



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ETIOPATOGENIA DE LA FIBROSIS QUÍSTICA EN ALGUNAS
GLÁNDULAS EXÓCRINAS Y SU RELACIÓN
ODONTOLÓGICA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

PRESENTA:

ISRAEL VIDAL REYNA MELO

DIRECTOR: M.C. OCTAVIO GODÍNEZ NERI

ASESORA: C.D. LUZ DEL CARMEN GONZÁLES GARCÍA

MÉXICO, D.F.

2005

M342932



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Este trabajo representa el término de mi preparación a nivel licenciatura, y el haber alcanzado uno de mis muchos proyectos de vida.

Le doy gracias a Dios, por haberme guiado a superar los obstáculos durante mi carrera y darme la salud para poder terminarla.

Agradezco infinitamente a mis padres Cristina y Enrique que me inculcaron principios, me dieron amor, comprensión y los medios necesarios para realizar uno de mis más grandes sueños, el ser un profesionista. Gracias por creer en mí.

A mis hermanos Erick, Hugo y Ricardo que me han apoyado para la realización de cada uno de mis triunfos les agradezco mucho su apoyo, y espero que esto les motive para que sigan luchando por lo que quieren y el día de mañana ellos sean unos profesionistas.

Un especial agradecimiento a la Dra. Luz del Carmen Gonzáles García por haberme dado la oportunidad de participar en el seminario de Medicina Bucal, y guiarme antes, durante y después de la realización de mi tesina.

A mi querida Universidad Nacional Autónoma de México que me puso en sus brazos y me dio la preparación para ser un digno representante de esta maravillosa institución.

A todos mis amigos: Augusto, Rafael, Ricardo, David, Javier, Carina, Paty, Luz, Rebeca, Margarita, Jannett, Yarahsett, Edgar, Vladimir, Laura, Lorena, Pedro, Alicia, Esmeralda, Lourdes, Virginia quienes me brindaron siempre su amistad sincera.

A TODOS MUCHAS GRACIAS

ISRAEL VIDAL

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Israel Vidal
Reyna Orta
FECHA: 12-04-05
FIRMA: [Firma]

LAS GRANDES OPORTUNIDADES SE PRESENTAN A LOS QUE DAN MÁS DE LOS QUE SE LES PIDE. PON UN TOQUE ESPECIAL AUN A LAS ACTIVIDADES MÁS COTIDIANAS. QUIZÁS JAMÁS SE NOS PRESENTA LA OPORTUNIDAD DE REALIZAR GRANDES TAREAS DE FORMA GRANDIOSA, PERO TODOS TENEMOS LA OPORTUNIDAD DE LLEVAR A CABO TAREAS PEQUEÑAS DE FORMA EXTRAORDINARIA.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO I

1.1 ANTECEDENTES.....	1
1.2 PROTEÍNA REGULADORA DE CONDUCTANCIA TRANSMEMBRÁNICA EN LA FIBROSIS QUÍSTICA.....	4
1.3 CONSEJO GENÉTICO.....	5

CAPÍTULO II

2.1 GENERALIDADES.....	7
------------------------	---

CAPÍTULO III

3.1 ETIOLOGÍA.....	10
3.2 ESTRUCTURA Y ACTIVACIÓN NORMAL DE LA PROTEÍNA RCTF, Y MUTACIÓN MÁS FRECUENTE DELTA F508.....	13
3.3 DISFUNCIÓN EPITELIAL.....	14
3.4 FISIOPATOLOGÍA ESPECÍFICA DE UN ÓRGANO.....	14

CAPÍTULO IV

4.1 ASPECTOS CLÍNICOS.....	19
4.2 APARATO RESPIRATORIO.....	19
4.3 APARATO DIGESTIVO.....	23
4.4 APARATO GENITOURINARIO.....	24

CAPÍTULO V

5.1 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LA FIBROSIS QUÍSTICA.....	25
---	----

CAPÍTULO VI

6.1 GLÁNDULAS EXÓCRINAS: PÁNCREAS Y GLÁNDULAS SALIVALES.....	32
6.2 PÁNCREAS.....	32
6.3 MODELO DE LA PANCREATITIS HEREDADA EN LA FIBROSIS QUÍSTICA.....	34
6.4 CORTE HISTOLÓGICO DE PÁNCREAS CON FIBROSIS QUÍSTICA...	36
6.5 GLÁNDULAS SALIVALES.....	40

CAPÍTULO VII

7.1 MANIFESTACIONES BUCALES Y MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE CON FIBROSIS QUÍSTICA.....	46
7.2 CLASIFICACIÓN DEL PACIENTE CON FIBROSIS QUÍSTICA DE ACUERDO A LA ASA (SOCIEDAD AMERICANA DE ANESTESIOLOGOS)	48

CAPÍTULO VIII

8.1 TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA: LINEAMIENTO TERAPÉUTICO.....	50
8.2 TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS DE LA FIBROSIS QUÍSTICA.....	53
CONCLUSIONES.....	55
REFERENCIAS.....	56

INTRODUCCIÓN

La presente investigación bibliográfica ofrece conceptos básicos acerca de la etiopatogenia de la Fibrosis Quística, así como sus signos y síntomas, el metabolismo celular de la proteína Reguladora de Conductancia Transmembránica en la Fibrosis Quística (RCTF), el daño que causa en las glándulas exócrinas y su relación odontológica.

Cabe resaltar la importancia que tiene este trastorno para el Cirujano Dentista, puesto que se presenta como una enfermedad generalizada. Los primeros signos y síntomas aparecen de forma típica en la infancia, aunque un pequeño porcentaje de los pacientes son diagnosticados en la edad adulta. Más del 25% de los pacientes alcanzan la edad adulta y más del 9% sobreviven después de los 30 años. Por tanto, la Fibrosis Quística ya no sólo es una enfermedad pediátrica.

De las funciones que más afecta la fibrosis quística, es la del páncreas exócrino, ya que lo lleva a una atrofia total del mismo, provocando las manifestaciones clínicas propias del páncreas cuando este se encuentra dañado, como insuficiencia pancreática crónica, aguda e idiopática, hipovitaminosis, anemias, hemorragias, diabetes insulín dependiente, etc.

También encontramos cambios histológicos en las glándulas salivales mayores y menores provocando cambios estructurales de estas, y de la consistencia de la saliva.

Esta investigación muestra cuales son las manifestaciones bucales representativas de la enfermedad, tratamiento y manejo dental de estos pacientes.

CAPÍTULO I

1.1 Antecedentes

La fibrosis quística es una enfermedad de origen genético, degenerativa, crónica y que no tiene cura. Afecta a casi todas las glándulas exócrinas. La sintomatología de esta enfermedad se relaciona principalmente con la afección pancreática y pulmonar.^{1,2,4,53}

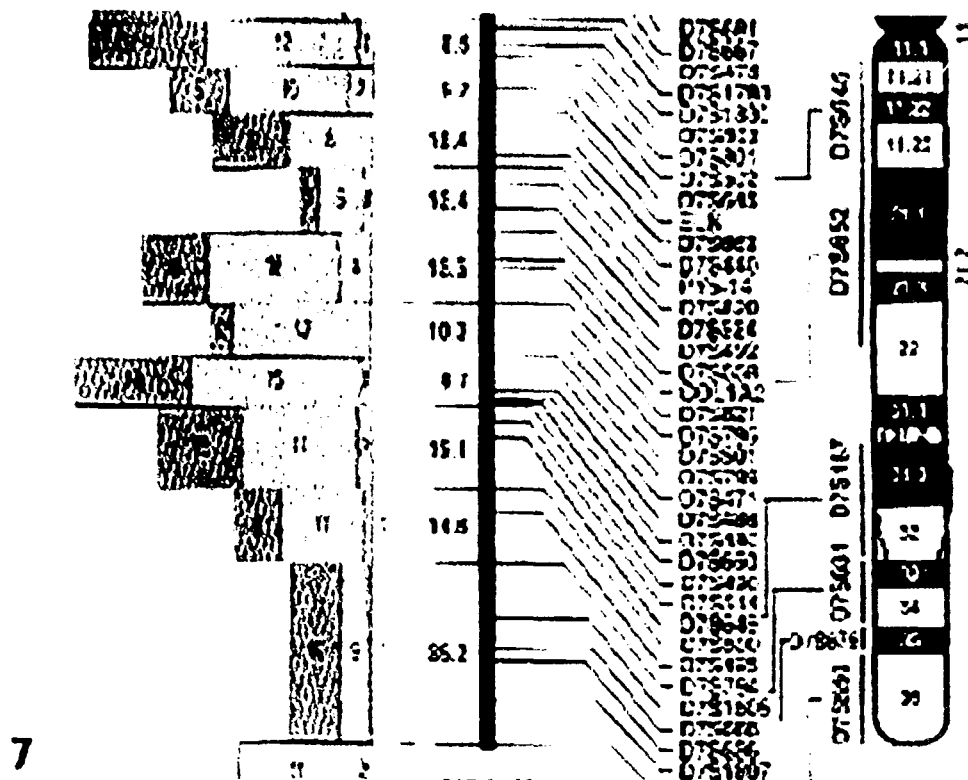
Las parteras acostumbraban a lamer la frente de los niños, ya que creían que un gusto anormalmente salado en la piel del recién nacido, era un mal presagio; el bebé pronto enfermaría y probablemente moriría. Generalmente sus predicciones eran correctas, dado que el sudor excesivamente salado es un síntoma de la Fibrosis Quística.⁴⁴

En 1982 Lap-Chee Tsui, del Hospital para niños Enfermos de Toronto, y su colega Manuel Buchwald, empezaron a buscar las relaciones estadísticas entre la Fibrosis Quística y varios marcadores genéticos (variables reconocibles en el ADN). Tsui examinó sangre de muchas familias cuyos niños tenían Fibrosis Quística y, eventualmente, su colaboración con investigadores en Copenhague, llevó al descubrimiento de un marcador en el cromosoma 7. Mientras tanto, Raymond White, pionero en el mapeo de genes que por aquel entonces estaba en la unidad de

HHMI de la Universidad de UTA, y Robert Williamson del Hospital Facultad de Medicina de St. Mary, en Londres, también descubrieron marcadores cercanos en el cromosoma 7.

