

BOLETÍN HOSPITALARIOS

OCTUBRE 2024

“LA FIBROSIS QUÍSTICA”



COLEGIO
FARMACEUTICO
DE LA PROVINCIA DEL
NEUQUEN

INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad genética más frecuente de la raza blanca, causada por mutaciones en el gen que codifica para la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR en sus siglas en inglés Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) esto altera el normal funcionamiento de las glándulas de secreción externa (sudor, enzimas pancreáticas, secreciones respiratorias, etc.) causando daño en distintos órganos del cuerpo como aparato respiratorio, páncreas, hígado y también el aparato reproductor.

En el aparato respiratorio, casi la totalidad de los pacientes FQ, producen secreciones espesas y adherentes que ocasionan tapones de moco que terminan por obstruir los bronquios y alteran la mecánica de respiración.

Más del 80% de los pacientes tienen afectado el aparato digestivo, presentan insuficiencia pancreática que dificulta la correcta asimilación de los alimentos. Las glándulas sudoríparas también están afectadas siendo la cantidad de sodio y cloro muy altas (sal) lo que hace que su sudor sea más salado que lo habitual, pero por otra parte nos permite hacer el diagnóstico, midiendo la cantidad de cloro y sodio en el sudor a través del Test del Sudor, que en el paciente con FQ están notablemente elevado.

La FQ existe desde antes de nacer. Se trata de una ENFERMEDAD GENÉTICA HEREDITARIA, y uno no puede contagiarse ni puede contagiar FQ a otras personas. No es una enfermedad infecto-contagiosa.

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Datos publicados en 2018 por el Registro Nacional de Fibrosis Quística (RENAFQ) administrado por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias dependiente de ANLIS-Malbrán, en Argentina se estima una incidencia de 1 cada 6.500 nacidos vivos y una prevalencia de 1.255 pacientes. Actualmente el registro cuenta con un seguimiento histórico de 1.458 pacientes, donde 775 son de sexo masculino y 683 femeninos, con 851 pacientes mayores de 12 años y el Resto son menores de esa edad .

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La FQ se manifiesta en su forma clásica y más habitual por enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exocrina (IP), elevación de cloro en sudor e infertilidad en varones por azoospermia obstructiva. Presentaciones menos frecuentes incluyen pacientes con suficiencia pancreática (SP), que suponen aproximadamente el 15% de los pacientes diagnosticados, y algunos casos raros con niveles normales de electrolitos en sudor y con afectación pulmonar leve. El fenotipo FQ incluye complicaciones frecuentes como el íleo meconial que está presente en cerca del 10-20% de los pacientes al nacimiento, el síndrome de obstrucción intestinal distal, la pancreatitis, la enfermedad hepática asociada, la diabetes y la poliposis nasal, entre otras.

Por la multiplicidad de órganos y sistemas a los que afecta, la FQ es una enfermedad muy compleja que requiere ser abordada de forma integral en su tratamiento y seguimiento. Por ello, es necesario que los pacientes sean atendidos en centros de referencia por unidades multidisciplinarias

DIAGNÓSTICO

La reunión de consenso sobre diagnóstico de la FQ promovida por la Fundación Americana de Fibrosis Quística acordó que el diagnóstico se debe basar en uno o más de los siguientes criterios:

1. Enfermedad crónica sinopulmonar con colonización o infección persistente de las vías aéreas.
2. Alteraciones gastrointestinales y nutricionales, incluyendo íleo meconial, insuficiencia pancreática, cirrosis biliar focal y fracaso del desarrollo.
3. Síndrome de pérdida de sal.
4. Azoospermia obstructiva.
5. Una historia de fibrosis quística en hermanos o un test de despistaje positivo de recién nacido.

La disfunción CFTR puede ser documentada por:

1. Aumento de la concentración de cloro en el sudor.
2. Identificación de la mutación causante de la enfermedad en cada gen CFTR.
3. Demostración de un transporte anormal de iones en el epitelio nasal. En general, el test del sudor es una excelente herramienta diagnóstica y debe realizarse siempre que exista una sospecha de FQ.



