Universitat de les Illes Balears

TRABAJO DE FIN DE GRADO

EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES AFECTADOS DE FIBROSIS QUÍSTICA TRATADOS CON MODULADORES DE LA FUNCIÓN DE LA CFTR EN EL HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES

Margalida Sastre Mesquida

Grado en Medicina

Facultad de Medicina

Año Académico 2021-22

EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES AFECTADOS DE FIBROSIS QUÍSTICA TRATADOS CON MODULADORES DE LA FUNCIÓN DE LA CFTR EN EL HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES

Margalida Sastre Mesquida

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Medicina

Universidad de las Illes Balears

Año Académico 2021-22

Palabras clave del trabajo:

Fibrosis Quística, CFTR, Elexacaftor, Ivacaftor, Tezacaftor

Tutores del Trabajo: Joan Figuerola Mulet y José Antonio Peña Zarza

Se autoriza la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	x	☐	x	☐

Resumen

Introducción. La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad hereditaria autosómica recesiva con afectación multisistémica crónica y progresiva más frecuente en la raza caucásica. Los problemas más relevantes son la enfermedad pulmonar, la desnutrición y el retraso ponderal. Recientemente se han descubierto nuevos fármacos que actúan al nivel del defecto proteico, por lo que la supervivencia de los pacientes ha aumentado.

Objetivos. Analizar la evolución clínica y funcional de los pacientes pediátricos del HUSE tratados con moduladores de la función de la CFTR.

Métodos. Estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo con recogida de datos prospectiva de cinco pacientes en tratamiento con Symkevi® o Trikafta® a las 24, 48 y 72 semanas tras haber iniciado el fármaco. Se describen: el tipo de mutación, la función pulmonar, las exacerbaciones respiratorias, la necesidad de ingreso y antibioterapia intravenosa, el estado nutricional y los eventos adversos.

Resultados y discusión. Se analizan cuatro pacientes tratadas con Symkevi® y una con Trikafta®. El FEV1% de las pacientes tratadas con Symkevi® se reduce 5,575 puntos y el de la paciente con Trikafta® aumenta 18 puntos porcentuales. Disminuyen el número de exacerbaciones, días de ingreso y antibioterapia endovenosa. El IMC de las pacientes con Symkevi® aumenta 0,018kg/m^2 y el de la paciente con Trikafta® se reduce en 1,53kg/m^2. No se describen eventos adversos.

Conclusión. El tratamiento reduce el número de exacerbaciones, días de ingreso y uso de antibioterapia intravenosa, pero no supone en los tratados con Symkevi® mejoría estadísticamente significativa en el porcentaje de FEV1 ni el estado nutricional.

Índice

1. Introducción 5
   1.1. Epidemiología 5
   1.2. Recopilación histórica 5
   1.3. Genética y patogenia 6
   1.4. Clínica 7
   1.5. Diagnóstico 10
   1.6. Tratamiento 11
2. Objetivos 13
   2.1. Objetivo general 13
   2.2. Objetivos específicos 13
3. Métodos 14
4. Resultados 16
   4.1. Tipo de mutación y tratamiento 16
   4.2. Función pulmonar 17
   4.3. Exacerbaciones, ingreso y antibioterapia 20
   4.4. Estado nutricional 23
   4.5. Eventos adversos 32
5. Discusión 32
6. Conclusiones 35
7. Referencias bibliográficas 36

1. Introducción

1.1. Epidemiología

La fibrosis quística (FQ) o mucoviscidosis es la enfermedad hereditaria con transmisión autosómica recesiva más frecuente de la población caucásica (1). Aunque la incidencia depende de la etnia y de la región de procedencia, en Europa se sitúa entre 1/3.000 y 1/6.000 recién nacidos y la tasa de portadores entre 1/28 y 1/40 (2,3). La incidencia aproximada en España es de 1 de cada 4.500/5.000 recién nacidos vivos y la frecuencia de portadores es de 1 por cada 25 (4).

Según los últimos datos publicados, que corresponden al año 2018, del Registro Español de Fibrosis Quística (5), había 2192 individuos afectos. De todos ellos, 14 (el 0,5% del total) fallecieron por la enfermedad y sus complicaciones. Por primera vez, el porcentaje de adultos fue ligeramente superior a los niños (51.56% vs 48.44%) y el porcentaje de varones fue superior al de mujeres (52.69% vs 47.31%). La mediana de edad al diagnóstico fue de 0.41 años.

