



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“COMBINACIÓN DE TRIPLE TERAPIA
(ELEXACFTOR/IVACFTOR/TEZACFTOR) PARA LA
RESTAURACIÓN DE CÉLULAS EPITELIALES BRONQUIALES
EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA”**

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

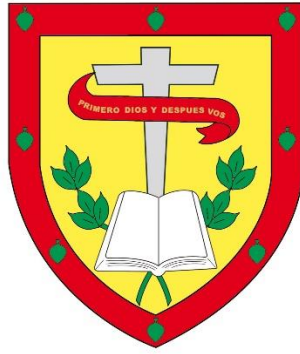
AUTOR: KAREN ESTEFANÍA VÁSQUEZ MÉNDEZ

DIRECTOR: DR. CRISTIAN CARLOS RAMÍREZ PORTILLA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“COMBINACIÓN DE TRIPLE TERAPIA
(ELEXACAFITOR/IVACAFITOR/TEZACAFITOR) PARA LA
RESTAURACIÓN DE CÉLULAS EPITELIALES
BRONQUIALES EN PACIENTES CON FIBROSIS
QUÍSTICA”**

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

AUTOR: KAREN ESTEFANÍA VÁSQUEZ MÉNDEZ

DIRECTOR: DR. CRISTIAN CARLOS RAMÍREZ PORTILLA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROL

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Karen Estefanía Vásquez Méndez portador de la cédula de ciudadanía N° **0107405847**. Declaro ser el autor de la obra: **“Combinación de triple terapia (Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor) para la restauración de células epiteliales bronquiales en pacientes con fibrosis quística”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.


Cuenca, **27 de febrero de 2024**

F: 
Karen Estefanía Vásquez Méndez
C.I. **0107405847**

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**COMBINACIÓN DE TRIPLE TERAPIA (ELEXACAFITOR/IVACAFITOR/TEZACAFITOR) PARA LA RESTAURACIÓN DE CÉLULAS EPITELIALES BRONQUIALES EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA**" realizado por **Vásquez Méndez Karen Estefanía** con documento de identidad **No. 0107405847**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 26 de febrero de 2024



F:

Dr. Cristian Carlos Ramírez Portilla
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Este trabajo que fue realizado con gran esfuerzo se lo dedico a Dios por darme la oportunidad de vivir estos momentos que me ayudaron en mi desarrollo personal y profesional, en especial se lo dedico a mi abuelito David que a pesar de ya no estar con nosotros, siempre velaba por la felicidad de toda su familia y sobre todo de sus nietos ya que para él, su mayor alegría era ver a todos sus nietos como profesionales, también dedico este gran esfuerzo a mis padres que han hecho grandes sacrificios para brindarme una buena educación y por siempre apoyarme incondicionalmente en los buenos y mucho más en los malos momentos, a mi hermano que gracias a su sabiduría siempre me ha guiado por el camino correcto y a estado para mi cada vez que lo necesito y siempre compartir momentos de alegría y buenos recuerdos.

AGRADECIMIENTO

Es grato para mí agradecer a Dios por darme la salud y la fuerza para seguir adelante y lograr a alcanzar uno más de mis sueños en mi vida. También quiero agradecer a mi tutor el Dr. Cristian Ramírez por su apoyo y por haberme brindado sus conocimientos que me ayudaron a cumplir con una más de mis metas más importantes de mi carrera profesional. A mis padres y hermano, con los que siempre estaré eternamente agradecida por estar siempre junto a mí apoyándome y por ser los mejores guías de mi vida y ser la fuente de inspiración para seguir cumpliendo mis sueños. A toda mi familia, en especial a mis primos que me brindaron sabios consejos y me alentaban a no rendirme y seguir adelante. A mis mejores amigos Dalila, Yuliana, Kerly, Aimer, Andrés y Bryan que me enseñaron lo que es una amistad sincera y verdadera, nunca compitieron conmigo sino todo lo contrario, siempre estuvieron ahí para ayudarme y gracias a ellos pude tener los mejores momentos de mi vida universitaria.

1. RESUMEN

La fibrosis quística es un trastorno genético con patrón de herencia autosómica recesiva, ocasionado por una mutación en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), produciendo patología pulmonar, gastrointestinal, endocrinológica, osteomuscular y del aparato reproductor por la acción de seis mutaciones genéticas más comunes y por medio de la combinación de triple terapia el paciente ha mostrado mejoría en cuanto a su estado general de salud y a su calidad de vida. Se analizó la combinación de triple terapia para la restauración de células epiteliales bronquiales en pacientes con fibrosis quística. para el desarrollo de la siguiente revisión bibliográfica se utilizaron de artículos de bases científicas digitales como: Scopus, PubMed, Sciencedirect y Springer Link. Estos artículos deben cumplir con un rango de publicación de los últimos 5 años y que cuenten con un índice de publicación de impacto de Q1-Q3. Se pudo evidenciar que la fibrosis quística es una enfermedad mortal, que afecta considerablemente la salud y la calidad de vida de las personas que padezcan de esta patología. Se pretende demostrar la eficacia de la combinación de la triple terapia para la restauración de células epiteliales bronquiales en pacientes con fibrosis quística por medio de la implementación de nuevos métodos terapéuticos eficaces y bien tolerados, dando como resultado la restauración de la función pulmonar de los pacientes ya sean adultos y niños, mejorando su pronóstico y calidad de vida.

Palabras clave: *Fibrosis quística pulmonar, Mucoviscidosis, Proteína CFTR, Canales de Cloro CFTR Dependientes de ATP*

2. ABSTRACT

Cystic fibrosis is a genetic disorder characterized by an autosomal recessive inheritance pattern caused by a mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene, causing pulmonary, gastrointestinal, endocrinological, musculoskeletal, and reproductive pathologies due to the effect of six most common genetic mutations. Patients have improved their general health and quality of life due to the combination of triple therapy. The combination of triple therapy for restoring bronchial epithelial cells in patients with cystic fibrosis was analyzed. For the development of this literature review, articles from digital scientific databases such as Scopus, PubMed, ScienceDirect, and SpringerLink were used. These articles must have been published in the last five years and have an impact publication ranking of Q1-Q3. Cystic fibrosis was shown to be a life-threatening disease that significantly impacts the health and quality of life of affected individuals. The aim is to demonstrate the effectiveness of a triple therapy combination for restoring bronchial epithelial cells in cystic fibrosis patients by implementing new effective and well-tolerated therapeutic methods, resulting in the restoration of lung function in adults and children, thereby improving their prognosis and quality of life.

Keywords: Cystic fibrosis, Mucoviscidosis, CFTR Protein, ATP-dependent CFTR Chloride Channels.

