

## Fibrosis quística y el virus SARS-CoV-2: una revisión

### Cystic Fibrosis and the SARS-CoV-2 Virus: A Review

Lorena Orozco<sup>1</sup> y Angélica Martínez-Hernández<sup>1,\*</sup>

•Recibido: 10/06/2024  
•Aceptado: 02/10/2024  
•Publicado: 30/10/2024

#### Resumen

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva que afecta el transporte de iones, causando anomalías en conductos y órganos secretores, tales como los tractos respiratorio y gastrointestinal. Debido a que la FQ está asociada con insuficiencia respiratoria y daño pulmonar, al inicio de la pandemia de COVID-19, se esperaba una mayor susceptibilidad en este grupo de pacientes. Sin embargo, diversos estudios mostraron tasas de infección más bajas en comparación con la población general. En esta revisión se describen los conceptos fundamentales de la FQ y el SARS-CoV-2 y se discuten los efectos beneficiosos y adversos observados en pacientes con FQ ante la COVID-19.

#### Palabras clave

COVID-19, Fibrosis quística, Gen *ACE*, Gen *TMPRSS2*, Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*)

#### Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a recessive autosomal disease that affects ion transport, causing abnormalities in ducts and secretory organs such as the respiratory and gastrointestinal tracts. Because CF is associated with respiratory insufficiency and lung damage, a higher susceptibility was expected in CF patients at the onset of the COVID-19 pandemic. However, several studies showed lower infection rates compared to the general population. This review describes the fundamental concepts of CF and SARS-CoV-2, and discusses the beneficial and adverse effects observed in CF patients with COVID-19.

#### Keywords

*ACE* Gene, COVID-19, Cystic Fibrosis, Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (*CFTR*), *TMPRSS2* Gene

<sup>1</sup>Laboratorio de Inmunogenómica y enfermedades metabólicas, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Periférico Sur 4809, Arenal Tepepan, Tlalpan, 14610 Ciudad de México, México

\* Autora de correspondencia/corresponding author: [amartinez@inmegen.gob.mx](mailto:amartinez@inmegen.gob.mx)  
 <https://orcid.org/0000-0001-9883-2988>

## Fibrosis Quística

La Fibrosis Quística (FQ) o mucoviscidosis (OMIM #219700) es la enfermedad autosómica recesiva más común en la población caucásica (Orozco *et al.* 2006; Ruíz *et al.*, 2018). A nivel mundial, aproximadamente 30,000 niños y 70,000 adultos viven con FQ (Endres *et al.*, 2022) y su prevalencia varía según la región geográfica y el grupo étnico. En la población afroamericana la prevalencia reportada es entre 1/15,000 a 1/20,000 nacidos vivos (RN) y en América Latina, es de 1/10,000 RN (Scotet *et al.*, 2020; Betapudi *et al.*, 2022). En México, la incidencia estimada es de 1/8,500 RN al año (Martínez *et al.*, 2024).

Los pacientes con FQ se caracterizan por tener una alteración en el transporte de los electrolitos cloruro y bicarbonato, lo que ocasiona una elevación del ion cloruro (Cl<sup>-</sup>) en el sudor (cloruros > 60 mmEq/L), generando un sudor salado patognomónico de la enfermedad (Yu *et al.*, 2021). La FQ es una enfermedad multisistémica con expresividad muy variable, donde, la afectación en el pulmón es la principal causa de morbilidad y mortalidad debido a la destrucción del parénquima y la elevada resistencia vascular pulmonar (*cor pulmonale*). La acumulación de secreciones viscosas es común en estos pacientes, las cuales se adhieren a las superficies de las vías respiratorias y a los bronquiolos, produciendo un taponamiento que da como resultado un cuadro clínico de enfermedad pulmonar obstructiva que progresa a bronquiectasia con una mayor producción de esputo purulento espeso (Almughem *et al.*, 2020; Turcios *et al.*, 2020; Yu *et al.*, 2021). Los pacientes con FQ también son colonizados rápidamente por diferentes bacterias, tales como *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, siendo esta última, el principal patógeno en las vías respiratorias (Almughem *et al.*, 2020; O'Sullivan *et al.*, 2009).