Los hallazgos claves de estos tres equipos, publicados conjuntamente en noviembre de 1985, indicaron que el gen de la Fibrosis Quística se heredaba junto con los marcadores, también estaba localizado en algún lugar en ese cromosoma. ^{43,44}

Fig. 1 Cromosoma 7, banda q 31-32⁵⁶



En junio de 1989, Tsui y Francis Collins (de la Universidad de Michigan), encontraron una pequeña mutación en un fragmento particular de ADN que apareció en el 70% de los cromosomas de los pacientes con fibrosis quística, pero que no se encontraba en los cromosomas normales.^{43,44,45}

El cromosoma humano 7 contiene genes ligados al desarrollo facial y de las manos, la fibrosis quística, la sordera, el linfoma y otros tipos de cáncer.⁵⁰

Este cromosoma, es el 6º secuenciado hasta ahora, es el más grande, contiene 153 millones de unidades de ADN y cerca de 1,150 genes que incluyen uno que puede ayudar a explicar porque las células cancerosas son resistentes a algunos fármacos, y otros genes que intervienen en la respuesta inmunitaria del cuerpo.⁵⁰

El cromosoma 7 también contiene varios genes para el Síndrome de Williams Beuren, un trastorno raro que causa aspecto facial inusual y retraso mental moderado.⁵⁰

Cuando los investigadores examinaron el nuevo gen, encontraron que estaba compuesto de 27 segmentos de ADN, que codifican para partes de una proteína. En la mayoría de los pacientes, el error que causaba la fibrosis quística era diminuto, faltaban tres de los 250,000 pares de bases. Esta supresión llevaba a la pérdida de apenas un aminoácido de los 1480 presentes en la proteína, para la

cual el gen codificaba las instrucciones. Sin embargo, este leve cambio era suficiente para interrumpir radicalmente la función de los pulmones, de las glándulas sudoríparas y del páncreas de los pacientes.^{43,45,50,56}

1.2 PROTEÍNA REGULADORA DECONDUCTANCIA TRANSMEMBRÁNICA EN LA FIBROSIS QUÍSTICA (RCTF).

Se ha aprendido mucho de la función de la proteína del gen, llamada CFTR (por sus siglas en inglés, cystic fibrosis conductance regulatory transmembrane), que en español es: Regulador de Conductancia Transmembránica en la Fibrosis Quística (RCFT). Parece trabajar como una bomba de dos sentidos, transportando unos compuestos vitales hacia adentro y otros hacia fuera de una célula. Cuando funciona normalmente, la proteína ayuda a regular la transferencia de sodio a través de las membranas celulares y sirve como canal de cloruros. Pero en la fibrosis quística, este proceso falla, y el canal de cloruros permanece cerrado.^{15,16,23,26}

A medida que los científicos aprenden a leer las instrucciones en nuestros genes, van descubriendo que gran parte de nuestro ADN está plagado de errores, la mayoría de estos errores son inofensivos. Los 6 pies de ADN presentes en una célula humana consisten en 6 mil millones de subunidades o pares bases, enrolladas y apretadas firmemente en 23 pares de cromosomas, que se deben duplicar cada vez que una célula se divide, para permanecer viva y en funcionamiento, el cuerpo humano requiere de una cosecha diaria de mil millones de moléculas proteicas

frescas, cerca de 40 mil tipos diferentes de proteínas que se deben proveer en cantidades correctas, en los momentos correctos y en los lugares correctos. Los problemas se presentan solamente cuando un error en el ADN altera un mensaje que manda a ciertas células a fabricar una cierta proteína, tales mensajes son detallados en secuencias diferentes de las cuatro bases químicas que componen el ADN: adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C).⁴²

Cada uno de nosotros hereda centenares de mutaciones genéticas de nuestros padres, además, el ADN en nuestras propias células experimentan unas 30 mutaciones nuevas durante el curso de nuestra vida, ya sea por errores durante el copiado del ADN, por la división celular o, más frecuentemente, debido a daños producidos por el medio ambiente.⁴²

Es importante saber que la genética humana es la ciencia que estudia las diferencias entre las personas, condicionadas por la herencia.⁴²

1.3 CONSEJO GENÉTICO

El Consejo Genético es el estudio que se realiza a través de la valoración clínica y estudios especializados (citogenéticas, bioquímicas, radiológicos, moleculares) para ver si existe riesgo de que en su familia se pueda repetir, o bien presentarse por primera vez, alguna malformación congénita o cualquier enfermedad. El estudio deberá explicar cual será la evolución del defecto de

nacimiento o enfermedad por la que se consulta, sobre el manejo terapéutico, dietético o de rehabilitación, y sobre todo, informará sobre las medidas preventivas que pueden tomarse. Este Consejo Genético puede ser previo a, o después del nacimiento del infante. El primero es aquel que se imparte antes del nacimiento de un niño afectado y el segundo es aquel que se da cuando dentro de una familia, existe el antecedente de uno o más casos con alguna alteración que puede ser hereditaria y en relación con la cual se consulta.⁴²

CAPÍTULO II

2.1 Generalidades

La Fibrosis Quística es un trastorno monogenético que se presenta como una enfermedad generalizada. Los primeros signos y síntomas aparecen de forma típica en la infancia, aunque cerca de un 3% de los pacientes son diagnosticados en la edad adulta.^{1,2,3,4,5,7}

La gravedad de la fibrosis quística varía mucho de una persona a otra, independientemente de la edad, el deterioro es inevitable, ocasionando un estado de debilidad y finalmente la muerte. Las perspectivas han mejorado progresivamente a lo largo de los últimos 25 años, la mitad de los individuos con fibrosis quística viven más de 28 años.^{49,54}

La probabilidad de supervivencia a largo plazo es un poco más alta en los varones, en las personas que no padecen trastornos del páncreas y en las personas cuyos síntomas iniciales se centran en el aparato digestivo. A pesar de sus muchos problemas, los individuos afectados por lo general asisten a la escuela o al trabajo, incluso hasta poco tiempo antes de morir.^{2,3,4,7,8,43}

La enfermedad se caracteriza por una infección crónica de las vías respiratorias que finalmente conduce a bronquiectasias que son dilataciones anormales y permanentes de los bronquios, pueden ser

focales, cuando afectan a bronquios que airean una región limitada del parénquima pulmonar, o difusas, cuando afectan a los bronquios en una distribución más amplia y bronquiolectasias, insuficiencia pancreática exócrina, funcionamiento anormal de glándulas sudoríparas y salivales, y disfunción urogenital. ^{46,48,49}



La fibrosis quística es un trastorno hereditario caracterizado por la congestión pulmonar, así como la infección y malabsorción de nutrientes por parte del páncreas

 ADAM

Fig. 2 ⁵¹

La Fibrosis Quística afecta a casi todas las glándulas exócrinas (glándulas que segregan líquidos en el interior de un conducto). Las glándulas sudoríparas, las glándulas parótidas y las pequeñas

glándulas salivales segregan líquidos cuyo contenido en sal es superior a lo normal. ³²

Los principales objetivos del tratamiento de la fibrosis quística son favorecer la eliminación de secreciones y controlar la infección pulmonar, proporcionar una nutrición adecuada y evitar la obstrucción intestinal. ¹

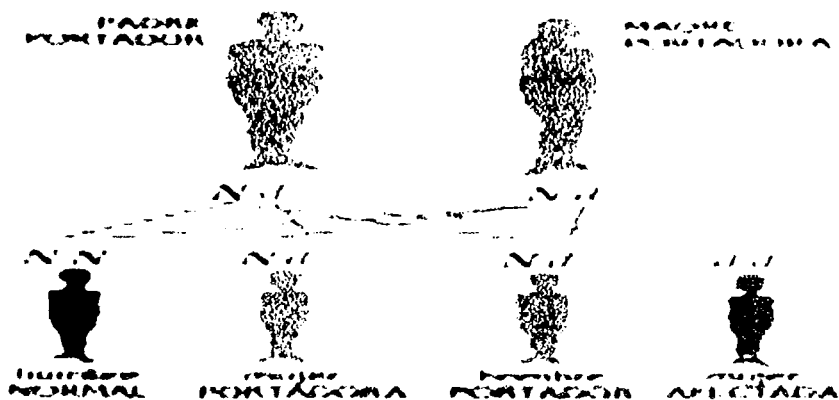
CAPÍTULO III

3.1 ETIOLOGÍA

Ha tenido diversa líneas de investigación la Fibrosis Quística. Las más prominentes hipótesis incluyen investigaciones para las alteraciones en las propiedades fisicoquímicas de las secreciones exócrinas, la regulación de las secreciones de las glándulas exócrinas, transporte electrolítico, y anormalidades en el suero.^{48,49,51}

La fibrosis quística también llamada mucoviscidosis es una enfermedad que se hereda con carácter autosómico dominante recesivo, es decir, ambos padres llevan un solo gen defectuoso pero está protegido por la presencia de un gen normal, el cual generalmente es suficiente para el funcionamiento normal. Se requiere de dos copias defectuosas del gen para que se produzca el trastorno. Cada niño tiene una probabilidad del 50% de ser portador, como los dos padres, y un 25% de riesgo de heredar la enfermedad.⁵⁶

Fig.3 PADRE PORTADOR MADRE PORTADORA 56



Afecta por igual a niños y a niñas¹

Este trastorno congénito hereditario es el más frecuente en los Estados Unidos, se manifiesta más en población blanca 1: 2000 nacidos, en población negra 1: 17000 nacidos, y en población asiática 1: 90000.^{1,2,3,4,5,6,7,8,47,48,49}

En México también se presenta frecuentemente y es la enfermedad genética que produce más muertes en niños, desgraciadamente se conoce muy poco sobre la enfermedad en América Latina. Se estima que en México nacen cada año 350 niños al año con Fibrosis Quística.⁴⁷

La mutación más común en el gen de la fibrosis quística es una delección de tres pares de bases que da lugar a la ausencia de fenilalanina en la posición del aminoácido 508 (F-508) del producto proteico del gen de la fibrosis quística conocido como RCTF (Regulador de Conductancia Transmembránica en la Fibrosis Quística). El gen es localizado en el brazo largo del cromosoma 7 en la banda q 31-32. Se cree que la proteína defectuosa puede ser la responsable particularmente de las alteraciones del monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), mediador de la secreción de cloruro. El transporte de cloro a través de las membranas esta alterado, lo que da lugar a variaciones en la composición de las secreciones, siendo el aumento de su espesor la característica principal.^{33,34,35}

La proteína RCTF (Regulador de Conductancia Transmembránica en la Fibrosis Quística) es una cadena única polipeptídica que contiene 1480 aminoácidos y que parece actuar como un canal de cloro regulado por el AMP cíclico.^{23,24,26}

La forma totalmente elaborada del gen regulador de conductancia transmembránica en la fibrosis quística (RCTF) se encuentra en la membrana plasmática del epitelio normal. Estudios bioquímicos indican que la mutación F508 da lugar a la elaboración inadecuada y a la degradación intracelular de la proteína RCTF (regulador de conductancia transmembránica en la fibrosis quística) en los lugares celulares adecuados puede ser parte de la fisiopatología de la fibrosis quística. No obstante, otras mutaciones en el gen de la fibrosis quística producen proteínas RCTF (regulador de conductancia transmembránica en la fibrosis quística) completamente elaboradas pero no actúan en los lugares celulares adecuados.^{23,24,26,34,36}

3.2 ESTRUCTURA Y ACTIVACIÓN NORMAL DE LA PROTEÍNA RCTF, Y MUTACIÓN MÁS FRECUENTE, DELTA F508.

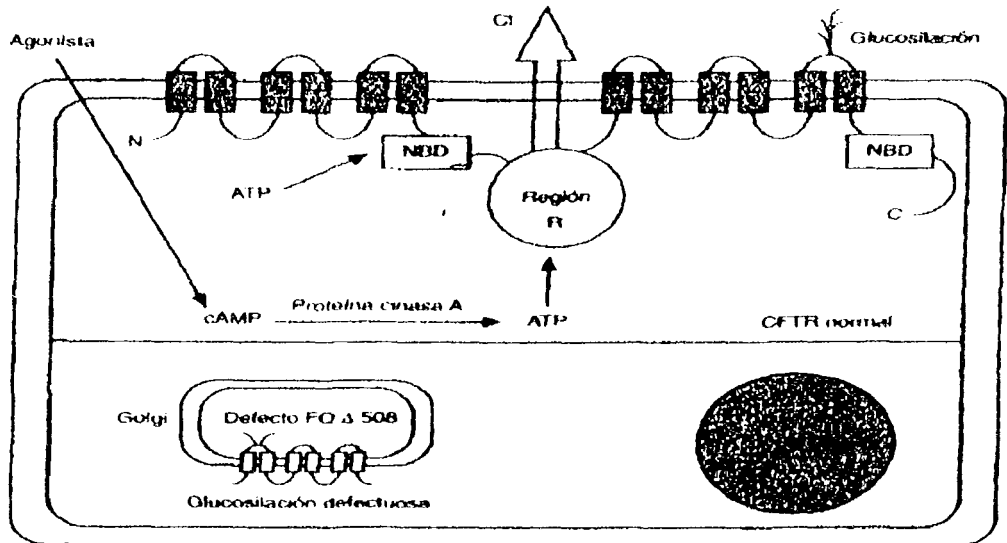


FIG.4 Parte superior, estructura y activación normales de la proteína RCTF. La proteína RCTF consta de 2 regiones transmembranas, 2 regiones de unión a nucleótidos (NBD) y una región reguladora (R). Los agonistas (como la acetilcolina) se unen a las células epiteliales y aumentan el AMPc que activa la proteína cinasa A. Esta última fosforila a la proteína RCTF en el dominio R dando lugar a la apertura del canal del cloro. Parte inferior, la mutación más frecuente en el gen de la proteína RCTF da lugar a una glucosilación defectuosa de la proteína en el aparato de Golgi/Retículo Endoplásmico y a una degradación de la RCTF antes de que alcance la superficie celular.²

