

Actualización en el manejo de rinosinusitis crónica en pacientes con fibrosis quística: revisión de la literatura

Update on the Management of Chronic Rhinosinusitis in Patients with Cystic Fibrosis: A Literature Review

Catalina Torres C.¹, Diego Villavicencio D.¹, Luciano Souyris B.^{1,2}, Constanza Valdés P.^{1,2}.

¹Departamento de Otorrinolaringología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Servicio de Otorrinolaringología, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Recibido el 30 de mayo de 2024. Aceptado el 02 de junio de 2025.

Correspondencia:
Constanza Valdés P.
Avenida Salvador 364,
Providencia. Santiago, Chile.
Email: constanzavaldes@uchile.cl

Resumen

La fibrosis quística es una enfermedad genética autosómica recesiva que se caracteriza por una mutación en el gen que codifica para el canal CFTR. Su mutación determina una alteración en el intercambio de cloro y bicarbonato, lo que se traduce en el espesamiento de las secreciones y consiguiente alteración mucociliar. Esto determina síntomas multisistémicos de gran morbilidad, siendo la sintomatología pulmonar la principal. Respecto a los síntomas rinosinusales, estos no están presentes en toda la población, sin embargo, radiológicamente se describe una prevalencia de 100%. Además de añadir morbilidad al cuadro sistémico, se consideran como reservorio bacteriológico y fuente importante de exacerbaciones pulmonares. Clínicamente se ha observado que estos pacientes son refractarios a terapias convencionales usadas para rinosinusitis crónica. Este artículo tiene como objetivo describir la literatura existente sobre los resultados de tratamientos para la rinosinusitis crónica en la población con fibrosis quística, incluyendo lavados nasales, corticoides intranasales, antibióticos tópicos, moduladores CFTR y la cirugía endoscópica nasal.

Palabras clave: fibrosis quística, rinosinusitis crónica, corticoides, modulador CFTR, cirugía endoscópica nasal.

Abstract

Cystic fibrosis is an autosomal recessive genetic disease caused by mutations in the CFTR channel. These mutations determines an alteration in the exchange of chloride and bicarbonate, leading to thickening of mucus and subsequent mucociliary dysfunction. This results in multisystemic symptoms, with pulmonary manifestations being of primary concern. While sinus symptoms may not manifest universally among individuals with cystic fibrosis, radiological prevalence of 100% is described. Beyond contributing to systemic morbidity, these symptoms serve as a reservoir for bacteria and a source of pulmonary exacerbations. Clinically, it has been observed that these patients are refractory to conventional therapies used for chronic rhinosinusitis. This literature review describes different treatments proposed for this population: nasal saline lavage, intranasal corticosteroids, topical antibiotics, CFTR modulators, endoscopic sinus surgery.

Keywords: Cystic Fibrosis, Rhinosinusitis, CFTR modulator, Endoscopic sinus surgery.

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva caracterizada por la mutación del gen CFTR, localizado en el cromosoma 7. Con más de 2.000 mutaciones identificadas, la variante más común es la F508del. En América del Sur se estima una

incidencia de la enfermedad entre 1/8.000 a 1/10.000, siendo más prevalente en población de ascendencia caucásica¹.

El gen CFTR codifica para el canal iónico intercambiador de Cloro-Bicarbonato, presente en diversos epitelios, tales como vía aérea, páncreas, hígado, intestino, glándulas sudoríparas y epidídimo, lo que determina

los síntomas y morbimortalidad asociada. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia pancreática exocrina, síndrome malabsortivo, síntomas genitourinarios y alteraciones de la fertilidad. Específicamente en la vía aérea superior su manifestación más frecuente es la rinosinusitis crónica (RSC)¹.

La fisiopatología de RSC en pacientes con FQ es multifactorial, con la hiperviscosidad de la secreción nasal y la disminución del clearance mucociliar como elementos centrales. Estos factores conducen a la obstrucción del ostium y a la retención de mucosidad densa, generando un ambiente hipóxico que predispone a colonización bacteriana. Además, se genera una respuesta inflamatoria tipo neutrofílica y linfocito T Helper 1 que determina la formación de pólipos nasales¹.

La EPOS 2020 (*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020*) reemplaza al sistema dicotómico de RSC con pólipos nasales y RSC sin pólipos nasales, y clasifica la RSC inicialmente en primarias y secundarias. La RSC secundaria representa un grupo de entidades clínicas en el cual el trastorno nasosinusal es parte de otro proceso

patológico. Es en este grupo donde se clasifica la RSC provocada por la FQ, siendo su presentación de forma difusa y su fisiopatología esencialmente mecánica.

Aunque la prevalencia de RSC en pacientes con FQ varía según registros, se observa una disociación clínico-radiológica. Si bien sólo un 10-15% de los adultos y 20% de los niños reportan síntomas¹, se describe que radiológicamente hay una prevalencia de casi un 100%^{1,2}. La presencia de RSC con pólipos nasales en pacientes pediátricos debe hacernos descartar siempre el diagnóstico de FQ¹. En la **Figura 1** se presentan hallazgos radiológicos en la tomografía computada característicos de paciente con FQ.

