Conceptos Esenciales

Importancia de Continuar con la Terapia con Dornasa alfa en la Fibrosis Quística en la Era de los Moduladores

The Continuing Need for Dornase Alfa for Extracellular Airway DNA Hydrolysis in the era of CFTR Modulators

Roesch EA, Rahmaoui A, Lazarus RA, Konstan MW.

Expert Review of Respiratory Medicine
18(9):677-691, Sep 2024

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

FINADIET

Importancia de Continuar con la Terapia con Dornasa alfa en la Fibrosis Quística en la Era de los Moduladores

Fisiopatogenia de las vías respiratorias

La deshidratación de las vías respiratorias ocasiona adhesión de las secreciones y reducción importante de la depuración mucociliar, con un ciclo de obstrucción, infección bacteriana crónica e inflamación. La dornasa alfa (DA), una desoxirribonucleasa I humana recombinante, fue aprobada para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) por sus efectos mucolíticos y la mejora asociada con la función respiratoria; además, retrasa la pérdida de la función pulmonar.

Inflamación neutrofílica y trampas extracelulares de neutrófilos

La inflamación neutrofílica y la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) son claves en la fisiopatogenia de la FQ. Las NET constituyen la principal fuente de ADN extracelular en las vías respiratorias de pacientes con FQ; participan en la morbilidad asociada con esta enfermedad, mediante cambios en el esputo, la inflamación neutrofílica y la liberación de citoquinas, en un ciclo inflamatorio que se autoperpetúa.

Dornasa alfa en la era de los moduladores CFTR

Aunque los moduladores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR por su sigla en inglés) han transformado el tratamiento de la FQ al mejorar significativamente la función pulmonar, su eficacia es variable y no todos los pacientes pueden recibirlo. Además, en el tratamiento con CFTR persisten la inflamación neutrofílica y las infecciones crónicas, ya que estos fármacos no revierten el daño estructural pulmonar. La DA, administrada en aerosol, cataliza la hidrólisis del ADN y reduce la viscosidad y la viscoelasticidad del moco.

Estudios sobre el uso de dornasa alfa

El estudio SIMPLIFY evaluó la suspensión de la terapia con DA en pacientes con FQ, estables con el tratamiento con moduladores del CFTR; luego de 6 semanas no se observó deterioro significativo del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1). Sin embargo, la población tenía función pulmonar conservada, de modo que los hallazgos no son aplicables a todos los pacientes con FQ. Además, se refirieron más eventos adversos respiratorios en los pacientes que suspendieron la terapia.
Los estudios en curso aportarán información muy importante en este sentido, como el CF STORM, que evalúa los efectos de continuar o suspender las terapias mucoactivas durante 52 semanas en pacientes tratados con moduladores del CFTR, y el estudio HERO-2, que analiza los cambios de la función pulmonar a los 12 meses, en pacientes en los que se realizan modificaciones de la terapia de base.

Dornasa alfa: precauciones ante su suspensión

El impacto a largo plazo de la suspensión de la DA sigue siendo incierto, especialmente en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada o inflamación persistente. Su continuidad debe evaluarse de forma individualizada. Se necesita mayor evidencia, particularmente de estudios a largo plazo, antes de recomendar su retiro sistemático en la práctica clínica. Los moduladores del CFTR no restauran por completo la funcionalidad del regulador, y es poco probable que resuelvan el daño pulmonar estructural crónico.

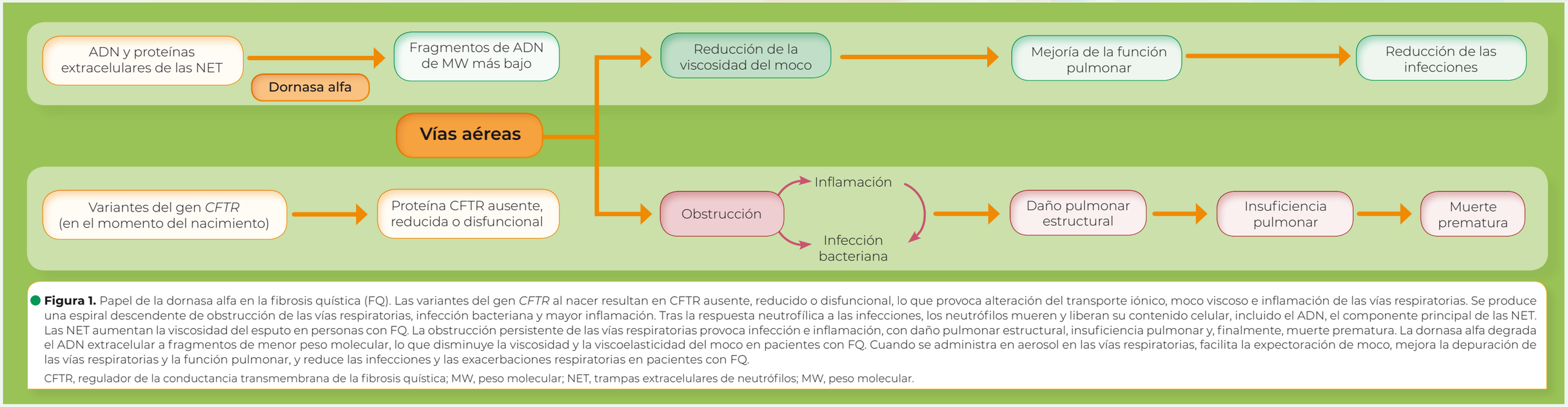

Figura 1. Papel de la dornasa alfa en la fibrosis quística (FQ). Las variantes del gen *CFTR* al nacer resultan en CFTR ausente, reducido o disfuncional, lo que provoca alteración del transporte iónico, moco viscoso e inflamación de las vías respiratorias. Se produce una espiral descendente de obstrucción de las vías respiratorias, infección bacteriana y mayor inflamación. Tras la respuesta neutrofílica a las infecciones, los neutrófilos mueren y liberan su contenido celular, incluido el ADN, el componente principal de las NET. Las NET aumentan la viscosidad del esputo en personas con FQ. La obstrucción persistente de las vías respiratorias provoca infección e inflamación, con daño pulmonar estructural, insuficiencia pulmonar y, finalmente, muerte prematura. La dornasa alfa degrada el ADN extracelular a fragmentos de menor peso molecular, lo que disminuye la viscosidad y la viscoelasticidad del moco en pacientes con FQ. Cuando se administra en aerosol en las vías respiratorias, facilita la expectoración de moco, mejora la depuración de las vías respiratorias y la función pulmonar, y reduce las infecciones y las exacerbaciones respiratorias en pacientes con FQ.

CFTR, regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística; MW, peso molecular; NET, trampas extracelulares de neutrófilos; MW, peso molecular.

El contenido de Conceptos Esenciales es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Colección Conceptos Esenciales Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley Nº 11723.