



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA**

REVISION SISTEMÁTICA

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MEDICO**

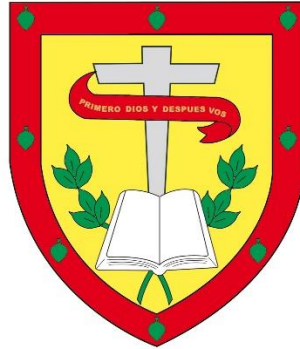
AUTOR: LUIS DAVID GARCÍA GUAMÁN

DIRECTOR: DR. PEDRO FERNANDO FAICÁN ROCANO, MGS

AZOGUES - 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

ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA
FIBROSIS QUÍSTICA.

REVISIÓN SISTEMÁTICA

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO

AUTOR: LUIS DAVID GARCÍA GUAMÁN

DIRECTOR: DR. PEDRO FERNANDO FAICÁN ROCANO, MGS

AZOGUES - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Luis David García Guaman portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0302407002. Declaro ser el autor de la obra: "Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la Fibrosis Quística. Revisión sistemática", 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.

Azogues, 15 de enero de 2024


F:

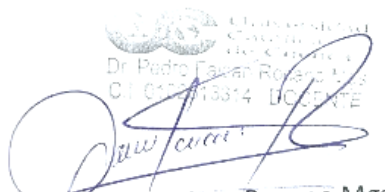
Luis David García Guaman

C.I. 0302407002

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR / DIRECTOR

Certifico que el presente trabajo denominado: **“Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la Fibrosis Quística. Revisión sistemática”**, realizado por Luis David Garcia Guamán con documento de identidad: 030240700-2 previo a la obtención del título de medico/a, 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; por lo que se encuentra apto para su presentación y defensa ante el respectivo tribunal.

Azogues, enero de 2024



Dr. Pedro Fernando Faicán Rocano Mgs.

TUTOR/DIRECTOR

0102513314

DEDICATORIA

Dedico este trabajo, en primer lugar, a Dios, por ser mi guía y permitirme alcanzar este objetivo.

A mis padres por su sacrificio, cuyo amor y orientación han sido mi faro en la vida. Su apoyo incondicional y su fe en mí han sido la fuerza motriz detrás de cada logro que he alcanzado.

A toda mi familia mis tíos, tías, primos, primas y en especial a mi tío Rolando, aunque la vida no me permitió que sea participe de este logro, su incondicional apoyo y animo prevalecerá siempre en mi mente y corazón.

AGRADECIMIENTO

Quiero expresar mi gratitud a Dios por la sabiduría, el entendimiento y la fortaleza que me ha dado durante mi carrera, lo que me ha permitido culminarla con éxito.

A mis padres, les agradezco su apoyo constante y los sacrificios que han hecho a lo largo de los años para permitirme alcanzar este objetivo. Siempre estaré agradecido y orgulloso de su dedicación para asegurarse de que nunca nos falte nada. Gracias por ser mi inspiración y mi razón para no rendirme, y por esforzarme en ser mejor cada día, buscando no solo el éxito académico, sino también fortalecer los valores y principios que me han inculcado desde pequeño para ser un profesional empático que valore la vida.

A mi abuelita y mi hermano gracias por todo el apoyo, por todas las oraciones, por ser uno de los pilares fundamentales en mi vida por no permitirme decaer y siempre tener palabras de aliento en los momentos más complicados, agradezco tenerles en mi vida y que sean partícipes de cada objetivo que me propongo.

Gracias a toda mi familia mis tíos, tías, primos, primas por ser un apoyo en todo sentido a lo largo de la carrera, por tener siempre palabras de aliento en los momentos difíciles, en especial agradezco a las personas que partieron y estuvieron constantemente implicadas en mi formación tanto personal como académica.

A mi enamorada, estuviste a lo largo de este proceso siempre dándome tu incondicional apoyo y amor, tu presencia en mi vida ha sido una fuente constante de inspiración. (S)

Agradezco a mi tutor Dr. Pedro Faican por haberme brindado su tiempo, conocimiento y paciencia para la culminación de este trabajo de titulación.

Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la Fibrosis Quística.

Revisión sistemática

Luis David Garcia Guamán¹, Pedro Fernando Faicán Rocano²

¹Universidad Católica de Cuenca, ldgarcia02@est.ucacue.edu.ec

Resumen

Introducción: La fibrosis quística es un trastorno multisistémico caracterizado por la mutación del gen CFTR y se encuentra cada vez más reconocida en todo el mundo, no sólo en América del Norte, Europa y Australia, sino también en el sur y el este de Asia, África y América Latina, aunque la prevalencia conocida en estas regiones es menor por lo cual tiene un impacto sobre todo en recién nacidos por lo cual se ha estandarizado el cribado neonatal siendo el punto de partida para el consecuente diagnóstico de esta enfermedad con lo cual se puede optar por un tratamiento óptimo. **Objetivos:** Analizar las estrategias de diagnóstico y tratamiento actual de la fibrosis quística mediante una revisión sistemática. **Métodos:** La revisión sistemática es de carácter descriptivo, analítico y cualitativo, la misma que se llevara a cabo mediante el análisis de diferentes estudios científicos sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis quística. Para la búsqueda se utilizó las palabras clave DeCs y MeSH, y las conexiones tipo Booleano AND y OR. **Resultados:** En el diagnóstico se mantiene como gold standard la prueba de cloruro en sudor y el cribado neonatal en relación al tratamiento varios estudios demuestran la eficacia de los moduladores CFTR y las terapias biológicas, aunque todavía se espera los resultados de estudios a largo plazo.

Palabras clave: fibrosis quística, regulador de conductancia de transmembrana de fibrosis quística, tamizaje neonatal

Update on the Diagnosis and Treatment of Cystic Fibrosis.

A Systematic Review

Abstract

Introduction: Cystic fibrosis is a multisystem disorder characterized by mutation of the CFTR gene and is increasingly recognized worldwide, not only in North America, Europe, and Australia but also in South and East Asia, Africa, and Latin America, although the known prevalence in these regions is lower, it has an impact, especially in newborns for whom neonatal screening has been standardized being the starting point for the consequent diagnosis of this disease with which can opt for optimal treatment.

Objective: To analyze current diagnostic and treatment strategies for cystic fibrosis through a systematic review. **Methods:** The systematic review is descriptive, analytical, and qualitative, conducted by analyzing various scientific studies on the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. Keyword searches were performed using DeCs, MeSH, and the Boolean connections AND and OR. **Results:** In the diagnosis, the chloride sweat test and neonatal screening remain the gold standard. Regarding treatment, several studies show the efficacy of CFTR modulators and biological therapies, although the results of long-term studies are still awaited.

Keywords: Cystic fibrosis, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, neonatal screening

ÍNDICE

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR / DIRECTOR.....	II
DEDICATORIA.....	III
AGRADECIMIENTO.....	IV
Resumen.....	V
Índice.....	VII
Introducción.....	1
Planteamiento del problema.....	4
Justificación.....	5
Objetivos.....	5
Marco Teórico.....	6
Metodología.....	17
Resultados.....	19
Discusión.....	37
Conclusión.....	46
Referencias.....	47
GLOSARIO.....	52
ANEXOS.....	53

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una patología que se produce por la alteración del gen CFTR originando defectos en la proteína reguladora transmembrana. Esta afección que antes era mortal en la niñez, se ha convertido en una enfermedad crónica, mejorando el bienestar, alargando la expectativa de vida y disminuyendo la mortalidad infantil. (1)

Estos resultados se han conseguido gracias a medidas preventivas que se han aplicado durante años, como el control del plan de vacunación en bebés y niños, eludir los contaminantes del ambiente, que son factores clave para reducir la frecuencia de esta enfermedad o como apoyo en los tratamientos de los pacientes. (2,3)

Se debe conocer los distintos métodos diagnósticos que se han añadido en varios países desarrollados como el tamizaje neonatal mediante la aplicación de la prueba TIR, el examen de cloruro en el sudor, diagnóstico molecular, mediciones de diferencia de potencial nasal, que facilitan no solo hacer el diagnóstico en genes frecuentes como el F508del, sino también identificar genes poco comunes para una correcta selección en el tratamiento. (4,5)

La combinación de los tratamientos como terapias de higiene de las vías respiratorias, broncodilatadores, terapia antiinflamatoria y en los casos más graves el trasplante de pulmón ha logrado crear un referente en el bienestar de los pacientes. No obstante, el avance de nuevas terapias como moduladores CFTR y terapias biológicas han conseguido dar un gran salto en cuanto a la supervivencia de los pacientes, alcanzando una expectativa de vida de aproximadamente 30-50 años. (6,7)

La FQ es un trastorno genético autosómico recesivo (los progenitores de un niño enfermo son portadores sanos) que altera a las glándulas exocrinas. La alteración de este gen no solo incide en el sistema respiratorio, aunque este sea el más perjudicado, también

se expresa en otros órganos como: hígado, páncreas, intestino y las glándulas sudoríparas. La FQ obstaculiza las vías respiratorias, provocando un moco denso y pegajoso que ocasiona infecciones en el tracto respiratorio, además de dificultad en la entrada y salida de aire, ingestas, insuficiencia pancreática, fatiga por el calor y pérdida de sal.(8,9)

Los síntomas más comunes son: infecciones respiratorias frecuentes, obstrucción intestinal por meconio, inflamación de los senos nasales, pólipos nasales, deficiencia pancreática, retraso en el desarrollo y bajo peso, deposiciones abundantes y fétidas, exceso de grasa en las heces, prolapsos rectales, infertilidad, entre otros. A medida que la enfermedad progresa, se presentan nuevos síntomas como: dificultad para respirar, taquipnea, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aumento de la expectoración, malestar general, falta de apetito, pérdida de peso que necesitan tratamiento urgente para prevenir complicaciones crónicas derivadas de la enfermedad.(9,10)

De esta manera, la FQ es una enfermedad degenerativa que supone un riesgo permanente para la vida. Convirtiéndose en un asunto de salud a escala mundial que afecta a unas 70.000 personas. En países como EEUU, España, Canadá es vista como de fácil diagnóstico lo que implica un tratamiento precoz, por lo que la supervivencia puede llegar a 50 años o más en contraste con Latinoamérica que es infradiagnosticada y la supervivencia suele ser inferior a 15 años, lo que lleva a resaltar la eficacia y el interés en nuevas investigaciones por parte de los sistemas sanitarios de dichos países avanzados.(1,7)

De acuerdo con Córdova y Cevallos: En Ecuador esta afección durante varios años ha sido infradiagnosticada y las investigaciones han sido limitadas, la frecuencia de FQ se ha reportado que es de 1:1252 recién nacidos vivos y la supervivencia es de 9,5 años no

obstante estos datos pueden ser mayores debido a los costos ya que más del 95% de los casos deben ser cubiertos por el estado.(1)

En relación a esto la Unidad de Medicina Traslacional de la Universidad Central del Ecuador (UCE) se ha enfocado en el desarrollo del proyecto DIAFIQ cuyo objetivo es el diagnóstico temprano y seguimiento de pacientes clínicamente sospechosos de fibrosis quística consiguiendo diagnosticar 240 pacientes pediátricos la mayoría en edades entre 2 – 6 años en el periodo 2015-2018, por esta razón se ha sugerido al Ministerios de Salud Publica la inclusión del examen TIR al programa nacional de tamizaje neonatal mismo que fue rechazado por temas presupuestarios, siendo un obstáculo importante para la detección y la aplicación de un tratamiento multidisciplinario precoz afectando la expectativa de supervivencia de las personas que padecen esta enfermedad.(11)

En relación a estos datos en latinoamerica y de forma específica en Ecuador la FQ durante años ha sido infradiagnosticada y atendida de forma tardía además las investigaciones relacionadas con el impacto de esta patología han sido limitadas por lo que el presente estudio se enfoca en la actualización de métodos diagnósticos y terapéuticos mediante la sistematización de varios artículos científicos con el propósito de establecer un referente para impulsar la investigación a estudiantes y profesionales de la salud referente a este tema..

Planteamiento del problema

La fibrosis quística es un trastorno multisistémico causado por mutaciones del gen CFTR que afecta aproximadamente 1:3200 estadounidenses blancos, 1:10.000 hispanoamericanos, 1:10.500 nativos americanos, 1:15.000 afroamericanos y 1:30.000 asiático americanos, en Ecuador la incidencia en recién nacidos se estima en 1:1252, afecta al tracto respiratorio superior e inferior, páncreas, tracto gastrointestinal y el aparato reproductor masculino, el entendimiento de esta enfermedad ha tenido múltiples avances a lo largo de los años, el diagnóstico se basa en la interpretación de síntomas y hallazgos de anomalías genéticas y/o funcionales del gen CFTR además del cribado de recién nacido que se realiza de forma rutinaria en centros de primer nivel, permitiendo la detección temprana de esta enfermedad puede conducir a una intervención más temprana y mejores resultados porque los individuos afectados son diagnosticados, remitidos y tratados en una etapa más temprana de su vida. A lo largo de los años se ha incrementado las múltiples alternativas relacionadas con el tratamiento, tanto el uso de moduladores CFTR, terapias biológicas, terapias antiinflamatorias, broncodilatadores, antibioticoterapia y fisioterapia.

El presente estudio parte de bases de datos actualizados “Springer Link, JAMA, Scopus, Wolter & Kluwer, PubMed, Science Direct, Scielo, Archieve of Disease in Childhood, Journal of Cystic Fibrosis, Frontiers, European Respiratory Journal, Sage Journal, MDPI, Nature Communications, Authorea, Research Gate, Taylor & Francis, y páginas institucionales con guías de práctica clínica” con el propósito de sistematizar la información más pertinente para la práctica clínica, el objetivo es recabar información actualizada en el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis quística con el fin de promocionar medidas terapéuticas actualizadas.

Justificación

La fibrosis quística, un trastorno que afecta a múltiples órganos, es una enfermedad crónica y progresiva que a menudo se diagnostica de manera insuficiente en América Latina. En Ecuador, la información disponible es limitada y la esperanza de vida es de aproximadamente 9,5 años. Este estudio se lleva a cabo con el propósito de recopilar lo último en actualización referente al diagnóstico y tratamiento basada en estudios científicos que demuestren un cambio en el manejo de esta enfermedad y permita a la población más afectada (niños/as) establecer parámetros estandarizados para un diagnóstico oportuno, beneficiando a este grupo poblacional con la instauración de un manejo terapéutico eficaz. Esto permite el desarrollo del ser humano en diferentes planos sea cognitivo, afectivo, moral, ético, neurofisiológico permitiendo una evolución acorde a los parámetros fisiológicos óptimos. El desarrollo de este trabajo sistemático entra a formar parte de uno de los requisitos requeridos para la obtención del título de médico de la República. Al ser una revisión sistemática se considera viable pues se accede directamente a la información disponible en un tiempo prudente aproximadamente seis meses cuyo material entrará apto para la publicación en revistas, como capítulo de libros, etc. Su objetivo es actualizar a los profesionales y equipos de salud especialmente a los estudiantes de medicina.

