

Reseña histórica de la fibrosis quística y su estudio y tratamiento en Cuba

Historical review of cystic fibrosis and study and treatment in Cuba

MSc. José Antonio González Valdés,¹ Dra.C. Gladys Abreu Suárez,¹ Dr. Fidel Rodríguez Cala¹¹

¹Hospital Pediátrico Universitario Centro Habana. La Habana, Cuba.

¹¹Hospital Clínicoquirúrgico Universitario "General Calixto García". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se revisan los aspectos históricos, la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento actualizado de la fibrosis quística, así como su magnitud en el mundo y en Cuba. Se plantean los aspectos relacionados con la creación en 1974 de la Comisión Cubana de Fibrosis Quística por el profesor *Manuel Rojo Concepción* y colaboradores, el trabajo de esta en estos 40 años y los retos actuales y futuros.

Palabras clave: fibrosis quística, Cuba.

ABSTRACT

The historical aspects, the physiopathology, diagnosis and treatment of cystic fibrosis up to the present as well as its scope in Cuba and worldwide was reviewed in this article. The creation of the Cuban Commission for Cystic Fibrosis in 1974 by Professor *Manuel Rojo Concepción* and colleagues, the work of this group during 40 years and the present and future challenges were also presented.

Keywords: cystic fibrosis, Cuba.

INTRODUCCIÓN

"Es doloroso que este niño, cuando es besado en la frente, tenga un sabor salado. Él está embrujado y pronto debe morir."¹

Con este adagio del folklor del centro y norte de Europa, que data del Medioevo, se hace una referencia histórica a los niños con fibrosis quística (FQ), afección hereditaria frecuente en las poblaciones caucásicas de estas regiones. La historia recoge además diferentes descripciones de niños con "dedos salados, edema, sequedad de la piel y alteraciones en el páncreas, retardo en la expulsión de meconio, fibrosis pancreática y bronquiectasias".

DESARROLLO

La primera descripción de la fibrosis quística del páncreas como una entidad clínica se realiza en 1938 por *Dorothy Andersen*.¹

No es hasta 1948 en que *Paul di Sant' Agnese* describe la postración y deshidratación hipotónica por pérdida excesiva de electrolitos en el sudor, durante una ola de calor en Nueva York; y posteriormente, en 1959, *Gibson* y *Cook* publican la determinación de los electrolitos en el sudor por el método de la iontoforesis con pilocarpina. En 1963 *Shwachman* describe un método cualitativo para los electrolitos, utilizando la placa de Petri impregnada en nitrato de plata, que se usó como prueba rápida de pesquisa.¹⁻⁴

En 1983 se realiza el primer trasplante de pulmón en un paciente fibroquístico, en la Universidad de Pittsburgh.⁵

En 1987-89, dos grupos trabajo en Canadá y Estados Unidos describen el gen de la FQ en el brazo largo del cromosoma 7, en su parte media, posición 7q 31. Este gen codifica para la proteína *cystic fibrosis transmembrane regulator* (CFTR), que funciona como un canal de cloro. La disfunción del CFTR produce una alteración del movimiento transepitelial de iones y agua, lo que resulta en una exocrinopatía múltiple, con manifestaciones clínicas en vías aéreas y pulmones, hígado y vías biliares, intestino, glándulas sudoríparas y sistema reproductor, entre otros.¹⁻⁴

Actualmente se conocen más de 2 000 mutaciones, y estas se clasifican en 6 clases, en dependencia del defecto subyacente:

- Clase I: déficit de síntesis.
- Clase II: defecto de maduración al pasar al retículo endoplásmico.
- Clase III: bloqueo de activación.
- Clase IV: defecto de la conducción.
- Clase V: empalme incorrecto.
- Clase VI: defecto de regulación.

Las mutaciones de clase I a III se asocian a fallas severas de producción del CFTR, y por lo tanto, a fenotipos más graves, en los que a la enfermedad respiratoria se asocia la insuficiencia pancreática con esteatorrea y malabsorción. La delección de la fenilalanina en la posición 308 (delta F 508) es la mutación más frecuente (clase II).⁶

Es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, y considerada la más letal de las afecciones crónicas hereditarias del pulmón.¹⁻³ Se plantea que en el mundo existen alrededor de 66 mil enfermos.¹ Su frecuencia varía desde 1 x 2 500 nacimientos en poblaciones blancas, hasta 1 x 15 000 en la raza negra y 1 x 31 000 en asiáticos.^{1,6}

