



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina



TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado de Medicina

Curso académico 2021-2022

Universidad de Valladolid

**PUESTA AL DÍA Y ESTUDIO DE
PACIENTES TRATADOS CON LOS
NUEVOS MODULADORES DEL GEN
CFTR EN LA FIBROSIS QUÍSTICA EN EL
HCUV**

AUTORA: Salomé Reguillos Garzás

TUTOR: Dr. J.M Marugán de Miguelsanz

COTUTORA: Dra. M. Marcos

*Departamento de Pediatría, Inmunología, Obstetricia y Ginecología, Nutrición y Bromatología,
Psiquiatría e Historia de la Ciencia*

INDICE

1. RESÚMEN Y PALABRAS CLAVE	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
a. Genética FQ y proteína CFTR.....	4
b. Tratamiento habitual en FQ	5
c. Aparición de los moduladores CFTR.....	5
3. OBJETIVOS.....	6
4. METODOLOGIA.....	6
a. Diseño del proyecto:	6
b. Pacientes y métodos.....	6
c. Análisis estadístico.....	7
5. RESULTADOS	8
a. Revisión bibliográfica	8
i. Estado actual.....	8
ii. Tipos.....	8
b. Estudio observacional descriptivo.....	12
6. DISCUSION.....	16
7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	18
8. CONCLUSION.....	18
9. BIBLIOGRAFIA.....	20
10. ANEXOS.....	23

1. RESÚMEN Y PALABRAS CLAVE

Introducción: La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria y degenerativa del gen CFTR. La mayor causa de mortalidad es la pulmonar, y hasta la fecha, el tratamiento siempre ha sido sintomático. Con la llegada de los moduladores se abre una puerta hacia un posible freno en el deterioro de los pacientes.

Objetivo: Resumen de la última información publicada en la bibliografía sobre los moduladores del gen CFTR y en segundo lugar ver la evolución de los pacientes tratados con ellos en la unidad de fibrosis quística del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Material y métodos: Se realizó una revisión bibliográfica en la base de datos PubMed desde el año 2018 hasta 2022. Para el estudio observacional se revisaron las historias clínicas de los pacientes para un posterior análisis estadístico con el programa SPSS, midiendo variables clínicas como son IMC, FEV1 y FVC antes y después del tratamiento

Resultados: La mejoría en nuestros pacientes tratados es llamativa, con una diferencia entre pre y postratamiento estadísticamente significativa. En la literatura se describe una mejoría de la función respiratoria y estado nutricional con los distintos fármacos moduladores, pero Kaftrio® es la combinación más prometedora.

Discusión: Gracias a estas nuevas moléculas, la fibrosis quística va a pasar de ser una enfermedad degenerativa con tratamiento únicamente sintomático a una enfermedad con una diana terapéutica clara, la disfunción del gen CFTR. Esto conseguirá mejorar la vida de los pacientes tanto en variables clínicas, como en cuestionarios de calidad de vida.

Conclusión: Los moduladores del gen CFTR suponen toda una revolución en pacientes con fibrosis quística. Aun con poco tiempo de seguimiento, hemos podido observar una clara mejoría. Aun así, es necesario un control y seguimiento más prolongado.

2. INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad genética, hereditaria autosómica recesiva y degenerativa. Afecta aproximadamente a 70.000 personas en el mundo. Es más prevalente en raza blanca no hispana y la frecuencia de portadores es 1/25. La mutación ocurre en el gen CFTR de “regulador de la conductancia transmembrana”. De esta forma, se produce una secreción alterada, deficiente o inadecuada de los iones, y en el caso de la FQ, la afectación es multiorgánica, pero el principal problema radica en la afectación del canal en las vías respiratorias, facilitando la infección persistente y la activación del estado inflamatorio de las vías.(1) (2) (3)

El tratamiento durante años se ha basado en el diagnóstico precoz y tratamiento sintomático. Los antibióticos han sido la base en el tratamiento multidisciplinar de estos pacientes. El último escalón terapéutico es el trasplante bipulmonar. En ningún momento se ha dispuesto de un tratamiento curativo. (4)

El estudio constante para mejorar la calidad de vida de los pacientes con FQ, así como el conocimiento del gen causante, la morfología de la proteína CFTR y fisiopatología, proporcionaron, durante años, una base de estudio y desarrollo de una tratamiento más específico y dirigido al diseño de moléculas que restauren la actividad de la CFTR mutante, denominados como “moduladores de CFTR” (5) Además, a nivel farmacológico y de investigación de la proteína CFTR, la fibrosis quística es una enfermedad con gran interés. (6). Su supervivencia media antes de estos nuevos tratamientos no superaba los 30 años de edad.

a. Genética FQ y proteína CFTR

El regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) media el transporte de iones cloruro y bicarbonato de las células epiteliales. Se produce una situación de deshidratación y acidificación de las superficies mucosas, provocando un moco viscoso que obstruye los compartimentos y conductos lumbinales. (6)

El descubrimiento del gen causante de la FQ en 1989 llevó a comprender cómo varias mutaciones de CFTR causan diversas aberraciones bioquímicas y funcionales en la proteína CFTR. Se han identificado más de 2000 variantes de CFTR únicas, siendo la delección de la fenilalanina en la posición 508 (F508del) la mutación más común que representa aproximadamente el 70% de los alelos de la FQ en todo el mundo. Según el tipo de mutación y efecto en la proteína CFTR, se pueden clasificar en 6 tipos distintos:

- Clase I o CFTR mutaciones sin sentido o de empalme: anulan la producción de CFTR.

- Clase II o mutaciones sin sentido que alteran el plegamiento de CFTR y conducen a la retención en el retículo endoplásmico y su degradación.
- Clase III o mutaciones del canal que producen canales de cloruro CFTR que alcanzan a superficie celular pero no son completamente funcionales debido a un espectro como regulación alterada que reduce la probabilidad de apertura.
- Clase IV o mutaciones que disminuyen la conductancia iónica.
- Clase V o mutaciones que reducen la cantidad de CFTR funcional.
- Clase VI o mutaciones que disminuyen el tiempo de residencia en la membrana de CFTR en la superficie apical.

