

DOI: <https://doi.org/10.23857/fipcaec.v7i1>

Caracterización clínica y molecular de las variantes del gen CFTR en pacientes con fibrosis quística

Clinical and molecular characterization of CFTR gene variants in patients with cystic fibrosis

Caracterização clínica e molecular de variantes do gene CFTR em pacientes com fibrose cística

Brian Barragán García^I

barragan-brian4068@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0003-0926-6908>

Hector Quintero Montaña^{II}

hector.quintero@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0003-0215-8827>

Correspondencia: barragan-brian4068@unesum.edu.ec

* **Recepción:** 22/08/2022 * **Aceptación:** 12/10/2022 * **Publicación:** 19/11/2022

1. Maestría en Ciencias de Laboratorio Clínico, Facultad de Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Ecuador.
2. Maestría en Ciencias de Laboratorio Clínico, Facultad de Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Ecuador.

Resumen

Fibrosis Quística es una enfermedad genética, causada por una falla del gen CFTR. Se describe como una tríada de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exocrina y elevación de la concentración de cloruros en sudor. El objetivo general es realizar una investigación bibliográfica en la cual se describa la relación entre manifestaciones clínicas y moleculares del gen CFTR, usando las bases científicas como PUBMED, SCIELO, GOOGLE SCHOLAR de los últimos 20 años; En Ecuador se reporta 1 caso por cada 11.000 nacimientos, profesionales han concordado que el diagnóstico es tardío a pesar de ser de las más comunes de las enfermedades raras; Aunque la Fibrosis Quística existe en toda Latinoamérica en el Ecuador han sido escasos los estudios que permitan visibilizar esta problemática. Países de la región la han incluido dentro de sus programas de tamizaje neonatal de forma gratuita y obligatoria, logrando mejorar su diagnóstico y tratamiento y por ende evidenciar cifras que se apegan a la realidad. En conclusión, es necesario realizar un estudio de la población ecuatoriana que permita identificar aquellas variantes genéticas del gen CFTR, lograr identificar las variantes más frecuentes, aquellas que sean nativas y contrastar con las que han sido reportadas a nivel mundial.

Palabras Claves: Genética; variante; CFTR; NGS; enfermedad pulmonar.

Abstract

Cystic Fibrosis is a genetic disease, caused by a failure of the CFTR gene. It is described as a triad of chronic obstructive pulmonary disease, exocrine pancreatic insufficiency, and elevated sweat chloride concentration. The general objective is to carry out a bibliographical investigation in which the relationship between clinical and molecular manifestations of the CFTR gene is described, using scientific bases such as PUBMED, SCIELO, GOOGLE SCHOLAR of the last 20 years; In Ecuador, 1 case is reported for every 11,000 births. Professionals have agreed that diagnosis is late despite being one of the most common rare diseases; Although Cystic Fibrosis exists throughout Latin America, in Ecuador there have been few studies that make this problem visible. Countries in the region have included it in their free and mandatory neonatal screening programs, managing to improve its diagnosis and treatment and therefore show figures that are true to reality. In conclusion, it is necessary to carry out a study of the Ecuadorian population that allows

to identify those genetic variants of the CFTR gene, to identify the most frequent variants, those that are native, and to contrast with those that have been reported worldwide.

Key Words: Genetics; variant; CFTR; NGS; lung disease.

Resumo

A Fibrose Cística é uma doença genética, causada por uma falha do gene CFTR. É descrita como uma tríade de doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência pancreática exócrina e concentração elevada de cloreto no suor. O objetivo geral é realizar uma investigação bibliográfica em que seja descrita a relação entre as manifestações clínicas e moleculares do gene CFTR, utilizando bases científicas como PUBMED, SCIELO, GOOGLE SCHOLAR dos últimos 20 anos; No Equador, 1 caso é relatado para cada 11.000 nascimentos. Os profissionais concordam que o diagnóstico é tardio, apesar de ser uma das doenças raras mais comuns; Embora a Fibrose Cística exista em toda a América Latina, no Equador existem poucos estudos que tornem este problema visível. Os países da região a incluíram em seus programas de triagem neonatal gratuitos e obrigatórios, conseguindo melhorar seu diagnóstico e tratamento e, assim, apresentar números condizentes com a realidade. Em conclusão, é necessário realizar um estudo da população equatoriana para identificar essas variantes genéticas do gene CFTR, para poder identificar as variantes mais frequentes, as nativas, e contrastar com as que foram relatadas em todo o mundo .

Palavras-chave: Genética; variante; CFTR; NGS; Doença pulmonar.

Introducción

La fibrosis quística es una enfermedad multisistémica considerada la enfermedad genética más común en Europa con una incidencia de 1 por cada 2000 nacidos vivos, en Latinoamérica se reporta una incidencia de 1 por cada 3500-8500 nacidos vivos, mientras que en el Ecuador su incidencia es de 1 por cada 11.000 nacidos vivos, esta enfermedad produce la obstrucción de los conductos pancreáticos y vías respiratorias lo que conlleva en altos costos de tratamientos tanto para quienes la padecen como para el estado.

Esta enfermedad es producida por una mutación en el gen CFTR que es el encargado de la formación del canal de cloro que es estimulado por AMP (adenosinmonofosfato) cíclico, con ello

este gen regula el flujo de agua y sodio además de regular diversos canales de secreción en las células, una de las características principales de estos pacientes es la excreción excesiva de cloruros en el sudor que se los puede distinguir con una prueba denominada test de sudor.

La fibrosis quística es una enfermedad progresiva, pero con medicamentos, una buena nutrición con adición de grasas poliinsaturadas, ejercicios de respiración y ejercicio físico, es posible retrasar las consecuencias de la mucosidad dura para los diversos órganos del cuerpo.