1.2. Recopilación histórica

Según *X. Estivill*, el gen causante de la FQ apareció hace aproximadamente 53.000 años. Durante siglos se relacionó la enfermedad con la hechicería y el "mal de ojo" (1).

En el siglo XVI se realizaron autopsias a niños "hechizados" con clínica de desnutrición, fiebre prolongada y sabor salado de la piel. Sus páncreas abultados, cirrosos y de color blanco brillante (1,6,7), hicieron plantear la causa orgánica de la enfermedad. En 1752, *Nils Rosen von Rosentein*, denominó a esta enfermedad "*fluxus coeliacus*" después de hacer la autopsia a 12 niños con diarrea, delgadez, astenia y retraso del crecimiento cuyos páncreas estaban endurecidos. Durante los años 1800 se describieron casos de íleo meconial y en 1905 *Karl Landsteiner* estableció una relación entre el íleo meconial y las alteraciones pancreáticas (7).

En 1936 *Fanconi* publicó por primera vez el término de fibrosis quística, descrito como síndrome celíaco con insuficiencia pancreática y bronquiectasias. Dos años después *Dorothy H. Andersen* detalló la clínica y los cambios histopatológicos distinguiéndola de otras enfermedades digestivas con clínica parecida (1,7). En 1945, tras comprobar que no solamente se trataba de una enfermedad pancreática, sino que la alteración de la producción de moco era

multisistémica se estableció el término de “mucoviscidosis”. Un año más tarde *Andersen* y *Hodges* llegaron a la conclusión de que la FQ se trata de una enfermedad hereditaria con carácter autosómico recesivo (1).

Tras diversas teorías patogénicas de las lesiones histológicas y una ola de calor en 1952 en Nueva York, *Di’Sant Agnese* determinó la etiología de la enfermedad, una alteración en la eliminación de cloro por el sudor. Por ello, el método diagnóstico de la FQ era la determinación de cloro y sodio en sudor.

Durante los años 50 y 60 se describieron las características diagnósticas, las formas clínicas de la enfermedad y se estableció un sistema clínico de gravedad. Avances en farmacología, la introducción de la fisioterapia y los suplementos de enzimas pancreáticos consiguieron aumentar la supervivencia de los pacientes.

El gran avance fue a partir del descubrimiento por *Quinton* en 1983 de que el problema era la reabsorción defectuosa de cloro en las células epiteliales del epitelio glandular (7).

1.3. Genética y patogenia

Tras establecer el carácter autosómico recesivo de la enfermedad y conocer que era debida a un defecto del trasporte iónico se realizaron muchos trabajos de investigación para determinar qué proteína anómala causaba la FQ. Más tarde, se consiguió mapear el gen CFTR localizado en el brazo largo del cromosoma 7. El año 1989 *Francis Sellers Collins, Lap-Chee Tsui* y *John Richard Riordan* identificaron la primera mutación denominada F508del (1,7). Hoy en día, hay descritas más de 1800 mutaciones del gen CFTR (1,8).

La FQ es causada por mutaciones en el gen de la FQ que codifica para una proteína reguladora de la conductancia transmembrana (C*ystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*, CFTR), un canal de cloro cuya función es transportar iones a través de la superficie apical de las células epiteliales (9). Las mutaciones provocan alteraciones en el trasporte iónico y como consecuencia se altera la viscosidad de las secreciones exocrinas (10).

Las mutaciones se dividen en 5 clases funcionales dependiendo del efecto a nivel de la proteína (8,9):

- Clase I: bloquean la síntesis de la proteína CFTR.
- Clase II: el procesamiento de las proteínas es defectuoso, hay un defecto del plegamiento de la proteína. La proteína no madura correctamente y se degrada.

- Clase III: bloqueo de la regulación del canal de cloro ocasionando un defecto de apertura del canal.
- Clase IV: conducción defectuosa en los canales de cloro.
- Clase V: reducción de la cantidad de proteína funcional, su síntesis está disminuida.

En algunas publicaciones se describe la mutación de clase VI caracterizada por el aumento del recambio de la proteína a causa del descenso de la vida media de la CFTR.

Las mutaciones de clase I, II y III provocan consecuencias más severas, se asocian a la insuficiencia pancreática (11). En las demás mutaciones, existe una función residual capaz de preservar la función pancreática.

La mutación más frecuente y la más estudiada es de clase II, consiste en la deleción de un triplete de bases en la posición 508 de la proteína (F508del). Este defecto se ha encontrado en pacientes enfermos o portadores, pero no en individuos sanos (4). La prevalencia de la mutación depende de la zona geográfica y etnia, igual que la incidencia de la enfermedad. En España, en 2018, el 28% de los enfermos de FQ son homocigotos para la mutación F508del y el 48% llevan al menos una copia (5).

