



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“MODULADORES *CFTR* COMO TERAPIA DE PRIMERA
LÍNEA PARA EL MANEJO DE FIBROSIS QUÍSTICA”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: CARLOS ALEJANDRO TAPIA CARDENAS

DIRECTOR: DR. JUAN FRANCISCO NOVILLO CEVALLOS

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“MODULADORES *CFTR* COMO TERAPIA DE PRIMERA
LÍNEA PARA EL MANEJO DE FIBROSIS QUÍSTICA”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: CARLOS ALEJANDRO TAPIA CARDENAS

DIRECTOR: DR. JUAN FRANCISCO NOVILLO CEVALLOS

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Carlos Alejandro Tapia Cárdenas portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106327547**. Declaro ser el autor de la obra: “**Moduladores CFTR como terapia de primera línea para el manejo de fibrosis quística**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 17 de Julio del 2024

F:


Carlos Alejandro Tapia Cárdenas

C.I. 0106327547

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**Moduladores CFTR como terapia de primera línea para el manejo de fibrosis quística**" realizado por **Carlos Alejandro Tapia Cárdenas** con documento de identidad No. **0106327547**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 17 de Julio del 2024

F: 

Dr. Juan Francisco Novillo Cevallos

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A mis padres, Víctor Tapia y Rumelia Cárdenas quienes han sido mi mayor inspiración y fortaleza en este fugaz viaje académico. Su amor, aliento y sacrificio han sido la luz que ha guiado cada uno de mis pasos en este camino cargado de altibajos y aprendizaje. A mis abuelos Héctor Cárdenas y Celia Tapia quienes siempre han estado alentándome a materializar esto que alguna vez solo fue un inocente sueño. A mi amada Zoila, que muy seguramente celebra conmigo desde el cielo. A mis amistades, familiares y seres queridos, por su comprensión y ánimo en momentos de desafío. A mis profesores y mentores, por su sabiduría, guía y enseñanzas que han enriquecido mi desarrollo académico y personal. A todos aquellos que han contribuido de alguna manera en este proceso, mi más profundo agradecimiento. Esta tesis está dedicada a ustedes, con todo mi amor y gratitud.

AGRADECIMIENTO

Desearía expresar mi más profundo agradecimiento a todas aquellas personas que contribuyeron al éxito de esta labor investigativa. En especial, quiero reconocer la invaluable guía, paciencia y compromiso brindados por mi director de tesis, el Dr. Juan Francisco Novillo Cevallos. Sus sabios consejos y recomendaciones jugaron un papel fundamental en la realización de este proyecto.

Agradezco también al Dr. Jair Duran por sus valiosas contribuciones y apoyo en diferentes etapas de este trabajo. Su conocimiento y experiencia fueron de gran ayuda para superar los desafíos que surgieron en el camino.

A mis amigos y familiares, les estoy profundamente agradecido por su constante ánimo, comprensión y apoyo durante esta travesía académica. Sus palabras de aliento y motivación fueron un impulso invaluable en los momentos de duda y fatiga.

Este logro es también de ustedes, y les estoy eternamente agradecido por formar parte de este viaje en mi vida académica.

RESUMEN

La fibrosis quística (FQ) se caracteriza por ser una enfermedad genética de múltiples sistemas, con herencia recesiva autosómica, causada por una mutación en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (*CFTR*), provocando acumulación de mucosidad densa en varias glándulas exocrinas. Afecta a múltiples sistemas, siendo la afección pulmonar la más grave. Las mutaciones *CFTR* se divide en seis tipos según su efecto en la proteína. La incidencia de la FQ varía según la población étnica, siendo más común en caucásicos. Los síntomas incluyen complicaciones respiratorias, gastrointestinales, hepáticas, reproductivas y óseas.

El diagnóstico se basa en pruebas como el test del sudor, estudios genéticos y cribado neonatal. La terapéutica tradicional se enfoca en el control de síntomas y complicaciones, mientras que los moduladores *CFTR*, como ivacaftor y lumacaftor, han revolucionado el tratamiento al mejorar la función del *CFTR*. Estos moduladores han demostrado mejorar la calidad de vida aumentar significativamente la longevidad de los pacientes con FQ. Mas, sin embargo, la respuesta al tratamiento puede variar según el individuo y la gravedad de la enfermedad.

En conclusión, la revisión bibliográfica resalta la importancia de los moduladores *CFTR* en el tratamiento de la FQ, mostrando un cambio significativo en la terapéutica y aumentando la esperanza de vida y mejorando el buen vivir de los pacientes. La principal lección aprendida es que los avances en el tratamiento a tenido excelentes resultados en esta enfermedad compleja.

Palabras clave: Diagnóstico, Fibrosis quística, Mutación, Regulador de Conductancia de Transmembrana de Fibrosis Quística, Signos y Síntomas, Terapéutica.

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is characterized as a genetic disease affecting multiple systems, with autosomal recessive inheritance, caused by a mutation in the gene encoding the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) protein, leading to the accumulation of thick mucus in various exocrine glands. It affects multiple systems, with pulmonary involvement being the most severe. *CFTR* mutations are classified into six types based on their impact on the protein. The incidence of CF varies among ethnic populations, being more common in Caucasians. Symptoms include respiratory, gastrointestinal, liver, reproductive, and bone complications.

Diagnosis relies on tests such as the sweat test, genetic studies, and newborn screening. Traditional therapy focuses on managing symptoms and complications, while *CFTR* modulators, such as ivacaftor and lumacaftor, have transformed treatment by improving *CFTR* function. These modulators have demonstrated improvements in quality of life and significantly extended the lifespan of CF patients. However, treatment response may vary according to the individual and disease severity.

In conclusion, the literature review highlights the importance of *CFTR* modulators in CF treatment, showing a significant change in therapy and increasing life expectancy while improving the quality of life of patients. The main lesson learned is that advancements in treatment have yielded excellent results in this complex disease.

Keywords: Diagnosis, Cystic Fibrosis, Mutation, Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, Signs and Symptoms, Therapeutics.