Diversos autores mencionan que el principal problema en el Ecuador es el desconocimiento de esta enfermedad, tomando en consideración que clásicamente se conoce que es propia de países europeos ha sido muy poco estudiada. Debido a la variedad genética del gen CFTR causante de la fibrosis quística, los estudios deberían enfocarse en analizar variantes genéticas que sean propias o nativas del país, ya que se han demostrado que existen variantes propias de la población ecuatoriana que deberían estudiarse a profundidad.

Actualmente el promedio de vida en Norteamérica y Europa es de 38 años, en Latinoamérica de 20 años mientras que en el Ecuador el promedio de vida es de 9.5 años lo que se ve influenciado directamente por un diagnóstico tardío.

En el presente proyecto de investigación el análisis de las bases de datos científicas permitirá describir la relación entre fenotipo y genotipo de pacientes con FQ y permitirá evidenciar la necesidad de estudios más profundos en la población ecuatoriana.

Materiales y métodos

Diseño y tipo de estudio

Se realizó una investigación de diseño documental con carácter descriptivo.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos científicas PubMed, SciELO, Elsevier, Google Scholar, Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS), Redalyc, Springer, libros, y reportes de salud. Se utilizaron los términos MeSH: “fibrosis quística”, “CFTR”, “Genética”, “secuenciamiento”, “Biología Molecular”. Se emplearon operadores booleanos “and”, “or”.

Criterio de inclusión

Para la recolección de información se incluyeron las siguientes tipologías: artículos a texto completo, de revisión, originales, metanálisis y casos clínicos; también se consultaron páginas oficiales de la OMS y OPS referentes a la temática de interés, para el análisis y búsqueda de las variantes se utilizó CLINVAR y REFSEQ, publicados en un periodo comprendido entre el año 2006 a 2022, en idiomas inglés y español.

Criterio de exclusión

Se excluyeron artículos no disponibles en versión completa, cartas al editor, opiniones, perspectivas, guías, blogs, resúmenes o actas de congresos y simposios. También fueron excluidos los artículos sobre la temática que estaban duplicados y realizados en otras poblaciones diferentes a la seleccionada en este estudio. La adecuación de los artículos seleccionados al tema del estudio, considerando los criterios de inclusión, fue realizada por el autor de forma independiente, con el fin de aumentar la fiabilidad y la seguridad del estudio.

Proceso de recolección de datos

En la búsqueda inicial se encontraron 88 artículos de las bases de datos antes mencionadas, y de acuerdo al cumplimiento de los criterios de exclusión y sistematización se seleccionaron 51 artículos. Una vez seleccionados los artículos, todos fueron evaluados de manera independiente, se consignaron las características básicas de publicación, las características de diseño de los estudios, los resultados y sus conclusiones.

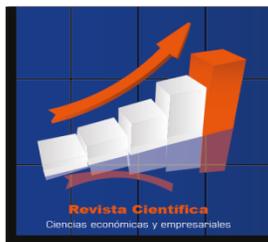
Síntesis de los resultados

Una vez recopilada la información se analizaron y consignaron el número de artículos incluidos, se realizó el análisis respectivo y conclusiones del artículo de revisión respondiendo a la pregunta de investigación, se detalla las manifestaciones clínicas y las variantes genéticas reportadas en los últimos años

Resultados y discusión

De la búsqueda bibliográfica realizada para llevar a cabo los objetivos propuestos de la investigación, se seleccionaron 51 artículos de varios autores, para el primer objetivo se escogieron un total de 6 investigaciones centradas en resultados obtenidos en el Ecuador únicamente, los cuales contaron con la información requerida para sustentar el estudio documental.

Referencia	Año	n	Variantes genéticas reportadas	Porcentaje	Clasificación internacional
(Flores García, 2020)	2020	9	F508del	22,22%	PATOGENICA
			N1303K	22,22%	PATOGENICA
			H609R	16,66%	PATOGENICA
			G85E	11,11%	PATOGENICA
			Trp496Arg	11,11%	PATOGENICA
			c.2672del	11,11%	PATOGENICA
			L15P	5,55%	PATOGENICA
(Ruiz-Cabezas et al., 2019)	2019	141	F508DEL	24,7%	PATOGENICA
			H609R	24,7%	PATOGENICA
			G85E	11,1%	PATOGENICA
			L15P	9,4%	PATOGENICA
			N1303K	4,1%	PATOGENICA
			Gly253Arg;Gly451Val	4,1%	INCIERTO(ALELO COMPLEJO)
			G542X	2,3%	PATOGENICO
			2804delA	2,3%	PATOGENICO
(Ortiz et al., 2017)	2017	48	F508del	20.27%	PATOGENICO
			H609R	18.92%	PATOGENICO



			G85E	8.11%	PATOGENICO
			G970S	4.05%	PATOGENICO
			W1098X	2.70%	PATOGENICO
			G330E	2.70%	PATOGENICO
			A455E	1.35%	PATOGENICO
			R1162X	1.35%	PATOGENICO
			N1303K	1.35%	PATOGENICO
<hr/>					
<p>(Mutación CFTR 2009 6 H609R en pacientes ecuatorianos con fibrosis quística - ScienceDirect, s. f.)</p>			H609R	66,66%	PATOGENICO
			G85E/G85E	16,66%	PATOGENICO
			G85E/S549R	16,66%	PATOGENICO
<hr/>					
<p>(Valle et al., 2007 62 2007)</p>			F508del	37,1%	PATOGENICO
			G85E	8,9%	PATOGENICO
			G542X	2,4%	PATOGENICO
			N1303K	2,4%	PATOGENICO
			G551D	1,6%	PATOGENICO
			R334W	0,8%	PATOGENICO
<hr/>					
<p>(Giler, 2006) 2006 62</p>			F508del	37.1%	PATOGENICO
			WT	46.8%	DESCONOCIDO

G85E	8.9%	PATOGENICO
G542X	2.4%	PATOGENICO
G551D	1.6	PATOGENICO
R334W	0.8	PATOGENICO
N1303K	2.4	PATOGENICO

Tabla 1 Variantes Genéticas reportadas en el Ecuador.