Las mutaciones del gen CFTR se relacionan con otras enfermedades como: agenesia congénita de los vasos deferentes, bronquiectasias diseminadas y pancreatitis crónica idiopática (8).

Otros factores responsables de la variedad fenotípica de la FQ son los factores ambientales y genes modificadores que interactúan con las mutaciones del gen CFTR. El estado nutricional, la exposición al humo de tabaco, a contaminantes o a microorganismos causantes de infecciones pulmonares bacterianas, el clima y la actividad física han demostrado influir en la progresión de la enfermedad. Algunos genes modificadores son: alfa1-antitripsina, lectina de unión a manosa, factor necrótico tumoral alfa, glutatión S-transferasa M1 y P1, factor de crecimiento transformante beta1 (9,12). La gran cantidad de mutaciones existentes en CFTR combinadas con los factores ambientales y los genes moduladores hacen que la expresión fenotípica de cada paciente sea distinta y con ello, el pronóstico de la enfermedad sea difícil de predecir.

1.4. Clínica

Al ser una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, la clínica de la enfermedad aparece cuando los dos genes, el paterno y el materno, están mutados. En estos casos puede ocurrir que la proteína no exista o bien tenga la

funcionalidad alterada. La mutación heredada del padre y de la madre puede ser o no idéntica, por lo que la clínica es variable entre enfermos y no siempre empieza a la misma edad. Si se hereda un único gen mutado, la persona es portadora de la enfermedad y está sana (8).

Es una patología multisistémica (1), la proteína CFTR está en la superficie apical de las células epiteliales de distintos órganos. Los más afectados son el pulmón, el páncreas, el intestino, las glándulas sudoríparas, el sistema hepatobiliar y el aparato genitourinario. Esta alteración causa un transporte inadecuado del cloruro, sodio y bicarbonato; las secreciones de los tejidos exocrinos son más espesas y viscosas (6) causando obstrucción, inflamación e infección. El tejido se modifica y con el tiempo puede perder su función.

El grado de enfermedad pulmonar y de insuficiencia pancreática determinan la morbilidad, mortalidad y el pronóstico de los pacientes (4).

Antes se diagnosticaba la enfermedad por la presencia de los signos y síntomas característicos junto a un test del sudor anormal. A partir del año 2001, tras la introducción de los programas de cribado neonatal se detectan la gran mayoría de pacientes antes del inicio de la sintomatología. Gracias a ello, el inicio de tratamiento precoz ha mejorado el pronóstico de la enfermedad. Ha dejado de ser exclusivamente una enfermedad infantil y se ha convertido en una enfermedad crónica con mayor supervivencia (3,6).

El inicio de las manifestaciones respiratorias es muy variable. En el primer año de vida aparece sintomatología inespecífica (tos seca, dificultad respiratoria o sibilancias) diagnosticándose bronquiolitis o bronquitis sin respuesta al tratamiento. Con el tiempo, la clínica respiratoria se hace más llamativa, presentan tos blanda con broncoespasmo y expectoración mucopurulenta persistente (13). El aumento de la viscosidad de las secreciones causa inflamación bronquial conduciendo a una enfermedad obstructiva y a infecciones respiratorias de repetición (9). Las sobreinfecciones pulmonares típicamente son causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus* y se asocian a anorexia, cansancio, pérdida de peso contribuyendo al deterioro clínico (6,11). Estos eventos se asocian a una pérdida de función pulmonar por bronquiectasias y enfisema, insuficiencia respiratoria hipoxémica, hipertensión pulmonar y a la aparición de acropaquias. Complicaciones respiratorias más graves son el neumotórax, atelectasias, la hemoptisis y la aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Los síntomas digestivos y la deshidratación suelen aparecer en una gran cantidad de pacientes. La alteración de la proteína CFTR da lugar a secreciones pobres en sodio y agua que ocasionan secreciones más espesas, viscosas y ácidas en el epitelio intestinal pudiendo causar obstrucciones intestinales (14,15) como el íleo meconial en los recién nacidos. Aunque es poco frecuente, también puede aparecer antes de nacer con perforación y peritonitis meconial intraútero (13). Se produce una hiperplasia glandular que actúa como barrera para la absorción de los nutrientes y contribuye a la sobreinfección bacteriana y a la inflamación intestinal permanente. Otras complicaciones digestivas son: reflujo gastroesofágico, síndrome de obstrucción intestinal distal, invaginación, apendicitis, colonopatía fibrosante y prolapso rectal (14).

