

# Fibrosis quística: patogenia bacteriana y moduladores del CFTR (regulador de conductancia transmembranal de la fibrosis quística)

Silvia Y. Vargas-Roldán<sup>1,2</sup>, José L. Lezana-Fernández<sup>3,4</sup>, Jorge F. Cerna-Cortés<sup>2</sup>, Santiago Partida-Sánchez<sup>5,6</sup>, José I. Santos-Preciado<sup>1</sup> y Roberto Rosales-Reyes<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México; <sup>2</sup>Laboratorio de Microbiología Molecular, Departamento de Microbiología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México; <sup>3</sup>Laboratorio de Fisiología Respiratoria y Clínica de Fibrosis Quística, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México; <sup>4</sup>Dirección Médica, Asociación Mexicana de Fibrosis Quística, Ciudad de México, México; <sup>5</sup>Center for Microbial Pathogenesis, Abigail Wexner Research Institute at Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio, Estados Unidos de América; <sup>6</sup>Department of Pediatrics, College of Medicine, The Ohio State University, Columbus, Ohio, Estados Unidos de América

## Resumen

La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva que se origina por mutaciones en el gen regulador de conductancia transmembranal de la fibrosis quística (CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). El CFTR es una proteína que transporta iones a través de la membrana de las células epiteliales pulmonares. La pérdida de su función conlleva la producción de un moco pegajoso y espeso, donde se pueden establecer y adaptar diversos patógenos bacterianos que contribuyen a la pérdida gradual de la función pulmonar. En este artículo de revisión se dará evidencia de los mecanismos moleculares que utilizan *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cenocepacia* para sobrevivir y persistir en el ambiente pulmonar. Adicionalmente, se describirán las nuevas estrategias de terapia a base de moduladores de la función del CFTR.

**Palabras clave:** Fibrosis quística. *Pseudomonas aeruginosa*. *Burkholderia cenocepacia*. Moduladores de CFTR.

## Cystic fibrosis: bacterial pathogenesis and CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) modulators

## Abstract

Cystic fibrosis is an autosomal recessive inherited disease caused by mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene (CFTR). CFTR is a protein that transports ions across the membrane of lung epithelial cells. Loss of its function leads to the production of thick sticky mucus, where various bacterial pathogens can establish and adapt, contributing to the gradual loss of lung function. In this review, evidence of the molecular mechanisms used by *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cenocepacia* to survive and persist in the pulmonary environment will be provided. Additionally, new therapeutic strategies based on CFTR function modulators will be described.

**Keywords:** Cystic fibrosis. *Pseudomonas aeruginosa*. *Burkholderia cenocepacia*. CFTR modulators.

## Correspondencia:

\*Roberto Rosales-Reyes

E-mail: rrosalesr@ciencias.unam.mx

1665-1146/© 2021 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 22-06-2021

Fecha de aceptación: 26-09-2021

DOI: 10.24875/BMHIM.21000128

Disponible en internet: 31-08-2022

Bol Med Hosp Infant Mex. 2022;79(4):215-221

[www.bmhim.com](http://www.bmhim.com)

## Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética con herencia autosómica recesiva que afecta a casi 1 de cada 3000 nacidos vivos en el norte de Europa, aunque su frecuencia varía entre diferentes orígenes étnicos. Por ejemplo, para los Estados Unidos de América, la incidencia es de 1 por 4000 nacidos vivos, mientras que para los hispanos es de 1 por 8000-10,000<sup>1</sup>. En los Estados Unidos de América, la Cystic Fibrosis Foundation<sup>2</sup> reporta que cada año se diagnostican aproximadamente 1000 nuevos casos, con una esperanza de vida de 37 años, mientras que en el Reino Unido la esperanza de vida llega a ser de casi 47 años<sup>3</sup>. En México, en el año 2006, se determinó que la sobrevivencia promedio de 521 pacientes fue de 17.6 años (intervalo de confianza al 95%: 16.8-18.4)<sup>4</sup>.

## Patogenia de la fibrosis quística

La FQ se origina por la presencia de mutaciones en el gen CFTR, que codifica para la proteína reguladora de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Esta proteína transporta iones cloruro y bicarbonato a través de las membranas de las células epiteliales pulmonares<sup>3</sup>. A la fecha se han descrito más de 2000 mutaciones en este gen, aunque la más común es la de fenilalanina en la posición 508 ( $\Delta F508$ )<sup>5</sup>. La pérdida de la expresión o de la función del CFTR ocasiona que se produzca y acumule un moco deshidratado y pegajoso en las vías respiratorias que gradualmente disminuye el aclaramiento mucociliar, lo que ocasiona obstrucción pulmonar. El cúmulo de este moco propicia que diversos patógenos bacterianos colonicen el tejido y se produzca una infección crónica que conlleva la pérdida de la función pulmonar<sup>3</sup>.

