

Genesis Monserrath Cuji-Gutiérrez; Priscila Elizabeth Philco-Toaza

<https://doi.org/10.35381/s.v.v7i14.2510>

La fibrosis quística en niños en el Ecuador

Cystic fibrosis in children in Ecuador

Genesis Monserrath Cuji-Gutiérrez

gcuji6873@uta.edu.ec

Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Tungurahua
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0002-0833-5775>

Priscila Elizabeth Philco-Toaza

pe.philco@uta.edu.ec

Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Tungurahua
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0003-3324-2148>

Recepción: 15 de marzo 2023

Revisado: 23 de mayo 2023

Aprobación: 15 de junio 2023

Publicado: 01 de julio 2023

Genesis Monserrath Cuji-Gutiérrez; Priscila Elizabeth Philco-Toaza

RESUMEN

Objetivo: analizar la fibrosis quística en niños en el Ecuador. **Metodología:** Revisión sistemática de 21 publicaciones relacionadas al tema, específicamente 13 artículos de investigación en contexto ecuatoriano. **Resultados y conclusión:** En el Ecuador la incidencia de la enfermedad es de 1 por cada 11.110 habitantes y cada año nacen aproximadamente 23 niños con esta afección, teniéndose en cuenta las mutaciones en el CFTR, entorpecen el diagnóstico molecular, así como se ha estudiado un caso pediátrico de FQ con complicaciones en pancreatitis, siendo esto inusual en la población infantil, siendo considerable proseguir con investigaciones conducentes a tener una mejor referencia científica de la FQ en el Ecuador.

Descriptores: Fibrosis quística; enfermedades pulmonares; enfermedades respiratorias. (DeCS).

ABSTRACT

Objective: to analyze cystic fibrosis in children in Ecuador. **Methodology:** Systematic review of 21 publications related to the subject, specifically 13 research articles in the Ecuadorian context. **Results and conclusion:** In Ecuador the incidence of the disease is 1 for every 11,110 inhabitants and each year approximately 23 children are born with this condition, taking into account CFTR mutations, which hinder molecular diagnosis, as well as a study pediatric case of CF with complications in pancreatitis, this being unusual in the child population, it is important to continue with research leading to a better scientific reference of CF in Ecuador.

Descriptors: Cystic Fibrosis; Lung Diseases; Respiratory Tract Diseases. (DeCS).

Genesis Monserrath Cuji-Gutiérrez; Priscila Elizabeth Philco-Toaza

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) ha ido en incremento ¹. Últimamente ha pasado de ser una enfermedad considerada letal en edades tempranas a ser una enfermedad crónica, incrementando la calidad, esperanza de vida y disminuyendo la mortalidad infantil. Para lograr estos resultados se han desarrollado múltiples actividades como: generación de unidades especializada en FQ, mayor rastreo para un diagnóstico precoz, se crearon nuevas terapias, mejoras en el estado nutricional de los pacientes y mayor control en las infecciones respiratorias ^{2 3 4}.

La FQ es considerada una enfermedad genética autosómica recesiva (padres de un niño enfermo son portadores sanos) de las glándulas exocrinas. La enfermedad es provocada por alteraciones en el gen que codifica el regulador de la conductancia transmembrana en la fibrosis quística ⁵. Las mutaciones en el gen se muestran en varios órganos como: pulmones, tracto biliar, hígado, páncreas, intestino y las glándulas sudoríparas. La FQ obstaculiza las vías aéreas, provoca un moco espeso y pegajoso que genera infecciones en el tracto respiratorio, ingestas, insuficiencia pancreática, cansancio producto al calor y depleción salina ^{6 7}.

Los síntomas principales de FQ son: infecciones respiratorias repetitivos, íleo meconial, rinosinusitis, poliposis nasal, insuficiente pancreática, fallas en el crecimiento y bajo peso, deposiciones voluminosas y malolientes, esteatorrea, prolapsos rectales, infertilidad, entre otros. Al progresar la enfermedad se incluyen: disnea, taquipnea, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aumento de esputo, malestar generalizado, cambios en el moco, anorexia, pérdida de peso que requieren tratamiento inmediato para evitar afecciones crónicas producto de la enfermedad ⁸.

