



## ARTÍCULO ESPECIAL

# Recopilación histórica de la fibrosis quística



Salvador Navarro

Consultor sénior jubilado, Servicio de Gastroenterología, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, Barcelona, España

Recibido el 12 de marzo de 2015; aceptado el 20 de abril de 2015  
Disponible en Internet el 10 de junio de 2015

### PALABRAS CLAVE

Fibrosis quística;  
Historia;  
Prueba del sudor;  
Terapia génica;  
Trasplante pulmonar

### KEYWORDS

Cystic fibrosis;  
History;  
Sweat test;  
Gene therapy;  
Lung transplant

**Resumen** La fibrosis quística es la enfermedad con herencia autosómica recesiva más frecuente en la población caucásica que produce una merma de la vida. La mutación genética que más frecuentemente la provoca ( $\Delta F508$ ) parece que hizo su aparición hace unos 53.000 años. La enfermedad se relacionó durante siglos con la hechicería y el «mal de ojo», y no fue hasta 1938 en que Dorothy H. Andersen la describió como una entidad con personalidad propia y sospechó su origen genético. En este artículo se presenta una revisión de los descubrimientos fisiopatológicos y de los avances diagnósticos y terapéuticos que se han desarrollado a lo largo de estos tres cuartos de siglo. Finalmente, se plantean algunas consideraciones que deberán tenerse en cuenta en el futuro.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

### Historical compilation of cystic fibrosis

**Abstract** Cystic fibrosis is the most common life-shortening recessively inherited disorder in the Caucasian population. The genetic mutation that most frequently provokes cystic fibrosis ( $\Delta F508$ ) appeared at least 53,000 years ago. For many centuries, the disease was thought to be related to witchcraft and the “evil eye” and it was only in 1938 that Dorothy H. Andersen characterized this disorder and suspected its genetic origin. The present article reviews the pathological discoveries and diagnostic and therapeutic advances made in the last 75 years. The review ends with some considerations for the future.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Correo electrónico: [6119snc@comb.cat](mailto:6119snc@comb.cat)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.04.012>

0210-5705/© 2015 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

## Introducción

Aunque la fibrosis quística (FQ) es una enfermedad con una baja incidencia dentro la patología pancreática, pues afecta a uno de cada 2.000-4.000 nacimientos vivos, es la enfermedad genética de transmisión autosómica recesiva más frecuente en la población caucásica, si bien depende del origen étnico y de la región de procedencia. Es la consecuencia de mutaciones en el gen regulador de la conductibilidad transmembrana (*cystic fibrosis transmembrane regulator gene* [CFTR]), que provoca una alteración de la viscosidad de la secreción en las células de diferentes epitelios. Las mutaciones de este gen, formado por 27 exones, están localizadas en el brazo largo del cromosoma 7. Se considera que la frecuencia de individuos portadores sanos es de 1/30<sup>1</sup>. Estas cifras dan idea de la magnitud del problema.

Es pues una enfermedad multiorgánica que se caracteriza clásicamente por una triada que incluye afectación pulmonar (enfermedad obstructiva crónica con bronquiectasias e infecciones de repetición), pancreática (insuficiencia exocrina) y test del sudor alterado. Pero puede presentar también otras diversas manifestaciones clínicas, como pólipos nasales, azoospermia, hepatopatía crónica, colelitiasis, diabetes mellitus y pancreatitis. Es frecuente observar en estos pacientes malnutrición y retraso de crecimiento. Hasta un 10-15% de los neonatos con FQ presentan oclusión intestinal a nivel del íleo terminal, complicación denominada íleo meconial.

El pronóstico es difícil de establecer, aunque ha ido mejorando a lo largo de los años al perfeccionarse los conocimientos referentes a la patogenia y gracias a la aplicación de diferentes avances terapéuticos que se plantearan a lo largo de este artículo. Gracias a estos progresos la supervivencia de los pacientes había mejorado de los 14 a los 20 años entre 1968 y 1977. No obstante, un estudio reciente ha pronosticado que la esperanza media de vida será, en los niños nacidos y diagnosticados de FQ el año 2010, de 37 años para las mujeres y de 40 años para los hombres, si se mantiene la tasa de mortalidad observada durante dicho año. Sin embargo, se especula que puede superar los 50 años si esta sigue disminuyendo al ritmo de un 1,8% anual, como se observó entre los años 2000 y 2010<sup>2</sup>. Este hecho lleva a la consideración de la importancia que representará esta enfermedad entre la población adulta durante los próximos años, especialmente si se tiene en cuenta que existen además una serie de formas clínicas menos graves que no se sospechan en la infancia y son diagnosticadas en la edad adulta.

A pesar de estas favorables expectativas, la FQ sigue siendo motivo de importante sufrimiento, tanto de los pacientes como de sus familiares, ya que en determinados casos es responsable de prolongadas hospitalizaciones y de un acortamiento significativo de la vida al causar el fallecimiento de individuos, en ocasiones, muy jóvenes<sup>3</sup>.