## Patógenos bacterianos asociados con la fibrosis quística

Los primeros patógenos bacterianos cultivables que se aíslan de las expectoraciones de pacientes con FQ son *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* no tipificable. Con la edad, *Pseudomonas aeruginosa* se convierte en la bacteria dominante que perdura hasta el final de la vida. Recientemente se ha demostrado que las vías respiratorias de los individuos con FQ también son colonizadas por *Burkholderia cenocepacia*, un patógeno oportunista que contribuye al rápido deterioro de la función pulmonar y a la muerte

del individuo afectado<sup>6,7</sup>. Además, las vías respiratorias también pueden ser colonizadas por *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, micobacterias no tuberculosas y hongos<sup>7</sup>.

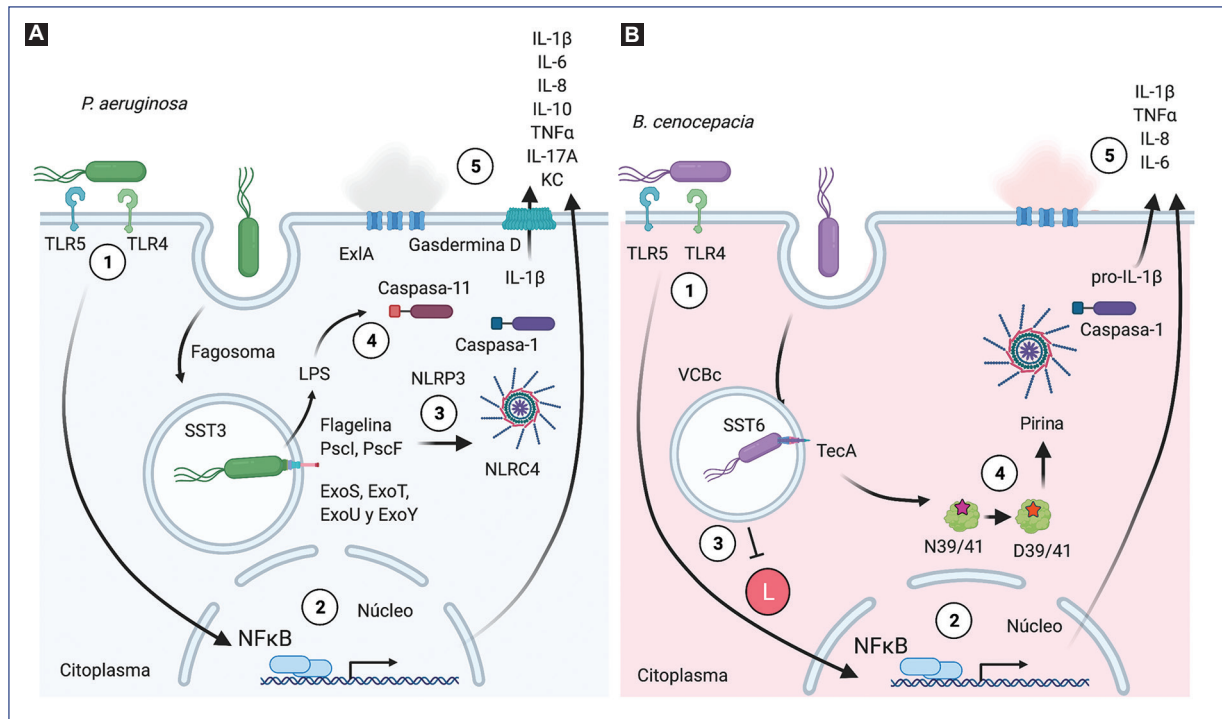
En este trabajo se describen los mecanismos que utilizan *P. aeruginosa* y *B. cenocepacia* para colonizar, adaptarse y persistir en el ambiente pulmonar de los individuos con FQ. Asimismo, se describen las nuevas estrategias de tratamiento basadas en el uso de moduladores y potenciadores de la expresión del CFTR. Esta información pretende ayudar a establecer mejores estrategias de prevención y tratamiento en los individuos afectados con FQ.

## *Pseudomonas aeruginosa*

*P. aeruginosa* es un patógeno oportunista que puede infectar de forma crónica al pulmón. Se calcula que el 30% de los niños menores de 1 año están colonizados por *P. aeruginosa* y la prevalencia puede alcanzar hasta el 50% durante el tercer año de vida<sup>8</sup>. En México, el 47% de los niños están colonizados por *P. aeruginosa*<sup>9</sup>. La persistencia de *P. aeruginosa* se asocia con un proceso de adaptación que le permite sobrevivir y convertirse en el patógeno dominante en la edad adulta, con una prevalencia de casi el 70%<sup>8,10</sup>.