La insuficiencia pancreática (IP) se presenta en el 85-90% de los lactantes y es el resultado de la destrucción obstructiva del tejido exócrino por acumulación de material secretor espeso dentro de los conductos pancreáticos, por lo que las heces suelen ser oleosas y malolientes, además de presentar flatulencia, distensión abdominal y dificultad para aumentar de peso, lo que desencadena en esteatorrea, deficiencia de vitaminas liposolubles y desnutrición (Singh *et al.*, 2017). Se ha descrito, que en los RN, se puede presentar el íleo meconial (IM) caracterizado por retraso o ausencia del paso de meconio (36-83% de casos), distensión abdominal (96-100%) y en ocasiones, presencia de una masa abdominal palpable (15-44%) (Tinajero *et al.*, 2016). Por otro lado, los hombres con FQ son azoospermicos por la ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes (O'Sullivan *et al.*, 2009; Turcios, 2020), por el contrario, las mujeres son fértiles, aunque en algunos casos, se ha reportado un moco cervical anormal que pudiera condicionar la fertilidad (Orozco *et al.*, 2006).

El gen responsable de la fibrosis quística es el *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, por sus siglas en inglés). Se localiza en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31), abarca 250 kb, tiene 27 exones y transcribe a ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de 6.5kb y se expresa en las células del tejido epitelial de diferentes órganos y sistemas (Ruíz, Hernández & de la Rosa, 2018). *CFTR* codifica para una glicoproteína transmembranal miembro de las superfamilias de unión a ATP de 1,480 aminoácidos y 170 kDa, que funciona como un canal de cloruro y bicarbonato con dos dominios transmembranales (TMD1 y TMD2), dos citosólicos de unión a nucleótidos (NBD1 y NBD2) y un dominio regulador R (Tinajero *et al.*, 2016; Ratchford *et al.*, 2018). En la actualidad, se han reportado 719 variantes en el gen *CFTR* pero, únicamente entre 382-453 son consideradas patogénicas (VP) (Cystic Fibrosis Foundation, 2024). La VP más común a nivel mundial es la p (Phe508del) siendo casi exclusiva para algunas poblaciones. Por el contrario, en nuestro país se han reportado 95 diferentes variantes, posicionándolo dentro de los países con un mayor espectro de VP en *CFTR*, lo que genera un gran reto para el diagnóstico molecular de estos pacientes (Martínez *et al.*, 2024).

## Virus SARS-CoV-2

En diciembre del 2019 en Wuhan China, se identificó por primera vez el virus SARS-CoV-2 causante de la pandemia de la COVID-19 que, comparado con otros virus, tienen una alta capacidad de trasmisión y elevada tasa de mortalidad. La enfermedad que causa este virus cursa con un amplio espectro de síntomas, desde la ausencia de síntomas hasta los casos graves que pueden conducir a insuficiencia respiratoria siendo la principal causa de la muerte. Más aún, se evidenció que los individuos con otras enfermedades tales como hipertensión, diabetes, enfermedades crónico-obstructivas, son factores de riesgo para desarrollar, en la mayoría de los casos, una enfermedad grave o incluso la muerte (Stanton *et al.*, 2020; Jackson *et al.*, 2022).

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo con una longitud aproximada de 30kb (Bai *et al.*, 2022). SARS-CoV-2 codifica para 16 proteínas no estructurales (NSP, por sus siglas en inglés), requeridas para la síntesis del RNA viral. También, codifica para cuatro proteínas estructurales [espícula (S) con dos subunidades: S1 y S2, envoltura (E), membrana (M) y la nucleocápside (N)] esenciales en el ensamblaje viral y para 9 proteínas accesorias implicadas en la respuesta inmune (Jackson *et al.*, 2022).

