DNasa RECOMBINANTE HUMANA EN EL MANEJO DE LA FIBROSIS QUISTICA

María Eugenia Horna, Marianela Eliana Mauri, María Fernanda Monzón
Dra. Lilian Norma De Negri

RESUMEN

La Fibrosis Quística es una enfermedad hereditaria que se debe a un defecto genético que afecta a múltiples sistemas del organismo.

La presentación clínica, la severidad y su ritmo de progresión son muy variables. La signo sintomatología pulmonar se hace más evidente con la progresión de la enfermedad, apareciendo episodios de tos recurrente con expectoración mucopurulenta e insuficiencia respiratoria progresiva.

La afectación pulmonar es el marcador pronóstico en relación con la mortalidad.

Debido a la naturaleza multisistémica de esta patología, se requiere un equipo multidisciplinario para alcanzar un enfoque integral en el manejo de estos pacientes, y de esta manera, conseguir una mejoría en las tasas de supervivencia.

Existen tres pilares fundamentales para el tratamiento de la Fibrosis Quística:

- Una nutrición adecuada
- Ejercicio y fisioterapia respiratoria
- Tratamiento antibiótico de las infecciones y mucolíticos

Los nuevos avances en medicina respiratoria demuestran que la administración por vía inhalatoria de DNasa Recombinante Humana escinde las secreciones y favorece su eliminación, debido a que el ADN liberado por los leucocitos destruidos en el foco inflamatorio constituye un factor determinante en la viscosidad del moco.

Palabras clave: Fibrosis quística, DNasa Recombinante Humana, mucolíticos, tratamiento

SUMMARY

Cystic Fibrosis is an inherited disease due to a genetic defect that affects multiple systems of the organism.

The clinic presentation, the severity and the rhythm of progression are very variable. The pulmonary signs and symptoms become more evident with the progression of the illness, appearing episodes of recurrent cough with mucopurulent expectoration and progressive respiratory insufficiency.

The pulmonary affection is the prognostic marker in relation with mortality.

Due to the multisystemic nature of this pathology, a multidisciplinary team is required to reach an integral approach in the management of these patients, and this way, achieve an improvement in the survival rates.

There are three fundamental pillars for the treatment of Cystic Fibrosis:

- An adequate nutrition
- Exercise and respiratory physiotherapy
- Antibiotic treatment of the infections and mucolytics

The new advances in respiratory medicine demonstrate that the administration by inhalatory way of Recombinant Human deoxyribonuclease splits the secretions and favours its elimination, because the DNA released by the destroyed leucocytes in the inflammatory focal point constitutes a determinant factor in the mucus viscosity.

Key word: Cystic Fibrosis, Human Recombinant DNasa, mucolytics, treatment

INTRODUCCION

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad hereditaria, multisistémica, de evolución crónica, progresiva y en ocasiones letal. El gen responsable de esta patología está localizado en el brazo largo del cromosoma 7. ⁽¹⁾ Los principales órganos afectados son de origen epitelial. Las manifestaciones cardinales incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exócrina y concentración elevada de electrolitos en el sudor. ⁽²⁾

Esta patología se caracteriza por la depleción de la capa líquida periciliar de las células del epitelio bronquial que imposibilita el transporte mucociliar con retención de mucosidades

espesas que son subsecuentemente invadidas por patógenos bacterianos. ⁽³⁾

En más de la mitad de los pacientes el diagnóstico se realiza por la presencia de síntomas respiratorios, que consisten en tos, infecciones bronquiales recurrentes y sibilancias. ⁽²⁾

La infección bacteriana persistente conduce a una respuesta masiva principalmente neutrofílica con altos niveles de interleuquina 8 y con liberación de enzimas de las granulaciones de los neutrófilos como elastasa y mieloperoxidasa. Esta inflamación de la vía aérea está presente en etapas tempranas de la enfermedad.

Los neutrófilos que invaden la vía aérea se desintegran durante la respuesta inflamatoria y

liberan grandes cantidades de ADN intracelular que contribuye a la viscosidad de las secreciones en estos pacientes. ⁽³⁾

Los aspectos fundamentales del tratamiento de los problemas respiratorios abarcan: ⁽²⁾

- kinesioterapia respiratoria
- antibioticoterapia
- broncodilatadores
- Oxigenoterapia
- Antiinflamatorios
- Desoxirribonucleasa Recombinante Humana

Ha sido demostrado que la desoxirribonucleasa Recombinante Humana (DNasa rh) reduce la viscosidad del esputo, mejora la función pulmonar y reduce el número de exacerbaciones pulmonares en pacientes con enfermedad pulmonar moderada. Efectos similares se mostraron en pacientes con enfermedad leve, convirtiendo a la DNasa rh en el único mucolítico con eficacia probada en FQ. ⁽³⁾

OBJETIVOS: La presente revisión bibliográfica tiene como objetivos:

- Destacar los avances en el tratamiento de la Fibrosis Quística, analizando los resultados de estudios existentes y destacando a la DNasa Recombinante Humana como mucolítico de elección terapéutica.
- Observar los beneficios de la DNasa Recombinante Humana con relación a otras opciones mucolíticas utilizadas en el manejo de esta patología.