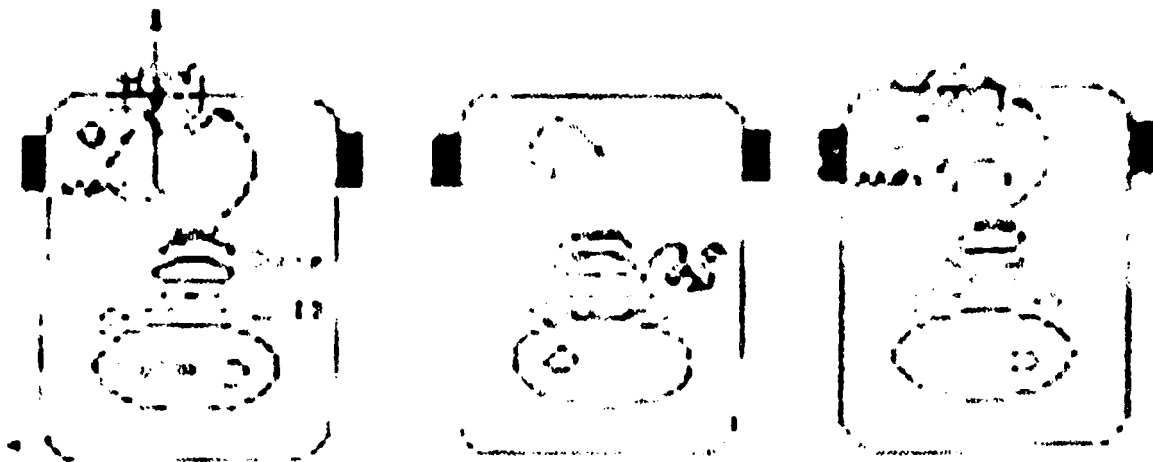
1. Función en las
membranas
plasmáticas apicales

1. No alcanza
la membrana
plasmática apical

2. No funciona normalmente
en la membrana
plasmática apical

Luz

Luz



Sangre

Sangre

CÉLULA NORMAL

CÉLULA EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

Fig.5. Metabolismo celular de la proteína reguladora de conductancia transmembránica en la fibrosis quística (RCTF), en una célula normal, el gen RCTF es sintetizado en el retículo endoplásmico rugoso, glucosilado en el aparato de Golgi, y funciona como un canal de cloro cuando está localizado en la membrana plasmática. Se muestran dos posibles resultados de mutación en el gen de la fibrosis quística. 1) Si hay una mutación se altera el plegamiento de la proteína, p. ej; la mutación F508, el gen RCTF es degradado intercelularmente, por lo que no se transporta proteína a la membrana plasmática. 2) En las otras mutaciones, la proteína normal es elaborada y transportada a la membrana plasmática, pero funciona anormalmente en ese lugar.¹

3.3 DISFUNCIÓN EPITELIAL

Los epitelios afectados por la fibrosis quística muestran funciones diferentes en su estado nativo; esto es, algunos absorben volumen (vías respiratorias y epitelio intestinal), algunos absorben sal pero no volumen (conductos sudoríparos), mientras que otros secretan volumen (páncreas). Dado este conjunto diverso de actividades nativas, no debe sorprender que la fibrosis quística produzca efectos muy diferentes sobre los patrones de transporte de electrólitos y agua. El concepto unificado es que todos los tejidos afectados expresan una actividad anormal del canal de cloro regulado por el AMP cíclico.^{1,2,6,7,11}

3.4 FISIOPATOLOGÍA ESPECÍFICA DE UN ÓRGANO

Pulmón.

La clave biofísica diagnóstica de fibrosis quística es la elevación de la diferencia de potencial (DP) eléctrica transepitelial detectada en el epitelio de las vías respiratorias. La Diferencia de Potencial transepitelial refleja componentes de la tasa de transporte iónico activo como de la resistencia al flujo de iones del epitelio superficial. El epitelio de las vías respiratorias en la fibrosis quística muestra tanto tasas elevadas de transporte de sodio como disminución de la permeabilidad iónica (Cl). El defecto en el transporte de cloro parece ser consecuencia de una regulación

anormal. El epitelio en la fibrosis quística no responde a los agonistas beta adrenérgicos o a los agonistas que activan la proteínasa C con secreción de cloro, como hace el epitelio normal de las vías respiratorias. Esta incapacidad para regular el transporte celular de cloro es una consecuencia directa de las mutaciones en la proteína del gen regulador de conductancia transmembránica en la fibrosis quística (RCTF).^{15,20,26}

La absorción elevada de sodio es una característica del epitelio de las vías respiratorias en la fibrosis quística. Las anomalías del transporte de sodio no son una característica general del fenotipo epitelial de la fibrosis quística y parecen limitadas a los epitelios que absorben volumen. Los mecanismos de la hiperabsorción de sodio reflejan en parte el incremento en la actividad del canal de sodio de la membrana celular apical. Todavía no se conoce el modo en que el producto anormal del gen de la fibrosis quística, RCTF (regulador de conductancia transmembránica en la fibrosis quística), provoca el defecto de transporte de sodio.^{1,14,15,17}

GLÁNDULAS DEL TUBO DIGESTIVO

Los efectos digestivos de la fibrosis quística son diversos. En el páncreas exócrino, parece que la ausencia del canal regulador de conductancia transmembránica en la fibrosis quística (RCTF) del cloro en la membrana apical del epitelio ductal pancreático altera la función de un intercambiador de cloro- HCO_3 de dicha membrana que efectúa la secreción de bicarbonato y sodio (por un proceso

pasivo) al conducto. La incapacidad para secretar Na-HCO_3 y agua da lugar a la retención de enzimas en el páncreas y finalmente a la destrucción de casi todo el tejido pancreático. En la fibrosis quística, el epitelio intestinal debido a la falta de secreción de cloro y agua muestra una alteración de la capacidad para lavar las mucinas secretadas y otras macromoléculas de las criptas intestinales. Por último, este proceso puede dar lugar a obstrucción del intestino delgado y grueso. En el sistema hepatobiliar, la defectuosa secreción de sal, cloro y agua en los conductos hepáticos ocasiona retención de las secreciones biliares en el 25 a 30% aproximadamente de los pacientes con fibrosis quística. La incapacidad de la vesícula biliar en la fibrosis quística para secretar sal y agua puede dar lugar tanto a la colecistitis crónica como colelitiasis.^{1,3,4,5,6,7,25}

GLÁNDULAS SUDORÍPARAS

Los pacientes con fibrosis quística secretan volúmenes casi normales de sudor al acino glandular, pero son incapaces de absorber NaCl del sudor durante el paso éste por el conducto glandular. El defecto de la función ductal representa la incapacidad para absorber cloro a través del epitelio ductal impermeable al mismo.^{26,29}

Cuando se suda excesivamente en clima cálido o debido a la fiebre, la persona corre riesgo de deshidratarse por la pérdida aumentada de sal y agua. Se puede notar la formación de cristales en la piel.

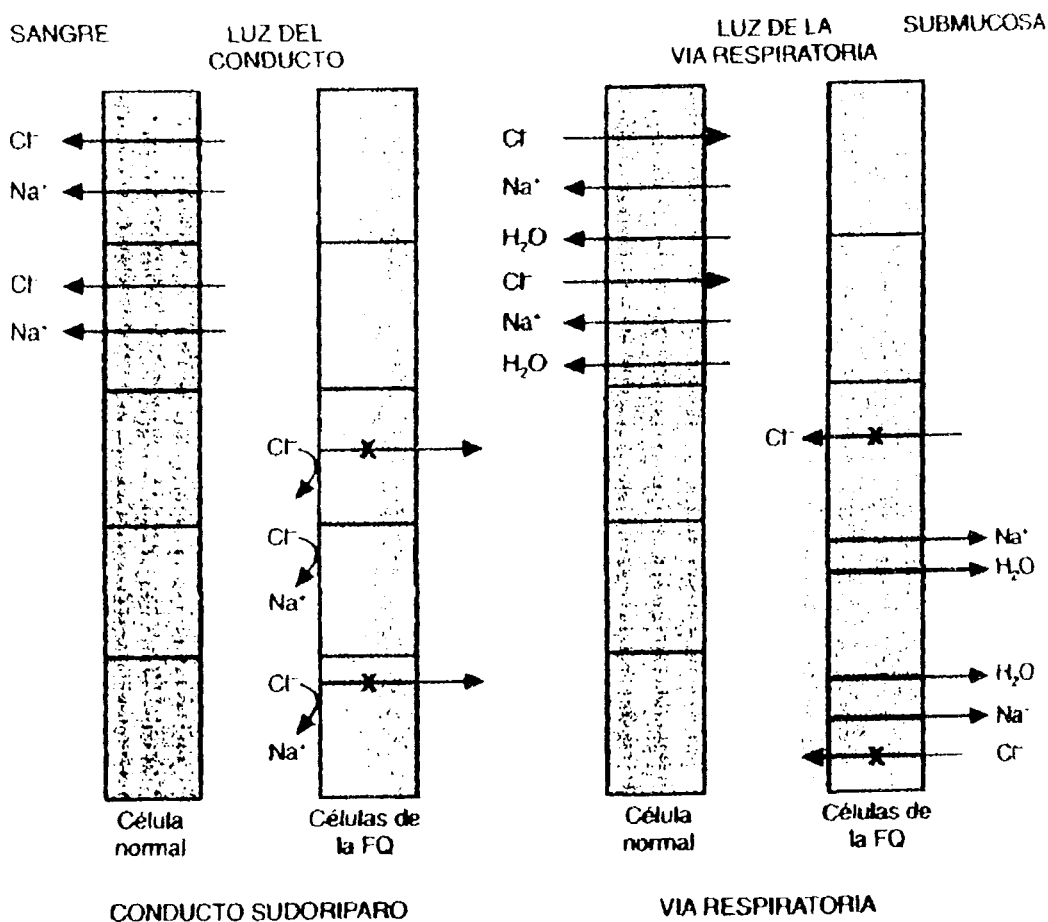


Fig. 6. El defecto del canal para el cloro en el conducto sudoríparo de la fibrosis quística produce un aumento de las concentraciones de cloro y de sodio en el sudor. En las vías aéreas, los pacientes con fibrosis quística tienen menor secreción de cloro, una mayor reabsorción de sodio y de agua que provoca una deshidratación de la capa de moco que reviste las células epiteliales, una acción mucociliar defectuosa y de tapones de moco en las vías aéreas.²

CAPÍTULO IV

4.1 ASPECTOS CLÍNICOS

La mayoría de los pacientes con fibrosis quística presentan signos y síntomas de la enfermedad en la infancia. Un 10% aproximadamente de ellos comienza en las primeras 24 horas de vida con obstrucción del aparato digestivo, el denominado íleo meconial. Otras presentaciones habituales dentro del año o de los dos años primeros de vida son: síntomas respiratorios con predominio de tos persistente, infiltrados pulmonares recurrentes o ambos, y retraso del crecimiento.^{1,5,7,8,54}

4.2 APARATO RESPIRATORIO

La enfermedad de vías respiratorias superiores es casi universal en los pacientes con fibrosis quística. La sinusitis crónica es frecuente en la infancia y causa obstrucción nasal y rinorrea. La aparición de los pólipos nasales se aproxima al 15 a 20%.⁴⁶