En este sentido, la FQ es una enfermedad degenerativa que provoca amenaza constante para la vida. La patología tiene un nivel de prevalencia alto entre caucásicos que varía el nivel de incidencia según los estudios desarrollados. En Finlandia tienen una incidencia

Genesis Monserrath Cuji-Gutiérrez; Priscila Elizabeth Philco-Toaza

de 1 en 2500 nacidos, Eslovaquia de 1 en 1800 y España 1 en 5000; por tanto, existe una estimación en Europa de 1 por cada 2000 a 4000 aproximadamente ^{1 4}.

Por otra parte, en grupos no caucasianos los estudios indican cifras por debajo de las planteadas. Por ejemplo: en Hawai la incidencia está en 1 por cada 90 000; en negros americanos 1 por cada 17 000; Japón 1 por 320 000 nacidos vivos ⁵. En el caso de América Latina los estudios oscilan en diferentes países entre 1 de cada 1 600 a 8 000 en recién nacidos; cifras muy discordantes que no son representativas. Esto se produce por la carencia de diagnóstico y la ausencia de un sistema de salud preventivo ⁹.

A razón de lo planteado, se tiene por objetivo analizar la fibrosis quística en niños en el Ecuador.

METODOLOGÍA

La investigación tiene un enfoque cualitativo, de tipo no experimental, transversal y de alcance descriptivo.

Los métodos de nivel teórico son el análisis y síntesis, el histórico lógico y el inductivo deductivo. Adicionalmente se aplica el método de nivel empírico de análisis documental. Para la investigación y la escritura del artículo científico se realiza un análisis documental a través de una revisión sistemática de 30 publicaciones donde: 14 son artículos de investigación y una nota de internet, para un total de 15 documentos en contexto ecuatoriano; además, 15 artículos científicos en contexto latinoamericano y mundial. La literatura científica utilizadas está disponible en: Science Direct, Elsevier, Lilacs, PubMed, Scielo y otros repositorios de investigación en varios idiomas desde el 2018 a la fecha. La búsqueda bibliográfica se desarrolla a través del Google Scholar.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Se presentan los estudios académicos sobre la fibrosis quística desarrollados en Ecuador. Un análisis desarrollado en el año 2007 determina por primera vez la incidencia

Genesis Monserrath Cuji-Gutiérrez; Priscila Elizabeth Philco-Toaza

en el país en 1 por 11 252 nacidos vivos ¹⁰. Existen otros estudios donde se analiza el diagnóstico, análisis microbiológico y genético ¹¹, perfil epidemiológico - clínico de pacientes con fibrosis quística ¹², identificar variantes del gen CFTR en pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística ¹³. Actualmente se tiene información de que en el Ecuador la incidencia de la enfermedad es de 1 por cada 11.110 habitantes y cada año nacen aproximadamente 23 niños con esta afección ²². Para la detección de esta enfermedad existe un screening neonatal o un test de sudor; en el Ecuador actualmente se utiliza este segundo método para diagnosticar la FQ ²².

Entre los nuevos tratamientos se encuentra la aplicación de:

- Las terapias moduladoras del CFTR han sido desarrolladas para tratar la FQ en su defecto básico: el mal funcionamiento del canal.
- Medicación de Ivacaftor como potenciador cuyo efecto es incrementar el tiempo en que el canal CFTR está abierto, lo que permite el transporte de cloro.
- Aplicación de Lumacaftor/ivacaftor, siendo una asociación del potenciador ivacaftor y un corrector lumacaftor que mejora el tráfico del CFTR hacia la membrana apical e incrementa el tiempo de apertura y de Tezacaftor + ivacaftor, consistiendo en una asociación de un corrector (tezacaftor) y un potenciador (ivacaftor) ^{23 24 25 26 27 28 29 30}

