

## Avances en el manejo diagnóstico y terapéutico de la fibrosis quística de páncreas

C. BOUSOÑO GARCÍA, I. MORO GANDARILLAS y M. CRESPO HERNÁNDEZ

### INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística de páncreas, es sin duda la afección hereditaria de carácter recesivo y evolución crónica más común en raza blanca (1/2500). A medida que sabemos más sobre el defecto genético, nuestra capacidad diagnóstica y terapéutica mejora espectacularmente, de forma que la media de edad de los supervivientes se estima hoy en más de 30 años, a diferencia de hace tan sólo dos décadas en que no rebasaba los 5 años de edad (1).

El descubrimiento en 1989 del gen responsable de la enfermedad, abre una nueva era en la investigación de este proceso, que debe culminar en una terapia génica. En la presente conferencia, nos proponemos abordar los modernos adelantos que se han ido produciendo en diferentes vertientes de la enfermedad, con especial énfasis en lo que compete al diagnóstico y al tratamiento.

### GENÉTICA

La moderna genética reversa, o posicionamiento clónico, ha permitido identificar el gen anómalo. Primeramente se emplearon marcadores DNA (sondas), con los que se estableció una aproximación

mediante desequilibrio de ligamiento con fragmentos de restricción de longitud polimorfa. En 1985 tales estudios dieron como resultado la localización del gen en el cromosoma 7 (D7S15). Posteriormente su posición fue redefinida en una pequeña región del brazo largo, flanqueada por dos marcadores (MET-Oncogen y D7S8). El descubrimiento de nuevos marcadores aún más próximos, mediante técnicas de caminata y salto cromosómico, llevó a la identificación de diferentes genes candidatos. Posteriormente el análisis de la conservación de secuencias genómicas a lo largo de la evolución de diferentes especies, llevó a la clonación definitiva del genuino, tras intensos estudios a partir de su comparación con los cDNA de la libería de células secretoras de glándulas salivales (2, 3).

El gen está compuesto de 250 kilobases de DNA genómico, con 27 regiones codificantes o exones separadas por regiones no codificantes o intrones. El RNAM tiene aproximadamente 6.2 Kb de longitud y es capaz de sintetizar un polipéptido de 1480 aminoácidos. La distribución tisular de esta proteína, coincidió con la predicha por la patogenia de la enfermedad, y fue denominada como CFTR (Regulador transmembránico de la fibrosis quística). Fig. 1. Sus propiedades coinciden con las de una proteína transportadora o reguladora

iónica transmembrana, lo que suponía la segunda evidencia de que se trataba efectivamente de la proteína anómala en FQ. La tercera y definitiva evidencia, ha sido el aislamiento en más del 70 % de los cromosomas FQ estudiados de una delección correspondiente al exón 10, concretamente del aminoácido fenilalanina, en la posición 508 ( $\Delta F 508$ ). Desde entonces se han identificado más de 135 mutaciones diferentes, la mitad de las cuales son mutaciones por defecto, que llevan a la sustitución de un único aminoácido, pero en cualquier caso ninguna es una delección compleja o muy grosera. La mayor parte de las no  $\Delta F 508$  son relativamente raras entre el 1-10 %, dependiendo del área geográfica estudiada (4).

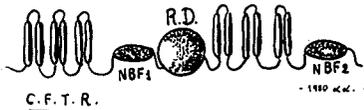
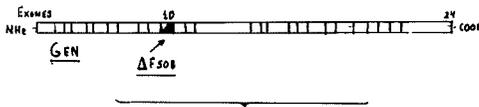


FIGURA 1. El GEN de la FQ. y su producto (C.F.T.R.)

La dimensión esteroespacial de esta proteína, coincide con otras cuya misión es la de regular el trasiego iónico intermembrana, cual es el caso de las P-glicoproteínas. Este hecho junto al conocimiento de los trabajos de Quinton (5) mediante estudios de micropunción de glándulas sudoríparas, hace pensar que la CFTR es un regulador de los canales de cloro o es en sí misma el canal de cloro.

La función de la CFTR podría estudiarse incluso aunque no se pudiese aislar, al comparar células que expresan o no el gen. La transferencia genética y su posterior expresión, ha sido capaz de corregir in vitro los defectos iónicos de células epiteliales de FQ en cultivo. La expresión de CFTR recombinante bajo el control de promotores víricos, restableció el flujo de cloro inducido por AMPc tanto en tejido pancreático como en vías respiratorias, en pacientes con FQ. Esos experimentos demuestran que la secuencia de DNA identificada por posicionamiento clónico corresponden sin duda al gen de la FQ (6).

La especulación actual se centra en saber si CFTR es un canal de cloro inducido por AMPc, si es un regulador de tales canales, o si es un transportador de polipéptidos ionofóricos o moléculas pequeñas que modulasen los canales. El hecho de que la expresión de CFTR pueda realizarse incluso en células no epiteliales, y por tanto heterólogas, en donde aparece una conductancia para el cloro tras activación de AMPc, apoya firmemente la hipótesis de que se trata de un canal de cloro.

#### DIAGNÓSTICO Y SCREENING NEONATAL

El diagnóstico de FQ está basado en la historia familiar, las manifestaciones gastrointestinales y/o respiratorias típicas y en los niveles elevados de cloruro sódico en el sudor. Algunos individuos, no obstante, pueden escaparse a este análisis, en función de una sintomatología oligosintomática o incluso ausente. Otro factor de posible error viene mediatizado por las dificultades inherentes a la metodología empleada para la recogida y posterior determinación de niveles de sal en sudor (7).