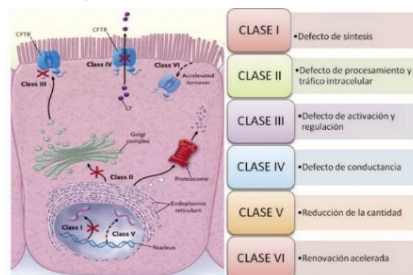


Figura 1. Clases de mutaciones de CFTR. Tomado de Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1992-2001

b. Tratamiento habitual en FQ

Hasta hace poco, el tratamiento de la fibrosis quística tenía como objetivo prevenir y controlar las manifestaciones de la disfunción del gen CFTR, principalmente las infecciones pulmonares recurrentes y la insuficiencia pancreática exocrina. La principal causa de muerte ha sido siempre las infecciones pulmonares y el deterioro de la función pulmonar. Los factores relevantes en la evolución de los pacientes han sido el estado clínico, la altura, el peso y la función pulmonar (6) (7)

En el tratamiento respiratorio se han utilizado mucolíticos inhalados, solución salina hipertónica, antibióticos inhalados, orales y parenterales. El trasplante de pulmón puede representar la última opción terapéutica. La insuficiencia pancreática se maneja mediante la terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas (PERT) y una dieta muy calórica y salada, con la suplementación de vitaminas liposolubles; la insulina puede ser necesaria en pacientes que desarrollan diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa (7)

Todo el tratamiento siempre ha sido sintomático ya que no existían alternativas que pudiesen tratar la causa de disfunción de la proteína CFTR. (7)

c. Aparición de los moduladores CFTR

Los estudios sobre la disfunción del CFTR y la fisiopatología de la FQ proporcionaron la base de conocimientos para el desarrollo de compuestos farmacológicos que abordan las diferentes aberraciones en pacientes con FQ. (6)

Los fármacos moduladores de CFTR son capaces de mejorar, y en algunos casos dependiendo de la mutación del paciente, de restaurar la expresión de la proteína, la función en la membrana, así como la estabilidad del canal. De este modo, dependiendo de los distintos efectos que los moduladores producen en CFTR se pueden clasificar en: potenciadores, correctores, estabilizadores, agentes de lectura y amplificadores.(6)

Los moduladores CFTR representan un punto de inflexión en el enfoque terapéutico de la FQ y han cambiado radicalmente su naturaleza al pasar de ser una opción para un nicho de pacientes con FQ a representar una opción terapéutica clave más allá de todas las expectativas para la mayoría de los pacientes con FQ, con resultados cada vez más prometedores. (7)

3. OBJETIVOS

PRINCIPAL: Puesta al día sobre los nuevos moduladores del gen CFTR de la fibrosis quística, sus resultados en los parámetros clínicos y posibles efectos secundarios.

SECUNDARIO: Conocer la repercusión de los moduladores a nivel clínico en los pacientes que reciben estos tratamientos de la unidad de referencia en Fibrosis Quística, tanto en Pediatría como Neumología del HCUV, medido en variables clínicas.

4. METODOLOGIA

a. Diseño del proyecto:

El estudio consta de dos partes, y así se presentarán los resultados:

Por un lado, se llevó a cabo una revisión bibliográfica actualizando toda la literatura publicada sobre moduladores y potenciadores del gen CFTR, mediante búsqueda en la base de datos PUBMED, con las siguientes palabras clave: “*CFTR modulators*”, “*treatment cystic fibrosis*”, “*CFTR mutation*”, entre los años 2018-2022.

La segunda parte consistió en realizar un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, siendo los sujetos de estudio pacientes diagnosticados de fibrosis quística y tratados con Orkambi®, Symkevi® o Kaftrio® de la unidad de Pediatría y Neumología del HCUV.

Para el estudio de pacientes se obtuvo la aprobación del Comité de Ética del área de Salud Valladolid Este el 11 de noviembre de 2021 (**PI 21-2485**) (**ANEXO 1**)

b. Pacientes y métodos

Se han revisado los datos de los pacientes diagnosticados de fibrosis quística y tratados con moduladores de CFTR en el Hospital Clínico de Valladolid del servicio de

Pediatría y Neumología. El principal criterio de exclusión fue la falta de la espirometría de control post tratamiento. Por tanto, de los 21 pacientes seleccionados en un principio, sólo 13 fueron incluidos.

De estos 13, 3 pacientes pediátricos está en tratamiento con Orkambi®, otros 4 pediátricos con Kaftrio® y 6 pacientes adultos con Symkevi®. Los pacientes excluidos eran pacientes adultos en tratamiento con Kaftrio®.

Se recogieron múltiples variables clínicas, pero para este estudio las principales fueron edad, sexo, IMC previo (kg/m² y valor Z score), FEV1 previo (L%), FVC previo (L%), IMC post tratamiento (kg/m² y Z score), FEV1 post (L%), y FVC post (L%).

Las variables FEV1 y FVC se midieron en litros (L) y porcentaje (%), mientras que la variable IMC se midió en kg/m² y valor según Z score para poder comparar los datos pediátricos con los de los adultos. El cálculo se realizó siguiendo las gráficas de Carrascosa A., Fernández JM., et al. (14)

Además, se recogió información sobre la mejoría o no subjetiva de cada paciente.

c. Análisis estadístico

Se realizó una estadística descriptiva, introduciendo todas las variables estudiadas en una base de datos y posterior estudio mediante el paquete estadístico SPSS v.26

Para el estudio estadístico únicamente se utilizaron las variables FEV1, FVC e IMC.

Se realizó un estudio descriptivo de las variables obtenidas. Las variables cuantitativas se expresaron con medidas de centralización y dispersión (media, desviación estándar, rango y error estándar).

Para la comparación de medias de variables cuantitativas entre grupos independientes, y, teniendo en cuenta que la distribución no era normal ($n < 30$), se utilizó un test no paramétrico, el test U de Mann-Whitney.

Para comprobar si las diferencias entre las variables pre y postratamiento son o no significativas se analizó la diferencia obtenida en cada paciente, mediante el test de los signos de Wilcoxon.

El nivel de significación estadística aplicado fue de $p < 0.05$.

5. RESULTADOS

a. Revisión bibliográfica

i. Estado actual

Los avances recientes en la farmacogenómica llevaron al desarrollo de una terapia dirigida, la aparición de agentes modificadores de CFTR que atacan directamente el defecto genético en los pacientes con FQ. (3)

En nuestro país, el primero en aprobarse fue Kalydeco® (Ivacaftor) en 2014, ampliando su uso desde 2015. (8) Sería en el año 2019 cuando llegarían Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) y Symkevi® (Tezacaftor/Ivacaftor).