ÍNDICE

1. RESUMEN	7
2. ABSTRACT	8
3. INTRODUCCIÓN	10
4. OBJETIVOS.....	12
4.1. Objetivo general:	12
4.2. Objetivos Específicos:.....	12
5. METODOLOGÍA.....	13
6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
7. JUSTIFICACIÓN	16
8. DESARROLLO DEL TRABAJO	18
8.1. DEFINICIÓN	18
8.2. FISIOPATOLOGÍA.....	18
8.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	19
8.4. DIAGNÓSTICO	20
8.5. TRATAMIENTO	21
8.6. PRONÓSTICO	24
9. DISCUSIÓN.....	25
10. CONCLUSIONES	28
11. BIBLIOGRAFÍA.....	29
12. ANEXOS	34
Tabla 1	34
Tabla 2	35
13. TABLAS DE RESULTADOS.....	36
Tabla 3:.....	36
Tabla 4	38
Tabla 5	41

3. INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una afección genética autosómica recesiva, causada por una pérdida de la función reguladora del “*gen que codifica el canal clorhídrico transmembrana denominado regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística*” (CFTR), el cual regula el transporte de aniones y aclaramiento mucociliar en las vías aéreas (1,2); la enfermedad clásica está representada por inflamación e infección pulmonar crónica, insuficiencia pancreática exocrina, infertilidad masculina, también se incluyen otras comorbilidades como puede ser la diabetes o enfermedades hepáticas (3).

La FQ fue considerada mortal mundialmente para la población pediátrica desde su inicio en 1938; sin embargo, actualmente gracias a su diagnóstico precoz y las nuevas terapias de tratamiento la esperanza de vida de pacientes con FQ en una estimación de más de 40 años (4,5).

En el año 2018, la Fundación de Fibrosis Quística (CFF por sus siglas en inglés) publicó datos sobre la prevalencia de la fibrosis quística a nivel mundial, con una estimación de 70.000 personas afectadas por esta patología, cuya prevalencia es mayor en América del Norte, Europa y Australia; cada año se reporta 1000 casos nuevos en Estados Unidos, sin embargo, este número se reduce por técnicas de detección temprana (5). La incidencia de la FQ es cambiante según la etnia y lugar de residencia, considerando esto, se ha demostrado que en población hispana 1 de cada 13.500 nacidos vivos, en descendencia africana 1 cada 15.000 nacidos vivos y 1 cada 3.500 nacidos vivos asiáticos (6). En Centroamérica y Suramérica, la incidencia sigue siendo un poco difícil de calcular, ya que algunos países no cuentan con programas de detección temprana o también por una alta tasa de variación étnica de la población, un ejemplo es en el año de 2022, se calculó

que en Ecuador cuenta con una incidencia aproximada de 1 por cada 11.110 habitantes y aproximadamente 23 niños nacen con esta patología (7).

Como medida inicial de la enfermedad utilizaban un tratamiento sintomático sin dar resultados relevantes, por tal motivo a partir del 2012 se presentaron diferentes combinaciones de moduladores CFTR, con la finalidad de brindar un tratamiento molecular (8). La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó el uso de tres medicamentos: elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor; esta combinación recibe el nombre de Trikafta que tiene como finalidad dirigirse hacia la mutación F508 del gen CFTR, logrando reducir la mortalidad y morbilidad en pacientes con FQ porque esta combinación aumentan la actividad de la proteína reguladora de la conductina transmembrana (9,10).

4. OBJETIVOS

4.1. **Objetivo general:**

- Analizar mediante una revisión de la literatura la combinación de triple terapia (elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor) para la restauración de células epiteliales bronquiales en pacientes con fibrosis quística.

4.2. **Objetivos Específicos:**

- Describir cuales son los tipos de mutación del gen CFTR que ocasiona alteraciones a nivel de las células epiteliales bronquiales.
- Demostrar la eficacia de la combinación de la triple terapia en pacientes con fibrosis quística.
- Comparar la combinación triple terapia en pacientes con fibrosis quística frente a terapias convencionales.

5. METODOLOGÍA

La presente revisión bibliográfica cuenta con un diseño de estudio de tipo narrativa cuya finalidad es demostrar la efectividad que se obtuvo tras la administración de la combinación de la triple terapia para la restauración de células bronquiales en pacientes con fibrosis quística.

- **Criterios de inclusión:** artículos científicos y revisiones sistemáticas entre los últimos 5 años (2018 -2023); artículos publicados en bases científicas digitales, artículos entre los cuartiles Q1-Q3, artículos publicados en diferentes idiomas, artículos cuyo tema se centra en terapia combinada (Trikafta) en FQ.
- **Criterios de exclusión fueron:** artículos publicados con fecha inferior al año 2018, capítulos de libros, artículos que no estén en las bases científicas digitales, tesis, cartas al editor, o reporte de caso.

Para la selección de palabras clave se utilizó DeCS y las palabras seleccionadas fueron las siguientes: Fibrosis quística pulmonar, Mucoviscidosis, Proteína CFTR, Canales de Cloro CFTR Dependientes de ATP.

La búsqueda de artículos científicos fue por medio de las bases de datos digitales científicas como: Scopus, PubMed, Sciencedirect y Springer Link; utilizando los operadores que se usaron fueron: <<AND>> y <<OR>>.

Para la elección de la bibliografía se utilizó estudios cuyos títulos y resúmenes presentaban el tema a tratarse, posteriormente de seleccionar cada artículo de manera minuciosa y ordenada, se procedió a dar lectura comprensiva completa posteriormente se descartó los que no fueron de utilidad, y los que se utilizaran se incluyeron al gestor bibliográfico Zotero.

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La fibrosis quística (FQ) es una afección autosómica recesiva que altera las células epiteliales de las vías respiratorias encargadas del transporte de iones y agua, provocando una deshidratación y disminución en la función de eliminación de moco quedando adherido a las superficies de las vías respiratorias (6). Existe aumento de mucina por una formación de placas y tapones de moco a nivel endobronquial, bloqueando los principales sitios de aire. Posteriormente, se desarrolla una infección e inflamación de etapa temprana de las vías respiratorias, conduciendo a una bronquiectasia y finalmente en una insuficiencia respiratoria, este tipo de patología suele ser progresiva con exacerbaciones intermitentes (11).

Con el desarrollo de la tecnología y por medio de nuevos estudios se ha logrado emplear el uso de moduladores de CFTR. En varios estudios se ha utilizado elxacaftor, tezacaftor e ivacaftor (Trikafta) aprobadas por la Administración de alimentos y medicamentos (FDA) en octubre de 2019 (12); demostrando así, que al combinar los correctores plegables de VX-661 (tezacaftor), VX-445 (elxacaftor) y más un potenciador VX-770 (ivacaftor) da como resultado respuestas beneficiosas en el tratamiento de pacientes con FQ, estos fármacos actúa eliminando la fenilalanina en la posición 508 (F508del) del regulador de conductancia transmembrana (CFTR) en al menos 1 alelo (13). El mecanismo de acción de VX-445 no se lo conoce muy bien, ni la susceptibilidad de las mutaciones del plegamiento de la FQ a Trikafta, sin embargo, los beneficios en pacientes con FQ es considerable (14). Por lo anteriormente mencionado se formula la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la efectividad de la combinación de triple terapia (elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor) para la restauración de células epiteliales bronquiales en pacientes con fibrosis quística?