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN	10
METODOLOGÍA	11
Moduladores CFTR como terapia de primera línea para el manejo de fibrosis quística	12
Definición	12
Clasificación y Genética	12
Epidemiología	13
Fisiopatología	14
Presentación clínica	14
Diagnóstico	16
Tratamiento	17
Moduladores CFTR	17
CONCLUSIONES	20
BIBLIOGRAFÍA	21
GLOSARIO	26
ANEXOS	27

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una patología genética multisistémica, con herencia autosómica recesiva, que se debe a una alteración mutacional en el gen codificador de la proteína que regula la conductancia transmembrana (*CFTR*), presente en el brazo largo del séptimo cromosoma. Provoca que las glándulas exocrinas excreten mucosidad densa, que puede llegar a obstruir a las mismas glándulas. Se presenta de forma típica o atípica, en la primera con el siguiente fenotipo: enfermedades sinopulmonares crónicas, síndrome gastrointestinal, Pérdida de cloruro de sodio, azoospermia, hermanos con FQ o cribado confirmado, mientras que la atípica se caracteriza por EPOC, concentraciones normales de cloruro en sudor y suficiencia pancreática (1).

Esta patología es la más común de las afecciones genéticas en la población blanca y la de mayor mortalidad. Los individuos que la padecen tienen una mala calidad de vida y un alto riesgo de muerte temprana de no llegar a ser tratada adecuadamente. En Estados Unidos de América el promedio de sobrevivencia de un individuo con FQ es de 37 años, mientras que en América latina es de 15 años, sin embargo, el promedio de Ecuador es inferior con una cifra de 9,5 años según el Ministerio de Salud Pública. Al ser una enfermedad multisistémica pueden ser varias las manifestaciones clínicas que presentan, siendo los síntomas respiratorios y gastrointestinales los de mayor relevancia (2).

Antes del uso de moduladores *CFTR* para el manejo de esta patología, la esperanza de vida de quienes la padecían era baja, muchos no alcanzaban la madurez, además, el tratamiento consistía únicamente en lidiar con sus síntomas, sin tratar la causa. La aparición de estos medicamentos permitió mejorar el estilo de vida y aumentar considerablemente la esperanza de vida. Debido a la mortalidad temprana de los individuos diagnosticados en el país con fibrosis quística y considerando las ventajas que los moduladores *CFTR* como farmacoterapia ofrece en el tratamiento de FQ y el mejoramiento de la expectativa de vida se decide hacer la siguiente investigación en pro de la salud pública del país (3).

METODOLOGÍA

Se puso en marcha una búsqueda bibliográfica, en las siguientes bases de datos PUBMED, SCOPUS y COCHRANE usando las siguientes palabras claves: fibrosis quística, Cystic Fibrosis, terapéutica, Therapeutics, Regulador de Conductancia de Transmembrana de Fibrosis Quística, Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, Diagnóstico, Diagnosis, Signos y Síntomas, Signs and Symptoms, Mutación, Mutation, mismas que fueron consultadas en la página web de descriptores en ciencias de la salud DECS/MESH. Se utilizaron los operadores boléanos “AND y OR” para poder formular el siguiente algoritmo de búsqueda usado para la investigación ((Cystic Fibrosis) AND Therapeutics[MeSH Terms]) OR Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)

Se obtuvieron 22,145 artículos, a los que se le aplicaron los correspondientes criterios de inclusión.

- Artículos completos y gratuitos
- Artículos publicados en los últimos 5 años
- Artículos en humanos
- Publicaciones de tipo revisión bibliográfica
- Artículos en español

Después de obtener un total de 38 artículos, procedimos a analizar tanto los títulos como los resúmenes de cada uno de ellos, excluimos 3 artículos debido a que sus resúmenes no eran relevantes para nuestra investigación, posteriormente, analizamos de manera completa los 35 artículos restantes, eliminando uno de ellos debido a datos incompatibles. Como resultado, incluimos 34 artículos de calidad en nuestra revisión bibliográfica, (ver anexo 2).

Moduladores *CFTR* como terapia de primera línea para el manejo de fibrosis quística

Definición

La fibrosis quística (FQ) se caracteriza por ser una enfermedad genética de múltiples sistemas, con herencia recesiva autosómica, causada por una mutación en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (*CFTR*), localizado en el brazo largo del cromosoma siete. Provocando que las glándulas exocrinas excreten mucosidad densa, que puede llegar a obstruirlas. Es la patología genética con mayor mortalidad en la población caucásica (4).

Afecta a múltiples sistemas, siendo la afección pulmonar la de mayor mortalidad, también causa daño en el sistema digestivo, glandular y reproductor. Se debe a una deficiencia en el transportamiento del cloruro de sodio en las células secretoras provocando acumulación de secreciones a nivel bronquial, biliar, pancreático, intestinal y reproductor. Esta acumulación de secreciones se convierte en un caldo perfecto para una colonización bacteriana y por consecuencia desatar un cuadro de infección crónica multibacteriana que finalmente culmina en una insuficiencia respiratoria. Aún no se ha descrito claramente el mecanismo responsable de la composición de estas secreciones acumuladas. Las bacterias más comunes que colonizan la secreción y provocan la infección crónica son *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* (5).

Clasificación y Genética

Esta patología es monogenética, de una presentación difícil y múltiple. Hasta ahora se han descrito 2.106 derivaciones en el gen *CFTR*. Según el tipo de mutación establecida en la proteína ya sea en su fisionomía, fisiología o síntesis se clasifican en seis tipos (6):

I: la mutación es precedida por un defecto de síntesis. Alteraciones que terminan con la carencia absoluta o parcial de proteínas funcionales. Pudiendo deberse a la integración de codones inmaduros, por una alteración en el marco de lectura o una delección del gen.

II: defecto en el plegamiento de las proteínas que pueden alterar el procesamiento o tráfico de la misma. Provocan retención proteica dentro del retículo endoplasmático y su eliminación. La mutación $\Delta F508$ que es la más común en todo el globo, pertenece a este grupo.

III: alteración de regulación del canal *CFTR*. Provocada por mutaciones con cambio de sentido llamadas missense en donde la proteína a pesar de ser producida se mantiene cerrada por una resistencia para su activación.

IV: reducción de la conductividad del canal. Pueden provocar cambios en tráfico de iones que atraviesan el canal.

V: reducción en la síntesis de proteínas. Esta puede ser causada por defectos en el empalme de mRNA u otros cambios específicos de la parte promotora del gen.

VI: reducción en la estabilidad proteica. La estabilidad del *CFTR* se ve afectada por mutaciones de la membrana que disminuyen su retorno a la superficie de la célula y elevan su endocitosis.

Tabla 1: Clasificación de las mutaciones *CFTR*.

I:	(G542X)
II:	(ΔF508, N1303K)
III:	(ΔF508, N1303K)
IV:	(R117H, R334W)
V:	(3849+10k b –T)
VI:	(G551 D)

Fuente: Zaragoza S, Lubovich S, Rodríguez V, et al.2019 (6).