La RSC en pacientes con FQ no solo impacta negativamente la calidad de vida debido a los síntomas que generan, sino que también representa un factor de riesgo importante para las exacerbaciones pulmonares dado su papel como reservorio de patógenos como *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*¹. Por tanto, su adecuado manejo se convierte en un desafío que requiere enfoques multidisciplinario y multimodales. En este artículo, proporcionamos un análisis de la literatura

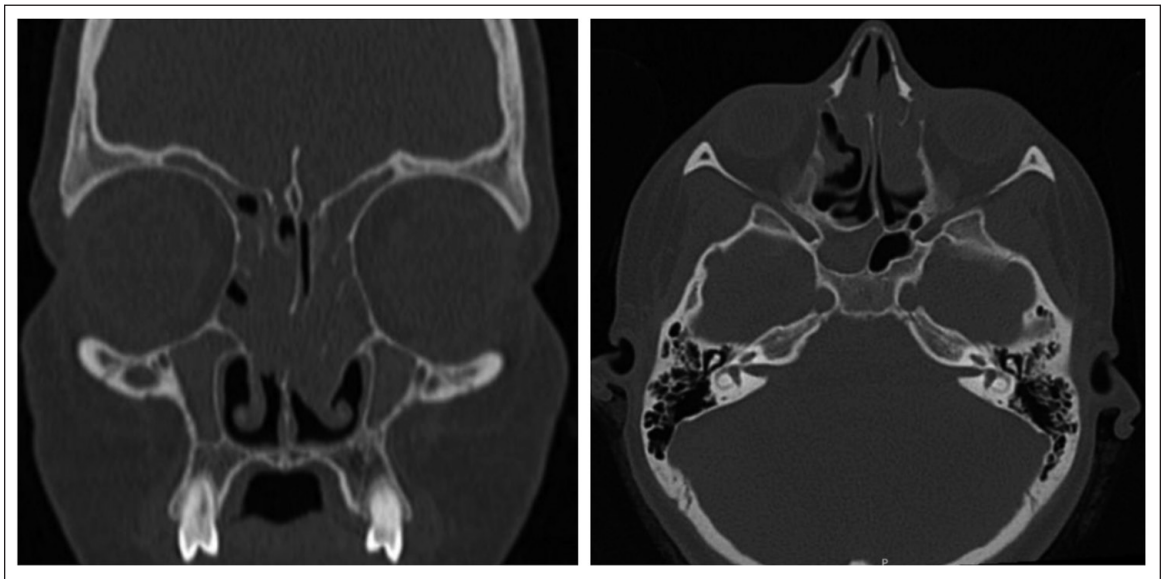


Figura 1. TC CPN de paciente con RSC secundaria a FQ. Se observan hallazgos clásicos en estos pacientes como hipoplasia de los senos paranasales, particularmente de los senos frontales, maxilares y esfenoidales. Otros hallazgos clásicos son la esclerosis ósea, la presencia de mucocoeles y el abombamiento de la pared lateral nasal.

reciente sobre resultados para diversas modalidades de tratamiento en RSC secundaria a fibrosis quística.

Manejo médico

Lavados nasales

El lavado nasal con soluciones salinas constituye un procedimiento fundamental para el manejo de la RSC asociada a FQ³. Ésta facilita la eliminación de secreciones espesas y las costras de mucus seco, reduciendo la carga bacteriana y mejorando la penetración de tratamiento tópicos a la mucosa rinosinusal¹.

Las soluciones más utilizadas y recomendadas para manejo RSC asociada a FQ son las isotónicas, las presentaciones hipertónicas también han mostrado eficacia al presentar propiedades mucolíticas, y un efecto osmótico sobre la mucosa inflamada, llevando agua desde la mucosa hacia la superficie de la vía aérea, disminuyendo el edema y la viscosidad del mucus^{1,3}. Sin embargo, estudios comparativos entre las dos soluciones no han evidenciado diferencias significativas en la mejoría de los síntomas, aunque las hipertónicas pueden ocasionar más efectos adversos como irritación y malestar nasal^{1,4}.

Si bien el nivel de evidencia que presenta esta intervención en pacientes con FQ es limitada, siendo calificada de nivel C, su relación costo-beneficio lo posiciona como una recomendación para el tratamiento de RSC en esta población².

Corticoides intranasales

Aunque la eficacia de los corticoides intranasales (CI) en pacientes con RSC asociada a FQ puede ser limitada debido a la predominancia de la respuesta inflamatoria neutrofílica en lugar de eosinofílica, su uso sigue siendo ampliamente recomendado en esta población¹.

Estos fármacos actúan suprimiendo la respuesta inflamatoria de la mucosa nasal, lo que puede interrumpir el ciclo de infección-inflamación característico de la RSC en pacientes con FQ. Su efecto inmunosupresor y la consecuente disminución de la respuesta inflamatoria de la mucosa ante la presencia de microcolonias bacterianas y la retención de moco, disminuyendo el edema y la congestión³.

La administración tópica intranasal permite una mejor penetración del medicamento en la mucosa, minimizando los efectos secundarios asociados al uso prolongado de corticoides sistémicos³. Aunque se han observado mejorías en el tamaño de los pólipos nasales, la evidencia sobre la reducción de los síntomas rinosinuales es limitada². Es importante destacar que los únicos CI que han sido estudiados en población con FQ son betametasona y beclometasona dipropionato².