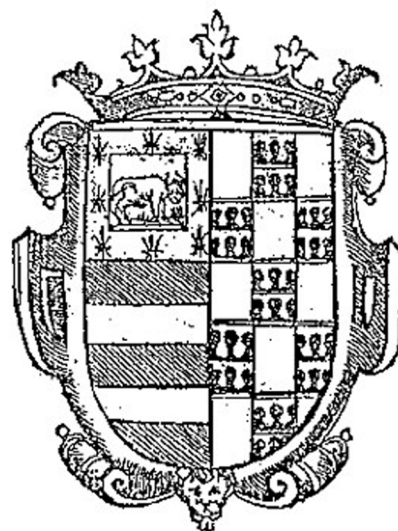
## Los indicios

Según estimaciones del genetista Xavier Estivill (1955; Barcelona, España), la antigüedad de la mutación más común de la FQ ( $\Delta F508$ ) se remonta a unos 53.000 años, mientras que la de otras mutaciones menos frecuentes, como G542X y N1303K se eleva, al menos, a 35.000 años<sup>4</sup>.

# DIEZ PRIVILEGIOS para mugeres preñadas, compuestos por el Doctor Iuan Alonso, y de los Ruyzes de Fontecha, natural de la Villa de Daymiel, Cathedratico de Vifperas, en la facultad de Medizina, de la vniversidad de Alcalá.

Con vn diccionario Medico.

Dirigidos a los inclitos señores D. Juana de Velasco y Aragon, Duquesa de Gandia, etc. Y Don Gaspar de Borja su hijo.



Con Preuilegio. En Alcalá de Henares, Por Luys Mártynex Grande. Año de 1606.

**Figura 1** Portada del libro *Diez privilegios para mugeres preñadas*, publicado en 1606 por Juan Alonso y de los Ruyzes de Fontecha (1560-1620; Daimiel, España), profesor de medicina de la Universidad de Alcalá de Henares.

Así, para conocer los orígenes de esta enfermedad se deben analizar los antecedentes históricos.

La primera sospecha de la que se tiene referencia se apoya en un refrán irlandés de finales del siglo xv que dice: «Ay de aquel niño que al ser besado en la frente sabe salado. Él está embrujado y pronto morirá»<sup>5</sup>. Así pues, los niños con esta característica se los consideraba afectados del «mal de ojo» y se suponía que acababan muriendo por esta causa. En 1606 también aparece esta referencia en el libro *Diez privilegios para mugeres preñadas*, de Juan Alonso y de los Ruyzes de Fontecha (1560-1620; Daimiel, España), profesor de medicina de la Universidad de Alcalá de Henares (fig. 1)<sup>6</sup>.

Probablemente la primera descripción anatomopatológica tuvo lugar en 1595, año en que Peter Paaw (1564-1617, Ámsterdam, Países Bajos), profesor de botánica y anatomía de la Universidad de Leiden, realizó una autopsia a una niña de 11 años, supuestamente hechizada, que había presentado durante 8 años desnutrición y fiebre héctica. En su abdomen encontró un páncreas abultado, cirroso y de color blanco

brillante, y consideró que la causa de la muerte había sido el páncreas. También observó signos de pericarditis, que hoy día se sabe puede aparecer en ciertos casos de FQ<sup>7</sup>. El segundo caso fue notificado por Georg Seger en 1673, que trató a una niña de 3 años en la ciudad de Thorn (hoy Torun, Polonia) por fiebre, vómitos y desnutrición prolongada. La autopsia la realizó el cirujano Bartholomaeus Taubenheim, que describió un páncreas endurecido y cirrótico. El tercer caso se dio a conocer pocos años más tarde, en 1677, en el libro titulado *Observationes Medicae Rarioes*, publicado por Gerardus Leonardus Blasius (1627-1682; Ámsterdam, Países Bajos), catedrático de Medicina de su ciudad natal; en él describió la presencia de un páncreas cirrótico al realizar la autopsia en un niño de 9 años con retraso del crecimiento<sup>7</sup>.

El anatomista y naturalista sueco Nils Rosen von Rosenstein (1706-1773), considerado también padre de la pediatría, publicó en 1752 el libro *De Morbis Infantum*, en el que detalló 12 casos de niños con diarrea, retraso del crecimiento, delgadez, astenia e hinchazón de manos, pies y abdomen. Denominó a esta enfermedad «*fluxus coeliacus*», observando como denominador común en la autopsia practicada en todos ellos la presencia de un páncreas endurecido<sup>7</sup>.

Años más tarde, el patólogo Carl von Rokitansky (1804-1878; Hradec Králové, Bohemia) describió una autopsia que realizó en 1838 en un feto de 7 meses de gestación en el que observó una perforación de intestino delgado y presencia de meconio en el peritoneo, lo que probablemente es el primer caso descrito de íleo meconial<sup>8,9</sup>.

En 1850 el pediatra vienés Alois Bednar (1816-1888; Potterstein, Bohemia) describió el caso de una recién nacida que falleció al sexto día por un proceso de oclusión intestinal. La autopsia mostró un intestino delgado relleno de un meconio de elevada consistencia, mientras que el intestino grueso era de pequeño tamaño, lo que debe interpretarse como otro caso de íleo meconial<sup>8,9</sup>.