Objetivos

GENERAL

Analizar la actualización en el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis quística mediante una revisión sistemática.

ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia de FQ de acuerdo a condiciones sociodemográficas.

- Describir los diferentes métodos de diagnóstico de la FQ
- Revisar los diferentes tratamientos disponibles para la fibrosis quística

Marco Teórico

La fibrosis quística es una enfermedad monogénica y multisistémica, transmitida de forma autosómica recesiva. Esta condición afecta el funcionamiento normal de las glándulas de secreción exocrina debido a mutaciones patogénicas en el gen CFTR esto se genera por una alteración en el gen del cromosoma 7. Esta enfermedad se manifiesta principalmente en los pulmones, páncreas, hígado y el sistema reproductivo.(1,16)

Fisiopatología

La fibrosis quística es causada por mutaciones que resultan en el defecto de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana, la misma regula el transporte de cloruro a través de las células epiteliales de los pulmones (siendo la principal afectación y causante de la mortalidad), páncreas, intestinos, glándulas sudoríparas y el sistema reproductivo. Se produce el defecto en el gen del cromosoma 7, existen más de 2000 variantes del gen que pueden ser causales de la enfermedad, la más común es la variante “F508del” estando presente en el 90% de los pacientes, la siguiente mutación más frecuente es la G551D comprende el 4,2%.(1,17)

Las variantes se han clasificado en 6 clases siendo las clases I – III las más graves ANEXO1.(17)

Signos y síntomas

Los lactantes menores de un año suelen presentar síntomas respiratorios como tos seca, bronquitis o bronquiolitis, íleo de meconio, entre otros, en el 75% de los casos. A medida que crecen, los niños preescolares y escolares experimentan infecciones respiratorias

recurrentes con tos productiva y esputo purulento, acompañados de fatiga, pérdida de apetito, pérdida de peso, desnutrición, etc. Estos síntomas pueden llevar a neumonías repetitivas, bronquitis crónica, bronquiectasias e insuficiencia respiratoria.(1,5,18)

En los adultos, los síntomas pueden ser atípicos. Los problemas respiratorios se manifiestan como tos persistente con esputo y alteraciones en las pruebas de función pulmonar que indican un patrón obstructivo. También pueden presentar enfermedad sinusal, que se caracteriza por congestión nasal crónica, dolores de cabeza, goteo retronasal y alteraciones del sueño. Además, pueden desarrollar enfermedad pancreática con sus respectivos síntomas, enfermedad hepatobiliar debido a cambios en la consistencia de la bilis y trastornos musculoesqueléticos que se asocian a un aumento de fracturas.(1,5,19)

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la correlación entre hallazgos clínicos y la confirmación bioquímica o genética, la prueba de cloruro en el sudor es la base de la confirmación de laboratorio, aunque en otros casos pueden ser complementarias las pruebas para mutaciones específicas, diferencia de potencial nasal (NPD), tripsinógeno inmunorreactivo (IRT), grasa fecal en heces o secreción de enzimas pancreáticas. Para ello se deben cumplir criterios para el diagnóstico de la fibrosis quística, además se debe evidenciar el grado de especificidad de las pruebas. ANEXO 2-3. (5,19,20)

Cloruro en el sudor

Es la prueba principal usado en el diagnóstico de esta enfermedad, esta se realiza mediante la recolección de sudor con iontoforesis de pilocarpina y mediante la determinación química de la concentración de cloruro. La interpretación de la prueba es fundamental para la correlación clínica. ANEXO 4.(5,19,21)

Los pacientes con las siguientes características deben estar sometidas a esta prueba:

- Lactantes que tienen un resultado positivo en las pruebas de detección de FQ en recién nacidos (esta prueba se indica después de las dos semanas de edad, tenga un peso > 2 kg y sea asintomático).(19,22)
- Lactantes que presentan síntomas que sugieren la presencia de FQ.
- Niños mayores y adultos que presentan síntomas que sugieren FQ.(19,20)
- Hermanos de un paciente con FQ confirmada, siempre y cuando no se pueda establecer el diagnóstico mediante pruebas genéticas.(19,20)

Cribado del recién nacido

La detección de fibrosis quística en recién nacidos se realiza de manera rutinaria y se basa en una combinación de marcadores bioquímicos y pruebas genéticas. Se utilizan dos pruebas en serie: si un bebé tiene resultados anormales en la primera prueba, se realiza un segundo análisis. Las pruebas utilizadas son el análisis del tripsinógeno inmunorreactivo (TIR) en suero y el análisis del ácido desoxirribonucleico (ADN) para detectar mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR). En muchos protocolos, el TIR se utiliza como prueba de detección inicial, seguida de una segunda prueba TIR en una muestra diferente del bebé o una prueba de ADN en la muestra inicial.(5,22)

Diagnóstico Molecular

Los paneles de detección genética son comúnmente utilizados para la detección de recién nacidos con Fibrosis Quística. Estos paneles buscan mutaciones en el gen CFTR. La mayoría de los estados buscan al menos 23 de las mutaciones más comunes, utilizando

un panel desarrollado por el Colegio Americano de Genética Médica (ACMG). Este panel identifica aproximadamente el 90% de las mutaciones que causan FQ en la población general (y el 97% de las mutaciones en familias de ascendencia judía). Sin embargo, este panel puede ser menos sensible para otros grupos étnicos que tienen una diversidad genética y una gama más amplia de mutaciones que causan FQ. En un estudio, sólo detectó el 68,5% de las mutaciones que causan FQ en una población hispana. Por lo tanto, varios programas estatales de detección han ampliado o modificado el panel ACMG para adaptarlo a poblaciones multiétnicas.(5,19–21)

- Secuenciación de genes: la secuenciación CFTR debe realizarse en individuos con incertidumbre en el diagnóstico, incluido:
 - Pacientes con resultados intermedios de cloruro en el sudor.(5,20,21)
 - Pacientes con FQ confirmada o sospechada, si aún no se conoce el genotipo. En estos pacientes, la secuenciación del gen confirma el diagnóstico y el conocimiento de la mutación CFTR específica también tiene implicaciones importantes para el tratamiento y el pronóstico.(19,21)
 - Pacientes con resultados normales de cloruro en el sudor si existe una fuerte sospecha clínica de FQ.

Pruebas moleculares adicionales: Si la sospecha clínica de FQ sigue siendo fuerte a pesar de la ausencia de dos mutaciones, se deben emplear métodos de detección de mutaciones en el gen CFTR más extensos. Estas pruebas incluyen la evaluación de eliminaciones o duplicaciones a través de la amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple (MLPA).(22–24)

Pruebas para pacientes con resultados no concluyentes

Mediciones de diferencia de potencial nasal

Las mediciones de la Diferencia de Potencial Nasal (NPD) se realizan colocando electrodos en la cavidad nasal y midiendo el voltaje en estado basal. Luego, se realiza una perfusión nasal con amilorida para bloquear el transporte de sodio, que es el componente principal de la NPD. Posteriormente, se realiza una perfusión nasal con una solución sin cloruro que contiene un agonista de AMPc, como el isoproterenol, para estimular el transporte de cloruro dependiente de CFTR. Los pacientes con alteración en el CFTR presentan una alta diferencia de potencial en estado basal, una disminución mayor que los controles después de la amilorida y una respuesta mínima a una perfusión baja de cloruro-isoproterenol.(20,24,25)

Medición de elastasa fecal

La función exocrina del páncreas puede evaluarse de manera indirecta a través de la medición de la elastasa fecal. Este método es práctico desde el punto de vista clínico, pero su precisión es limitada. Los niveles bajos de elastasa fecal pueden indicar insuficiencia pancreática y respaldar el diagnóstico de Fibrosis Quística. Sin embargo, los niveles normales de elastasa fecal no descartan el diagnóstico, ya que una proporción significativa de personas con Fibrosis Quística tiene una función pancreática suficiente.(21,23,26)

La función exocrina del páncreas también puede medirse de manera directa recolectando líquido duodenal después de la estimulación con secretina y colecistoquinina. Los niveles reducidos de enzimas pancreáticas respaldan el diagnóstico de Fibrosis Quística. Sin embargo, esta técnica es laboriosa, técnicamente exigente, costosa e incómoda para el paciente, por lo que rara vez es utilizada.(5,19,27)

Tratamiento

A lo largo de los años se han complementado varias terapéuticas teniendo avances importantes para una supervivencia mayor de los pacientes que sufren esta enfermedad.(14)

MODULADORES CFTR

Los moduladores del Regulador de Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR) representan una nueva categoría de medicamentos que mejoran la producción, el procesamiento intracelular y/o la función de la proteína CFTR defectuosa. Se recomienda que todos los pacientes con Fibrosis Quística se sometan a un genotipado de CFTR para determinar si tienen una mutación que los haga aptos para la terapia moduladora de CFTR, que incluye F508del y muchas otras mutaciones. (Anexo 4).(28,29)

TERAPIA DE LIMPIEZA DE LAS VIAS RESPIRATORIAS

La elevada viscosidad del esputo se debe a su deshidratación relativa y a la interacción de varias macromoléculas, incluyendo las glicoproteínas del moco, el ácido desoxirribonucleico (ADN) desnaturalizado y polímeros proteicos como los filamentos de actina. La limpieza de las vías respiratorias puede ser promovida mediante una combinación de medicamentos inhalados para limpiar la mucosidad espesa (dornasa alfa [DNasa], solución salina hipertónica y/o manitol) y medios físicos para desalojar y ayudar al paciente a expectorar las secreciones (maniobras de respiración/tos, dispositivos de presión espiratoria positiva oscilante [PEP], chalecos de percusión), generalmente administrados en dos o más sesiones diarias.(17,30)

Agentes de limpieza de las vías respiratorias inhalados: La DNasa inhalada y la solución salina hipertónica han sido sugeridas para la mayoría de los pacientes con

Fibrosis Quística con el fin de fomentar la limpieza de las vías respiratorias, tal como se describe en las directrices de la Fundación de Fibrosis Quística (CFF).(17,30)

Fisioterapia torácica: Se ha recomendado debido al reconocimiento de que las secreciones purulentas retenidas son una causa importante de obstrucción del flujo de aire y daño a las vías respiratorias en la Fibrosis Quística. Se pueden utilizar diversas técnicas para la fisioterapia torácica y no hay evidencia de que difieran en eficacia. Los métodos que se pueden realizar sin la ayuda de otra persona han reemplazado en gran medida la técnica tradicional en niños mayores y adultos. Estas alternativas incluyen una variedad de técnicas de respiración y tos, como “drenaje autógeno”, “ciclo activo de respiración” y “resoplido”. Un ensayo aleatorio con 36 participantes de 12 a 18 años comparó el drenaje autógeno con el drenaje postural y la percusión y no informó diferencias en los resultados de las pruebas de función pulmonar, pero los participantes prefirieron fuertemente la modalidad de drenaje autógeno.(17,25,30)

PREVENCION DE LA INFECCION

Vacunas: Las inmunizaciones se deben administrar de acuerdo al esquema nacional, las vacunas prioritarias son: (20)

Vacuna contra la influenza estacional: Se aconseja la vacunación anual contra la gripe para todos los pacientes con Fibrosis Quística mayores de seis meses de edad, utilizando una vacuna inactivada que se administra mediante inyección. Para aquellas personas que tienen contraindicaciones para la vacuna contra la gripe, se considera, en cada caso, la quimioprofilaxis previa a la exposición con oseltamivir.(20)

Vacuna Neumocócica: Se aconseja que todos los pacientes con Fibrosis Quística se vacunen contra la enfermedad neumocócica. Esto incluye la serie estándar de vacunas neumocócicas conjugadas, ya sea la vacuna neumocócica conjugada de 15 valencias

(PCV15) o la vacuna neumocócica conjugada de 20 valencias (PCV20), que se administran idealmente en los primeros 15 meses de vida.(30,31)

Vacuna contra la enfermedad del coronavirus: De acuerdo a indicaciones de cada servicio de salud pública se debe vacunar tan pronto como sea posible.(30)

Profilaxis del virus respiratorio sincitial (VRS)

Nirvesimab: Se aconseja la inmunoprofilaxis con nirsevimab durante la primera temporada de RSV para todos los bebés con Fibrosis Quística, al igual que otros bebés. Para aquellos con enfermedad pulmonar grave o retraso en el crecimiento, también se aconseja la inmunoprofilaxis durante la segunda temporada de RSV.(31)

Palivizumab: Su uso está indicado cuando no se tenga acceso a nirsevimab. EL palivizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el Virus Sincitial Respiratorio (VRS), puede utilizarse para ayudar a prevenir una infección grave por VRS en niños pequeños con alto riesgo. Sin embargo, los resultados sobre la eficacia del palivizumab en niños pequeños con Fibrosis Quística han sido contradictorios, según una revisión sistemática y dos estudios clínicos posteriores.(31)

Medidas de control de infecciones: Hay pruebas sólidas de que diversos patógenos respiratorios pueden transmitirse entre personas con fibrosis quística, tanto dentro como fuera del entorno de atención médica. Esto incluye medidas de bioseguridad por parte de los pacientes como de sus contactos domésticos.(31,32)

BRONCODILATADORES

La obstrucción del flujo de aire es una característica clave de la enfermedad pulmonar, causada por varios mecanismos, incluyendo el bloqueo por secreciones purulentas, el engrosamiento de la pared bronquial debido a la inflamación y la destrucción de las vías

respiratorias. La gran mayoría de pacientes muestran signos de hiperreactividad bronquial, evidenciada por una mejora aguda en el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV1) después de la administración de agonistas betaadrenérgicos, medicamentos anticolinérgicos y/o teofilina.(31,33)

Agonistas de los receptores adrenérgicos beta-2 inhalados: Se sugiere su uso en las siguientes situaciones: (31)