TABLA 1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA FQ

- Uno o más rasgos fenotípicos característicos o
- Historia de fibrosis quística en hermano o primo hermano, o
- Despistaje neonatal positivo, más:

Evidencia de disfunción del CFTR demostrada por:

- Concentración de cloro en sudor elevada en dos o más ocasiones
- Identificación de 2 mutaciones causantes de la enfermedad
- Diferencia de potencial nasal anormal

SÍNTOMAS

- Sudor Salado
- Dificultad para subir de peso
- Retardo en el crecimiento
- Deposiciones abundantes
- Esteatorrea (grasa en materia fecal)
- Tos crónica
- Infecciones respiratorias
- Pólipos nasales
- Esterilidad
- Dedos en palillo de tambor
- Diabetes Cirrosis hepática

TRATAMIENTO

Actualmente no existe una cura para la Fibrosis Quística, pero estos tratamientos pueden aliviar los síntomas, reducir las complicaciones y mejorar la calidad de vida.

- **Hidratantes de la secreción bronquial:** Solución hipertónica. El trastorno del CFTR que se produce en FQ determina que el epitelio respiratorio no se pueda hidratar en forma normal. Rehidratar como parte del tratamiento puede reducir o prevenir la injuria pulmonar. Esta es una alternativa barata y segura que se debe utilizar desde el diagnóstico tanto en fase aguda como crónica. La solución de uso habitual es al 7%, la que se prepara con 2/3 de solución de NaCl al 10% diluida con 1/3 de agua destilada. De la solución resultante, nebulizar 4 ml 2 veces al día. Se puede usar sola o alternada con DNasa (desoxiribonucleasa).
- **Mucolíticos: AlfaDornasa:** Alfa Dornasa es una desoxiribonucleasa recombinante humana que hidroliza el DNA extracelular en pacientes con FQ y reduce la viscoelasticidad del esputo. Los ensayos clínicos han mostrado mejoría del VEF1 y disminución del número de exacerbaciones con respecto a placebo.
- **Antibioterapia:** En estas personas, el volumen de distribución de los fármacos hidrofílicos (aminoglucósidos y cefalosporinas) está incrementado como consecuencia de la malnutrición y pérdida de tejido adiposo, por ello las dosis utilizadas, deben ser más altas de lo habitual para lograr concentraciones eficaces en las secreciones bronquiales. Azitromicina: Es un antibiótico del grupo de los macrólidos con efecto antiinflamatorio demostrado. Reduce el daño pulmonar progresivo en pacientes que tengan o hayan tenido infección por P. aeruginosa. También se ha visto efecto en preescolares sin infección por P. aeruginosa. El inicio de acción es lento (1-2 meses) y debe usarse por lo menos durante 6 meses
- **Broncodilatadores:** Agonistas Beta 2 adrenérgicos de acción corta. Deben usarse en aerosol presurizado con aerocámara antes de kinesioterapia, tratamientos nebulizados y ejercicio, como también a libre demanda en aquellos pacientes que presentan clínicamente sibilancias y que demuestran respuesta broncodilatadora significativa.



• **Fisioterapia torácica:** Se utiliza con el fin de minimizar las manifestaciones pulmonares que presenta la patología. Las técnicas más utilizadas según la literatura son: drenaje postural, tapping, vibrocompresión, drenaje autógeno, aceleración del flujo espiratorio (EFA), espiración lenta total con glotis abierta en decúbito infralateral (ELTGOL) y maniobra de presión espiratoria positiva.

Moduladores de la proteína CFTR:

Actualmente se están desarrollando nuevas terapias dirigidas a corregir el defecto genético de la proteína CFTR, con potenciales implicancias en el estado nutricional y función respiratoria. El compromiso pancreático, presente en el 85% de los pacientes, la malabsorción, la inflamación crónica de bajo grado, el aumento del gasto energético por el trabajo respiratorio y el desarrollo de diabetes relacionada con FQ (DRFQ) predisponen a la desnutrición, siendo el seguimiento nutricional imprescindible.