Pero no todos los niños fallecían en edades tempranas, sino que, visto retrospectivamente, algunos llegaban a edades adultas. Un ejemplo de ello es el caso del genial compositor y pianista romántico Frederic Chopin (1810-1849; Zelazowa Wola, Polonia), cuya muerte se había atribuido siempre a tuberculosis, enfermedad muy frecuente en la época que le tocó vivir (fig. 2). Hace unos años, en 1998, Kubba y Young<sup>10</sup> publicaron un artículo en el que, además de los resultados de la autopsia, revisaron los antecedentes familiares del artista (2 hermanas fallecidas de problemas respiratorios crónicos, una a los 15 y otra a los 47 años), sus síntomas personales (infecciones respiratorias recurrentes y diarreas crónicas desde la infancia) y su muy probable esterilidad (convivió 10 años con su amante George Sand, que ya tenía 3 hijos cuando conoció a Chopin y nunca quedó embarazada de él). Además, ni Sand ni sus hijos se contagiaron de tuberculosis durante estos 10 años. Jean Cruveilhier (1791-1874; Limoges, Francia), eminente patólogo, fue el que practicó la autopsia del músico. Le extrajo el corazón, que conservó en coñac y fue enterrado, por expreso deseo del compositor, en su país natal. Sin embargo, su cuerpo está enterrado en París. Él comentó a la hermana de Chopin, Isabela, que lo observado, incluso en los cortes histológicos de los deteriorados pulmones, no le permitía hacer un diagnóstico. Ello es comprensible, pues la FQ como tal no se conoció hasta la tercera década del siglo xx. Todo ello permite sostener razonablemente que el compositor



**Figura 2** Frederic Chopin (1810-1849; Zelazowa Wola, Polonia), compositor y pianista romántico fallecido, muy probablemente, de fibrosis quística.

podía padecer una forma menos grave de FQ, aunque, según opinión de Kuzemko, otra posibilidad podría ser un déficit congénito de  $\alpha 1$ -antitripsina<sup>11</sup>.

### Primeras descripciones y conocimientos

En 1905 el patólogo y biólogo Karl Landsteiner (1868-1943; Viena, Austria), premio Nobel de Medicina o Fisiología de 1930 por haber identificado los grupos sanguíneos ABO mediante una técnica de aglutinación química de la sangre en 1901, relacionó la existencia de íleo meconial en un recién nacido con una alteración de la secreción pancreática. En 1922 este científico emigró a Estados Unidos y trabajó en el *Rockefeller Institute for Medical Research* identificando, junto con Alexander Salomon Wiener (1907-1976; Nueva York, EE. UU.), el factor Rh en 1940<sup>5,12</sup>.

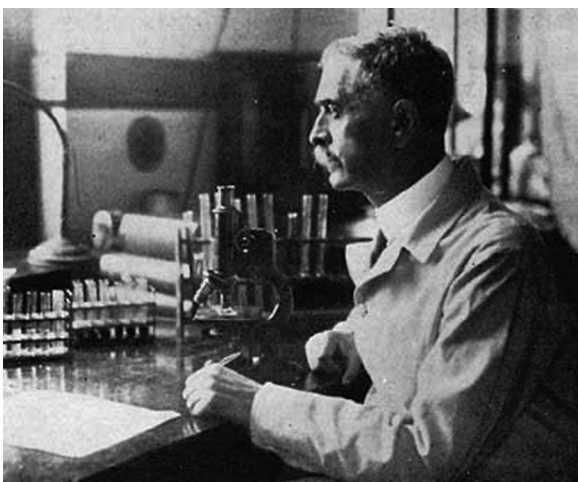
El pediatra Guido Fanconi von Grebel (1892-1979; Pochiavo, Suiza) utilizó por primera vez en 1936 el término «fibrosis quística» para describir la asociación de insuficiencia pancreática exocrina y enfermedad pulmonar crónica en niños<sup>13,14</sup>. Sin embargo, su artículo no tuvo la repercusión que cabía esperar por su trascendencia, y no fue hasta 2 años más tarde que la patóloga Dorothy Hansine Andersen (1901-1963; Carolina del Norte, EE. UU.) describió la enfermedad y los cambios histológicos del páncreas de estos niños denominándola «fibrosis quística del páncreas», distinguiéndola de otras enfermedades digestivas como la enfermedad celiaca, ya que ambas presentaban una clínica similar (diarrea, adelgazamiento, etc.) (fig. 3)<sup>15</sup>. Este mismo año, Kenneth Blackfan (1883-1941; Cambridge, Nueva York, EE. UU.), profesor del hospital Johns Hopkins, y Charles May (1908-1992; St. Louis, Missouri, EE. UU.) describieron los resultados del estudio microscópico de los páncreas de 35 niños en los que observaron dilatación de los conductos y ácinas, atrofia y fibrosis que atribuyeron a la presencia de secreciones pancreáticas de gran viscosidad<sup>16,17</sup>.