Usando análisis de secuenciación del gen 16S rRNA, se identifica *Segniliparus rugosus* en un niño de 8 años con fibrosis quística. Describimos las dificultades que encontramos en la identificación de esta bacteria. Describimos el caso de un niño de 8 años diagnosticado de FQ hace 2 años. El paciente tenía las mutaciones F508del/H609R. A diferencia de muchos pacientes con FQ, no tenía antecedentes de infecciones crónicas por *Pseudomonas aeruginosa*; sin embargo, *Staphylococcus aureus* y *Burkholderia cepacia* habían sido previamente aislados de su esputo. Aunque los cultivos de AFB produjeron crecimiento de *Mycobacterium terrae* en una ocasión (2018), no requirió tratamiento. En este paciente se aisló *Aspergillus fumigatus* en 2016, 2017 y 2018. Luego

Genesis Monserrath Cuji-Gutiérrez; Priscila Elizabeth Philco-Toaza

se le diagnosticó aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) y fue tratado con corticoides e itraconazol ¹⁴.

Con la presencia de AFB en el esputo de pacientes con FQ, el género *Segniliparus* debe ser considerado como un patógeno potencial además de las bacterias clásicas como *Nocardia*, *Actinomyces* y *Mycobacterium*. La identificación de este género continúa siendo un desafío para los laboratorios de microbiología. Se necesita aprender más sobre la importancia y el impacto de *Segniliparus* en pacientes con FQ. Hasta donde sabemos, este es el primer caso reportado de *S. rugosus* en Ecuador ¹⁴.

La incidencia de fibrosis quística (FQ) y la frecuencia de las variantes reportadas para CFTR dependen de la población; además, la sintomatología de la FQ se caracteriza por enfermedad pulmonar obstructiva e insuficiencia pancreática, entre otros síntomas, que dependen del genotipo del individuo. La población ecuatoriana es una mezcla de nativos americanos, europeos y africanos. Esa mezcla de poblaciones podría ser la razón de las nuevas mutaciones reportadas en un estudio previo de Ruiz et al. (2019). Se utilizó un panel de 46 marcadores informativos de ascendencia para estimar las proporciones ancestrales de cada muestra disponible (12 muestras en total). Como resultado, la proporción de ascendencia nativa americana fue la más prevalente en casi todos los individuos, excepto en tres pacientes de Guayaquil con la mutación [*c.757G>A;p.Gly253Arg; c.1352G>T;p.Gly451Val*] que tenía la composición europea más alta ¹⁵.

La epidemiología de las mutaciones en cada grupo étnico es importante para el diagnóstico de la fibrosis quística y el asesoramiento genético. Hasta la fecha, se ha informado poco sobre la prevalencia de la fibrosis quística en la población ecuatoriana, donde la distribución de mutaciones parece diferir de la de Europa. Se presenta una serie de cuatro pacientes ecuatorianos homocigotos para la mutación H609R en el gen CFTR. Este es el primer reporte de detección de esta mutación en población ecuatoriana. Aprovechando el estatus homocigoto de los pacientes, se presenta una

Genesis Monserrath Cuji-Gutiérrez; Priscila Elizabeth Philco-Toaza

evaluación de los parámetros clínicos más importantes. Desde el punto de vista diagnóstico, la información proporcionada por nuestro estudio es de relevancia en el diseño de una estrategia adecuada para las pruebas genéticas de los pacientes en Ecuador y en los países europeos donde la inmigración de Ecuador es común ¹⁶.

La incidencia de la fibrosis quística en el Ecuador es muy similar a la de otros países latinoamericanos donde hay una gran población "mestiza". Estamos informando una de las incidencias más altas de G85E en el mundo (6%) y R334W (0,8%). La incidencia de la fibrosis quística en el Ecuador es muy similar a la de otros países latinoamericanos donde hay una gran población "mestiza". Se informa una de las incidencias más altas de G85E en el mundo ¹⁷.