En la actualidad existen fármacos (potenciadores y moduladores) que se basan en corregir las anomalías estructurales y funcionales del gen CFTR, con especial interés en la mutación es la F508del (clase II). La mutación de F508del se caracteriza no sólo por la síntesis de una proteína CFTR alterada que no alcanza, o lo hace en una cantidad muy disminuida en la superficie apical de la célula epitelial, sino también porque esta proteína presenta un defecto de apertura del canal.

Son medicamentos innovadores que tratan la causa subyacente de la Fibrosis Quística y no sus síntomas, frenando el deterioro que produce la enfermedad.

Desde julio del año 2023, en Argentina se incorporó la triple terapia moduladora como parte de las acciones impulsadas por el Ministerio de Salud de la Nación para la implementación de la Ley 27.552 de Lucha contra la enfermedad de Fibrosis Quística de Páncreas o Mucoviscidosis

Ivacaftor, tezacaftor y elexacaftor (ETI)

Elexacaftor (ELX) y Tezacaftor (TEZ) son correctores de la proteína CFTR que se unen a sitios diferentes en la proteína CFTR y tienen un efecto aditivo para facilitar el procesamiento celular y el transporte de F508del-CFTR para aumentar la cantidad de proteína CFTR liberada a la superficie celular en comparación con cualquiera de las moléculas por separado.

Ivacaftor (IVA) potencia la probabilidad de apertura (activación) del canal de la

proteína CFTR en la superficie celular.
El efecto combinado de ELX, TEZ e IVA es un aumento de la cantidad y la función de F508del-CFTR en la superficie celular, lo que produce un aumento de la actividad de CFTR medida según el transporte de cloruro mediado por CFTR. Con respecto a las variantes CFTR no F508del en el segundo alelo, no está claro si la combinación de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor también aumenta la cantidad de estas variantes CFTR mutado en la superficie celular y potencia la probabilidad de apertura (o activación) de su canal, ni en qué medida lo hace.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Dosificación recomendada para pacientes adultos y pediátricos de 6 o mas años de edad		
Edad	Dosis de la mañana	Dosis de la noche
De 6 a menos de 12 años de edad c/peso inferior a 30kg	Dos comprimidos de: elexacaftor 50mg/ tezacaftor 25mg / ivacaftor 37,5mg - (naranjas)	Un comprimido Ivacaftor 75mg (celeste)
De 6 a menos de 12 años de edad c/peso de 30kg o mas	Dos comprimidos de: elexacaftor 100mg/ tezacaftor 50mg / ivacaftor 75 mg - (naranjas)	Un comprimido Ivacaftor 150mg (celeste)
12 y mas años de edad	Dos comprimidos de: elexacaftor 100mg/ tezacaftor 50mg / ivacaftor 75 mg - (naranjas)	Un comprimido Ivacaftor 150mg (celeste)

La dosis de la mañana y la dosis de la noche deben tomarse con aproximadamente 12 horas de diferencia. Debe tomarse con alimentos con contenido graso, Ejemplos de alimentos que contienen grasa son aquellos preparados con manteca o aceites o aquellos que contienen huevos, quesos, nueces, leche entera, o carnes. Evitar alimentos o bebidas que contengan pomelo durante el tratamiento.



Ajustes de la dosis: Dosis omitidas: Si pasaron 6 horas o menos desde la dosis omitida de la mañana o de la noche, el paciente debe tomar la dosis omitida tan pronto como sea posible y continuar con el cronograma original. Si pasaron más de 6 horas desde: La dosis omitida de la mañana, el paciente debe tomar la dosis omitida tan pronto como sea posible y no debe tomar la dosis de la noche. La siguiente dosis programada de la mañana debe tomarse a la hora habitual. La dosis omitida de la noche, el paciente no debe tomar la dosis omitida. La siguiente dosis programada de la mañana debe tomarse a la hora habitual.