7. JUSTIFICACIÓN

La presente revisión bibliográfica brindara información sobre las nuevas alternativas de tratamiento al combinar tres moduladores (elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor) para el regulador de la conducción transmembrana de la FQ (CFTR); los cuales restauran la función pulmonar, disminuyen la caída progresiva de la función respiratoria y procesos infecciosos, reducen las exacerbaciones, previenen complicaciones durante el tiempo de terapia mejorando la calidad de vida a pacientes con fibrosis quística, especialmente en la población infantil que corresponde un riesgo potencialmente alto (4,5).

La morbilidad y mortalidad está representada por la enfermedad pulmonar, sabemos que se trata de una patología multisistémica, por lo tanto, en el sistema gastrointestinal se evidencia una insuficiencia pancreática, que produce en las personas: inflamación, canalizan flatos, pérdida de peso, dispepsia, esteatorrea y un síndrome obstructivo intestinal distal; en algunos casos es evidente la esterilidad a causa de obstrucción de los conductos deferentes y en los niños es marcado el retraso de crecimiento, el íleo meconial, y menor densidad mineral ósea (15). Primero se afecta el sistema respiratorio ocasionando un daño a nivel tisular aumentando la producción de moco por obstrucción del flujo aéreo ocasionando un proceso infeccioso o inflamatorio produciendo enfermedad respiratoria a repetición evolucionando a bronquiectasias hasta ocasionar una insuficiencia respiratoria, que representa una importante enfermedad letal (11).

Anteriormente, el tratamiento más usado era: antibiótico en exacerbaciones pulmonares, antitusígeno, broncodilatadores, antiinflamatorios (ibuprofeno o corticoides), soluciones salinas hipertónicas y cambios en el estilo de vida del paciente (16). Actualmente el uso de elexacaftor, ivacaftor y tezacaftor como terapia combinada ayuda a la restauración de gran parte del epitelio bronquial, estabilizando una variedad de proteínas alteradas, las

cuales han demostrado una mejoría de la función pulmonar, del volumen espiratorio forzado predicho en 1 segundo (ppFEV1), reducción de las exacerbaciones pulmonares en los pacientes, mejorando así su salud y condiciones de vida (9).

8. DESARROLLO DEL TRABAJO

8.1. DEFINICIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una alteración genética autosómica recesiva de carácter hereditario, se transmite por ambos progenitores; es el resultado de una alteración en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) que ayuda en el transporte de sal hacia diferentes tejidos del cuerpo (17). La proteína producto del gen CFTR al sufrir mutaciones o no codificarse causa una reducción de sal y disminuye el movimiento del agua, esto acumula mucosidad espesa que bloquea las vías respiratorias, generando episodios repetitivos de infección e inflamación (18,19).

La FQ es una alteración monogénica, con una clínica ampliamente difícil e inespecífica (20); se han identificado aproximadamente 2.000 variantes en el gen CFTR, de las cuales 382 variantes causan fibrosis quística (patogénicas) y 49 manifiesta la clínica sin llegar a ser potencialmente mortales (Tabla 1) (21).

8.2. FISIOPATOLOGÍA

El principal responsable de la FQ es la mutación del gen CFTR, el mismo que en condiciones fisiológicas actúa como un canal de cloruro/bicarbonato mediado por AMPc expresado en la membrana plasmática apical de tejidos epiteliales, este lugar se encarga del equilibrio electrolítico y de fluidos, de esta manera se controla la secreción epitelial tanto en composición y cantidad (22). Ahora bien, para que se desarrolle la FQ inicialmente se debe entender que se trata de una combinación entre la deficiencia del sistema inmune por la mutación de CFTR y la actividad de microorganismos patógenos (23,24). La mutación de la proteína CFTR provoca que el sistema inmune no sea capaz de contrarrestar infecciones pulmonares agudas, llevando a la cronicidad de las mismas que causan el daño pulmonar gracias a la actividad de dos microorganismos clásicos:

Staphylococcus aureus y *Pseudomonas aeruginosa* (25). La colonización de estos microorganismos esta facilitada por la deficiencia para secretar iones de cloruro y bicarbonato en las vías respiratorias, provocando que no se produzca la reabsorción de sodio induciendo a una deshidratación del epitelio respiratorio por la absorción completa del agua; finalmente no se produce una eliminación mucociliar a causa de la deshidratación del moco y se favorece la creación de un habitat para estos microorganismos; los mismos producen en las vías respiratorias una hiperinflación, por una infiltración de neutrófilos y macrófagos desde estadios iniciales de la enfermedad, favoreciendo al daño tisular (25,26).

8.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La FQ presenta una triada clásica: infección a nivel pulmonar y paranasal a repetición, esteatorrea y desnutrición, que en su manera más grave presenta falta de crecimiento. Se debe recordar que por la fisiopatología de la enfermedad las secreciones espesas y viscosas se producen no solo a nivel respiratorio, también en el páncreas, hígado, intestino, y tracto reproductivo, otro signo característico importante es el aumento de contenido de sal en glándulas sudorípara (Tabla 2) (20). Sin embargo, la afectación de las vías respiratorias está marcado por: *“tos productiva persistente, hiperinsuflación de los campos pulmonares visible en radiografía de tórax y enfermedad obstructiva de las vías respiratorias”*; gracias a las infecciones respiratorias a repetición se produce bronquiectasias, se caracteriza por tos persistente con mayor cantidad de esputo, taquipnea, disnea, malestar general, anorexia y pérdida de peso; esto lleva a una disminución progresiva de la función pulmonar, a este cuadro se agregara la afectación de los senos paranasales que en pacientes con FQ se presenta con congestión nasal crónica, cefalea y trastornos del sueño, y en el caso de que lleguen a infectarse exacerbara la enfermedad pulmonar (20). Los hallazgos respiratorios más comunes en niños,

adolescentes y adultos por primera vez puede ser la sinusitis, bronquitis o neumonías a repetición, asma por mal tratamiento, pólipos nasales o palpitaciones digitales en examen físico (27). Un bebe con FQ presenta más sintomatología respiratoria, evoluciona a una enfermedad pulmonar y posteriormente afectando otros sistemas (28).

8.4. **DIAGNÓSTICO**

Principalmente se recomienda realizar un correcto cribado neonatal (29), el cual mide el nivel de tripsinógeno inmunorreactivo (IRT) en el cribado de las gotas de sangre neonatales, se considera positivo si el IRT permanece elevado entre los 7 y 14 días de vida (23). Existen niños sintomáticos al momento del diagnóstico, clasificándolos como “examen de CF positivo, diagnostico no concluyente” o “síndrome metabólico relacionado con CFTR” cuando el diagnostico no puede ser confirmado ni descartado (30).

Para el diagnóstico de FQ se deben cumplir los siguientes criterios: clínica consistente con FQ en al menos un sistema o una respuesta positiva en la prueba de FQ en neonatos o un hermano con la enfermedad; disfunción del regulador de conductancia transmembrana de FQ, ya sea cloruro en la sudoración ≥ 60 mmol/L; mutaciones presentes en el gen CFTR, o resultado anormal de diferencia de potencial nasal (20). También se realiza la prueba de cloruro en el sudor: concentraciones mayores a 40 o 60 mmol/L, pruebas genéticas que ayudan en la confirmación del diagnóstico, especialmente cuando los valores de cloruro en sudor se encuentran intermedios (23).