Análisis

La tabla 1 nos muestra los resultados obtenidos por estudios previos en el Ecuador, se puede evidenciar que la variante F508del es la más frecuente tal como se ha reportado a nivel mundial con una prevalencia entre el 20 al 30% cifra relativamente baja en comparación de los datos reportados en la literatura científica, llama la atención que la variante H609R muestra una alta prevalencia en el Ecuador entre el 20 a 25%, posterior tenemos las variantes G85E, N1303K, L15P que muestran una prevalencia que oscila entre el 8 al 20%, cabe mencionar que en la primera caracterización molecular realizada en el Ecuador las variantes de origen desconocido para la época abarcaban el 46%.

Pilares clínicos que permiten el hallazgo de fibrosis quística



Manifestaciones clínicas de la Fibrosis Quística

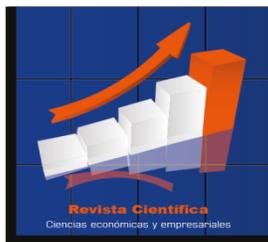
Ref	Autor	Título	Año	País	Resultados
(Kelly y Buxbaum, 2015)	Kelly y col	Manifestaciones gastrointestinales de la fibrosis quística	2015	Estados Unidos	Pancreatitis aguda y crónica, insuficiencia pancreática que conduce a la desnutrición. Las complicaciones del tracto biliar incluyen cirrosis biliar focal y colangiectasia.
(Darrah et al., 2016)	Darrah y col	Manifestaciones tempranas de enfermedad pulmonar en ratones con fibrosis quística	2016	Estados Unidos	Alteraciones mecánicas, disminución de la distensibilidad pulmonar estática, aumento de elastancia, amortiguación del tejido e incapacidad para expandir el compartimento pulmonar
(Jensen et al., 2017)	Jensen y col	Retraso de la fase del sueño en la fibrosis quística: una nueva manifestación potencial de disfunción del regulador transmembrana de la fibrosis quística	2016	Estados Unidos	La FQ se asocia con retrasos en la fase del sueño consistentes con retrasos en la fase del ritmo circadiano, debido a una manifestación primaria de la disfunción del CFTR en el SNC
(Koh et al., 2017)	Kho y col	Enfermedad hepática por fibrosis quística del adulto: diagnóstico y caracterización de una entidad infravalorada.	2017	Estados Unidos	La enfermedad hepática fibrosis quística (CFLD) de inicio en la edad adulta, ocurrió en una mediana de edad de 37 años en pacientes que no tenían evidencia de CFLD durante la infancia.
(Pawlaczyk-Kamińska et al., 2019)	Kamińska y col	Manifestaciones dentales y periodontales en pacientes con fibrosis quística - Una revisión sistemática	2018	Polonia	Muestra defectos de desarrollo más graves del esmalte en la dentición permanente en pacientes con FQ, en comparación con controles sanos.
(Chavez, 2018)	Chavez y col	Manifestaciones respiratorias en la fibrosis quística.	2018	Madrid	Tos frecuente, crónica y producción de esputo

					Infecciones respiratorias de repetición o persistentes, como bronquitis o neumonías, congestiones nasales y sinusitis repetidas debidas a pólipos nasales
(Roe hmel et al., 2019)	Roeh mel	Manifestaciones clínicas y factores de riesgo de la artropatía en la fibrosis quística	201 9	Ale mani a	29% de los participantes habían experimentado síntomas como dolor articular e hinchazón, afectando principalmente las articulaciones de pies y manos.
(J Burt on et al., 2021)	Burton y col	Manifestaciones gastrointestinales lumbales de la fibrosis quística	202 1	Esta dos Unid os	Las complicaciones en la luz gastrointestinal son diversas e incluyen síndrome de obstrucción intestinal distal (DIOS), íleo meconial, intususcepción y estreñimiento;
(Tha vama ni et al., 2021)	Thava mani y col	Impacto de la microbiota intestinal alterada y sus metabolitos en la fibrosis quística	202 1	Esta dos Unid os	La exposición antibióticos en edades tempranas en pacientes con FQ exacerba la alteración de la composición microbiana. Principalmente de ps Aeruginosa y subtipos
(Rod ríguez Mem bride s et al., 2021)	Rodrig uez y col	Formas atípicas de presentación de la fibrosis quística: edemas, anemia y lesiones en la piel	202 1	Cuba	Lactante que presenta anemia, edema generalizado, lesiones en la piel eritema-palpucostrosas y poca ganancia de peso, vómitos, Reflujo gastroesofágico, ictericia agravada.