De manera general, la entrada del virus a la célula hospedera depende de la unión de la subunidad S1 a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) que se encuentra en las células epiteliales de las vías aéreas (Stanton *et al.*, 2020; Yesudhas *et al.*, 2021). Esta unión, induce cambios conformacionales que exponen el sitio de escisión de la subunidad S2 y dependiendo de la vía de entrada, la escisión se lleva a cabo por diferentes proteasas de la célula. Si la entrada es por endocitosis, la escisión es por cathepsina L, en cambio, si es por fusión directa, se lleva a cabo por la proteasa transmembranal de serina tipo II (*TMPRSS2*). Independientemente de la vía de entrada, después de la escisión, se inducen cambios conformacionales para iniciar la fusión de las membranas virales a la membrana celular del huésped formando un poro por donde es liberado el RNA viral al citoplasma para su replicación (Jackson *et al.*, 2022; Yesudhas *et al.*, 2021; Pastrian-Soto, 2020).

Las investigaciones realizadas durante la pandemia de la COVID-19, evidenciaron, que los genes *ACE2* y *TMPRSS2* están fuertemente asociados con la gravedad de la enfermedad. Por una parte, *ACE2* media los efectos antiproliferativos y antifibróticos regulando negativamente a la angiotensina II (ANG II) y contrarrestando los efectos proinflamatorios de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). También, se ha observado que variantes patogénicas en estos genes, pueden alterar la unión de la proteína S modificando la interacción hospedero-huésped, explicando en parte la gran variabilidad de los síntomas respiratorios observados en los individuos, incluyendo en los pacientes con FQ (Stanton *et al.*, 2020).

### Fibrosis Quística y Virus SARS-CoV-2

En los pacientes con FQ, se ha descrito que los virus respiratorios generan exacerbaciones pulmonares por lo que se ha sugerido que la respuesta inmune innata y otros procesos intracelulares tales como la replicación viral se encuentran alterados, por lo que, era de esperarse que estos pacientes fueran más vulnerables a la infección por SARS-CoV-2 que el resto de la población, sin embargo la evidencia recopilada indica que las personas con FQ presentaron una afectación menor en comparación con la población general (Bain *et al.*, 2021; CDC, 2019; Bezzetti *et al.*, 2020; Jaudszus *et al.*, 2022; Simonson *et al.*, 2022; Al Yazidi *et al.*, 2021; Páez-Velásquez *et al.*, 2021; Seyedi *et al.*, 2022; Driscoll *et al.*, 2022; Naehrlich *et al.*, 2021).

En los humanos, la respuesta inmune ante cualquier infección está dirigida por diferentes citocinas, entre ellas las interleucinas (IL), los factores de necrosis tumoral (TNF), interferones (INF), factores estimuladores de colonias (CSF) y las quimiocinas. Durante la pandemia de la COVID-19, se evidenció que las IL en especial la IL-6 jugaron un papel importante, ya que en los pacientes infectados con SARS-CoV-2, los niveles de la IL-6 estaban incrementados y se asociaron con mayor mortalidad, por el contrario en los pacientes con FQ, los niveles de la IL-6 estuvieron disminuidos, sugiriendo que esta alteración en la cascada de citocinas, en los pacientes FQ, pudiera servir de "protección" ante la infección de SARS-CoV-2 (Abolhassani *et al.*, 2024).