Epidemiología

Los casos nuevos de esta enfermedad en la comunidad caucásica son de uno en cada tres mil doscientos individuos, siendo esta la etnia más afectada por esta enfermedad. En las personas hispanas la incidencia es de uno cada trece mil personas, en África se presenta un caso cada quince mil individuos, mientras que en Asia un caso por cada 35 mil personas. En los Estados Unidos Americanos la FQ se presenta en uno de cada cuatro mil nacidos vivos (7), la Fundación de fibrosis quística (CFF), dio a conocer que cada 12 meses aparecen mil casos nuevos con un promedio de sobrevivencia de 37 años (6).

En Argentina existe una prevalencia de uno por cada 3468 nuevos nacimientos, sin embargo, uno de cada 30 portan el gen. Por lo que una de cada 900 familias podría presentar un caso (7). En Colombia, la edad en la que la FQ es diagnosticada es en promedio de 3.68 años a diferencia de Estados Unidos donde se diagnostica a los 6 meses de edad (8).

En Ecuador son escasos los estudios que investigan la FQ, la mutación más común es la $\Delta F508$ y las principales manifestaciones clínicas son las respiratorias, seguidas de las pancreáticas, mismas que también son las principales razones de mortalidad. Los nuevos casos de esta patología en nuestro país son, de uno por cada once mil ciento diez individuos, por esto es sabido que cada año 23 nacidos vivos la padecen. Siendo el cribado neonatal el responsable de la mayor cantidad de diagnósticos con una sensibilidad aproximada del 95 % y una especificidad del 60% aún no ha sido instaurado en nuestro país (9).

El promedio de vida actual de pacientes con FQ anqué no sobrepasa la segunda década, en América latina es de 15 años, sin embargo, el de Ecuador es de 9,5 años según el Ministerio de Salud Pública (MSP). En una investigación realizada en un hospital de la ciudad de Cuenca se evidenció que el 83% de los pacientes con FQ acuden por síntomas respiratorios y es más frecuente en la zona urbana con un 66.67%. (10).

Fisiopatología

La FQ se presenta a razón, de una alteración mutacional en el gen del brazo largo del séptimo cromosoma, encargado de codificar la *CFTR*. Debido a esta expresión anómala de la proteína se genera lesiones en varios tejidos de diversos órganos. La *CFTR* se describe como una glicoproteína transportadora de membrana cuya acción depende del monofosfato de adenosina. La *CFTR* es una proteína que actúa como canal de cloruro en las membranas celulares. Su función principal es regular el transporte de iones cloruro a través de la membrana celular, contribuyendo así al equilibrio de líquidos y electrolitos en varios tejidos, facilitando el paso controlado de iones cloruro a través de la membrana plasmática de las células. Esta actividad es esencial para mantener la homeostasis de líquidos y la función adecuada de las células epiteliales. Se encuentra en la membrana de las células epiteliales del hígado, vesícula, páncreas, glándulas gastrointestinales y del tracto respiratorio. Los niveles bajos de esta proteína impiden el transporte de iones, que provoca que las secreciones de las glándulas de los diferentes órganos se tornen más densas y viscosas llegando a obstruir los conductos del páncreas, glándulas, bronquios, intestino y epidídimo. A la larga desencadenando colonización de bacterias, activación de la cascada de la inflamación, daño y disfunción tisular (11).

Presentación clínica

FQ típica: presentan compromiso de múltiples sistemas, con una o varias de las siguientes características que forman su fenotipo clásico. Enfermedad crónica sinopulmonar, síndromes

gastrointestinales, pérdida de cloruro de sodio en sudor, azoospermia, hermanos con FQ o cribado confirmatorio (12).

FQ atípica: es más común en pacientes adultos, se caracteriza por EPOC, valores normales de cloruro en sudor y suficiencia pancreática (12).

Manifestaciones Pulmonares:

La mayor densidad de las secreciones provoca una disminución del aclaramiento mucociliar predisponiendo a una colonización bacteriana que genera una inflamación que puede terminar en bloqueo de los bronquios parcial o total. La gravedad obstructiva depende del ambiente y el genotipo. La clínica respiratoria se presenta en la niñez, siendo la expectoración junto con la tos crónica los síntomas principales, son progresivos en el tiempo, puede ser purulenta y puede aparecer disnea. En el diagnóstico en adultos, la función respiratoria puede ser normal (13).

Clínica no respiratoria:

Insuficiencia pancreática: a raíz de la escasa cantidad de cloruro en el lumen para ser intercambiado por bicarbonato, esto provoca que no se produzca el jugo pancreático suficiente, esto con el taponamiento de los conductos pancreáticos y la actividad precipitada de las enzimas causa la lisis del tejido del páncreas. Pacientes con FQ tienen 100 veces más prevalencia de diabetes. La pancreatitis está presente en el 10% de pacientes sin insuficiencia pancreática, además puede ayudar en el diagnóstico de FQ (14).

Síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID): común en individuos con genotipos severos. Existen obstrucciones parciales o completas del intestino a nivel ileocecal por materia fecal mucoide. Se presenta con dolor en fosa ilíaca derecha, vómitos con náuseas y abdomen distendido. Se debe diferenciar del estreñimiento y se da únicamente en pacientes con diagnóstico de FQ (15).

Enfermedad Hepática: alrededor del 7% de pacientes con FQ desarrollan hepatopatía grave y cirrosis multilobular (CM). La más común es la cirrosis biliar focalizada, debido a la obstrucción de los conductos biliares y a la fibrosis que evoluciona en una CM con predominio de clínica de hipertensión portal sobre ictericia colestática (16).

Infertilidad: los pacientes con mutaciones del gen *CFTR* pueden cursar con agenesia bilateral de los conductos deferentes. Se presenta en uno de cada 1600 hombres. Todos los pacientes diagnosticados de FQ son portadores de esta agenesia. Es común que los pacientes también presenten agenesia o hipoplasia de las vesículas seminales, por lo que su eyaculación se

presenta con un bajo volumen. La fertilidad en mujeres también se ve comprometida debido a producción de fluido vaginal viscoso, desnutrición o enfermedad pulmonar en etapas avanzadas. Además, es común la incontinencia urinaria hasta en un en adolescentes y niños (17).

Sistema óseo: se debe a la mala absorción de minerales y vitaminas, al daño hepático y pulmonar, al déficit de ejercicio y consumo de esteroides crónico. En pacientes con FQ la densidad ósea disminuye 30% y en la edad adulta alcanza un 75%. Por esto el riesgo de afecciones osteomusculares en estos pacientes es mucho mayor y son propensos a fracturas y cifosis (18).