El panel de mutaciones sugerido como tamizaje inicial para la población ecuatoriana con fibrosis quística debe contener las mutaciones: p.F508del, p.G85E, p.G330E, p.A455E, p.G970S, W1098X, R1162X y N1303K ¹⁸. En el estudio de Ruiz Cabezas y otros ¹⁹ se detectaron las siguientes seis nuevas variantes potencialmente asociadas a la enfermedad: 3 deleciones (CFTR_dele10, CFTR_dele12 y c.2672delA), 1 variante sin sentido (p.Cys491*), 1 variante sin sentido (p.Trp496Arg) y 1 alelo complejo (p.[Gly253Arg;Gly451Val]). Las mutaciones restantes ocurrieron de forma aislada y estaban presentes en las bases de datos.

Las combinaciones clínicas de neumonía con tos y rinosinusitis; neumonía con tos; presencia de *Pseudomonas aeruginosa*; y la neumonía con tos digital y acropaquias son patognomónicas de FQ e indicación de la prueba del sudor. El rendimiento predictivo en el diagnóstico de FQ, definida como presencia clínica compatible más valores elevados de cloruro en la prueba del sudor, fue del 91,1% ²⁰.

Se presenta el estudio de la mutación DeltaF508 y las siete mutaciones "europeas" más comunes en 10 afectados de FQ ecuatorianos. La incidencia de la mutación DeltaF508 encontrada fue del 25% y ninguna de las otras siete se detectó en nuestra población, lo que indica que al menos el 60% de las mutaciones en la población estudiada son

Genesis Monserrath Cuji-Gutiérrez; Priscila Elizabeth Philco-Toaza

diferentes a las más comunes en Europa. Datos similares han sido reportados en otras poblaciones amerindias, por lo que se sugiere que la Fibrosis Quística en Ecuador y otros países amerindios de América Latina tienen una etiología diferente a la de las poblaciones caucásicas.

CONCLUSIONES

La incidencia de la fibrosis quística en el Ecuador es muy similar a la de otros países latinoamericanos donde hay una gran población "mestiza". El panel de mutaciones sugerido como tamizaje inicial para la población ecuatoriana con fibrosis quística (FQ) debe contener las mutaciones: p.F508del, p.G85E, p.G330E, p.A455E, p.G970S, W1098X, R1162X y N1303K.

En el Ecuador la incidencia de la enfermedad es de 1 por cada 11.110 habitantes y cada año nacen aproximadamente 23 niños con esta afección, teniéndose en cuenta las mutaciones en el CFTR, entorpecen el diagnóstico molecular, así como se ha estudiado un caso pediátrico de FQ con complicaciones en pancreatitis, siendo esto inusual en la población infantil, siendo considerable proseguir con investigaciones conducentes a tener una mejor referencia científica de la FQ en el Ecuador.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés en la publicación de este artículo.

FINANCIAMIENTO

No Monetario.

AGRADECIMIENTO.

Esta investigación fue desarrollada gracias al apoyo de la Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Tungurahua, Ecuador.

