

Fibrosis quística

afectaría a uno

de cada cinco mil recién nacidos

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD



11

de 16

Fascículo Interactivo



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Adelante en el tiempo

Resumen

La FQ es la enfermedad genética más común en población caucásica, que produce la secreción de mucosidades espesas en las vías aéreas, páncreas e intestinos. En este estudio se evaluó la situación de la enfermedad en Colombia, buscando en cuántas personas sanas de la población se encontraba el daño que más comúnmente causa la FQ. De esta manera podríamos inferir cuántos niños colombianos van a nacer con esta enfermedad. Para lograr este propósito, se analizó la sangre de más de 2.600 colombianos a quienes se les extrajo su ADN para los estudios moleculares correspondientes. Se tuvo en cuenta el origen étnico de la persona, pues la población caucásica es la que más sufre de esta enfermedad. Se clasificaron además los resultados por regiones para así determinar en cuál se presentan la mayoría de casos, con el fin de orientar las políticas de salud pública. Se debe contemplar el tamizaje neonatal, pues es un método que ayuda a identificar la enfermedad en una forma temprana, con la posibilidad de mejorar la calidad de vida y la expectativa de vida de los afectados.

Palabras claves: fibrosis quística, tamizaje neonatal, enfermedad autosómica, portadores, gen recesivo.

¿QUÉ ES LA FIBROSIS QUÍSTICA (FQ)?

Es la enfermedad autosómica recesiva (en donde ambos padres son portadores sanos de la enfermedad y tienen un riesgo del 25% de heredarla a sus hijos) más común en la población caucásica (raza blanca) y se presenta en 1/2.000 a 1/2.500 en el mundo. Los pacientes con fibrosis quística (FQ) tienen alterado un conducto en las células que es el que permite regular, a través de la entrada y la salida del Cloro, la cantidad de agua que sale al exterior. Cuando éste se encuentra dañado las secreciones son espesas en las vías aéreas, páncreas e intestinos, por la falta de agua.

La enfermedad es causada por mutaciones en un gen llamado CFTR (nombre que viene de las siglas en inglés de regulador de la conductancia transmembrana de la FQ) ubicado en el cromosoma 7. Los científicos han descrito más de mil quinientos daños que afectan al gen, el más frecuente

en casi todas las poblaciones es la p.F508del, en la cual se da una pérdida de tres letras en el ADN(CTT) que al leerse, según el código genético, produce que el aminoácido fenilalanina no esté en la proteína CFTR, normalmente todas las personas tienen dos genes CFTR, uno que heredan del padre y otro de la madre. Para que la enfermedad aparezca se necesita que ambos estén dañados, por tanto los padres de los afectados, en la mayoría de los casos tienen sólo uno de sus genes alterados, como el otro funciona bien, no van a presentar síntomas de la enfermedad.

El número de casos de FQ en cada país varía según el origen étnico de las poblaciones. En algunas zonas de Gran Bretaña se encuentran 1/367 recién nacidos afectados, en Norte América 1/3.000 y el norte de Europa 1/90.000 en la población asiática. Aunque la FQ es más frecuente en la población caucásica, su frecuencia en Latinoamérica oscila entre 1/3.862 y 2.000 recién nacidos en Cuba y de 1/9.000 en México.

En Colombia no se conoce el dato exacto de los niños que nacen afectados por la enfermedad; sin embargo, gracias a los resultados de esta y otras investigaciones, podemos decir que cerca de uno de cada cinco mil niños colombianos tendrán FQ. No obstante, resulta preocupante que en el país la FQ se diagnostica tardíamente, cuando ya se ha presentado el daño pulmonar y pancreático, razón por la cual causa gran mortalidad en los afectados.

Continúe el tema en el fascículo interactivo en
www.urosario.edu.co/investigacion

Este artículo es una síntesis de los temas que desarrollan los grupos de investigación de la Universidad del Rosario. Este material cuenta con documentos, capítulos de libros, entrevistas, fotografías y bibliografía de apoyo, entre otros soportes o estudios, que el lector podrá **consultar en la página web** www.urosario.edu.co/investigacion.