Tabla 2 Manifestaciones clínicas de la FQ

Diagnóstico molecular de la fibrosis Quística

Ref	Autor	Título	Año	País	Diagnóstico molecular
(Aquino et al., 2017)	Aquino y col	Frecuencia de las mutaciones más comunes del gen CFTR en pacientes	2017	Perú	La mutación p.Phe508del fue la más frecuente y se encontró en 16 de un total de 72 alelos (22,2%), la mutación p.Gly542* en cinco alelos



		peruanos con fibrosis quística mediante la técnica ARMS-PCR			(6,9%), y la mutación p.Arg1162* en un alelo (1,4%)
(Figueredo Lago et al., 2017)	Figueredo y col	Un método simple, rápido y económico para el escaneo de mutaciones del gen CFTR	2017	Cuba	Los investigadores realizaron el estudio de 60 muestras, para llevar a cabo el estudio se utilizó PCR RT basado en sybergreen, Las mutaciones incluidas fueron: R334W, I507del, F508del, 1717-1G > A, G542X, G551D, R553X, 1811 + 1,6KbA > G, 2183AA > G, 3120 + 1G > A, 3272-26A > G, R1162X, W1282X y N1303K.
(Destouni et al., 2016)	Destouni y col	Análisis de fusión de alta resolución de una sola célula: un método novedoso y genérico de diagnóstico genético previo a la implantación (PGD) aplicado a la fibrosis quística (HRMA CF-PGD)	2015	Estados Unidos	En 15 ciclos clínicos de DGP, se lograron genotipos en 88/93 (94,6 %) muestras de biopsia de embriones , de las cuales 57/88 (64,8 %) se consideraron genéticamente adecuadas para la transferencia de embriones .
(Martínez, 2015)	Martinez y col	Detección de mutaciones en el gen cftr mediante la técnica de rastreo de alta resolución hrn e identificación de las mismas por secuenciación de nueva generación en el diagnóstico genético de la fibrosis quística	2017	España	Los resultados de este trabajo indican que el HRM tiene una sensibilidad cercana al 100% en la detección de mutaciones y polimorfismos en el gen CFTR. Además la técnica de HRM es también más sensible que los test comerciales.
(Lucarelli et al., 2017)	Lucarelli y col	Un nuevo panel de mutación de CFTR dirigido basado en	2017	Italia	El ensayo 188-CF-NGS es un método robusto, fácil de manejar y que permite la detección de aproximadamente el 95% de las

tecnología de
secuenciación de
última generación

mutaciones en la población italiana.

Tabla 3 Diagnóstico molecular de la fibrosis Quística

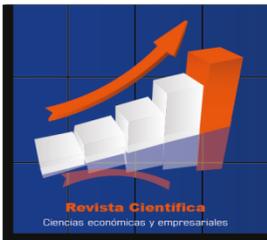
Análisis de Laboratorio utilizados en el diagnóstico de Fibrosis Quística

Análisis	Ref	Autor	Título	Año	Análisis de laboratorio
Test del sudor	(Gokdemir & Karadag, 2021)	Gokdemir y col	Pruebas del sudor y avances recientes	2020	Prueba de cloruro en sudor menor o igual a 30 mmol/L significa que es poco probable que se desarrolle fibrosis quística. Un resultado entre 30 a 59 mmol/L no brinda un diagnóstico claro y se necesitan exámenes adicionales. Si el resultado es de 60 mmol/L o mayor, se confirma la FQ
Tripsina inmuno reactiva (IRT)	(Arrudi-Moreno et al., 2021)	Arrudi y col	Cribado neonatal de fibrosis quística: análisis y diferencias de los niveles de tripsina inmunorreactiva en recién nacidos con cribado positivo	2021	Altas concentraciones de IRT son sugestivas de Fibrosis Quística. Factores como la edad al momento de la recolección y la raza / etnia podrían afectar los valores de IRT.
Exámenes de laboratorio	(Comité Nacional de Neumonología et al., 2021)	Comité nacional de neumología	Guía para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización	2021	Grasa fecal Panel metabólico completo Panel metabólico básico Hemograma Glucosa Hemoglobina glicosilada Amilasa Lipasa
Diferencia de potencial nasal	(Domingo-Ribas & Bosque-García, 2006)	Ribas y col	Prueba de la diferencia de potencial nasal para el diagnóstico de la fibrosis quística	2016	Curva aplanada correspondiente a una persona sana Gráfica con una curva típicamente característica de fibrosis química.
Análisis microbiológico	(Fernández Olmos & Fernández Olmos, 2015)	Olmos y col	Primoconización por "Pseudomonas aeruginosa" en la colonización patogénica broncopulmonar en fibrosis quística: diagnóstico por técnicas de microbiología molecular,	2017	S. aureus fue el microorganismo más frecuente en todos los periodos evaluados, P. aeruginosa también fue mayoritario, aunque disminuyó progresivamente. H. influenzae fue el tercer microorganismo con un incremento a lo largo de los años, seguido de S. pneumoniae y S. maltophilia.

Tabla 4 Análisis de laboratorio utilizados en el diagnóstico de FQ

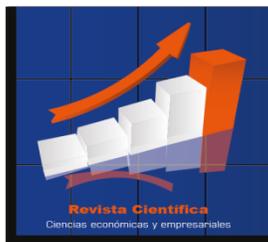
Relación Genotipo- Fenotipo en pacientes con Fibrosis Quística.

Fenotipos clínicos más representativos reportados en la literatura científica en relación a la variante patogénica reportada