El diagnóstico se realiza por los antecedentes familiares, el cuadro clínico, la determinación de los electrolitos en el sudor y el estudio genético. Desde la década de los 80 se dispone, además, de la determinación de tripsina inmunorreactiva como método de pesquisa o *screening* neonatal en la primera semana de vida, confirmado posteriormente con electrolitos en el sudor. En casos dudosos puede determinarse la diferencia de potencial transepitelial nasal, que mide el voltaje que resulta del flujo de iones a través de la membrana epitelial. El diagnóstico prenatal es posible, mediante biopsia de vellosidades coriónicas, cuando hay antecedentes de FQ en la familia.¹⁻³

Aunque las manifestaciones son multisistémicas, la letalidad depende del compromiso respiratorio. Diversos gérmenes -entre los que predomina la *Pseudomonas aeruginosa* y otros patógenos emergentes- colonizan el epitelio bronquial y provocan una infección crónica. Las infecciones, la inflamación y el deterioro pulmonar resultante, llevan a la pérdida de la función pulmonar, lo que, unido a la afectación nutricional, comprometen la supervivencia.^{1-4,6} La supervivencia en el momento actual se ha elevado, gracias a la intervención precoz y enérgica de las complicaciones, el tratamiento nutricional riguroso y el desarrollo de centros con enfoque multidisciplinario, basados en algoritmos de tratamiento. Países como Estados Unidos reportan una supervivencia de 37 años en 2008, y hasta de 50 años en Dinamarca.

El tratamiento va dirigido al defecto que condiciona el CFTR, para favorecer el aclaramiento de las secreciones respiratorias mediante la fisioterapia y las nebulizaciones, con soluciones restauradoras del líquido de la superficie epitelial,¹⁻⁴ como la solución salina hipertónica y algunas nuevas sustancias que se encuentran en fase de ensayos clínicos, como el denufosol tetrasodium y el manitol en polvo seco, con resultados satisfactorios hasta ahora.⁶ Se complementan con el uso de antibióticos inhalados y por vía sistémica para las infecciones. Además, se debe garantizar una nutrición adecuada con dietas hipercalóricas y el reemplazo de enzimas pancreáticas con suplemento de las vitaminas liposolubles.^{1-4,6-8}

Lo ideal es la curación del defecto básico. Los avances en la Genética y los estudios moleculares ofrecen una expectativa de curación de la enfermedad utilizando algunas moléculas. El ataluren o PTC 124 es una molécula que permite a los ribosomas leer la información genética "saltándose" los codones de "stop prematuro", como sucede en las mutaciones clase I. El VX-809 es una molécula "correctora" de CFTR en mutaciones clase II; ella permite su tránsito a través del aparato de Golgi, y evita su degradación en el camino hacia la superficie celular. Para las mutaciones clase III se prueba el VX-770, molécula "potenciadora" de CFTR, que permite superar el "bloqueo" del canal. La terapia génica se encuentra todavía en experimentación.⁶

La fibrosis quística (FQ) en Cuba

El primer caso se reporta en Cuba en 1953, en una autopsia, por el anatomopatólogo cubano *Salas Panisello*, de la Universidad de La Habana. Posteriormente, la doctora

Borbolla, en 1962, describe un paciente, y el doctor *Mir del Junco* otro en 1965. En 1970, el doctor *Manuel Rojo Concepción* y sus colaboradores, reportan 3 casos en la Revista Cubana de Pediatría, y más tarde, en el Congreso Internacional de Fibrosis Quística (FQ) de 1974, el profesor *Rojo* presenta la casuística de un grupo de pacientes estudiados en el hospital "Pedro Borrás".^{3,9}

En 1974, hace justamente 40 años, se crea la Comisión Nacional de Fibrosis Quística (FQ), por el profesor *Manuel Rojo Concepción*, con un grupo de profesores dedicados a la Neumología Pediátrica: doctor *Roberto Razón Behar*, doctor *José A. González Valdés*, doctor *Guillermo Amaro Ivonet* y el doctor *Tomás Pérez Rodríguez*, de los hospitales "William Soler", Pediátrico Centro Habana, Infantil Sur de Santiago de Cuba y Pediátrico de Villa Clara respectivamente. A partir de esa fecha se da un impulso al tratamiento y diagnóstico de la entidad, mérito que, indudablemente, corresponde al profesor *Rojo Concepción* por su dedicación y trabajo abnegado durante muchos años, hasta el final de su vida, en beneficio de los pacientes afectados por esta enfermedad (Fig. 1 y 2).



Fig. 1. Logotipo de la Comisión Nacional de Fibrosis Quística (FQ) en Cuba.



Fig. 2. Profesor Dr.C. *Manuel Rojo Concepción*, creador de la Comisión Nacional de Fibrosis Quística (FQ).