No obstante existen alternativas al test de sudor. La confirmación de azoospermia en varones sexualmente maduros puede resultar útil (8).

La determinación de las diferencias de potencial bioeléctrico en epitelio nasal o respiratorio, suponen otro medio útil, ya que se encuentran muy elevadas en todos los enfermos, independiente de su forma clínica o edad (9). Asimismo diversos análisis para el estudio de la insuficiencia pancreática exocrina, o la determinación de bicarbonato y enzimas pancreáticas tras test de estimulación con secretina-pancrezimina constituyen otros medios útiles, aunque requieran una tecnología difícil e invasiva (7).

Por otra parte el *screening precoz* es hoy día posible con la combinación de niveles de tripsina inmunoreactiva y determinación de lactasa en meconio (10). Con ello se evita la dificultad que encontramos para determinar los niveles de sal en sudor en neonatos.

Mediante la moderna ingeniería genética y los RFLP, se aporta un estudio diagnóstico que resulta útil, siempre que las sondas empleadas, sean capaces de detectar un número importante de mutaciones, de forma que el análisis puede emplearse no solo en los familiares directos de un probando sino también en casos problema (11).

#### DIAGNÓSTICO PRENATAL Y DE HETEROZIGOTOS

En 1983, se puso en práctica el primer método fiable para el diagnóstico prenatal, mediante la determinación de enzimas microvellositarios en líquido amniótico. Los fetos afectados de FQ, tendrían unos niveles de gama-glutamyltransferasa, aminopeptidasa y fosfatasa alcalina bajos, debido a la presencia de un meconio espeso y viscoso que provocaría un bloqueo intestinal. Este análisis debe realizarse en torno a las 17-18 semanas de gestación, pero su elevada incidencia de falsos positivos (1-4 %) y

negativos (6-8 %) reducen su eficacia, siendo sólo útiles realmente cuando ya se conoce el riesgo familiar de 1/4, por haber tenido un hijo previo afecto de FQ (12).

Una segunda aproximación al diagnóstico prenatal, aparece en 1986 con el empleo de marcadores de restricción de longitud polimórfica (RFLP). Se obtienen muestras a partir de las vellosidades coriónicas o de cultivos de células obtenidas de líquido amniótico. Ambos padres deben ser heterocigotos para un RFLP, y se debe obtener una muestra de DNA del hijo afecto para determinar la fase de ligamiento. A medida que las sondas genéticas empleadas utilizaban RFLP más próximos al gen anómalo, mayor ha sido la eficacia diagnóstica del método, demostrando un fuerte desequilibrio de ligamiento, con una eficacia diagnóstica del 99 %. Con este sistema se ha observado que determinados haplotipos son más susceptibles de portar mutaciones, y que la probabilidad real de tener un hijo afecto pasa de ser de 1/25 a 1/5 o por el contrario a 1/384 (13). Las modernas técnicas de reacción en cadena de la polimerasa permiten amplificar las secuencias genómicas, y comparar estas entre sujetos sanos y FQ, identificando nuevas mutaciones. Para el diagnóstico prenatal, puede ser útil dividir a la FQ en mutaciones  $\Delta F 508 + y -$ . En la mayoría de las áreas geográficas en que esta mutación es prevalente, podría informarse efectivamente al 50 % de las familias o más. No obstante debemos ser cautos al presentar los resultados ya que cada familia es única (11).

Lógicamente, los anteriores estudios pueden igualmente ser aplicados para el diagnóstico de heterocigotos en la población general. No obstante, debemos recordar que la existencia de múltiples mutaciones individuales raras, hacen esta tarea mucho más árdua. Para ser capaces de de-

tecar el 90 % de las posibles parejas de riesgo, los investigadores deberían conocer el 95 % de las mutaciones existentes. La  $\Delta F 508$  está presente por ejemplo en el 70 % de los norteamericanos, de tal manera que el análisis y búsqueda de esta mutación aisladamente podría identificar aproximadamente un 50 % de las parejas de riesgo. Si añadiésemos las demás mutaciones que conocemos hoy en día, podrían identificarse el 85 % de los cromosomas y el 72 % de las parejas. La recomendación actual de la Sociedad Americana de Genética Humana respecto al análisis de heterocigotos, es de que debe ofrecerse a parejas en las que uno cualesquiera de los padres tenga un familiar cercano afecto de FQ, y que no debe ampliarse indiscriminadamente a la población general (11, 14).

#### TRATAMIENTO NUTRICIONAL DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

##### *Consideraciones generales*

Una de las razones fundamentales del incremento en la supervivencia de los pacientes con fibrosis quística, lo constituye sin duda el mejor manejo nutricional de la enfermedad (15).

Las causas fundamentales de la malnutrición en FQ, son por un lado la malabsorción, por otro la disminución de la ingesta alimenticia (infección, mucofagia, reflujo gastroesofágico) y finalmente por el incremento de las necesidades metabólicas (mayor gasto respiratorio, aumento del metabolismo basal y deficiencia de ácidos grasos esenciales).

