



LA FIBROSIS QUÍSTICA EN 1990

N. Cobos Barroso

Unidad de Neumología Pediátrica
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.
Universidad Autónoma. Barcelona

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética más frecuente de la raza blanca. Se transmite con carácter autosómico recesivo y su incidencia varía extraordinariamente de unas razas a otras, oscilando entre 1 por cada 90.000 recién nacidos en los nativos de Hawaii, a 1 por cada 2.000 entre las poblaciones caucásicas, especialmente, las del centro y el oeste de Europa. En España consideramos una incidencia de 1 por cada 6.000.

El alto número de portadores (2-5 %) indica que la mutación genética tuvo lugar hace ya muchos años.

Aunque las primeras referencias sobre la enfermedad aparecen ya en el siglo XVII, en la forma de niños con esteatorrea e insuficiencia pancreática, la FQ se reconoció como una entidad propia en 1936, cuando Fanconi la describió en el sentido en el que hoy la conocemos. En 1946, di Sant'Agnesse inició el uso de antibióticos en estos niños y Andersen describió las características genéticas de la enfermedad. En 1953, di Sant'Agnesse describió las alteraciones electrolíticas del sudor, estableciendo las bases para el diagnóstico a través del análisis del mismo. Tres años más tarde, Gibson y Cooke introducen la técnica de iontoforesis con pilocarpina.

A lo largo de los últimos 30 años, autores tan reconocidos como Shwachman, Mangos, Spock, Denning, Kaplan, Toussig, etc., nos han conducido a la situación actual, en la que afortunadamente, nuestra visión de la enfermedad es mucho más optimista. Es evidente que motivos tenemos para ello.

En la década de los 50, los niños afectados morían antes de los 2 años. A lo largo de los 60, la edad media de supervivencia alcanzó los 7 años. En 1985, diversos centros consiguen medias de hasta 24 años y en estos momentos, en los centros especializados, el 50 % de los enfermos alcanzan ya los 30 años.

Esto quiere decir que existen ya muchos enfermos adultos, por lo que la FQ ha dejado de ser una enfermedad de la infancia para pasar a ser una enfermedad del adolescente y del adulto joven.

¿A qué podemos atribuir este rápido aumento de la supervivencia?

Es evidente que factores tales como el diagnóstico precoz, mejor soporte psico-social y mejor conocimiento de la enfermedad han jugado un importante papel en este logro, pero los tres factores que realmente han resultado determinantes han sido, *el mejor soporte nutricional, la aparición de nuevos antibióticos y la creación de centros especializados en el tratamiento de la FQ.*

Recordemos que en sus descripciones más antiguas la FQ consideraba exclusivamente el trastorno digestivo: esteatorrea familiar, fibrosis quística de páncreas, insuficiencia pancreática, etc. Entonces, el problema era casi exclusivamente digestivo y los niños morían con un síndrome predominante: la malnutrición.

A lo largo de los años ha mejorado extraordinariamente el tratamiento de esta parcela de la enfermedad, que ha culminado con la aparición de modernos enzimas pancreáticos. De tal manera, que en estos momentos el problema digestivo ha pasado a segundo plano. En general, la insuficiencia pancreática se controla bien y el aspecto nutricional de la enfermedad ya no representa el problema básico de la misma. Ahora y una vez superada esta etapa, *la infección respiratoria crónica* es la que va a marcar decisivamente el futuro de cada paciente. La enfermedad ha pasado a ser fundamentalmente respiratoria.

Por desgracia, la infección pulmonar en el paciente afecto de FQ reviste unas características únicas que se derivan del trastorno metabólico de base, de las complejas y multifactoriales relaciones entre el agente infeccioso y el huésped y de la respuesta inmunológica anómala de éste. Estas especiales características hacen que por el momento el control de la infección pulmonar resulte prácticamente imposible. Como todos sabemos, *Pseudomonas aeruginosa* es el eterno invitado de estos enfermos.

Se comprende fácilmente que el pronóstico mejore progresivamente en relación con la aparición de antibióticos cada vez más eficaces. En este sentido, en los últimos años la antibioterapia ha mejorado sensiblemente. En primer lugar con la aparición de los modernos antibióticos muy eficaces frente a las pseudomo-



nas. El último de la serie ha sido la ciprofloxacina, que además tiene la gran ventaja de poder administrarse por vía oral. Y en segundo lugar, porque también ha cambiado nuestra estrategia terapéutica. La antibioterapia endovenosa cíclica mejora extraordinariamente el control de la infección pulmonar. Además, desde que dichos ciclos de tratamiento endovenoso lo realizan nuestros pacientes en su propio domicilio, sin que se altere su habitual ritmo de vida, la frecuencia de los mismos depende exclusivamente de su necesidad¹.

En otro sentido, la administración continua de antibióticos aerosolizados, utilizando compresores de alto flujo, estabiliza de manera muy significativa a la mayoría de los pacientes que se hallan en fase avanzada de la enfermedad.

Todos los autores están de acuerdo en que los pacientes afectados de FQ deben ser tratados en centros especializados, en los que colaboren neumólogos y neumólogos pediatras, gastroenterólogos, fisiopatólogos, fisioterapeutas y psicólogos. Dichos centros deben de disponer de unidades de hospitalización y de investigación y estar perfectamente conectados con los servicios de bacteriología, radiología, rehabilitación respiratoria, etc.

De esta forma, todos los profesionales que traten a estos pacientes adquirirán la experiencia necesaria, y por otra parte, no se producirá esta brusca y generalmente mal tolerada transferencia de los pacientes, desde los hospitales pediátricos a los hospitales de adultos. La creación de un centro especializado exige por lo menos el control de 50 pacientes.

Diversos trabajos demuestran que comparativamente, la expectativa de vida se duplica o triplica en los pacientes tratados en dichos centros.