En noviembre de 2021, se anunció que la farmacéutica *Vertex* y el Gobierno español aprobaban los términos para la financiación de Kaftrio® (Ivacaftor/Tezacaftor/elexacaftor). El acuerdo cubre a las personas con fibrosis quística de 12 años y mayores que tienen una copia de mutación F508del, sin tener en cuenta el otro tipo de mutación de CFTR. En enero de 2021, se amplió la aprobación para pacientes entre 6 y 11 años con el mismo criterio de inclusión. De esta manera, España entraba a formar parte de un grupo de más de 25 países con este tratamiento. (8) (9) (10) (11)

ii. Tipos

En los llamados “moduladores de CFTR” se incluyen las siguientes moléculas:

- Correctores, que son medicamentos que facilitan el plegamiento, procesamiento y tráfico de proteínas a la superficie celular, eficaz en pacientes con mutaciones clase II.
- Potenciadores, fármacos que mejoran el flujo de iones a través del canal de CFTR ya expresados en la membrana apical manteniéndola en un estado abierto, efectivos en pacientes con mutaciones de clase III y IV
- Amplificadores, que aumentan la expresión del sustrato proteico y de este modo la síntesis proteica de CFTR; agentes de lectura, que son fármacos que promueven la lectura excesiva del ribosoma en codones de terminación prematura para mutaciones de clase I y los estabilizadores, que rescatan la estabilidad de la proteína en la membrana.

Dentro de los potenciadores encontramos a Ivacaftor (IVA), y en los correctores Lumacaftor (LUM), Tezacaftor (TEZ), Elexacaftor (ELE) (2) (3) (7)

Ivacaftor

Ivacaftor (Kalydeco[®]) fue el primer modulador de CFTR disponible. Se trata de una molécula potenciadora de CFTR, aumentando el transporte del canal ya que su función es ayudar a la apertura de la proteína.

Se demostró que mejora la función pulmonar del FEV1, reduce las exacerbaciones pulmonares, la necesidad de hospitalización y antibióticos IV (intravenosos) en pacientes con la mutación de activación G551D.

El análisis post hoc reveló además el beneficio potencial que tiene Ivacaftor en la mejora del aumento de peso en pacientes pediátricos y adultos ajustados por edad.

Sin embargo, la monoterapia con Ivacaftor no es eficaz en la mayoría de los pacientes con FQ que tienen la mutación F508del y, por lo tanto, se han aprobado otros agentes. (3)

Lumacaftor

Lumacaftor fue el primer corrector de CFTR aprobado activo en la proteína F508del- CFTR. Es capaz de reparar el ensamblaje aberrante de la proteína de longitud completa y, en consecuencia, mejora el procesamiento, el tráfico y la estabilidad de la proteína de longitud completa.

Por lo tanto, Lumacaftor aumenta la cantidad de CFTR maduro en la superficie celular. Se comprobaron disminuciones del cloro en sudor, pero no se evidenció cambios estadísticamente significativos en la función pulmonar.

En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de 4 semanas se evaluó la seguridad de Lumacaftor, teniendo que interrumpir la participación de algunos sujetos en el ensayo por eventos respiratorios.

La monoterapia con Lumacaftor no fue eficaz en pacientes homocigotos F508del ya que requiere, además de un tipo de corrector, de un potenciador.(7)

Tezacaftor

Tezacaftor, es un corrector de CFTR de primera generación y acción amplia. La estructura química es igual que Lumacaftor, pero no así la farmacocinética, ya que le supera. Presenta menos efectos secundarios que su homólogo. Su función consiste en unirse a la proteína F508del- CFTR y facilitar el procesamiento intracelular, así como el tráfico del gen CFTR normal. Aumenta la cantidad de proteína CFTR en la superficie celular y da como resultado un transporte mejorado de cloruro. (7)

La eficacia y seguridad de Tezacaftor en monoterapia fueron estudiadas por Donaldson et al. en un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico. En él se comprobó una cierta mejoría en la función pulmonar en pacientes homocigotos F508del, algo superior a Lumacaftor.

En cuanto a la seguridad, fueron pocas las tasas de interrupción. Mayormente, los efectos secundarios fueron de intensidad leve a moderada, siendo lo más habitual las exacerbaciones pulmonares, así como la tos y aumento del esputo. (7)

Elexacaftor

Elexacaftor fue aprobado en un régimen combinado con Tezacaftor e Ivacaftor por la FDA y la EMA en octubre de 2019 y en agosto de 2020 con el nombre de Trikafta® y Kaftrio®, respectivamente. La combinación de Elexacaftor y Tezacaftor, con o sin Ivacaftor, ha demostrado un aumento de los niveles de proteína CFTR madura y del transporte de cloruro (7)

iii. Combinaciones

Lumacaftor + Ivacaftor (Orkambi®)

Fue la primera combinación aprobada de un corrector de CFTR (Lumacaftor) y un potenciador (Ivacaftor) por la FDA y la Agencia Médica Europea (EMA) en 2015. Se combinan la acción del corrector que mueve la proteína defectuosa con el potenciador que aumenta la conductancia de iones. (7)

Está financiado para homocigotos F508del, mejorando significativamente el índice de aclaramiento pulmonar, reduciendo la cantidad de cloro en sudor. Por otro lado, no se ha demostrado una mejoría significativa de la función pulmonar, pero si consta que preserva y enlentece el deterioro. (8)

Lumacaftor es inductor de CYP3A, mientras que Ivacaftor es un sustrato sensible a CYP3A; debido a esto, no se recomienda la administración conjunta con sustratos de CYP3A en agentes que tienen un índice terapéutico estrecho debido a problemas de toxicidad. (3)

Los eventos adversos más comunes observados incluyeron tos y exacerbación pulmonar. En <4% se observó niveles elevados de transaminasas hepáticas. También se han notificado cataratas en niños y adolescentes que reciben Ivacaftor como monoterapia y cuando se utiliza en combinación con Lumacaftor. Por lo tanto, se recomienda que se realicen exámenes oculares anuales y de referencia en los niños a los que se les recetan estos agentes. (3)

Tezacaftor + Ivacaftor (Symdeko/Symkevi®)

Está financiado para pacientes homocigotos F508del y heterocigotos F508del/mutación residual. En los dos grupos de pacientes se ha comprobado un aumento de la función pulmonar de hasta un 6,8% comparado con placebo, mejoría del cuestionario de calidad de vida. Sólo en los pacientes homocigotos se ha podido establecer una mejoría del estado nutricional, así como la reducción del número de exacerbaciones. (8)

En el ensayo de Taylor-Cousar, et al, se informó que el perfil de seguridad de Tezacaftor-Ivacaftor era mejor que el de Lumacaftor-Ivacaftor. El evento adverso del medicamento informado con mayor frecuencia en los estudios clínicos de fase 2 y 3 fue las exacerbaciones pulmonares. Se produjo un aumento de transaminasas. (3)

Combinación triple Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Kaftrio®)

La evidencia de una mejoría clínica moderada, notablemente en la función respiratoria, obtenida con las combinaciones duales LUM/IVA y TEZ/IVA en pacientes y la falta de un tratamiento adecuado para las mutaciones de función mínima (MF) (que no produce la proteína o produce una proteína que no responde a la combinación de Ivacaftor o TEZ/IVA), han llevado a las compañías farmacéuticas a desarrollar correctores de próxima generación, dirigidos a diferentes sitios *CFTR* para maximizar el efecto de los tratamientos de combinación triple. La columna vertebral de este enfoque farmacológico, conocido como terapia triple, está representada por TEZ/IVA por sus propiedades farmacológicas más favorables. (7)