La malabsorción se fundamenta básicamente en la insuficiencia del páncreas exocrino. Tradicionalmente para el manejo de ésta insuficiencia, se administraban extractos pancreáticos o enzimas derivados del cerdo, al tiempo que se aconsejaba una restricción de grasas en la dieta y se

suplementaba con triglicéridos de cadena media (MCT), que salvarían el déficit de lipasa pancreática (16). No obstante, varios fenómenos asociados (15, 16, 17), justificaron un cambio en los consejos nutricionales:

1.º La esteatorrea persistía de forma muy significativa en dichos enfermos, pese a dicho manejo terapéutico.

2.º Existía en la mayoría de ellos un déficit de ácidos grasos esenciales, independientemente de lo energético que resultase el aporte de MCT, o la vía utilizada.

3.º Las recomendaciones calóricas teóricas rara vez eran cumplidas, de forma que en lugar del 30-50 % por encima de las RDA aconsejadas, realmente los enfermos ingerían un 20-30 % como media inferiores a las RDA.

4.º Existía la creencia de que los FQ tenían un apetito exacerbado, extremo este que pocos enfermos cumplen, ya que en general las infecciones intercurrentes y la malnutrición asociada condicionan una progresiva anorexia.

5.º En determinados Hospitales FQ, donde las recomendaciones restrictivas referentes a las grasas no eran seguidas, las tasas de supervivencia, calidad de vida y morbilidad asociada eran significativamente mejores.

6.º Se descubre y ponen al alcance terapéutico enzimas pancreáticos de síntesis, micronizados y con cubierta entérica. Estos preparados por sí solos o en combinación con antiácidos, consiguen reducir la esteatorrea a límites aceptables.

De esta forma, las recomendaciones actuales son ofrecer una dieta libre en grasas, a mayor aporte graso, mayor aporte calórico, mejor aspecto y gusto de los alimentos y mejor tolerancia por parte de los niños. Más grasas, mejores enzimas, esa puede ser en síntesis nuestro actual enfoque.

No obstante existen otros factores además de la insuficiencia pancreática exocrina, que justifican no sólo la persistencia de esteatorrea en muchos enfermos, sino también malnutriciones específicas de nutrientes. La enfermedad hepática, aunque lenta y sordida, se traduce precozmente en una pérdida de sales biliares, lo que justifica una mala emulsión de los triglicéridos de la dieta, y secundariamente una mala utilización de los mismos.

Por otro lado, existe un transporte intestinal alterado, con malabsorción para el zinc, selenio, vitamina E y B6. Mención aparte merece la deficiencia de ácidos grasos esenciales (AGE), que a su vez puede condicionar una mayor excreción energética fecal de grasas, así como interferir en la absorción proteica y de otros oligo y macroelementos (15).

La mayor parte de los FQ, incluso aquellos que no padecen IPE, sufren de déficit de AGE. Existe la evidencia de un recambio intracelular excesivo para los AGE, posiblemente debido a un mecanismo defectuoso de la liberación de ácido araquidónico. El hecho de que el metabolismo de los AGE esté también alterado en los heterocigotos, apoya la idea de una naturaleza primaria. También parece claro que este déficit influye considerablemente en varios aspectos fisiopatológicos, como la degradación tisular pancreática, la excreción glomerular deficiente, el incremento del metabolismo basal y el incremento de los requerimientos energéticos del paciente (15).

#### *Recomendaciones dietéticas*

Se necesita incrementar el aporte energético un 20-30 % por encima de las R.D.A. (Necesidades energéticas basales). Para conseguirlo, es preciso recurrir a las grasas, que supondrán entre un 35-40 % del total calórico, y se aportarán prefe-

riblemente en forma de grasas ricas en AGE, tales como aceite de maíz o girasol. Ante situaciones de infección las grasas pueden llegar a suponer hasta el 50 % del total calórico. Es difícil incrementar el aporte hepático, por lo que las proteínas supondrán un máximo del 15 % del total calórico. Finalmente debemos tomar en consideración la mala tolerancia a la glucosa de muchos enfermos, por lo que el aporte de glúcidos puede hacerse en forma de polímeros de glucosa o almidón, sin sobrepasar el 50 % del total calórico (15, 17).

Las vitaminas liposolubles, deben aportarse en solución acuosa. La vitamina A debe suponer unas 3000 U.I./día, es decir, el doble de las R.D.A.; La vitamina D en torno a 1000 U.I./día, es decir, entre 100-200 % por encima de las R.D.A. La vitamina E debe administrarse en función del aporte de ácidos grasos poliinsaturados, entre 5-10 U.I./Kg./día (0,1-0,6 mg./día). La vitamina K se administrará de forma ocasional, en forma de 5-10 mg. vía intramuscular ante intervenciones quirúrgicas y/o en caso de hipoprotrombinemias (15).

De las vitaminas hidrosolubles, existe la recomendación genérica opcional de incrementar su aporte al 200 % de las RDA, especialmente respecto a vitamina C. No obstante debe señalarse que la administración de B6 puede ser obligada, aconsejándose entre 0,04-0,08 mg./día. Otros aportes que aunque opcionales no son de obligada recomendación para todos los pacientes se refieren al zinc y al selenio que incidentalmente pueden sufrir deplección en FQ (15). En la tabla I se describen las anteriores remodelaciones dietéticas en FQ.