Bibliografía  Fotografía  Página web  Video  Foro 





Glosario

Fibrosis Quística (FQ): Enfermedad hereditaria que afecta los pulmones, el páncreas y que aumenta las sales en el sudor.

Autosómico: Se refiere a cualquiera de los cromosomas (1 al 22), excluyendo a los sexuales (X y Y)

Pb: Pares de bases o letras del código genético que forman el ADN.

CFTR: Nombre de la proteína y del gen que se encuentran alterados en la FQ, viene de las siglas en inglés de Regulador de la Conductancia Transmembrana de la FQ.

Polimerasa: Enzima encargada de colocar las bases en las hebras de ADN que se están formando.

El ADN extraído de cada una de las muestras de sangre tomadas a los participantes fue sometido a reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por su sigla en inglés), técnica que permite sacar muchas copias del gen de la FQ (fotocopiadora molecular); para lograr su análisis. El fragmento del gen que se copiaba debería tener 92 letras o bases si la persona era sana, por el contrario si tenía la mutación p.F508del, habría perdido tres letras (CTT) y tendría únicamente 89 bases. Como los portadores sólo tienen un gen dañado y el otro está normal, se espera que tengan un fragmento de 92 letras (normal) y otro de 89 (mutado).

Las personas que presentaban bandas de 92pb (pares de bases) y 89pb fueron confirmadas con otra técnica molecular (Heteroduplex) que permite diferenciar la mutación p.F508del de otras mutaciones (p.I507del).

LAS VENTAJAS DE LA VARIABILIDAD GENÉTICA

Al realizar comparaciones de los datos de la frecuencia de la mutación p.F508del en Colombia con otros países, los investigadores de la Universidad del Rosario no encuentran diferencias con Argentina, Chile o Uruguay, hecho sorprendente si se tiene en cuenta que esas son poblaciones con una fuerte influencia de ancestros europeos y deberían mostrar muchos más casos de personas portadoras de la mutación en uno de sus dos genes, razón por la cual se esperaban menos portadores en Colombia.

La diferencia en el número de casos en diferentes regiones se explica por el origen étnico, el mestizaje y la heterogeneidad de mutaciones.

Los grupos étnicos en Latinoamérica son muy heterogéneos. En Uruguay, el principal componente es caucásico (86% o más) con entre 6% y 11% de individuos de origen africano y entre 1% y 2% amerindio.

En Argentina, se estima que cerca del 90% de la población es caucásica, por tanto, la frecuencia de portadores debería ser más alta que en Colombia. Nuestro país se caracteriza por ser mestizo hasta en un 57%, resultado de la mezcla entre los españoles y europeos que conquistaron y colonizaron el territorio desde el siglo XVI hasta el XIX, los africanos traídos como esclavos desde el siglo XVII hasta comienzos del XIX, y los aborígenes americanos.

La mezcla o unión de personas con diferente origen étnico y por lo tanto con diferencias en el componente genético determina que en Suramérica la prevalencia de afectados y portadores para esta enfermedad sea variada. Este hecho también explica por qué en algunos países como Francia, donde la incidencia de la enfermedad se esperaría que fuera muy alta, realmente no lo es. Sólo 1/8.885 niños nacerán con esta afección.

Estos comportamientos indican que la variabilidad en el número de casos de FQ es influenciada por el origen étnico, el mestizaje y la gran cantidad de mutaciones en el gen. Es posible que en Colombia la influencia genética africana y

amerindia disminuya la frecuencia de portadores de p.F508del, pues en estas poblaciones la FQ y la mutación son menos frecuentes.

DIFERENCIAS REGIONALES

Tras realizar un análisis a cerca de dos mil sesenta y ocho muestras de sangre de personas sanas y procedentes de cinco regiones del país, se estima que una de cada siete mil parejas en Colombia podría engendrar hijos con FQ, mientras que uno de cada cinco mil recién nacidos se vería afectado por la misma enfermedad (Tabla 2).