Esta terapia está indicada en sujetos a partir de 12 años con genotipos homocigotos para F508del y heterocigotos F508/mutación residual de las más frecuentes.(7)

Kaftrio® ha demostrado ser superior frente a Symkevi® tanto en homocigosis como en heterocigosis con mutación residual. El aumento es más significativo en la función pulmonar en homocigosis, seguido de la reducción del cloro en sudor. (8)

Los efectos secundarios más comunes informados (que ocurrieron en > 10 por ciento de los participantes) fueron tos, aumento de la producción de esputo, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, dolor de cabeza, transaminasas elevadas, distensión abdominal y estreñimiento, diarrea, pirexia y erupción cutánea. Hubo muy pocas interrupciones durante los ensayos. (10)

b. Estudio observacional descriptivo

En el estudio, se han incluido a todos los pacientes del HCUV que están en tratamiento actual con alguno de los distintos moduladores del gen CFTR y que disponían de espirometría pre y post tratamiento. En total 13 casos.

El rango de edad de los sujetos es de 6 años 4 meses a 71 años, con una media de edad de $22.4 \pm 4,54$. 6 pacientes son mujeres y 7 varones.

Los fármacos financiados y utilizados en el Sistema Nacional de Salud son tres: Kaftrio® que es el más novedoso, Orkambi® y Symkevi®. Estos tratamientos difieren tanto en su indicación como en su fecha de financiación.

El análisis se ha llevado a cabo de manera global, pero los subgrupos que se han seleccionados son los siguientes:

- 4 pacientes pediátricos en tratamiento con Kaftrio®, dos varones y dos mujeres. El tiempo de seguimiento ha sido de 2,75 meses (DS \pm 0,5). La edad media fue de 16,05 años (DS \pm 0,94)
- 3 pacientes pediátricos en tratamiento con Orkambi®, una mujer y dos varones. El tiempo de seguimiento medio ha sido de 14,66 meses (DS \pm 10,11) La media de edad de este grupo fue de 8,7 años (DS \pm 2,35)
- 6 pacientes adultos en tratamiento con Symkevi®, tres mujeres y tres varones. El tiempo de seguimiento medio fue de 16,5 meses (DE \pm 1,37). La media de edad fue de 33,56 años (DE \pm 18,62)
- Como muestra n=13, el tiempo de seguimiento medio fue de 11,84 meses (DE \pm 7,63) e intervalo de confianza al 95% de (7,23-16.4). La edad media fue de 22,43 (DE \pm 16,38)

Todos los pacientes participantes disponían de espirometría previa al tratamiento modulador y post tratamiento modulador, con los meses de seguimientos indicados anteriormente. Se recogieron diversas variables, pero las introducidas en el programa estadístico fueron FEV1, FVC e IMC pretratamiento y postratamiento.

A continuación, vemos las variables pretratamiento:

Paciente	IMC kg/m ² (Zscore)	FEV1 L (%)	FVC L (%)
1 KAFTRIO	16,65 (Z= 1,61)	2,20 (74%)	2,87 (87%)
2 KAFTRIO	18,59 (Z= 0,93)	2,38 (66%)	3,39 (82%)
3 KAFTRIO	18,14 (Z= 1,06)	3,21 (85%)	3,96 (90%)

4 KAFTRIO	19,18 (Z= 0,59)	2,25 (77%)	2,89 (88%)
5 ORKAMBI	14,38 (Z= 0,86)	0,97 (84.70%)	1,07 (85.60%)
6 ORKAMBI	14,55 (Z= 0,87)	1,33 (116.40%)	1,41 (111.40%)
7 ORKAMBI	20,74 (Z= -0,70)	1,78 (90.70%)	1,90 (90.50%)
8 SYMKEVI	22,72 (Z= -0,43)	1,87 (69%)	2,46 (79%)
9 SYMKEVI	19,81 (Z= 1,16)	2,94 (60%)	4,69 (80%)
10 SYMKEVI	18,79 (Z= 0,91)	1,39 (71%)	2,33 (99%)
11 SYMKEVI	20,09 (Z= 1,07)	2,6 (67%)	4,62 (99%)
12 SYMKEVI	21,49 (Z= -0,01)	2,33 (72%)	2,8 (75%)
13 SYMKEVI	26,37 (Z= -0,84)	2,33 (56%)	4,13 (84%)

Tabla 1. *Datos pretratamiento* modulador en los 13 pacientes de la muestra. Se puede observar el Índice de masa corporal (IMC) medido en kg/m² junto con su valor Zscore, volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV1) medido en litros (L) y porcentajes (%) y capacidad vital forzada (FVC) medido en litros (L) y porcentajes (%).

Los datos postratamiento de los distintos moduladores y pacientes se pueden observar en la siguiente tabla:

Paciente	IMCkg/m²(Zscore)	FEV1 (L)	FVC(L)
1 KAFTRIO	16,65 (Z= 1,61)	3,40 (104%)	3,88 (105%)
2 KAFTRIO	18,59 (Z= 0,93)	3,53 (97%)	4,32 (103%)
3 KAFTRIO	18,14 (Z= 1,06)	4,12 (110%)	4,62 (107%)
4 KAFTRIO	19,18 (Z= 0,59)	2,56 (93%)	3,06 (110%)
5 ORKAMBI	14,38 (Z= 0,86)	0,76 (65%)	1,01 (79%)
6 ORKAMBI	14,55 (Z= 0,87)	1,44 (94.80%)	1,86 (107.90%)
7 ORKAMBI	20,74 (Z= -0,70)	2,23 (101%)	2,54 (96%)
8 SYMKEVI	22,72 (Z= -0,43)	1,78 (67%)	2,46 (80%)
9 SYMKEVI	19,81 (Z= 1,16)	3,37 (64%)	4,84 (76%)
10 SYMKEVI	18,79 (Z= 0,91)	1,44 (69%)	2,58 (96%)
11 SYMKEVI	20,09 (Z= 1,07)	2,45 (64%)	4,38 (97%)
12 SYMKEVI	21,49 (Z= -0,01)	2,55 (75%)	3,18 (82%)
13 SYMKEVI	26,37 (Z= -0,84)	2,52 (58%)	4,64 (91%)

Tabla 2. *Datos postratamiento* modulador en los 13 pacientes de la muestra recogidos en espirometría y consulta. Se puede observar el Índice de masa corporal (IMC) medido en kg/m² junto con su valor Zscore, volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV1) medido en litros (L) y porcentajes (%) y capacidad vital forzada (FVC) medido en litros (L) y porcentajes (%).