Habitualmente la alimentación puede ser suplementada por vía oral mediante bebidas o complementos estilo puding, que consigan una alta densidad calórica

TABLA I. RECOMENDACIONES NUTRITIVAS EN MUCOVISCIDOSIS (7, 15)

CALORÍAS:	RN - 1 año :150-200 Kcal/Kg/día 2 - 9 años:130-180 Kcal/Kg/día 10 -18 años:100-130 Kcal/Kg/día	120-130 % Sobre R.D.A.
GRASAS:	RN - 1 año : 30- 60 gr/día Otra edad : 50-120 gr/día	35-50 % Total Calórico
PROTEÍNAS:	RN - 1 año : 3 gr/Kg/día 2 - 3 años: 2,5 gr/Kg/día 4 -10 años: 2 gr/Kg/día 10 años: 1,5 gr/Kg/día	10-15 % Total Calórico
H. CARBONO:	Polímeros de glucosa o almidón Intolerancia azúcar (20 % enf.).	35-50 % Total Calórico

VITAMINAS LIPOSOLUBLES: Deben aportarse en solución acuosa.

- A: 3000 U.I./día (El doble de R.D.A.)
- D: 1000 U.I./día (Del 100-200 % sobre R.D.A.)
- E: 0,1-0,6 mg/día (Dependiendo de aporte de Ac. G. polinsaturados).
- K: 5-10 mg, vía IM, ocasional (Intervenciones, hipoprotrombinemia).

VITAMINAS HIDROSOLUBLES:

- C: 200 % sobre R.D.A.
- B6: 0,04 a 0,06 mg/día
- OTRAS: Doble dosis a la habitual.

OLIGOELEMENTOS: Zinc y selenio: Ocasionalmente.

(1,5 m Kcal/ml). Estas prácticas son tanto más aconsejables cuanto mayores son las demandas energéticas, como ocurre en los procesos infecciosos intercurrentes y en las recidivas bronconeumónicas. En estadios mas avanzados de la enfermedad, es útil la suplementación enteral, ajustándose a las necesidades individuales, y aportando por vía nasogástrica, nasoyeyunal y gastro/yeyunal o gastro/yeyunostomía, los nutrientes necesarios para sufragar esas altas demandas, que en dichos casos son imposibles de obtener por vía oral. La alimentación intravenosa forzada no está indicada a largo plazo, pero

es muy útil en caso de recidivas bronconeumónicas y/o estancias hospitalarias (17).

*Tratamiento con enzimas pancreáticas y otras terapias:*

Al administrar los preparados enzimáticos substitutivos, en el manejo de la insuficiencia pancreática exocrina, no sólo el contenido enzimático es importante de cara a su eficacia, sino también la formulación galénica. Los preparados enzimáticos convencionales, son parcialmente destruidos en el estómago por la acción del ácido

y la pepsina. El recubrimiento entérico y la micronización de los enzimas, mejora notablemente su eficacia, reduciendo el número de cápsulas, con lo que también disminuye el riesgo de ingesta excesiva de purinas y consiguientemente la aparición de hiperuricemia (18).

Los enzimas pancreáticos así considerados, deben administrarse desde el nacimiento, si bien en el lactante, las cápsulas de recubrimiento entérico y los micronizados son difícilmente toleradas, y se prefieren los extractos en polvo tradicionales. La dosis habitual debe ser generosa, adaptándose a las necesidades de cada individuo, dependiendo de su tolerancia, grado de esteatorrea y suficiencia pancreática, pero en general se admite que está próxima a las 4000 U.I./Kg./día de lipasa, repartidas entre las comidas y tentempies.

No obstante, en ocasiones la esteatorrea persiste, lo que justifica la administración asociada de antagonistas H<sub>2</sub>, la suplementación de taurina o ácido ursodesoxicólico o el misoprostol, que buscan un incremento de la liberación de bicarbonato sódico desde el flujo biliar, para incrementar el pH intraduodenal y mejorar la absorción de nutrientes (18, 19, 20).

El flujo biliar en FQ contiene una excesiva cantidad de ácidos biliares. La relación glico/tauroconjugados esta aumentada, lo que sugiere una deficiencia en la tauroconjugación. Se ha demostrado que el ácido glicocólico es tóxico para el hígado. Todo ello ha llevado a diferentes grupos (19, 20) a suplementar la alimentación de estos niños con taurina, consiguiendo efectivamente disminuir el cociente GC/TC, disminuir la esteatorrea y mejorar el estado nutricional.

Otros emplean ácido ursodesoxicólico a razón de 20 mg./Kg./día, para compensar la malabsorción de ácidos biliares y normalizar los exámenes de función hepática.

En cualquier caso esta medicación prolonga el tiempo de nucleación del colesterol, reduciendo su depósito vesicular, lo que evita la colelitiasis, y completa el efecto de los enzimas pancreáticos que disminuyen el índice litogénico al decrecer la saturación de colesterol e interrumpir el círculo enterohepático de los ácidos biliares (20).

#### TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RESPIRATORIA

##### *Antibioterapia*

El objetivo de la terapia antimicrobiana es mantener durante largo tiempo libre de infección al paciente, erradicar si es posible el microorganismo y abolir la reacción local y sistémica, además de incrementar el estado nutritivo y mejorar la función pulmonar.

Ante la sospecha de infección debe valorarse la edad del sujeto, la colonización bacteriana previa, su estado inmunológico y el recuento de colonias en esputo, la sensibilidad in vitro, así como la función pulmonar y la situación general del paciente (7).