Para un diagnóstico tardío, las manifestaciones clínicas son muy variables, se sospechara cuando se evidencien: infecciones pulmonares a repetición, infertilidad masculina, pancreatitis, poliposis nasal y malabsorción intestinal (30), a esta clínica se agrega los resultados positivos de cribado, prueba de sudor y análisis genético, en casos muy raros

se realizará mediciones electrofisiológicas in vivo o ex vivo en epitelio respiratorio o intestinal (31).

8.5. TRATAMIENTO

Para lograr un control óptimo de la FQ es primordial realizar un buen diagnóstico, y al momento de brindar el tratamiento educar correctamente al paciente y familia del mismo, este debe apoyarse con nutricionistas, fisioterapeutas y psicólogos (22). El tratamiento es sintomático con la finalidad de evitar complicaciones; como primer objetivo se buscará despejar las vías respiratorias y reducir la inflamación e infecciones pulmonares, para lo cual se administra: prednisolona y/o prednisona, los cuales actúan como antiinflamatorios a largo plazo, se recomiendan dosis de 2mg/kg hasta 60 mg en días alternos, dando como resultado un incremento significativo en la capacidad vital de los pulmones; en pediatría para buscar se recomiendan la fluticasona y beclometasona, porque estos buscan modular la afluencia de neutrófilos, que son los responsables de la inflamación (32). También se administrará 10 mg de Montelukast a la hora de acostarse durante dos semanas, lo cual ha demostrado que los pacientes presentan mayor tolerancia al ejercicio y, sobre todo, ha presentado mayor eficacia frente a infecciones con *Aspergillus* (32).

Posteriormente, se busca diluir el moco con inhalación de solución salina hipertónica que hidratara la mucosidad espesa; limpiar correctamente las vías respiratorias frenando así el taponamiento del flujo de aire y daño posterior de vías respiratorias; solo se administrara antibioticoterapia en casos de exacerbaciones e infecciones crónicas, no se recomienda antibióticos orales durante tiempo prolongado exceptuando de este grupo a la azitromicina (administración desde los 6 años) por sus propiedades antiinflamatorias y antibacterianas; los antibióticos más recomendados son los que tienen presentación en aerosol como: tobramicina y aztreonam porque benefician la función pulmonar (20). Se

recomienda acompañar el tratamiento con enzimas pancreáticas, calorías y vitaminas liposolubles. En casos graves de enfermedad, es decir pacientes terminales se ha propuesto el trasplante de pulmón (33).

Últimamente, se ha brindado mayor interés en los moduladores de la “*conductancia transmembrana*” (CFTR) son compuestos de molécula pequeña que ayudan a aumentar su función, este tipo de tratamiento combinado incluyen activadores que aumentan los niveles intracelulares cAMP/cGMP, necesarias para estimular la actividad de CFTR (34); potenciadores de CFTR aumenta la apertura de canal localizados en la superficie celular; y correctores que actúan como proteínas que ayudan a incrementar el número de CFTR en la superficie celular (35). Elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor es una terapia moduladora del “*regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística*” (CFTR) de combinación triple que fue aprobada en el 2019 por la FDA, recibiendo el nombre de Trikafta (tezacaftor + elexacaftor + ivacaftor), ha demostrado seguridad y eficacia sostenida ≥ 24 semanas en pacientes mayores a 12 años, ha logrado prevenir la infección y la inflamación a largo plazo evitando la formación de bronquiectasias irreversibles e insuficiencia respiratoria (36,37).

- Ivacaftor: recomendado en personas con FQ de ≥ 2 años con mutaciones de clase III o IV (35). Funcionan como un potenciador de la proteína CFTR para mutaciones de activación común, permitiendo un aumento en el flujo de iones de cloruro (38).
- Tezacaftor: desencadena menor cantidad de efectos adversos como el broncoespasmo y tiene menos interacciones farmacológicas (35). Facilita el plegamiento y presentación de la proteína CFTR madura a la superficie celular, restaurando la función CFTR para la mutación F508del-NBD1 (38).

- Elexacaftor: estabiliza a F508del-NBD1 generando una afectación de trayectoria de despliegue de NBD1 (39). Actúa en un sitio de unión alternativo que potencia la función de la “*proteína CFTR*” en la superficie celular (38).

Con la combinación de estos tres moduladores existe un aumento en la “*función de la proteína CFTR mutado en la superficie celular, incremento el transporte de iones de cloruro*”, mejorando la digestión y absorción asociada con la función de CFTR restaurada (35). La triple terapia fue bien tolerada, pero es recomendable la monitorización de las enzimas hepáticas por el uso de ivacaftor, porque puede desencadenar un cólico biliar y dolor testicular (39). Se recomienda su administración con una comida moderada en grasa porque aumenta las concentraciones de elexacaftor y de ivacaftor (40). La eficacia del Trikafta se evidencia por la marcada mejoría de la función pulmonar evaluada por el valor del FEV₁ predicho, disminución de síntomas respiratorios evaluados por la puntuación del dominio respiratorio del Cuestionario de Fibrosis Quística-Revised-Teen/adult (CFQ-R14+) que representa una medida subjetiva de la clínica pulmonar y estilo de vida por medio de la calificación de Likert, utiliza valores de entre 0 y 100, entre más alta la puntuación es mejor el resultado (41)., por último la función del CFTR que evalúa la concentración de cloruro en la sudoración (42).

La dosificación y la administración de la triple terapia es una combinación de tabletas de dosis de elexacaftor 100 mg, tezacaftor 50 mg e ivacaftor 75 mg. Personas adultas y los niños > 12 años deben administrarse 2 comprimidos combinados de dosis fija en la mañana con alimentos ricos en grasa. El ivacaftor se debe administrar 12 horas más tarde 1 comprimido de 150 mg y de la misma forma se debe tomar con alguna comida rica en grasas. Se recomienda tomar estos fármacos con comidas que sean ricas en grasa como las nueces, leche entera, quesos, carnes o alimentos que ayuden a disminuir la insuficiencia pancreática como las frutas y verduras (42).

La terapia triple Trikafta dio resultados buenos resultados en cuanto seguridad y tolerancia. Sin embargo, Kapouni N., et al (43), han demostrado la presencia de efectos secundarios que van desde leves a graves, siendo estos últimos los menos frecuentes en la mayoría de los pacientes, según los mismo autores mencionan que como efectos leves los pacientes desarrollan: tos, aumento de la concentración de esputo, exacerbaciones pulmonares, hemoptisis y pirexia, en menor caso elevación de la aminotransferasa o bilirrubinas; mientras que los efectos graves son los casos de exacerbación pulmonar infecciosa, síndrome de obstrucción intestinal distal y trombosis venosa yugular que no son muy comunes. Existen casos en los que un paciente decide interrumpir el tratamiento y estos efectos pueden presentarse como erupción cutánea, elevación de bilirrubinas, y dolor torácico (43,44).