## Patogenia de la infección

La adherencia de *P. aeruginosa* a las células epiteliales permite que el *Toll Like Receptor 4* (TLR4) reconozca al lipopolisacárido (LPS) y el receptor TLR5 a la flagelina. Este reconocimiento conlleva que las células epiteliales produzcan interleucina (IL) 6, IL-8, IL-10, factor de necrosis tumoral alfa, IL-17A y pro-IL-1 $\beta$  (Fig. 1 A). Como las bacterias adheridas a la membrana plasmática son rápidamente internalizadas, *P. aeruginosa*, desde su localización intracelular, utiliza el sistema de secreción tipo III (SST3) para inyectar las proteínas efectoras ExoS (activadora de las pequeñas Rho GTPasas), ExoT (con actividad ADP-ribosiltransferasa), ExoU (con actividad de fosfolipasa A<sub>2</sub>) y ExoY (con actividad de adenilato ciclasa) al citosol<sup>11,12</sup>. Al mismo tiempo, las moléculas bacterianas, como la flagelina, PscI y PscF (componentes del SST3), logran ingresar al citosol, donde son reconocidas por el inflammasoma NLRC4<sup>13,14</sup>. En contraste, la localización del LPS bacteriano en el citosol conlleva la activación de la caspasa 11 y, a su vez, de la gasdermina D (Fig. 1 A). *P. aeruginosa* produce y secreta la toxina ExlA, la cual, al insertarse en la membrana plasmática, causa un



**Figura 1.** Interacción de *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cenocepacia* con células eucariotas. **A:** al ser reconocida en la membrana plasmática (1), *P. aeruginosa* promueve la síntesis de citocinas proinflamatorias (2). A su vez, el SST3 promueve la liberación de PscI y PscF, proteínas que son reconocidas por el inflamasoma NLRC4 (3). Por su parte, las toxinas ExoS, ExoT, ExoU y ExoY modulan funciones celulares. El lipopolisacárido (LPS) activa a la caspasa-11, y esta, a su vez, a la gasdermina D para generar poros en la membrana plasmática (4). Al formar poros en la membrana plasmática, la toxina ExlA permite la activación del inflamasoma NLRP3, lo cual produce la liberación de IL-1 $\beta$  y la muerte celular por piroptosis (5). **B:** al ser reconocida por TLR4 y por TLR5 en la membrana plasmática (1), *B. cenocepacia* promueve la síntesis de citocinas proinflamatorias (2). La bacteria reside dentro de la vacuola VCBc, desde donde retarda la fusión con los lisosomas (3). El SST6 daña la membrana de la VCBc, lo que activa al inflamasoma NLRP3/ASC (4). Al mismo tiempo, el SST6 transfiere a la proteína efectora TecA, la cual, al desamidar a RhoA, activa al inflamasoma pirina (5), lo que promueve la liberación de IL-1 $\beta$  maduro y la muerte celular por piroptosis. Figura generada en BioRender.com.

desbalance iónico que favorece la activación del inflamasoma NLRP3<sup>15</sup>.

*P. aeruginosa* produce tres tipos de exopolisacáridos: alginato, Psl y Pel. Estos dos últimos se relacionan con la formación de agregados de *P. aeruginosa* en el esputo de pacientes con FQ. Por otro lado, se sabe que Pel producido en las vías respiratorias mantiene una carga positiva, lo cual le confiere la capacidad de interactuar con algunos componentes negativos encontrados en la biopelícula, como el DNA extracelular (eDNA). Dicha interacción aumenta la gravedad de la enfermedad, ya que las biopelículas dependientes de Pel secuestran el eDNA en la matriz extracelular y permiten a *P. aeruginosa* una mayor tolerancia al tratamiento con tobramicina. Además, el complejo Pel-eDNA protege al eDNA de la digestión por las DNAasas<sup>16</sup>. Se ha documentado *in vivo* que LasR

promueve la secreción de proteasas, por lo que las cepas deficientes (LasR<sup>-</sup>) no secretan estas proteasas. Las mutantes deficientes en LasR permiten un aumento en la expresión de la molécula celular mICAM-1 *in vivo*, lo que permite un mayor grado de infiltración de neutrófilos y, con ello, un incremento en el daño tisular<sup>17</sup>.

### Tratamiento con antimicrobianos

El tratamiento contra las infecciones agudas y crónicas por *P. aeruginosa* se basa en la administración oral de fluoroquinolonas<sup>18</sup> y de tobramicina por nebulización<sup>19</sup>. El tratamiento también incluye penicilinas semisintéticas (carbenicilina, ticarcilina y piperacilina), cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima) y carbapenems (meropenem). Los macrólidos no presentan una actividad eficiente debido a que su mecanismo

de acción es muy lento; sin embargo, sí mejoran el pronóstico de los pacientes<sup>20</sup>. Por otra parte, la combinación de una penicilina semisintética y un aminoglucósido mejora la terapia antimicrobiana<sup>21</sup>. La aparición de aislados con resistencia a múltiples fármacos (MDR, *multidrug-resistant*) condujo a que la Organización Mundial de la Salud la clasificara como patógeno de prioridad crítica para la búsqueda de nuevos antibióticos.