Diagnóstico

Test del sudor: se basa en medir las concentraciones de cloro y de ser posible de sodio en sudor, estimulado a través de iontoforesis con pilocarpina se precisan mínimo dos resultados confirmatorios para poder diagnosticar FQ. Es llamado, estudio cuantitativo de iontoforesis por pilocarpina (QPIT). Consta de tres pasos estimular el sudor, recolección del sudor e interpretación de resultados (19).

Estudio genético: es esencial identificar las mutaciones responsables de la FQ dado a la existencia de terapias específicas para las mismas. Se realiza un panel estándar con las mutaciones más comunes en la población y se deben identificar dos mutaciones de *CFTR*. En caso de no encontrarlas, pero tener una concentración mayor a 60 mmol/L de cloruro en sudor y clínica sugestiva, se debe realizar una secuenciación de todo el gen (20, 21).

Cribado neonatal: este ha permitido el diagnosticar precozmente de la FQ permitiendo un aumento de la tasa de supervivencia de quienes la padecen. Sin embargo, no es específica y da un alto porcentaje de falsos positivos. Se hace con la medida tripsina inmunorreactiva en una muestra sanguínea o salival y para mayor sensibilidad se debe realizar en conjunto con un test del sudor (QPIT) (22).

Diferencia de potencial nasal (DPN): es una prueba complementaria útil en pacientes con niveles dudosos de cloruro o en quienes no se han encontrado las mutaciones. Como es el caso de FQ no clásicas. Esta mide el potencial en el tejido epitelial nasal generado debido al transporte activo de iones cloro y sodio. Los individuos con FQ, muestran un diferencial de potencial nasal más negativo que las personas sanas (23).

Tratamiento

La terapéutica tradicional de esta entidad patológica se centra por completo en atender la causalidad y la sintomatología, tienen dos diferentes dianas:

Sistema respiratorio: es muy relévate tratar el aparato respiratorio y para ello se usan diversos fármacos. Primero está el manejo con antibioticoterapia para prevenir el fallo respiratorio infeccioso con el uso de fluoroquinolonas, sin embargo, los antibióticos usados no suelen llegar a exterminar los patógenos causantes de la infección por lo que son usados con el objetivo de controlar y no de curar. También se usan Broncodilatadores como los agonistas beta 2 siendo los más usados fenoterol y salbutamol o teofilina para relajar el músculo liso y favorecer el barrido mucociliar. Por último, se usan corticoides orales inhalados para tratar la inflamación el más usado es la prednisona. Se debería empezar precozmente con la fisioterapia respiratoria. En los pacientes con enfermedad pulmonar crónica en última instancia son sometidos a trasplante pulmonar (24).

Sistema gastrointestinal: aquí la terapia farmacológica se centra en la prevención de obstrucción intestinal. En obstrucción incompleta se usan sueros y laxantes mientras que en las completas se utilizan enemas. Además, se deben prevenir complicaciones como cáncer y pólipos intestinales e insuficiencia pancreática. Además de dieta hipercalórica e hidratación (25).

La insuficiencia del páncreas puede tratarse con el uso de terapia de remplazo de enzimas del páncreas (PERT) en conjunto con una dieta alta en calorías y en cloruro de sodio, se puede suplementar con vitaminas solubles en lípidos, además en caso de desarrollo de diabetes puede llegar a ser requerido el uso de insulina (25)

Moduladores *CFTR*

Estos son capaces de restaurar o mejorar la función, expresión y estabilidad del *CFTR*, estos han sido divididos en 5 grupos según su efecto.

Potenciadores:

Están formados de moléculas que reparan o mejoran la apertura del canal, eficaz en mutaciones de tipo III y IV.

Invacافتor: es un potenciador que promueve la apertura del canal, provocando una intensificación en el transporte de cloruro debido a que abre la proteína. Está indicado en niños mayores de 6 meses y adolescentes (26). Reduce el cloro en sudor en 48,1 mmol/L, reduce el deterioro de la función pulmonar (FP), por esto evita la necesidad de

hospitalización fue el primer modulador del mercado. Es eficaz en la mutación G551D. además ha mostrado favorecer el aumento de peso (27).

Correctores:

Estos se encargan de corregir los defectos de plegamiento de la proteína en el retículo endoplásmico, por consecuencia estabilizan el tráfico de proteína. Se pueden unir directamente a la proteína mutada para que pasen a la membrana celular o también regulan la proteostasis (28).

Lumacaftor: es un corrector de primera generación y se usa en conjunto con ivacaftor en el tratamiento de la mutación $\Delta F508$, esta combinación ha demostrado ser muy eficaz en el tratamiento de manifestaciones pulmonares. Este aumenta el volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada (FEV1) en hasta 3,6 puntos y reduce el número de exacerbaciones en un 30% (29).

Tezacaftor: corrector de primera generación en su estructura química es igual al anterior, sin embargo, su farmacocinética es superior con menos efectos secundarios. Se une a la proteína $\Delta F508$ y favorece el procesamiento intracelular. Provoca un aumento de la *CFTR* mejorando por consecuencia en transporte de cloruro (29).

Estabilizadores:

Estos sujetan el *CFTR* a la membrana de la célula evitando la lisis de la misma. Son eficaces en pacientes con mutaciones de tipo VI. En este grupo tenemos al Cavosonstat, un fármaco experimental que modula la función de *CFTR* y reduce la inflamación pulmonar, sin embargo, estudios de segunda fase no han mostrado beneficios adicionales en función pulmonar ni mejora los resultados de cloruro (30).

Agentes de lectura:

Fármacos capaces de permitir la lectura de codones, permitiendo la integración temprana del aminoácido y por consecuencia aumentando la síntesis de *CFTR*, eficientes en defectos de síntesis. El Ataluren ha mostrado ser capaz de restaurar funcionalidad y expresión de *CFTR* en estudios con animales, sin embargo, no reduce exacerbaciones en fase 3 de los estudios. El ELX-02, produce proteínas funcionales en mutaciones sin sentido y actualmente se encuentra en estudio fase 2 (31).

Amplificadores:

Potencian el RNA mensajero del gen regulador de conductancia *CFTR* y por consecuencia estimulan la síntesis de *CFTR*, se usa en mutaciones de tipo V. Aquí encontramos el PTI-428, incrementa selectivamente la expresión de *CFTR* inmadura y no altera la actividad de los genes que responden al estrés de las células, está en estudios de fase 2 (31).