Al nacimiento, un gran porcentaje de pacientes presentan insuficiencia pancreática exocrina; la incidencia es aún mayor en la edad adulta (6). El grado de destrucción de las células acinares y la clínica depende del tipo de mutación y de sus factores modificadores. Se forman tapones de moco que obstruyen los conductos desencadenando la autodigestión pancreática, se forman quistes y fibrosis (11) que pueden causar pancreatitis aguda o recurrente. La insuficiencia pancreática se manifiesta con la alteración en la absorción de grasas. La clínica característica es la esteatorrea con deposiciones frecuentes, abundantes, pálidas, fétidas y aceitosas (15). Puede acompañarse de dolor, distensión abdominal y retraso ponderal. La malabsorción da lugar a hipoproteinemia y riesgo de déficit de vitaminas liposolubles y de oligoelementos causando un déficit nutricional (16). Algunos pacientes, varios años después del diagnóstico desarrollan intolerancia a la glucosa o diabetes (17).

El 40% de enfermos presentan afectación hepática. Lo más frecuente es la ictericia colestásica, la hepatomegalia y la esteatosis que puede progresar a cirrosis biliar, hipertensión portal, varices esofágicas y finalmente a hemorragias digestivas (6,15).

Aproximadamente el 95% de varones con FQ son estériles debido a la azoospermia obstructiva. Las mujeres son menos fértiles debido a la acumulación de moco cervical, cervicitis, desnutrición y amenorrea secundaria a la enfermedad (11). El avance en reproducción asistida y el consejo preconcepcional han permitido que estos pacientes puedan ser padres biológicos. La optimización de la función pulmonar, del estado nutricional y la educación diabetológica ayudan a que el embarazo sea bien tolerado.

En épocas de calor, es frecuente que los pacientes presenten hipersudoración o deshidratación debida a la pérdida de iones por el sudor produciéndose una alcalosis hiponatrémica e hipoclorémica (1,18).

Los pacientes con FQ tienen más riesgo de osteopenia y osteoporosis por la disminución de masa ósea (11). Influyen múltiples factores como: déficit de calcio y vitamina D, actividad física disminuida, efectos secundarios de tratamientos, maduración puberal tardía, etcétera.

Otras manifestaciones (6,11) son: osteoartropatía hipertrófica, artritis, sinusitis, poliposis nasal, miocardiopatías no obstructivas, litiasis renal, anemia, trombosis venosa…

1.5. Diagnóstico

El diagnóstico de la FQ se basa en el cribado neonatal, la clínica y la genética compatible con un test del sudor positivo. En 1998 se establecieron las características diagnósticas de la enfermedad. Se sospecha FQ con la presencia de una o más de las siguientes características: uno o más rasgos fenotípicos, hermanos o primos hermanos afectos y test de cribado neonatal positivo. Se diagnostica FQ cuando hay alguna alteración en las pruebas de laboratorio que evidencie disfunción de la proteína CFTR: test del sudor positivo, genética compatible u otras características de transporte iónico a través del epitelio nasal (19–21).

La FQ cumple los criterios para que se pueda realizar el cribado de la enfermedad. Desde 1979, que se empezó a cribar la enfermedad con el análisis de la tripsina en la sangre de cordón, han sido desarrollados diferentes técnicas para el diagnóstico neonatal precoz (3,22). El año 1999, en las Islas Baleares, Cataluña y Castilla-León se inició el programa de cribado neonatal. Desde 2015, todas las comunidades autónomas españolas lo tienen implementado (23). La técnica más usada es la determinación de tripsina inmunorreactiva en la muestra de sangre a las 48 horas del nacimiento. El cribado neonatal de la FQ ha permitido un diagnóstico más temprano de la enfermedad y empezar el tratamiento de forma precoz, mejorando así el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes (6,22).

El test del sudor es la prueba principal para diagnosticar la enfermedad, es a día de hoy, la herramienta más útil para el diagnóstico (19). Se realiza a partir de las dos semanas de vida y cuando el lactante pesa más de 2 kg. La prueba está indicada cuando el resultado en el cribado neonatal es positivo, pacientes con síntomas sugerentes de FQ, hermanos de un paciente afecto y cuando el

resultado de las pruebas genéticas no es concluyente. Un resultado inferior o igual a 29 mmol/L excluye la enfermedad. Para que el resultado confirme el diagnóstico debe ser mayor o igual a 60 mmol/L. Es sugestivo de FQ un resultado entre 30 y 59 mmol/L (19–21).