En cuanto a la estadística descriptiva de las variables, se calculó para IMC pretratamiento, con un valor medio de 0,66 Zscore (DE±0,685) con un IC al 95% de

(0,19-1,02). IMC postratamiento (Zscore) obtuvo una media de 0,29 Zscore (DE±0,78) con un IC al 95% (-0,17-0,76).

Para las variables de función respiratoria, la media de FEV1 pretratamiento fue de 2,21L (DE±0,64) con un IC al 95% de (1,73-2,50) mientras que la media de FEV1 postratamiento fue de 2,47L (DE±0,96) IC 95% de (1,89-3,05)

La media de FVC pretratamiento en el grupo de pacientes fue de 2,96L (DE±1,15) con un IC al 95% de (2,26-3,66). Por otro lado, la media de la misma variable tras meses de tratamiento fue de 3,33L (DE±1,21) con un IC al 95% de (2,60-4,07).

Además del análisis descriptivo de las variables nombradas, se creó la variable “Porcentaje de mejora” para FEV1 y FVC medido en porcentajes. Se calculó la diferencia entre FEV1 pretratamiento y postratamiento, así FVC pretratamiento y FVC postratamiento para cada paciente. Tras su obtención, se calcularon las estadísticas descriptivas.

Para la variable “Porcentaje de mejora FEV1 %” la media de la muestra fue de 5,63% (DE± 16,65), mientras que para la variable “Porcentaje de mejora FVC %” la media fue de 6,10% (DE±10,27), ambas en valores positivos.

	PORCENTAJE MEJORA FEV1	PORCENTAJE MEJORA FVC
1 KAFTRIO	30%	18%
2 KATRIO	31%	21%
3 KAFTRIO	25%	17%
4 KAFTRIO	16%	22%
5 ORKAMBI	-19,80%	-6,60%
6 ORKAMBI	-21,30%	-3,50%
7 ORKAMBI	10,30%	5,50%
8 SYMKEVI	-2%	1%
9 SYMKEVI	4%	-4%
10 SYMKEVI	-2%	-3%
11 SYMKEVI	-3%	-2%
12 SYMKEVI	3%	7%
13 SYMKEVI	2%	7%

Tabla 3. *Diferencia en porcentaje* entre los datos postratamiento con los datos pretratamiento de las variables FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) y FVC (capacidad vital forzada) en los distintos pacientes de la muestra.

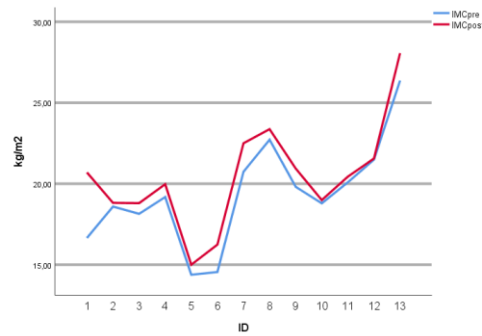


Figura 2. Gráfico de líneas en el que en el eje de abscisas se encuentran los sujetos y en el eje de ordenadas los valores del índice de masa corporal (IMC) medido en kg/m^2 . En color azul encontramos el valor para cada paciente previo al tratamiento modulador, y en color rojo el posterior tras los meses de seguimiento.

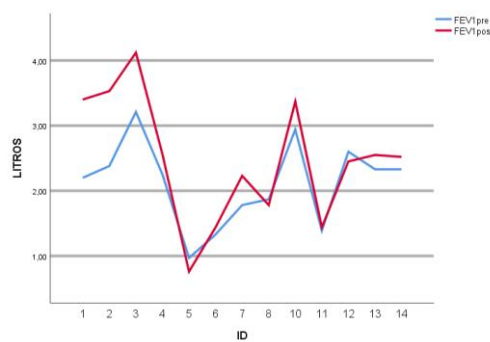


Figura 3. Gráfico de líneas. En el eje de abscisas encontramos a los sujetos y en el de ordenadas los valores en litros (L) de la variable FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo). En color azul encontramos el valor para cada paciente previo al tratamiento modulador, y en color rojo el posterior tras los meses de seguimiento.

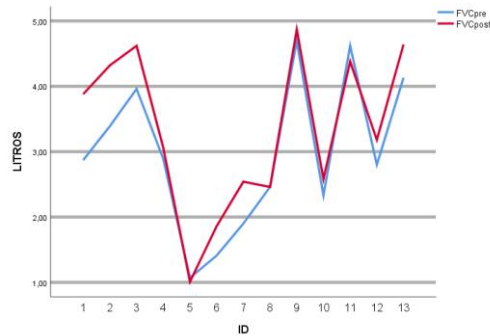


Figura 4. Gráfico de líneas. En el eje de abscisas encontramos a los sujetos y en el de ordenadas los valores en litros (L) de la variable FVC (capacidad vital forzada). En color azul encontramos el valor para cada paciente previo al tratamiento modulador, y en color rojo el posterior tras los meses de seguimiento.

La comparación de las medias de las variables cuantitativas (FEV1, FVC e IMC) entre los grupos pre y postratamiento, mediante el test U Mann-Whitney, mostró una diferencia no estadísticamente significativa ($p > 0,05$). Para la variable IMC total (Zscore), se obtuvo $p = 0,249$, para FEV1 total $p = 0,238$ y en el estudio de FVC total $p = 0,427$.

Sin embargo, la prueba de Wilcoxon utilizada para ver la variación real de la variable cuantitativa estudiada en cada paciente, **mostró diferencias para las tres variables**. Para la diferencia de IMC (Zscore) con el tratamiento, obtuvimos **p=0,005**. En las variables respiratorias, la diferencia de FEV1 fue estadísticamente significativa con **p=0,019**, mientras que la diferencia de FVC también lo fue con **p=0,008**; **diferencias todas muy significativas**

Por ser el último modulador aprobado, combinación de tres tipos de moléculas y ser el más prometedor, quisimos hacer mención especial a **Kaftrio®** con un estudio aparte de los cuatro pacientes pediátricos:

Obtuvimos una $p=0,021$ en la prueba de U Mann-Whitney para FEV1 (%) y de $p=0,021$ para FVC (%), siendo así **estadísticamente significativa**, pudiendo concluir que hubo diferencia entre las medias pre y postratamiento, cosa que no ocurría en el resto de los pacientes tratados con otros moduladores.

La media de FEV1 pretratamiento es de **75,50%** ($DE\pm 7,85$) con un IC 95% de (63-88) mientras que la media FEV1 a los 2,75 meses de seguimiento fue de **101%** ($DE\pm 3,76$) con un IC al 95% de (89-113).

