

LA FIBROSIS QUÍSTICA EN EL TIEMPO

La perspectiva del tiempo permite apreciar la velocidad de los hallazgos y la creciente complejidad en la fisiopatología de las enfermedades. Es el caso de la fibrosis quística (FQ), una enfermedad genética autosómica recesiva que afecta la función de los pulmones, páncreas y otros órganos. ¿Qué sabíamos sobre ella al iniciarse el siglo XX? Nada, casi nada, solo menciones en el folklore respecto al mal augurio para un niño si al besarlo se sentía el gusto salado en su frente. Recién en 1938 se publicaron los primeros casos y años después se sugirió un defecto en las glándulas epiteliales (Δ en la figura); casi en forma simultánea se introdujo el test del sudor para su diagnóstico^{1,2}. Se hallaron alteraciones en la $[Ca^{2+}]_i$ y en las mitocondrias³ en enfermos con FQ. En los años 80 comenzaron los trasplantes de pulmón² y hubo un hallazgo trascendente: el menor transporte de Cl^- en las células afectadas⁴, que guió en 1989 a la identificación del CFTR (regulador transmembrana de la FQ), proteína constitutiva de un canal iónico de Cl^- ; su mutación era el defecto básico en la FQ^{5,6}.

Pronto las investigaciones evidenciaron un creciente número de mutaciones que alteraban el canal desde su síntesis, maduración, vida media, reciclado y funcionamiento en la membrana y una desregulación del ENaC, un canal de Na^+ sensible al amiloride⁷ debido al mal funcionamiento del CFTR. Su papel se funda en que la mayoría de los afectados están infectados con *P. aeruginosa* debido a la excesiva actividad del ENaC reabsorbiendo grandes cantidades de Na^+ con agua y espesando el moco. Además, a la selectividad

del CFTR hacia el Cl^- se le sumó la del HCO_3^- ; a veces de mayor magnitud⁸, y el defecto del CFTR en el páncreas llevaría a su insuficiencia en cerca del 83% de los enfermos. Entre 2010 y 2019 se introdujeron drogas para corregir las anomalías del CFTR postranscripcional, como el ivacaftor, que aumenta la eficiencia del CFTR en la membrana, el luvacaftor para estimular su transporte desde el retículo endoplásmico a la membrana, y el cavosontat para promover la maduración y la estabilidad del CFTR en la membrana. Hay resultados promisorios, aunque sus efectividades requieren de estudios prolongados, un costo elevadísimo⁹ y una variedad de mutaciones del CFTR con sus fenotipos.

Todo esto nos deja conclusiones, como que conocer la causa es una condición necesaria pero no suficiente para la cura de una enfermedad, y las dificultades para aplicar los conocimientos básicos a la terapéutica, como que el bloqueo del ENaC hiperactivo ha sido ineficaz; pero a menudo lo que funciona *in vitro* no es eficaz *in vivo*. En los ratones se ha curado casi todo. Los afectados de FQ llegan a vivir unos 40 años, y basta mirar las imágenes y la evolución de los enfermos en la publicación de Andersen en 1938¹ para notar el progreso. La ciencia avanza, no siempre en línea recta y con vallas inesperadas, como la luz que entra por las rendijas. Por cierto esperamos nuevas drogas, pero nos moderamos ante numerosos resultados *breakthrough* que despiertan excesivas esperanzas..., aunque estas sean lo último que se pierde.



1. Andersen DH. *Am J Dis Child* 1938; 56: 344-99. 2. Kreindler JL. *Pharmacol Ther* 2010; 125: 219-29. 3. Madácsy T, Pallagi P, Maleth J. *Front Physiol* 2018; 9: 1585. doi: 10.3389/fphys.2018.01585. 4. Quinton PM, Bijman J. *NEJM* 1983; 308: 1185-9. 5. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. *Science* 1989; 245: 1073-80. 6. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. *Science* 1989; 245: 1066-73. 7. Burch LH, Talbot CR, Knowles MR, Canessa CM, Rossier BC, Boucher RC. *Am J Physiol* 1995; 269: C511-8. 8. Ishiguro H1, Steward MC, Naruse S, et al. *J Gen Physiol* 2009; 133: 315-26. 9. Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8: CD010966. doi: 10.1002/14651858.CD010966.