MATERIALES Y METODOS

Para la confección de esta revisión se ha utilizado bibliografía de clínica médica y ensayos clínicos controlados extraídos a través del buscador PubMed, utilizando las palabras claves: Cystic Fibrosis, Recombinant Human DNase, Mucolytics, Advances in Cystic fibrosis treatment.

La búsqueda se restringió a artículos publicados en el periodo de octubre de 2001 hasta octubre de 2005.

DESARROLLO

Se sabe que los leucocitos que infiltran el esputo de los pacientes con fibrosis quística (FQ), como resultado de la respuesta inflamatoria característica de la enfermedad, liberan grandes cantidades de ADN, el cual aumenta la viscosidad del moco y promueve el ciclo de infección e inflamación pulmonar crónica que en última instancia conduce a fallo respiratorio y muerte. Recientemente se reconoció que el ciclo vicioso empieza en la infancia, y que el daño estructural en los pulmones de estos pacientes es detectable aún en niños con tests de función pulmonar normal. La DNasa rh escinde el ADN y mejora las características viscosas del esputo. ⁽⁴⁾

El Estudio de Intervención Temprana con Pulmozyme (Pulmozyme Early Intervention Trial - PEIT) demostró que la DNasa rh reduce el riesgo de exacerbación pulmonar, con mejora en el volumen espiratorio forzado al segundo (VEF1) en un período de 2 años en pacientes con FQ con función pulmonar casi normal. ⁽⁴⁾

Otro estudio controlado randomizado doble ciego, de 96 semanas de duración en el que participaron 474 pacientes con edades entre 6 y 10 años con Capacidad Vital Forzada (CVF) > o = 85% del teórico, fueron tratados con DNasa rh 2.5 mg en una toma diaria con nebulizaciones o placebo, logrando una reducción del 34% de las exacerbaciones del tracto respiratorio en los pacientes que recibían DNasa rh. Se demostró que el tratamiento de pacientes jóvenes con FQ con esta droga mantiene la función pulmonar y reduce el riesgo de exacerbaciones. ⁽⁵⁾

En un ensayo abierto cruzado, 48 niños fueron distribuidos aleatoriamente para recibir durante 12 semanas DNasa rh diaria (2.5 mg), DNasa rh en días alternados (2.5 mg), y solución hipertónica al 7% 5 ml dos veces por día. El resultado principal fue el aumento del VEF1 en un 16 %, 14 % y 3% respectivamente. No se vio diferencia entre DNasa administrada diariamente y en días alternados; sin embargo la solución hipertónica salina no es tan efectiva como DNasa rh diaria, aunque hay una variación en la respuesta individual. ⁽⁶⁾

En una búsqueda en el Registro de Ensayos del Grupo Cochrane de Fibrosis Quística y Trastornos Genéticos realizada en el 2003 que incluyó 38 ensayos controlados aleatorios y cuasi aleatorios con 2294 participantes, se comparó la DNasa rh con placebo, tratamiento estándar u otro tratamiento mucolítico. ⁽⁷⁾

Se demostró que el tratamiento con DNasa rh durante un período de un mes se asocia con una mejoría en la función pulmonar en la FQ; los resultados de un ensayo de seis meses también demostraron el mismo efecto. El tratamiento durante un período de dos años (basado en un ensayo) mejoró significativamente el VEF1 en los niños y hubo una reducción no significativa en el riesgo de exacerbaciones infecciosas. La alteración de la voz y la erupción cutánea parecen ser los únicos eventos adversos informados con mayor frecuencia en los ensayos controlados aleatorios. ⁽⁷⁾

CONCLUSION

En los estudios disponibles hasta la actualidad se pudo demostrar que la DNasa posee un efecto positivo sobre la inflamación de las vías aéreas en los pacientes con FQ.

El uso precoz de esta droga en pacientes con enfermedad respiratoria leve ha sido demostrado ser beneficioso, produciendo

mostrado ser beneficioso, produciendo mejoras en la función pulmonar y reducción de las exacerbaciones pulmonares.

Se requiere mayor evidencia para determinar si estos efectos se mantienen a largo plazo y si pueden favorecer a pacientes en estadios más avanzados de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Berhman R, Kliegman R. Nelson Compendio de Pediatría..4º Edición. Madrid-España. Editorial: Mc Graw-Hill;2002:589-593.
2. Meneghello JR, Enrique FN, Enrique Paris M, Puga FT. Pediatría. 5º Edición. Madrid: Editorial Panamericana, 1997: Vol. I: 1374-1379.
3. Paul K, Rietschel E, Ballmann M and col. Effect of Treatment with Dornase Alpha on Airway Inflammation in Patients with Cystic Fibrosis, Journal of Respiratory and Critical Care Medicine;2004.Vol 169:719-725
4. Robinson PJ. Dornase alfa in early cystic fibrosis lung disease, Journal of pediatric;2001;139: 813-20.
5. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP and col. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities, Journal of pediatric; 2001;139:813-201.
6. Suri R, Metcalfe C, Lees B and col. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial, Lancet 2001; 358:1316-21.
7. Jones AP, Wallis CE, Kearney CE. Desoxirribonucleasa humana recombinante para la fibrosis quística. *La Biblioteca cochrane Plus [en línea]* 2005 [Fecha de acceso 10 de octubre de 2005]; URL disponible en: <http://www.cochrane.org/reviews/es/ab001127.html>