### **Burkholderia cenocepacia**

*B. cenocepacia* forma parte del complejo de *Burkholderia cepacia*. Los miembros del complejo de *B. cepacia* se agrupan en nueve genomovares, de los cuales *B. cenocepacia* pertenece al genomovar III<sup>22</sup>. La colonización pulmonar por esta bacteria es de mal pronóstico. Se sabe que entre el 60% y el 80% de los individuos infectados fallecen al desarrollar el síndrome de cepacia (presencia de neumonía necrosante y sepsis)<sup>22</sup>. Esta bacteria es altamente transmisible entre personas; de hecho, las cepas ET12 y PHDC fueron causantes de brotes epidémicos en centros de FQ de Canadá y Europa<sup>22</sup>. Al parecer, su transmisibilidad se asocia con la expresión de la adhesina denominada cable (Cbl) pili<sup>23</sup>.

En México se ha reportado que los miembros del complejo de *B. cepacia* han causado brotes nosocomiales<sup>24,25</sup>, y su transmisibilidad se ha asociado con una interacción persona a persona y con la contaminación extrínseca de soluciones parenterales.

### **Patogenia de la infección**

Los pulmones de los individuos infectados con *B. cenocepacia* presentan una intensa respuesta inflamatoria que contribuye a un rápido deterioro de la función pulmonar<sup>22</sup>. El reconocimiento del LPS y la flagelina de *B. cenocepacia* por TLR4 y TLR5 media la producción de IL-1 $\beta$ <sup>26</sup> e IL-8<sup>27</sup> (Figura 1 B). En los macrófagos, *B. cenocepacia* sobrevive en el interior de una vacuola (VCBc), desde donde la bacteria retarda la fusión de la VCBc con los lisosomas a través de la inactivación de la pequeña GPTasa Rab7. *B. cenocepacia* transfiere a TecA al citosol a través del SST6 para inactivar a RhoA y mediar la activación del inflammasoma pirina<sup>28</sup>. La expresión del SST6 inactiva a Rac1 y retrasa así el ensamble y la activación del complejo NADPH-oxidasa en la membrana de la VCBc<sup>29</sup>.

Recientemente se demostró que durante la adaptación de *P. aeruginosa* en el microambiente pulmonar, la bacteria deja de expresar SST6, situación que aprovecha *B. cenocepacia*, que transfiere toxinas con su

propio SST6 al interior de *P. aeruginosa* para eliminarla de la comunidad polimicrobiana<sup>30</sup>, lo que la convierte en el patógeno dominante del ambiente pulmonar.

### **Tratamiento con antimicrobianos**

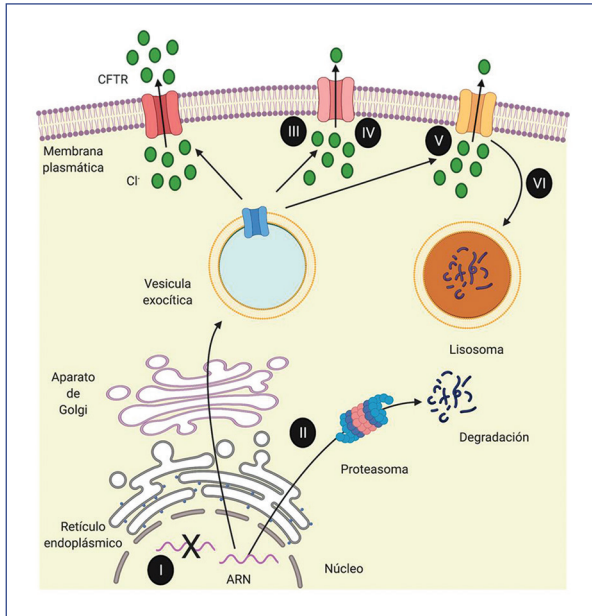
*B. cenocepacia* presenta una resistencia intrínseca a los betalactámicos, ceftazidima, meropenem, ticarcilina-clavulanato, levofloxacino, trimetoprima-sulfametoxazol, polimixina B, minociclina y cloranfenicol<sup>31</sup>. El tratamiento contra esta infección incluye al doripenem y la tobramicina<sup>22</sup>; sin embargo, no se observa una mejoría en la función pulmonar. También se han usado combinaciones dobles y triples de moxifloxacino, ceftazidima y metanosulfonato de colistina<sup>31</sup>.