Si bien no existen recomendaciones respaldadas por evidencia sólida respecto al uso de CI en pacientes con RSC asociada a FQ, Spielman et al., a través de una revisión sistemática, lo plantea como un tratamiento opcional, dado sus beneficios y los pocos efectos adversos, entre los que destacan la epistaxis y el malestar nasal².

Antibióticos tópicos

Los antibióticos tópicos son una medida terapéutica probada y utilizada en pacientes con RSC sin FQ. En el contexto de la RSC asociada a FQ, la colonización bacteriana sinonasal, principalmente por agentes como *P. aeruginosa* y *S. aureus*, adquiere relevancia debido a su papel en sobreinfecciones y exacerbaciones de la enfermedad. Por consiguiente, el uso de antibióticos tópicos parece ser fundamental para el tratamiento de la RSC asociada a FQ¹.

En la actualidad, estos antibióticos se prescriben ya sea en forma inhalada o en asociación con soluciones salinas. Estas técnicas permiten una mejor llegada del fármaco al tejido sinonasal, logrando concentraciones locales óptimas y reduciendo los riesgos de toxicidad farmacológica debido a la baja absorción sistémica. Se utilizan principalmente agentes anti-pseudomónicos para reducir estas colonias bacterianas, entre las cuales se ha estudiado el uso de Tobramicina, Colistin, Gentamicina y Aztreonam. Aunque la mupirocina, un antibiótico antiestafilocócico, se ha utilizado en la práctica clínica, algunos autores no recomiendan su mantenimiento debido al riesgo de colonización con variantes meticilinoresistentes³.

Zemke et al. evaluaron los resultados sinonasales, medidos mediante cambios en la escala SNOT-22 y el grado de severidad radiológica, luego del tratamiento con antibióticos tópicos.

En su estudio, 27 de 33 pacientes utilizaron la vía de administración asociada a soluciones salinas, empleando uno o más de los siguientes fármacos: aminoglucósidos, ciprofloxacino, mupirocina y vancomicina. En los demás pacientes se aplicó la vía inhalada, utilizando aztreonam, colistin o tobramicina. Este estudio no encontró asociaciones significativas con mejoras en los resultados sinonasales, ya sea en los pacientes tratados con la vía de irrigación salina o con la vía inhalada⁵.

Davidson et al. informó sobre el uso de 20 mg de Tobramicina añadida a 50 ml de irrigación salina una vez al día en un grupo de pacientes después de cirugía endoscópica nasal, demostrando una disminución en los eventos de exacerbación en niños y adultos con FQ⁶. Por otro lado, Mainz et al. estudiaron la vía de administración de antibióticos tópicos, describiendo que las vías de nebulización estándar no lograban concentraciones esperadas en los senos paranasales, debido a que la inflamación asociada a RSC obstruía los ostiums impidiendo su penetración⁷. Luego estudió la administración de tobramicina a dosis 80 mg/ 2 mL utilizando el nebulizador PARI Sinus, que aplica pulsos de aerosol de forma específica para optimizar la llegada a los senos paranasales⁸. En este estudio demostró una disminución significativa de síntomas, así como una reducción significativa de *P. aeruginosa* en la mayoría de los pacientes con FQ⁸.

Los datos disponibles hasta la fecha respaldan el uso de antibióticos tópicos en pacientes seleccionados con rinosinusitis crónica asociada a fibrosis quística, ya que puede mejorar los síntomas sinonasales y erradicar la colonización bacteriana. Muchos estudios combinan con frecuencia los antibióticos tópicos con otras intervenciones, por lo que es difícil aislar su impacto. Es importante reconocer que existen datos limitados para respaldar el uso de un régimen específico, incluyendo un antibiótico estándar, dosis, mecanismo de administración o duración del tratamiento.

Moduladores CFTR

Los moduladores del CFTR son fármacos que mejoran la función de la proteína CFTR a través de distintos mecanismos. Hay dos tipos de moduladores del CFTR: los correctores,

que aumentan el transporte del CFTR a la membrana celular, y los potenciadores, que mejoran la función del CFTR aumentando el tiempo de apertura y el flujo iónico transmembrana. Existen varios moduladores del CFTR, y actualmente los tratamientos combinan moduladores con diferentes mecanismos de acción para lograr un efecto máximo. Los moduladores que existen hoy en día son el Ivacaftor, Lumacaftor, Tezacaftor y Elexacaftor. Aunque se han analizado los efectos de Ivacaftor en varios estudios de baja calidad sobre RSC asociada a FQ, y de la terapia triple combinada con elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor (Trikafta) en dos investigaciones independientes con buenos resultados, aun faltan ensayos controlados aleatorios que evalúen el papel de los moduladores del CFTR en la terapia de la RSC asociada a FQ.

Ivacaftor

Es un potenciador aprobado por la FDA para mayores de 6 años con la mutación G551D. Esta mutación reduce el tiempo de apertura del canal de cloro, y el ivacaftor aumenta dicho tiempo de apertura, mejorando así el intercambio iónico, lo que se traduce en un aumento de líquido de superficie, mayor frecuencia de batido ciliar, transporte mucociliar y disminución de la viscosidad⁹.