Variante	Ref	Autor	Titulo	Año	Fenotipo Clínico
Genética					
F508DEL	(Morales de Machín et al., 2016)	Machi n y col	Identificación de la mutación $\Delta F508$ en afectados con íleo meconial	2016	Anormalidad de la curvatura de la columna vertebral Fístula traqueoesofágica Hipocalcemia clinodactilia Fisura palpebral corta Trastorno neurológico Discapacidad intelectual Asimetría de miembros inferiores Fotofobia vómitos
N1303K	(DeStefano et al., 2018)	DeEstefano y col	Caracterización fisiológica y farmacológica del CFTR mutante N1303K	2018	Anormalidad del oído Anormalidad del páncreas Infecciones recurrentes Retraso moderado del desarrollo global Prognatia mandibular
H609R	(Ortiz et al., 2017)	Ortiz y col	Espectro de mutaciones del gen CFTR en pacientes	2019	Insuficiencia pancreática FEV1,(volumen espiratorio forzado)

			ecuatorianos con fibrosis quística: el segundo reporte de la mutación p.H609R		Colonización por psudomonas aeruginosas Cloro en sudor mayor a 60 mEq/L
L15P	(Sosnay et al., 2013)	Sosna y col	Definición de la responsabilidad de la enfermedad de las variantes en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística	2013	Problemas respiratorios Dolor abdominal recurrente Retardo del crecimiento
G85E	(Seoane et al., 2019)	Martinez y col	Frecuencia de las mutaciones G85E y V754M en pacientes con diagnóstico clínico de fibrosis quística	2017	Problemas pulmonares Tos con expectoración Dolores abdominales
c.3484C >T	(Sorio et al., 2011)	Sorio y col	La expresión y función defectuosas de CFTR son detectables en los monocitos sanguíneos:	2011	Bronquiectasias (presente) Pubertad retrasada (presente) Diabetes mellitus (presente) Retraso en el crecimiento (presente) Malabsorción de grasa (presente)



desarrollo de un
nuevo análisis de
sangre para la
fibrosis quística

R553X	(Li et al., 2019)	Li y col	Insuficiencia hepática en un niño con fibrosis quística china con mutación homocigótica R553X	2019	Síncope Mialgia Deficiencia de vitamina K Asma Colitis Fácil fatigabilidad Colitis ulcerosa Esofagitis Artralgia Infecciones recurrentes
3120+1G >A	(Masekela et al., 2013)	Masekela y col	Expresión fenotípica de la mutación 3120+1G>A en niños no caucásicos con fibrosis quística en Sudáfrica	2013	Retraso en el crecimiento y un diagnóstico de desnutrición proteico-energética (kwashiorkor) insuficiencia pancreática severa y síntomas respiratorios con un patrón clínico severo que conduce a la muerte precoz

R334W	(<i>Cystic Fibrosis: Clinical profile of 10 patients with R334W mutation compared to ?F508 homozigot y / European Respirator y Society, s. f.)</i>	Mour a y col	Fibrosis Quística: Perfil clínico de 10 pacientes con mutación R334W comparados con homocigotos F508	2020	Insuficiencia pancreática. 3/10 Colonización PA ocurrió en 7/10 casos. Se sometieron a un trasplante de pulmón 3/10
R1162X	ACMG Laboratory and Quality Assurance Committee et al., 2015)	Richards y cols	Estándares y pautas para la interpretación de variantes de secuencia: una recomendación de consenso conjunto del Colegio Estadounidense de Genética Médica y Genómica y la Asociación de Patología Molecular	2015	Atrofia muscular generalizada de las extremidades (presente) Anemia por deficiencia de hierro (presente) Neumonía recurrente (presente) Bronquiectasia (presente) Discinesia ciliar primaria (presente) Neumonía recurrente (presente)

Tabla 2 Fenotipos Clínicos

Discusión

La fibrosis Quística es considerada una de las enfermedades genéticas más comunes en la población y es ampliamente descrita en la literatura científica siendo el gen CFTR el primer gen humano identificado (Ortigosa, 2007), sin embargo, en Ecuador los estudios acerca de esta enfermedad son escasos y su diagnóstico tardío, lo que se evidencia en su prevalencia que no ha cambiado desde el 2006 y la relación con países de la región.

El objetivo principal de esta investigación fue llevar a cabo una investigación documental bibliográfica con el fin de describir la relación entre la características clínicas y moleculares de las variantes del gen CFTR en pacientes con fibrosis quística. El objetivo se cumplió utilizando las bases científicas disponibles y de mayor relevancia a nivel mundial, para los resultados se utilizaron investigaciones y reportes centrados únicamente en la población ecuatoriana.

Describe las variantes reportadas en los estudios anteriormente descritos en la población ecuatoriana únicamente, se seleccionaron aquellas que mostraron un mayor porcentaje de evidencia y que se reportaron como patológicas. Se pudo evidenciar que la variante F508del es la predominante en la población ecuatoriana con una prevalencia que oscila entre el 20 al 30%, Aquino y col (Aquino et al., 2017) determinaron que la variante f508del tiene una prevalencia de 22% en la población peruana mientras que Reppetto y col. (Repetto L et al., 2001) en su estudio en población chilena la frecuencia es de 40%, aquella que difiere con la reportada en nuestro país, llama la atención la aparición de la variante H609R misma que fue reportada por primera ocasión en pacientes ecuatorianos en 2009 por Moya y col. (Moya-Quiles et al., 2009) y que actualmente se manifiesta en un alto porcentaje alcanzando una prevalencia que oscila entre 20 al 25% dicha variante se la debe tomar muy en cuenta ya que podría tratarse de una mutación nativa o propia de la población ecuatoriana, resaltan también las variantes G85E, G970S, W1098X, G330E, A455E, R1162X, N1303K en una proporción del 2 al 20%.