En 1945, el patólogo pediátrico y padre de la oncología infantil Sydney Farber (1903-1973; Buffalo, Nueva York,



**Figura 3** Dorothy H. Andersen (1901-1963; Carolina del Norte, EE. UU.), anatomopatóloga que describió la enfermedad denominándola «fibrosis quística del páncreas».

EE. UU.) especuló que se trataba de un problema localizado no exclusivamente en el páncreas sino de una alteración generalizada en la producción de moco, por lo que acuñó el término «mucoviscidosis» (fig. 4)<sup>18</sup>. Al año siguiente, la ya comentada Dorothy H. Andersen realizó una serie de estudios a familiares de pacientes con FQ que llevaron a la conclusión de que se trataba de una enfermedad genética con herencia autosómica recesiva<sup>19</sup>.



**Figura 4** Sydney Farber (1903-1973; Buffalo, Nueva York, EE.UU.), patólogo pediátrico que acuñó el término «mucoviscidosis».

## Los progresos

La misma Dorothy H. Andersen y el pediatra Paul di Sant'Agnesse (1914-2005; Nueva York, EE. UU.) fueron quienes en 1946 emplearon penicilina, especialmente en aerosol, y sulfonamidas para el tratamiento de las infecciones respiratorias de repetición de estos pacientes, aunque no obtuvieron el éxito que esperaban<sup>20</sup>. Debe recordarse que la penicilina había sido descubierta de forma casual en 1928 por Alexander Fleming (1881-1955; Lochfield, Escocia, Reino Unido), lo que le valió el premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1945, que compartió con el bioquímico Ernst Boris Chain (1906-1979; Berlín, Alemania) y el farmacólogo Howard Walter Florey (1898-1968; Adelaida, Australia), que fueron los que desarrollaron el método de purificación que permitió su síntesis química y su posterior comercialización<sup>21</sup>. Este descubrimiento significó un cambio fundamental de la medicina moderna y marcó el inicio de la llamada «era de los antibióticos».

En otro orden de cosas, el ya mencionado Paul di Sant'Agnesse se dio cuenta de la notable pérdida de sal en el sudor de estos pacientes durante la ola de calor que azotó Nueva York en agosto de 1948. Posteriormente publicó su trabajo en el que describía las anomalías en el sudor de estos enfermos<sup>22</sup>. Su técnica para medir estas singularidades fue mejorada unos años más tarde por Gibson y Cooke de forma que la prueba del sudor es considerada, aún hoy día, fundamental para el diagnóstico de la FQ<sup>23</sup>.

En 1957 el catedrático de pediatría del Hospital de Bebés y Niños de Cleveland, William Wallace, encargó al joven pediatra LeRoy W. Matthews poner en marcha un programa de tratamiento preventivo de infecciones pulmonares en niños con FQ validando el impacto sobre la morbilidad y sobrevida<sup>24,25</sup>. Este mismo año la fisioterapeuta irlandesa Barbara Doyle, que estaba realizando una periodo de perfeccionamiento en el Hospital de Niños de Boston, del que era director Harry Shwachman (1910-1986; Boston, EE. UU.), inició, por indicación de este, la fisioterapia respiratoria en estos niños mediante el llamado «sistema inglés», que consiste en movilizar las secreciones bronquiales mediante percusión torácica y drenaje postural contralateral<sup>26</sup>. Harry Shwachman fue un reputado pediatra gran experto en FQ que describió el síndrome Shwachman-Diamond, la enfermedad autosómica recesiva que representa la segunda causa de insuficiencia pancreática exocrina en niños<sup>27,28</sup>.

Un avance importante se inició en 1958 cuando el canadiense Douglas N. Crozyer, del Hospital for Sick Children de Toronto, administró a sus pacientes una dieta rica en grasas saturadas (todo lo contrario de lo que se hacía hasta aquel entonces) junto con elevadas dosis de suplementos de enzimas pancreáticas por vía oral, con lo que consiguió mejorar su estado nutricional, el crecimiento y alargar la sobrevida<sup>29</sup>. Los resultados de este estudio se publicaron en 1974, e hizo que se modificaran totalmente los criterios de alimentación que se habían aplicado hasta aquel momento, añadiéndose también suplementos nutricionales a la dieta. Un papel importante lo jugó también la presentación de los preparados de suplementos de enzimas pancreáticas en forma de microesferas con encapsulado acidorresistente, lo que permitió mejorar igualmente el estado nutricional de los pacientes pero utilizando una dosis mucho menor, dado que no eran inactivados en su paso por el estómago<sup>30</sup>. Era

conocido que el gran número de cápsulas que debían ingerir estos niños representaba una dificultad importante en su tratamiento, por lo que al poder disminuir significativamente la cantidad mejoró la confortabilidad de los pacientes. Los estudios sobre la terapéutica con enzimas pancreáticas los inició en 1872 Wilhelm Oliver von Leube (1842-1922; Ulm, Alemania), que fue rector de la Universidad de Würzburg. Sin embargo, no fue hasta 1900 cuando se demostró que reducían el exceso de pérdidas de grasa y nitrógeno fecales. Fue en esta fecha cuando apareció el primer preparado comercial (Pankreon®) obtenido de extractos de páncreas bovinos y porcinos<sup>31</sup>.