Los primeros reportes sobre el efecto de ivacaftor en la RSC asociada a FQ se limitan a informes de casos y series de casos. McCormick et al. realizaron un estudio de cohorte prospectivo evaluando el efecto de ivacaftor en los síntomas nasosinusales mediante la medición de SNOT-20 en 153 pacientes¹⁰. Encontraron mejoras significativas de SNOT 20 al mes, 3 meses y 6 meses de uso, especialmente en los dominios psicológicos, rinosinusales y de sueño en SNOT 20¹⁰. Gostelie et al. evaluaron a 8 pacientes con RSC asociada a FQ tratados con ivacaftor durante 2 meses. Estos pacientes mostraron una mejora significativa en los síntomas nasosinusales con una mejora asociada en las puntuaciones de Lund-Kennedy y mejora en las puntuaciones de Lund-Mackay en los senos maxilares bilaterales y los senos etmoidales anteriores¹¹. Actualmente el ivacaftor solo está aprobado para enfermedad pulmonar relacionada a FQ, no para enfermedad sinusal¹.

Tezacaftor

Es un “corrector” que actúa de manera similar al lumacaftor. También se utiliza en combinación con ivacaftor (terapia dual). La combinación tezacaftor-ivacaftor (Symdeko) fue aprobada por la FDA para pacientes de 6 años en adelante que tienen la mutación homocigota F508del o al menos una mutación adicional que es sensible a esta combinación. Tezacaftor-ivacaftor ha demostrado mejorar significativamente el VEF1 y la calidad de vida relacionada con la FQ en individuos heterocigotos para F508del con un alelo de función residual en comparación con el ivacaftor solo y el placebo¹².

Elxacaftor – Tezacaftor – Ivacaftor (Trikafta)

Elxacaftor es un “corrector” de nueva generación que tiene como objetivo restaurar la función de la proteína CFTR con la mutación F508del cuando se utiliza en combinación con tezacaftor e ivacaftor (terapia triple). El Trikafta está aprobada por la FDA desde octubre 2019 para mayores de 12 años con la mutación F508del homocigotos o heterocigotos. Y recientemente en abril 2023 fue aprobada para paciente desde dos años¹. Esta mutación está presente en más del 85-90% de los pacientes con FQ, lo que la hace una opción terapéutica a considerar en la mayoría de los pacientes. La recomendación actual es utilizar la terapia triple por sobre la monoterapia o terapia dual¹. Hasta la fecha, existen dos estudios que han evaluado la efectividad de la terapia triple en la RSC asociada a FQ. Los ensayos clínicos han demostrado mejoras en función pulmonar, Índice de Masa Corporal (IMC) y calidad de vida⁹. Respecto a síntomas sinusales, un estudio reciente de Douglas mostró una disminución significativa en la puntuación del SNOT 22, superando la diferencia mínima clínicamente importante¹³.

DiMango⁹ evaluó la respuesta clínica a terapia triple según síntomas sinusales medidos con SNOT 22 y calidad de vida relacionada con los síntomas respiratorios en pacientes con FQ con “CFQ-R respiratory domain” después del inicio de terapia triple tanto en pacientes con tratamiento previo con ivacaftor como en pacientes sin uso previo de moduladores de CFTR. Se observó una mejora estadísticamente

significativa en cada uno de los seis dominios de SNOT 22, con un cambio promedio de 34,8 puntos a 24,4 a los 3 meses de iniciada la terapia, superando la diferencia mínima clínicamente importante. La calidad de vida evaluada con CFQ-R también mostró mejoras estadísticamente significativas⁹.

El riesgo asociado con su uso incluye interacciones medicamentosas, alteraciones en las pruebas hepáticas y cataratas en pacientes pediátricos. Además, es una terapia de muy alto costo económico, con un valor estimado de 300.000 dólares al año. Sin embargo, es una terapia recomendada para pacientes con genotipo sensible y rinosinusitis crónica por FQ refractaria, evaluando la indicación de manera multidisciplinaria².

Aún faltan ensayos controlados aleatorizados que evalúen el papel de los moduladores de CFTR específicamente en la RSC asociada a FQ¹. La calidad de evidencia global es grado C, con un total de 12 estudios². Sin embargo, dados los buenos resultados obtenidos en los estudios realizados hasta la fecha, y los hallazgos clínicos observados en su indicación por patología pulmonar, las guías recomiendan el uso de moduladores de CFTR para pacientes con un genotipo sensible y RSC refractaria asociada a fibrosis quística, en consideración siempre con un equipo de atención multidisciplinario.

Manejo quirúrgico**Cirugía Endoscópica Nasal**

La cirugía endoscópica nasal (CEN) en la RSC asociada a FQ tiene como objetivos principales abrir las vías de drenaje de los senos paranasales, disminuir el tejido hiperplásico inflamatorio y disminuir la carga bacteriana⁷. La intervención quirúrgica no se considera como un tratamiento de primera línea para el manejo de RSC, sin embargo, aproximadamente 60% de los pacientes manejados de forma conservadora requerirán eventualmente manejo quirúrgico¹.