A medida que la enfermedad evoluciona, el tórax toma forma de barril y la falta de oxígeno puede producir acropaquia, que son dedos de las manos en forma de palillos de tambor, y también presentan cianosis.^{35,49,51,53}

Los dedos en forma de palillos de tambor pueden resultar de bajos niveles crónicos de oxígeno en la sangre. Las puntas de los dedos se agrandan y las uñas se curvan extremadamente desde el frente hacia atrás.^{8,52,53}



Fig. 7 Acropaquia⁸

En individuos normales, los canales de cloruro se localizan en la membrana luminal de las células epiteliales. Cuando estos canales se abren, los iones del cloruro se mueven dentro del lumen de las vías aéreas, produciendo un gradiente osmótico que disminuye el agua dentro del lumen. Las anomalías de los electrolitos en el sudor de pacientes con fibrosis quística son probablemente hechas por la impermeabilidad del cloruro del epitelio ductal del sudor.^{1,4,16,16,22,37}

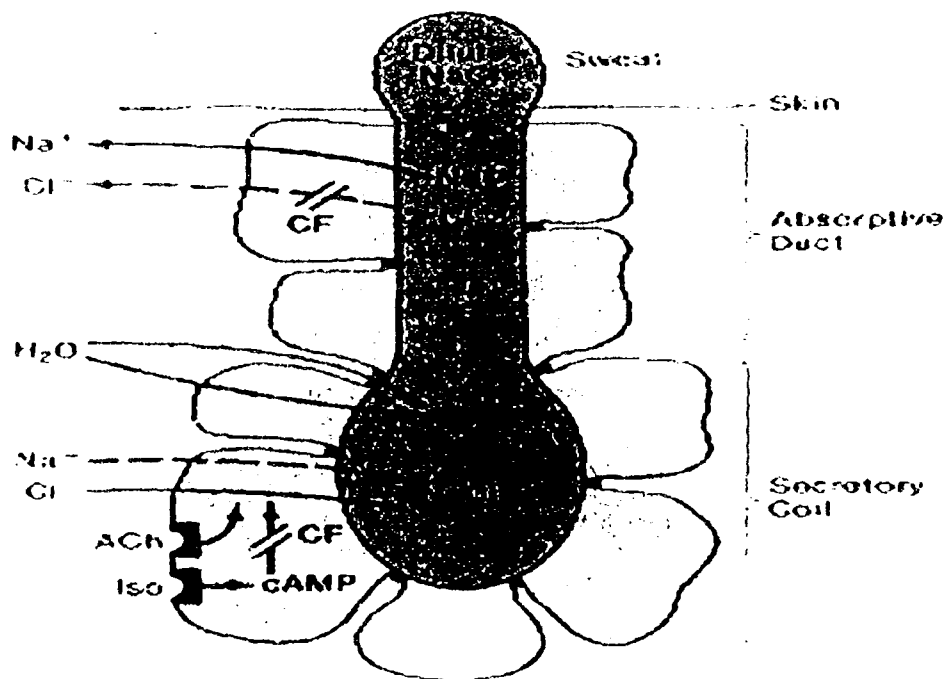


Fig. 8 Transporte electrolítico de las glándulas sudoríparas.

(De Welsh M), Flick RB: FQ: J Clin Invest 80:1523, 1987.

Reproduced from The Journal of clinical Investigation by copyright permission of the American Society of Clinical Investigation.³

En las vías respiratorias inferiores, el primer síntoma de la fibrosis quística es la tos, que con el tiempo se hace continua y productora de esputo viscoso, purulento y, a menudo de color verdoso. A menudo los primeros microorganismos aislados en las muestras de secreciones pulmonares son el *Haemophilus influenzae* y *S. aureus*. Hasta el 50% de los pacientes con fibrosis quística poseen *Aspergillus fumigatus* en el esputo, y hasta un 10% de ellos presentan el síndrome de aspergilosis broncopulmonar alérgica.³

El *Mycobacterium tuberculosis* es rara en los pacientes con fibrosis quística.^{3,5,7,46}

Las primeras anomalías de la función pulmonar observadas en los niños con fibrosis quística, sugieren que la primera anomalía funcional pulmonar es la enfermedad de las pequeñas vías respiratorias. Según progresa la enfermedad se observan alteraciones, tanto reversibles como irreversibles. El componente reversible refleja la acumulación de secreciones intraluminales, la reactividad bronquial, que se produce en un 40 a 60% de los pacientes con fibrosis quística, o ambas. El componente irreversible refleja la destrucción crónica de la pared de las vías respiratorias, y de la bronquiolitis.³⁷

La enfermedad pulmonar de la fibrosis quística se acompaña de muchas complicaciones intermitentes, es recuente el neumotórax, la producción de pequeñas cantidades de sangre en el esputo es frecuente en los pacientes con fibrosis quística con enfermedad pulmonar avanzada y parece estar asociada con la infección pulmonar. La insuficiencia respiratoria y el cor pulmonale son manifestaciones tardías destacadas de la fibrosis quística.³⁷

4.3 APARATO DIGESTIVO

Los recién nacidos no aumentan de peso a pesar de su gran apetito y eliminan heces frecuentes voluminosas y de olor fétido.^{1,3,4,5,6,7,8,34,47}

El síndrome de íleo meconial en los lactantes comienza con distensión abdominal, incapacidad para expulsar las heces, y vómitos.^{1,3,4,5,6,7,8,34,37}

Si el meconio es demasiado espeso, obstruye el intestino y está puede llevar a la perforación de la pared intestinal o provocar una hernia del intestino.¹

En niños y adultos jóvenes se produce un síndrome denominado equivalente del íleo meconial y obstrucción intestinal distal. Dicho síndrome comienza con dolor en la fosa iliaca derecha, pérdida de apetito, vómitos y a menudo, una masa palpable.⁷

Las anomalías intestinales características se complican con insuficiencia pancreática en más del 90% de los pacientes. La insuficiente liberación de enzimas pancreáticas provoca el patrón clásico de malabsorción de proteínas y grasas. Asimismo, se observan signos y síntomas de malabsorción de vitaminas liposolubles A, D, E, y K, dado que las células Beta del páncreas están indemnes, la aparición de hiperglucemia y las necesidades de insulina constituyen un hallazgo tardío en la fibrosis quística, y

solamente se producen en un pequeño porcentaje de pacientes.^{21,25,34}

En el 20% de los niños que no reciben tratamiento, el revestimiento del intestino grueso protruye por el ano, proceso denominado prolapso rectal.²⁵

4.4 APARATO GENITOURINARIO

Es frecuente el retraso de la pubertad, tanto en los varones como en las mujeres. El patrón de retraso en la maduración probablemente sea secundario a los efectos de la enfermedad pulmonar crónica y de la nutrición inadecuada sobre la función reproductora endocrina. Más del 95% de los pacientes varones presentan azoospermia, esto es causado por la ausencia bilateral congénita de los vasos deferentes. El 20% de las mujeres son infecundas, debido a los efectos de la enfermedad pulmonar crónica sobre el ciclo menstrual y a la consistencia y tenacidad del moco cervical que bloquea la migración del espermatozoide. En más del 90% de los embarazos a término se logran lactantes viables, y las mujeres pueden, en general, proporcionar lactancia natural a sus hijos.^{1,3,7}

CAPÍTULO V

5.1 Pruebas diagnósticas

1.- Clásico Método de Gibson y Cooke, electrólitos en el sudor:

Descrito por primera vez en 1959, esta prueba permanece como el Estándar de Oro para el diagnóstico de fibrosis quística. Las concentraciones de sodio están aproximadamente en 70 mmol/l en estado normal, pudiendo llegar a 90 mmol/l o más en adolescentes y adultos en la fibrosis quística, y las concentraciones de cloro están en 50 mmol/l en estado normal, y llega hasta 60 mmol/l en la fibrosis quística, es decir que sólo muestran esta anomalía los homocigotos.^{53,54}

El diagnóstico se establece con la prueba del sudor o iontoforesis, que se basa en un aumento del triple al quíntuplo de la concentración de sodio y cloruro en el sudor. En esta prueba, se estimula el sudor mediante pilocarpina, se reúne y analiza para valorar el sodio y el cloruro. Para diagnosticar la enfermedad es suficiente una prueba de sudor positiva aunada a los síntomas clínicos.^{53,54}

La prueba cuantitativa del sudor con pilocarpina mide la cantidad de sal en el sudor. El fármaco pilocarpina se administra para estimular

la sudación de una pequeña zona de la piel y a continuación se coloca un trozo de papel de filtro sobre la zona para absorber el sudor. Entonces se mide la concentración de sal en el sudor. Una concentración de sal por encima de los valores normales confirma el diagnóstico en las personas que padecen los síntomas de la fibrosis quística o que tienen familiares que padecen esa enfermedad.^{53,54}

Realización de la prueba (iontoforesis)

Se aplica una corriente eléctrica de bajo voltaje al área que se va a examinar. El electrodo positivo se cubre con gasa y se satura con pilocarpina (droga que estimula la sudoración). El electrodo negativo se cubre con gasa y se satura con solución de bicarbonato.⁴⁶

Fig.9



Se aplica corriente durante 5 a 12 minutos. Entonces se coloca un disco de papel sobre el sitio el examen y se cubre con parafina para que quede completamente sellado. Después de 1 hora se transfiere el disco a un frasco para pesar y se coloca luego en agua para

disolver las sales. Esta solución es entonces analizada para detectar cloruro.⁴⁶

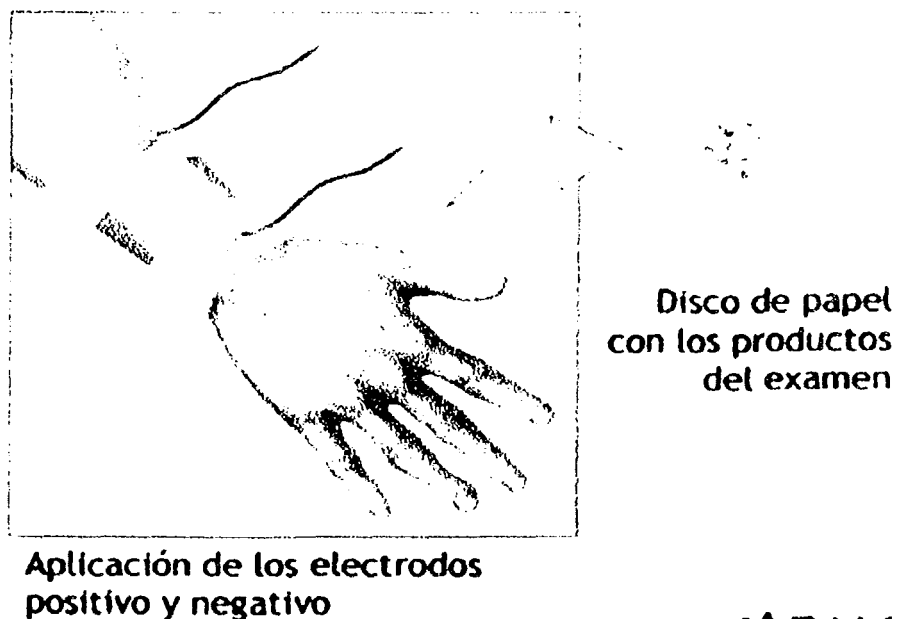


Fig.10 ⁴⁶

Los valores normales son los siguientes:

SODIO:

- Normal: < 70 mEq/L
- Anormal: > 90 mEq/L
- Equívoco: 70 a 90 mEq/L

Cloruros:

- Normal: < 50 mEq/L
- Anormal: > 60 mEq/L
- Equívoco: 50 a 60 mEq/L

Nota: mEq/L = miliequivalentes por litro.⁴⁶

2.- La concentración de la enzima tripsina en sangre es superior al valor normal. Se puede medir esta concentración en una gota de sangre recogida en un trozo de papel filtro. Aunque este método se utiliza en exploraciones de los recién nacidos, no es una prueba concluyente para el diagnóstico de la fibrosis quística.^{53,54}