¿Cuál es el defecto básico de la enfermedad?

Es indudable que los descubrimientos más importantes que se han producido en los últimos tres años se centran en este aspecto de la enfermedad.

El punto de partida de los últimos hallazgos se centra en el hecho conocido de que prácticamente todos los tejidos afectados en la FQ son *epiteliales*, y que en todos ellos se detecta un trastorno en el transporte del cloro, que se traduce por un aumento del mismo en el sudor, por una insuficiencia pancreática y por una enfermedad pulmonar crónica, debido a que las secreciones pancreáticas y respiratorias son poco fluidas y no mantienen una solubilidad normal. De esta manera se forman en los ductus glandulares tapones de moco insoluble.

Existe pues un trastorno en la regulación de los canales del cloro. La apertura de los mismos viene regulada por una proteína AMP-cíclico-dependiente.

Por otro lado sabemos que la mutación genética responsable de la enfermedad radica en el cromosoma 7. Utilizando los marcadores adecuados es posible realizar un diagnóstico prenatal, durante el primer trimestre del embarazo mediante el análisis de ADN extraído de las vellosidades coriónicas. En general para que esto sea posible se precisa material genético de un miembro de la familia que se halle afecto de FQ².

En 1989, investigadores del Canadá y de USA en un esfuerzo común han identificado el gen responsable de la FQ. El descubrimiento fue publicado por el grupo de Lap-Chee Tsui y John Riordan del Hospital for Sick Children de Toronto, y por el de Francis Collins del Howard Hughes Medical Institute de Michigan.

Según dichos autores³, el gen anómalo de la FQ presenta una delección de 3 nucleótidos que codifican la formación de un aminoácido: *la fenilalanina*. Debido a esta mutación, la proteína resultante carece de fenilalanina, por lo que no puede cumplir con sus funciones de regular los canales de cloro o tal vez del transporte iónico intracelular.

Sabemos que esta mutación no es la única, pero sí la más importante. Se detecta en el 70 % de los casos en la población anglosajona. Según el Dr. Estivill, en nuestra población sólo se detecta en el 50 % de los casos.

Es preciso pues conocer el resto de mutaciones que presenta el gen, que según el Dr. Tsui pueden ser otras 10 ó 12. De esta forma, conoceríamos exactamente la composición de dicha proteína y nos ayudaría a reconstruir cual es la verdadera función de la proteína normal.

¿Cuales son las perspectivas futuras?

Tanto la ciencia básica como las investigaciones clínicas avanzan rápidamente en todo lo concerniente a la FQ. Sin embargo, con frecuencia los nuevos conocimientos y conceptos no tienen una aplicación práctica directa sobre el enfermo.

En la actualidad, las diversas líneas de investigación pueden repercutir directamente en el tratamiento de nuestros pacientes de manera inmediata unas, a corto plazo otras y esperamos que en un futuro no demasiado lejano las demás.

En este momento se están empezando a recoger los resultados de diversos ensayos clínicos multicéntricos, diseñados para sistematizar distintos aspectos de la terapéutica clínica habitual. Así, de gran interés resultan los que estudian la eficacia de los antibióticos aerosolizados controlando y definiendo los aparatos a utilizar.

Estamos pendientes también de recoger los resultados de diferentes ensayos clínicos que parecen esperanzadores con la utilización sistemática de antiinflamatorios. Lo mismo sucede con respecto a la utilización de la ciprofloxacina en los niños.

Muy interesante resulta también el trabajo de Michael Knowles de la Universidad de North Carolina⁴, que administró el diurético *amiloride* con un nebulizador, bloqueando así la absorción de agua y sodio de las secreciones bronquiales en un intento de preservar la actividad secretora normal y mantener el moco bien hidratado.

El trasplante de pulmón es una realidad, ya sea en la modalidad corazón-pulmón ó bi-pulmonar. Se ha practicado en numerosos pacientes afectados de FQ tanto en Europa como en América. El pulmón trasplantado no presenta luego el defecto epitelial básico de la enfermedad. Los resultados son muy prometedores, a



pesar de lo cual, hemos de considerar el procedimiento como un hecho todavía experimental.

El análisis del producto genético anómalo puede jugar un importante papel diagnóstico y terapéutico a corto y medio plazo. Por un lado, es muy probable que se pueda desarrollar un sencillo test que utilizando anticuerpos monoclonales frente a éste producto genético nos permita diagnosticar no sólo a los enfermos sino también a los portadores sanos. Por otro lado, es perfectamente concebible que en una fase posterior se pueda reemplazar la proteína anómala.

Posiblemente la terapéutica definitiva de la enfermedad se base en la sustitución del gen anormal por un gen normal. Entramos así en el campo de la *genterapia* en el que los resultados son «potencialmente curativos» pero los obstáculos son «realmente» difíciles de salvar.

En resumen, parece que existen razones suficientes para ser optimistas. Por un lado, es posible que alguna

de las líneas de investigación comentadas conduzca a la curación de la enfermedad, y por otro, dado el carácter crónico de la misma, cualquier progreso en la terapéutica aumentará la longevidad y la calidad de vida de nuestros enfermos.

BIBLIOGRAFIA

1. Szaff M, Hoiby N, Flensburg EW. Frequent antibiotic therapy improves survival of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72:651-657
2. Estivill X. Diagnóstico prenatal de la fibrosis quística. *An Esp Paediatr* 1988; 29:1-5
3. Collins F, Riordan JR, Tsui LC. The CF gene. Presented at the Third Annual North American Cystic Fibrosis Conference. Orlando. Octubre 1989
4. Knowles M. Use of amiloride in CF patients. Presented at the Third Annual North American Cystic Fibrosis Conference. Orlando. Octubre 1989