### **Moduladores de CFTR**

Se han descrito más de 2000 mutaciones en el gen CFTR en la FQ<sup>5</sup>. Estas mutaciones se han clasificado en seis tipos, acorde con la alteración que se genera en la proteína CFTR: las mutaciones de tipo I y II se caracterizan por la falta de expresión de la proteína; las de tipo III inducen una disminución de la apertura del canal; las de tipo IV generan una conductancia iónica deficiente; las de tipo V originan una reducida expresión de la proteína funcional, y las de tipo VI reducen la cantidad de la proteína funcional en la membrana celular (Figura 2)<sup>32</sup>. El modelado de las proteínas mutadas ha permitido el desarrollo de diversos compuestos para corregir su función. La introducción de moléculas moduladoras de la función de CFTR ha logrado un gran éxito terapéutico<sup>33</sup> y ha permitido un mejor manejo de la enfermedad, ya que estos compuestos representan una alternativa de tratamiento dirigido<sup>34</sup>. A la fecha, existen dos clases de compuestos: los potenciadores, que incrementan la actividad de CFTR y mejoran el transporte de iones, y los correctores, que mejoran el procesamiento del CFTR y dirigen su tránsito celular hacia la membrana plasmática (Tabla 1)<sup>35</sup>.

Dentro de los potenciadores se encuentra el ivacaftor (Kalydeco®), aprobado en 2012 para su uso en pacientes mayores de 6 años que portan al menos una mutación de clase III (Figura 2), como la G551D (Tabla 1)<sup>36</sup>. Este fármaco actúa aumentando el flujo de iones cloruro<sup>37</sup>. Al administrarlo a pacientes, se observaron una disminución en la concentración de cloruros en el sudor, una reducción en el número y la frecuencia de exacerbaciones pulmonares, y una evidente mejoría en la función pancreática e intestinal<sup>33</sup>. Actualmente, el ivacaftor se utiliza en pacientes que presentan 38 mutaciones





**Figura 2.** Mutaciones asociadas con CFTR (proteína reguladora de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística). Las mutaciones de tipo I impiden la expresión de CFTR; las de tipo II promueven su degradación; las de tipo III producen una apertura reducida de la proteína; las de tipo IV generan una proteína con conductancia iónica deficiente; las de tipo V producen la baja expresión de la proteína funcional, y las de tipo VI presentan una estancia reducida en la membrana plasmática. Figura generada en BioRender.com.

diferentes en CFTR y su uso se ha indicado en niños de hasta 6 meses de edad. Sin embargo, el ivacaftor únicamente cumple su función cuando CFTR se expresa en la membrana celular<sup>34</sup>. El GLPG1877 es un potenciador que se encuentra en fase II de ensayos clínicos en pacientes con mutaciones en G551D y S1251N<sup>38</sup>.

Al día de hoy, únicamente tres correctores han sido aprobados por la Food and Drug Administration y se encuentran disponibles para su venta: lumacaftor, tezacaftor y elexacaftor<sup>34</sup>. El lumacaftor (VX-809) es un corrector que aumenta la función de CFTR en células epiteliales bronquiales *in vitro*. En pacientes homocigotos para  $\Delta F508$  se observa una disminución en la producción de iones cloruro en el sudor (Figura 2), pero con poco beneficio en la función respiratoria (Tabla 1)<sup>33</sup>.

Como los correctores actúan mejorando el plegado y el transporte de CFTR hacia la membrana, aunque sin ejercer un efecto directo sobre la función de esta, se ha optado por utilizar la combinación de potenciadores y correctores<sup>34</sup>. La combinación de lumacaftor con ivacaftor (Orkambi®) ha dado muy buenos resultados. De

hecho, se han observado una mejora en la función pulmonar y una reducción de las exacerbaciones pulmonares en pacientes homocigotos para  $\Delta F508$ <sup>39</sup>. El efecto de Orkambi® también se ha evaluado en la composición microbiana de las vías respiratorias de pacientes adultos con FQ, en los que se observó que dicha combinación, además de restaurar la función del canal de cloruro de manera transitoria, generó un cambio en la composición del microbioma pulmonar, lo cual se evidencia por la disminución de la colonización por *P. aeruginosa* después de 6 meses de tratamiento<sup>40</sup>.

El tezacaftor es un corrector de CFTR que actúa aumentando la expresión de la proteína en la membrana celular; generalmente se utiliza en combinación con ivacaftor (Symdeko®) en pacientes homocigotos para  $\Delta F508$  a partir de los 6 años de edad. En estos pacientes, la cantidad de iones cloruro producidos en el sudor disminuyó, así como las exacerbaciones pulmonares<sup>33,41</sup>. Es importante mencionar que el tezacaftor es un corrector que aún se encuentra en investigación clínica.

Por otro lado, el elexacaftor es un corrector de CFTR que se utiliza en combinación con tezacaftor e ivacaftor (Trikafta®). Esta combinación condujo a una clara mejoría en las espirometrías, en la función respiratoria y en la reducción de la producción de iones cloruro en el sudor de los pacientes  $\Delta F508$ <sup>42</sup>. En la actualidad se están realizando estudios para determinar la seguridad de Trikafta® en niños de 6 a 11 años de edad.