La otra variable respiratoria, FVC obtuvo una media de los cuatro pacientes de **86,75%** ($DE\pm 3,43$) con un IC al 95% (81,33-92,16) pretratamiento, y **106,25%** ($DE\pm 2,98$) con un IC 95% (101.50-111) postratamiento.

A nivel global, exceptuando los pacientes 5,6,8,9,10 y 11(46%) que no muestran mejora en alguno de los parámetros, el otro 54% de los pacientes obtiene valores muy positivos con un claro ascenso de su función pulmonar.

Observando los datos, concluimos que los pacientes tratados con la triple combinación (Kaftrio®) son los que más mejoran y en menos tiempo. Este grupo mejora un 25.5% de FEV1 y un 19.5% el FVC en una media de 2.75 meses de seguimiento.

En cuanto a los efectos secundarios, no se notificó ninguno de gravedad. Algunos pacientes refirieron síntomas leves como cefalea o nasofaringitis la primera semana, cediendo espontáneamente después. Dos pacientes con triple terapia mostraron discreta elevación de GPT con el resto de las transaminasas normales, sin necesidad de suspender el tratamiento.

6. DISCUSION

Este estudio puede ser considerado uno de los primeros encargados de conocer la efectividad de los moduladores del gen CFTR en los pacientes de fibrosis quística en

nuestra región. La fibrosis quística es mortal ya que no se conoce aún tratamiento curativo, siendo el trasplante pulmonar la última opción. Con la llegada de los nuevos moduladores, la función respiratoria, así como el estado nutricional han mejorado significativamente en los pacientes subsidiarios, pasando de tratar los síntomas a tratar la causa: la disfunción del gen CFTR. Por ello, decidimos hacer un estudio de los pacientes que en nuestro hospital están siendo tratados con los moduladores, a fin de ver su repercusión clínica y favorecer el estudio e investigación de la causa.

De esta forma, con estos tratamientos, se abre un nuevo camino en la enfermedad, aumentado la esperanza de vida, así como la calidad de los pacientes, como indica la literatura más reciente analizada en este trabajo (3) (7). La comercialización progresiva de los distintos fármacos ha ido ampliando el número de pacientes candidatos a estos tratamientos, gracias a la búsqueda de nuevas moléculas para los distintos tipos de mutaciones presentes en la fibrosis quística, como podemos comprobar en los artículos mencionados (3) (8) (16) (17)

Su llegada al mercado, especialmente en niños, por ficha técnica, ha obligado al uso secuencial en función de la disponibilidad de unos u otros preparados. El más efectivo según los distintos estudios, la terapia triple (Kaftrio) está sólo autorizado en España en niños por encima de 12 años. En nuestra unidad de FQ sólo han recibido ese tratamiento 4 niños, siendo los demás tratados con otros productos en teoría menos efectivos, pero autorizados para esos grupos de edad. Todos los pacientes tratados con Kaftrio, una media de sólo 2,75 meses, mejoran significativamente en todos los parámetros clínicos, amén de la importante mejoría subjetiva que cuentan los enfermos.

La llegada de los nuevos moduladores ha aumentado drásticamente las expectativas y calidad de vida de estos enfermos, produciendo en muchos casos una normalización clínica. En función del tiempo de evolución y situación especialmente del posible deterioro de la función pulmonar, el tratamiento con Kaftrio, siempre que sea bien tolerado y sin efectos secundarios apreciables que obliguen a su supresión, puede cambiar drásticamente el futuro de esta grave enfermedad.

A pesar de las limitaciones del estudio, hemos podido demostrar la mejoría estadísticamente significativa de los grupos pretratamiento y postratamiento. Estos fármacos suponen una revolución en la medicina, en una enfermedad crónica y rara como es la FQ, con miles de pacientes en tratamiento sintomático e ingresos frecuentes.

Si es cierto que la comparación de medias del grupo pre y postratamiento con la prueba U Mann Whitney no es estadísticamente significativa al darnos un valor $p > 0,05$, pero, por otro lado, la prueba de Wilcoxon para estudio de la diferencia de las variables

si es estadísticamente significativa en los grupos pre y postratamiento en las variables clínicas IMC, FEV1 y FVC. Hay una mejoría de la función pulmonar, así como a nivel nutricional tras el seguimiento con el tratamiento modulador.

En los cuatro pacientes en tratamiento con Kaftrio®, las dos variables respiratorias han aumentado, con una mejoría tanto objetiva como subjetiva. Este grupo mejora un 25.5% de FEV1 y un 19.5% el FVC en una media de 2,75 meses de seguimiento. Es el grupo que mejores resultados ha dado en nuestro estudio, pero también en la literatura. En menos tiempo, Kaftrio® (8) (18) (19)

En el lapso de menos de 90 años, el enfoque en la fibrosis quística ha pasado de tratar los signos y síntomas de la enfermedad a la posibilidad de abordar el defecto básico para la mayoría de los niños y adultos. Los impactos en la salud son profundos, pero traen nuevos desafíos y consideraciones para la atención que requieren la generación de evidencia para manejarlos adecuadamente.

7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Somos conscientes de nuestras limitaciones y de la heterogeneidad de la muestra, determinada por la llegada secuencial de productos cada vez más eficaces al mercado, en un muy corto espacio de tiempo, y especialmente a la infancia, con distintos límites de edad en ficha técnica.

En ocasiones se suma la indicación de un fármaco nuevo, potencialmente más eficaz, a un grupo de edad inferior tratado con otro fármaco, de ahí que no podamos conocer la evolución a medio plazo con ninguno de ellos, ni poder comparar distintas series, demasiado cortas y de escaso recorrido con cada uno de ellos por este motivo. De ahí que introdujéramos además pacientes adultos.

8. CONCLUSION

- Actualmente hay cuatro moduladores de CFTR disponibles en todo el mundo que han demostrado ser agentes modificadores de la enfermedad con eficacia clínica comprobada: mejoría del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1), reducción de las exacerbaciones pulmonares, reducción del cloruro en el sudor y mejoras en el índice de masa corporal (IMC)
- Estas moléculas generalmente se toleran bien cuando se comparan con un placebo, siendo las elevaciones de las enzimas hepáticas, erupciones cutáneas e interacciones farmacológicas las preocupaciones de seguridad más notables entre todos los agentes.