Mediante la cuantificación de tripsinógeno inmurreactivo (TIR), cuando los valores son superiores a 60 ng/ml se buscan mutaciones en el gen regulador de conductancia transmembránica en la fibrosis quística (RCTF).^{53,54}

Aunque los resultados en esta prueba son válidos en bebés a partir de las 24 horas de vida, hay que tener en cuenta que recoger una muestra de sudor lo suficientemente grande de un bebé menor de 3 o 4 semanas puede ser algo realmente difícil. La prueba del sudor puede también confirmar el diagnóstico en niños mayores y en adultos.^{53,54}

Cuando los valores de las enzimas pancreáticas son reducidos, un análisis de las heces puede revelar la disminución y la ausencia de enzimas digestivas, como tripsina y quimio tripsina, o un valor elevado de sustancias grasas, cuando se reduce la secreción de insulina, se eleva la concentración de azúcar en sangre.^{52,53,54}

La medición de enzimas pancreáticas: tripsina, amilasa y lipasa en aspirado duodenal, las cuales están bajas.¹⁴

3.- Las imágenes que se muestran en la placa, son simples calcificaciones, engrosamiento de pliegues duodenales y yeyunales defectos de llenado, mucosa redundante y dilatación. En la ultrasonografía, la TAC y la resonancia magnética se rastrea el progreso de la enfermedad: el páncreas aparece pequeño, con atrofia difusa y cambio graso.^{52,53,54}

4.- Las pruebas genéticas a partir de una pequeña muestra de sangre pueden ayudar a determinar quién tiene un gen anormal que produce fibrosis quística.^{18,19,20}

5.- Análisis de ADN buscando dos de las mutaciones conocidas causantes de enfermedad en un paciente con una clínica característica.^{18,19,20}

6.- Las pruebas prenatales se recomiendan en la familia con un miembro afectado; se determina en células fetales en muestreo de las vellosidades coriónicas desde las 10 semanas o por amniocentesis entre 15 y 18 semanas de gestación.^{18,19,20}

7.- Estudio genotípico, el genotipo por sí solo no puede establecer el diagnóstico o descartarlo de plano.¹¹

8.- Análisis del semen, la azoospermia obstructiva constituye una fuerte evidencia, esto debería ser confirmado por biopsia testicular. En raros casos, pacientes con fibrosis quística y enfermedad pulmonar típica tienen espermáticos normales u Oligospermia.¹¹

9.- Prueba de Función Pancreática Exócrina, el estándar de oro en este caso como intubación, aislamiento del ducto pancreático y análisis de secreción antes y después de estimulación con Secretina y Colecistoquinina, pueden ser necesarios para detectar anormalidades subyacentes.^{52,53,54}

El examen de estimulación de secretina mide la capacidad del páncreas para responder a la secretina, la cual es una hormona secretada por el intestino delgado en presencia de alimentos parcialmente digeridos provenientes del estómago. Esta hormona normalmente estimula al páncreas a secretar un líquido con una alta concentración de bicarbonato. Este líquido neutraliza la acidez del estómago que es necesaria para que varias enzimas actúen en la descomposición del alimento. Para realizar el examen, se introduce un tubo por la nariz, se pasa por el estómago y luego se lleva hasta el duodeno. Se administra secretina y los contenidos de las secreciones duodenales se aspiran y analizan durante un período de aproximadamente dos horas. Las personas con enfermedades que involucran el páncreas, como pancreatitis crónica, fibrosis quística o cáncer pancreático, pueden presentar trastornos en la función pancreática.⁵⁴

10.- Lavado broncoalveolar, usualmente muestra un alto porcentaje de neutrófilos, mayor o igual a 50% en pacientes con fibrosis quística, y un elevado absoluto de éstos.^{12,13}

11.- Función pulmonar, puede ser normal o mostrar un patrón obstructivo mixto en los estadios finales de la enfermedad.^{12,13}

12.- Medición del defecto electrofisiológico epitelial por diferencia nasal.^{17,24}

13.- Estudio histopatológico, se aprecia un exudado mucoso denso llenando los bronquios excesivamente cargados de neutrófilos degenerativos. La mucosa bronquial muestra un número excesivo de células en copa y amontonamiento del epitelio metaplásico escamoso focalizado, cambios que representan respuestas inespecíficas a una inflamación crónica. Los cambios filiares incluyen fracturas y modificación en la disposición de los microtúbulos en la membrana basal del bronquio está engrosada e infiltrada por Linfocitos y Células Plasmáticas.^{17,24}

14.- La cuantificación de albúmina en el meconio: en estos pacientes tiene una concentración superior a los 3 mg/g de meconio.²¹

CAPÍTULO VI

6.1 GLÁNDULAS EXÓCRINAS: PÁNCREAS Y GLANDULAS SALIVALES

Debido al daño que causa en todas las glándulas exócrinas, para ésta investigación bibliográfica se tomó en cuenta las glándulas exócrinas que para nosotros como Cirujanos dentistas son de importancia por los trastornos diversos que se presentan principalmente en páncreas; y algunos cambios estructurales e histológicos en glándulas parótidas y glándulas salivales menores.³²

6.2 PÁNCREAS

Esta enfermedad genética consiste básicamente en una tubulopatía obstructiva del páncreas, es la etiología más frecuente de insuficiencia pancreática Exócrina en la infancia y consecuentemente, una causa importante de desnutrición progresiva.^{10,12,13,28,46}

La falta de secreción de cloro a partir de las glándulas exócrinas se asocia con la falta resultante de la secreción de agua apropiada, los conductos pancreáticos se desecan y material proteináceo precipita en los conductos, la cual causa la obstrucción y la consiguiente fibrosis, con el resultado de una disminución del flujo de enzimas digestivas y de un estado de malabsorción.^{10,12,13,28}

La etiopatogenia de los defectos en la digestión-absorción de nutrientes reside principalmente en una insuficiencia pancreática exócrina, inclusive, de los que en un momento dado aparecen subsecuentemente insuficiencia. Los individuos homocigotos para la butacón F508 tienen una altísima posibilidad de tener insuficiencia pancreática.^{14,15,16}

Las anomalías pancreáticas están presentes en aproximadamente el 85 o 90% de los pacientes. En los casos más leves puede haber sólo acumulaciones de moco en los conductos pequeños con una cierta dilatación de las glándulas exócrinas. En los casos más avanzados, habitualmente niños mayores o adolescentes, los conductos están totalmente taponados, provocando la atrofia de las glándulas exócrinas y una fibrosis progresiva.¹²

Se puede llegar a una atrofia total de la porción exócrina del páncreas, quedando sólo los islotes dentro de un estroma fibroadiposo. La pérdida completa de la secreción del páncreas exócrino altera la absorción de las grasas. De este modo, la avitaminosis A puede contribuir a la metaplasia escamosa del revestimiento epitelial de los conductos pancreáticos ya lesionados por las secreciones de moco espeso.²

El páncreas tiene pérdida gradual de su forma y su aspecto pseudo-lobulado, se vuelve pequeño, firme y pálido, la fibrosis provoca desaparición de la porción exócrina.²

6.2 MODELO DE LA PANCREATITIS HEREDADA

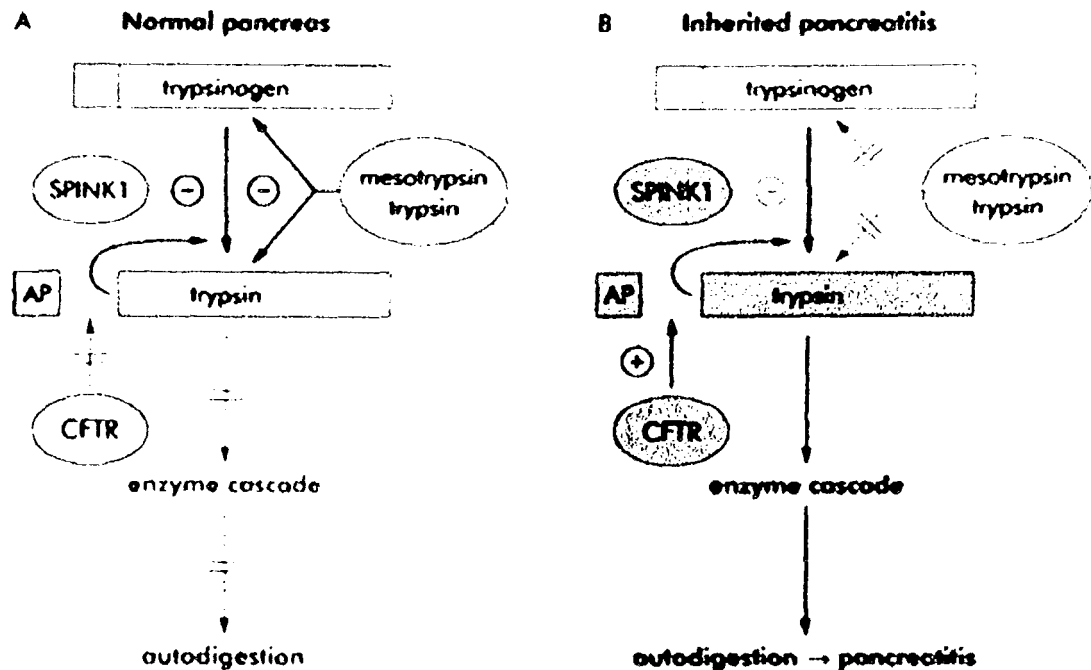


Fig.11 (A) Condición del páncreas normal: la tripsina es el resultado de la activación del tripsinógeno con el parénquima pancreático que esta inhibido por SPINK 1 y en la 2ª línea por tripsina o mesotripsina. Este mecanismo de defensa previene al páncreas de la activación de la cascada de la enzima pancreática y la autodigestión. (B) Condición en la pancreatitis heredada: mutaciones en PRSS 1 o en SPINK conduce a un desequilibrio de proteínas y sus inhibidores con el parénquima pancreático resultando en una conversión inapropiada de los zimógenos pancreáticos para activar las enzimas con autodigestión e inflamación.⁵⁵

Las mutaciones en RCTF quizá trastornan este balance delicado por la acidificación intrapancreática o por un defecto del tránsito apical de los gránulos del zimógeno y esto facilita la activación intrapancreática de las enzimas digestivas. El cuadro sombreado representa los productos de genes mutados. (AP, activación del péptido).⁵⁵