8.6. **PRONÓSTICO**

La FQ es una enfermedad incurable, sin embargo, se ha logrado aumentar la edad media de supervivencia permitiendo que las personas superen los 40 años con FQ. Conocemos bien que actualmente no se trata de una enfermedad infantil, si no, es una patología que afecta a niños y adultos, la mayor parte de pacientes son adultos y esto nos demuestra que las diferentes medidas actualizadas de tratamiento mejorar el tiempo de vida y la calidad de la misma. Por lo tanto, se debe recordar que brindando un correcto diagnóstico durante el nacimiento y cumplir un esquema de tratamiento completo tanto por parte del paciente como de su familia ayudara a prevenir posibles complicaciones, y lidiar con las exacerbaciones agudas (20,28). Entre las complicaciones que disminuyen significativamente la calidad de vida, tenemos los siguientes: neumotórax, hemoptisis, insuficiencia respiratoria hipercápica e hipóxica, e hipertensión pulmonar (44)

9. DISCUSIÓN

La fibrosis quística ha presentado un desafío clínico para lograr contrarrestar las complicaciones y exacerbaciones pulmonares, por lo tanto, durante los últimos años se han experimentado con diferentes medicamentos que han demostrado seguridad y eficacia disminuyendo la mortalidad, sobre todo en pacientes con diagnóstico temprano de FQ.

En cuanto a los principales agentes etiológicos patógenos responsables de las exacerbaciones pulmonares encontramos que, Vargas S., et al (45), en su revisión bibliográfica durante el 2021, mencionan que son el "*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae no tipificable*, y en pacientes en estadios crónicos de la enfermedad se aislara *Pseudomona aeruginosa*"; según los mismos autores también afirman que otros microorganismos que se aíslan son: "*Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *micobacterias no tuberculosas* y hongos", correlacionando con los principales microorganismos patógenos que participan en la fisiopatología de la FQ descritas en este artículo de revisión. Principalmente la FQ se desencadena por una mutación genética, diversos autores han mencionado distintas mutaciones genéticas, Southern K., et al (28)., en el año 2020 en su artículo dieron a conocer que la variante más común de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística es clase II, F508del, que coincidiendo con la presente revisión, representa el 90% de pacientes con FQ, y es aquí donde se demuestra la efectividad de la triple terapia correctiva, que es aquella que actúa directamente en este tipo de mutación (46).

También se describió las principales ventajas del uso de la terapia Trikafta (Elexacaftor, Tezacaftor, Ivacaftor); sin embargo, Barry P., y Taylor J (29)., en el 2021 demostraron

que esta terapia ha presentado un limitado uso en diferentes pacientes, y por lo mismo no se permitieron conocer los datos necesarios para afrontar nuevos desafíos y consideraciones para aquellos pacientes que necesiten manejos médicos especiales evitando un efecto en la salud de estos pacientes (47), para el año 2022 Sutharsan S., et al (36), demostraron que el uso de la triple terapia es un tipo de tratamiento bien tolerado y seguro para los pacientes, especialmente los niños, evidenciando una mejoría en la clínica de manera significativa mejorando las condiciones de vida de estos pacientes, especialmente en la función pulmonar valorado con la PEV1 (36). De la misma manera durante el año 2022 Mall M., et al (48), tras la culminación de su estudio de fase 3b, aleatorizado y controlado con placebo concluyeron que en la población pediátrica, entre 6 y 11 años, la triple terapia demostraba mejorías significativas en la clínica respiratoria y la función pulmonar, cabe recalcar que también comprobaron progresos en la conductancia transmembrana, disminuyendo o contrarrestando las posibles complicaciones a desarrollarse que dificultaran las condiciones de vida de los pacientes (48), coincidiendo con Zemanick E., et al (49), que en el año 2021 llegaron a demostrar mayor eficacia en pacientes que presentaban al menos un alelo *F508del-CFTR* (49). Rodrigues J., et al (50), durante el año 2023 concluyeron que durante su estudio demostraron que la triple terapia resulta más eficaz en infecciones crónicas logrando una disminución de la carga bacteriana, que como se mencionó al inicio de esta revisión, son los principales agentes que causan exacerbaciones pulmonares que complican el pronóstico de los pacientes, restablecer notablemente las condiciones de vida de los mismos permitiéndoles desarrollar una vida sin limitaciones marcadas (50). Aalbers B., et al (51), en el 2023 en su estudio consideraron importante describir que en casos de pacientes con FQ avanzada, el beneficio clínico al utilizar la Terapia Trikafta, es evidente el beneficio clínico tras dos años de tratamiento, el daño pulmonar, la

esperanza de vida, las exacerbaciones pulmonares y el índice de masa corporal mejoran drásticamente después del tratamiento, esto se evidencia con ganancia en el ppFEV1 (51).

También es importante recalcar que como explicaron Purkayastha D., et al (18)., en el año 2023, describieron que el perfil metabólico de estos fármacos es complicado, sobre todo al administrarse con otros medicamentos lo que debe considerarse al momento de prescribirlos para evitar reacciones adversas en los pacientes, el tiempo para administrarlos debe ser evaluado de manera independiente en cada paciente, por lo mismo mencionado en la presente revisión se describió las dosis recomendaba y sobre todo en qué edad deben administrarse los mismos para evitar interacciones farmacológicas perjudiciales (52). Se conoce bien que la FQ desencadena varias enfermedades asociadas, por lo mismo Ensinck M., y Carlon M (53)., en el año 2022, mencionan que las principales son: ausencia bilateral congénita de conductos deferentes que muchas veces es congénita, también es común que estos pacientes desarrollen diabetes y enfermedad hepática (53).

10. CONCLUSIONES

La FQ se ha definido como una alteración genética importante a causa de la mutación del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), afecta principalmente a la población pediátrica y para lo mismo se requiere de un diagnóstico oportuno, ahora bien para el tratamiento de la FQ se han desarrollado diferentes fármacos, los que han demostrado mejoría clínica relevante durante los últimos años, estos son: Elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor aprobada por el FDA, sus efectos beneficiosos se han observado a las 24 semanas de usarlo, y sobre todo en población adulta y pediátrica. Esta terapia ha demostrado presentar buena tolerancia por parte de los pacientes, pero se deben tomar medidas necesarias para evitar efectos adversos, que no llegan a ser mortales. La eficacia de la triple terapia es evidente en la disminución de las exacerbaciones pulmonares que son las principales en aumentar la mortalidad de estos pacientes, también la función pulmonar mejora y se evalúa por la ppFEV1, y sobre todo y lo más significativo la esperanza de vida de los pacientes se ve beneficiada gracias a este tratamiento.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Turcios NL. Cystic Fibrosis Lung Disease: An Overview. *Respir Care*. 2020;65(2):233-51.
2. Veit G, Roldan A, Hancock MA, Da Fonte DF, Xu H, Hussein M, et al. Allosteric folding correction of F508del and rare CFTR mutants by elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (Trikafta) combination. *JCI Insight*. 2020;5(18):139983.
3. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *Lancet Lond Engl*. 2021;397(10290):2195-211.
4. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. 2020;109(5):893-9.
5. Dickinson KM, Collaco JM. Cystic Fibrosis. *Pediatr Rev*. 2021;42(2):55-67.
6. Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes*. 2020;11(6):E589.
7. Fibrosis Quística, diagnóstico precoz y tratamiento oportuno para mejorar la calidad de vida - Noticias - IESS [Internet]. [citado 18 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.iess.gob.ec/noticias/-/asset_publisher/4DHq/content/fibrosis-quistica-diagnostico-precoz-y-tratamiento-oportuno-para-mejorar-la-calidad-de-vida/10174?mostrarNoticia=1
8. Bierlaagh MC, Muilwijk D, Beekman JM, van der Ent CK. A new era for people with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(9):2731-9.
9. Zaher A, ElSaygh J, ElSORI D, ElSaygh H, Sanni A. A Review of Trikafta: Triple Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy. *Cureus*. 13(7):e16144.
10. Myer H, Chupita S, Jnah A. Cystic Fibrosis: Back to the Basics. *Neonatal Netw NN*. 2023;42(1):23-30.
11. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2020;8(1):65-124.
12. Bear CE. A Therapy for Most with Cystic Fibrosis. *Cell*. 2020;180(2):211.
13. Hoy SM. Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor: First Approval. *Drugs*. 2019;79(18):2001-7.
14. Comegna M, Terlizzi V, Salvatore D, Colangelo C, Di Lullo AM, Zollo I, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor Therapy for Cystic Fibrosis Patients with The F508del/Unknown Genotype. *Antibiot Basel Switz*. 2021;10(7):828.