El estudio genético se realiza cuando existe sospecha clínica de FQ o el screening es positivo (10). Se detectan solamente las mutaciones más frecuentes de la región mediante kits comerciales. Actualmente, la ciencia está avanzando en este ámbito buscando nuevas alteraciones genómicas no tan frecuentes que pueden causar la enfermedad (20). Determinar el genotipo del paciente es necesario a la hora de plantear las opciones terapéuticas.

1.6. Tratamiento

Dependiendo de la gravedad de la enfermedad, del tipo de síntomas que tenga el paciente se empleará un tratamiento u otro (6,24). Los grandes pilares son el manejo de la vía aérea libre de secreciones e infecciones, el estado nutricional óptimo, el diagnóstico precoz de la enfermedad y la coordinación por un equipo experto multidisciplinar (25). Los últimos años han surgido nuevas terapias que se centran en corregir el defecto genético. La terapia psicosocial con pacientes y familiares es esencial.

La enfermedad pulmonar es uno de los marcadores pronósticos principales de la FQ (13). El objetivo es prevenir o disminuir el daño pulmonar irreversible que causa la enfermedad. El uso de mucolíticos como dornasa alfa y el suero salino hipertónico mejoran el aclaramiento de la vía aérea aumentando el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1). Su empleo disminuye también el número de reagudizaciones. La fisioterapia respiratoria y el ejercicio físico aeróbico son de gran ayuda para la movilización de las secreciones (6,25). El uso de broncodilatadores está indicado en pacientes con hiperreactividad bronquial y para optimizar el efecto de la fisioterapia. Los macrólidos como la azitromicina tienen efecto inmunomodulador o antiinflamatorio, intentan romper el círculo obstrucción-infección-inflamación, y usándose durante periodos prolongados aumentan la FEV1 y disminuyen el número de exacerbaciones. Los corticoides no se usan de rutina. La terapia con antibióticos a dosis elevadas son un punto importante y extenso del tratamiento, sirven para la prevención, el control de la progresión y la erradicación de las infecciones respiratorias (6,10). Según las necesidades y la situación clínica del paciente se pueden administrar vía oral, intravenosa o inhalada. La oxigenoterapia y la ventilación mecánica se usan ante complicaciones o insuficiencia respiratoria

crónica. Ante un paciente con afectación pulmonar grave se puede plantear el trasplante bipulmonar (21,23).

El estado nutricional óptimo influye de manera positiva en la función pulmonar y en la supervivencia (14). Los pacientes requieren unas necesidades metabólicas superiores, por lo que está indicada una dieta hipercalórica. En ocasiones es necesaria la alimentación nocturna por sonda nasogástrica, gastrostomía o la nutrición parenteral (6,10,16). Se indican suplementos vitamínicos liposolubles y enzimas pancreáticas de reemplazo antes de las comidas. Su finalidad es mejorar la esteatorrea, el control de los síntomas y promover una nutrición, crecimiento y desarrollo adecuado (16,25).

Desde el descubrimiento en 1989 de que la FQ es causada por mutaciones en el gen de la CFTR, se han realizado múltiples trabajos para desarrollar terapias dirigidas a corregir este defecto (2,26–28). Durante la última década se ha pasado de un tratamiento solamente sintomático a una terapia que restaura la función de la proteína defectuosa CFTR (2). Las indicaciones y la eficacia de los moduladores dependen de las características genéticas individuales. Se trata de una medicina personalizada o medicina de precisión (1,2,29).

Existen distintas clases de fármacos moduladores de la proteína CFTR: los potenciadores, los correctores, los agentes promotores de lectura completa, los estabilizadores y los amplificadores (30). Los potenciadores estimulan la actividad del canal, actúan sobre la proteína CFTR, mejorando su función. Los potenciadores actúan sobre las mutaciones de clase III, IV, V y VI. Los fármacos correctores actúan sobre las mutaciones de clase II, aumentan la cantidad de canal CFTR funcional, corrigen el plegamiento, procesamiento o facilitan el transporte de la proteína hasta la membrana plasmática (23,26). Los agentes promotores de lectura completa actúan sobre los ribosomas para que produzcan proteína CFTR funcional a pesar de que se indique la parada prematura.