Así lo revela un estudio realizado por un grupo de científicos de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad del Rosario, luego de encontrar que la frecuencia de portadores de la mutación p.F508del (causante del 34,5% de los casos de FQ) para el país es de un portador en cada ochenta y cuatro personas, (treinta y uno de los dos mil sesenta y ocho analizados).

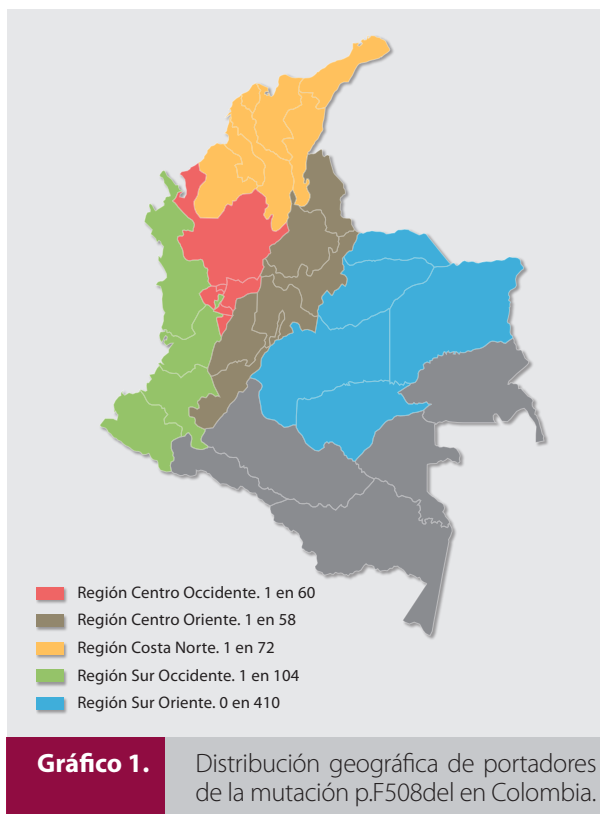


Teniendo en cuenta este hallazgo y haciendo algunos cálculos predictivos, incluyendo al resto de las mutaciones diferentes a p.F508del, los investigadores calculan que uno de cada cinco mil recién nacidos en el país estarían afectados con la enfermedad.

La frecuencia de portadores de la mutación p.F508del determinada en esta investigación, permite estimar las zonas del país donde se espera el mayor número de afectados; por tanto, en qué regiones se debería considerar la implementación de programas de tamizaje neonatal. El tamizaje consiste en evaluar en todos los recién nacidos el valor de la Tripsina Inmunoreactiva, lo que permitiría saber qué bebés están en riesgo de padecer la enfermedad. Actualmente esta evaluación no se realiza en el país, pero los resultados del Grupo de Investigación indican que se debería incluir a la FQ en programas de detección masiva.

Según la investigadora Heidi Mateus, la frecuencia más baja fue la reportada para la región sur-oriente, en donde no se encontró ninguna persona portadora de la mutación analizada (cero de cuatrocientos diez) y la más alta (una en cincuenta y ocho) fue reportada para la región centro-oriente.

La región centro-oriental presenta la frecuencia de portadores más alta (uno de cada cincuenta y ocho), similar a la de la región centro-occidente (uno de cada sesenta). Esta última región, presenta un marcado predominio de genes caucásicos, principalmente



en Antioquia, en donde se ha determinado el origen europeo en el 94% de los hombres. Este hecho puede explicarse como consecuencia de un aislamiento poblacional luego de la Colonia, que determinó un gran 'aislamiento' genético, con características propias y efectos fundadores de algunas enfermedades genéticas.