- Las directrices de la Fibrosis Quística sugieren el uso de medicación broncodilatadora de acción rápida justo antes de la fisioterapia torácica y el ejercicio para facilitar la eliminación de las secreciones de las vías respiratorias.(31,33)
- Antes de la inhalación de solución salina hipertónica nebulizada, manitol o antibióticos, se recomienda para aquellos pacientes que desarrollan constricción bronquial inespecífica debido a estos medicamentos. Esto se hace para minimizar los síntomas y potencialmente mejorar la penetración y distribución de los medicamentos dentro de las vías respiratorias.(31,33)
- Como medicamento de alivio para pacientes que muestran evidencia de hiperreactividad de las vías respiratorias, ya sea por una mejora en la función pulmonar (como un aumento en el FEV1) o porque el paciente reporta una mejora sintomática con el uso agudo. La evidencia de la eficacia del tratamiento con agonistas beta en este contexto se basa en estudios observacionales y en varios ensayos controlados aleatorios y no aleatorios de pequeña escala.(31,33)

Agentes sin beneficios claros: El agente anticolinérgico bromuro de ipratropio puede provocar broncodilatación tras su administración. Sin embargo, un metanálisis que incluyó tres ensayos clínicos de tiotropio, un agente anticolinérgico de acción prolongada, no mostró una mejora estadísticamente significativa en las pruebas de función pulmonar durante 12 semanas de tratamiento.(31,33)

La teofilina se prescribe con poca frecuencia en la Fibrosis Quística debido a la falta de eficacia comprobada, así como a su estrecho índice terapéutico y tendencia a causar síntomas gastrointestinales adversos, taquicardia y, en raras ocasiones, convulsiones.(31,33)

TERAPIA ANTIINFLAMATORIA

Azitromicina: Recomendamos el tratamiento crónico con azitromicina para pacientes de seis años o más con infección crónica por *P. aeruginosa*, siguiendo las directrices de la Fundación de Fibrosis Quística (CFF) publicadas en 2013. Según un estudio publicado se sugiere iniciar azitromicina en el momento de un primer cultivo positivo para *P. aeruginosa* en niños de tan solo seis meses y continuar durante al menos 18 meses. Para los pacientes que no están infectados con *P. aeruginosa*, está contraindicado la azitromicina de manera rutinaria. Sin embargo, podemos considerar su uso en aquellos que experimentan exacerbaciones pulmonares frecuentes a pesar de la utilización de todas las demás terapias recomendadas.(12,32,34)

Por lo general, se prescribe azitromicina tres veces a la semana. La dosis indicada es de aproximadamente 10 mg/kg (con un límite máximo de 500 mg por dosis) para los niños y de 500 mg para los adultos. Sin embargo, un estudio realizado en adultos demostró que una dosis de 250 mg al día es igualmente efectiva.(12,33,34)

Ibuprofeno: El ibuprofeno oral se utiliza de manera limitada como un agente para disminuir la inflamación en las vías respiratorias. La CFF propone el uso de dosis elevadas de ibuprofeno (por ejemplo, 25 a 30 mg/kg) en niños de 6 a 17 años que presentan una función pulmonar adecuada (FEV₁ >60 por ciento previsto). Esta sugerencia está respaldada por una revisión Cochrane. Está contraindicado en pacientes con alteraciones en la función pulmonar o en mayores de 18 años, debido a la falta de evidencia que demuestre un beneficio en estos grupos de edad. Si se prescriben dosis altas de ibuprofeno, se deben realizar estudios farmacocinéticos de manera periódica para asegurar la dosis correcta que mantenga una concentración sérica de 50 a 100 mg/ml. Además, debe haber una monitorización constante para detectar la aparición de efectos adversos.(13,17,33)

Glucocorticoides inhalados: Son adecuados para pacientes con FQ que presentan signos y síntomas claros de asma, incluyendo a aquellos con síntomas asmáticos en el contexto de ABPA. Sin embargo, no se aconseja su uso de manera habitual en pacientes que no presenten estas condiciones. La razón de esto es que no existen pruebas suficientes que demuestren sus beneficios; mientras que algunos estudios sugieren un beneficio modesto, otros no reportan ningún efecto.(13,17,33)

TRASPLANTE DE PULMON

El trasplante de pulmón es una opción terapéutica esencial y su éxito en esta población es evidente. Cuando la enfermedad pulmonar avanzada es resistente al tratamiento habitual, el trasplante de pulmón se convierte en una necesidad. Sin un trasplante, la mortalidad por enfermedad pulmonar supera el 50% en los próximos dos años. Sin embargo, después del trasplante, la supervivencia a cinco años es superior al 80%. Las complicaciones no infecciosas post-trasplante incluyen problemas endocrinos,

gastrointestinales y oncológicos. Los pacientes con FQ son especialmente propensos a desarrollar deficiencia de insulina al inicio del estudio, y después del trasplante, debido al uso de corticosteroides y terapias inmunosupresoras, la prevalencia de diabetes mellitus aumenta. Además, también predisponen a la pérdida ósea acelerada, fracturas patológicas y osteonecrosis. (15,33)

Metodología

Este estudio se realizó con un enfoque descriptivo, analítico y cualitativo, el cual se desarrollará mediante el análisis de diversos estudios científicos sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis quística, para cumplir esto se aplicó el sistema PRISMA.

Este estudio se realizó bajo la siguiente pregunta: ¿Cuáles son los métodos diagnósticos y terapéuticos más eficaces y recientes en la fibrosis quística?

Para la obtención de la información se emplearon estas fuentes de datos: “Elsevier, JAMA, MDPI, Sage Journal, PubMed, Therapeutic Guidelines, Nature Communications, Authorea, Science Direct, Taylor & Francis, Wolters Kluwer, European Respiratory Journal, Frontiers, Journal of Cystic Fibrosis, Archieves of Disease in childhood y la página institucional del MSP” desde 2019 hasta la actualidad. Para la búsqueda se utilizó las palabras clave relacionadas con los objetivos deseados, según los procesos DeCs y MeSH, utilizando las conexiones tipo Booleano AND y OR. Como se describe en la tabla 1.

Los criterios de inclusión, se escogieron los estudios empíricos no experimentales, originales de investigación y casos o ensayos clínicos, vinculados con los métodos diagnósticos y medidas terapéuticas sobre la fibrosis quística. Se eliminaron los artículos que no tenían información veraz y provenían de fuentes poco confiables, así como las publicaciones que no se podían acceder o eran redundantes.

Tabla 1: Estrategias de búsqueda utilizadas en las bases de datos

Base de Datos	Estrategia de búsqueda general	Registros Obtenidos
ELSEVIER	FIBROSIS QUISTICA AND DIAGNOSTICO OR TRATAMIENTO. CYSTIC FIBROSIS OR MUTACION CFTR. FIBROSIS QUISTICA AND DIAGNOSTICO OR CRIBADO NEONATAL. CYSTIC FIBROSIS OR CYSTIC FIBROSIS	20
JAMA		15
MDPI		15
PUB MED		27
SAGE JOURNALS		4
THERAPEUTIC GUIDELINES		5
NATURE COMMUNICATIONS		3
AUTHOREA		5
SCIENCE DIRECT		7
WOLTERS KLUWER		8
TAYLOR & FRANCIS		9
EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL		5
FRONTIERS		5
JOURNAL OF CYSTIC FIBROSIS		8
ARCHIVES OF DISEASE IN CHILDHOOD		9
	Total	145

Para el proceso de análisis y presentación de la información tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión ya descritos se procedió a realizar estrategias de filtrado de los artículos encontrados en relación al tema.

En la etapa inicial, se llevó a cabo un primer filtrado de toda la información recopilada de las bases de datos. En base al título y resumen de cada artículo, se descartaron aquellos que no estaban directamente relacionados con los métodos de diagnóstico y tratamientos para la fibrosis quística. Como resultado, se obtuvo un total inicial de 44 documentos relevantes, tal como se muestra en la tabla:

Tabla 2: Extracción de datos

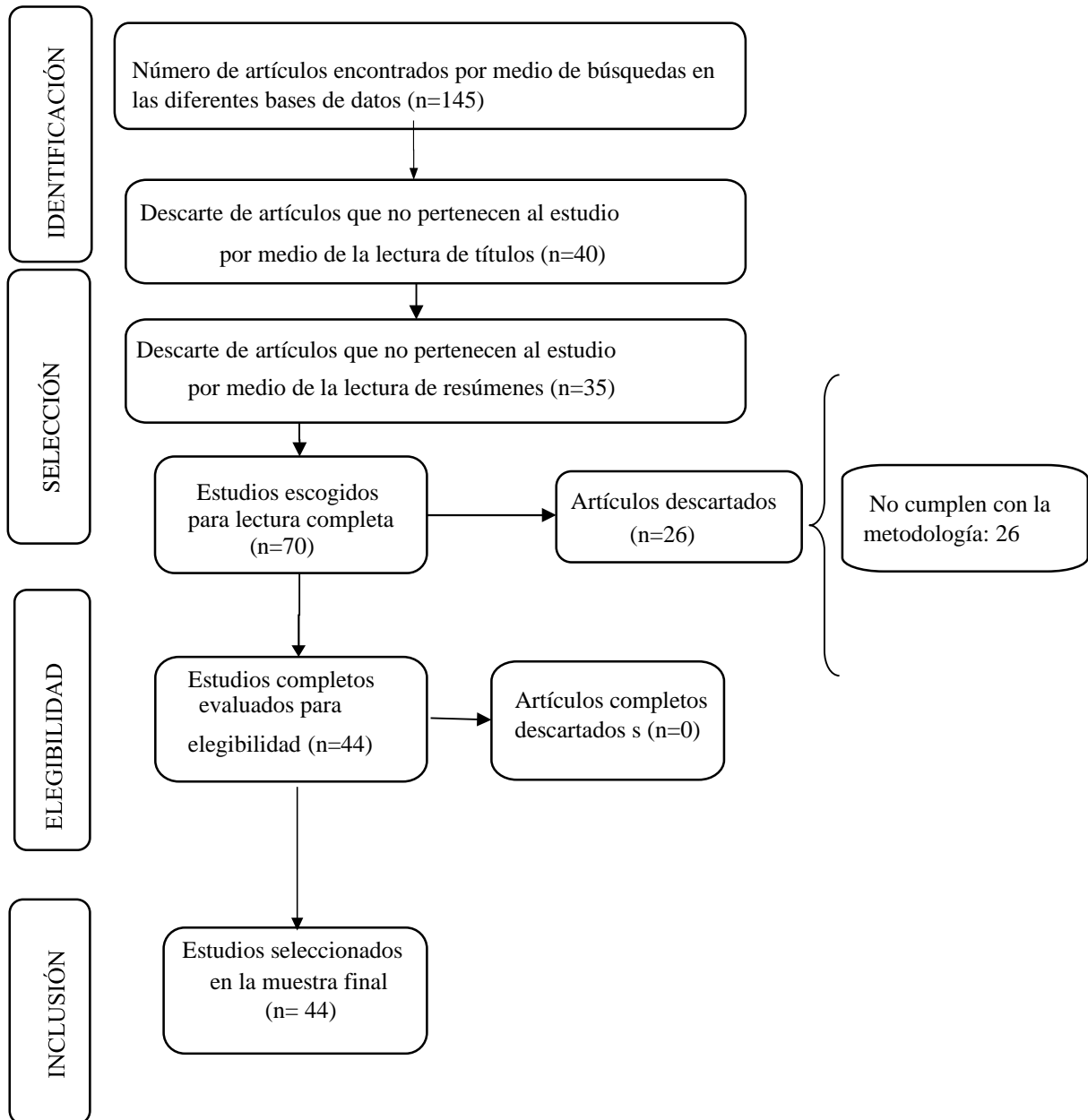
#	Base de datos	Numero	Idioma	Tipo de documento
1	ELSEVIER	1	Inglés:1	Artículo:1
2	JAMA	2	Inglés: 2	Artículo:2

3	MDPI	5	Inglés: 4 Español: 1	Artículo:5
5	SAGE JOURNALS	1	Inglés: 1	Artículo:1
6	PUB MED	12	Inglés: 11 Español: 1	Artículo:12
7	THERAPEUTIC GUIDELINES	1	Inglés: 1	Artículo:1
8	NATURE COMMUNICATIONS	1	Inglés: 1	Artículo:1
9	AUTHOREA	1	Inglés:1	Artículo: 1
10	SCIENCE DIRECT	3	Inglés:2 Español:1	Artículo: 3
11	WOLTERS KLUWER	4	Inglés:4	Artículo:4
12	EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL	2	Inglés: 2	Artículo:2
13	FRONTIERS	1	Inglés: 1	Artículo: 1
14	JOURNAL OF CYSTIC FIBROSIS	2	Inglés: 2	Artículos: 2
15	TAYLOR & FRANCIS	8	Inglés:8	Artículos: 8
16	ARCHIVES OF DISEASE IN CHILDHOOD	1	Inglés: 1	Artículos:1
				Total: 44

Resultados

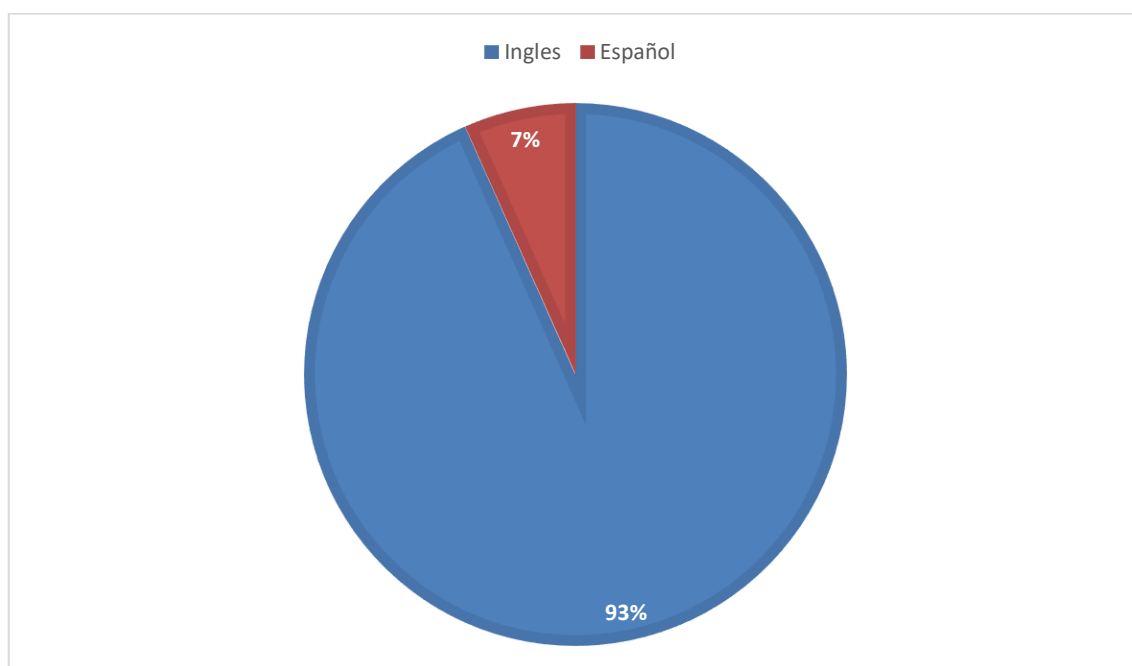
Para la revisión, se seleccionaron 44 artículos originales completos publicados desde 2019 hasta la actualidad tras aplicar los criterios de selección. No hubo dificultades en la traducción de estos documentos del idioma original al español. Se descartaron 26 elementos que no seguían la metodología adecuada para el tema propuesto. Además, 20 no fueron tomados en cuenta debido a su calidad, de acuerdo con los criterios de inclusión. Para el análisis de la información, se empleó una matriz que facilitó la validación de cada documento, como se puede ver en el gráfico.