Debe conocerse de antemano la mayor susceptibilidad frente a staphylococcus aureus en las primeras fases de la vida del FQ, ya que origina un gran daño tisular de no ser prevenido o tratado, mientras que a partir de las segunda infancia predomina pseudomona aeruginosa (21). El estado inmunológico subyacente es de vital importancia, ya que un comportamiento hiporreactivo tiene en general mejor pronóstico que una hipergamaglobulinemia anti-pseudomona (22). La misma consideración podríamos hacer frente a Aspergillus fumigatus, infección oportunista habitual en pacientes con tratamiento crónico, que no debe tratarse a menos que exista un compromiso clínico e inmunológico (23).

Por otra parte el recuento de colonias en esputo, de forma seriada, junto a la determinación de diferentes anticuerpos frente a *Ps. aeruginosa*, es de gran importancia en el manejo del paciente crónicamente colonizado frente a este germen (22).

Un gran número de nuevos agentes antimicrobianos han permitido disminuir la morbilidad e incrementar la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo es habitual observar una mejoría solo transitoria que se sigue de una nueva recaída bronconeumónica. La dificultad para alcanzar concentraciones elevadas de antibiótico en las secreciones bronquiales, justifican los frecuentes fracasos en la erradicación del germen del esputo. Por otra parte cuanto mayor es el número de las curas antibióticas, mayores son las resistencias bacterianas (24).

La vía de administración de los diferentes antibióticos, tiene diferentes indicaciones dependiendo éstas, no sólo del germen identificado en esputo o su sensibilidad, sino también en la aceptación y en la estrategia individualizada para cada enfermo. Por otra parte, debido al aclaramiento renal incrementado en FQ, las dosis de antibióticos son frecuentemente incrementadas respecto a su posología habitual (25).

La incorporación al tratamiento anti-pseudomona de agentes como las nuevas quinolonas orales de las que ciprofluoxacino es su ejemplo más contrastado, confieren esperanzas de que al menos en terapias cortas, pueda emplearse de forma rutinaria, evitando hospitalizaciones costosas. No obstante, a menudo se generan resistencias inmediatas, y además no queda del todo claro si algunos efectos secundarios observados en ratas sobre el cartílago de crecimiento, puedan efectivamente originar mayores deterioros articulares en los FQ (26).

La administración de aerosolterapia antibiótica, es hoy día uno de los aspectos clave en el manejo de la infección, una vez que se han evitado sus inconvenientes al disponer de mejores métodos de nebulización de los medicamentos, y así en un estudio colaborativo entre varios hospitales FQ americanos, se demuestra como la tobramicina, es capaz de mantener a raya la infección, sin deterioro del funcionalismo pulmonar, con una buena calidad de vida, y sin grandes efectos desfavorables, como resistencias o reacciones de hipersensibilidad (27).

Finalmente la mayor parte de las clínicas utilizan las denominadas curas antibióticas, bien mediante el ingreso hospitalario y la administración tradicional por vía endovenosa, o bien a domicilio con los sistemas de administración tipo reservorio endovenoso, que permiten alcanzar unas buenas concentraciones en suero y secreciones bronquiales sin menoscabo para la actividad física y calidad de vida de los enfermos. Muchos de ellos efectúan estas curas de forma tradicional cada 3 meses, durante 3 semanas, mientras que otros, entre los que nos encontramos preferimos su utilización cuando se produce una recidiva bronconeumónica (28). En la Tabla II, se describen los antibióticos más empleados en el manejo de la enfermedad en nuestro centro.

#### *Fisioterapia*

El drenaje de las espesas secreciones bronquiales, junto al fortalecimiento de los músculos respiratorios, la adecuada oxigenación, y la mejoría de la calidad de vida son sus principales objetivos. La fisioterapia respiratoria convencional, combina por un lado el drenaje postural, con la percusión mecánica sobre la pared torácica, en diferentes posturas. Su eficacia según un estudio reciente es superior a otras técnicas de introducción más reciente co-

TABLA II. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LOS GÉRMENES MÁS COMUNES  
EN FQ (7, 24)

---

ESTAFILOCOCO DORADO:

PRIMERA ELECCIÓN: Cloxacilina V.O./I.V. 200 mg/Kg/d, c/6 h.

RESERVA: Dicloxacilina, Flucloxacilina, Cefalexina, Cefuroxima, Nafcilina, Acido fusídico, Rifampicina, Ciprofluoxacino.

HAEMOPHYLUS INFLUENZAE:

PRIMERA ELECCIÓN: Amoxi-clavulánico: V.O. o I.V. 40 mg de Amox/Kg/d, c/8 h.

RESERVA: Cotrimoxazol, Cefalexina, Cefuroxima, Cefotaxima, Tetraciclinas, Rifampicina, Cloramfenicol.

PSEUDOMONA AERUGINOSA:

PRIMERA ELECCIÓN: Tobramicina V.Inh/ I.V. 10-20 mg/Kg/d, c/8-12 h. + Piperacilina V.Inh/ I.V. 350-600 mg/Kg/d, c/8 h.

o Ceftazidima I.V. 150-300 mg/Kg/d, c/8 h.

RESERVA: Azlocilina, Carbenicilina, Cefsulodin, Imipenem, Aztreonam, Gentamicina, Netilmicina, Amikacina, Ciprofluoxacino, Fosfomicina.

---

mo la de aspiración forzada (29), que busca la provocación de la tos, con la glotis abierta, sin necesidad del efecto vibratorio manual o mecánico.

La utilización de una mascarilla con presión espiratoria positiva y el drenaje autogénico son otras dos técnicas habitualmente empleadas en muchos países europeos. Junto a ello es preciso y recomendable el ejercicio físico continuado, resaltando varios autores las excelencias de la natación (30).