La CEN busca reducir los síntomas asociados de RSC, siendo su efectividad en el control de síntomas similares a pacientes sin FQ. Sin embargo, aquellos pacientes con FQ tienen mayor tasa de recurrencia. Keck y Rozsasi

demonstraron mejoras en todos los síntomas rinosinusales excepto en la hiposmia¹⁴, y Savastanno et al. reportaron una reducción tanto en SNOT 22 como en puntaje de Lund Mackay a los 6 meses y 2 años postoperatorio¹⁵.

El rol de la cirugía nasosinusal en la función pulmonar es aún motivo de controversia. Kovell et al. reportaron mejoras significativas luego de CEN en niños hasta los dos años postoperatorio¹⁶, mientras que otros estudios no muestran mejoras a los 12 meses¹⁷. Por otro lado, se ha visto una reducción de la tasa de hospitalización secundaria a exacerbaciones pulmonares¹⁷. Luparello et al. encontraron mejoras en la función pulmonar a los 24 meses de CEN, pero sin significancia estadística, si encontró mejoras sintomáticas en SNOT 22 y QOL.¹⁸ Se necesitan estudios a largo plazo bien diseñados para evaluar adecuadamente el rol de la CEN en la función pulmonar.

El trasplante pulmonar es una intervención crucial para la supervivencia en pacientes con falla pulmonar y disfunción de la vía aérea inferior severa, siendo la sobrevida limitada principalmente por el rechazo del tejido. La colonización por *Pseudomona aeruginosa* se cree que subyace al rechazo y acelera la falla de éste. Aunque la colonización pulmonar suele erradicarse con el trasplante, puede persistir en los senos paranasales y transmitirse a la vía aérea inferior. Por lo que se ha planteado el uso de la CEN en relación al trasplante pulmonar. En pacientes post trasplante que reciben cirugía endoscópica nasal, acompañada de lavados nasales diarios disminuyó la prevalencia de traqueobronquitis, neumonía y síndrome bronquiolitis obliterante. Si bien hay evidencia favorable, el uso profiláctico de la CEN en relación con el trasplante sigue siendo debatido, al igual que su temporalidad¹⁹.

Un estudio de Joseph R. Johnson et al. comparó resultados entre grupos con CEN temprana (antes de 3,8 años post trasplante) y tardía (después de 3,8 años post trasplante). Encontraron una mejora significativa en VEF1 y ppVEF1 (porcentaje predicho de VEF1) a los 12 meses en el grupo de CEN temprana y una reducción en la necesidad de cursos totales de antibióticos comparado con el grupo de CEN tardía. No hubo diferencias en hospitalizaciones, estadía hospitalaria ni uso específico de antibióticos endovenosos u orales. Sin em-

bargo, el estudio está limitado por su diseño retrospectivo y tamaño de muestra reducido, lo que reduce la capacidad de detectar efectos verdaderos y considerar variables de confusión. A pesar de estas limitaciones, se justifican estudios futuros para investigar más a fondo los efectos temporales de la CEN en la salud pulmonar¹⁹.

Un grupo de estudio que realiza CEN previo a trasplante encontró prevalencia similar de colonización por *Pseudomona* respecto a pacientes que no se realizan la cirugía pre trasplante, sugiriendo que la CEN pre trasplante no prevendría significativamente la recolonización del injerto y no se asociaría con mejoras en la sobrevida²⁰. Vital et al. investigaron el efecto de CEN post trasplante en colonización por *pseudomona* y encontró una reducción de la colonización en los pacientes con el procedimiento²¹. Holzman et al. encontró en CEN post trasplante una mejora de la infección sinusal en 54% de los pacientes y parcial en 27%²². Otros reportes asocian CEN a disminución de la hospitalización en los primeros 6 meses de procedimiento, sin diferencias entre función pulmonar o uso de corticoides¹⁸.

En resumen, la calidad de la evidencia global para la CEN es considerada de grado B, con 53 estudios en total. Se recomienda para pacientes con síntomas persistentes a pesar de la terapia médica y como opción para erradicar la colonización de los senos paranasales, especialmente después de un trasplante pulmonar. Aún faltan estudios para investigar los efectos temporales de la cirugía, su rol en la función pulmonar y determinar el momento óptimo de la intervención en relación con el trasplante².

Con respecto al tipo de cirugía los estudios han demostrado que el tratamiento quirúrgico agresivo es beneficioso en individuos con FQ, ya que redujo la necesidad de cirugías de revisión, permitió una mejor administración de medicamentos tópicos y un mejor control de la colonización bacteriana crónica de los senos paranasales. Se describe que este enfoque podría ser especialmente beneficioso en pacientes con fibrosis quística que presenten puntajes altos de Lund-Mackay en su tomografía computarizada inicial, ya que estos individuos tendrían más probabilidades de requerir cirugías de revisión²⁴⁻²⁶.