Genesis Monserrath Cuji-Gutiérrez; Priscila Elizabeth Philco-Toaza

REFERENCIAS

1. 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 [Quality of life in adolescents from 14 to 18 years with cystic fibrosis in the cystic fibrosis foundation, Paraguay]. *Pediatr. (Asunción)*. 2020; 47(3):159-164. Disponible en: <https://doi.org/10.31698/ped.47032020007>
2. Sánchez Infante C, Razón Behar R, Ramos Carpenter LT, Barreiro Paredes B, Reyes López C, Cantillo Gámez H, et al. Fibrosis quística en niños y su seguimiento durante 40 años (1977-2017) [Cystic fibrosis in children and its follow-up for 40 years (1977-2017)]. *Revista Cubana de Pediatría*. 2019; 91(3):e882. Disponible en: <https://n9.cl/mug5t>
3. Wallis Gómez VG. Cuidados paliativos pediátricos: ¿Quiénes y cuándo? [Pediatric palliative care: who and when?]. *Canarias Pediátrica*. 2022; 46(2):161-169. Disponible en: <https://n9.cl/noax4>
4. Gale S, Sabillón M, Ortega Iglesias JC. Caracterización de los pacientes con Fibrosis Quística diagnosticados por cloruros en Sudor [Characterization of patients with Cystic Fibrosis diagnosed by means of Chlorides in Sweat]. *Act Ped Hond [Internet]*. 2017; 6(2):486-92. Disponible en: <https://n9.cl/glm2a>
5. Cebrian Pinar M. Fibrosis Quística. Comparativa de tres cuestionarios de calidad de vida [Comparison of three quality of life questionnaires]. Tesis Doctoral. Valencia, España: Universidad de Valencia, Programa de Doctorado. Psicología de la personalidad, intervención en áreas clínicas y sociales; 2015. Disponible en: <https://n9.cl/jo932>
6. Rubin BK. Cystic Fibrosis 2017 The Year in Review. *Respiratory Care*. 2018; 63(2): 238-241. Disponible en: <https://doi.org/10.4187/respcare.06052>
7. Aspiazu Hinostraza KA, Solano X, Suqui E, Suquilanda E, Tuquiñagua L. Revisión bibliográfica sobre la fibrosis quística [Literature review on cystic fibrosis]. *Revista Estudiantil CEUS*. 2019; 1(1): p. 19-24. Disponible en: <https://n9.cl/eumyqm>
8. Wood J, Jenkins S, Putrino D, Mulrennan S, Morey S, Cecins N, et al. A smartphone application for reporting symptoms in adults with cystic fibrosis improves the detection of exacerbations: Results of a randomized controlled trial. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020; 19(2):271-276. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.09.002>

Genesis Monserrath Cuji-Gutiérrez; Priscila Elizabeth Philco-Toaza

9. Silva Filho LV, Castaños C, Ruíz HH. Cystic fibrosis in Latin America-Improving the awareness. *J Cyst Fibros.* 2016; 15(6):791-793. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.05.007>
10. Patricio Valle E, Burgos RI, Valle JR, Egas Bénar D, Ruiz Cabezas JC. Analysis of CFTR gene mutations and cystic fibrosis incidence in the Ecuadorian population. *Invest Clin.* 2007 marzo; 48(1):91-98. Disponible en: <https://n9.cl/i4jil>
11. Lascano-Vaca Y, Ortiz-Prado E, Gomez-Barreno L, Simbaña-Rivera K, Eduardo Vasconez AL, Arteaga-Espinosa ME, et al. Clinical, genetic and microbiological characterization of pediatric patients with cystic fibrosis in a public Hospital in Ecuador. *BMC Pediatrics.* 2020; 20(1):111. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-2013-6>
12. Peñafiel-Vicuña AK. Perfil epidemiológico - clínico de pacientes con fibrosis quística atendidos en el área de neumología pediátrica del Hospital Vicente Corral Moscoso en el periodo de enero – diciembre 2017 [Epidemiological - clinical profile of patients with cystic fibrosis treated in the pediatric pulmonology area of the Vicente Corral Moscoso Hospital in the period from January to December 2017]. Tesis de especialidad. Cuenca, Ecuador: Universidad de Cuenca, Facultad de Ciencias Médicas; 2019. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/31927>
13. Flores García MS. Variante del Gen CFTR en pacientes con diagnóstico de fibrosis quística de la fundación Fundafiq Cuenca-Ecuador [CFTR Gene variant in patients diagnosed with cystic fibrosis from the Fundafiq Cuenca-Ecuador foundation]. Tesis de maestría. Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2020. Disponible en: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/8936>
14. Zurita J, Sevillano G, González C, Lascano Y. *Segniliparus rugosus* from the sputum of a child with cystic fibrosis in Ecuador: challenges in bacterial identification. *New Microbes New Infect.* 2020; 35:100668. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100668>
15. Paz-Y-Miño C, Zambrano AK, Ruiz-Cabezas JC, et al. Characterization of Ancestral Origin of Cystic Fibrosis of Patients with New Reported Mutations in CFTR. *Biomed Res Int.* 2020; 2020:9074760. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2020/9074760>