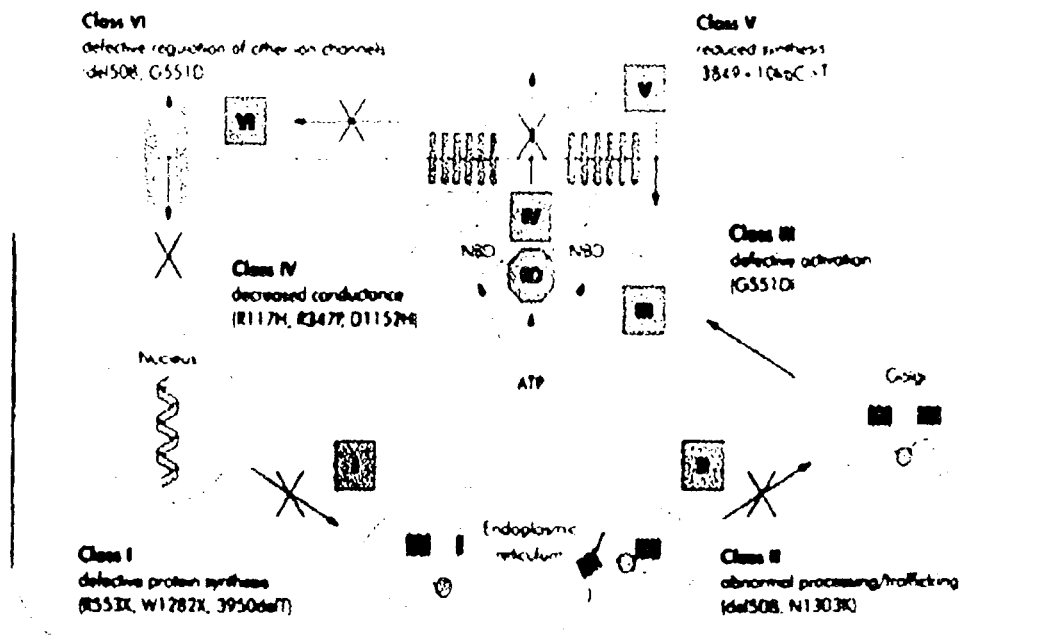


Fig.12 Clases de mutaciones de RCTF. La mutación F508 pertenece a la clase VI.⁵⁵

6.4 CORTE HISTOLÓGICO DE PÁNCREAS CON FIBROSIS QUÍSTICA.

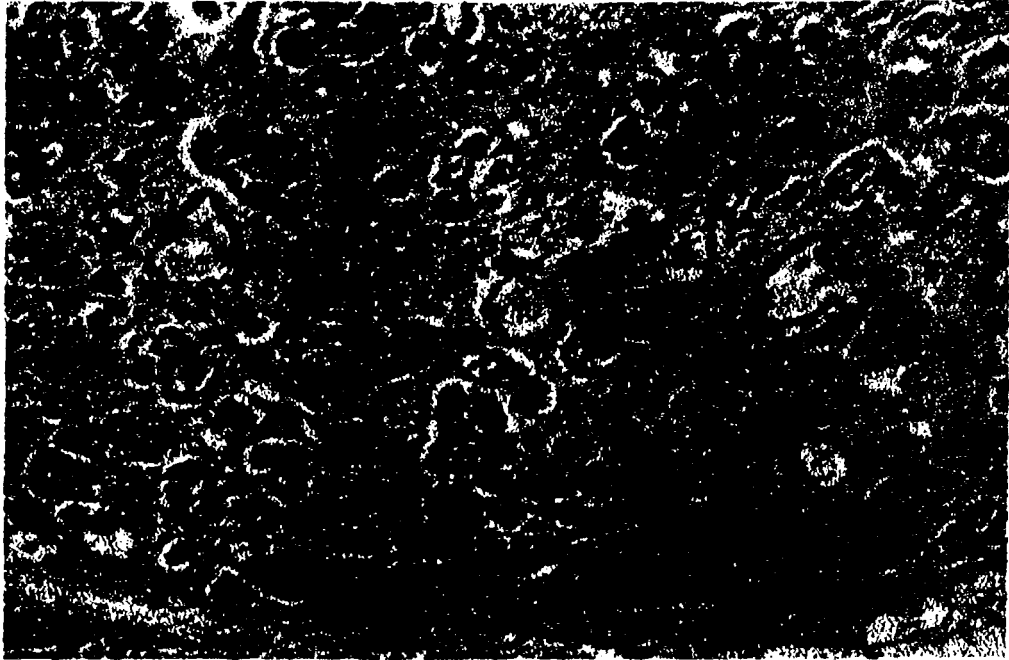


Fig. 13 Alteraciones pancreáticas entre leves y moderadas debido a fibrosis quística. Los conductos están dilatados y taponados con mucina eosinofílica y las glándulas parenquimatosas están atróficas y sustituidas por tejido fibroso.²

La secreción enzimática del páncreas exócrino – especialmente amilasa, tripsina y lipasa – generalmente es inferior al 2% del nivel normal, y la secreción ductular de bicarbonato esta también considerablemente reducida. Este último fenómeno resulta en una inadecuada alcalinización del lumen duodenal, lo que a su vez facilita la inactivación de lipasa y favorece la precipitación de sales biliares, lo que coopera más aún a la patogenia de la malabsorción. La esteatorrea, a su vez, contribuye a la pérdida de sales biliares y ácidos biliares.^{2,10,13,28,35}

En algunos pacientes menores de 6 meses de edad, la forma de presentación de la fibrosis quística esta dada por la tríada de desnutrición proteico-energética, anemia y edema por hipoalbumemia. También la carencia de micronutrientes es habitual.⁵¹

La deficiencia de vitamina E y de ácidos grasos esenciales, por ejemplo, son particularmente prevalentes, aunque a menudo son subdiagnosticadas.^{1,2,6,35,52}

El déficit de las vitaminas liposolubles A, D, E y K puede causar ceguera nocturna, raquitismo, anemia y trastornos hemorrágicos.^{1,3,5}

La prolongación del tiempo de protrombina puede ser resultado de la deficiencia de la vitamina K.⁴⁸

En las últimas décadas se han popularizado los preparados enzimáticos que constan de microesferas recubiertas que se disuelven en el duodeno y son resistentes al pH gástrico. Aunque estas preparaciones han mejorado considerablemente los efectos de la suplementación enzimática, aún no consiguen corregir del todo la esteatorrea, con el intento de mejorar este punto, se han usado inhibidores del ácido gástrico (cimetidina, ranitidina, taurina, y otras preparaciones) con resultados favorables en algunos casos. Recientemente han aparecido unos preparados enzimáticos con elevadas concentraciones de enzimas, que han significado un aporte práctico al esquema terapéutico.^{1,7}

La determinación de electrolitos en sudor mediante el clásico método de Gibson y Cooke es la prueba definitiva de la fibrosis quística del páncreas.⁵⁰

El diagnóstico se establece con la prueba del sudor o iontoforesis, que se basa en un aumento de la concentración de sodio y cloro en el sudor. En ésta prueba, se estimula el sudor mediante pilocarpina, se reúne y se analiza para valorar el sodio y el cloruro.⁵⁰

Cuando está dañado el páncreas, el paciente puede presentar aumento de glucosa en sangre y en orina, siendo esto poco frecuente antes de los 10 años de edad.³¹

Recientes investigaciones han señalado un aumento en el riesgo de litiasis renal en pacientes con fibrosis quística en páncreas.⁴⁵

Los pacientes que presentan fibrosis quística en páncreas Tienen un elevado riesgo de formación de cálculos de oxalato cálcico, la prevalencia descrita en la literatura oscila entre el 3.5 y el 5.7%.⁴⁵

Un incremento en la incidencia de mutaciones del gen regulador de conductancia transmembránica en la fibrosis quística (RCTF) ha sido reportado en pancreatitis idiopática y crónica.³⁷

Todos los pacientes con pancreatitis crónica idiopática con una o dos mutaciones del gen regulador de conductancia transmembránica en la fibrosis quística (RCTF) tienen un largo historial de ataques recurrentes de pancreatitis.³⁷

La historia natural de pancreatitis asociada con mutaciones del gen regulador de conductancia transmembránica en la fibrosis quística (RCTF) parece ser caracterizados por recurrencias de pancreatitis con desarrollo en pancreatitis crónica.¹³

En el páncreas exócrino el gen regulador de conductancia transmembránica en la fibrosis quística (RCTF) juega un papel muy importante en el transporte de agua, el cloro apical y HCO_3 en los tubos celulares. La severa pérdida de funciones causada por mutaciones del gen regulador de conductancia transmembránica en la fibrosis quística (RCTF), induce lesiones patológicas del páncreas. Hay por arriba de 1200 mutaciones de este gen y polimorfismo que han sido identificadas y de ellas diversidad que explica el alto nivel de heterogenicidad de el fenotipo de fibrosis quística. Los análisis

de mutación del gen regulador de conductancia transmembránica en la fibrosis quística (RCTF) han revelado un espectro del gen RCTF, enfermedad relacionada que no entra en el cuadro clásico de fibrosis quística pero son asociadas con la disfunción del gen regulador de conductancia transmembránica (RCTF), tal como la pancreatitis crónica.¹³

La pancreatitis crónica no alcohólica es usualmente idiopática y frecuentemente asociada con las mutaciones del gen de la fibrosis quística (RCTF). El gen regulador de conductancia transmembránica en la fibrosis quística (RCTF) es relacionado con el riesgo de pancreatitis que tiene 2 mutaciones en el gen regulador de conductancia transmembránica en la fibrosis quística (RCTF) y tiene reducida la función del gen regulados de conductancia transmembránica en la fibrosis quística (RCTF) extrapancreática.¹³

6.5 GLÁNDULAS SALIVALES

La fibrosis quística se caracteriza por una secreción anormal de las células epiteliales. Se encontraron defectos en las características ultraestructurales de las glándulas salivales parótidas y submandibulares que tienen la mutación más común Delta F508 de la proteína RCTF (regulador de conductancia transmembránica en la fibrosis quística).³²

La respuesta secretora de las células de las glándulas parótidas es similar a las células de las glándulas submandibulares. Su producción es disminuida.³²

Las glándulas salivales están frecuentemente afectadas, presentando alteraciones histológicas similares a las descritas para el páncreas, dilatación progresiva de los conductos, metaplasia escamosa del epitelio de revestimiento y atrofia glandular seguida de fibrosis.³²

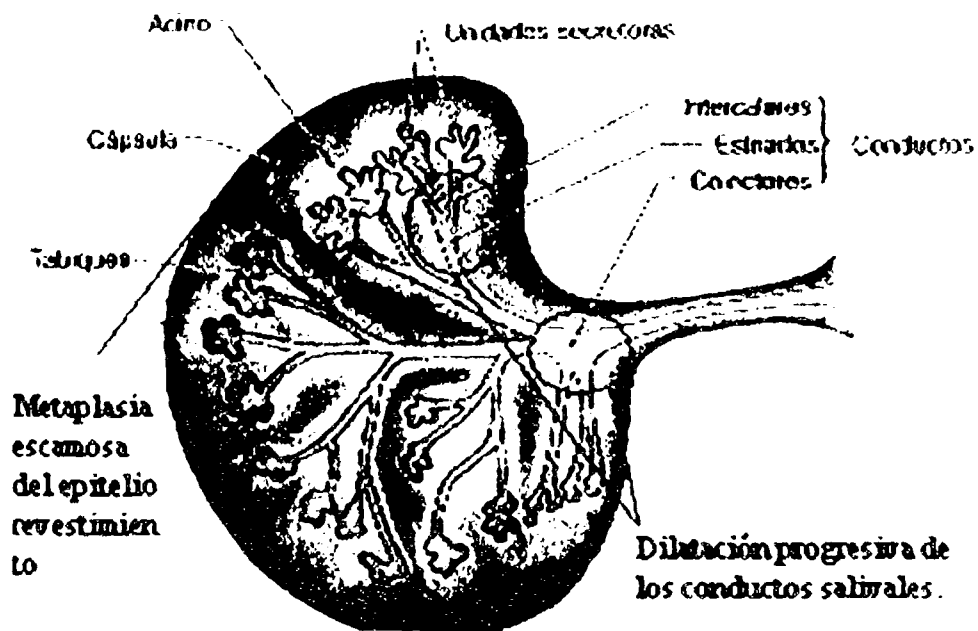


Fig.14 Glándula parótida, cambios estructurales, metaplasma escamosa del epitelio de revestimiento, dilatación progresiva de los conductos salivales.⁹