En 1981 Michael Knowles, neumólogo de la Universidad de Carolina del Norte, demostró la presencia de una anormalmente elevada diferencia de potencial a través de la mucosa nasal, lo que traducía la existencia de una alteración en la función epitelial<sup>32</sup>. Esto llevó a Paul Quinton (n. 1944), profesor de la Universidad de California en San Diego, que había sido diagnosticado de FQ a la edad de 19 años, a estudiar el problema de los conductos de las glándulas sudoríparas y demostró que existía una impermeabilidad al cloro, de forma que este ion no podía ser reabsorbido a la sangre y provocaba que el sudor quedara en la superficie de la piel. Esto, trasladado a otros epitelios, explicaría la gran viscosidad del moco de estos pacientes<sup>33</sup>.

En la década de los años ochenta tuvieron lugar muy importantes progresos sobre los conocimientos genéticos en FQ. Así, en 1985 se trazó el mapa del gen CFTR, y 4 años más tarde Francis Sellers Collins (1950; Virginia, EE.UU.), Lap-Chee Tsui (1950; Shanghai, China) y John Richard Riordan (1943; New Brunswick, Canadá) descubrieron la primera y más frecuente mutación de este cromosoma, que denominaron  $\Delta F508$ . Posteriormente se han descrito más de 1.800 mutaciones ligadas a esta patología, lo que ha permitido ampliar las posibilidades de diagnóstico de la enfermedad<sup>1,34,35</sup>.

También fue en esta década en que se iniciaron los programas de cribado neonatal, después del artículo publicado por la neozelandesa Jeannette Crossley (n. 1949) utilizando una simple gota de sangre desecada para detectar, mediante inmunoanálisis, cantidades elevadas de tripsina en estos enfermos<sup>36,37</sup>. Gracias al desarrollo de estos programas se ha podido iniciar el tratamiento adecuado en las primeras fases de la enfermedad, permitiendo prevenir más precozmente las infecciones respiratorias y mejorar el estado nutricional, consiguiendo así un mejor desarrollo de los niños<sup>38</sup>.

Además, en este periodo se llevaron a cabo programas de tratamiento para prevenir y erradicar la infección respiratoria provocada por *Pseudomonas aeruginosa* mediante nebulizaciones con antibióticos o administración intravenosa de estos<sup>39-41</sup>.

Pero el avance más espectacular tuvo lugar en 1985, cuando Magdi Yacoub (n. 1935; Egipto) en Londres y John Wallwork en Cambridge realizaron trasplantes de corazón y pulmón en pacientes en estadios muy avanzados de la enfermedad, logrando supervivencias del 72% a los 2 años<sup>42,43</sup>. También se obtuvieron exitosos resultados con el trasplante de hígado en las FQ con enfermedad hepática grave<sup>44</sup>. Este mismo año también se había ensayado el tratamiento con ácido ursodesoxicólico a dosis de 10-15 mg/kg/día en casos de hepatopatía menos grave, observando mejoría de la función hepática a los 2-6 meses pero en menor grado que la

observada en los adultos con enfermedad crónica hepática debida a otras etiologías<sup>45</sup>.

En 1990 el equipo de Michael J. Welsh, de la Universidad de Iowa, fue el primero en lograr la corrección de los canales de cloro defectuosos de las células epiteliales en la FQ, demostrando una relación causal entre las mutaciones en el CFTR y el defecto de transporte del ion cloro<sup>46</sup>. En 1993 Hyde et al.<sup>47</sup>, de la Universidad de Oxford, conseguían llevar a cabo una corrección de los defectos de conductibilidad en la tráquea de ratones transgénicos empleando liposomas para la transferencia génica. Ello abrió la puerta a la posibilidad de realizar terapia génica en humanos con FQ. Así, el equipo de Michael Welsh publicó el primer intento de este tipo de tratamiento a través de la mucosa del conducto nasal de estos paciente utilizando adenovirus como vector, lo que, según los propios autores, representaba un pequeño paso para mejorar a largo plazo la función pulmonar mediante terapia génica<sup>48</sup>.

Asimismo, en esta década de los años noventa se utilizaron tratamientos para mejorar la expulsión de la mucosidad y corregir las infecciones respiratorias de los pacientes. Así, el recombinante humano DNase se mostró un excelente mucolítico al disminuir la viscosidad del esputo<sup>49</sup>. También los tratamientos con tobramicina inhalada y azitromicina por vía oral se mostraron útiles en pacientes con infección crónica por *Pseudomonas*<sup>50,51</sup>.

También en estos años se introdujeron en Alemania y en el mundo anglosajón los preparados comerciales de enzimas pancreáticas con altas dosis de lipasa (25.000 UI por cápsula), lo que permitió reducir la esteatorrea utilizando una mayor dosis de lipasa pero con un menor número de cápsulas. Sin embargo, inicialmente se publicaron algunos casos de estenosis a nivel del colon<sup>52</sup> que rápidamente fueron atribuidos a algún componente del recubrimiento capsular. Una vez modificados no han aparecido más publicaciones al respecto. A España también llegaron estos preparados, pero con más de una década de retraso.