Por otro lado, el mecanismo de entrada del virus, también se ha propuesto como otro factor que contribuyó con la menor vulnerabilidad al virus (Stanton *et al.*, 2020; Bezzetti *et al.*, 2020; Fainardi *et al.*, 2020). En los pacientes con FQ, la vía autofágica se encuentra desregulada y dado que el virus necesita una vía intacta para replicarse, se especula que esto también podría contrarrestar la infección por SARS-CoV-2 (Bain *et al.*, 2021; Mathew *et al.*, 2021; Peckham *et al.*, 2020). Más aún, se ha mostrado que VP en el gen *CFTR* pueden alterar la abundancia de *ACE2* y *TMPRSS2*, mitigando la replicación SARS-CoV-2. Los diferentes estudios en las células epiteliales de las vías respiratorias y bronquiales de los pacientes con FQ (con VP), mostraron que la expresión de estos dos genes está alterada con un incremento de *ACE2* y una disminución de *TMPRSS2*, por lo que se propone que esta alteración en la abundancia de *ACE2* y *TMPRSS2* podría reducir la inflamación, infección y el daño pulmonar generado por la infección de este virus en comparación a los individuos que no presentan VP en el gen *CFTR* (Fainardi *et al.*, 2020; Stanton *et al.*, 2020; Lotti *et al.*, 2022).

Finalmente, no hay que olvidar que estos pacientes de manera rutinaria tienen un autoaislamiento y medidas de higiene que en combinación con el uso de medicamentos y suplementos alimenticios, como la vitamina D, la azitromicina (antiinflamatorio) y la DNasa (mucolítico), pudieron contribuir a una menor infección por SARS-CoV-2 (Moola *et al.*, 2024; Cosgriff *et al.*, 2020; Bezzerri *et al.*, 2020; Fainardi *et al.*, 2020; Doumit *et al.*, 2023).

## Conclusiones

La información recopilada en esta revisión evidencia que los pacientes con FQ cursaron con una afectación menor por COVID-19 en comparación con la población general. Los mecanismos de protección descritos hasta ahora, sugieren que las células epiteliales de las vías respiratorias en estos pacientes podrían ser menos susceptibles a la infección por coronavirus debido a alteraciones en la vía autofágica y otros procesos intracelulares involucrados en la respuesta inmune, la defensa del huésped y la replicación viral. También se evidenció, que la disfunción del canal *CFTR* contribuye a disminuir la infección del virus y que, la combinación de otras medidas, como el auto-aislamiento y el uso de suplementos y medicamentos fueron cruciales en la respuesta de estos pacientes a la pandemia.

A pesar de que se ha avanzado significativamente en la comprensión del impacto del SARS-CoV-2 en pacientes con FQ, es necesario continuar profundizando en este conocimiento para impactar directamente en el manejo clínico y mejorar la calidad de vida de este grupo de pacientes. La pandemia de la COVID-19 ha destacado la importancia de personalizar las estrategias de tratamiento y prevención basadas en la comprensión detallada de la interacción entre la FQ y las infecciones virales emergentes.