En relación a las manifestaciones clínicas las pulmonares ocupan el primer lugar seguido de las gastrointestinales y las hepáticas, existe una estrecha correlación entre el tipo de mutación y el grado de falla del CFTR y por lo tanto de las manifestaciones clínicas. Las mutaciones de clases 1,

2 y 3 generan niveles marcadamente bajos de CFTR, como ocurre en las F508, G542X y G551D, las que presentan severo y precoz compromiso respiratorio, acompañado de insuficiencia pancreática con malnutrición y sobrevida más corta. Mutaciones que permiten alguna producción de CFTR funcional generan fenotipos más discretos, con compromiso respiratorio más leve y más tardío, con suficiencia pancreática y mayor sobrevida; es el caso de mutaciones como R117H-5T y R347P. Algunas mutaciones generan sólo infertilidad en varones, sin otro tipo de manifestación, como ocurre en la R117H-7T, que se descubre en el estudio de infertilidad y azoospermia descrito por Aguilar y col. (Piña-Aguilar et al., 2013). La presencia de 2 mutaciones severas (aunque los 2 alelos tengan mutaciones diferentes) generan fenotipos severos. La presencia de un alelo con una mutación discreta (aunque el otro alelo sea severo) genera fenotipos más leves (O et al., 2016).

Los fenotipos (rasgos físicos) que resaltan para las variantes genéticas reportadas anteriormente son muy variados partiendo desde problemas respiratorios, trastornos pancreáticos, problemas intestinales, genitourinarios, problemas conductuales y neurológicos, de todos los síntomas analizados, sólo la función pancreática se relaciona directamente con el genotipo de los pacientes. En general, los pacientes con IP son homocigotos o heterocigotos compuestos para dos mutaciones graves, mientras que los pacientes con SP son homocigotos o heterocigotos compuestos con al menos una mutación con función residual. Como en todas las enfermedades recesivas, las mutaciones leves son dominantes sobre las graves

Cabe mencionar la importancia de identificar la variante causante de la enfermedad ya que se han desarrollado fármacos para tratar esta enfermedad tales como el ivacaftor, mismo que actúa directamente sobre la variante F508del y que de probarse su efectividad sería inútil para la diversa gama de variantes.

Uno de los objetivos de la investigación fue describir los pilares clínicos y de laboratorio para el identificación eficaz de Fibrosis Quística, se analizó la literatura científica, logrando identificarlos y esquematizarlos, por lo cual se utilizó un diagrama diagnóstico que parte básicamente desde una correcta anamnesis y observación de rasgos compatibles con la enfermedad o de una prueba de TIR positiva (tripsinógeno inmunoreactivo) realizada principalmente en países desarrollados durante el screening neonatal y que lastimosamente no se encuentra disponible en nuestro medio, de detectarse alguna anomalía se procede con el test de cloruros o mejor conocido como test



del sudor, un resultado positivo mayor a 60 mmol/L se considera como confirmatorio de FQ mientras que un resultado dudoso 30-59 mmol/L se recomienda repetir. La siguiente etapa son las pruebas moleculares, en las cuales si una prueba genética el resultado obtenido es 2 mutaciones tenemos la confirmación de FQ.

La investigación ha permitido dilucidar la necesidad de crear paneles genéticos de las variantes propias de la población ecuatoriana, las mismas contribuirían con diagnósticos más eficaces, cabe mencionar la necesidad de inversión por parte de entidades gubernamentales ya que los estudios genéticos solo se encuentran disponibles en los laboratorio privados y con costes elevados que en ciertas circunstancias son difíciles de costear por quienes adolecen este tipo de enfermedades raras o huérfanas

Una vez analizados los datos de esta investigación, permitieron corroborar la importancia de los estudios de laboratorio para la confirmación de Fibrosis Quística, salta a la luz la importancia de realizar estudios poblacionales de campo, estudiar las variantes genéticas de la población ecuatoriana y determinar aquellas variantes predominantes en los ecuatorianos.

Conclusiones

La variante F508del es la mutación más frecuente en la población ecuatoriana seguida por la H609 y en menor proporción por las variantes G85E, G970S, W1098X, G330E, A455E, R1162X, N1303K; Las manifestaciones clínicas más relevantes son las respiratorias y pancreáticas ya que se presentan en la mayoría de los pacientes y son la causa principal de muerte de los pacientes afectados.

Los pilares diagnósticos (manifestaciones clínicas, prueba de TIR, Test del sudor y análisis genético) son pieza clave en la detección de la enfermedad, adicionalmente son usadas pruebas complementarias como el DPN (diferencia potencial nasal), pruebas de imagen y análisis de laboratorio para evaluar la situación actual del paciente.

Los pilares diagnósticos perfectamente articulados entre sí, son la base fundamental para la identificación de la FQ, la relación fenotipo (rasgos observables) frente al genotipo (información

genética) han permitido la identificación de mutaciones que resultan en manifestaciones más severas de la enfermedad como la F508del y la G542X y mutaciones como la R334W Y R117H que se asocian con manifestaciones leves y mejor pronóstico.

Referencias

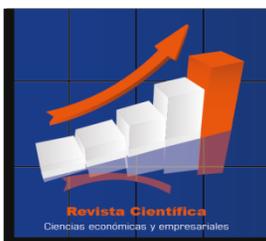
1. Aquino, R., Protzel, A., Rivera, J., Abarca, H., Dueñas, M., Nestarez, C., Purizaga, N., & Diringer, B. (2017). Frecuencia de las mutaciones más comunes del gen CFTR en pacientes peruanos con fibrosis quística mediante la técnica ARMS-PCR. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 34(1), 62–69. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.341.2767>
2. Arrudi-Moreno, M., García-Romero, R., Samper-Villagrasa, P., Sánchez-Malo, M. J., & Martín-de-Vicente, C. (2021). Cribado neonatal de fibrosis quística: Análisis y diferencias de los niveles de tripsina inmunorreactiva en recién nacidos con cribado positivo. *Anales de Pediatría*, 95(1), 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.029>
3. Chávez, M. M. M. (2018). Manifestaciones respiratorias en la fibrosis quística. 9.
4. Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Nutrición, Comité Nacional de Gastroenterología, & Grupo de Trabajo de Kinesiología. (2021). [Guideline for the diagnosis and treatment of patients with cystic fibrosis. Update]. *Archivos Argentinos De Pediatría*, 119(1), s17–s35. <https://doi.org/10.5546/aap.2021.s17>
5. Cystic Fibrosis: Clinical profile of 10 patients with R334W mutation compared to ?F508 homozigoty | European Respiratory Society. (s. f.). Recuperado 2 de septiembre de 2022, de https://erj.ersjournals.com/content/56/suppl_64/2766.abstract
6. Darrah, R. J., Mitchell, A. L., Campanaro, C. K., Barbato, E. S., Litman, P., Sattar, A., Hodges, C. A., Drumm, M. L., & Jacono, F. J. (2016). Early pulmonary disease manifestations in cystic fibrosis mice. *Journal of Cystic Fibrosis*, 15(6), 736–744. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.05.002>
7. DeStefano, S., Gees, M., & Hwang, T.-C. (2018). Physiological and pharmacological characterization of the N1303K mutant CFTR. *Journal of Cystic Fibrosis*, 17(5), 573–581. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.05.011>