La terapia con moduladores y correctores corrige, en gran medida, el tránsito intracelular de CFTR, al mismo tiempo que incrementa su función<sup>32</sup>. El estudio del microbioma antes y después de la terapia con moduladores muestra el impacto considerable de su uso. Por ejemplo, el ivacaftor demostró tener capacidades antiinfecciosas parecidas a las de las quinolonas contra *S. aureus*<sup>43</sup>. Después de 6 meses de terapia con ivacaftor se ha observado una disminución considerable en la positividad del cultivo de *P. aeruginosa*<sup>44</sup>. En un estudio sobre el efecto del tratamiento con ivacaftor durante más de 2 años en la carga bacteriana en el esputo de pacientes de 22 a 57 años de edad, se observó una reducción de la abundancia relativa de *P. aeruginosa*; sin embargo, hubo un aumento de la abundancia relativa de bacterias comensales, como *Streptococcus*<sup>45</sup>. A partir de estos resultados, se infiere que el uso de moduladores de CFTR altera el microbioma de las vías respiratorias como consecuencia de la corrección de la funcionalidad del canal de cloro, lo cual genera una mejoría en el aclaramiento mucociliar, que a su vez reduce la producción de moco pegajoso y deshidratado, y con ello disminuyen la carga bacteriana y el desarrollo de infecciones

**Tabla 1.** Potenciadores y correctores utilizados en la fibrosis quística

	Clase I	Clase II	Clase III	Clase IV	Clase V	Clase VI
Defecto	Se produce un ARN inestable, por lo que no se produce la proteína	Defecto en la estructura, por lo que la proteína se destruye	Presenta función defectuosa	Presenta una conductancia disminuida	Hay baja expresión de CFTR en la membrana plasmática	Las moléculas desaparecen para ser degradadas en los lisosomas
Mutaciones descritas	G542X, W1282X, del2,3(21kb), R553X	F508del, N1303K, I507del	G551D, G551S, G1349D, S549N, S1251N V520F, R11H	R117H, R334W, R347P, D1152H	3849+10kbC→T, 2789+5G→A, A455E, 2780+5G→A	N287Y, 4326delTC, 427insA
Posible terapia	No existe	Lumacaftor/ ivacaftor, tezacaftor/ ivacaftor	Ivacaftor	Ivacaftor	Tezacaftor/ ivacaftor	Tezacaftor/ ivacaftor

ARN: ácido ribonucleico; CFTR: regulador de conductancia transmembranal de la fibrosis quística.

crónicas<sup>46,47</sup>. Por otra parte, se ha documentado que la combinación de ivacaftor/lumacaftor o ivacaftor/tezacaftor actúa disminuyendo la secreción de IL-18. En particular, la combinación de ivacaftor/tezacaftor disminuye la producción de IL-1 $\beta$  y aumenta la producción de IL-10 en pacientes con FQ<sup>48</sup>. Estos resultados indican que la combinación de estos moduladores contribuye al establecimiento de una respuesta antiinflamatoria. De esta manera, se sugiere que las propiedades antiinflamatorias se relacionan con la modificación del microbioma pulmonar de los pacientes con FQ<sup>47</sup>.

A pesar de que la terapia con moduladores y potenciadores contribuye a restaurar la función y el tráfico de CFTR a la membrana plasmática, es importante destacar que no restaura completamente la deficiencia funcional de CFTR, por lo que es necesario que se establezcan nuevas estrategias para mejorar la eficiencia y la estabilidad de los moduladores y potenciadores. Con ello se podrán disminuir la colonización bacteriana y la inflamación pulmonar<sup>47</sup> para mejorar la calidad y la expectativa de vida de los individuos con FQ.

Para concluir, la presencia de mutaciones en CFTR en la FQ conlleva la pérdida de función y la producción de un moco pegajoso que facilita la colonización por *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *B. cenocepacia*. Con frecuencia, estos patógenos se adhieren, adaptan, persisten y generan una respuesta inflamatoria crónica que conduce gradualmente a la pérdida de la función pulmonar, e incrementa el riesgo de muerte del individuo afectado. La erradicación parcial o total de estos microorganismos requiere el uso de antimicrobianos por vía intravenosa o en aerosol. A pesar de esto, los individuos continúan con una deficiencia en la expresión de CFTR, por lo que se

sigue generando ese moco pegajoso sobre el cual se establecen nuevas infecciones bacterianas. En los últimos años se ha logrado restaurar la expresión y la función de CFTR con el uso de moduladores y potenciadores, lo que ha mejorado la función pulmonar. Desafortunadamente, aún no se utilizan moduladores que contribuyan a restaurar la función pulmonar en México, por lo que se siguen produciendo infecciones bacterianas que con frecuencia derivan en la muerte del paciente. La terapia utilizada al día de hoy va encaminada a eliminar este tipo de microorganismos con antimicrobianos. En conclusión, el uso combinado de antimicrobianos y de moduladores/potenciadores de CFTR podría contribuir a una mejor función pulmonar en los individuos afectados, así como evitar las exacerbaciones y el riesgo de muerte.

## Agradecimientos

S.Y. Vargas-Roldán agradece al CONACyT por el otorgamiento de una beca para sus estudios de doctorado (No.771221). Los autores agradecen a Verónica Roxana Flores-Vega por la edición del manuscrito.