Esta apreciación indicaría que la frecuencia de portadores de p.F508del y afectados de FQ en esta zona debería ser la mayor en Colombia, superando lo estimado para otras regiones con menor acervo caucásico. Otros factores determinantes han sido los cambios demográficos del país en los últimos años, relacionados con las migraciones internas e inmigraciones, que conducen a modificar la estructura genética de los pobladores. Según el censo de 2005 más de veintisiete millones de colombianos cambiaron su lugar de residencia, en donde Bogotá fue la ciudad de destino de la mayoría de los migrantes. Ésta es una dinámica genética que puede reflejarse en la alta frecuencia de portadores no esperada para una población mestiza con gran acervo amerindio.

Las regiones centro-norte y sur-occidente del país mostraron frecuencias de portadores de p.F508del de 1/72 y 1/104 personas, respectivamente, lo que indica



que en dichas zonas pueden aparecer una proporción importante de afectados. En la región Costa Norte se esperaría el menor número de afectados para el país, dado que el componente africano es mayor. Sin embargo el Grupo de Investigación indica que uno de cada 5.208 nacidos vivos tendrá la enfermedad. Esto se explica porque la mayoría de las personas analizadas provenían de Barranquilla, puerto marítimo que se constituyó en la entrada de inmigrantes procedentes de Italia, España y grupos árabes (católicos y musulmanes) originarios de Palestina, Siria y Líbano.

La consanguinidad característica de estas últimas regiones podría explicar la relativa alta frecuencia de portadores encontrada por los investigadores. La frecuencia observada para la zona sur-occidente (1/104) se debe probablemente a la presencia de afroamericanos y de población china y coreana que llegaron a la región motivados por el trabajo en los ingenios azucareros en el Valle del Cauca en los años 1940 y 1950, advierte la investigadora del proyecto Miriam Silva.



Identificar a las personas con riesgo de transmitir la FQ permite prestar asesoramiento genético y conducir prácticas reproductivas alternas que prevengan la aparición de nuevos afectados.

COSTOS Y BENEFICIOS PARA LAS PERSONAS, LA SOCIEDAD Y LA ECONOMÍA

Según Dora Fonseca, investigadora de la Universidad del Rosario, la importancia de la identificación de los portadores en riesgo de transmitir la FQ radica en poder ofrecer un asesoramiento genético que les permita a las personas optar por alternativas reproductivas conducentes a la prevención de la aparición de nuevos casos o al tratamiento temprano de los afectados, lo cual está justificado por el alto impacto tanto económico como social que representa para una familia un hijo con FQ.

El costo del tratamiento básico de un niño con FQ ha sido calculado por el sistema de salud en Estados Unidos en cuarenta mil dólares por año, si se tiene en cuenta el gasto por las repetidas hospitalizaciones. Por su parte, el diagnóstico de portadores apenas cuesta cien dólares, pero el beneficio que trae su identificación es enorme, más aún si esta acción primaria repercute en la disminución de la incidencia de la enfermedad.

Por otro lado, agrega Fonseca, el impacto individual y emocional del tamizaje para portadores de FQ ha sido positivo, pues conocen mejor la enfermedad, logrando mejor planeación y toma de decisiones reproductivas.

Región	Número de personas	Portadores	Frecuencia de portadores	Incidencia estimada
Centro-occidente Antioquia, Caldas y Quindío	422	7	1/60	1/7.711
Centro-oriental Bogotá, Cundinamarca, Boyacá, Tolima y Santander	641	11	1/58	1/7.225
Costa Norte Atlántico y Magdalena	509	7	1/72	1/5.208
Sur-occidente Valle, Huila y Nariño	626	6	1/104	1/19.685
Sur-oriental Meta, Casanare y Guaviare	410	0	0	0
Total	2.608	31	1/84	1/5.025

Tabla 1. Incidencia estimada de FQ en la población colombiana. Frecuencia de portadores de la mutación F508del. Fuente: Grupo de Investigación GeniURos, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario.