Gráfico 1: Diagrama de flujo del proceso de selección de las publicaciones



De los 44 artículos seleccionados, se encontró que 3 están en español, lo que representa el 7%, mientras que la mayoría, con 41 artículos están en inglés, representando el 93%, como se muestra en el gráfico.

Gráfico 2: Clasificación de artículos según el idioma



Los artículos seleccionados, que fueron publicados en los últimos 5 años, están clasificados en la siguiente tabla:

Tabla 3: Clasificación de los artículos según el año de publicación

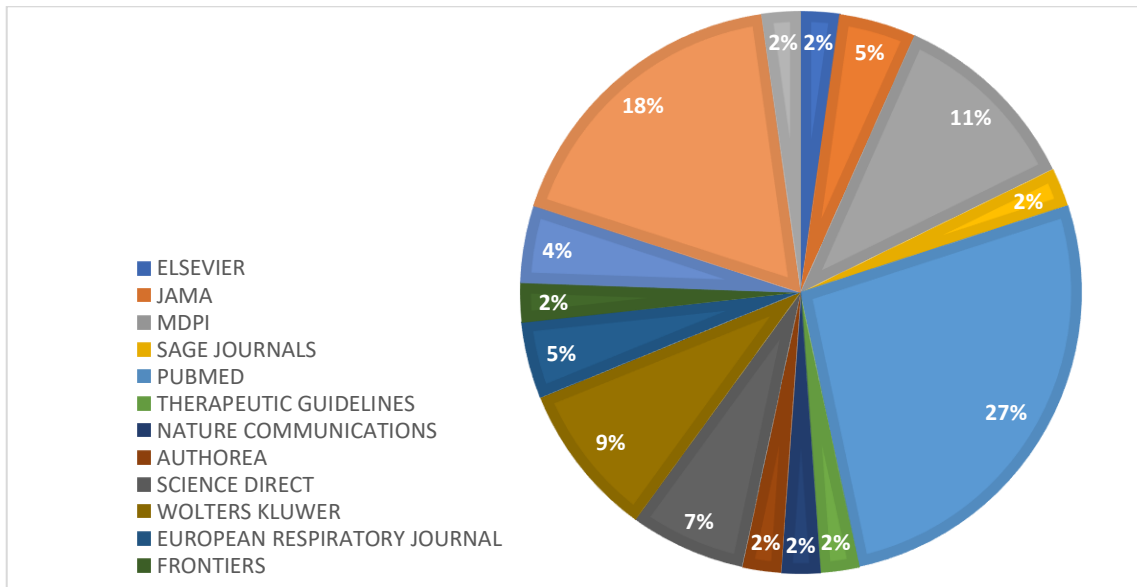
Año de publicación	Número de Artículos	Porcentaje
2019	1	2,27%
2020	2	4,54%
2021	8	18,18%
2022	10	22,72%
2023	22	50%

Los artículos fueron seleccionados en base a criterios de inclusión, que incluyen literatura publicada en los últimos 5 años. La clasificación de estos es la siguiente: se identificó 1 artículo publicado en 2019, representando el 2,27%, seguido de 2 artículos publicados en 2020, que representan el 4,54%. En 2021, se identificaron 8 artículos, representando el 18,18%. En 2022, se identificaron 10 artículos, representando el 22,72%.

Finalmente, en 2023 se identificaron 22 artículos, que representan el 50% del total, siendo este el año con la mayor cantidad de literatura encontrada.

La revisión sistemática se compone de bibliografía extraída de diversas bases de datos, que se presentan en el siguiente gráfico:

Gráfico 3: Clasificación de los artículos según la base de datos



La mayoría de los artículos, 12 en total que representan el 27%, se extrajeron de la base de datos Pubmed. Le siguen 8 artículos de la base de datos Taylor & Francis, que representan el 18%, y 5 artículos de MDPI, que caracterizan el 11%. Se encontraron 4 artículos en la base de datos de Wolters Kluwer, representando el 9%, y 3 artículos en Science Direct, constituyen el 7%. De las bases de datos JAMA, Journal of Cystic Fibrosis y European Respiratory Journal, se obtuvieron 2 artículos de cada una, representando el 5%. Finalmente, de las bases de datos Elsevier, Sage Journal, Therapeutic Guidelines, Nature Communications, Authorea, Frontiers y Archives of Disease in Childhood, se obtuvo 1 artículo de cada una, representando el 2%.

Tabla 2. Caracterización De Los Artículos Con Su Respectiva Base De Datos, Año De Publicación, Autor, Revista e Idioma.

#	Base de datos	Autor	Año	Título	Diseño metodológico	Objetivo del estudio	Resultados
1	ELSEVIER	Fajac, Isabelle; Burgel, Pierre-Régis	2023	Cystic fibrosis	Estudio Cualitativo, descriptivo	¿Describir métodos diagnósticos y terapéuticos en la fibrosis quística?	En Europa, alrededor del 15 al 20 % de los pacientes con FQ no son elegibles para los moduladores de CFTR porque no tienen la variante F508del CFTR. En los EE. UU., la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha concedido además acceso a ETI para 177 variantes raras basándose en datos de estudios in vitro que muestran que ETI activó CFTR en células de tiroides de rata Fischer (FRT) que expresan CFTR mutante.
2	PUBMED	Chíneses Experts Cystic Fibrosis Consensus Committee; Chinese Alliance for Rare Lung Diseases; Chinese Alliance for Rare Diseases, Bronchiectasis-China	2023	Chinese experts consensus statement: diagnosis and treatment of cystic fibrosis (2023)	Estudio Retrospectivo	¿Determinar los métodos diagnósticos y terapéuticos?	Se determinó el estándar de oro la prueba de cloruro en sudor además de la detección CFTR acompañado de la clínica los métodos terapéuticos varían según la edad con hidratación, inhaladores, expectorantes. Se recomiendan pruebas de cloruro en el sudor y análisis del gen CFTR en todos los pacientes con sospecha de FQ (1D). La prueba de cloruro en el sudor es el estándar de oro para el diagnóstico clínico de la FQ (1C). Se recomienda al menos 6 meses de tratamiento con azitromicina para pacientes con FQ con infección crónica por PA (2A). Se recomienda el uso prolongado de DNasa en pacientes con FQ de 6 años o más (1A). Los pacientes con FQ pueden ser evaluados para trasplante de pulmón cuando se cumpla los criterios además de una posible exacerbación aguda que requirió ventilación mecánica con presión positiva (2C).
3	JAMA	Ong, Thida;	2023	Cystic fibrosis: a review	Estudio Retrospectivo	Determinar los avances y beneficios de las terapéuticas	La mediana de supervivencia ha mejorado de 36,3 años (IC del 95 %, 35,1-37,9) en 2006 a 53,1 años (IC del 95 %, 51,6-54,7) en 2021. Cuatro pequeñas terapias moleculares, denominadas moduladores de CFTR, que facilitan la producción y/o función de CFTR han recibido aprobación

		Ramsey, Bonnie W.				para la fibrosis quística	regulatoria. Algunos ejemplos son ivacaftor y elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. Por ejemplo, en pacientes con 1 variante F508del, la combinación de ivacaftor, tezacaftor y elexacaftor mejoró la función pulmonar de -0,2% en el grupo de placebo a 13,6% (diferencia, 13,8%; IC del 95%, 12,1%-15,4%) y disminuyó la tasa estimada anualizada de exacerbaciones pulmonares de 0,98 a 0,37 (cociente de tasas, 0,37; IC del 95 %, 0,25 a 0,55). Otras 177 variantes son elegibles para el tratamiento con la combinación elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor.
4	JAMA	Endres, Tori M.; Konstan, Michael W.	2022	What is cystic fibrosis?	Estudio Retrospectivo	Describir las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas en la fibrosis quística	Los moduladores de CFTR tienen efectos sobre las proteínas CFTR anormales dentro de las células y mejoran el transporte de sal. En los EE. UU, se estima que el 90 % de las personas con FQ tienen mutaciones en el gen CFTR que pueden responder a los moduladores de CFTR. Estos medicamentos mejoran la función pulmonar, el aumento de peso y la calidad de vida; disminuir los episodios de infección; y se espera que mejoren la supervivencia. Entre los niños nacidos con FQ en 2019, se prevé que la mitad vivirá hasta los 48 años o más, un aumento de aproximadamente 10 años desde 2009.
5	THERAPEUTIC GUIDELINES	Bruorton M, Goddard T	2022	Drug treatment of cystic fibrosis	Estudio descriptivo	Describir las características terapéuticas de la fibrosis quística	Los moduladores reguladores de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística son ahora un pilar del tratamiento y las decisiones terapéuticas pueden basarse en el genotipo y no solo en el fenotipo. Estos nuevos medicamentos son caros y el tratamiento puede verse limitado o retrasado por los procesos de aprobación regulatoria y las negociaciones de financiación.
6	NATURE COMMUNICATIONS	Allen L, Carr S	2023	Future therapies for cystic fibrosis	Estudio Descriptivo	Describir nuevas terapéuticas	El grupo de personas con variantes genéticas no aptas para los fármacos moduladores del CFTR sigue siendo una alta prioridad y los ensayos de terapias genéticas serán un foco importante en los próximos años. La reciente asociación para el establecimiento de prioridades (PSP) de la JLA ilustró esto, identificando el tratamiento para este subgrupo como el área de investigación de máxima prioridad.
7	AUTHOR EA	Palla J	2023	Disparities and therapeutic	Estudio Retrospectivo	Relación entre las terapéuticas y las desigualdades	Las personas de minorías raciales y étnicas, de bajo nivel socioeconómico y del sexo femenino se enfrentan a peores resultados clínicos cuando se les diagnostica FQ. La era de los moduladores de

				advances in cystic fibrosis		de salud entre grupos minoritarios	CFTR ha traído consigo un aumento de las tasas de supervivencia y un renovado sentido de esperanza para la comunidad de FQ.
8	PUBMED	Deignan J, Gregg A, Grody W	2023	Updated recommendations for CFTR Carrier screening	Estudio Exploratorio	Analizar las variantes patogénicas del gen CFTR	El nuevo conjunto de variantes CFTR representa un conjunto mínimo actualizado de variantes recomendadas para el cribado de portadores de FQ sustituyendo las 23 variantes recomendado por el ACMG.
9	WOLTERS KLUWER	Szentpetery S	2023	Evolving nutritional need, obesity and overweight status in cystic fibrosis	Estudio descriptivo	Determinar el panorama nutricional en relación a las terapias moduladoras	Los resultados de los ensayos clínicos y los datos del mundo real reflejan una marcada mejora en el estado nutricional y la calidad de vida. Los resultados clínicos, incluida la diabetes relacionada con la FQ y la enfermedad hepática relacionada con la FQ, parecen tener un impacto positivo. Se han observado impactos secundarios sobre las enfermedades cardio metabólicas, especialmente en asociación con un aumento excesivo de peso.
10	EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL	Dreano E, Burgel P, Hatton A	2023	Therapy typing Cystic Fibrosis patients to guide Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor out of label	Estudio retrospectivo	Determinar la efectividad de la triple terapia en portadores de variantes raras	Once personas con FQ portaban variantes elegibles para ETI según la etiqueta de la FDA y veintiocho variantes no incluidas en la lista de la FDA. ETI aumentó significativamente la actividad de CFTR de las variantes de CFTR aprobadas por la FDA (I601F, G85E, S492F, M1101 K, R347P, R74W; V201M; D1270N y H1085R). Destacamos la corrección ETI de variantes no aprobadas por la FDA, incluidas N1303 K, R334W, R1066C, Q552P y variantes de empalme de terminales (4374+1G>A, 4096-3C>G). Δ I ETI/DMSO %WT se correlacionó significativamente con el cambio en el ppFEV 1 y la concentración de cloruro en el sudor ($p < 0,0001$ para ambos). R74W; V201M; D1270N; G85E, Q552P y M1101 K fueron rescatados de manera más eficiente por otras combinaciones de moduladores CFTR que ETI.
11	WOLTERS KLUWER	Taylor Cousar, Boyd A, Alton E	2023	Genetic Therapies in cystic fibrosis	Estudio descriptivo	Describir los avances en las terapias de fibrosis quística	Los esfuerzos actuales de desarrollo de fármacos para terapias basadas en ácidos nucleicos (es decir, terapias basadas en ADN y ARN) en la FQ se basan en los desafíos históricos de los ensayos de terapia génica para la FQ, las directrices recientes de la FDA informadas por los ensayos de terapia génica no relacionados con la FQ y los avances en las

							aplicaciones terapéuticas relacionadas. al desarrollo de la vacuna contra el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo.
12	WOLTER S KLUWER	Fajac I, Sermet G	2021	Therapeutic pipeline for individuals with cystic fibrosis with mutations nonresponsive to current cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators	Estudio retrospectivo	Descripción general de los diferentes enfoques para tratar a pacientes con mutaciones que no responden a los moduladores de CFTR	Estos diferentes enfoques constituyen agentes de lectura para mutaciones sin sentido, terapias basadas en ácidos nucleicos, basadas en ARN o ADN y terapias basadas en células. Algunos enfoques que utilizan ARNm o ADNc combinados con un vehículo de administración son terapias independientes de las mutaciones. Otros enfoques, como el uso de ARNt, oligonucleótidos anti sentidos, edición de genes o terapias basadas en células, son terapias específicas para mutaciones.
13	MDPI	Huang W, Smith A, Korotun M	2023	Lung Transplantation in a New Era in the Field of Cystic Fibrosis	Estudio retrospectivo	Determinar la viabilidad y supervivencia de trasplante de pulmón en pacientes con fibrosis quística avanzada	La mediana de supervivencia de los pacientes con FQ después del trasplante de pulmón es de 8,3 años, mientras que es de 5,7 años después del trasplante de pulmón para todas las indicaciones. Aunque HEMT sigue demostrando ser prometedor para mitigar los síntomas y la progresión hacia una enfermedad grave, no se puede utilizar para tratar todas las mutaciones que causan enfermedades, y algunos pacientes padecen una enfermedad que ya ha avanzado mucho. Por tanto, es probable que el trasplante de pulmón siga siendo la piedra angular del tratamiento de la enfermedad pulmonar terminal en la FQ en los próximos años.
14	PUBMED	Diab Caceres, Zamarron de Lucas	2023	Fibrosis quística: epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento	Estudio Descriptivo	Describir la clínica, diagnóstico y tratamiento de la fibrosis quística	Hasta hace una década los tratamientos estaban dirigidos a favorecer el drenaje de secreciones, reducir las exacerbaciones respiratorias, controlar la infección bronquial crónica y enlentecer el deterioro funcional, pero con la llegada de los moduladores del gen regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) el paradigma. de la fibrosis química se ha modificado. Este novedoso tratamiento da un paso más frente al manejo de esta enfermedad, es capaz de mejorar la producción de proteína CFTR defectuosa y aumentar su expresión en la superficie celular, para así conseguir un mejor funcionamiento del