15. Sánchez MAG, Ruiz DMC. Rehabilitación pulmonar en pacientes con diagnóstico de fibrosis quística. *Rev Colomb Med Física Rehabil.* 2023;33(1):56-66.
16. Guerra-Morillo MO, Rabasco-Álvarez AM, González-Rodríguez ML, Guerra-Morillo MO, Rabasco-Álvarez AM, González-Rodríguez ML. Fibrosis quística: tratamiento actual y avances con la nanotecnología. *Ars Pharm Internet.* 2020;61(2):81-96.
17. López-Valdez JA, Aguilar-Alonso LA, Gándara-Quezada V, Ruiz-Rico GE, Ávila-Soledad JM, Reyes AA, et al. Cystic fibrosis: current concepts. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2021;78(6):584-96.
18. Carraro G, Langerman J, Sabri S, Lorenzana Z, Purkayastha A, Zhang G, et al. Transcriptional analysis of cystic fibrosis airways at single-cell resolution reveals altered epithelial cell states and composition. *Nat Med.* 2021;27(5):806-14.
19. Férec C. [Cystic fibrosis: From gene discovery to precision medicine]. *Med Sci MS.* 2021;37(6-7):618-24.
20. Chen Q, Shen Y, Zheng J. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects. *Anim Models Exp Med.* 2021;4(3):220-32.
21. Andrade A, Pizarro ME. Medicina de precisión en fibrosis quística. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2022;33(1):44-50.
22. Bacalhau M, Camargo M, Magalhães-Ghiotto GAV, Drumond S, Castelletti CHM, Lopes-Pacheco M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: A Life-Changing Triple Combination of CFTR Modulator Drugs for Cystic Fibrosis. *Pharmaceuticals.* 2023;16(3):410.
23. Dickinson KM, Collaco JM. Cystic Fibrosis. *Pediatr Rev.* 2021;42(2):55-67.
24. Bergeron C, Cantin AM. Cystic Fibrosis: Pathophysiology of Lung Disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(6):715-26.
25. Malhotra S, Hayes D, Wozniak DJ. Cystic Fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa*: the Host-Microbe Interface. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(3):e00138-18.
26. Cabrini G, Rimessi A, Borgatti M, Lampronti I, Finotti A, Pinton P, et al. Role of Cystic Fibrosis Bronchial Epithelium in Neutrophil Chemotaxis. *Front Immunol.* 2020; 11:1438.
27. Zhang N, Liu JH, Chu YJ, Shuai JF, Huang KL. [Clinical and gene mutation features of cystic fibrosis: an analysis of 8 cases]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi Chin J Contemp Pediatr.* 2022;24(7):771-7.
28. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The Lancet Respiratory Medicine Commission on the Future of Care of Cystic Fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2020;8(1):65-124.

29. 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*. 2019;40(6):701-14.
30. Bienvenu T, Nguyen-Khoa T. Current and future diagnosis of cystic fibrosis: Performance and limitations. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2020;27 Suppl 1:eS19-24.
31. Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Nutrición, Comité Nacional de Gastroenterología, Grupo de Trabajo de Kinesiología. [Guideline for the diagnosis and treatment of patients with cystic fibrosis. Update]. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(1):s17-35.
32. Parihar A, Prajapati BG, Paliwal H, Shukla M, Khunt D, Devrao Bahadure S, et al. Advanced pulmonary drug delivery formulations for the treatment of cystic fibrosis. *Drug Discov Today*. 2023;28(10):103729.
33. Morlacchi LC, Privitera E, Rossetti V, Santambrogio M, Bellofiore A, Rosso L, et al. Telemonitoring: An opportunity in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Heliyon*. 2023;9(10):e19931.
34. Lee SE, Farzal Z, Daniels MLA, Thorp BD, Zanation AM, Senior BA, et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy: A Review for the Otolaryngologist. *Am J Rhinol Allergy*. 2020;34(4):573-80.
35. Colombo C, Foppiani A, Bisogno A, Gambazza S, Daccò V, Nazzari E, et al. Lumacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis: effects on glucose metabolism and insulin secretion. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(10):2213-8.
36. Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, Duckers J, MacGregor G, Tullis E, et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(3):267-77.
37. Bower JK, Volkova N, Ahluwalia N, Sahota G, Xuan F, Chin A, et al. Real-world safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study. *J Cyst Fibros*. 2023;22(4):730-7.
38. Ridley K, Condren M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: The First Triple-Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulating Therapy. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT*. 2020;25(3):192.
39. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2019;394(10212):1940-8.

40. Gramegna A, Contarini M, Aliberti S, Casciaro R, Blasi F, Castellani C. From Ivacaftor to Triple Combination: A Systematic Review of Efficacy and Safety of CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5882.
41. Radice RP, Radice OA, Radice MR, Radice CA. Calidad de vida en adolescentes de 14 a 18 años con fibrosis quística en la Fundación de Fibrosis Quística, Paraguay. *Pediatría Asunción.* 2020;47(3):159-64.
42. Uluer AZ, MacGregor G, Azevedo P, Indihar V, Keating C, Mall MA, et al. Safety and efficacy of vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor in adults with cystic fibrosis: randomised, double-blind, controlled, phase 2 trials. *Lancet Respir Med.* 2023;11(6):550-62.
43. Kapouni N, Moustaki M, Douros K, Loukou I. Efficacy and Safety of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Children.* 2023;10(3):554.
44. Garcia B, Flume PA. Pulmonary Complications of Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(6):804-9.
45. Vargas-Roldán SY, Lezana-Fernández JL, Cerna-Cortés JF, Partida-Sánchez S, Santos-Preciado JI, Rosales-Reyes R. Fibrosis quística: patogenia bacteriana y moduladores del CFTR (regulador de conductancia transmembranal de la fibrosis quística). *Bol Méd Hosp Infant México [Internet].* 2022 [citado 14 de noviembre de 2023];79(4). Disponible en: https://www.bmhim.com/frame_esp.php?id=316
46. Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(12):CD010966.
47. Barry PJ, Taylor-Cousar JL. Triple combination cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator therapy in the real world – opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med.* 2021;27(6):554.
48. Mall MA, Brugha R, Gartner S, Legg J, Moeller A, Mondejar-Lopez P, et al. 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. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de diciembre de 2022;206(11):1361-9.
49. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, McKone EF, et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(12):1522-32.
50. Rodrigues J, Boaventura R, Fernandes G, Amorim A. O Impacto da Terapêutica Moduladora da CFTR na Infecção Pulmonar Crônica em Doentes com Fibrose Quística.