8. Destouni, A., Poulou, M., Kakourou, G., Vrettou, C., Tzetis, M., Traeger-Synodinos, J., & Kitsiou-Tzeli, S. (2016). Single-cell high resolution melting analysis: A novel, generic, pre-implantation genetic diagnosis (PGD) method applied to cystic fibrosis (HRMA CF-PGD). *Journal of Cystic Fibrosis*, 15(2), 163–170. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.09.009>
9. Domingo-Ribas, C., & Bosque-García, M. (2006). Prueba de la diferencia de potencial nasal para el diagnóstico de la fibrosis quística. *Archivos de Bronconeumología*, 42(1), 33–38. <https://doi.org/10.1157/13083278>
10. Fernández Olmos, A., & Fernández Olmos, A. (2015, septiembre 11). Primoconolización por “Pseudomonas aeruginosa” en la colonización patogénica broncopulmonar en fibrosis quística: Diagnóstico por técnicas de microbiología molecular, estudio de clonalidad y crecimiento en biofilm [Info:eu-repo/semantics/doctoralThesis]. Universidad Complutense de Madrid. <https://eprints.ucm.es/id/eprint/36109/>
11. Figueredo Lago, J. E., Armas Cayarga, A., González González, Y. J., & Collazo Mesa, T. (2017). A simple, fast and inexpensive method for mutation scanning of CFTR gene. *BMC Medical Genetics*, 18(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0420-9>
12. Flores García, M. S. (2020). Variantes del gen CFTR en pacientes con diagnóstico de fibrosis quística de la Fundación Fundafiq Cuenca-Ecuador. <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/8936>
13. Giler, É. P. V. (2006). Determinación de las mutaciones más frecuentes en pacientes con fibrosis quística, Ecuador. Análisis de mutaciones en el gen CFTR por técnica de hibridación reversa in situ y heterodúplex: Junio 1996–enero 2004. *Medicina*, 11(1), Art. 1.
14. Gokdemir, Y., & Karadag, B. T. (2021). Sweat Testing and Recent Advances. *Frontiers in Pediatrics*, 9, 649904. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.649904>
15. J Burton, S., Hachem, C., & Abraham, J. M. (2021). Luminal Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis. *Current Gastroenterology Reports*, 23(3), 4. <https://doi.org/10.1007/s11894-021-00806-5>
16. Jensen, J. L., Jones, C. R., Kartsonaki, C., Packer, K. A., Adler, F. R., & Liou, T. G. (2017). Sleep Phase Delay in Cystic Fibrosis: A Potential New Manifestation of Cystic Fibrosis

- Transmembrane Regulator Dysfunction. *Chest*, 152(2), 386–393. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.03.057>
17. Kelly, T., & Buxbaum, J. (2015). Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis. *Digestive Diseases and Sciences*, 60(7), 1903–1913. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3546-7>
 18. Koh, C., Sakiani, S., Surana, P., Zhao, X., Eccleston, J., Kleiner, D. E., Herion, D., Liang, T. J., Hoofnagle, J. H., Chernick, M., & Heller, T. (2017). Adult-onset cystic fibrosis liver disease: Diagnosis and characterization of an underappreciated entity. *Hepatology*, 66(2), 591–601. <https://doi.org/10.1002/hep.29217>
 19. Li, H., Lin, L., Hu, X., Li, C., & Zhang, H. (2019). Liver Failure in a Chinese Cystic Fibrosis Child With Homozygous R553X Mutation. *Frontiers in Pediatrics*, 7. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00036>
 20. Lucarelli, M., Porcaro, L., Biffignandi, A., Costantino, L., Giannone, V., Alberti, L., Bruno, S. M., Corbetta, C., Torresani, E., Colombo, C., & Seia, M. (2017). A New Targeted CFTR Mutation Panel Based on Next-Generation Sequencing Technology. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 19(5), 788–800. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2017.06.002>
 21. Martínez, T. B. (2015). Detección de mutaciones en el gen cftr mediante la técnica de rastreo de alta resolución hrm e identificación de las mismas por secuenciación de nueva generación en el diagnóstico genético de la fibrosis quística [Http://purl.org/dc/dcmitype/Text, Universidade de Santiago de Compostela]. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=135353>
 22. Masekela, R., Zampoli, M., Westwood, A. T., White, D. A., Green, R. J., Olorunju, S., & Kwofie-Mensah, M. (2013). Phenotypic expression of the 3120+1G>A mutation in non-Caucasian children with cystic fibrosis in South Africa. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 12(4), 363–366. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.11.003>
 23. Morales de Machín, A., Fernández, J., Delgado, W., Álvarez, F., Bracho, A., Hernández, M. L., Solís, E., Méndez, K., & Borjas, L. (2016). Identificación de la mutación $\Delta F508$ en afectados con íleo meconial. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 76(1), 53–59.