Genesis Monserrath Cuji-Gutiérrez; Priscila Elizabeth Philco-Toaza

16. Moya-Quiles MR, Glover G, Mondéjar-López P, Pastor-Vivero MD, Fernández-Sánchez A, Sánchez-Solís M. CFTR H609R mutation in Ecuadorian patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2009; 8(4):280-281. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.05.001>
17. Valle EP, Burgos RI, Valle JR, Egas Béjar D, Ruiz-Cabezas JC. Analysis of CFTR gene mutations and cystic fibrosis incidence in the Ecuadorian population. *Invest Clin.* 2007; 48(1):91-98. Disponible en: <https://n9.cl/i4jjl>
18. Ortiz SC, Aguirre SJ, Flores S, Maldonado C, Mejía J, Salinas L. Spectrum of CFTR gene mutations in Ecuadorian cystic fibrosis patients: the second report of the p.H609R mutation. *Mol Genet Genomic Med.* 2017; 5(6):751-757. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mgg3.337>
19. Ruiz-Cabezas JC, Barros F, Sobrino B, et al. Mutational analysis of CFTR in the Ecuadorian population using next-generation sequencing. *Gene.* 2019; 696:28-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.02.015>
20. González-Andrade F. Standardized clinical criteria and sweat test combined as a tool to diagnose Cystic Fibrosis. *Heliyon.* 2018; 4(12):e01050. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e01050>
21. Paz-y-Miño C, Pérez JC, Burgos R, Dávalos MV, Leone PE. The DeltaF508 mutation in Ecuador, South America. *Hum Mutat.* 1999; 14(4):348-350. Disponible en: <https://n9.cl/ew6f9>
22. Lascano Y. Fibrosis Quística, diagnóstico precoz y tratamiento oportuno para mejorar la calidad de vida [Cystic Fibrosis, early diagnosis and timely treatment to improve quality of life]. 2022 [Internet]. Disponible en: <https://onx.la/c9d79>
23. Comité Nacional de Neumonología; Comité Nacional de Nutrición; Comité Nacional de Gastroenterología; Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización [Guideline for the diagnosis and treatment of patients with cystic fibrosis. Update]. *Arch Argent Pediatr.* 2021; 119(1):s17-s35. Disponible en: <https://doi.org/10.5546/aap.2021.s17>

Genesis Monserrath Cuji-Gutiérrez; Priscila Elizabeth Philco-Toaza

24. Guijarro GP, Jácome ML, Paredes Haro HD. Una Paciente pediátrica diagnosticada con fibrosis quística con pronóstico reservado [Pediatric patient diagnosed with cystic fibrosis with reserved prognosis]. REE [Internet]. 2019; 13(1):62-71. Disponible en: <https://n9.cl/zevxp>
25. Mall MA, Brugha R, Gartner S, 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*. 2022; 206(11):1361-1369. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0392OC>
26. 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 (Basel)*. 2023; 10(3):554. Published 2023 Mar 15. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/children10030554>
27. Stekolchik E, Saul D, Chidekel A. Clinical efficacy of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in an adolescent with homozygous G85E cystic fibrosis. *Respir Med Case Rep*. 2022; 40: 101775. Published 2022 Nov 7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2022.101775>
28. Graeber SY, Vitzthum C, Pallenberg ST, et al. Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on CFTR Function in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two *F508del* Alleles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022; 205(5):540-549. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.202110-2249oc>
29. Graeber SY, Renz DM, Stahl M, et al. Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two *F508del* Alleles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022; 206(3):311-320. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.202201-0219oc>
30. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, 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):1522-1532. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.202102-0509oc>

Revista Arbitrada Interdisciplinaria de Ciencias de la Salud. **SALUD Y VIDA**

Volumen 7. Número 14. Año 7. Julio – Diciembre. 2023

Hecho el depósito de Ley: FA2016000010

ISSN: 2610-8038

FUNDACIÓN KOINONIA (F.K).

Santa Ana de Coro, Venezuela.

Genesis Monserrath Cuji-Gutiérrez; Priscila Elizabeth Philco-Toaza

2023 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).