Los moduladores *CFTR* han mostrado ser eficaces como terapia de primera línea en FQ, por consecuencia favorecen el alza de los años de vida de los individuos, pero se debe tener en cuenta que la misma puede estar influenciada por muchos más factores como la respuesta individual del individuo al tratamiento, el tipo y severidad de la enfermedad. No es fácil ser específico con la cifra exacta del aumento en la expectativa de vida, ya que en los estudios realizados mientras que unos presentan grandes aumentos otros son muy conservadores. Una investigación publicada por la revista New England Journal Of Medicine, reflejó un descenso del 55% en la mortalidad y en la necesidad de trasplante de pulmón, en países tercermundistas donde aún no se usan estas terapéuticas los pacientes ni siquiera llegan a la vida adulta, mientras que, en el primer mundo, desde con el uso de estos fármacos lo hacen, e incluso algunos casos alcanzan la tercera edad (32).

Un estudio de casos hecho en 13 pacientes con diagnóstico de FQ tratados con lumacaftor/ivacaftor, mostró una mejora significativa en el porcentaje pronosticado del volumen en espiración forzada por segundo (ppFEV1) un aumento en el IMC y una reducción en el uso de antibióticos (33).

Diversos estudios realizados desde la aparición de los moduladores *CFTR* muestran el cambio drástico en la terapéutica de la FQ, mostrando que al menos el 90% de todos quienes la padecen pueden beneficiarse de estos. Se ha demostrado que su administración ha conseguido reducción en el trasplante pulmonar, además en infantes reduce la aparición de bronquiectasias y conservar la función pancreática (34).

CONCLUSIONES

Los moduladores *CFTR* han revolucionado el tratamiento de la FQ, marcando un hito significativo al ofrecer una terapia de primera línea efectiva para esta compleja enfermedad genética. La identificación de la evolución de los pacientes con estos tratamientos se sustenta en la capacidad de estos fármacos para restaurar, mejorar o estabilizar la función de la proteína *CFTR*, esencial para el transporte de cloruro y el equilibrio de líquidos en múltiples sistemas del cuerpo. La eficacia de los moduladores *CFTR* como terapia de primera línea se manifiesta en su capacidad para mitigar los síntomas respiratorios y digestivos, reducir la necesidad de hospitalizaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Esta nueva clase de medicamentos, que incluye potenciadores, correctores, estabilizadores, agentes de lectura y amplificadores, aborda diferentes tipos de mutaciones genéticas que afectan el *CFTR*, destacándose por su capacidad para modificar el curso natural de la enfermedad y ofrecer nuevas esperanzas a los pacientes con FQ, entre estos lumacaftor y ivacaftor, han revolucionado el tratamiento mejorando la función pulmonar, reducir recidivas y prolongar la supervivencia. Estudios muestran un descenso significativo en la mortalidad y la necesidad de trasplante pulmonar. En países donde se usan estos tratamientos, los pacientes pueden alcanzar la tercera edad, contrastando con la corta expectativa en aquellos sin acceso. Esto subraya la importancia de implementar estas terapias en Ecuador, para mejorar la calidad de vida y aumentar los años de sobrevivencia de quienes padecen fibrosis quística.

Por lo mencionado anteriormente es necesaria la implementación de esta terapéutica en nuestro país, porque además de mejorar la calidad de vida, pueden prolongarla, deberían implementarse políticas públicas que permitan el acceso a estos medicamentos en forma de subsidios o acuerdos con farmacéuticas, mismos que se justifican por un ahorro a largo plazo en hospitalizaciones, así como también la inversión en infraestructura que nos permita realizar un diagnóstico temprano con el uso de tamizaje neonatal. Implementar programas educativos para pacientes y familiares destacando la importancia de la adherencia al tratamiento y monitoreo regular. Fomentar la investigación local sobre la efectividad y seguridad de los moduladores *CFTR* en la población ecuatoriana, participando en estudios multicéntricos y colaboraciones internacionales

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez M, Prados C, García F, et al. The Relation of CFTR-Genotype and Associated Comorbidities to Development of Pulmonary Atelectasis in Cystic Fibrosis Patients. Archivos de bronconeumología. 2022; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35644710/>
2. Giacalone VD, Dobosh BS, Gaggar A, et al. Immunomodulation in Cystic Fibrosis: Why and How?. Revista Internacional de Ciencias Moleculares. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21093331>
3. Fielbaum O, Vidal A, Méndez A, et al. Triterapia con moduladores de la proteína de conductancia de membrana en fibrosis quística. Andes pediátrica. 2022; Available from: [file:///C:/Users/MOUNTAIN/Downloads/4361-34876-2-PB%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/MOUNTAIN/Downloads/4361-34876-2-PB%20(2).pdf)
4. Escobar H, Sojo A. Fibrosis Quística. Asociación española de pediatría. 2019. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/10-FQ.pdf>
5. Zuloaga N, Vivallos N, Faúndez R, et al. Manifestaciones gastrointestinales en fibrosis quística en una población pediátrica. Andes Pediátrica. 2021; Available from: [file:///C:/Users/MOUNTAIN/Downloads/2693-25461-2-PB%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/MOUNTAIN/Downloads/2693-25461-2-PB%20(1).pdf)
6. Lubovich S, Zaragoza S, Rodríguez V, et al. Risk factors associated with pulmonary exacerbations in pediatric patients with cystic fibrosis. Sociedad Argentina de Pediatría. 2019; Available from: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2019/v117n5a11e.pdf>
7. Ibarra I, Gutiérrez G, Vela M, et al. Retos y oportunidades en la implementación del tamiz neonatal para fibrosis quística. Acta Pediátrica de México. 2018; Disponible en: [file:///C:/Users/CORE%20I3/Downloads/1720-Texto%20del%20art%C3%ADculo-5066-1-10-20181122%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/CORE%20I3/Downloads/1720-Texto%20del%20art%C3%ADculo-5066-1-10-20181122%20(1).pdf)
8. De La Hoz D, Villamil M, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators: Present and future in cystic fibrosis treatment. A review. Arch Argent Pediatr. 2019;117(2). Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2019/v117n2a16e.pdf>