## Referencias

- Abolhasani FS, Moein M, Rezaie N, Sheikhomehrabadi P, Shafiei M, Afkhami H, Modaresi M (2024). Occurrence of COVID-19 in cystic fibrosis patients: a review. *Front Microbiol.* 15:1356926. doi: 10.3389/fmicb.2024.1356926
- Al Yazidi L., Al Maskari N. & Al Reesi M. (2021). Children with cystic fibrosis hospitalized with COVID-19: multicentre experience. *J Paediatric Child Health*, 57(5): 767-768. <https://doi.org/10.1111/jpc.15495>
- Almughem F., Aldossary A., Tawfik E., Alomary M., Alharbi W., Alshahrani M. & Alshehri A. (2020). Cystic fibrosis: overview of the current development trends and innovative therapeutic strategies. *Pharmaceutics*, 12(7): 616. doi 10.3390/pharmaceutics12070616
- Bai C., Zhong Q. & Gao GF. (2022). Overview of SARS-CoV-2 genome-encoded proteins. *Sci China Life Sci.* Feb;65(2):280-294. doi: 10.1007/s11427-021-1964-4.
- Bain R., Cosgriff R., Zampoli M., Elbert A., Burgel P., Carr S., Castaños C., Colombo C., Corvol H., Faro A., *et al.* (2021). Clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection in children with cystic fibrosis: An international observational study. *J Cyst Fibros*, 20(1):25-30. doi 10.1016/j.jcf.2020.11.021
- Betapudi B., Aleem A. & Kothadia J. (2022). *Cystic Fibrosis And Liver Disease*. NCBI StatPearls <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556086/>
- Bezzerrri V., Lucca F., Volpi S. & Cipolli M. (2020). Does cystic fibrosis constitute an advantage in COVID-19 infection?. *Ital J Pediatr*, 46(1): 143. doi 10.1186/s13052-020-00909-1
- CDC (2019). COVID-19 *People with Certain Medical Conditions*. Centers for Disease Control and Prevention <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>
- Cosgriff R., Ahern S., Bell S., Brownlee K., Burgel P., Byrnes C., Corvol H., Cheng S., Elbert A., *et al.* Global Registry Harmonization Group (2020). A multinational report to characterise SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 19(3): 355-358. doi 10.1016/j.jcf.2020.04.012
- Cystic Fibrosis Foundation (2024) *The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2)* ([http://www.cftr2.org/mutations\\_history](http://www.cftr2.org/mutations_history))
- Doumit M., Chuang S., Middleton P., Selvadurai H., Sivam S., Ruseckaite R., Ahern S., Mallitt K. A., Pacey V., Gray K. & Jaffe A. (2023). Clinical outcomes of adults and children with cystic fibrosis during the COVID-19 pandemic. *Journal of Cystic Fibrosis*, 22(3). doi: 10.1016/j.jcf.2022.09.006
- Driscoll S., Carroll W., Nichani S., Fishwick R., Bakewell K. & Gilchrist, F. (2022). COVID-19 infection and nocardiosis causing the death of an adolescent with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 10.1002/ppul.25954. <https://doi.org/10.1002/ppul.25954>
- Endres T. & Konstan M. (2022). What Is Cystic Fibrosis? *JAMA* Jan 11;327(2):191. doi: 10.1001/jama.2021.23280 PMID: 35015036