La mayoría de autores están de acuerdo en comenzar cuanto antes con las técnicas de gimnasia y fisioterapia respiratoria, prácticamente desde el diagnóstico, independientemente de que el individuo produzca o no esputo, ya que sus ventajas sobre la calidad de vida, mejoría general, y escores de función respiratoria a corto y medio plazo son indudables.

*Broncodilatadores, mucolíticos, oxigenoterapia:*

La utilización combinada de mucolíticos como la N-acetilcisteína por vía inhalatoria, junto a la fisioterapia, o incluso oralmente, resulta útil en los estadios más avanzados, por cuanto disminuyen la inflamación gracias al efecto inhibitorio sobre los radicales tóxicos que liberan los granulocitos, más que por su acción directa sobre el moco (31).

El empleo de broncodilatadores por aerosolterapia con/sin fisioterapia asociada, resultan igualmente interesantes para reducir el broncoespasmo subclínico y el edema inflamatorio, al tiempo que se incrementa la movilización de las secreciones (32).

Tras un estudio realizado por Zinman (33), en 28 pacientes con importante dete-

rioro pulmonar, que recibieron a doble ciego oxígeno y/o aire ambiental, se llega a la conclusión de que esta terapia no modifica las tasas de mortalidad, la frecuencia de hospitalizaciones ni la progresión de la enfermedad, por lo que solo debería recurrirse a ella cuando exista hipoxemia severa.

#### PERSPECTIVAS FUTURAS DE TRATAMIENTO

##### *Protectores del epitelio*

Uno de los mayores problemas encontrados en el manejo fisiopatológico de la enfermedad respiratoria lo constituyen el intenso acúmulo de neutrófilos, cuya excesiva liberación de proteasas y radicales libres oxidativos, originan un daño directo al frágil manto epitelial. El principal factor inhibitorio de la elastasa liberada por los neutrófilos es la alfa-1-antitripsina. Un estudio reciente llevado a cabo por McElvaney (34) demuestra que cuando la actividad natural de la elastasa no puede ser contrarrestada por la capacidad antagonizante natural, se producen efectos deletéreos graves sobre el epitelio. La administración de alfa-1-antitripsina en aerosol, a razón de 1-3 mg./Kg./dosis, c/12 hrs. consigue no solo evitar dichos daños, sino que además restablece la eficacia terapéutica de los fármacos anti-pseudomona.

##### *Antioxidantes*

La liberación masiva de radicales libres oxidativos, origina un deterioro progresivo sobre el epitelio pulmonar, en situación de inflamación crónica y acúmulo de neutrófilos. El epitelio está protegido frente a los antioxidantes por enzimas como la superóxido-dismutasa y por glutatión. Las propiedades antioxidativas de la mucosa están disminuidas en FQ, y asimismo lo son las concentraciones de glutatión en el fluido epitelial. Un reciente ensayo, lleva-

do a cabo por Crystal (35) mediante aerosolterapia con glutatión en jóvenes adultos con FQ, en periodos de 3 días, demuestra una normalización de los niveles de glutatión, y de glutatión oxidado, lo que indica que puede ejercer un efecto beneficioso para proteger a la mucosa.

##### *Nuevos mucolíticos*

Recientemente se ha observado que la presencia excesiva de neutrófilos en el foco inflamatorio pulmonar origina una liberación masiva de DNA nuclear por lisis fagocitaria, que llega a suponer el 40 % del total del esputo eliminado por estos enfermos. De esta forma el esputo se vuelve viscoso, adherente y semisólido, y obstruye las vías aéreas. Un estudio a corto plazo ha demostrado que la administración por aerosol de rDNAasa dos veces al día durante 6 días, muestra un incremento de la capacidad vital y del VEMS, por lo que se ha abordado un estudio más ambicioso a largo plazo (36).

##### *Corrección del medio iónico epitelial*

Dado que el defecto básico de la afeción es la imposibilidad de permeabilizar la membrana para el cloro, se produce un trasiego compensatorio de sodio que a largo plazo resulta contraproducente sobre la secreción epitelial neta. El empleo de agentes como el Amiloride capaz de bloquear la absorción del sodio en las células epiteliales absportivas, ha sido empleado también por vía inhalatoria, con el fin de antagonizar este efecto, sugiriéndose en estudios preliminares que su utilización libre de efectos secundarios es capaz de mejorar el medio interno intra y extracelular, disminuyendo asimismo la solidificación de las secreciones, y en definitiva evitando el deterioro de la función pulmonar (37).

*Vacunación antipseudomona*

La mayor parte de los enfermos con FQ, acaban por ser colonizados frente a *Pseudomonas aeruginosa*, y fabrican anticuerpos frente a la misma. De hecho los anticuerpos frente a *Ps. aeruginosa* no poseen capacidad opsonizante y, por tanto, no traducen una inmunorrespuesta eficaz. Este mismo hecho ha condicionado que la mayor parte de las estrategias vacunales previas hayan fracasado. En la actualidad Prier (38) ha obtenido un extracto del polisacárido extracelular de la pared bacteriana denominado exopolisacárido mucoide, cuyos polímeros de mayor peso molecular han mostrado una mayor inmunogenicidad con lo que es posible obtener una respuesta eficaz en el futuro.

