

ARCHIVES OF DISEASE IN CHILDHOOD H

1038

Avances recientes en fibrosis quística

I. J. M. DOULL

(Unidad de Respiratorio / Fibrosis Quística. Departamento de Salud Infantil. Hospital Universitario de Gales, Cardiff, Reino Unido)

Ya han pasado más de 60 años desde la primera descripción de la fibrosis quística, y más de 10 años desde el descubrimiento del defecto genético del brazo largo del cromosoma 7. Es incuestionable que el avance terapéutico más importante es “la prolongación de la expectativa de vida”, siendo actualmente la misma, en el Reino Unido, de una mediana de más de 30 años. El pronóstico sigue mejorando, tanto que se proyecta que un recién nacido con fibrosis quística en el Reino Unido debería tener una expectativa de vida de más de 40 años.

El producto del gen de la fibrosis quística es el canal del cloro mediado por AMPc, conocido como regulador de conductancia de transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). A pesar de los avances en el estudio de la función del CFTR y de los trastornos subyacentes de la fibrosis quística cómo enfermedad, no está claro como la disfunción del CFTR lleva al cuadro clínico de la fibrosis quística.

Se han identificado cerca de 1.000 mutaciones en el gen de la fibrosis quística. La amplia mayoría de estas mutaciones se confinan a una familia, existiendo pocas mutaciones comunes que causan enfermedad en la mayoría de las personas. La mutación más frecuente a lo largo del mundo es la deltaF508, con una delección de la fenilalanina en el aminoácido número 508 del CFTR.

Las mutaciones se han dividido en cinco clases secuenciales, basadas en el aspecto molecular del CFTR:

- Clase I: Ausencia de producción de CFTR.
- Clase II: Producción anormal de CFTR (incluye la delta F508).
- Clase III: Existe la producción de CFTR pero hay una disrupción en la activación y regulación en la membrana celular.
- Clase IV: El CFTR se expresa en la membrana celular pero la conductancia de cloro se encuentra reducida.
- Clase V: La función del CFTR está alterada.

La correlación genotipo/fenotipo tiene peso

para la insuficiencia pancreática y para la concentración de cloro en sudor, pero no se correlaciona con la función pulmonar. La mayoría de los individuos homocigotas para deltaF508 tiene insuficiencia pancreática y cloro elevado en sudor; y aunque la mayoría tienen enfermedad pulmonar, existe una amplia variabilidad entre ellos.

La identificación del CFTR ha ampliado el espectro de la enfermedad más allá del clásico fenotipo del lactante con fibrosis quística que se presenta con malabsorción, mal progreso ponderoestatural, e infecciones respiratorias a repetición; con la aparición de cuadros más leves. Es debatible si algunas de estas manifestaciones debería llamarse fibrosis quística o enfermedades relativas al CFTR.

Entre el 13 y el 37% de los individuos tienen por lo menos una mutación del CFTR.

PESQUISA DEL RECIÉN NACIDO

Si bien la pesquisa de los recién nacidos para fibrosis quística (medición de tripsina inmunorreactiva) es ampliamente aceptado por la comunidad médica y por las asociaciones de fibrosis quística, existe cierta resistencia por parte de los gobiernos a introducir programas nacionales. Distintos estudios observacionales han demostrado los beneficios de la pesquisa, comparando el cuadro clínico de los niños diagnosticados clínicamente de aquellos diagnosticados por este método. La combinación de la tripsina inmunoreactiva y el análisis de la mutación genética es extremadamente efectiva.

CENTROS DE ATENCIÓN MÉDICA

Todos los pacientes con fibrosis quística deberían ser atendidos por un equipo médico especialista y multidisciplinario, ya que de esta manera se encontrarán en mejores condiciones, tendrán una vida más prolongada y estarán más satisfechos con la atención recibida.

INFLAMACIÓN

El pulmón de la fibrosis quística se caracteri-

za por una excesiva aunque inefectiva respuesta inflamatoria. Así, la vía aérea se infecta crónicamente con patógenos bacterianos específicos que generan una respuesta inflamatoria a predominio de neutrófilos, con concentraciones incrementadas de interleukina 8, que produce una intensa quimiotaxis de neutrófilos en el pulmón.

TRATAMIENTO ANTIINFLAMATORIO

Los efectos adversos de los glucocorticoides orales impiden su uso a largo plazo. A pesar de que un gran número de pacientes con fibrosis quística son tratados con glucocorticoides inhalados, los estudios controlados hasta la fecha han desalentado su uso, ya que mostraron poco beneficio. Los macrólidos tienen acciones antiinflamatorias significativas, además del efecto antimicrobiano. Un estudio observacional acerca de su uso en fibrosis quística, mostró mejorías significativas de aproximadamente un 10% en el VEF₁ y en la capacidad vital forzada a lo largo de 6 meses.

DNASA Y SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA

La desoxirribonucleasa recombinante humana (DNAsarh) aerosolizada reduce la viscosidad del esputo, facilitando la expectoración del mismo y disminuyendo la disnea. Sin embargo, no está claro qué pacientes se beneficiarían con este tratamiento. Una alternativa potencial es la solución salina hipertónica, que incrementa el barrido mucociliar. Está claro que la solución salina hipertónica es más accesible económicamente que la DNAsa, pero se requieren más estudios para recomendar su uso generalizado.

MICROBIOLOGÍA Y TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

Los patógenos bacterianos que infectan la vía aérea en la fibrosis quística, varían con la edad. El *Staphylococcus aureus* es el patógeno más frecuente en los niños más pequeños y el uso de tratamiento profiláctico regular en esta etapa de la vida sería beneficioso. En determinado estadio la *Pseudomonas aeruginosa* se establece como patógeno. La infección crónica de la vía aérea por esta bacteria se

asocia a un rápido deterioro de la función pulmonar. Un meta-análisis acerca del uso de antibióticos nebulizados en forma continua (gentamicina, tobramicina, colistín, o ceftazidime) en estos casos, concluyó que disminuyen la carga bacteriana, la frecuencia de exacerbaciones respiratorias que requieren antibióticos extras y disminuyen el deterioro de la función pulmonar. Es posible que la tobramicina nebulizada sea beneficiosa también. Existe un debate acerca del rol de la infusión periódica de antibióticos intravenosos, en pacientes crónicamente infectados con *Pseudomonas aeruginosa*. No se pudo demostrar beneficios en el tratamiento electivo versus sintomático.

TRASPLANTE PULMONAR

El trasplante pulmonar en la fibrosis quística no es curativo, pero puede prolongar la vida. El trasplante pulmonar o cardiopulmonar disminuye el riesgo de muerte en un 69%. Sin embargo los resultados del trasplante pulmonar no son tan buenos como los de trasplante de órganos sólidos, ya que se reporta una sobrevida al año del 70-80% y a los 5 años del 30-45%.

TERAPIA GÉNICA

El objetivo de la terapia génica es proporcionar copias de CFTR normal al epitelio de la vía aérea, utilizando vectores virales y no virales. Este tratamiento puede producir cierto grado de corrección en el transporte de cloro.

EL FUTURO

Los avances hasta la fecha en la sobrevida de la fibrosis quística no son el resultado de grandes progresos tecnológicos, sino del manejo clínico de la enfermedad (optimización del estado nutricional y prevención del daño pulmonar). La tentadora esperanza de una cura a través del tratamiento genético es lejana. Nuestro rol como pediatras debe ser conducir a nuestros pacientes a lograr el máximo potencial "de desarrollo físico" para que estén preparados para beneficiarse con el tratamiento genético, una vez que éste se encuentre disponible.

Arch Dis Child 2001;85:62-66