							intercambio iónico fluidificando las secreciones respiratorias y reduciendo la obstrucción. al flujo aéreo.
15	PUBMED	Vu H, Shafuddin E, Willis J	2023	Monoclonal antibody therapy in cystic fibrosis and asthma	Estudio Experimental	Determinar el efecto terapéutico en el uso de anticuerpos monoclonales en fibrosis quística	En general, 25 pacientes con FQ y asma recibieron terapia biológica y la tasa media anual de exacerbaciones hospitalizadas al inicio fue de tres (3) eventos/año. Las tasas anualizadas de exacerbaciones se redujeron significativamente después de 3 meses (0 eventos/año, pag =0,007), 6 meses (2 eventos/año, pag =0,022) y 12 meses (2 eventos/año, pag =0,026). El tratamiento no produjo aumentos significativos en FEV1pp, pero mejoraron las puntuaciones del ACQ5 desde un valor inicial de 3,4 (RIC 2,6–4,6) a 1,2 a los 6 meses (RIC 0,8–2, pag≤0,0001) y 1 a los 12 meses (RIC 0,6-2,pag <0,001). Los días acumulados que requirieron antibióticos intravenosos durante el período de 12 meses se redujeron significativamente de 53 días (RIC 15–73) a 25 días (11–59,pag =0,045). Los días de hospitalización también disminuyeron significativamente de 58 días (18–76) a 30 días (12–61,pag =0,05).
16	MDPI	Shmueli, E, Gendler, Y, Stafler,P	2023	Dynamic Hyperinflation While Exercising—A Potential Predictor of Pulmonary Deterioration in Cystic Fibrosis	Estudio longitudinal retrospectivo	Evaluar las pruebas de función respiratoria en la predicción de deterioro pulmonar por fibrosis quística	Un total de 33 pacientes de 10 a 61 años realizaron 41 CPET válidas con mediciones de DH válidas; dieciséis (39%) demostraron DH. En el momento de las CPET, no hubo diferencias en las mediciones del FEV1 % entre los grupos DH y no DH (mediana 83,5 % vs. 87,6 %, respectivamente; p = 0,174). La tendencia del FEV 1 % durante 4 años mostró una disminución en el grupo DH en comparación con el grupo sin DH (p = 0,009). Se encontró correlación entre DH y el índice de aclaramiento pulmonar (LCI), así como el FEV 1 % (r = 0,36 y p = 0,019 y r = -0,55 y p = 0,004, respectivamente). Los ciclos de antibióticos intravenosos (IV) durante los 4 años posteriores a las CPET fueron significativamente más frecuentes en el grupo DH (p = 0,046). El VO 2 máximo también se correlacionó con el FEV 1 % y el LCI (r = 0,36 y p = 0,02 y r = -0,46 y p = 0,014, respectivamente), así como con los ciclos de antibióticos intravenosos (r = -0,46 y p = 0,014)
17	PUBMED	Kuek S, McCullagh A	2023	Real world outcomes of CFTR modulator therapy in	Estudio observacional retrospectivo	Determinar los beneficios terapéuticos de	El 55% (74/133) de los pacientes adultos y el 46% (55/119) de los pacientes pediátricos fueron tratados con moduladores de CFTR. El FEV1 aumentó en adultos tratados con ivacaftor (IVA) y elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) en un 4,73 % y un 10,07 % respectivamente, y el IMC también mejoró en estos grupos. La

				Australian adults and children		los moduladores CFTR	nutrición mejoró en adultos y niños tratados con lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA). No hubo una mejora significativa en el FEV1 ni en los días de ingreso con LUM/IVA o tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA). El 36% (31/85) suspendió LUM/IVA, por efectos adversos en el 81% (25/31). De ellos, el 92% (23/25) cambiaron a TEZ/IVA, el 78% (18/23) sin efectos adversos significativos.
18	MDPI	Giron Moreno, Garcia Clemente M, Diab Caceres	2021	Treatment of Pulmonary Disease of Cystic Fibrosis: A Comprehensive Review	Estudio Descriptivo	Describir las terapéuticas en el tratamiento de la fibrosis quística	Durante los últimos 20-30 años se han producido mejoras en el tratamiento y manejo de esta enfermedad que han contribuido a conseguir una mayor supervivencia. En este tiempo se han desarrollado muchos tratamientos nuevos, incluidos algunos antibióticos inhalados, DNasa humana recombinante nebulizada, HS, azitromicina y, más recientemente, moduladores de CFTR. Es necesario realizar un importante trabajo adicional para lograr una terapia altamente eficaz para todas las personas con FQ de todas las edades. La aplicación de la biotecnología permitirá restaurar las funciones del canal CFTR independientemente del tipo de mutación actual. Los estudios in vitro con muestras de biopsia rectal o nasal de pacientes con FQ permitirán la adecuación de los tratamientos. En un futuro próximo, la combinación de diferentes terapias, moduladores del CFTR junto con técnicas de edición de ADN o ARN, permitirán, de forma personalizada, el tratamiento de los pacientes con FQ.
19	PUBMED	Gifford A, Taylor Cousar	2022	Update on Clinical Outcomes of Highly Effective Modulator Therapy	Estudio Observacional	Describir los avances en beneficio terapéutico de las terapias moduladoras	Los datos de los ensayos clínicos de fase 3 y los estudios observacionales del mundo real han demostrado mejoras de salud objetivas y subjetivas sustanciales y sostenibles conferidas por HEMT en niños y adultos.
20	PUBMED	Regard L, Martin C	2022	CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis: Real-World	Estudio Observacional	Determinar los efectos de las terapias moduladoras en	129 personas con FQ con mutaciones de activación (40,1% niños <12 años) y fue diseñado para evaluar la eficacia de IVA en personas con FQ en términos de resultados clínicos y utilización de recursos sanitarios dentro de los 2 años posteriores al inicio del IVA. Los principales resultados incluyeron mejoras sustanciales en el ppFEV.1 (media de mínimos cuadrados de 8,49 puntos porcentuales), métricas de

				Evidence in France		la fibrosis quística	crecimiento y estado nutricional dentro de los primeros 6 a 12 meses y hasta 36 meses después del inicio del IVA . La tasa de exacerbaciones pulmonares (PEX) disminuyó durante los 12 meses posteriores a ivacaftor en comparación con los 12 meses anteriores, con un índice de riesgo (RR) estimado de 0,57 (intervalo de confianza del 95 % (IC del 95 %) 0,43–0,75) para PEX. eventos y 0,25 (0,13–0,48) para PEX que requieren hospitalización
21	PUBMED	Haq I, Almulhem M	2022	Precision Medicine Based on CFTR Genotype for People with Cystic Fibrosis	Estudio Descriptivo	Determinar la terapia eficaz en la fibrosis quística	los moduladores CFTR desde su identificación mediante modelos in vitro hasta grandes ECA y su posterior uso clínico generalizado en muchos países es una importante historia de éxito de la investigación biomédica y la medicina de precisión. En particular, ivacaftor y elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor parecen ser un desarrollo transformador modificador de la enfermedad en la atención de la FQ que genera mejoras en la calidad de vida y la salud pulmonar que son clínicamente muy significativas.
22	<i>EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL</i>	Dittrich A, Chuang S	2022	Dual CFTR modulator therapy efficacy in the real world: lessons for the future	Estudio Retrospectivo	Evaluar las trayectorias clínicas antes y después de la introducción de moduladores deales de CFTR	En un estudio más pequeño (n = 97 frente a n = 401) con un tiempo de seguimiento similar después del inicio del modulador CFTR dual (mediana de tiempo de seguimiento 2,7 frente a 2,1 años). En este análisis, no lograron detectar mejoras significativas a nivel de grupo con respecto al FEV 1 % y exacerbaciones pulmonares después del inicio de LUM/IVA. Estas diferencias indican una advertencia importante de los estudios observacionales del mundo real donde se podrían perder pequeños efectos en la heterogeneidad de la fibrosis quística si se interroga a un número insuficiente de personas con FQ. Dichos análisis son aún más desafiantes con respecto a tratamientos como LUM/IVA o TEZ/IVA, cuyos efectos sobre parámetros de lectura críticos como el FEV 1 % pred fueron pequeños incluso en los ensayos clínicos de fase III
23	SAGE JOURNAL	Roda J, Pinto Silva C	2022	New drugs in cystic fibrosis: ¿what has changed in the last decade?	Estudio Descriptivo	Determinar la eficacia de nuevas terapias en la fibrosis quística	a pesar del éxito de estos nuevos fármacos, entre el 10% y el 15% de los pacientes todavía carecen de opciones de tratamiento dirigidas al CFTR. 53 además, sólo cinco mutaciones que causan FQ tienen una prevalencia del alelo CFTR de >1%, lo que hace que todas las demás mutaciones

							sean raras y, por lo tanto, difícil encontrar terapias adecuadas para mutaciones específicas en ensayos clínicos convencionales.
24	FRONTIERS	Li Q, Liu S, Ma X	2022	Effectiveness and Safety of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Children With Cystic Fibrosis: A Meta-Analysis	Metanálisis	evaluar la eficacia y seguridad de esta terapia en niños diagnosticados con FQ.	En comparación con el grupo de placebo, el resultado combinado de ppFEV1, LCI 2,5, SwCI y CFQ-R mejoró en 7,91 {[intervalo de confianza (IC) del 95 %, 3,71–12,12], –1,00 (IC del 95 %, –1,38 a –0,63), –35,22 (IC del 95 %, –55,51 a –14,92) y 4,45 (IC del 95 %, 2,31 a 6,59), respectivamente}. En comparación con el grupo de placebo, el resultado combinado del cambio de peso mejoró en 1,53 (IC del 95 %, 0,42–2,63). Todos los resultados antes mencionados también mejoraron en los estudios de un solo grupo. No se encontraron diferencias claras en los eventos adversos entre la terapia con modulador de CFTR y el grupo de placebo.
25	JOURNAL OF CYSTIC FIBROSIS	Wainwright C	2020	New therapies for people with CF in the CFTR modulator world	Estudio descriptivo	Evaluar la factibilidad terapéutica de nuevos tratamientos	La otra área importante que merece una mayor reflexión incluye los ensayos y las vías regulatorias para nuevos medicamentos en grupos vulnerables como las madres embarazadas o lactantes, las personas con trasplantes de órganos sólidos y las personas con enfermedades hepáticas graves. Estos grupos casi siempre están excluidos de los ensayos clínicos y los paquetes regulatorios, aunque los médicos y los pacientes pueden optar por utilizar los medicamentos una vez que estén aprobados de forma general.
26	PUBMED	Castellani C, Linnane B, Pranke I	2019	Cystic Fibrosis Diagnosis in Newborns, Children, and Adults	Estudio Descriptivo	Determinar el diagnóstico de fibrosis quística	Además de los síntomas clínicos o los resultados positivos de la NBS, la prueba del sudor y el análisis genético son piedras angulares en el diagnóstico de la FQ, pero en algunos casos el diagnóstico no se puede confirmar mediante pruebas genéticas o del sudor. El diagnóstico difícil puede respaldarse mediante mediciones electrofisiológicas in vivo o ex vivo en los epitelios respiratorios o intestinales. Esto se puede hacer midiendo la diferencia de potencial nasal transepitelial o mediciones de corriente intestinal.
27	PUBMED	Loukou I, Moustaki	2023	Children with cystic fibrosis are still receiving	Estudio Descriptivo	Familiarizar a los médicos con los términos síndrome	A pesar de la implementación de programas de detección de fibrosis quística (FQ) en recién nacidos, el diagnóstico sigue siendo incierto en algunos recién nacidos con tripsinógeno inmunorreactivo elevado. En 2016, se estableció una definición unificada de CRMS/CFSPID para

		M, Douros K		inconclusive diagnosis despite undergoing newborn screening		metabólico relacionado con el regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CRMS) y diagnóstico no concluyente positivo en la prueba de fibrosis quística (CFSPID).	categorizar a estos niños. Si bien muchos de ellos permanecen sanos, una parte de estos niños pueden desarrollar FQ. Como resultado, es fundamental controlarlos periódicamente.
28	TAYLOR & FRANCIS	Barillaro M, Gonska T	2023	Assessing accuracy of testing and diagnosis in cystic fibrosis	Estudio Descriptivo	proporciona antecedentes y precisión de las pruebas funcionales CFTR utilizadas actualmente, incluida la prueba del sudor, la diferencia de potencial nasal (NPD) y las mediciones de corriente intestinal (ICM).	Las pruebas funcionales CFTR demuestran una alta precisión a pesar de la variabilidad biológica y técnica. Los datos son escasos para ICM. Cada prueba identifica la FQ de la no FQ, pero muestra una precisión menor para las personas que no cumplen con los criterios de diagnóstico clásicos de la FQ. El cumplimiento de protocolos estandarizados es fundamental para mejorar la precisión de las pruebas en diferentes centros. Por último, en lugar de depender de los resultados de una única prueba, la evaluación diagnóstica debe basarse en la integración de múltiples resultados de pruebas funcionales y genéticas.
29	JOURNAL OF	Allaire N, Griesenbac	2023	Gene, RNA, and ASO-based therapeutic	Estudio Descriptivo	Analizar el conocimiento actual, los avances	La mayoría de las personas con fibrosis quística (PwCF) albergan mutaciones de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) que responden a moduladores de CFTR (HEM) altamente eficaces; sin embargo, una pequeña fracción de variantes que no responden requerirán