No debe usarse en pacientes con IH grave

TRIPLE TERAPIA MODULADORA- IMPACTO DEL TRATAMIENTO

Para los pacientes que reciben este esquema, se redujo considerablemente el uso de mucha terapéutica farmacológica, por la mejora franca la permeabilidad del canal; a propósito de esto citamos un reciente estudio observacional de cohortes que utilizó datos del registro alemán de FQ, los cuales recibieron terapia con ETI y fueron seguidos durante un período de 12 meses. El estudio incluyó 2645 pacientes de 67 centros en Alemania (edad media $28,0 \pm 11,5$ años). Durante el primer año de tratamiento, el volumen espiratorio forzado previsto en 1s, aumentó en un 11,3%, el índice de masa corporal aumentó en 0.3 puntos z en personas de 12-18 años y en $1.4\text{kg}/\text{m}^2$ en adultos; y las exacerbaciones pulmonares disminuyeron en 75.9% (The Lancet Regional Health Europe) 2023.

En Argentina, los resultados también han sido altamente esperanzadores; hasta hace algunos años, la FQ era una patología con incidencia casi exclusiva de la población pediátrica, la sobrevida de los pacientes, estaba pronosticada como máximo a la edad de la adolescencia, presentando un deterioro pulmonar y multiorgánico grave. Consecuentemente, la mayor parte de la bibliografía disponible está basada en poblaciones pediátricas, donde se abordan diferentes aspectos de la enfermedad.

La terapia con moduladores CFTR es una realidad en desarrollo que apunta al máximo objetivo de la medicina personalizada y que promete mejorar la calidad de vida de pacientes con fibrosis quística. Desde hace 10 años, ha cambiado significativamente la terapéutica, aunque hay que remarcar que ninguna de estas terapias son lo suficientemente efectivas como para usarlas como

tratamientos únicos. Las terapias sintomáticas convencionales, que permiten a gran cantidad de pacientes llegar a la vida adulta, son de gran importancia y deben continuarse junto a los controles periódicos multidisciplinares de cada paciente.

La población adulta con FQ ha aumentado en la actualidad, debido principalmente a los avances tecnológicos, la incorporación de la rehabilitación respiratoria reglada, la conformación de equipos multidisciplinares, etc de esta forma se ha logrado modificar la evolución de esta enfermedad con resultados positivos de jerarquía. Esta nueva realidad, despierta un gran interés, que a su vez genera un gran desafío en los equipos de salud, esto nos permite cambiar el enfoque del abordaje, para abarcar las esferas que conforman una realidad actual diferente a la que se conocía hasta el momento. Aunque se evidencian avances importantes en el tratamiento de esta enfermedad, es importante dar voz a los adultos que viven con FQ y producir evidencias que busquen una atención individualizada y calificada, enfocada en las necesidades reales de esta población.



BIBLIOGRAFÍA

- COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)-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
- <https://fibrosisquistica.org/>
- <https://www.aeped.es/noticias/un-revolucionario-tratamiento-logra-curar-en-practica-al-70-los-pacientes-con-fibrosis-quistica>
- https://fipan.org.ar/fibrosis-quistica/#_tratamiento
- <https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/impacto-de-elexacaftor-t ezacaftor-ivacaftor-en-resultados-clinicos-y-de-laboratorio-evidencia-del-registro-nacion al-de-alemania-51372>.
- <https://rid.ugr.edu.ar>
- Klgo. Mg. Iván Rodríguez^{1,3}, Klgo. Ricardo Arriagada² , Dra. Claudia Fuentes. Aspectos fisiopatológicos de la rehabilitación respiratoria en fibrosis quística
- De la Hoz D, Villamil Osorio M, Restrepo Gualteros SM. Moduladores CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator): presente y futuro en la terapia de fibrosis quística.2019
- <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v112n3/v112n3a22.pdf>
- https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consensos_guia-de-diagnostico-y-tratamiento -de-pacientes-con-fibrosis-quistica-actualizacion-114.pdf