Desde inicios del actual milenio los grupos de investigación se han mostrado muy activos. Han persistido en los esfuerzos, iniciados en la década de los años noventa, para ensayar modelos animales y poder llevar a cabo satisfactoriamente la terapia génica. Se han producido cerdos y hurones con alteración de ambos alelos CFTR, por lo que estos animales presentan un transporte del ion cloro defectuoso y reproducen las manifestaciones clínicas que presentan los humanos con FQ, lo que los hace útiles para el estudio de la patogenia y el ensayo de tratamientos<sup>53,54</sup>.

Durante estos años se han ensayado varios moduladores de CFTR. En 2011 terminaron 2 estudios en fase 3, uno con Ataluren (PTC 124) y otro con Lumacaftor, y ambos mostraron mejora de la función respiratoria de los pacientes. El último ha sido ostensiblemente útil en pacientes con 2 copias de  $\Delta F508$ <sup>55,56</sup>. Finalmente, en enero de 2012 la FDA aprobó el uso de Kalydeco, conocido también como Ivacaftor. Se trata del primer medicamento disponible por vía oral para pacientes mayores de 6 años con las mutaciones G178R, S549N, S549R, G551S, G551D, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D y R117H<sup>55</sup>.

En otro orden de cosas, también se han utilizado soluciones salinas hipertónicas inhaladas en niños mayores de 6 años para mejorar la hidratación de la superficie de las

vías respiratorias y el aclaramiento mucociliar, con lo que se consigue reducir las exacerbaciones respiratorias de los enfermos<sup>55,57</sup>.

## El futuro

La previsión de que la esperanza media de vida en los niños nacidos y diagnosticados de FQ en el año 2010 puede superar los 50 años<sup>2</sup> hace pensar que el problema de esta enfermedad no se limitará al campo de la pediatría sino que, como ya se aprecia actualmente (debido a la existencia de casos menos graves que se diagnostican más tardíamente), alcanzará a especialidades de adultos como neumología, gastroenterología, e incluso centros de tratamiento de esterilidad, planificación familiar y consejo genético. Por ello, en los próximos años deberá plantearse mejorar las unidades transversales y multidisciplinarias de atención a estos enfermos. Deberán mejorarse los programas de registro de pacientes con FQ y ampliarse los programas de cribado. Estos programas se iniciaron en Estados Unidos (Colorado), Reino Unido, Australia y Nueva Zelanda en la década de los años ochenta. En nuestro país el programa de cribado neonatal se inició en 1999 en Cataluña y Castilla-León, y posteriormente de forma paulatina se implantó en las otras comunidades autónomas<sup>58</sup>.

Aunque no existe un consenso acerca de la estrategia a emplear en el cribado neonatal, parece que la que tiene más predicamento es realizar una determinación de tripsina inmunorreactiva en una muestra de sangre desecada sobre papel absorbente obtenida entre los 3 y 5 días de vida; si es superior a 65 ng/ml, debe realizarse una segunda determinación a las 3-5 semanas, en caso de ser positiva, debe practicarse una prueba del sudor y, si también fuera positiva, efectuar un estudio genético<sup>58</sup>.

Respecto a los tratamientos, deberán mejorarse los que emplean fármacos administrados en forma de nebulizadores y desarrollar protocolos de prevención de infecciones cruzadas, teniendo en cuenta la aparición de nuevos microorganismos y de resistencias y alergias a los actuales antibióticos.

Deberá considerarse la conveniencia de aumentar el programa de trasplante pulmonar pero considerando la dificultad que puede haber para obtener suficientes donantes de órganos.