24. Moya-Quiles, M. R., Glover, G., Mondéjar-López, P., Pastor-Vivero, M. D., Fernández-Sánchez, A., & Sánchez-Solís, M. (2009). CFTR H609R mutation in Ecuadorian patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 8(4), 280–281. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.05.001>
25. Mutación CFTR H609R en pacientes ecuatorianos con fibrosis quística—ScienceDirect. (s. f.). Recuperado 3 de marzo de 2022, de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199309000587>
26. O, M. G. P., H, R. I. B., & M, M. A. P. (2016). FIBROSIS QUÍSTICA ATÍPICA Y ENFERMEDAD DEL CFTR: A PROPÓSITO DE UN CASO DE TRAQUEOBRONCOPATÍA OSTEOCONDROPLÁSTICA. *Neumología Pediátrica*, 11(1), 44–48. <https://doi.org/10.51451/np.v11i1.319>
27. Ortigosa, L. (2007). Fibrosis quística: Aspectos diagnósticos. *Colombia Médica*, 38(1), 41–49.
28. Ortiz, S. C., Aguirre, S. J., Flores, S., Maldonado, C., Mejía, J., & Salinas, L. (2017). Spectrum of CFTR gene mutations in Ecuadorian cystic fibrosis patients: The second report of the p.H609R mutation. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 5(6), 751–757. <https://doi.org/10.1002/mgg3.337>
29. Pawlaczyk-Kamieńska, T., Borysewicz-Lewicka, M., Śniatała, R., Batura-Gabryel, H., & Cofta, S. (2019). Dental and periodontal manifestations in patients with cystic fibrosis—A systematic review. *Journal of Cystic Fibrosis*, 18(6), 762–771. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.11.007>
30. Piña-Aguilar, R. E., Chima-Galán, M. del C., Yerena-de-Vega, M. de la C. A., Regalado-Hernández, M. A., Sánchez-Guerrero, C., García-Ortíz, L., Santillán-Hernández, Y., & Moreno-García, J. D. (2013). Variantes genéticas asociadas con infertilidad masculina en pacientes mexicanos. *Ginecología y Obstetricia de México*, 81(05), 245–258.
31. Repetto L, G., Poggi M, H., Harris D, P., Navarro M, H., Sánchez D, I., Guiraldes C, E., Pérez H, M. A., Boza R, M. L., Hunter M, B., Wevar C, M. E., Mediavilla R, M., & Foradori C, A. (2001). Identificación de mutaciones en el gen CFTR en pacientes chilenos con

- fibrosis quística. *Revista médica de Chile*, 129(8), 841–847. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872001000800001>
32. Rodríguez Membrides, C. de la C., Cruz Carrazana, C. E., Martínez, M. D., Rodríguez Membrides, C. de la C., Cruz Carrazana, C. E., & Martínez, M. D. (2021). Formas atípicas de presentación de la fibrosis quística: Edemas, anemia y lesiones en la piel. *Revista Finlay*, 11(2), 212–218.
 33. Roehmel, J. F., Kallinich, T., Staab, D., & Schwarz, C. (2019). Clinical manifestations and risk factors of arthropathy in cystic fibrosis. *Respiratory Medicine*, 147, 66–71. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.01.003>
 34. Ruiz-Cabezas, J. C., Barros, F., Sobrino, B., García, G., Burgos, R., Farhat, C., Castro, A., Muñoz, L., Zambrano, A. K., Martínez, M., Montalván, M., & Paz-y-Miño, C. (2019). Mutational analysis of CFTR in the Ecuadorian population using next-generation sequencing. *Gene*, 696, 28–32. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.02.015>
 35. Seoane, J. A. M., Reyes, I. L., González, E. N. S., Álvarez, A. A. E., Sánchez, C. C. B., & Mesa, T. C. (2019). Frecuencia de las mutaciones G85E y V754M en pacientes con diagnóstico clínico de fibrosis quística. *Revista Cubana de Genética Comunitaria*, 12(3), Art. 3.
 36. Sorio, C., Buffelli, M., Angiari, C., Ettore, M., Johansson, J., Vezzalini, M., Viviani, L., Ricciardi, M., Verzè, G., Assael, B. M., & Melotti, P. (2011). Defective CFTR expression and function are detectable in blood monocytes: Development of a new blood test for cystic fibrosis. *PloS One*, 6(7), e22212. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022212>
 37. Sosnay, P. R., Siklosi, K. R., Van Goor, F., Kaniecki, K., Yu, H., Sharma, N., Ramalho, A. S., Amaral, M. D., Dorfman, R., Zielenski, J., Masica, D. L., Karchin, R., Millen, L., Thomas, P. J., Patrinos, G. P., Corey, M., Lewis, M. H., Rommens, J. M., Castellani, C., ... Cutting, G. R. (2013). Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nature Genetics*, 45(10), Art. 10. <https://doi.org/10.1038/ng.2745>
 38. Thavamani, A., Salem, I., Sferra, T. J., & Sankararaman, S. (2021). Impact of Altered Gut Microbiota and Its Metabolites in Cystic Fibrosis. *Metabolites*, 11(2), Art. 2. <https://doi.org/10.3390/metabo11020123>



39. Valle, É. P., Burgos, R. I., Valle, J. R., Béjar, D. E., & Ruiz-Cabezas, J.-C. (2007). Analysis of CFTR gene mutations and Cystic Fibrosis incidence in the Ecuadorian population. *Investigación Clínica*, 48, 8.

©2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).