	CYSTIC FIBROSIS	h U, Kerem B		approaches in Cystic Fibrosis		recientes y las preguntas críticas que rodean el tema de las terapias basadas en genes, ARN y ASO para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ).	enfoques alternativos de tratamiento. Además, el objetivo a largo plazo de desarrollar una cura para la FQ requerirá estrategias terapéuticas novedosas. Los enfoques basados en ácidos nucleicos ofrecen el potencial de abordar todas las mutaciones que causan la FQ y posiblemente una cura para todas las personas con FQ.
30	PUBMED	Coverstone A, Ferkol T	2021	Early Diagnosis and Intervention in Cystic Fibrosis: Imagining the Unimaginable	Estudio Descriptivo	Determinar los beneficios del diagnóstico precoz de fibrosis quística	Los programas de detección prenatal y neonatal permiten diagnosticar a los bebés y comenzar las intervenciones antes de que presenten síntomas. En algunos países, la genotipificación del CFTR se realiza con frecuencia en una etapa temprana de la vida, y los moduladores del CFTR específicos de mutación o clase ya han cambiado las vidas de bebés y niños mayores. Se realizó un análisis retrospectivo de 104 sujetos, 57 sujetos en el grupo de detección y 47 en el grupo de control, las tasas de disminución del ppFEV1 fueron del 1,76 %/año (IC del 95 %: 1,62 a 1,91 %) y del 1,43 %/año (IC del 95 %: 1,26 a 1,60 %), respectivamente (p<0,0002).
31	JOURNAL OF CYSTIC FIBROSIS	Stanojevic S, Vukovojac K	2021	Projecting the impact of delayed access to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for people with Cystic Fibrosis	Estudio Descriptivo	Estimar el impacto potencial de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor sobre la morbilidad y la mortalidad, y el impacto del acceso retrasado.	El estado de la enfermedad y el efecto del tratamiento aplicados a la población canadiense con FQ, se proyecta que para 2030, se espera que la introducción temprana de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor reduzca el número de personas con enfermedad pulmonar grave en un 60% (IC del 95%: 55,3); (63,9), aumentar el número de individuos con enfermedad pulmonar leve en un 18% (IC95% 18,2; 19,0) y reducir el número de exacerbaciones pulmonares en un 19% (IC95% 18,9; 19,5). La introducción más temprana de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor podría reducir las muertes en un 15 % (95 % 13,2; 18,4) y mejorar la edad media de supervivencia en 9,2 años (7,5; 10,8) durante un período de 10 años.

32	PUBMED	Milinic T, McElvaney O	2023	Diagnosis and Management of Cystic Fibrosis Exacerbations	Estudio Descriptivo	Proporcionar un resumen y una actualización de la fisiopatología, la epidemiología clínica y microbiana, el resultado y el tratamiento de la CF PEx, los biomarcadores de exacerbación y el impacto de la terapia moduladora altamente efectiva en estos eventos en el futuro.	Con la mejora de la supervivencia de los pacientes con fibrosis quística (FQ) y la llegada de una terapia altamente eficaz con reguladores de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), el espectro clínico de esta compleja enfermedad multisistémica continúa evolucionando.
33	ARCHIVES OF DISEASE IN CHILDHOOD	Edmondson C, Course C	2021	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators for cystic fibrosis: a new dawn?	Estudio Descriptivo	Evaluar la eficacia terapéutica y su probable efecto potente sobre la esperanza de vida	En conjunto, estos estudios sugieren que la combinación elex/tez/iva tiene la capacidad de transformar los resultados para la gran mayoría de las personas con FQ. La magnitud de la mejora en el % del FEV1 previsto, la disminución de las exacerbaciones pulmonares, la mejora nutricional y la mejora de la calidad de vida no tienen paralelo. Es probable que la mayoría de las personas con FQ que reciben moduladores tengan una concentración de cloruro en el sudor por debajo del umbral de diagnóstico de FQ. Aunque reemplazado por elex/tez/iva, iva solo lum/iva y tez/iva aún pueden tener un papel en ciertas variantes.
34	PUBMED	Sanders D, Chmiel J	2021	Drug development for cystic fibrosis	Estudio Descriptivo	Proporcionar una descripción general del desarrollo de fármacos desde la fase	Este proceso (hasta ahora) ha culminado con la aprobación del HEMT para aproximadamente el 90% de las personas con FQ de 12 años o más en los Estados Unidos y Europa. Estas terapias transformadoras reducirán la morbilidad y extenderán la longevidad, pero no todas las personas con FQ tendrán acceso a estos medicamentos. La línea de desarrollo terapéutico contiene fármacos candidatos que abordan muchos

						preclínica hasta la Fase IV.	aspectos diferentes de la enfermedad, aunque muchos enfrentan desafíos particulares para ser aprobados.
35	SCIENCE DIRECT	Andrade A, Pizarro M	2022	Medicina de precisión en fibrosis quística	Estudio Descriptivo	Describir los potenciales beneficios de nuevas terapéuticas en la fibrosis quística	Las terapias existentes si bien agrupan a un número importante de pacientes aún dejan fuera aquellos que son portadores de mutaciones tipo I y tipo VII, o quiénes que por eventos adversos no pueden utilizar estos tratamientos de por vida. Estudios in vitro con líneas celulares derivadas de pacientes con mutaciones raras y poco frecuentes de CFTR dan una alternativa para evaluar y predecir una respuesta terapéutica a nivel individual.
36	PUBMED	Jia S, Taylor Cousar	2023	Cystic fibrosis modulator therapies	Estudio Descriptivo	Descripción de las terapias moduladoras en la fibrosis quística	En general, las personas con FQ tuvieron una tasa de mortalidad más baja, un IMC más alto y un peso más alto.1, y solo el 37% del volumen de trasplantes de pulmón se realizaron en 2020 en comparación con 2019. A la luz de la experiencia descrita anteriormente con ivacaftor en personas con mutaciones altamente sensibles, es tentador especular que es probable que se produzcan espectaculares beneficios clínicos a largo plazo. observarse con el uso de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor
37	WOLTERS KLUWER	Edmondson C, Lechtzin N	2023	Telemedicine and remote monitoring in cystic fibrosis	Estudio Descriptivo	Determinar la relación multidisciplinaria y la telemedicina en la fibrosis quística	La pandemia de COVID-19 aceleró el avance hacia la prestación remota de atención de la FQ y múltiples publicaciones recientes han informado sobre la viabilidad de la telesalud, la espirometría remota, la recolección remota de cultivos respiratorios, la monitorización del cumplimiento, la evaluación de la tos, la monitorización de los síntomas y el seguimiento de la actividad.
38	PUBMED	Sinderholm N, Bjersa K	2023	Open Access Chiropractic & Manual Therapies Manual therapies in cystic fibrosis care: a scoping review	Estudio	Revisar el uso de terapias manuales (TM) para el dolor, la fuerza de los músculos respiratorios y la función pulmonar en la	Inicialmente se examinaron un total de 199 publicaciones por título y resumen, tras lo cual se excluyeron 190. Tras una revisión del texto completo de los artículos restantes, se incluyeron seis estudios con un total de 234 participantes. En dos estudios se observó una disminución de los niveles de dolor después de la MT y, en tres estudios, se presentaron informes de pacientes sobre la mejora en la facilidad.

						atención de la fibrosis quística	para respirar y el flujo de aire máximo. No se observaron efectos significativos sobre las medidas de espirometría y ninguno de los estudios incluidos investigó la fuerza de los músculos respiratorios
39	TAYLOR & FRANCIS	Fajac I, Sermet Gaudelus I	2022	Emerging medicines to improve the basic defect in cystic fibrosis	Estudio Descriptivo	¿Describir las terapéuticas y futuros beneficios de nuevos tratamientos en la fibrosis quística?	Posteriormente, se aprobaron lumacaftor/ivacaftor y tezacaftor/ivacaftor para pacientes homocigotos para p.Phe508del. Se están desarrollando nuevos fármacos y, si tienen éxito, los pacientes que portan al menos una mutación p.Phe508del, es decir, el 85% de los pacientes con FQ, deberían ser elegibles para estas terapias personalizadas modificadoras de la enfermedad, aunque el altísimo precio de estos fármacos limitará sin duda su eficacia. acceso en muchos países
40	TAYLOR & FRANCIS	Graham C, Hart S	2021	CRISPR/Cas9 gene editing therapies for cystic fibrosis	Estudio Descriptivo	Describir los avances en la edición genética CRIPR/Cas9?	La edición del genoma CRISPR-Cas9 y las tecnologías derivadas de ella representan una oportunidad invaluable para corregir la causa subyacente de la FQ. Además de las técnicas analizadas en esta revisión, también se han explorado otras alteraciones en diversos aspectos del sistema CRISPR. Se han explorado una multitud de modificaciones bioquímicas o estructurales de los ARNg , el uso de un enfoque de "doble nickasa" y varias permutaciones de tamaño y simetría en los brazos de homología de la plantilla de reparación.
41	TAYLOR & FRANCIS	Perrem L, MARTIN I, Ratjen F	2023	Outpatient management of pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis	Estudio Descriptivo	Analizar los desafíos en el diagnóstico de las exacerbaciones pulmonares en niños	El índice de depuración pulmonar (LCI) es más sensible que el FEV 1 para detectar anomalías de la función pulmonar y podría tener un papel en el tratamiento de las exacerbaciones pulmonares en niños con enfermedad leve.
42	TAYLOR & FRANCIS	Gbian D, Omri A	2021	Current and novel therapeutic strategies for the	Estudio Descriptivo	Revisar los tratamientos actuales de la FQ que mitigan los síntomas y se dirigen a los	. Sin embargo, los moduladores CFTR actuales no son una panacea, ya que solo se dirigen a determinadas mutaciones y, por lo tanto, no funcionan en todos los pacientes. La terapia genética, como la administración de genes con vectores virales y no virales, así como nucleasas CRISPR, tiene el potencial de atacar directamente cualquier

				management of cystic fibrosis		defectos genéticos.	mutación y corregir permanentemente los defectos de CFTR independientemente del genotipo del paciente.
43	TAYLOR & FRANCIS	Somayaji R, Nichols D	2020	Cystic fibrosis – Ten promising therapeutic approaches in the current era of care	Estudio Descriptivo	Abordar los enfoques terapéuticos más prometedores para las personas con FQ, incluidas las numerosas oportunidades y desafíos de administrar dichas terapias y del desarrollo futuro de fármacos.	El desarrollo de terapias moduladoras de CFTR específicas para mutaciones ha cambiado drásticamente el panorama terapéutico para las personas con FQ. Se estima que el 90% o más de la población mundial con FQ tiene el potencial de obtener un beneficio significativo de dichas terapias, lo que resulta en una mejor función pulmonar, estado nutricional, calidad de vida y reducción de las exacerbaciones pulmonares, si se accede a ellas. Los primeros estudios observacionales también sugieren que estas terapias tienen el potencial de modificar la enfermedad, reduciendo las tasas de trasplante de pulmón y la mortalidad. Además, cuando se administran temprano en la vida de un niño con FQ, los moduladores de CFTR pueden atenuar o disminuir el desarrollo de bronquiectasias y pueden preservar la función pancreática, alterando dramáticamente la trayectoria de la enfermedad.
44	TAYLOR & FRANCIS	Barillaro M, Gonska T	2023	Assessing accuracy of testing and diagnosis in cystic fibrosis	Estudio Descriptivo	¿Evaluar las pautas de diagnóstico para la fibrosis quística?	Las pruebas funcionales CFTR demuestran una alta precisión a pesar de la variabilidad biológica y técnica. Los datos son escasos para ICM. Cada prueba identifica la FQ de la no FQ, pero muestra una precisión menor para las personas que no cumplen con los criterios de diagnóstico clásicos de la FQ.

Discusión

La fibrosis quística afecta a unas 100000 personas en todo el planeta. En Europa, la frecuencia es de 1 caso por cada 2.810 recién nacidos vivos, pero la expectativa de vida puede alcanzar hasta los 60 años. Dentro de este margen de supervivencia también se cuentan EEUU y Canadá. En América latina la frecuencia es de 1 por cada 6000 recién nacidos. En Lima, Perú, entre los años 1991 y 2001, se reportó una frecuencia de fibrosis quística de 55 casos anuales, teniendo más predominio en mujeres que en hombres con una perspectiva de supervivencia de 1-16 años. (1,7)

En tanto que en Ecuador la incidencia es de 1 por cada 1252 recién nacidos, pero se debe considerar que existe alrededor de un 70-80% de pacientes subdiagnosticados y la expectativa de sobrevivencia de 10 años, esto conlleva a una fuerte correlación a condiciones socioeconómicas. Actualmente en Ecuador se han registrado 187 pacientes, entre los cuales 123 se encuentran en Pichincha y los demás son tratados en el resto del país según Cevallos y Pisango. (7)

Según el estudio de Pisango menciona que desde el año 2011 a 2017 la curva ha ido aumentando, en cada año el reporte de casos tuvo una relación similar entre hombres y mujeres, la variante de los casos es de solo 3,73%, este valor no se debe por el incremento demográfico sino por un incremento en el diagnóstico y tratamiento de la FQ, las casas de salud capacitadas en la detección y manejo son el Hospital Metropolitano, Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM), Hospital de niños Baca Ortiz, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo alberga la clínica de FQ, que es un equipo multidisciplinario que brinda atención a pacientes de todas las provincias, y Hospital General Docente de Calderón en Quito; el Hospital General Doctor Gustavo Domínguez, el Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC), Hospital de niños Roberto Gilbert y

Hospital Francisco de Icaza Bustamante y el Hospital Regional Docente Ambato, hace cerca de tres años, se inició la atención en el servicio de neumología pediátrica del Hospital Vicente Corral Moscoso.(1,7)

Como lo menciona Córdova los casos en su mayoría fueron detectados en la región sierra 58,60% y costa 33%, también se ha registrado un 84,15% referente a la etnia mestiza. Tanto el tratamiento como el diagnóstico conlleva implicaciones económicas altas por lo cual el 90% de los pacientes que sufren de FQ reciben atención en las mencionadas instituciones públicas de salud. Cabe destacar las limitaciones en relación al registro en la base de datos del INEC y del MSP, presento entre 2011-2017 un total de 1365 pacientes, pero al momento de distinguir entre sector urbano y rural, aporta 698 pacientes en total, de igual forma en relación a la etnia se han corroborado 915 casos teniendo un faltante de 450 casos, esto podría ser producto de una mala recolección de datos.(1,11)