También es de esperar que todas las esperanzas que se han puesto en la terapia génica mejoren significativamente, ya que es el único camino de una posible solución definitiva de la enfermedad. No obstante, no se debe perder de vista que se trata de una enfermedad que genera un gasto sanitario muy importante, por lo que su financiación puede convertirse en el mayor problema.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Casals T. Fibrosis quística. Epidemiología y genética. En: Navarro S, Pérez-Mateo M, Guarner L, editores. Tratado de páncreas exocrino. Barcelona: J&C Ediciones Médicas S.L; 2002. p. 456-61.
- MacKenzie T, Gifford AH, Sabadosa KA, Quinton HB, Knapp EA, Goss CH, et al. Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: Survival analysis of the cystic fibrosis foundation patient registry. *Ann Intern Med.* 2014;161:233-41.
- Redacció de Santiago de Xile. Una adolescent amb fibrosis quística sol·licita l'eutanàsia. La xilena demana a Bachelet que l'autoritzi per poder dormir per sempre més. *La Vanguardia.* 26 febrero 2015, p. 30.
- Morral N, Nunes V, Casals T, Chillón M, Giménez J, Bertranpetit J, et al. Microsatellite haplotypes for cystic fibrosis: Mutation frameworks and evolutionary tracers. *Hum Mol Genet.* 1993;2:1015-22.
- Astudillo P. Historia de la fibrosis quística. *Neumología Pediátrica.* 2010;5:2-3.
- Rañá P. Desarrollo de nuevas técnicas para el análisis genético en la fibrosis quística: Aplicación al cribado neonatal [tesis doctoral]. Santiago de Compostela: Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Santiago; 2008. p. 21-3.
- Busch R. The history of cystic fibrosis. *IACFA Newsletter.* 1995;40.
- Bousoño C, Pérez J. Fibrosis quística: del ayer al hoy. En: Salcedo A, Gartner S, Girón RM, García Novo, editores. Tratado de fibrosis quística. Madrid: Editorial Justim; 2012. p. 17-27.
- De Semis D. Reparaciones de mutaciones en el gen CFTR como estrategia de terapia génica para la fibrosis quística [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Pompeu Fabra; 2005. p. 4-6.
- Kubba AK, Young M. The long suffering of Frederic Chopin. *Chest.* 1998;113:210-6.
- Kuzemko JA. Chopin's illnesses. *J R Soc Med.* 1994;87:769-72.
- Rous P. Karl Landsteiner 1868-1943. *Obituary Notices of Fellows of the Royal Society.* 1947;5:294-6.
- Fanconi G, Uehlinger E, Knauer C. Das coeliaksyndrom bei angeborener zystischer pankreasfibromatose und bronchiektasien. *Wien Med Wschr.* 1936;86:753-6.
- Wiedemann HR. Guido Fanconi (1892-1979) in memoriam. *Eur J Pediatr.* 1979;132:131-2.
- Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: A clinical and pathological study. *Am J Dis Child.* 1938;56:344-99.
- Blackfan KD, May CD. Inspissation of secretion and dilatation of ducts and acini, atrophy and fibrosis of the pancreas in infants. A clinical note. *J Pediatr.* 1938;13:627-34.
- Bergner RK. In memoriam: Charles D. May, M.D. (1908-1992). *Allergy Asthma Proc.* 1993;14:230-1.
- Farber S, Shwachmann H, Maddock CL. Pancreatic function and disease in early life. I. Pancreatic enzyme activity and the celiac syndrome. *J Clin Invest.* 1943;20:827-33.
- Andersen DH, Hodges RC. Celiac syndrome. V. Genetics of cystic fibrosis of the pancreas with consideration of the etiology. *Am J Dis Child.* 1946;72:62-80.
- Di Sant'Agnese PA, Andersen DH. Celiac syndrome. IV. Chemotherapy in infections of the respiratory tract associated with cystic fibrosis of the pancreas; observations with penicillin and drugs of the sulphonamide group, with special reference to penicillin aerosol. *Am J Dis Child.* 1946;72:17-61.
- The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1945. *Nobelprize.org.* Nobel Media AB 2014 [consultado 6 Mar 2015]. Disponible en: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1945](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945)
- Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics.* 1953;12:549-63.
- Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics.* 1959;23:545-9.