9. Vargas SY, Lezana JL, Cerna JF, et al. Cystic fibrosis: bacterial pathogenesis and CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) modulators. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2022; Disponible en: <https://doi.org/10.24875/bmhim.21000128>
10. Cuji GM, Philco PE. La fibrosis quística en niños en el Ecuador. *SCIELO*. 2023; Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S2610-80382023000200004&script=sci_arttext
11. Lozada ID, Carreño FL, Muñoz DY, et al. Uso y duración de terapia antibiótica en la exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística: un tema aún sin definir. *Revista peruana*. 2022; Disponible en: <https://revistas.unheval.edu.pe/index.php/repis/article/view/1440>
12. Cáceres LD, Zamarrón E. Fibrosis quística: epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento. *ELSEVIER*. 2023; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775323003627>
13. Encina G. Avances en terapia génica en humanos: algunos conceptos básicos y un recorrido histórico. *ELSEVIER*. 2022; Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-avances-terapia-genica-humanos-algunos-S0716864022000281>
14. Andrade A. Medicina de precisión en fibrosis quística. *ELSEVIER*. 2022; Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-medicina-precision-fibrosisquisticaS0716864022000037?referer=buscador>
15. Reyes-Escobar AD, Carmenates-Álvarez BM, Peña-Borroto YJ, et al. Cirrosis hepática y fibrosis quística en un paciente pediátrico. *Arch Med Camagüey*. 2019;23(1):104–11. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-02552019000100104&script=sci_arttext
16. Palma C, Vantman D. Infertilidad masculina: causas y diagnóstico. *Rev médica Clín Las Condes*. 2021;32(2):180–8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864021000249>

17. Cordero EA, Choque Y, Quirós MJ. Fibrosis quística: generalidades. UCIMED. 2020; Disponible en: <https://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/167/288>
18. García MC, Núñez D, Montenegro J. Actualización en fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la fibrosis quística. Dialnet. 2023; Disponible en: <https://www.npunto.es/content/src/pdfarticulo/6426c49f45093art4.pdf>
19. Bienvenu T, Nguyen T. Current and future diagnosis of cystic fibrosis: Performance and limitations. Archives de pediatrie: Organe officiel de la Societe francaise de pediatrie. 2020.
20. Arrudi-Moreno M, García-Romero R, Samper-Villagrasa P, et al. Cribado neonatal de fibrosis quística: análisis y diferencias de los niveles de tripsina inmunorreactiva en recién nacidos con cribado positivo. Anales de Pediatría. 2021;95(1):11–7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403320302253>
21. Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Nutrición, et al. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. Sociedad Argentina de Pediatría. 2021; Available from: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2021/v119n1a38s.pdf>
22. Cervantes V, Otero C. Ventilación mecánica no invasiva en la fibrosis quística. Revista americana de medicina respiratoria. 2021; Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1852-236X2021000100072&script=sci_arttext
23. Calvo C, Rey E, Núñez C, et al. PDM Ivacaftor. Asociación española de pediatría. 2020; Disponible en: <https://www.aeped.es/pediamecum/generatepdf/api?n=91214>
24. Guerra-Morillo MO, Rabasco-Álvarez AM, González-Rodríguez ML. Fibrosis Quística: tratamiento actual y avances con la nanotecnología. Ars Farmacéutica. 2020; Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/ars/v61n2/2340-9894-ars-61-02-81.pdf>
25. Costagutaa G, Patey N, Álvarez F. Cystic fibrosis liver disease in children – A review of our current understanding. Sociedad Argentina de Pediatría. 2023; Available from: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/v121n4a17e.pdf>

26. Nieto-Royo R, Durán-Barata D, Barrios-Barreto D, et al. Seguridad y efectividad del tratamiento con elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor en adultos con fibrosis quística. *Medicina Clínica*. 2023; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775323003603>
27. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *England journal of medicine*. 2019; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1908639?articleTools=true>
28. Garbuzenko OB, Kbah N, Kuzmov A, et al. Inhalation treatment of cystic fibrosis with lumacaftor and ivacaftor co-delivered by nanostructured lipid carriers. *J Control Release. Journal of Controlled Release*. 2019; 296:225. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365919300525>
29. Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Libr*. 2020;2020(12). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd010966.pub3>
30. Lopardo HÁ. Enfoques terapéuticos de la fibrosis quística basados en la clasificación genética de las mutaciones. *ABCL*. 2021; Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/535/53571074001/53571074001.pdf>
31. Kerem E. ELX-02: an investigational read-through agent for the treatment of nonsense mutation-related genetic disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(12):1347–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/13543784.2020.1828862>
32. Fernández MS, Báez L, Brizuela P, et al. Clinical and functional course of patients with cystic fibrosis treated with lumacaftor/ivacaftor at a children's hospital. A case series. *Sociedad Argentina de Pediatría*. 2023; Available from: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/v121n5a09e.pdf>
33. Somayaji R, Nichols DP, Bell S. Fibrosis quística: diez enfoques terapéuticos prometedores en la era actual de la atención. *expert opinion sobre medicamentos en investigacion [Internet]*. 2020; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32744089/>

34. Kuek S, McCullagh A, Paul E, Armstrong D. Resultados en el mundo real de la terapia moduladora de CFTR en adultos y niños australianos. *farmacologia y terapeutica pulmonar* [Internet]. 2023; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37574040/>

GLOSARIO

Fibrosis quística: es una patología genética multisistémica, con herencia autosómica recesiva, que se debe a una alteración mutacional en el gen codificador de la proteína que regula la conductancia transmembrana (*CFTR*), presente en el brazo largo del séptimo cromosoma. Provoca que las glándulas exocrinas excreten mucosidad densa, que puede llegar a obstruir a las mismas glándulas.

Insuficiencia respiratoria: Fracaso del sistema respiratorio para realizar de forma correcta el intercambio de gases entre el aire inspirado y la sangre venosa. El aparato respiratorio comprende no sólo los pulmones, sino el sistema nervioso central, la pared del tórax (diafragma, abdomen, músculos intercostales) y la circulación pulmonar. Se produce una hipoxemia con una reducción del valor en sangre arterial de la presión parcial de O₂ inferior a 60 mmHg, que además puede acompañarse de hipercapnia que es aumento de la presión parcial arterial de CO₂ igual o mayor a 50 mmHg.

Monogénica: describe un rasgo o alteración que está determinado por un solo gen.

Cascada de la inflamación: cascada compleja de eventos que se activa como respuesta del sistema inmunitario al daño causado a células y tejidos vascularizados por agentes biológicos, químicos o físicos.

Fenotipo: manifestación variable del genotipo de un organismo en un determinado ambiente. Se refiere a los rasgos observables de una persona, como la estatura, el color de ojos y el grupo sanguíneo, se determina a partir de su composición genómica y los factores ambientales.

Hipoplasia: el término hipoplasia se utiliza para indicar un tejido u órgano que se ha desarrollado poco o cuyo desarrollo no es completo, esto significa que el número de células es insuficiente o inferior al normal.