*Transplante cardiopulmonar*

Aunque restan por superar diversos problemas técnicos, y no existen estudios masivos a largo plazo, lo cierto es que el transplante cardio-pulmonar en FQ, es hoy día realidad, y que los tejidos transplantados no reproducen la enfermedad, ni sufren un mayor número de rechazos o una mayor incidencia de infecciones oportunistas respecto a otros pacientes transplantados sin FQ. La supervivencia media post-transplante es del 75 % al primer año, con una excelente calidad de vida, y una mejoría notable de los tests de función pulmonar. Estos resultados son mejores cuando se realiza el transplante de ambos pulmones que cuando se realiza en un solo pulmón (39).

*Terapia génica en fibrosis quística*

El defecto fisiológico de las células FQ, puede corregirse *in vitro*, mediante la introducción de una simple copia de la

versión normal del gen, lo cual hace preveer que un empleo similar de terapia génica *in vivo* pueda conseguir finalmente la curación de la enfermedad (40). La terapia genética somática, pretende modificar la expresividad genómica actuando directamente sobre las células diana del tejido que expresan el gen anómalo. En FQ debería dirigirse a la barrera superficial del epitelio respiratorio, pero existen hasta 10 tipos diferentes de células, sin que sepamos aún cuales expresan CFTR. No es posible la manipulación previa *in vitro* de stem-cells de este epitelio, por lo que el gen deberá introducirse directamente *in vivo*.

La transferencia directa de un DNA recombinante es ineficaz, por lo que debemos introducir el gen mediante vectores vivos (Virus) o liposomas catiónicos. Entre los primeros vectores destaca el adenovirus, ya que tiene un especial tropismo por el epitelio respiratorio, no requiere para su acción de la multiplicación celular (algo obligado si empleásemos retrovirus), y se trata de un patógeno habitual del aparato respiratorio, cuyos efectos secundarios son bien conocidos y leves.

A pesar de estos prometedores, hallazgos restan muchos pasos que dar. Por ejemplo, se sabe que CFTR también se expresa en la lámina propia, y esta va a ser inaccesible a la inhalación terapia génica propuesta. Otro problema insoluble aún es el de los posibles efectos secundarios. Más aún, no sabemos si la simple transferencia de CFTR va a ser capaz de corregir todos los síntomas pulmonares severos de la enfermedad. En definitiva, hasta que sea posible experimentar con un modelo animal la terapia génica seguirá siendo algo prometedor, pero aún inaccesible (11).

## BIBLIOGRAFIA

1. COREY, M.; MCLAUGHLIN, F. J.; WILLIAMS, M.; LEVISON, H.: *A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto*. J. Clin. Epidemiol. 1988; 41: 583-91.
2. ROMMENS, J. M.; IANUZZI, M. C.; KEREM, B. *et al.*: *Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping*. Science 1989; 245: 1059-65.
3. RIORDAN, J. R.; ROMMENS, J. M.; KEREM, B., *et al.*: *Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA*. Science 1989; 245: 1066-73.
4. CYSTIC FIBROSIS GENETIC ANALYSIS CONSORTIUM. *Worldwide survey of the  $\Delta$ F508 mutation: report from the Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium*. Am. J. Hum. Genet. 1990; 47: 354-9.
5. QUINTON, P. M.: *Chloride impermeability in cystic fibrosis*. Nature. 1983; 301: 421-2.
6. ANDERSON, M. P.; RICH, D. P.; GREGORY, R. J.; SMITH, A. E.; WELSH, M. J.: *Generation of cAMP-activated chloride currents by expression of CFTR*. Science 1991; 251: 679-82.
7. BOUSÑO, C.: *Estudio de la Mucoviscidosis mediante valoración de la tripsina inmunoreactiva y antiproteasas séricas (Tesis doctoral)*. Universidad de Oviedo, 1982.
8. STERN, R. C.; BOAT, T. F.; DOERSHUK, C. F.: *Obstructive azoospermia as a diagnostic criterion for the cystic fibrosis syndrome*. Lancet 1982; 1: 1401-4.
9. SAUDER, R. A.; CHESROWN, S. E.; LOUGHLIN, G. M.: *Clinical application of transepithelial potential difference measurements in cystic fibrosis*. J. Pediatr. 1987; 111: 353-8.
10. PEDERZINI, F.; FARAGUNA, D.; GIGLIO, L.; PEDROTTI, D.; PEROBELLI, L.; MASTELLA, G.: *Development of a screening system for cystic fibrosis: meconium or blood spot trypsin assay or both?* Acta Paediatr. Scand. 1990; 79: 935-42.
11. TIZZANO, E. F.; BUCHWALD, M.: *Cystic fibrosis: Beyond the gene to therapy*. J. Pediatr. 1992; 120: 337-49.
12. BROCK, D. J.: *Amniotic fluid alkaline phosphatase isoenzymes in early prenatal diagnosis of cystic fibrosis*. Lancet 1983; 2: 941-3.
13. BEAUDET, A. L.; FELDMAN, G. L.; FERNBACH, S. D., *et al.*: *Linkage disequilibrium, cystic fibrosis, and genetic counseling*. Am. J. Hum. Genet. 1989; 44: 319-26.
14. PREZAL, J.; FARRIAUX, J. P.; BRIARD, M. L.: *Fibrosis quística del páncreas (mucoviscidosis): diagnóstico precoz neonatal, diagnóstico antenatal y detección de los heterocigotos*. Anales Nestlé 1991; 49: 1-29.
15. STRANDVIK, B.: *Tratamiento nutricional de la fibrosis quística*. Anales Nestlé 1991; 49: 48-59.
16. ANDERSON, CH, M.; GOODCHILD, M. C.: *Management of nutritional problems in cystic fibrosis*. Ed. Blackwell Sc. Publ. Oxford, 1976.
17. DOCKTER, G.: *Dietary management in CF. New aspects in nutritional management and enzyme replacement*. In: Lectures of the International Symposium, Prague, June 6, 1989.
18. HENKER, J.: *treatment of CF: The benefit of pancreatic enzyme substitution*. In: Lectures of the International Symposium, Prague, June 6, 1989.
19. CARRASCO, S.; CODOCEO, R.; LAMA, R.; PRIETO, G.; ANTELO, M. C.; POLANCO, I.: *Efecto de la suplementación con taurina en pacientes con fibrosis quística*. En: I Congreso Nacional de FQ, Madrid 1989; p. 35.
20. COLOMBO, C.; SETCHEL, K. D. R.; PODDA, M.; CROSSIGNANI, A.; ASSASO, M. L.; GIUNTA, A.: *Ursodeoxycholic acid in CF associated liver disease: a dose response study*. 17th. European CF Congress, Copenhagen 1991, p. 105.
21. HOIBY, N.; SCHIOTZ, P. O.: *Pulmonary infection in cystic fibrosis*. Acta Paediatr. Scand. 1982; 301 (S): 11-132.
22. MATTHEWS, W. J.; WILLIAMS, M.; OLIPHINT, B.; GEHA, R.; COLTEN, H. R.: *Hypogammaglobulinemia in patients with cystic fibrosis*. N. Engl. J. Med. 1980; 302: 245-9.
23. FORSYTH, K. D.; HOHMAN, A. W.; MARTIN, A. J.; BRADLEY, J.: *IgG antibodies to Aspergillus fumigatus in CF*. Arch. Dis. Child. 1988; 63: 953-7.
24. STRANDVIK, B.: *Antibiotic therapy of pulmonary infections in CF*. Chest. 1988; 94 (S): 146-9.
25. KELLY, H. W.; LOVATO, C.: *Antibiotic use in cystic fibrosis*. Drug Intell Clin. Pharm. 1984; 18: 772-83.
26. SCULLY, B. E.; NAKATOMI, M.; ORES, C.; DAVIDSON, S.; NEU, H. C.: *Ciprofloxacin therapy in Cystic Fibrosis*. Am. J. Med. 1987; 82 (S4A): 196-201.
27. RAMSEY, B.: *Hot Science: Aerosolized tobramycin effective against Pseudomonas*. North American Cystic Fibrosis Meeting. In: Cystic Fibrosis Currents 1992; 7: 18-19.
28. KUZEMKO, J. A.: *Home treatment of pulmonary infections in Cystic Fibrosis*. Chest 1988; 94 (S): 162-5.