24. Matthews LW, Doershuk CF, Wise M, Eddy G, Nudelman H, Spec-  
tor S. A therapeutic regimen for patients with cystic fibrosis. *J*  
*Pediatr.* 1964;65:558-75.
25. Doershuk CF, Matthews LW, Tucker AS, Nudelman H, Eddy G,  
Wies M, et al. A 5-year clinical evaluation of a therapeutic pro-  
gram for patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1964;65:677-93.
26. Doyle B. Physical therapy in the treatment of cystic fibrosis.  
*Phys Ther Rev.* 1959;39:24-7.
27. Shwachman H, Diamond LK, Oski FA, Khaw KT. The syndrome  
of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J*  
*Pediatr.* 1964;65:645-63.
28. Ginzberg H, Shin J, Ellis L, Morrison J, Ip W, Dror Y, et al. Shwa-  
chman syndrome: Phenotypic manifestations of sibling sets and  
isolated cases in a large patient cohort are similar. *J Pediatr.*  
1999;135:81-8.
29. Croizer DN. Cystic fibrosis: A not so fatal disease. *Pediatr Clin*  
*North Am.* 1974;21:935-48.
30. Khaw KT, Adeniyi-Jones S, Gordon D, Polombo J, Suskind R. Effi-  
cacy of pancreatin preparations on fat and nitrogen absorptions  
in cystic fibrosis. *Pediatr Res.* 1978;12:437.
31. Modlin IM, Champaneria MC, Chan AKC, Kidd M, Eick GN. The  
history of the pancreas. En: Berger H, Washaw AL, Buchler M,  
Kozarek R, Lerch MM, Neoptolemos J, et al., editores. *The Pan-  
creas. An Integrated Textbook of basic Science, Medicine and*  
*Surgery.* Massachusetts: Blackwell Publishing Inc; 2008. p. 9-41.
32. Knowles MR, Gatzky JT, Boucher RC. Increased bioelectric poten-  
tial difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. *N*  
*Eng J Med.* 1981;305:1489-95.
33. Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature.*  
1983;301:421-2.
34. Tsui L, Buchwald M, Barker D, Braman JC, Knowlton R, Schumm  
JW, et al. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked  
polymorphic DNA marker. *Science.* 1985;230:1054-7.
35. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G,  
Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Chro-  
mosome walking and jumping. *Science.* 1989;245:1059-65.
36. Crossley JR, Elliot RB, Smith PA. Dried blood spot screening for  
cystic fibrosis in the newborn. *Lancet.* 1979;1:472-4.
37. Wilcken B, Brown AR, Urwin R, Brown DA. Cystic fibrosis scree-  
ning by dried blood spot trypsin assay: Results in 75,000 newborn  
infants. *J Pediatr.* 1983;102:383-7.
38. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Lxova A, Zeng L, Lai HC, et al.  
Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening  
prevents severe malnutrition and improves long-term growth.  
*Pediatrics.* 2001;107:1-13.
39. Hodson ME, Penketh ARL, Baten JC. Aerosol carbenicilin and  
gentamicin treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in patients  
with cystic fibrosis. *Lancet.* 1981;1:1137-9.
40. Cassey J, Ford WD, O'Brien L, Martin AJ. Totally implanta-  
ble venous access in children with cystic fibrosis. *Clin Pediatr.*  
1988;27:91-5.
41. Gilbert J, Robinson T, Littlewood JM. Home intravenous anti-  
biotic treatment in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1988;63:  
512-7.
42. Yacoub MH, Banner NR, Khaghani A, FitzGerald M, Madden B,  
Tsang V, et al. Heart-lung transplantation for cystic fibrosis and  
subsequent domino heart transplantation. *J Heart Transplant.*  
1990;9:459-67.
43. Penketh A, Higenbottam T, Hakim M, Wallwork J. Heart lung  
transplantation in patients with end stage lung disease. *BMJ.*  
1987;295:311-4.
44. Mieles LA, Orenstein D, Teperman L, Podesta L, Koneru B, Starzl  
TE. Liver transplant in cystic fibrosis. *Lancet.* 1989;1:1073.
45. Colombo C, Setchell KD, Podda M, Crosignani A, Roda A,  
Curcio L, et al. Effects of ursodesoxycholic acid therapy  
for liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr.*  
1990;117:482-9.
46. Rich DP, Anderson MP, Gregory RJ, Cheng SH, Paul S, Jeffer-  
son DM, et al. Expression of cystic fibrosis transmembrane  
conductance regulator corrects defective chloride channel  
regulation in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Nature.*  
1990;347:358-63.
47. Hyde SC, Gill DR, Higgins CF, Tresize AEO, MacVinish LJ, Cuthbert  
AW, et al. Correction of ion transport defect in cystic fibrosis  
transgenic mice by gene therapy. *Nature.* 1993;362:250-5.
48. Zabner J, Couture LA, Gregory RJ, Graham SM, Smith AE, Welsh  
MJ. Adenovirus-mediated gene transfer transiently corrects the  
chloride transport defect in nasal epithelia of patients with  
cystic fibrosis. *Cell.* 1993;75:207-16.
49. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML,  
Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human  
DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmo-  
nary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme  
Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331:637-42.
50. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB,  
William-Warren J, et al. Intermittent administration of inha-  
led tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis  
Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340:23-30.
51. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner  
AL, Cibene DA, et al., Macrolide Study Group. Azithromy-  
cin in patients with cystic fibrosis chronically infected with  
*Pseudomonas aeruginosa*: A randomized controlled trial. *JAMA.*  
2003;290:1749-56.
52. Campell CA, Forrest J, Musgrou C. High-strength pancreatic  
enzyme supplements and large-bowel stricture in cystic fibrosis.  
*Lancet.* 1994;343:109-10.
53. Rogers CS, Stoltz DA, Meyerholz DK, Ostedgaard LS, Rokhlina T,  
Taft PJ, et al. Disruption of the *CFTR* gene produces a model of  
cystic fibrosis in newborn pigs. *Science.* 2008;321:1837-41.
54. Sun X, Sui H, Fisher JT, Yan Z, Liu X, Cho HJ, et al. Disease  
phenotype of a ferret *CFTR*-knockout model of cystic fibrosis. *J*  
*Clin Invest.* 2010;120:3149-60.
55. Cystic Fibrosis Foundation. Drug Pipeline [consultado 11 Abr  
2015]. Disponible en: <http://www.cff.org/treatments/pipeline>
56. Clancy JP, Rowe SM, Accurso FJ, Aitken ML, Amin RS, Ash-  
lock MA, et al. Results of a phase II a study of VX-809, an  
investigational CFTR corrector compound, in subjects with cys-  
tic fibrosis homozygous for the F508del-cftr mutation. *Thorax.*  
2012;67:12-8.
57. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks  
GB, et al., National hypertonic saline in Cystic Fibrosis Study  
Group. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline  
in patients with cystic fibrosis. *N Eng J Med.* 2006;354:229-40.
58. Bousoño C, de Miguel MA. Expansión del programa de cribado  
neonatal precoz de fibrosis quística en España. *Bol Pediatr.*  
2014;54:137-9.