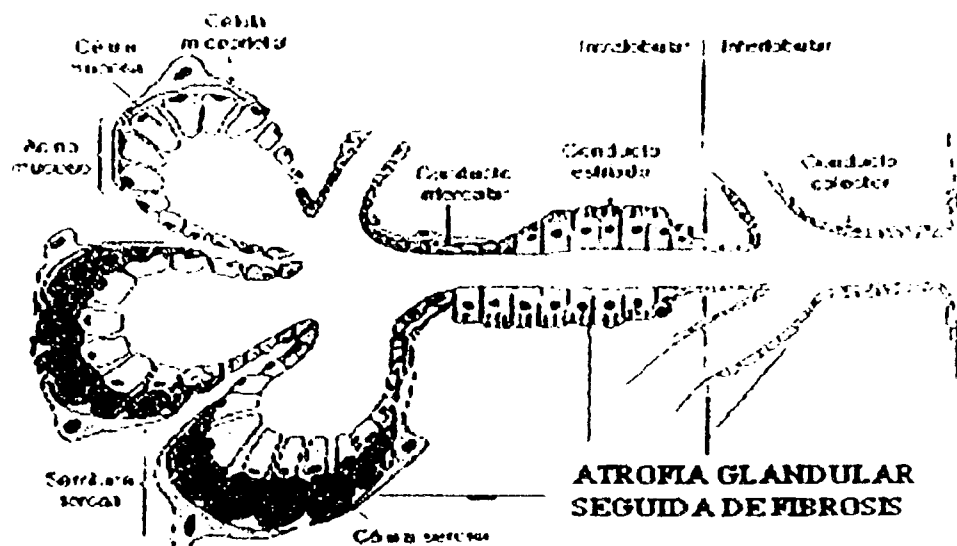


Fig.15 Glándula parótida, atrofia glandular seguida de fibrosis.⁹

Debido a las características histológicas hay un engrosamiento de las glándulas salivales.²

Aunque no ocurre en todos los infantes con fibrosis quística, rechazan el alimento sólido, debido a que las glándulas salivales de los infantes a veces están obstruidas.⁵⁴

Las células epiteliales de las glándulas salivales expresan normalmente la proteína reguladora de conductancia transmembránica en la fibrosis quística (RCTF).³⁵

La saliva es una secreción compleja, proviene de las glándulas salivales mayores (parótida, sublingual y submandibular) y de las glándulas salivales menores (ubicadas en cara ventral de lengua, paladar blando, cara interna de labios, mucosa de mejillas). En su composición están presentes enzimas, inmunoglobulinas y un pH de 6.6 a 6.8, todos estos factores que le dan cierta capacidad defensiva frente a las caries. El agua es el elemento más abundante en su composición (99%), entre sus componentes también se encuentran proteínas, electrolitos, materia orgánica (incluido algunos gérmenes), productos de la secreción gingival (elementos figurados de la sangre, inmunoglobulinas) y sustancias extrínsecas como restos de alimentos y componentes de dentríficos.⁴⁰

Los roles de la saliva son diversos, entre ellos encontramos protección a la integridad de las mucosas, eliminación de restos alimenticios y de microorganismos de la cavidad bucal, neutralización de ácidos, acidificar bases y proveer iones necesarios para la remineralización de esmalte dentario. Además, posee propiedades antibacterianas, antifúngicas y antivirales. Adicionalmente los componentes de la saliva facilitan la masticación, deglución, fonación, así como las funciones sensoriales de la cavidad bucal. Todas estas funciones están comprometidas cuando se presentan alteraciones en la función de las glándulas, trayendo consigo un deterioro en la calidad de vida y salud bucal de los pacientes afectados.⁴⁰

La saliva está constituida principalmente por agua en un 99%, el restante porcentaje corresponde a diversos elementos (proteínas y electrólitos). Entre las proteínas tenemos las estaterinas, que han sido identificadas como inhibidor de la precipitación primaria en la saliva y potente inhibidor del crecimiento del cristal, esta presente en la saliva estimulada en concentraciones para inhibirla precipitación e las sales de calcio y fosfatos y además puede contribuir a la colonización temprana de ciertas bacterias en la superficie dentaria. Las proteínas ácidas ricas en prolina, son cerca del 25-30% de las proteínas salivales, tiene afinidad por la hidroxiapatita in vitro, se unen al calcio libre, se absorben en superficies con hidroxiapatita y regulan la estructuradle cristal de hidroxiapatita. Las cistatinas, proteínas con cisterna, son proteínas que juegan un rol menor en la regulación de la homeostasis del calcio de la saliva. La presencia de estas proteínas juegan un papel importante en los sistemas de protección y reparación del diente frente a la caries. Otras proteínas poseen actividad antimicrobiana como la lactoferrina, lisozimas, peroxidasas, alfaamilasas e IgA secretora, estas 5 proteínas presentan acción sobre las bacterias, y solamente la lisozima, IgA secretora y alfaamilasa poseen efecto sobre la agregación y adherencia bacteriana. Los electrólitos tales como calcio, fosfato, amoniaco, bicarbonato dan funciones de integridad de las mucosas, amortiguación de ácidos y remineralización de estructuras duras.⁴⁰

Los pacientes con fibrosis quística reportan un sabor muy salado de la saliva.⁴⁹

Hay una disminución de la producción de la saliva debido al taponamiento de los conductos salivales. También hay un cambio en la composición de la saliva volviéndola más viscosa.⁴⁹

Cuando hay deshidratación en los infantes que padecen fibrosis quística se desencadena una hiposalía transitoria de la saliva global o mixta.⁴⁹

CAPÍTULO VII.

7.1 MANIFESTACIONES BUCALES Y MANEJO ODONTOLÓGICO DE PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA.

Los hallazgos bucodentales que podemos encontrar son: hipoplasia o hipomimeralización, paradójicamente se acompañan de una frecuencia de caries dental menor de lo normal. Tinción dental provocada por el uso de tetraciclinas.⁵

Encontramos Xerostomía.⁴⁹

También se presenta macroqueilia en el labio inferior (hipertrofia del labio inferior) y resequedad.⁸



Fig.16 ⁸

Se encuentra un enrojecimiento gingival y resequeadad.⁸



Fig.17⁸

MANEJO DENTAL DEL PACIENTE CON FIBROSIS QUÍSTICA

Atendemos en el consultorio dental pacientes con diferentes tipos de enfermedades y empezamos por hacer una evaluación de su estado físico, y lo que buscamos es saber como atender a los pacientes con algún problema de salud. Antes de tratar un paciente es importante realizar la Historia Clínica: debemos conocer al paciente tanto médicamente como socialmente, es importante saber con quién vive y conocer el medio en que se desenvuelven, emocional, de integración, etc., la importancia de esto es para saber como nos vamos a relacionar con el paciente.⁴¹

7.2 CLASIFICACIÓN DE PACIENTES DE ACUERDO A LA ASA (Sociedad Americana de Anestesiólogos) ⁴¹

ASA I: paciente sano

ASA II: enfermedad no grave, vida normal (asma)

ASA III: enfermedad moderada/grave, interfiere en la vida normal (diabetes)

ASA IV: enfermedad grave, riesgo de muerte, tratamiento en hospital (hemofilia)

ASA V: paciente moribundo (enfermedades terminales, cáncer, VIH)

ASA VI: muerte cerebral

Dependiendo del daño de glándulas exócrinas en el que se encuentre el paciente es como vamos a clasificarlo, y esto puede ser desde ASA II hasta ASA III.⁴¹

La posición del paciente en el sillón dental: es importante por las secreciones que el paciente este incorporado no en posición horizontal.⁴¹

Infecciones respiratorias: nosotros tenemos que protegernos porque estos pacientes padecen de infecciones respiratorias que

nos pueden contagiar, por eso es importante tener nuestras barreras de protección durante todo el procedimiento odontológico que estemos realizando en estos pacientes.⁴¹

Bloqueos mandibulares: tener cuidado con estos bloqueos ya que les producen ansiedad, cuidar el manejo del comportamiento del paciente para no producir estrés en él, y provocar algún problema respiratorio.⁴¹

CAPÍTULO VIII

8.1 TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA: LINEAMIENTO TERAPEÚTICO

El paciente debe tener un programa terapéutico completo dirigido por un médico experimentado, asistido por enfermeras, un dietista, un trabajador social, fisioterapeutas y terapeutas de la respiración.¹

La función pulmonar se facilita con un drenaje postural, para prevenir la obstrucción de las vías aéreas.¹

El drenaje postural es una técnica para aflojar la mucosidad en la vía aérea para que se la pueda toser y expulsar del organismo



Se llevan a cabo los golpes en ciertas áreas con el paciente en estas posiciones

Fig.18 ⁴⁶

La base del tratamiento de la afección pulmonar crónica incluye antibioterapia profiláctica, los medicamentos de uso más común son las tetraciclinas, debido a que éstas son quelantes de los iones de calcio van a provocar tinción en los dientes, pero es un precio relativamente pequeño que debe pagarse por el incremento de la longevidad.^{1,4,41}

A menudo se administran fármacos que ayudan a prevenir la contracción de las vías aéreas (broncodilatadores).^{1,2,3,4,5,6,7,8,41}

La eficiencia pancreática se corrige con la adición de extracto pancreático a la dieta.¹

Las personas que padecen de insuficiencia pancreática deben de tomar sustitutos de enzimas, disponible en polvo (para los lactantes) y en cápsulas.⁴⁵

La dieta debe aportar suficientes calorías y proteínas para un crecimiento normal. Dado que no absorben bien las grasas, necesitan consumir más grasas de lo normal.⁴⁵

También es necesaria la sustitución de las vitaminas liposolubles.⁴⁵

La hiperglucemia se manifiesta casi siempre en el adulto por tanto, deben emplearse los principios de tratamiento de otras causas de hiperglucemias no cetósicas.⁴⁵

Los síntomas del íleo meconial se controlan mediante el ajuste de las enzimas pancreáticas y el suplemento de la ingesta con soluciones de sal que contienen agentes osmóticamente activos, por ejemplo el propilenglicol.^{34,35}

Las complicaciones hepáticas y vesiculares se tratan como en los pacientes sin fibrosis quística.¹

El tratamiento para la insuficiencia respiratoria y la hepatopatía terminal es, con el trasplante de pulmón o hígado, en ambos hay una tasa de supervivencia superior al 50% a los 2 años, y el fallecimiento de los transplantados son consecuencia fundamentalmente del rechazo al trasplante.^{1,48,49}

Los estimulantes salivares son indicados cuando la glándula todavía conserva cierta funcionalidad. El estímulo se realizará mediante la masticación, es clásico tener en la boca huesos de aceituna, cereza. También el ingerir a lo largo del día alimentos que requieran una masticación vigorosa como el apio o la zanahoria.^{48,49}

La utilización de sialogogos, que son fármacos usados por vía sistémica efectivos solo si existe parénquima glandular funcionante residual. Los más empleados son: pilocarpina, cevimeлина, anetoltritiona, betanecol, bromexina, piridostigmina.^{48,49}

Además de la gran importancia de la ingesta abundante de agua, se emplean diferentes sustancias que actúan como sustitutos o salivas artificiales. Los sustitutos salivales que contienen fluoruro sódico se

comercializan con los nombres de Luborant y saliva Orthana. Los que no contienen fluoruro sódico (solo en edéntulos), como el glosodine. Otra alternativa es el uso de mucina, procedente de extracto de glándulas salivales de bovino.^{48,49}

La leche se ha propuesto como sustituto salival, proporcionando humedad a la mucosa deshidratada.^{48,49}

La ingesta repetida de agua durante el día, así como el uso de un aerosol de agua, para tener lamisca efectividad que el empleo de una saliva artificial.^{48,49}

8.2 TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS EN LA FIBROSIS QUÍSTICA.

Los tratamientos alternativos nunca deberían ser sustitutivos de lo aconsejado por el médico.^{48,49}

La información exhaustiva es fundamental en el caso de que haya decidido elegir una terapia alternativa o complementaria. En este caso, es mucho más difícil identificar y evaluar los riesgos y las ventajas.^{48,49}

Las terapias alternativas provienen de muchas disciplinas y tradiciones. Incluyen la acupuntura, aromaterapia, homeopatía,

técnicas de relajación, yoga, medicina china y macrobiótica, masajes, etc.^{48,49}

Los tratamientos alternativos carecen en la gran mayoría de carácter científico, pero en una encuesta reciente realizada en Estados Unidos, la mitad de las personas afectadas por la enfermedad de la fibrosis quística ha intentado una cierta forma de terapia no convencional.^{48,49}

El uso de ciertos remedios herbarios puede ofrecer algunas ventajas para mitigar algunos síntomas: para que el moco sea más fluido, mezclar a partes iguales de 4 a 6, tomillo, tabaco indio, anís, hisopo, raíz de regaliz y romero. De 20 a 60 gotas de 2-4 veces al día.^{48,49}

Para estimular el páncreas, mezclar a partes iguales, iris versicolor, diente de león y *Chionantus virginicus*, de 10 a 15 gotas en agua caliente antes de las comidas.^{48,49}

Para la infección aguda: combinar a partes iguales, echinacea purpúrea, hidrastis canadensis, tomillo, indigo silvestre y helenium de inula, con 15 gotas de pimiento Nahum; de 20 a 30 gotas de cada 3 a 4 horas.^{48,49}

Un homeópata experimentado puede prescribir un tratamiento especialmente diseñado, algunos de los remedios más utilizados son los siguientes: antimonium en el caso de tos seca, *Vegetabilis*, y *Laurocerasus*.^{48,49}

La acupuntura puede ser de utilidad para estimular la función respiratoria y realzar la inmunidad. Los masajes pueden favorecer la expulsión del moco.^{48,49}

CONCLUSIONES

Debemos tener el conocimiento de las diferentes enfermedades, ya que como estomatólogos tenemos una relación directa con los pacientes.