29. REISSMAN, J. J.; RIVINGTON-LAW, B.; COREY, M.; *et al.* Role of conventional physiotherapy in cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1988; 113: 632-6.
30. ZACH, M. S.; PURRER, B.; OBERWALDNER, B.: Effect of swimming on forced expiration and sputum clearance in cystic fibrosis. *Lancet* 1981; 2: 1201-3.
31. STAFANGER, G.; KOCH, C.: N-acetylcysteine in cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical score, spirometry and ciliary motility. *Eur. Respir. J.* 1989; 2: 234-7.
32. HYATT, P.; EIGEN, H.; YU, P.; TEPPER, R. S.: Bronchodilator responsiveness in infants and young children with cystic fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 119-22.
33. ZINMAN, R.; COREY, M.; COATES, A. L. *et al.* Nocturnal home oxygen in the treatment of hypoxemic cystic fibrosis patients. *J. Pediatr.* 1989; 114: 368-77.
34. MCELVANEY, N. G.; HUBBARD, R. C.; BIRNER, P.; CHERNICK, M. S.; CAPLAN, D. B.; FRANK, M. M.; CRYSTAL, R. G.: Aerosol alpha-1-antitrypsin treatment for cystic fibrosis. *Lancet*, 1991; 337: 392-4.
35. CRYSTAL, R.: Glutathione aerosolized as an antioxidant in cystic fibrosis therapy. *Fifth North American Cystic Fibrosis Meeting.* In: *Cystic Fibrosis Currents* 1992; 7: 16-18.
36. AITKEN, M. L.; BURKE, W. MC; DONALD, G.: *et al.* Effect of inhaled recombinant human DNase on pulmonary function in normal and cystic fibrosis patients. *Am. Rev. Res. Dis.* 1991; 143: A298.
37. KNOWLES, M. R.; CHURCH, N. L.; WALTNER, W. E.: *et al.* A pilot study of aerosolized amiloride for the treatment of cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1189-94.
38. PRIER, G. B.; SMALL, G. J.; WARREN, H. B.: Protection against mucoid *Pseudomonas aeruginosa* in rodent models of endobronchial infections. *Science* 1990; 249: 537-540.
39. SMYTH, R. L.; HIGENBOTTAM, T. W.; SCOTT, J. P.; WALLWORK, J.: The current state of lung transplantation for cystic fibrosis. *Thorax* 1991; 46: 213-6.40.
40. COLLINS, F.: Gene therapy in cystic fibrosis. *Fifth North American Cystic Fibrosis Meeting.* In: *Cystic Fibrosis Currents* 1992; 7: 4-6.