Esta Comisión labora en la organización de la atención de los enfermos de FQ, y protocoliza todos los aspectos de esta entidad. A través de los años se han creado en las restantes provincias grupos de atención multidisciplinaria, dotados con equipos de electrolitos en sudor y de espirometría, se ha capacitado sistemáticamente al personal de estos grupos, y se han establecido relaciones de cooperación e intercambio científico con Asociaciones Internacionales de Holanda, Suiza, España y Argentina, entre otras.

Se establece el Registro Cubano de Fibrosis Quística (FQ), incorporado al Registro Latinoamericano (REGLAF). En la década del 90 del siglo pasado, el REGLAF reporta alrededor 860 pacientes, de los cuales 122 son cubanos. En 1997 se organiza el VIII Congreso Latinoamericano de Fibrosis Quística (FQ), con la presencia de científicos y personalidades de todas partes del mundo.^{3,9}

Actualmente hay 257 pacientes con FQ, de los cuales el 60 % corresponde al sexo masculino, y más del 50 % de estos sobrepasan los de 15 años de edad. En los últimos 10 años este diagnóstico se corresponde con una frecuencia de 1 x 9 862 nacimientos (datos de la Comisión Nacional de Fibrosis Quística [FQ]).

Estos enfermos se atienden en 4 centros o Grupos de Referencia Nacional, uno en el territorio central en Villa Clara y 11 núcleos provinciales. La mutación más frecuente es la delta F 508, identificada en el 37 % de los pacientes.⁹ Según datos de la Comisión Nacional de Fibrosis Quística (FQ) de 2012, el 44 % se diagnostican antes del año de edad, el 31,8 % en la etapa preescolar, y el resto después de los 5 años. El diagnóstico tardío corresponde, en parte, a formas leves y a la no existencia aún de un programa de pesquisa neonatal.

Como ya se ha esbozado, la atención integral de estos enfermos es muy compleja. Para su funcionamiento el Departamento de Atención Materno Infantil del MINSAP jerarquiza el trabajo de la Comisión, y los gobiernos de los municipios apoyan las necesidades de estos pacientes; tienen, además, un suplemento nutricional enteral adecuado con sus necesidades, y el suministro gratuito de todos los medicamentos, que son muy costosos. Se estimulan las actividades de capacitación del personal de estos grupos, así como la educación de pacientes y familiares.⁹

Persisten retos para esta Comisión, como lograr el pase exitoso y gradual de los enfermos que sobrepasan los 18 años a servicios de atención por neumólogos de adultos, la inserción laboral de estos enfermos, la incorporación de nuevos métodos diagnósticos (incluyendo la pesquisa neonatal), mejorar el diagnóstico microbiológico, y lograr la retención del personal entrenado en los grupos, entre otros desafíos.

En el primer aniversario de la desaparición física del Profesor Dr.C. *Manuel Rojo Concepción*, justamente llamado *el padre de la FQ en Cuba*, y coincidiendo con el XL aniversario de la fundación de la Comisión Cubana de Fibrosis Quística (FQ), sirva este artículo como un sincero reconocimiento a su memoria y a todos aquellos que han dedicado su vida a estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anselmo M, Lands L. Cystic fibrosis. In: Taussig L, Landau L, editors. *Pediatric Respiratory Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 845-905.

2. Egan M. Fibrosis Quística. En: Kliegman R, Stanton B, editors. Tratado de Pediatría. 19th ed. Madrid: Elsevier; 2012. p. 1540-56.
3. Rojo M. Fibrosis quística o mucoviscidosis. En: De la Torre E, Pelayo E. Pediatría. Tomo III. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2007. p. 1012-54.
4. Boucher R, Knowles M, Yankaskas J. Cystic Fibrosis. In: Murray J. Textbook of Respiratory Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2005. p. 1217-51.
5. Weill D, Patell K. Lung transplant for cystic fibrosis. Curr Resp Care Resp. 2013;2:180-6.
6. Fielbaum O. Avances en fibrosis quística. Rev Med Clin Condes. 2011;22(2):150-9.
7. Proesman M, Vermeulen F, DeBoeck K. What's new in Cystic Fibrosis? From treating symptoms to correction of the basic defect. Eur J Pediatr. 2008;167:839-49.
8. Cobas N, Gartner S, Moreno A. Fibrosis Quística. En: Cobas N, Gartner S, editores. II Curso Nacional de Neumología Pediátrica. Madrid: Editorial Ergos; 2005. p. 222-36.
9. Razón R, Rodríguez F, Rojo MJ, González JA, Abreu G, Pérez T, et al. La fibrosis quística en Cuba. Rev Cubana Pediatr. 2009;81(Supl):85-92.

Recibido: 19 de junio de 2014.

Aprobado: 26 de junio de 2014.

José Antonio González Valdés. Hospital Pediátrico Centro Habana. Calle Benjumeda y Morales, municipio Cerro. La Habana, Cuba. Correo electrónico: josegv@infomed.sld.cu