- Gracias a estos moduladores, se prevé un aumento en la esperanza de vida de los pacientes, incluso sin necesidad de trasplante pulmonar si el tratamiento comienza en un tiempo adecuado, impidiendo la progresión de la enfermedad.
- Si el tratamiento comienza en la infancia, la mejoría de las variables es aún mayor. Se necesitan más estudios para extender el uso de triple terapia de modulación también para niños pequeños con el fin de prevenir los efectos irreversibles de la enfermedad.
- Kaftrio® ha demostrado ser superior a Symkevi® en pacientes en heterocigosis. Además, la triple terapia es válida para más de la mitad de los pacientes con fibrosis quística, por lo que se considera el tratamiento más prometedor, a falta de ver futuros efectos secundarios.
- Cada vez es más necesario proporcionar a los pacientes con mutaciones menos frecuentes un enfoque de tratamiento personalizado.
- En los pacientes estudiados del HCUV ha habido una mejoría estadísticamente significativa en las variables IMC, FEV1 y FVC con la prueba de Wilcoxon al comparar los pacientes pre y postratamiento.
- Los cuatro pacientes en tratamiento con Kaftrio® mejoran clínicamente en las distintas variables, siendo significativas las medias pre y postratamiento, siendo el grupo con mayor ascenso.
- En los pacientes de nuestra muestra no se observaron efectos secundarios reseñables, salvo discreta elevación de las transaminasas. Ningún paciente tuvo que abandonar el tratamiento.
- Entre la mejoría subjetiva de los sujetos del HCUV tratados con los moduladores, el mayor cambio fue la disminución de esputo y de disnea con el ejercicio.
- Es necesario seguir un control evolutivo y clínico de los pacientes tratados en nuestro medio con moduladores del gen CFTR para obtener series más amplias y con mayor tiempo de seguimiento, a la par de recoger posibles efectos secundarios.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Keown K, Brown R, Doherty DF, Houston C, McKelvey MC, Creane S, et al. Airway Inflammation and Host Responses in the Era of CFTR Modulators. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(17): 6379.
2. Gramegna A, Contarini M, Aliberti S, Casciaro R, Blasi F, Castellani C. From Ivacaftor to Triple Combination: A Systematic Review of Efficacy and Safety of CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(16): 5882.
3. Gavioli EM, Guardado N, Haniff F, Deiab N, Vider E. A current review of the safety of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators. *J Clin Pharm Ther.* 2021; 46(2): 286-94.
4. Skov M, Hansen CR, Pressler T. Cystic fibrosis – an example of personalized and precision medicine. *APMIS.* 2019; 127(5): 352-60.
5. Gentsch M, Mall MA. Ion Channel Modulators in Cystic Fibrosis. *Chest.* 2018; 154(2): 383-93.
6. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front Pharmacol.* 2019; 10: 1662.
7. Meoli A, Fainardi V, Deolmi M, Chiopris G, Marinelli F, Caminiti C, et al. State of the Art on Approved Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulators and Triple-Combination Therapy. *Pharm Basel Switz.* 2021; 14(9): 928.
8. Delgado I. Estado actual de los moduladores de CFTR en España. *Revista Federación Española Fibrosis Quística* (Disponible en: https://issuu.com/fqprensa/docs/revista_fq_90; última consulta 18/05/2022)
9. *Revista Federación Catalana Fibrosis Quística*-. Sanidad y Vertex llegan finalmente a un acuerdo para la financiación de los medicamentos: Kalydeco, Orkambi y Symkevi. (Disponible en: <https://fibrosiquistica.org/es/noticies/sanidad-y-vertex-llegan-finalmente-a-un-acuerdo-para-la-financiacion-de-los-medicamentos-kalydeco-orkambi-y-symkevi/>; última consulta 18/05/2022)
10. Ministerio de Sanidad - Gabinete de Prensa - Notas de Prensa. Darias traslada el apoyo y compromiso del Gobierno de España hacia las personas con fibrosis quística y sus familias (Disponible en:

<https://www.sanidad.gob.es/gl/gabinete/notasPrensa.do?id=5596>; última consulta 18/05/2022)

11. Nota de prensa PMFarma. Vertex anuncia un acuerdo de financiación en España para Kaftrio, en combinación con Kalydeco, para la fibrosis quística en pacientes de 12 años y mayores con al menos una mutación F508d (Disponible en: <https://www.pmfarma.es/noticias/32701-vertex-anuncia-un-acuerdo-de-financiacion-en-espana-para-kaftrio-en-combinacion-con-kalydeco-para-la-fibrosis-quistica-en-pacientes-de-12-.html>; última consulta 18/05/2022)
12. Revista Federación Española Fibrosis Quística. La Comisión Europea aprueba el medicamento Kaftrio para el tratamiento de personas con Fibrosis Quística de 6 a 11 años - FEFQ (Disponible en: <https://fibrosisquistica.org/la-comision-europea-aprueba-el-medicamento-kaftrio-para-el-tratamiento-de-personas-con-fibrosis-quistica-de-6-a-11-anos/>; última consulta 18/05/2022)
13. Barry PJ, Taylor-Cousar JL. Triple combination cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator therapy in the real world - opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med*. 2021; 27(6): 554-66.
14. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández A, López Sigüero P, Sánchez E, Sobradillo B, Yeste D. Gráficas de crecimiento. *Revista Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)*. 2008. Volumen 55, capítulo 10, páginas 484-506.
15. Edmondson C, Course CW, Doull I. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators for cystic fibrosis: a new dawn *Arch Dis Child*. 2021; 106(10): 941-5.
16. Merjaneh L, Hasan S, Kasim N, Ode KL. The role of modulators in cystic fibrosis related diabetes. *J Clin Transl Endocrinol*. 2022; 27: 100286.
17. Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Nutrición, Comité Nacional de Gastroenterología, Grupo de Trabajo de Kinesiología. [Guideline for the diagnosis and treatment of patients with cystic fibrosis. Update]. 2021; 119(1): s17-35.
18. De la Hoz D, Villamil Osorio M, Restrepo-Gualteros SM. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators: Present and future in cystic fibrosis treatment. A review. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(2): e131-6.

19. Infield DT, Strickland KM, Gaggar A, McCarty NA. The molecular evolution of function in the CFTR chloride channel. *J Gen Physiol.* 2021; 153(12): e202012625.

ANEXO II: PÓSTER TRABAJO FIN DE GRADO



Universidad de Valladolid
Facultad de Medicina

PUESTA AL DÍA Y ESTUDIO DE PACIENTES TRATADOS CON LOS NUEVOS MODULADORES DEL GEN CFTR EN LA FIBROSIS QUÍSTICA EN EL HCUV



Autora: Salomé Reguillos Garzás
Tutor: J.M Marugán de Miguelsanz Cotutora: Marianela Marcos

1. Introducción

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva y degenerativa para la cual no existe tratamiento curativo, siendo el último escalón terapéutico el trasplante pulmonar. La mutación produce una disfunción de la proteína CFTR que media el transporte de cloro y bicarbonato en células epiteliales. Con la aparición de los nuevos moduladores del gen CFTR se abre un camino de esperanza para estos pacientes, consiguiendo restaurar, en algunos casos, la función de la proteína CFTR y así, la función pulmonar.