El diagnóstico de la FQ se basa en la confirmación mediante pruebas bioquímicas o genéticas como en el caso de la prueba de cloruro de sudor y el cribado neonatal mediante el uso de la prueba TIR, aunque en otros casos puede ser necesario pruebas complementarias en mutaciones específicas siempre teniendo en cuenta la correlación de las características clínicas de la enfermedad cuando esta se presente en el paciente según lo postulan los investigadores Isabelle Fajac y Taylor Cousar.(12,13)

La prueba de cloruro en sudor es la piedra angular en el diagnóstico de la FQ en la gran mayoría de casos esto se realiza mediante la recolección de sudor con iontoforesis de pilocarpina mediante esto determina la concentración de cloruro, aunque al realizar esta prueba se debe tener en cuenta el peso y la edad del recién nacido, en una reciente declaración de consenso de expertos chinos encabezado por el investigador Zhonghua Jie

Él Hu Xi Za Zhi lo cataloga según la metodología GRADE 1C, teniendo una sensibilidad del 90%.(14)

En un estudio realizado por un grupo de investigadores liderado por Luthful Dakir en Dhaka, Bangladesh, registro 224 pacientes de los cuales se seleccionaron 194 casos (88%) para la prueba de cloruro en el sudor y 26 (12%). De los 194 niños restantes, 99 (51%) dieron negativo para FQ (≤ 40 mmol/L) y 9 de estos 99 tuvieron un valor intermedio (40-59 mmol/L). Los 95 casos restantes (49%) finalmente fueron confirmados como casos de FQ con un nivel de cloruro en el sudor ≥ 60 mmol/L. Lo que conlleva un IC 95% con un valor de $P < 0,03$ siendo significativo corroborando los resultados obtenidos por Zhonghua Jie Él Hu Xi Za Zhi.(15)

En tanto que Castellani destaca como método de referencia la prueba del sudor, estableciendo que esta prueba debe ser realizada en centros acreditados que tenga personal con experiencia, siguiendo procedimientos estandarizados, tener revisiones por pares al menos una vez al año y un control de calidad periódico al menos cada 2 meses. También establece complementar los resultados dudosos de esta prueba mediante una evaluación clínica detallada, el análisis exhaustivo de la mutación del gen CFTR y pruebas funcionales.(3)

En latinoamerica el estudio realizado por el equipo de investigadores liderado por Marcos Bedran en Belo Horizonte, Brasil obtuvo resultados excelentes para determinar o descartar la FQ mediante la prueba de sudor alcanzando una sensibilidad del 98,5% y una especificidad del 99,9% además de una precisión general del 99,8%, destacando su uso como gold standard en el diagnóstico de esta enfermedad.(16)

En Colombia el investigador Ramirez Prada resalta el uso del test del sudor con pilocarpina como gold estándar mediante el análisis que realizo a 15 pacientes con edades

comprendidas entre 0 y 8 años que tenían sospecha de FQ debido a la presencia de síntomas tanto respiratorios como digestivos confirmando esta patología en 4 pacientes, sin embargo, el estudio recalca el subdiagnostico o diagnostico tardío debido a la dificultad de acceder a esta prueba y el costo.(17)

En este sentido Fabricio Andrade y Tatiana Belen en sus estudios realizados en Ecuador, analizaron 180 pacientes, de los cuales, 30 (16,7%) presentaron una combinación de criterios clínicos sugerentes de FQ con prueba de sudor positiva; 158 (87,8%) solo cumplieron los criterios clínicos y la prueba de sudor fue negativa. Alcanzó un rendimiento total del 91,1%, con una sensibilidad del 93,3% (IC 95%: 77,9% a 99,2%); especificidad del 90,7% (IC 95%: 84,8% a 94,8%); un valor predictivo positivo (VPP) de 66,7% (IC 95%: 54,6% a 76,9%) y un valor predictivo negativo de 98,6% (IC 95%: 94,7% a 99,6%). (18,19)

Entre los estudios presentados por los investigadores y el consenso de expertos chinos concuerdan como gold standard el uso de la prueba de cloruro de sudor debido a los resultados de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la fibrosis quística, además de complementar según Castellani la evaluación clínica detallada, el análisis exhaustivo de la mutación del gen CFTR y pruebas funcionales.(3)

El cribado en el recién nacido es una prueba rutinaria por parte de instituciones de salud en países de primer mundo, esta prueba se basa en la mezcla de marcadores bioquímicos y pruebas genéticas como el tripsinógeno inmunorreactivo (TIR) y el análisis del ácido desoxirribonucleico (ADN) según Linnane. (3)

En el estudio realizado por Loukou en los estados de Colorado, Wyoming y Texas con un total de 1.520.079 recién nacidos, 32.557 (2,1%) tuvieron una primera TIR anormal. La sensibilidad fue del 96,2 %, con TIR. El valor predictivo positivo global fue del 20%.

La mediana de edad de diagnóstico fue de 28, 30 y 39,5 días en los 3 estados. En tanto que Barreda realizó otro estudio en Wisconsin con 57 sujetos en el grupo de detección y 47 en el grupo de control, las tasas de disminución del FEV 1 fueron del 1,76 %/año (IC del 95 %: 1,62 a 1,91 %) y del 1,43 %/año (IC del 95 %: 1,26 a 1,60 %), respectivamente ($p < 0,0002$). Entre los dos estudios se establece el uso de pruebas TIR como método de screening en recién nacidos con el fin de obtener un diagnóstico oportuno demostrando resultados óptimos para su uso.(20,21)

Según Moustaki realizó una revisión bibliográfica destaca los resultados obtenidos en Europa en 2019 demostrando el diagnóstico de 1026 bebés con FQ a través del cribado neonatal y 181 bebés fueron etiquetados con un diagnóstico no concluyente, los resultados que obtuvieron fue el desarrollo posterior de la enfermedad, esto lo respalda en un estudio de serie de casos realizado en Ginsburg 10 niños que tenían un diagnóstico inconcluso desarrollaron FQ, 7 de los niños tenían una prueba de sudor con niveles < 30 mmol/L, destacando la posibilidad que aun con resultados normales se puede desarrollar la enfermedad, teniendo presente la gran variación de genes de esta patología.(22)

En tanto que Caverstone destaca en su estudio que la adopción generalizada del cribado neonatal en EEUU, permitió el diagnóstico al primer mes de edad antes que sea sintomático, siendo tratados precozmente obteniendo una mayor supervivencia en comparación con los niños que fueron diagnosticados sintomáticamente. Enfatiza que los bebés diagnosticados en un periodo de 3 años tuvieron una mejora significativa sobre el estado nutricional y el crecimiento.(23)

En Ecuador la inclusión del examen TIR en el tamizaje metabólico neonatal no ha llegado a ser aceptado por temas presupuestarios, pero desde 2015 la Unidad de Medicina Traslacional de la Universidad Central del Ecuador (UCE) presentó el proyecto DIAFIQ

mismo que se centra en el diagnóstico de FQ, entre 2015-2018 han logrado diagnosticar 240 pacientes la mayoría niños entre 2-6 años.(11,18)

La evolución del tratamiento en la FQ ha avanzado a lo largo de los años, ahora un gran paso son los moduladores CFTR que mejoran la producción, el procesamiento intracelular y la función de la proteína CFTR defectuosa, la efectividad de este tratamiento va a estar condicionado por el genotipo de cada paciente el más común es el F508del, dependiendo de esto se va a implementar un triple o doble terapia sea con elexacaftor, lumacaftor, tezacaftor o ivacaftor como lo indica Wainwright. (6)

En un estudio realizado por el equipo de investigación liderado por Marcus Mall en colaboración con Vertex Pharmaceuticals evaluó la eficacia y seguridad del uso de la triple terapia de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Los niños que recibieron ELX/TEZ/IVA experimentaron una disminución promedio en el índice de aclaramiento pulmonar 2,5 de 2,29 unidades (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,97–2,60) en comparación con 0,02 unidades (IC del 95 %, 20,29 a 0,34) en niños que recibieron placebo. Esta terapia moduladora clínicamente muy eficaz mejoró sustancialmente la función pulmonar, el estado nutricional y los resultados respiratorios informados por los pacientes a partir de los 12 años.(24–28)

En otro estudio realizado en Países Bajos publicado por Muilwijk evaluó mediante el estudio de 401 pacientes ≥ 12 años la introducción de moduladores CFTR que sufren fibrosis quística pacientes observacional sobre ivacaftor en personas con FQ demostraron que el inicio del modulador dual CFTR permite ganancias agudas más pequeñas pero significativas del FEV 1 % en comparación con los ensayos clínicos de fase III y mejora las trayectorias del FEV 1 % para todas las personas con fibrosis quística incluidas en su análisis en el transcurso de 3 años. Además, el inicio del modulador dual de CFTR

tuvo efectos positivos en las trayectorias del índice de masa corporal (IMC) en personas con FQ <19 años de edad y condujo a una impresionante reducción de tres veces en la duración de los antibióticos intravenosos en el primer año después del inicio de la terapia, pero no después.(29–32)

Teniendo en cuenta esto, Muilwijk refuta sus propios resultados obtenidos mediante un estudio más pequeño (n = 97 frente a n = 401) con un tiempo de seguimiento similar después del inicio del modulador CFTR dual (2,7 frente a 2,1 años). En este análisis, obtuvieron resultados discordantes en relación a los últimos dos estudios no lograron detectar mejoras significativas a nivel de grupo con respecto al FEV 1 % y exacerbación pulmonar después del inicio de lumacaftor/ivacaftor, por lo cual ante resultados contrarios se debe establecer más estudios que permitan evaluar de una manera más amplia los beneficios y posibles efectos de los moduladores CFTR.(31–33)

En tanto que la investigadora Juliana Roda en su estudio demuestra que la tripe terapia elexacaftor/ tezacaftor / ivacaftor ha demostrado ser la combinación más eficaz debido a los resultados que llevo a cabo en un ensayo clínico de fase 3 hubo un aumento del 13,8% en el FEV1 previsto a las 4 semanas y un aumento del 14,3% a las 24 semanas. La tasa de exacerbaciones pulmonares fue un 63% menor y hubo una mejora en la calidad de vida y una disminución de 41,8 mmol/L en la concentración de cloruro en el sudor. La FDA aprobó esta triple terapia, denominada Trikafta®, en octubre de 2019 y permitió la extensión a todos los pacientes que tienen la mutación F508del. Sin embargo, a pesar del éxito de estos nuevos fármacos, entre el 10% y el 15% de los pacientes todavía carecen de opciones de tratamiento dirigidas al CFTR.(33)

En Europa el autor Boeck remarca la frecuencia de la mutación “F508del” entre el 60 y el 80 % de los alelos de la FQ en los países del norte de Europa y entre el 40 y el 60 %

en las regiones del sur de Europa. El acceso a los estándares de atención, tratamientos sintomáticos y seguimiento de la FQ también varía mucho entre los países europeos, destacando la disparidad en los resultados. Desde el desarrollo de los moduladores CFTR, esta inequidad podría aumentar aún más. Pocos países tienen acceso rápido a todos los moduladores autorizados, en tanto que la mitad de los países de Europa del Este, todavía no tienen acceso a ninguno de estos medicamentos.(31)

En un informe publicado por el Ministerio de salud de Argentina evaluó la cobertura de los fármacos Ivacaftor, Lumacaftor+Ivacaftor, Tezacaftor+Ivacaftor, Elexacaftor+Tezacaftor+Ivacaftor que fue aprobado en 2021, en tanto que Brasil aprobó ivacaftor en 2020 para pacientes mayores de 6 años de la misma manera en México ya se menciona como una opción terapéutica en tanto que los países que no se mencionaron todavía no tienen una postura respecto a la implementación de estos moduladores debido a los costos y/o falta de más ensayos clínicos.(34)

Por contraparte el uso de terapias biológicas ha sido un punto clave en el desarrollo de terapias en pacientes con FQ siendo un punto de complemento con los moduladores CFTR. (35)

En el estudio publicado por Huy Duc Vu respecto a 25 pacientes con FQ y asma recibieron terapia biológica (Omalizumab) y las tasas anualizadas de exacerbaciones se redujeron significativamente después de 3 meses (0 eventos/año, $p = 0,007$), 6 meses (2 eventos/año, $p = 0,022$) y 12 meses (2 eventos/año, $p = 0,026$). El tratamiento no produjo aumentos significativos en el FEV 1. Los días acumulados que requirieron antibióticos intravenosos durante el período de 12 meses se redujeron significativamente de 53 días (RIC 15–73) a 25 días (11–59, $p = 0,045$). Los días de hospitalización también disminuyeron significativamente de 58 días (18 a 76) a 30 días (12 a 61, $p = 0,05$). En

general, no hubo eventos adversos graves, muertes de pacientes ni necesidad de trasplante de pulmón durante los 12 meses de tratamiento con agentes biológicos. (36)

Estos datos nos indican que estas terapias personalizadas en pacientes con FQ y asma reducen las tasas de exacerbación, mejoran los síntomas, reducen el uso de antibióticos, acortan la duración de la estancia hospitalaria y son bien toleradas. Se necesitan estudios prospectivos para confirmar los hallazgos, comparar la eficacia de diferentes tipos de productos biológicos y determinar la duración óptima del tratamiento.(36–38)

Conclusión

En conclusión la fibrosis quística es una enfermedad subdiagnosticada y con un pronóstico de sobrevivida disminuido en latinoamerica y de manera particular en Ecuador en comparación de países de primer mundo, los pocos estudios sociodemográficos destacan la ineficacia en el registro de datos del INEC y MSP, los pocos datos obtenidos destacan la notable incidencia de la FQ en regiones de la costa y la sierra, además siendo predominante la etnia mestiza, en relación al género se encuentra similar entre hombres y mujeres, en relación a la afectación económica el 90% de pacientes hacen uso de instituciones públicas debido al costo que conlleva el diagnóstico y manejo de esta enfermedad.

El diagnóstico de la FQ actualmente tiene por eje central el uso de la prueba de cloruro en sudor, teniendo resultados favorables junto con el cribado en recién nacidos mediante la prueba TIR, siempre teniendo presente que esta patología puede tener una gran variedad de genes alterados pero un gran porcentaje como el gen “F508del” pueden ser detectados mediante estas dos pruebas y para un pequeño porcentaje de genotipos raros se complementa mediante pruebas moleculares adicionales.

El tratamiento ha tenido varios cambios a lo largo de los años, el uso de fisioterapia respiratoria, broncodilatadores, antiinflamatorios, antibióticos han sido el tratamiento a seguir, el desarrollo de nuevas terapias como los moduladores CFTR y terapias biológicas han demostrado tener resultados prometedores en la reducción del FEV1, mejoría en los síntomas y efectos secundarios leves permitiendo una nueva perspectiva hacia mejores condiciones de vida y mayor esperanza de sobrevivida para los pacientes.