- Fainardi V., Longo F., Chetta A., Esposito S., & Pisi G. (2020). Sars-CoV-2 infection in patients with cystic fibrosis. An overview. *Acta Biomed*, 91(3): e2020035. doi 10.23750/abm.v91i3.10391
- Jackson C., Farzan M., Chen B. & Choe H. (2022). Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 23(1): 3–20. doi 10.1038/s41580-021-00418-x
- Jaudszus A., Pavlova M., Rasche M., Baier M., Moeser A. & Lorenz, M. (2022). One year monitoring of SARS-CoV-2 prevalence in a German cohort of patients with cystic fibrosis. *BMC pulmonary medicine*, 22(1), 101. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-01900-8>
- Lotti V., Merigo F., Lagni A., Di Clemente A., Ligozzi M., Bernardi P., Rossini G., Concia E., Plebani R., Romano M., Sbarbati A., Sorio C., & Gibellini D. (2022). CFTR Modulation Reduces SARS-CoV-2 Infection in Human Bronchial Epithelial Cells. *Cells*, 11(8), 1347. <https://doi.org/10.3390/cells11081347>
- Martínez-Hernández A, Mendoza-Caamal EC, Mendiola-Vidal NG, Barajas-Olmos F, Villafan-Bernal JR, *et al.* (2024). CFTR pathogenic variants spectrum in a cohort of Mexican patients with cystic fibrosis. *Heliyon*, 10(7):e28984. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e28984
- Mathew H., Choi M., Parkins M. & Fritzler M. (2021). Systematic review: cystic fibrosis in the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic. *BMC Pulm Med*, 21(1): 173. doi 10.1186/s12890-021-01528-0
- Moola F., Ross T., Buliung R., Neville A. & Hong S. (2024) We are Always in Self-Isolation": Navigating COVID-19 as a Young Person in Canada with Cystic Fibrosis, *Wellbeing, Space and Society* (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.wss.2024.100202>
- Naehrlich L., Orenti A., Dunlevy F., Kasmi I., Harutyunyan S., Pflieger A., Keega S., Daneau G., Petrova G., Tješić-Drinković *et al.* (2021). Incidence of SARS-CoV-2 in people with cystic fibrosis in Europe between February and June 2020. *J Cyst Fibros*, 20(4): 566–577. doi 10.1016/j.jcf.2021.03.017
- Orozco L., Chávez M., Saldaña Y., Velázquez R., Carnevale A., González-del Ángel A. & Jiménez S. (2006). Fibrosis quística: la frontera del conocimiento molecular y sus aplicaciones clínicas. *Rev Invest Clin*, 58(2):139-152
- O'Sullivan B. & Freedman S. (2009). Cystic fibrosis. *Lancet*, 373(9678): 1891–1904. doi 10.1016/S0140-6736(09)60327-5
- Páez-Velázquez J., Romero-Urbe I., Castilla-Peón M., Lezana-Fernández J. & Chávez-López A. (2021). SARS-CoV-2 infection in a pediatric patient with cystic fibrosis. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 78(1). <https://doi.org/10.24875/bmhim.20000216>
- Pastrian-Soto G. (2020). Genetic and Molecular Basis of COVID-19 (SARS-CoV-2) Mechanisms of Pathogenesis and Immune. *Int. J. Odontostomat*, 14(3), 331-337. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300331>
- Peckham D., McDermott M., Savic S. & Mehta, A. (2020). COVID-19 meets cystic fibrosis: for better or worse? *Genes Immun*, 21(4): 260-262. doi 10.1038/s41435-020-0103-y
- Ratchford T., Teckman J. & Patel D. (2018). Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 12(9):853–862. doi 10.1080/17474124.2018.1502663
- Ruíz V., Hernández R. & de la Rosa G. (2018). *Genética clínica*. Manual Moderno, 2.<sup>a</sup> ed., p. 582
- Scotet V., L'Hostis C. & Férec C. (2020). The changing epidemiology of cystic fibrosis: incidence, survival and impact of the CFTR gene discovery. *Genes (basel)*, 11(6): 589. doi 10.3390/genes11060589
- Seyedi S., Sadeghi H., Kianifar H., Hamedi A. & Saeidinia A. (2022). COVID-19 infection in an infant with cystic fibrosis: A case report and possible therapeutic effect of hypertonic saline. *Clin Case Rep*, 10(4), e05782. <https://doi.org/10.1002/ccr3.5782>
- Simonson J., Esposito C., Frantzen T., Henthorne K., Espinal A., Romano S., Ramdeo R., ... & Wang, J. (2022). The clinical impact of the Covid-19 pandemic first wave on patients with cystic fibrosis in New York. *J Cyst Fibros*, 21(3), e176–e183. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.02.012>
- Singh V. & Schwarzenberg S. (2017). Pancreatic insufficiency in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, Suppl 2: S70–S78. doi 10.1016/j.jcf.2017.06.011
- Stanton, B. A., Hampton, T. H., & Ashare, A. (2020). SARS-CoV-2 (COVID-19) and cystic fibrosis. *Am J Physiol. Lung Cell Mol Physiol*, 319(3): L408–L415. doi 10.1152/ajplung.00225.2020
- Tinajero Iriarte M., Lamshing Salinas P., Casaubon Garcín P. & Hernández Archundia E. (2016). Ileo meconial como primera manifestación de fibrosis quística. *Anales med*, 61(4): 305–309 <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2016/bc164m.pdf>
- Turcios N. (2020). Cystic fibrosis lung disease: an overview. *Respir Care*, 65(2):233–251. <https://doi.org/10.4187/respcare.06697>
- Yesudhas D., Srivastava A., & Gromiha M. (2021). COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*, 49(2): 199–213. doi 10.1007/s15010-020-01516-2
- Yu E. & Sharma S. (2021). *Cystic Fibrosis*. NCBI StatPearls, NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493206/>