Entre todos los senos paranasales, el tra-

tamiento quirúrgico agresivo realizado en los senos maxilares es una prioridad en estos pacientes, ya que los senos maxilares, debido a la localización superior de sus ostium, constituyen el principal reservorio de bacterias en el tracto respiratorio superior²⁴. La evacuación efectiva de la secreción de los senos maxilares después de una antróstomía maxilar bien realizada puede no lograrse en individuos con fibrosis quística debido a la rápida reaccumulación postoperatoria de secreción viscosa, incluso a pesar de las irrigaciones nasales. La maxilectomía medial endoscópica modificada (MMEM), un procedimiento actualmente recomendado para la enfermedad refractaria del seno maxilar, condujo a una mejora clínica significativa en pacientes con FQ, influyó positivamente en la calidad de vida relacionada con la enfermedad sinonasal y redujo la tasa de hospitalización por exacerbaciones pulmonares durante un seguimiento de un año²⁵. Además, la MMEM y la etmoidectomía total realizada en pacientes con fibrosis quística llevaron a una reducción significativa del volumen del seno maxilar, secundaria a la osteogénesis y la auto-obliteración de los senos con hueso esponjoso. Este remodelado estructural disminuyó significativamente la retención de moco y, consecuentemente, podría reducir el riesgo de exacerbaciones y la necesidad de cirugías de revisión, además de mejorar la eficacia del manejo local postoperatorio frente a una antróstomía maxilar regular²⁵.

Se sabe que la mucosa sinonasal en la fibrosis quística nunca funcionará correctamente debido al defecto genético subyacente. Por lo tanto, el tratamiento quirúrgico agresivo dirigido a crear un "acceso" amplio y permanente a los senos paranasales que permita una irrigación postoperatoria, desbridamiento y depósito de fármacos más fáciles y efectivos, podría mejorar los resultados a largo plazo en la RSC relacionada a FQ.

El futuro: Terapia Génica

La principal limitación de los moduladores de CFTR es que requieren de una producción basal de CFTR. Un 10% de los pacientes con FQ no codifican esta proteína, por lo que no son elegibles para la terapia. La terapia génica

busca corregir la mutación del gen que codifica para CFTR en células madre, logrando una restauración nativa de la función²³.

Vaidyanathan et al. proponen un modelo ex vivo de células madre autólogas del aparato respiratorio corregidas, superando las limitaciones del modelo in vivo para la llegada de la terapia en secreciones espesas y la posible respuesta inmune. Las principales barreras de desarrollo son lograr un método eficiente de corrección del ADN y un adecuado trasplante de las células madre corregidas al epitelio respiratorio. Se sugiere que se requiere un 10-15% de niveles de CFTR para obtener un resultado clínicamente significativo²³.

Vaidyanathan et al. lograron niveles adecuados de corrección en células de epitelio respiratorio alto, mediante modificación genética vía CRISPR - Cas9 y Virus adeno asociado tipo 6, que corrigen la mutación F508del en células madre autólogas de la vía aérea superior obtenidas en cirugía endoscópica nasal, que posteriormente fueron incorporadas a un andamio de submucosa de intestino delgado de origen porcino, manteniendo su potencial de diferenciación. Aún está pendiente la forma de trasplante de este andamio a la mucosa respiratoria, pero este avance tecnológico establece un precedente para el tratamiento de la RSC asociada a FQ y para el eventual desarrollo y transferencia al epitelio respiratorio bajo²³.

En Chile

En Chile se estima una incidencia aproximada de 1/8.000 a 1/10.000 recién nacidos vivos, lo que significa aproximadamente 25-30 casos nuevos anuales²⁷. Estudios con un panel de 36 variantes comunes en más de 300 pacientes chilenos han resultado en una detección de 42% de los alelos estudiados. Entre estas variantes, predomina la F508del, al igual que en el resto del mundo, con un 30,6% de los alelos estudiados²⁷.

En 2020 se publicó el consenso chileno para la atención integral de niños y adultos con fibrosis quística, desarrollado por un equipo multidisciplinario y multicéntrico con el objetivo de obtener un diagnóstico y manejo oportuno, mejorar la calidad de vida y prolongar la sobrevida de los pacientes

afectados²⁸. La creación de centros multidisciplinarios para pacientes pediátricos y adultos, iniciada en 2014 con el apoyo de la Universidad de Alabama en Birmingham, Estados Unidos, en colaboración con el Ministerio de Salud, ha sido un pilar esencial. A medida que estos centros de atención han ido desarrollándose, se han integrado progresivamente un equipo de especialistas, incluyendo médicos broncopulmonares, interconsultores de subespecialidades, incluyendo otorrinolaringología, una enfermera coordinadora, nutricionistas, kinesiólogos, psicólogos, asistentes sociales y un químico farmacéutico clínico. Se han implementado guías de atención que se actualizan cada 3 o 4 años²⁸. Estos avances han resultado en una notable mejoría en la nutrición y la función pulmonar de los pacientes, lo que se espera contribuya a un aumento de la sobrevida y de la calidad de vida, que son los objetivos fundamentales en los próximos años.

