002645. Published 2020 Sep 10. doi:10.1183/13993003.02645-2020

63- Cantin AM, Hanrahan JW, Bilodeau G, et al. *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function is suppressed in cigarette smokers.* Am J Respir Crit Care Med 2006; **173**: 1139–1144. doi:10.1164/rccm.200508-1330OC

64- Raju SV, Jackson PL, Courville CA, et al. *Cigarette smoke induces systemic defects in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function.* Am J Respir Crit Care Med 2013; **188**: 1321–1330. doi:10.1164/rccm.201304-0733OC

65- Brand JD, Lazrak A, Trombley JE, et al. *Influenza-mediated reduction of lung epithelial ion channel activity leads to dysregulated pulmonary fluid homeostasis.* JCI Insight 2018; **3**: e123467. doi:10.1172/jci.insight.123467

66- Saint-Criq V, Villeret B, Bastaert F, et al. *Pseudomonas aeruginosa LasB protease impairs innate immunity in mice and humans by targeting a lung epithelial cystic fibrosis transmembrane regulator-IL-6-antimicrobial-repair pathway.* Thorax 2018; **73**: 49–61. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-210298

67 -Le Gars M, Descamps D, Roussel D, et al. *Neutrophil elastase degrades cystic fibrosis transmembrane conductance regulator via calpains and disables channel function in vitro and in vivo*. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 170–179. doi:10.1164/rccm.201205-0875OC

68- Bartoszewski R, Rab A, Twitty G, et al. *The mechanism of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator transcriptional repression during the unfolded protein response*. J Biol Chem. 2008;283(18):12154-12165. doi:10.1074/jbc.M707610200

69- Dupuis A, Keenan K, Ooi CY, Dorfman R, Sontag MK, Naehrlich L, Castellani C, Strug LJ, Rommens JM, Gonska T. *Prevalence of meconium ileus marks the severity of mutations of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene*. Genet Med. 2016 Apr;18(4):333-40

70- Adriana Bustamante, Lucía Fernández, Lissette Rivas, et al . *Tendencias de mortalidad por fibrosis quística en México entre 1999 y 2020*. Authorea. 01 de septiembre de 2022. DOI: 10.22541/au.166201933.33951836/v1

## Capítulo XVI

### 15.RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Jóse de Jesús Dávila Sánchez

Candidato para el grado de especialización en Genética Médica

Tesis: Genotipificación de *CFTR* en íleo meconial y otras manifestaciones gastrointestinales  
en pacientes con sospecha de fibrosis quística

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

### **Biografía**

Nací en Ciudad Madero, Tamaulipas(aunque yo me considero Tampiqueño de corazón) el 21 de octubre de 1992. Crecí en Tampico entre ríos, mar, cocodrilos y muchas zonas turísticas. Soy el mayor de 4 hermanos. Desde pequeño observe a mi abuelo Dr, y desarrolle el gusto por la medicina.

Estudie mi primaria el Colegio Motolínia, y posteriormente estudie mi Secundaria y Preparatoria en el Instituto Anglo Mexicano.

Ingresa a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Tamaulipas, realizando así mi sueño de querer ser Medico Cirujano, para posteriormente visualizarme como un gran especialista en Genética Médica.

Mi Internado de Pregrado lo realicé en un pequeño hospital cercano a la playa, el Hospital Civil de Madero, en donde aprendí el trabajo duro y la practica.

Mi servicio social lo realicé en el Centro de Salud de Tampico U-10 Colonia del Pueblo, en donde encontré el gusto por la medicina general y sobre todo siendo muy feliz atendiendo pacientes de mi comunidad.

Actualmente estoy finalizando mi residencia de Genética Médica en la sede y hospital de mis sueños: Hospital Universitario José E. González de la UANL.