## Financiamiento

Este trabajo fue apoyado por el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica, UNAM (PAPIIT, No. IN224419).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

- Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: incidence, survival and impact of the CFTR gene discovery. *Genes (Basel)*. 2020;11:589.
- Cystic Fibrosis Foundation. About cystic fibrosis. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation. Disponible en: [www.cff.org/intro-cf/about-cystic-fibrosis](http://www.cff.org/intro-cf/about-cystic-fibrosis)
- Turcios NL. Cystic fibrosis lung disease: an overview. *Respir Care*. 2020;65:233-51.
- Lezana-Fernández JL. Determinantes de mortalidad y supervivencia para fibrosis quística en México [Tesis]. Ciudad de México: Universidad Autónoma Nacional de México (UNAM); 2006.
- Bareil C, Bergougnoux A. CFTR gene variants, epidemiology and molecular pathology. *Arch Pediatr*. 2020;27(Suppl 1):eS8-12.
- Blanchard AC, Waters VJ. Microbiology of cystic fibrosis airway disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40:727-36.
- Jones AM. Which pathogens should we worry about? *Paediatr Respir Rev*. 2019;31:15-7.
- Rossi E, La Rosa R, Bartell JA, Marvig RL, Haagenen JAJ, Sommer LM, et al. *Pseudomonas aeruginosa* adaptation and evolution in patients with cystic fibrosis. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:331-42.
- Rosales-Reyes R, Rodríguez-Alvarado M, Lezana-Fernández JL, Sánchez-Lozano JY, Gayosso-Vázquez C, Jarillo-Quijada MD, et al. *Pseudomonas aeruginosa* isolates from a cohort of Mexican children with cystic fibrosis show adaptation to a chronic phenotype. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:899-906.
- Rosales-Reyes R, Vargas-Roldán SY, Lezana-Fernández JL, Santos-Preciado JL. *Pseudomonas aeruginosa*: genetic adaptation, a strategy for its persistence in cystic fibrosis. *Arch Med Res*. 2021;52:357-61.
- Lucas R, Hadizamani Y, Gonzales J, Gorshkov B, Bodmer T, Berthiaume Y, et al. Impact of bacterial toxins in the lungs. *Toxins (Basel)*. 2020;12:223.
- Hasannejad-Bibalan M, Jafari A, Sabati H, Goswami R, Jafaryparvar Z, Sedaghat F, et al. Risk of type III secretion systems in burn patients with *Pseudomonas aeruginosa* wound infection: a systematic review and meta-analysis. *Burns*. 2021;47:538-44.
- Yang J, Hwang I, Lee E, Shin SJ, Lee EJ, Rhee JH, et al. Bacterial outer membrane vesicle-mediated cytosolic delivery of flagellin triggers host NLR4 canonical inflammasome signaling. *Front Immunol*. 2020;11:581165.
- Grandjean T, Boucher A, Thepaut M, Monlezun L, Guery B, Faudry E, et al. The human NAIP-NLR4-inflammasome senses the *Pseudomonas aeruginosa* T3SS inner-rod protein. *Int Immunol*. 2017;29:377-84.
- Bouillot S, Pont S, Gallet B, Moriscot C, Deruelle V, Attrée I, et al. Inflammasome activation by *Pseudomonas aeruginosa*'s ExlA pore-forming toxin is detrimental for the host. *Cell Microbiol*. 2020;22:e13251.
- Jennings LK, Dreifus JE, Reichhardt C, Storek KM, Secor PR, Wozniak DJ, et al. *Pseudomonas aeruginosa* aggregates in cystic fibrosis sputum produce exopolysaccharides that likely impede current therapies. *Cell Rep*. 2021;34:108782.
- Hennemann LC, LaFayette SL, Malet JK, Bortolotti P, Yang T, McKay GA, et al. LasR-deficient *Pseudomonas aeruginosa* variants increase airway epithelial mICAM-1 expression and enhance neutrophilic lung inflammation. *PLOS Pathog*. 2021;17:e1009375.
- Palser S, Smith S, Nash EF, Agarwal A, Smyth AR. Treatments for preventing recurrence of infection with *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(12):CD12300.
- Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3):CD001021.
- Tateda K, Ishii Y, Matsumoto T, Furuya N, Nagashima M, Matsunaga T, et al. Direct evidence for antipseudomonal activity of macrolides: exposure-dependent bactericidal activity and inhibition of protein synthesis by erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40:2271-5.
- Shao X, Xie Y, Zhang Y, Liu J, Ding Y, Wu M, et al. Novel therapeutic strategies for treating *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Expert Opin Drug Discov*. 2020;15:1403-23.
- Scoffone VC, Chiarelli LR, Trespidi G, Mentasti M, Riccardi G, Buroni S. *Burkholderia cenocepacia* infections in cystic fibrosis patients: drug resistance and therapeutic approaches. *Front Microbiol*. 2017;8:1592.
- Sajjan US, Sylvester FA, Forstner JF. Cable-piliated *Burkholderia cepacia* binds to cytokeratin 13 of epithelial cells. *Infect Immun*. 2000;68:1787-95.