Actualmente, la fibrosis quística es el Problema de Salud N.º 51 del GES. De manera general, cuando un paciente es atendido en un establecimiento de salud de Atención Primaria (APS) o de nivel secundario y presenta síntomas típicos de fibrosis quística, el profesional médico puede sospechar este diagnóstico. Sin embargo, dicha sospecha no está cubierta por las garantías GES. En caso de sospecha, el mé-

dico deriva al paciente a un especialista broncopulmonar, quien puede solicitar exámenes adicionales para confirmar el diagnóstico. Una vez confirmado, se activa el caso GES y se puede iniciar el tratamiento de inmediato. Dependiendo del estado de salud del paciente, el especialista debe clasificar la enfermedad para determinar el tratamiento adecuado, el cual se mantendrá de por vida según las indicaciones médicas. Con la finalidad que los pacientes puedan acceder a financiamiento GES en Chile, se consensuó una clasificación que otorga diferente presupuesto, dependiendo de la caracterización (**Tabla 1**), la cual no es clínica, sino que determina los recursos asignados por el Ministerio de Salud. Esta evaluación es dinámica pudiendo ser cambiada en cualquier momento por el médico tratante. Si un paciente es diagnosticado de FQ en el extrasistema, debe acudir al establecimiento APS que le corresponde, donde el médico lo derivará con una solicitud de interconsulta al especialista broncopulmonar quien confirmará dicho diagnóstico y podrá continuar con el tratamiento.

A partir de diciembre de 2025, el medicamento Trikafta será incluido en el programa GES, lo que mejorará significativamente el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes elegibles al darles acceso a esta terapia de alto costo.

Tabla 1. Caracterización de la enfermedad para financiamiento de canasta GES (garantías explícitas en salud)

Leve	Moderado	Severo
Test sudor y/o estudio genético (+) sin manifestaciones clínicas	FQ con componente respiratorio, de manejo ambulatorio	Infección por <i>P. aeruginosa</i> , <i>Burkholderia</i> sp o microorganismos multirresistentes
Sin compromiso pulmonar ni pancreático	Insuficiencia pancreática	Bronquiectasias en TC de tórax
Desordenes relacionados a disfunción de CFTR	Compromiso hepático moderado	Diabetes asociada a FQ
Diagnóstico de FQ NO resuelto		Descompensación de FQ que haya requerido hospitalización
Screening (+) para FQ con diagnóstico inconcluso		Desnutrición crónica refractaria a manejo nutricional inicial
Sd metabólico relacionado a FQ		Infección crónica confirmada
		Compromiso respiratorio y/o hepático severo

Conclusiones

En la presente revisión proporcionamos un resumen de la evidencia respecto a cinco opciones terapéuticas para el manejo de RSC asociada a FQ. Si bien los estudios aplicados a esta población específica son escasos, estas terapias son ampliamente indicadas por los equipos médicos, principalmente basadas en experiencias clínicas exitosas y extrapolaciones del manejo de la RSC en pacientes sin FQ. Lavados nasales, moduladores CFTR y cirugía endoscópica nasal cuentan con suficiente evidencia para ser consideradas recomendaciones sólidas, mientras que corticoides intranasales y antibióticos tópicos tienen estudios de menor calidad, por lo que son considerados medidas opcionales que el clínico deberá evaluar caso a caso.

Dado que la esperanza de vida de los pacientes con FQ está aumentando y la sinusitis crónica es uno de los trastornos relacionados con la FQ más comunes que afectan la calidad de vida, se necesitan más ensayos clínicos multicéntricos con cohortes grandes y seguimientos a largo plazo para establecer las mejores opciones terapéuticas para estos pacientes.