Acta Médica Port [Internet]. 2023 [citado 14 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/20106>

51. Aalbers BL, Mohamed Hoesein FAA, Hofland RW, Bronsveld I, Kruijswijk MA, Schotman S, et al. Radiological and long-term clinical response to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2023;58(8):2317-22.
52. Purkayastha D, Agtarap K, Wong K, Pereira O, Co J, Pakhale S, et al. Drug-drug interactions with CFTR modulator therapy in cystic fibrosis: Focus on Trikafta®/Kaftrio®. *J Cyst Fibros*. 2023;22(3):478-83.
53. Ensinnck MM, Carlon MS. One Size Does Not Fit All: The Past, Present and Future of Cystic Fibrosis Causal Therapies. *Cells*. 2022;11(12):1868.
54. Bergeron C, Cantin AM. New Therapies to Correct the Cystic Fibrosis Basic Defect. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6193.
55. Meoli A, Fainardi V, Deolmi M, Chiopris G, Marinelli F, Caminiti C, et al. State of the Art on Approved Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulators and Triple-Combination Therapy. *Pharmaceuticals*. 2021;14(9):928.
56. Dawood SN, Rabih AM, Niaj A, Raman A, Uprety M, Calero MJ, et al. Newly Discovered Cutting-Edge Triple Combination Cystic Fibrosis Therapy: A Systematic Review. *Cureus*. 14(9):e29359.
57. Griese M, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, McKone EF, Polineni D, et al. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(3):381-5.
58. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del–Gating and –Residual Function Genotypes. *N Engl J Med*. 2021;385(9):815-25.
59. Burgel PR, Durieu I, Chiron R, Mely L, Prevotat A, Murriss-Espin M, et al. Clinical response to lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis according to baseline lung function. *J Cyst Fibros*. 2021;20(2):220-7.

12. ANEXOS

Tabla 1: Tipos de mutaciones que presenta el gen CFTR

Clase	Defecto	Consecuencia
Clase I	Defecto en la síntesis	Disminución parcial o total de la producción de una proteína funcional. Puede ser por el ingreso de un codón de extremo, cambios puntuales como inserciones o deleciones de pequeñas regiones o exones, deleción parcial o completa del gen CFTR (54)
Clase II	Procesamiento por mal plegamiento	Retención de la proteína en el retículo endoplásmico y posteriormente su degradación. La más común a nivel global es la clase (F508del) (54).
Clase III	Regulación del canal CFTR	Se origina la proteína y se inserta en la membrana, pero permanece inactiva y no se abre (54).
Clase IV	Disminuye la actividad del canal	Disminuyendo la conductancia del canal provocando una consecuencia en el transporte de iones (54).
Clase V	Disminuye la síntesis proteica	Disminución en la cantidad total de proteínas CFTR por transformaciones en el empalme de mRNA o cambios específicos en la región motora del gen (54).
Clase VI	Disminuye la estabilidad proteica	Se incrementa su endocitosis o disminuye su regreso a la superficie (54).

Autora: Karen Estefanía Vásquez Méndez

Tabla 2: Sistemas afectados por la FQ.

SISTEMA AFECTADO	CLINICA
Aparato digestivo	Enfermedad pancreática: esteatorrea, retraso del crecimiento, deficiencia de vitaminas liposolubles, edema, hipoproteinemia, pérdida de electrolitos y anemia (20).
Aparato reproductor	Infertilidad
Nutrición y crecimiento	Contenido mineral óseo reducido predisponiendo las fracturas y cifoescoliosis (20)

Autora: Karen Estefanía Vásquez Méndez

13. TABLAS DE RESULTADOS

Tabla 3: Describir cuales son los tipos de mutación del gen CFTR que ocasiona alteraciones a nivel de las células epiteliales bronquiales.

Autor	Año	Título	Tipo de estudio	Participantes/Datos	Resultado
Ridley K., y Condren M (38).	2020	Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: La primera terapia moduladora del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística de triple combinación	Revisión bibliográfica narrativa	Búsqueda bibliografía en bases de datos científicas, se obtienen un total de diez estudios utilizados en esta revisión.	Las mutaciones se las ha clasificado de la siguiente manera: Clase I la proteína CFTR no llega a la superficie celular debido a una alteración de la traducción de la proteína en el núcleo celular; Clase II la proteína CFTR no llega a la superficie por un mal plegamiento en el aparato de Golgi; Clase III la CFTR llega a la superficie celular, existe un defecto de la compuerta causando una función deteriorada, Clase IV existe disminución de la conductividad pero la proteína CFTR llega a la superficie celular, Clase V se caracterizan por una producción disminuida de CFTR.
Meoli A., et al (55)	2021	Estado del arte en moduladores aprobados del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis	Revisión bibliográfica narrativa	Búsqueda bibliografía en bases de datos científicas actualizadas, posteriormente a una revisión de cada uno se utilizaron un total de 79 artículos científicos.	Se ha clasificado a las mutaciones en 7 clases principales: Clase I existe ausencia de la expresión de la proteína CFTR en la superficie de la membrana y una síntesis proteica reducida; Clase II alteración del procesamiento, plegamiento o tráfico de proteínas y degradación prematura con expresión de la proteína CFTR reducida; Clase III

		quística (CFTR) y terapia de triple combinación			hay mutaciones de compuerta pero la proteína CFTR alcanza la membrana apical; Clase IV se expresa correctamente el gen CFTR pero la conductividad es reducida; Clase V existe reducción de síntesis de proteína causando una menor expresión de CFTR; Clase VI hay aumento de recambio provocando una menor expresión de CFTR; Clase VII no hay síntesis de ARNm provocando ausencia de expresión de CFTR.
Dawood S., et al (56).	2022	Terapia de vanguardia para la fibrosis quística de triple combinación de vanguardia: una revisión sistemática	Revisión sistemática	Búsqueda bibliográfica en bases de datos científicas siguiendo las directrices de Preferred Reporting Items for Systematic, en: PubMed Central, Google Scholar y Science Direct. Se eligieron artículos publicados durante los últimos 5 años y de lengua inglesa. Seleccionándose en total 10 artículos (4 ensayos controlados aleatorizados, 4 revisiones sistemáticas, y 2 revisiones narrativas).	Se han propuesto seis clases de mutaciones del gen CFTR: Clase I con CFTR funcional ausente; Clase II la proteína CFTR se encuentra mal plegada más alteración del transporte a la superficie celular; Clase III no existe apertura del canal iónico el CFTR se produce y llega a la superficie normalmente; CFTR IV sola la función del canal se ve afectada; Clase V el CFTR se produce y se dirige a la superficie pero en cantidades inadecuadas; y Clase VI el CFTR se mueve a la membrana celular pero su estabilidad es reducida.