Iontoforesis: es el proceso del paso de una corriente eléctrica débil a través de la piel.

ANEXOS

Anexo 1: Tabla de selección de los estudios.

Numeración	Año de publicación	Autor	Título del estudio	Nombre de la revista	Cuartil	Incluido	Excluido	Motivo de exclusión
1	2022	Fielbaum O, Vidal A, Méndez A, et al.	Triterapia con moduladores de la proteína de conductancia de transmembrana en fibrosis quística	Andes Pediátrica	Q3	X		
2	2023	Daniel D'Agostino, Karina Letaa, Carmen de Cuntob, Mónica Contrerasa, Alejandro Costagutaa, Raquel Furnesa, Hilda Landec, Valeria Mullid, Juan J. Novooa, Patricia Vallejosa	Transición en las enfermedades crónicas gastrointestinales. Del cuidado pediátrico al del adulto	Sociedad Argentina de Pediatría	Q3		X	Resumen no relevante para la investigación
3	2023	Fernández MS, Báez L, Brizuela P, et al.	Clinical and functional course of patients with cystic fibrosis treated with	Sociedad Argentina de Pediatría	Q3	X		

			lumacaftor/ivacaftor at a children's hospital. A case series					
4	2023	Costagutaa G, Patey N, Álvarez F.	Cystic fibrosis liver disease in children – A review of our current understanding	Sociedad Argentina de Pediatría	Q3	X		
5	2022	Martínez M, Prados C, García F, et al.	The Relation of CFTR-Genotype and Associated Comorbidities to Development of Pulmonary Atelectasis in Cystic Fibrosis Patients	Archivos de bronconeumología	Q3	X		
6	2021	Zuloaga N, Vivallos N, Faúndez R, et al.	Manifestaciones gastrointestinales en fibrosis quística en una población pediátrica	Andes Pediátrica	Q3	X		
7	2021	Comité Nacional de Neumología, Comité Nacional de Nutrición, et al.	Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización	Sociedad Argentina de Pediatría	Q3	X		

8	2020	Ernesto Andrade, Jorge Díaz.	Costo-efectividad de la prueba de secuenciación del gen CFTR para portadores asintomáticos en la población colombiana	Biomédica	Q3		X	Los datos del artículo no están acorde a la investigación
9	2019	Shaoming Lu, M.D., ^a Yanyi Cui, M.Sc., ^b Xiao Li, M.B., ^a Haobo Zhang, M.D., ^a Jiaolong Liu, M.B., ^a Bin Kong, M.B., ^a Feifei Cai, M.B., ^a and Zi-Jiang Chen, M.D., Ph.D. ^a	Association of cystic fibrosis transmembrane-conductance regulator gene mutation with negative outcome of intracytoplasmic sperm injection pregnancy in cases of congenital absence of vas deferens	Fertility and Sterility	Q1		x	Resumen no relevante con la investigación.
10	2019	Lubovich S, Zaragoza S, Rodríguez V, et al.	Risk factors associated with pulmonary exacerbations in pediatric patients with cystic fibrosis	Sociedad Argentina de Pediatría	Q3	X		
11	2019	María del Mar López-Gil Otero Elena	Experiencia con colistina nebulizada en pacientes con bronquiectasia	Revista Española de Quimioterapia	Q3		X	Resumen no relevante con la

		Yaiza Romero-Ventosa Débora Feijoo-Meléndez Cristina Casanova-Martínez Luis Otero-Millán Guadalupe Piñeiro-Corrales	s no fibrosis quística colonizadas por Pseudomonas aeruginosa					investigación.
12	2020	Giacalone VD, Dobosh BS, Gaggar A, et al.	Immunomodulation in Cystic Fibrosis: Why and How?	Revista Internacional de Ciencias Moleculares	Q1	X		
13	2019	Escobar H, Sojo A.	Fibrosis Quística.	Asociación española de pediatría.	Q3	X		
14	2018	Ibarra I, Gutiérrez G, Vela M, et al.	Retos y oportunidades en la implementación del tamiz neonatal para fibrosis quística.	Acta Pediátrica de México	Q4	X		
15	2019	De La Hoz D, Villamil M, et al.	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators: Present and future in cystic fibrosis treatment. A review.	Sociedad Argentina de pediatría	Q3	X		

16	2022	Vargas SY, Lezana JL, Cerna JF, et al.	Cystic fibrosis: bacterial pathogenesis and CFTR (cystic fibrosis transmembran e conductance regulator) modulators.	Boletín Médico del Hospital Infantil de México	Q3	X		
17	2022	Cuji GM, Philco PE.	La fibrosis quística en niños en el Ecuador	Revista Arbitrada Interdisciplin aria Koinonía	Q4	X		
18	2022	Lozada ID, Carreño FL, Muñoz DY, et al.	Uso y duración de terapia antibiótica en la exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística: un tema aún sin definir.	Revista peruana de investigacion en salud	Q4	X		
19	2023	Cáceres LD, Zamarrón E.	Fibrosis quística: epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento Fib rosis quística: Epidemiología , manifestacione s clínicas, diagnóstico y tratamiento	ELSEVIER	Q1	X		
20	2022	Encina G.	Avances en terapia génica en humanos:	ELSEVIER.	Q1	X		

			algunos conceptos básicos y un recorrido histórico.					
21	2022	Andrade A, Pizarro ME.	Medicina de precisión en fibrosis quística.	ELSEVIER.	Q1	X		
22	2019	Reyes-Escobar AD, Carmenate s-Álvarez BM, Peña-Borroto YJ, et al.	Cirrosis hepática y fibrosis quística en un paciente pediátrico	Arch Med Camagüey	Q4	X		
23	2021	Palma C, Vantman D.	Infertilidad masculina: causas y diagnóstico.	Rev médica Clín Las Condes.	Q4	X		
24	2020	Cordero EA, Choque Y, Quirós MJ.	Fibrosis quística: generalidades	UCIMED	Q4	X		
25	2023	García MC, Núñez D, Montenegro J.	Actualización en fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la fibrosis quística	Dialnet	Q4	X		
26	2020	Bienvenu T, Nguyen-Khoa T.	Current and future diagnosis of cystic fibrosis: Performance	Archives de pediatrie	Q2	X		