Referencias

1. Avila Cordova MP, Cevallos Viteri CA. UDLA-EC-TMC-2021-01. 2021 [cited 2023 Sep 13]; Available from: <https://dspace.udla.edu.ec/bitstream/33000/13382/1/UDLA-EC-TMC-2021-01.pdf>
2. Diab Cáceres L, Zamarrón de Lucas E. Fibrosis quística: epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2023 Aug 7 [cited 2023 Sep 17]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37558605/>
3. Castellani C, Linnane B, Pranke I, Cresta F, Sermet-Gaudelus I, Peckham D. Cystic Fibrosis Diagnosis in Newborns, Children, and Adults. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019 Dec 3 [cited 2023 Oct 5];40(06):701–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679154/>
4. Milinic T, McElvaney OJ, Goss CH. Diagnosis and Management of Cystic Fibrosis Exacerbations. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2023 Apr 6 [cited 2023 Oct 5];44(02):225–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36746183/>
5. González-Andrade F. Standardized clinical criteria and sweat test combined as a tool to diagnose Cystic Fibrosis. *Heliyon* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Nov 22];4(12):e01050. Available from: <http://www.cell.com/article/S2405844018317201/fulltext>
6. Wainwright CE. New therapies for people with CF in the CFTR modulator world. *Journal of Cystic Fibrosis* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Sep 17];19(5):669–70. Available from: <http://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569199320308134/fulltext>
7. Pisango D. Caracterización de los tratamientos fisioterapéuticos para la atención del niño con fibrosis quística. [Riobamba]: Universidad Nacional de Chimborazo; 2023.
8. Endres TM, Konstan MW. What Is Cystic Fibrosis? *JAMA* [Internet]. 2022 Jan 11 [cited 2023 Sep 13];327(2):191–191. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2787906>
9. Ong T, Ramsey BW. Cystic Fibrosis: A Review. *JAMA* [Internet]. 2023 Jun 6 [cited 2023 Sep 13];329(21):1859–71. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2805701>
10. NICE. Cystic fibrosis: diagnosis and management NICE guideline. 2017 [cited 2023 Sep 21]; Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng78

11. FEMEXER. Ecuador debería incluir el test para detectar fibrosis quística en el programa de tamizaje neonatal | FEMEXER [Internet]. [cited 2023 Nov 29]. Available from: <https://www.femexer.org/23834/ecuador-deberia-incluir-el-test-para-detectar-fibrosis-quistica-en-el-programa-de-tamizaje-neonatal/>
12. Fajac I, Burgel PR. Cystic fibrosis. *Presse Med* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2023 Sep 13];52(3):104169. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0755498223000064>
13. Taylor-Cousar JL, Boyd AC, Alton EFWF, Polineni D. Genetic therapies in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2023 Sep 13 [cited 2023 Sep 17]; Available from: https://journals.lww.com/co-pulmonarymedicine/fulltext/9900/genetic_therapies_in_cystic_fibrosis.114.aspx
14. Chinese Experts Cystic Fibrosis Consensus Committee, Chinese Alliance for Rare Lung Diseases, Chinese Alliance for Rare Diseases, Bronchiectasis-China. 囊性纤维化诊断与治疗中国专家共识（2023版）. *中华结核和呼吸杂志* [Internet]. 2023 Apr 12 [cited 2023 Sep 13];46(04):352–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36990700>
15. Kabir AL, Roy S, Habib R Bin, Anwar KS, Mollah MAH, Amin R, et al. Cystic Fibrosis Diagnosed Using Indigenously Wrapped Sweating Technique: First Large-Scale Study Reporting Socio-Demographic, Clinical, and Laboratory Features among the Children in Bangladesh A Lower Middle Income Country. *Glob Pediatr Health* [Internet]. 2020 Oct 30 [cited 2023 Nov 22];7. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2333794X20967585>
16. Bedran RM, Alvim CG, Sader OG, Alves Júnior JV, Pereira FH, Nolasco DM, et al. Sweat conductivity for diagnosing cystic fibrosis after positive newborn screening: prospective, diagnostic test accuracy study. *Arch Dis Child* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2023 Dec 5];108(7):538–42. Available from: <https://adc.bmj.com/content/108/7/538>
17. Ramírez Prada D, Suárez Molina A, Camargo Santacruz C, Andrés Macca Chamorro F. EL RETO DEL DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA EN UN HOSPITAL DE COLOMBIA. *Nutricion clinica y dietetica hospitalaria* . 2019;39:80–1.
18. Tatiana Belén Caiza-Ango, Mayra Alexandra Sánchez-Zurita. Conocimiento materno sobre el tamizaje metabólico neonatal. 2022;
19. González-Andrade F. Standardized clinical criteria and sweat test combined as a tool to diagnose Cystic Fibrosis. *Heliyon* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Dec 5];4(12):e01050. Available from: <http://www.cell.com/article/S2405844018317201/fulltext>

20. Barreda CB, Farrell PM, Laxova A, Eickhoff JC, Braun AT, Coller RJ, et al. Newborn screening alone insufficient to improve pulmonary outcomes for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Nov 27];20(3):492–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32546430/>
21. Loukou I, Moustaki M, Douros K. Children with cystic fibrosis are still receiving inconclusive diagnosis despite undergoing newborn screening. *Acta Paediatr* [Internet]. 2023 Oct 21 [cited 2023 Oct 5];112(10):2039–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37602754/>
22. Loukou I, Moustaki M, Douros K. Children with cystic fibrosis are still receiving inconclusive diagnosis despite undergoing newborn screening. *Acta Paediatr*. 2023 Oct 21;112(10):2039–44.
23. Coverstone AM, Ferkol TW. Early Diagnosis and Intervention in Cystic Fibrosis: Imagining the Unimaginable. *Front Pediatr* [Internet]. 2021 Jan 11 [cited 2023 Sep 18];8:608821. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33505947/>
24. Mall M, Brugha R, Gartner S, Legg J, Moeller A, Lopez P, et al. SCOPUS. 2022 [cited 2023 Nov 22]. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study. Available from: <https://www-scopus-com.vpn.ucacue.edu.ec/record/display.uri?eid=2-s2.0-85139549109&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sid=415f9d2a9e14d32b4ae6613fb06d94f7&sot=b&sdt=b&s=TITLE-ABS-KEY%28sweat+chloride+in+cystic+fibrosis%29&sl=29&sessionSearchId=415f9d2a9e14d32b4ae6613fb06d94f7>
25. Haq I, Almulhem M, Soars S, Poulton D, Brodlie M. Precision Medicine Based on CFTR Genotype for People with Cystic Fibrosis. *Pharmgenomics Pers Med* [Internet]. 2022 Feb [cited 2023 Oct 5];Volume 15:91–104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35153502/>
26. Kuek S, McCullagh A, Paul E, Armstrong D. Real world outcomes of CFTR modulator therapy in Australian adults and children. *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2023 Sep 17];82:102247. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37574040/>
27. Dittrich AM, Chuang SY. Dual CFTR modulator therapy efficacy in the real world: lessons for the future. *ERJ Open Res* [Internet]. 2022 Oct 14 [cited 2023 Oct 5];8(4):00464–2022. Available from: <https://openres.ersjournals.com/content/8/4/00464-2022>
28. Regard L, Martin C, Burnet E, Da Silva J, Burgel PR. CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis: Real-World Evidence in France. *Cells* [Internet]. 2022 May

- 28 [cited 2023 Oct 5];11(11):1769. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35681464/>
29. Perrem L, Martin I, Ratjen F. Outpatient management of pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2023 Apr 3 [cited 2023 Sep 18];17(4):295–304. Available from: <https://www-tandfonline-com.vpn.ucacue.edu.ec/doi/abs/10.1080/17476348.2023.2202852>
 30. Dreano E, Burgel PR, Hatton A, Bouazza N, Chevalier B, Macey J, et al. Theratyping Cystic Fibrosis patients to guide Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor out of label prescription. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2023 Sep 11 [cited 2023 Sep 17];2300110. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2023/08/17/13993003.00110-2023>
 31. De Boeck K, Lee T, Amaral M, Drevinek P, Elborn JS, Fajac I, et al. Cystic fibrosis drug trial design in the era of CFTR modulators associated with substantial clinical benefit: stakeholders' consensus view. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020 Sep 1;19(5):688–95.
 32. Muilwijk D, Ommen DDZ van, Gulmans VAM, Eijkemans MJC, Ent CK van der, Group: DCFR (NCFR) S, et al. Long-term effectiveness of dual CFTR modulator treatment of cystic fibrosis. *ERJ Open Res* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Dec 6];8(4). Available from: <https://openres.ersjournals.com/content/8/4/00204-2022>
 33. Roda J, Pinto-Silva C, Silva IAI, Maia C, Almeida S, Ferreira R, et al. New drugs in cystic fibrosis: what has changed in the last decade? *Ther Adv Chronic Dis* [Internet]. 2022 May 21 [cited 2023 Sep 17];13. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20406223221098136>
 34. Fernando Tortosa, Gabriela Carrasco, Marina Tabares, Iusef Venturini Nasim. Moduladores y potenciadores para el tratamiento de personas con fibrosis quística con mutaciones Clase II (F508del) en el CFTR. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°18 [Internet]. 2022 [cited 2023 Dec 6];54–66. Available from: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/09/1391934/informe-18-moduladores_en-fq.pdf
 35. Graham C, Hart S. CRISPR/Cas9 gene editing therapies for cystic fibrosis. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2021 Jun 3 [cited 2023 Oct 5];21(6):767–80. Available from: <https://www-tandfonline-com.vpn.ucacue.edu.ec/doi/full/10.1080/14712598.2021.1869208>
 36. Vu HD, Shafuddin E, Willis J, Pallin M, Armstrong D, Daley C. Monoclonal antibody therapy in cystic fibrosis and asthma. *Respirology* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2023 Dec 5];28(6):571–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/resp.14498>

37. Fajac I, Girodon E. Genomically-guided therapies: A new era for cystic fibrosis. *Archives de Pédiatrie*. 2020 Feb;27:eS41–4.
38. Dittrich AM, Chuang SY. Dual CFTR modulator therapy efficacy in the real world: lessons for the future. *ERJ Open Res* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Dec 4];8(4). Available from: <https://openres.ersjournals.com/content/8/4/00464-2022>

GLOSARIO

CFTR: Regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística

FQ: Fibrosis quística

TIR: Tripsinógeno inmunorreactivo

UCE: Universidad Central del Ecuador

DIAFIQ: Diagnóstico temprano y seguimiento de pacientes clínicamente sospechosos de Fibrosis Quística

NPD: Diferencia de potencial nasal

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ACMG: Colegio Americano de Genética Médica

MLPA: Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples

PEP: Presión espiratoria positiva

FEV1: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo

CFF: Fundación de Fibrosis Quística

ANEXOS

ANEXO 1. CLASES DE MUTACIONES DE LA FIBROSIS QUISTICA

CLASE	EFEECTO DE LA MUTACION	TIPOS DE DEFECTOS	EJEMPLOS DE MUTACIONES	ENFOQUES REQUERIDOS
I	No se produce la proteína reguladora funcional de la conductancia transmembrana de la Fibrosis quística	Sin proteínas	G542X R553X W1282X	Proteína de rescate síntesis
II	Proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística mal plegada, retenida en el retículo endoplásmico y posteriormente degradada	Sin trafico	G85E Δ1507 ΔF508 N1303K	Correcto plegamiento de proteínas
III	Deterioro de la regulación/apertura del canal regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística	Sin función	V520F S549R G551D	Restaurar canal de conductancia
IV	Conducción reducida a través del canal	Menos Función	R117H R334W S1235R	Restaurar canal de conductancia
V	Reducción de la síntesis del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística	Menos proteína	A455E 1680-886A>G 2657+5G>A	Maduración/Correcta
VI	Disminución de la estabilidad del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística	Menos Estable	rΔF508 Q1412X	Promover la proteína estabilidad

ANEXO 2. CRITERIOS DIAGNOSTICO PARA FIBROSIS QUISTICA

AL MENOS UNO DE LOS SIGUIENTES	Una o más características fenotípicas típicas de la fibrosis quística	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad pulmonar crónica • Sinusitis crónica • Anomalías gastrointestinales y nutricionales características • Síndromes de pérdida de sal • Azoospermia obstructiva
	Historia de fibrosis quística en un hermano	
	Prueba de detección positiva en recién nacidos	
	Concentración elevada de cloruro de sudor	
MAS AL MENOS UNO DE LOS SIGUIENTES	Se sabe que dos mutaciones del gen CFTR causan fibrosis quística en alelos separados	
	Anomalías en las pruebas NPD que son típicas de la fibrosis quística	

ANEXO 3. SENSIBILIDAD DE LOS METODOS DIAGNOSTICOS EN LA FIBROSIS QUISTICA

PASO 3	<ul style="list-style-type: none"> • Búsqueda de variantes regulatorias lejanas • Búsqueda de variantes estructurales mediante análisis del dominio topológicamente asociado de CFTR 	100% sensibilidad
PASO 2	<p>Búsqueda de variantes de empalme intronico profundo mediante:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis ARNm de células epiteliales • Secuenciación completa del locus CFTR 	99,9% sensibilidad
PASO 1	<ul style="list-style-type: none"> • Buscar una variante rara y relacionar con las variantes CFTR de la región • Buscar variantes frecuentes CFTR 	99% sensibilidad
-----	<ul style="list-style-type: none"> • Características clínicas • Tamizaje Neonatal • Fibrosis quística en un hermano 	50-90% sensibilidad

ANEXO 4. INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS DE LA PRUEBA DE CLORURO EN EL SUDOR

Concentración de cloruro en el sudor	Resultado	Interpretación
≤ 29 mmol/L	Normal	FQ muy improbable, pero si existen síntomas que sugieren fibrosis quística está justificado repetir la prueba
30 a 59 mmol/L	Intermedio	Posible FQ, se recomiendan pruebas adicionales (repetir la prueba y secuenciación de CFTR). En pacientes asintomáticos se debe repetir entre 1-2 meses de edad y luego en intervalos de 6-12 meses hasta que el diagnóstico sea claro.
≥ 60 mmol/L	Anormal	Diagnóstico de FQ, si se confirma mediante una segunda prueba y si hay síntomas clínicos compatibles con FQ

Luis David García Guaman portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0302407002. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la Fibrosis Quística. Revisión sistemática”** 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.

Azogues, 15 de enero de 2024



Luis David García Guaman

C.I. 0302407002