Autora: Karen Estefanía Vásquez Méndez

Tabla 4: Demostrar la eficacia de la combinación de la triple terapia en pacientes con fibrosis quística.

Autor	Año	Título	Tipo de estudio	Participantes	Resultados
Heijeerman H., et al (39)	2019	Eficacia y seguridad del régimen combinado de elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor en personas con fibrosis quística homocigota para la mutación F508del: un ensayo doble ciego, aleatorizado, de fase 3	Ensayo, multicéntrico doble ciego, aleatorizado, de fase 3, y controlado activo.	Se llevó a cabo en 44 centros de cuatro países, se seleccionaron pacientes con FQ homocigota para la mutación F508del ≥ 12 años, seleccionando solo 107 participantes al azar: grupo 1 conformado por 52 participantes (tezacaftor + ivacaftor), grupo 2 con 55 pacientes (elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor).	Después del tratamiento por 4 semanas se evidenció los siguientes resultados en los dos grupos con diferencias mínimas: rápida mejoría del PPF _{EV1} , mejoría en la concentración de cloruro en la sudoración - 45,1 mmol/L. En temas de seguridad el grupo 2 demostró ser más seguro y presentar mejor tolerancia, presentando efectos adversos en 32 participantes, los más comunes presentes fueron los efectos leves y moderados y considerados como graves fueron erupción cutánea y exacerbación pulmonar; mientras que el grupo 1 presentó en 33 pacientes efectos adversos graves representado por varios casos de exacerbación pulmonar.
Griese M., et al (57)	2021	Seguridad y eficacia de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor durante 24 semanas o más en personas con fibrosis quística y uno o más alelos F508del:	Ensayo clínico abierto de fase 3	Se utilizó un total de 506 pacientes a las cuales se les administró ELX/TEZ/IVA	El estudio tuvo como objetivo evaluar los efectos adversos que desarrollaban los pacientes tras este tratamiento, la mayoría presentó efectos leves o moderados. Los más frecuentes son las exacerbaciones pulmonares de carácter infeccioso, tos, dolor

		resultados provisionales de un ensayo clínico abierto de fase 3			orofaríngeo. Se evidenció 80 pacientes desarrollaron efectos adversos graves: exacerbaciones pulmonares infecciosas, hemoptisis, y síndrome de obstrucción intestinal distal, solo 7 pacientes presentaron: alteraciones hepáticas, depresión, erupción cutánea, tinnitus, y contusión que provocaron la interrupción del tratamiento. En 36 pacientes se elevaron las transaminasas y en 32 la alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa. De esta forma se llega a la conclusión que la triple terapia es segura y bien tolerada
Barry., et al (58).	2022	Terapia triple para los genotipos de fibrosis quística phe508del-gating y -residual	Ensayo de fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado activamente	Pacientes ≥ 12 años con FQ, genotipos de función residual con Phe508del o <i>Phe508del</i> , entre el 28 de agosto de 2019 hasta el 12 de junio de 2020, de 96 lugares entre: América del Norte, Europa y Australia., se obtuvieron en total de 258 pacientes, los cuales se dividieron de la siguiente manera: 132 recibieron elexacaftor-	Los pacientes del grupo 1 presentaron: concentración de cloruro en la sudoración $< 22,3$ mmol/l; de acuerdo al Cuestionario de Fibrosis Quística la puntuación fue de 10,3 puntos; interrupción del tratamiento 1 paciente por un nivel elevado de aminotransferasa. Pacientes del grupo 2: cloruro en el sudor $< 23,1$ mmol/l; puntuación del Cuestionario de Fibrosis Quística de 1,6; interrupción del

				<p>tezacaftor-ivacaftor (Grupo 1), y 126 pacientes se asignaron al medicamento de ensayo (Grupo 2).</p>	<p>estudio en dos pacientes por ansiedad o depresión y exacerbación pulmonar. Los efectos adversos se presentaron de manera similar en ambos grupos; de esta manera se concluyó que: Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor demostró ser eficaz y seguro en pacientes con genotipos de función residual Phe508del-gating o <i>Phe508del</i>; <i>presenta</i> un beneficio adicional en relación con los moduladores CFTR previos.</p>
--	--	--	--	---	---

Autora: Karen Estefanía Vásquez Méndez

Tabla 5: Comparar la combinación triple terapia en pacientes con fibrosis quística frente a terapias convencionales

Autor	Año	Título	Tipo de estudio	Participantes	Resultados
Heijerman H., et al (39).	2023	Eficacia y seguridad del régimen combinado de elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor en personas con fibrosis quística homocigotas para la mutación F508del: un ensayo de fase 3, doble ciego, aleatorizado	Este ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado	Pacientes con fibrosis quística homocigotos para la mutación F508del <12 años con enfermedad estable y con un porcentaje previsto de volumen espiratorio forzado en 1 s (ppFEV1). Se asignaron aleatoriamente: 4 semanas de 200 mg de elexacaftor VO QD + 100 mg de tezacaftor VO QD + 150 mg de ivacaftor VO BID versus 100 mg de tezacaftor. mg VO QD + ivacaftor 150 mg VO BID solo. El resultado primario fue el cambio absoluto desde el inicio (medido al final del período de preinclusión con tezacaftor más ivacaftor) en el ppFEV1 en la semana 4.	Al finalizar este estudio se demostró que Elexacaftor más tezacaftor más ivacaftor presenta más beneficios clínicos en comparación con el desarrollo de efectos adversos; también demostró que mejora las condiciones de vida de cada uno de los pacientes que lo probaron; mientras que los pacientes que se les administro: tezacaftor más ivacaftor solo, no se evidencio al igual que le primer grupo efectos secundarios graves, sin embargo, la mejoría clínica no fue muy significativa como el primer grupo, sobre todo al comprar la función pulmonar en los dos grupos del estudio.
Régis P., et al (59).	2021	Respuesta clínica a lumacaftor-ivacaftor en pacientes con fibrosis	Ensayo de fase 3.	Se tomaron en total 827 pacientes, los paceutes presentaron diganostico de Fibrosis Quistica con mutacion en F508del. Se les administro la	El <u>Lumacaftor</u> estabilizar los cambios conformacionales y el procesamiento, permitiendo que la proteína se transporte con éxito a través de la célula, desencadenando

		quística según la función pulmonar basal		combinación de Lumacaftor más Ivacaftor	interacción entre las células y limitando su plegamiento. Se administró 200 mg de ivacaftor y 250 mg de lumacaftor a intervalos de 12 h durante 7 días: esto demostró que se reducen los niveles de cloruro en el sudor.
--	--	--	--	---	--

Autora: Karen Estefanía Vásquez Méndez

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Karen Estefanía Vásquez Méndez portador de la cédula de ciudadanía N° **0107405847**. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**Combinación de triple terapia (Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor) para la restauración de células epiteliales bronquiales en pacientes con fibrosis quística**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **27 de febrero de 2024**

F: 
Karen Estefanía Vásquez Méndez
C.I. **0107405847**