Bibliografía

- Krajewska J, Zub K, Słowikowski A, Zato ski T. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a review of therapeutic options. *European Archives of Oto-Rhino Laryngology*. 2022;279(1). doi:10.1007/s00405-021-06875-6
- Spielman DB, Beswick DM, Kimple AJ, et al. The management of cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: An evidenced-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2022;12(9):1148-1183. doi:10.1002/alr.22953
- Karantk TK, Karantk VKLK, Ward BK, Woodworth BA, Karantk L. Medical interventions for chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;2022(4). doi:10.1002/14651858.CD012979.pub3
- Mainz JG, Schumacher U, Schädlich K, Hentschel J, Koitschev C, Koitschev A, et al. Sino nasal inhalation of isotonic versus hypertonic saline (6.0%) in CF patients with chronic rhinosinusitis — Results of a multicenter, prospective, randomized, double blind, controlled trial. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016 Nov 1;15(6):e57-66
- Zemke AC, Nouraie SM, Moore J, Gaston JR, Rowan NR, Pilewski JM, et al. Clinical predictors of cystic fibrosis chronic rhinosinusitis severity. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019 Jul 1;9(7):759-65
- Davidson TM, Murphy C, Mitchell M, Smith C, Light M. Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope*. 1995;105(4):354-8
- Mainz JG, Koitschev A. Management of chronic rhinosinusitis in CF. *J Cyst Fibros*. 2009;8 Suppl 1
- Mainz JG, Schädlich K, Schien C, Michl R, Schelhorn-Neise P, Koitschev A, et al. Sinonasal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway *Pseudomonas aeruginosa* colonization: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Drug Des Devel Ther*. 2014 Feb 10;8:209-17
- DiMango E, Overdeest J, Keating C, Francis SF, Dansky D, Gudis D. Effect of highly effective modulator treatment on sinonasal symptoms in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2021;20(3):460-463. doi:10.1016/j.jcf.2020.07.002
- McCormick J, Cho DY, Lampkin B, Richman J, Hathorne H, Rowe SM, et al. Ivacaftor improves rhinologic, psychologic, and sleep-related quality of life in G551D cystic fibrosis patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019 Mar 1;9(3):292-7
- Gostelie R, Stegeman I, Berkers G, Bittermann J, van der Drift IL, van Kipshagen PJ, et al. The impact of ivacaftor on sinonasal pathology in S1251N-mediated cystic fibrosis patients. *PLoS One*. 2020 Jul 1;15(7 July)
- Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *New England Journal of Medicine*. 2017 Nov 23;377(21):2013-23
- Douglas JE, Civantos AM, Locke TB, et al. Impact of novel CFTR modulator on sinonasal quality of life in adult patients with cystic fibrosis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021;11(2):201-203. doi:10.1002/alr.22716
- Keck T, Rozsasi A. Medium-term symptom outcomes after paranasal sinus surgery in children and young adults with cystic fibrosis. *Laryngoscope*. 2007 Mar;117(3):475-9. doi: 10.1097/MLG.0b013e31802d6e4f. PMID: 17279057
- Savastano V, Bertin S, Vittori T, Tripodi C, Magliulo G. Evaluation of chronic rhinosinusitis management using the SNOT-22 in adult cystic fibrosis patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(14):1985-9. PMID: 25027336
- Kovell LC, Wang J, Ishman SL, Zeitlin PL, Boss EF. Cystic Fibrosis and Sinusitis in Children: Outcomes and Socioeconomic Status. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Jul;145(1):146-153. doi:10.1177/0194599811400816
- Virgin FW, Rowe SM, Wade MB, et al. Extensive Surgical and Comprehensive Postoperative Medical Management for Cystic Fibrosis Chronic

- Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(1):70-75. doi:10.2500/ajra.2012.26.3705
18. Luparello P, Lazio MS, Voltolini L, Borchi B, Taccetti G, Maggiore G. Outcomes of endoscopic sinus surgery in adult lung transplant patients with cystic fibrosis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2019 May 1;276(5):1341-7
 19. Johnson JR, Hwang PH, Nayak J V., Patel ZM. Comparison of endoscopic sinus surgery timing in lung transplant patients with cystic fibrosis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2022;12(6):821-827. doi:10.1002/alr.22935
 20. Leung MK, Rachakonda L, Weill D, Hwang PH. Effects of sinus surgery on lung transplantation outcomes in cystic fibrosis. *Am J Rhinol*. 2008 Mar-Apr;22(2):192-6. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3146. PMID: 18416979
 21. Vital D, Hofer M, Benden C, Holzmann D, Boehler A. Impact of sinus surgery on pseudomonas airway colonization, bronchiolitis obliterans syndrome and survival in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Respiration*. 2013 Jul;86(1):25-31
 22. Holzmann D, Speich R, Kaufmann T, Laube I, Russi EW, Simmen D, et al. Effects of sinus surgery in patients with cystic fibrosis after lung transplantation: A 10-year experience. *Transplantation*. 2004 Jan 15;77(1):134-6
 23. Vaidyanathan S, Salahudeen AA, Sellers ZM, Bravo DT, Choi SS, Batish A, et al. High-Efficiency, Selection-free Gene Repair in Airway Stem Cells from Cystic Fibrosis Patients Rescues CFTR Function in Differentiated Epithelia. *Cell Stem Cell*. 2020 Feb 6;26(2):161-171.e4
 24. Tipirneni KE, Woodworth BA (2017) Medical and surgical advancements in the management of cystic fibrosis chronic rhinosinusitis. *Curr Otorhinolaryngol Rep* 5(1):24-34. [https:// doi. org/ 10. 1007/ s40136-017- 0139-3](https://doi.org/10.1007/s40136-017-0139-3)
 25. Virgin FW, Rowe SM, Wade MB, Gaggar A, Leon KJ, Young KR et al (2012) Extensive surgical and comprehensive postoperative medical management for cystic fibrosis chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 26(1):70-75. [https:// doi. org/ 10. 2500/ ajra. 2012. 26. 3705](https://doi.org/10.2500/ajra.2012.26.3705)
 26. Anat S (2006) Management of recurrent sinus disease in children with cystic fibrosis: a combined approach. *Otolaryngol Neck Surg* 135(2):248-252. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. otohns. 2006. 01. 027](https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.01.027)
 27. Boza L, Lobo G, Henríquez M, Valdebenito S, Espinoza X, Navarro S, et al. Resultado programa piloto. Pesquisa neonatal de fibrosis quística en la Región Metropolitana y V Región. Período 2015-2017. *Neumol Pediátrica* 2017; 12: 195
 28. Boza C. María Lina, Melo T. Joel, Barja Y. Salesa, Codner D. Ethel, Gomolan G. Patricio, Hernández M. Rubén et al . Consenso chileno para la atención integral de niños y adultos con fibrosis quística. *Rev. chil. enferm. respir*. [Internet] 2020 Dic; 36(4): 268-333. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071773482020000400268&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S071773482020000400268>.