2. Objetivos

- Actualización de lo publicado sobre moduladores del gen CFTR en la literatura.
- Estado clínico de los pacientes del HCUV con fibrosis quística tratados con los diferentes moduladores

3. Metodología

Diseño:

- Revisión bibliográfica en base de datos PUBMED sobre Moduladores gen CFTR entre los años 2018-2022
- Estudio observacional descriptivo y retrospectivo de pacientes diagnosticados de FQ y tratados con los moduladores de unidad de Pediatría y Neumología del HCUV

Pacientes y métodos:

- 13 pacientes en tratamiento con Orkambi®, Symkevi®, Kaftrio®

Análisis estadístico:

- Estudio realizado con paquete estadístico SPSS vs.26. Se midieron variables cuantitativas pre tratamiento y postratamiento

4. Resultados

a. Revisión bibliográfica

- Existen, actualmente, cuatro fármacos financiados en España: Kalydeco® (Ivacaftor) Orkambi® (Ivacaftor/Lumacaftor), Symkevi® (Ivacaftor/Tezacaftor) y Kaftrio® (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor). Son moléculas potenciadoras (Ivacaftor) y correctoras (Lumacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor).
- La triple combinación es el último en salir al mercado y el que presenta mejores resultados en cuanto a la función pulmonar, disminución de cloro en sudor y mejoría en test subjetivos de calidad de vida.
- Los efectos secundarios son de gravedad leve a moderada, disminuyendo éstos en combinación de varios moduladores.

b. Estudio descriptivo observacional

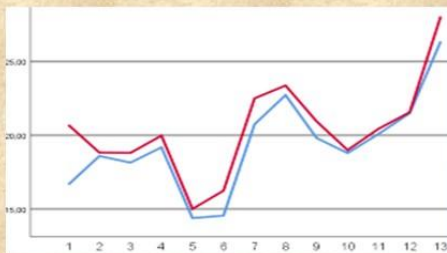
El rango de edad de los sujetos fue de 6 años 4 meses a 71 años, con una media de edad de $22,4 \pm 4,54$. 6 paciente son mujeres y 7 varones.

- El seguimiento de los 4 pacientes pediátricos con Kaftrio® fueron 2,75 meses ($DS \pm 0,5$). La edad media fue de 16,05 años ($DS \pm 0,94$)
- Los 3 pacientes pediátricos con Orkambi® fueron seguidos durante 14,66 meses ($DS \pm 10,11$). La edad media fue de 8,7 años ($DS \pm 2,35$)
- Los 6 pacientes adultos con Symkevi® tuvieron un seguimiento medio de 16,5 meses ($DE \pm 1,37$). La media de edad fue de 33,56 años ($DE \pm 18,62$)

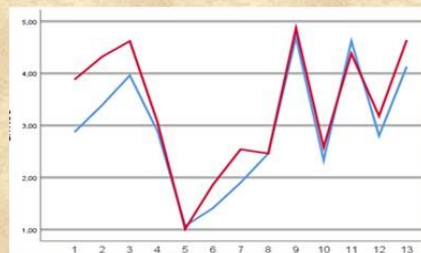
La variación real de las variables cuantitativas estudiadas en cada paciente, mostró diferencias significativas para las tres variables.

	PRE	POST
IMC (Zscore)	0,66 Zscore (DE±0,685) IC al 95% (0,19-1,02)	0,29 Zscore (DE±0,78) IC al 95% (-0,17-0,76)
FEV 1 (L)	2,21L (DE±0,64) IC al 95% de (1,73-2,50)	2,47L (DE±0,96) IC 95% de (1,89-3,05)
FVC (L)	2,96L (DE±1,15) IC al 95% de (2,26-3,66)	3,33L (DE±1,21) IC al 95% de (2,60-4,07)

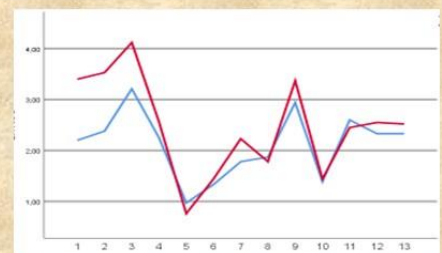
Media de variables clínicas medidas en los pacientes pre y postratamiento en el tiempo de seguimiento



Variable IMC (índice de masa corporal) medido en kg/m^2 pre tratamiento (azul) y postratamiento (rojo) en los 13 pacientes



Variable FEV1 (volumen espirado máximo en el primer segundo) medido en litros pre tratamiento (azul) y postratamiento (rojo) en los 13 pacientes



Variable FVC (capacidad vital forzada) medida en litros pre tratamiento (azul) y postratamiento (rojo) en los 13 pacientes

5. Conclusiones

- Los nuevos moduladores mejoran significativamente la función pulmonar, la calidad de vida de los pacientes y disminuyen las exacerbaciones. Con las combinaciones se obtienen mejores resultados que en monoterapia, siendo Kaftrio la que mejores resultados está dando.
- Es necesario un seguimiento longitudinal en los pacientes para ver mejoras significativas así como posibles efectos secundarios. Las elevaciones de las enzimas hepáticas, erupciones cutáneas y las interacciones farmacológicas o clínica respiratoria son las preocupaciones de seguridad más notables entre todos los agentes
- Gracias a estos moduladores, se prevé un aumento en la esperanza de vida de los pacientes, incluso sin necesidad de trasplante pulmonar si el tratamiento comienza en un tiempo adecuado, impidiendo la progresión de la enfermedad.
- En nuestra muestra, es estadísticamente significativo el cambio en las variables IMC, FEV1 y FVC en los grupos pre y postratamiento. Los cuatro pacientes con Kaftrio® son los que presentan una mejoría más evidente con un menor tiempo de seguimiento.
- Subjetivamente, la mayoría de pacientes refiere sentirse con menor disnea de esfuerzo, menor producción de esputo y mayor apetito. Ningún paciente presentó efectos secundarios relevantes que obligaran a suspender el tratamiento.

6. Bibliografía

- Gramegna A, Contarini M, Aliberti S, Casciaro R, Blasi F, Castellani C. From Ivacaftor to Triple Combination: A Systematic Review of Efficacy and Safety of CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis. Int J Mol Sci. Agosto de 2020;21(16):5882.
- Gavioli EM, Guardado N, Haniff F, Daiab N, Vider E. A current review of the safety of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators. J Clin Pharm Ther. Abril de 2021;46(2):286-94.
- Meoli A, Fainardi V, Deolmi M, Chiopris G, Marinelli F, Caminiti C, et al. State of the Art on Approved Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulators and Triple-Combination Therapy. Pharm Basel Switz. Septiembre de 2021;14(9):928.