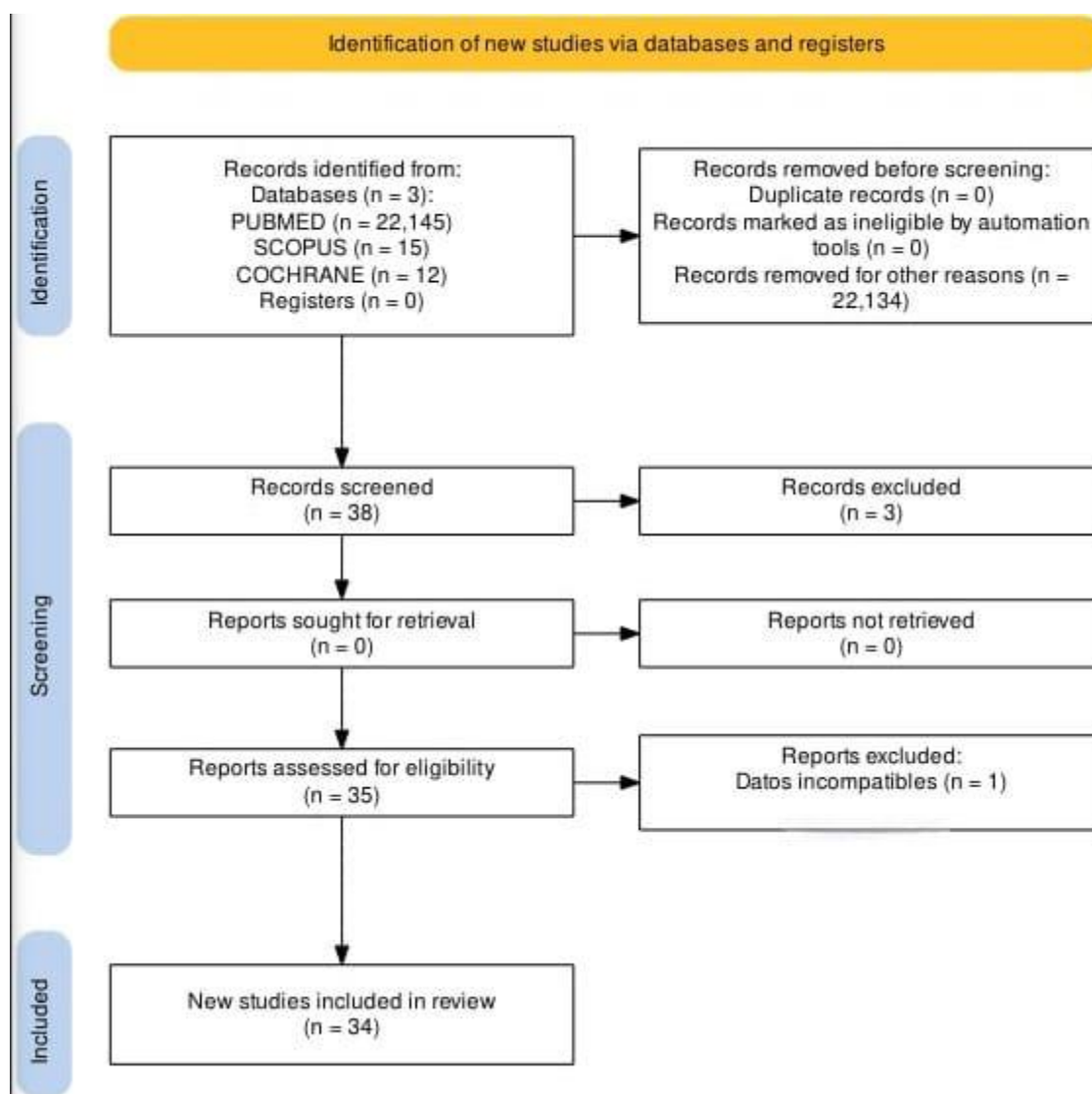
			and limitations.					
27	2021	Arrudi-Moreno M, García-Romero R, Samper-Villagrasa P, et al.	Cribado neonatal de fibrosis quística: análisis y diferencias de los niveles de tripsina inmunorreactiva en recién nacidos con cribado positivo.	Anales de Pediatría	Q3	X		
28	2021	Cervantes V, Otero C.	Ventilación mecánica no invasiva en la fibrosis quística	Revista americana de medicina respiratoria	Q4	X		
29	2020	Calvo C, Rey E, Núñez C, et al.	PDM Ivacaftor	Asociación española de pediatría	Q3	X		
30	2020	Guerra-Morillo MO, Rabasco-Álvarez AM, González-Rodríguez ML.	Fibrosis Quística: tratamiento actual y avances con la nanotecnología.	Ars Farmacéutica	Q4	X		
31	2023	Nieto-Royo R, Durán-Barata D, Barrios-	Seguridad y efectividad del tratamiento con elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor en	Medicina Clínica	Q3	X		

		Barreto D, et al.	adultos con fibrosis quística					
32	2019	Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al.	Elexacaftor- Tezacaftor- Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele	england journal o f medicine	Q1	X		
33	2019	Garbuzenk o OB, Kbah N, Kuzmov A, et al.	Inhalation treatment of cystic fibrosis with lumacaftor and ivacaftor co- delivered by nanostructured lipid carriers. J Control Release	Journal of Controlled Release	Q1	X		
34	2020	Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ.	Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del)	Cochrane Libr	Q4	X		
35	2021	Lopardo HÁ.	Enfoques terapéuticos de la fibrosis quística basados en la clasificación genética de las mutaciones.	Acta Bioquímica Clínica Latinoameric ana	Q4	X		

36	2020	Kerem E	ELX-02: an investigational read-through agent for the treatment of nonsense mutation-related genetic disease.	Expert Opinion on Investigational Drugs	Q1	X		
37	2020	Somayaji R, Nichols DP, Bell S.	Fibrosis quística: diez enfoques terapéuticos prometedores en la era actual de la atención.	expert opinion sobre medicamentos en investigacion	Q1	X		
38	2013	Kuek S, McCullagh A, Paul E, Armstrong D..	Resultados en el mundo real de la terapia moduladora de CFTR en adultos y niños australianos.	farmacologia y terapeutica pulmonar	Q2	X		

Fuente: elaboración propia

Anexo 2: Figura 1: Metodología.



Fuente: elaboración propia empleando software PRISMA.

https://estech.shinyapps.io/prisma_flowdiagram/

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Carlos Alejandro Tapia Cárdenas portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106327547**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación **“Moduladores CFTR como terapia de primera línea para el manejo de fibrosis quística”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 17 de Julio del 2024

F: 

Carlos Alejandro Tapia Cárdenas
C.I. **0106327547**