- González-Saldaña N, Hernández-Orozco HG, Castañeda-Narváez JL, Barbosa-Arzate P, Lombardo-Aburto E, Girón-Hernández JA. Brote de *Burkholderia cepacia* en el Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Pediatr Mex*. 2008;29:185-8.
- Montaño-Remacha C, Márquez-Cruz MD, Hidalgo-Guzmán P, Sánchez-Porto A, Téllez-Pérez F de P. Brote de bacteriemia por *Burkholderia cepacia* en una unidad de hemodiálisis de Cádiz, 2014. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2015;33:646-50.
- Kotranga S, Kopp B, Akhter A, Abdelaziz D, Abu Khweek A, Caution K, et al. *Burkholderia cenocepacia* O polysaccharide chain contributes to caspase-1-dependent IL-1 $\beta$  production in macrophages. *J Leukoc Biol*. 2011;89:481-8.
- Urban TA, Griffith A, Torok AM, Smolkin ME, Burns JL, Goldberg JB. Contribution of *Burkholderia cenocepacia* flagella to infectivity and inflammation. *Infect Immun*. 2004;72:5126-34.
- Valvano MA. Intracellular survival of *Burkholderia cepacia* complex in phagocytic cells. *Can J Microbiol*. 2015;61:607-15.
- Rosales-Reyes R, Skeldon AM, Aubert DF, Valvano MA. The type VI secretion system of *Burkholderia cenocepacia* affects multiple Rho family GTPases disrupting the actin cytoskeleton and the assembly of NADPH oxidase complex in macrophages. *Cell Microbiol*. 2012;14:255-73.
- Perault AI, Chandler CE, Rasko DA, Ernst RK, Wolfgang MC, Cotter PA. Host adaptation predisposes *Pseudomonas aeruginosa* to type VI secretion system-mediated predation by the *Burkholderia cepacia* complex. *Cell Host Microbe*. 2020;28:534-47.
- El-Halfawy OM, Naguib MM, Valvano MA. Novel antibiotic combinations proposed for treatment of *Burkholderia cepacia* complex infections. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:120.
- Veit G, Avramescu RG, Chiang AN, Houck SA, Cai Z, Peters KW, et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol Biol Cell*. 2016;27:424-33.
- Dagenais RVE, Su VC, Quon BS. Real-world safety of CFTR modulators in the treatment of cystic fibrosis: a systematic review. *J Clin Med*. 2020;10:23.
- Lee SE, Farzal Z, Daniels ML, 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;34:573-80.
- Cystic Fibrosis Foundation. Drug development pipeline. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation. Disponible en: <https://apps.cff.org/trials/pipeline/>
- Dekkers JF, Van Mourik P, Vonk AM, Kruisselbrink E, Berkers G, de Winter-de Groot KM, et al. Potentiator synergy in rectal organoids carrying S1251N, G551D, or F508del CFTR mutations. *J Cyst Fibros*. 2016;15:568-78.
- Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PDJ, Burton B, Cao D, Neuberger T, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:18825-30.
- Yeh HI, Sohma Y, Conrath K, Hwang TC. A common mechanism for CFTR potentiators. *J Gen Physiol*. 2017;149:1105-18.
- Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015;373:220-31.
- Neerincx AH, Whiteman K, Phan JL, Brinkman P, Abdel-Aziz MI, Weersink EJM, et al. Lumacaftor/ivacaftor changes the lung microbiome and metabolome in cystic fibrosis patients. *ERJ Open Res*. 2021;7:00731-2020.
- Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor-ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2017;377:2024-35.
- Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N Engl J Med*. 2018;379:1612-20.
- Davies JC, Martin I. New anti-pseudomonal agents for cystic fibrosis-still needed in the era of small molecule CFTR modulators? *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19:1327-36.
- Heltshe SL, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Khan U, Baines A, Ramsey BW, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR treated with ivacaftor. *Clin Infect Dis*. 2015;60:703-12.
- Hisert KB, Heltshe SL, Pope C, Jorth P, Wu X, Edwards RM, et al. Restoring cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function reduces airway bacteria and inflammation in people with cystic fibrosis and chronic lung infections. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1617-28.
- Mall MA, Mayer-Hamblett N, Rowe SM. Cystic fibrosis: emergence of highly effective targeted therapeutics and potential clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1193-208.
- Yi B, Dalpke AH, Boutin S. Changes in the cystic fibrosis airway microbiome in response to CFTR modulator therapy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:548613.
- Jarosz-Griffiths HH, Scambler T, Wong CH, Lara-Reyna S, Holbrook J, Martinon F, et al. Different CFTR modulator combinations downregulate inflammation differently in cystic fibrosis. *Elife*. 2020;9:e54556.