Los aspectos negativos del tamizaje incluyen la estigmatización social negativa hacia los portadores, quienes en ocasiones presentan una menor integración no sólo a su familia sino a la sociedad en general. Estos aspectos deben ser tenidos en cuenta cuando se vaya a implementar un programa de tamizaje.

Un beneficio adicional que presenta la identificación de portadores de FQ es el asesoramiento que se les puede brindar en relación con sus manifestaciones. En los hombres, principalmente infertilidad, complicaciones pulmonares y pancreatitis. Por su parte, las mujeres portadoras presentan baja presión sanguínea sistólica que reduce significativamente los ataques y daños cardíacos, confiriendo un beneficio cardiovascular a los portadores. Estas y otras ventajas, como la menor susceptibilidad a infecciones bacterianas, podrían explicar el mantenimiento de las altas frecuencias de portadores en el mundo.

CAMBIOS EN LA POLÍTICA

Los resultados obtenidos por los científicos de la Universidad del Rosario posicionan a la FQ como una enfermedad genética que debería ser incluida en programas de tamizaje neonatal. Además de la frecuencia de la mutación, la política

REGIÓN	ESTIMADO
Centro-occidente	1 de cada 3.600
Centro-orienté	1 de cada 3.364
Costa Norte	1 de cada 5.184
Sur-occidente	1 de cada 10.816
Sur-orienté	0
Total nacional	1 de cada 7.056

Tabla 2: Parejas con riesgo de tener un hijo afectado por fibrosis quística.

Fuente: Grupo de Investigación GeniURos, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario.

pública debe cumplir con los otros criterios que se han establecido para la inclusión de una enfermedad genética en este tipo de abordajes, como es disponer de un método confiable de análisis, adecuada sensibilidad, especificidad, bajo costo y con posibilidad de tratamiento, que implementado presintómicamente mejore el pronóstico de la FQ.

Esto permitiría disminuir los enormes costos que significan para el sistema de salud el tratamiento de los pacientes que padecen la enfermedad y mejorar su calidad de vida, un escenario al que la política pública no podría darle la espalda, puntualiza la investigadora de la Universidad del Rosario.

Los estudiantes del Rosario

tienen mucho que decirte
acerca de la carrera

Entra ya a

www.adelanteentietempo.com

y prepárate para el futuro.

ADELANTE
EN EL TIEMPO

Grupo de Investigación

GeniURos

ESCUELA DE MEDICINA
Y CIENCIAS DE LA SALUD

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Cromosomopatías, Dismorfología y Genética Clínica, Farmacogenética, Genómica Funcional y Genética Molecular de Patologías de Frecuentes, Infertilidad, Neurogenética.

DECANO

Leonardo Palacios S.

DIRECTOR DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN

Carlos Martín Restrepo F.

INVESTIGADORES

Heidi Mateus A., Dora Janeth Fonseca M., Miriam Silva M.

PARA MAYOR INFORMACIÓN

ESCRIBA A LOS CORREOS

heidi.mateus@urosario.edu.co

dora.fonseca@urosario.edu.co

Para profundizar en estos temas,
consulte la página web

<http://www.urosario.edu.co/investigacion>



Esperen el
próximo
fascículo
el 21 de Julio



Rector Hans Peter Knudsen Q. • **Vicerrectora** Nohora Pabón F. • **Síndico** Carlos Alberto Dossman M. • **Secretario General** Luis Enrique Nieto A. • **Gerente Comercial y de Mercadeo** Marta Lucía Restrepo T. • **Director del Programa de Divulgación Científica y Director del Centro de Gestión del Conocimiento y la Innovación** Luis Fernando Chaparro O. • **Gerente del Programa de Divulgación Científica** Margarita María Rivera V. • **Periodistas Científicos** Julio Norberto Solano J. y Paola Martínez Ocampo • **Diseño y Diagramación** Ekon7 Juan Manuel Rojas De La Rosa • **Corrección de Estilo** Leonardo Holguín R. • **Impresión** OP Gráficas • **Pre-prensa y Circulación** El Tiempo.

ISSN 1909-0501