Es obligación del Cirujano Dentista investigar las diferentes patologías que se encuentran en las glándulas salivales causadas por diferentes enfermedades, esto como objetivo de saber que tratamiento podemos ofrecerle al paciente, y como poder tener un manejo apropiado del paciente al realizar un proceso odontológico.

No hay una solución definitiva para recuperar la capacidad perdida del páncreas y de las glándulas salivales, por lo que el uso de paliativos, o sea, sustitutos enzimáticos o de sustitutos artificiales de saliva pueden ayudar al paciente a tener una mejor calidad de vida.

El odontólogo puede tener la iniciativa de tratamiento en las manifestaciones bucales propias de la fibrosis quística, como el uso de cremas hidratantes en la resequedad labial o tratamientos alternativos que podemos sugerirle al paciente.

REFERENCIAS

- 1.- Harrison. Principios de Medicina Interna. 13ª ed. Vol. 1, Madrid España, 1995. Edit. Interamericana McGraw-Hill, P 1373-1376
- 2.- Robbins JC. Patología Estructural y Funcional. 5ª ed. Madrid España 1995. Edit. Interamericana McGraw-Hill, P 501-505
- 3.- Wyndgaarden J. Cecil Textbook of Medicine. 19ª ed. Vol. II, 1992, Edit. Mosby. P 418-421
- 4.- Merck. The Merck Manual of Medical Information. 3ª ed., 1997. Edit. Board. P 201-205
- 5.- Lynch M, Brightman V. Medicina Bucal de Burket. 9ª ed. 1994, Edit. Interamericana McGraw-Hill. P 451-452
- 6.- Forbes CH. Atlas en color y Texto de Medicina Interna. 1ª ed. 1994. Edit. Mosby. P 184-185
- 7.- Rose L, Medicina Interna en Odontología. 2ª ed. Tomo II 1992, Edit Salvat. P 765
- 8.- Laskaris G. Patologías de la Cavidad Bucal en Niños y adolescentes. 1ª ed. Caracas Venezuela 2001. P 222-224
- 9.- Berkovitz BKB, Holland GR. Atlas en Color y Texto de Anatomía Oral Histología y Embriología. 2ª ed. Madrid España 1995 P 220

- 10.- Furloni L, Castellani C, Bovo P, Vaona B, Liani C. Natural history of pancreatitis associated with cystic fibrosis gene mutations. *Dig liver Dis* 2003. 35(3): 179-188
- 11.- Groman JD, Meyes M, Wilmott RW, Zeitlin P, Cutting GR. Variant cystic fibrosis phenotypes in the absence of CFTR mutations. *Rev N Engl Med* 2002. 347 (6): 401-407
- 12.- Naruses S, Kitawa M, Ishiguro H, Fuji KK, Hayakawa T. Cystic fibrosis and related diseases of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002. 16 (3): 511-526
- 13.- Noone PG, Zhou Z, Silverman LM; Jowell PS, Knowles MR. Cystic fibrosis gene mutations and pancreatitis risk: relation to epithelial ion transport and trypsin inhibitor gene mutations. *Gastroenterology* 2001. 121 (6): 131-139
- 14.- Boyle MP. The spectrum of CFTR-related disease. *Intern Med* 2001, 40 (6): 522-525
- 15.- Choi JY, Muallen D, Kyselyov K, Lee MG. Aberrant CFTR-dependent HCO₃-transport in mutations associated with CF. *Nature* 2001. 41 (6824): 94-97
- 16.- Cuthbert AW. Assesment of CFTR Chloride Channel openers in intact normal and cystic fibrosis mirine epithelia. *Br J Pharmacol* 2001, 132 (3): 659-668

- 17.- Ockega J, Sthurman M, Ballman M, Teick M, Keim Y, Durk T, Manns MP. Mutations of the Cf gene, but not cationic trypsinogen gene, are associated with recurrent or chronic idiopathic pancreatitis. *J Gastroenterol* 2002, 95 (8): 2061-2067
- 18.- Balinsky W, Zhu CW. Pediatric cystic fibrosis: evaluating costs and genetic testing. *J Pediatr Health Care* 2004, 18 (1): 30-34
- 19.- Hedgecoe AM. Expansion and uncertainty: cystic fibrosis, classification and genetic. *Social Health Illn* 2003, 25 (1): 50-70
- 20.- henneman L, Poppelaars FA. Evaluation of CF carrier screening programs according to genetic testing for CF. *Genet Med* 2002, 4 (4): 241-249
- 21.- Hirtz S, Gonska T, Seydewitz HH, Thomas J, Greiner P. CFTR-Cl-channel function in native human colon correlates with the genotype and phenotype in ctstic fibrosis. *Gastroenterology* 2004, 127 (4): 1083-1095
- 22.-Clark LL, Gawenis LR, Hwang TC, Walker HM, Gruis D. A domain mimic increases Delta F508 CFTR trafficking and restores cAMP-stimulated anion secretion in cystic fibrosis epithelia. *AM J Physiol Cell* 2004, 287 (1): 192-199

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

- 23.-Boyaca E, Jablonsky M, Naren AP. Rescuing cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-processing mutants by transcomplementation. *Proc Nat Acad Sci* 2004, 101 (2): 821-825
- 24.- Chanson M, Soter S. Regulation of gap junctional communication in CFTR-expressing pancreatic epithelial cells. *Rev Pflugers Arch-Eur J Physiol* 2001, 443 (suppl 1): S81-S84
- 25.- Greger R,. Role of CFTR in the colon. *Annu Rev Physiol* 200, 62: 467-491
- 26.- Greger R, Sheiber R, Mall M, Wissner A, Hupf A. Cystic fibrosis and CFTR. *Pflugers Arch-Eur J Physiol* 2001, 443 (suppl 1): S3-S7
- 27.- Bubien J. CFTR may play role in regulated secretion by lymphocytes a new hypothesis for the pathophysiology of cystic fibrosis. *Rev Pflugers Arch- Eur J Physiol* 2001,443 (suppl 1): S36-S39.
- 28.- Cohn J, Noone P, Jowell P. Idiopathic related to complex inheritance and identification of a modifier gene. *Rev Journal Investigative medicine* 2002, 50, 5 (suppl 1): 247S-253S
- 29.- Jacob B, Morts S, Charlotte N, Nielsen R. Maxi channels co-localised with CFTR in the apical membrane of an exocrine gland acinus: possible involvement in secretion. *Rev Pfluger Arch-Eur J Physiol* 2001, 442: 1-11

- 30.- Chen P, Chang T, Gllins K. The relationship between cAMP, Ca, and transport of CFTR to the plasma membrane. Rev The Journal of general Physiol 2001, 118: 135-144
- 31.- Gupta J, Lindsell P. Point mutations in the pore region directly or indirectly affect glibenclamide block of the CFTR chloride channel. Rev Pflugers Arch-Eur J Physiol 2002, 443: 739-747
- 32.- Thomopoulos GN, Shori DK, Asking B, Dimopoulou A. Ultrastructural changes in exocrine tissues of a Delta F508 CFTR mouse model: Rev Pfluger Arch-Eur J Physiol 2004
- 33.- Telleria JJ, Ramos A, Garrote JA, Fernández I, Blanco A. cribado neonatal de fibrosis quística. An Esp Pediatr 2002, 57. 60-65
- 34.- Mulenda C, Bodas A, Joyanes B. Fibrosis quística. Grupo aula médica, SL 2004, 4: 20-25
- 35.- Oenstein DM, Winie GB, Altman H. Cystic fibrosis. Rev J Pediatr 2002, 140: 156-164
- 36.- Jentsh TJ, Stein V, Weinreich F, Zdebik AA. Molecular structure and physiological function of chloride channels. Physiol Rev 2002, 82 (2): 503-568

- 37.- Ostengard LS, Zabner J, Verneer D. CFTR with a partially deleted domain corrects the cystic fibrosis chloride transport defect in human airway epithelia in vitro and mouse nasal mucosa. PNAS 2002, 99 (5); 3093-3098
- 38.- Kunning J, Schreiber R, Voelcker T, Mall M. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) inhibits ENaC through an increase in the intracellular Cl concentration. EMBO Rep 2001, 2 (11): 1047-1051
- 39.- Sheppard DN, Welsh MJ. Structure and function of the CFTR chloride channel. Physiological Rev. 1999, 79 (suppl 1): S23-S45
- 40.- <http://www.tupediatra.com/odontologia/componentes-de-la-saliva.htm>
- 41.- Camacho L. Manejo dental del niño médicamente comprometido. 2003.
<http://www.uanl.mx/publicaciones/respyn/especiales.htm>
- 42.- García C. ¿Qué es el Consejo Genético? 2003.
<http://www.orpha.net>
- 43.- Moskowitz S, Gibson R, Stern D, Cheng E. Cystic fibrosis gene. Gene Rev 2004. <http://www.genedimics.org>
- 44.- A lo acecho de un gen letal. <http://www.genedimics.org>

- 45.- Maldonado M. Fibrosis quística del páncreas. 2004
<http://www.geocities.com/hotsprings>
- 46.- Mendoza M. Fibrosis quística del páncreas y sus manifestaciones respiratorias. 2000 Madrid España
<http://www.grupoaulamedica.com>
- 47.- La fibrosis quística en México. 2004
<http://www.tusalud.com.mx>
- 48.- Sharp M. Fibrosis quística. 2003 Madrid España.
<http://www.grupoaulamedica.com>
- 49.- Federación Española contra la fibrosis quística.
<http://www.gogle.com.mx>
- 50.- Hudson V, Orem Ph. Cystic fibrosis. 2002
<http://www.lasignia.org>
- 51.- Barreda P. Fibrosis Quística. 2003
http://www.pediatraldia.cl/pb/fibrosis_quistica.htm
- 52.- Romero N, Saucedo M. ¿Qué es la fibrosis quística? Rev Posg
Vía Cátedra de Med. Número 138, 2004
http://www.med.unne.edu.ar/revista/revista_138/fibroqp.htm
- 53.- Ivonnet G. Aspectos fundamentales de la fibrosis quística.
<http://www.fmcfajardo.sld.cu/cev>

54.- Martínez B. Alteraciones metabólicas en la fibrosis quística.
<http://www.patoral.mayor.cl/benjamin.martinez>

55.- Heiko W, Becker M. Mutation in the SPINK 1 Trypsin inhinitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis. Jama 2001, 288: 2716-2727

56.http://www.ornl.gov/sci/teachersources/human_genome/posters/chromosome/cftr.html