Ivacaftor (Kalydeco®), el primer modulador eficaz, fue aprobado en 2012. Es un fármaco potenciador que aumenta la apertura del canal de CFTR para intensificar el transporte de cloruro. Está indicado a partir de los cuatro meses en pacientes con alguna mutación de clase III. Estudios en fase III demostraron que la FEV1 se incrementa en un 10% en comparación con placebo, se reducen las exacerbaciones pulmonares en un 55%, el peso de los pacientes aumenta un promedio de 2,7 kg, existe mejoría de la sintomatología y los niveles de cloruro en el test del sudor disminuyen. Estos eventos aparecen a partir de las dos semanas del inicio del tratamiento y se mantienen a lo largo del

tiempo (6,10,26). Ivacaftor se comercializa ya para otras mutaciones y se estudia in vitro para muchas más.

Lumacaftor es un fármaco corrector de la proteína CFTR que se usa desde 2015 en combinación con Ivacaftor (Orkambi®). Está indicado en pacientes homocigotos para la mutación F508del. La combinación tiene más efectos secundarios que el Ivacaftor solo, pero ha demostrado una mejora del FEV1 del 3,5%, de las exacerbaciones pulmonares (reducción del 35%) y del IMC en comparación con placebo (23,26).

Tezacaftor, aprobado en 2018, se usa en combinación con Ivacaftor (Symkevi®). Se emplea en pacientes homocigotos para la mutación F508del y en pacientes heterocigotos para la misma mutación que tienen otra mutación en *trans* con función residual. Tiene similar eficacia pero mejor perfil de seguridad que Lumacaftor (6,26,30).

Recientemente, se han desarrollado nuevos correctores, Elexacaftor (VX-455) y Bamocaftor (VX-659). Se utiliza Elexacaftor en combinación con Ivacaftor y Tezacaftor (Trikafta®) en pacientes mayores de seis años heterocigotos F508del o con otra mutación en *trans* de función mínima. Se aprobó en 2019 en Estados Unidos y en 2020 en Europa. El 92% de pacientes con FQ de los Estados Unidos son candidatos a este tratamiento. Distintos ensayos clínicos han demostrado un aumento del FEV1, disminución de las exacerbaciones pulmonares hasta el 63%, mejoría del IMC y disminución de los niveles de cloruro en la prueba del sudor (26,31).

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

Analizar la evolución clínica y funcional de los pacientes pediátricos con FQ del Hospital Universitari Son Espases (HUSE) tratados con moduladores y potenciadores de la función de la CFTR.

2.2. Objetivos específicos

Describir el tipo de mutación presente y de modulador y potenciador de la función de la CFTR utilizado en los pacientes pediátricos con FQ del Hospital Universitari Son Espases.

Analizar la evolución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) durante el tratamiento.

Observar la cantidad de exacerbaciones respiratorias, la necesidad de ingreso hospitalario y el uso de antibioterapia intravenosa.

Evaluar el estado nutricional de los pacientes mediante el índice de masa corporal (IMC) durante el tratamiento.

Describir otros efectos secundarios que hayan surgido en dichos pacientes.

3. Métodos

Se realiza un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo con recogida de los datos prospectiva de pacientes pediátricos con FQ de la Unidad de Neumología Pediátrica (Servicio de Pediatría) del Hospital Universitari Son Espases, hospital de referencia de las Illes Balears, para analizar su evolución clínica y funcional.

La población objeto de estudio corresponde a pacientes pediátricos de este hospital afectos de FQ tratados con moduladores, potenciadores y correctores de la función de la CFTR. Se han estudiado un total de cinco pacientes que han sido seguidos entre marzo de 2020 y marzo de 2022.

Los datos se obtienen en cuatro visitas de seguimiento, se recopilan y se analizan de forma anónima en una planilla del programa Microsoft Excel. Se recogen los parámetros analíticos antes del inicio del tratamiento, a las 24 semanas tras el inicio del tratamiento, a las 48 semanas y a las 72 semanas.

En la primera visita, antes de iniciar el fármaco, se determina la fecha de nacimiento, el sexo y el genotipo según la información del estudio genético de cada uno de los participantes para determinar el régimen terapéutico. Durante las siguientes visitas se registran las siguientes variables clínicas: peso, talla, número de exacerbaciones, necesidad de ingreso y los días de ingreso, días de antibioterapia intravenosa, función pulmonar y reacciones adversas al tratamiento.

Se describe el tipo de mutación que presentan los pacientes según el estudio genético realizado. Se determinan las mutaciones más frecuentes mediante los kits comerciales. Tras la identificación de la mutación, se clasifica según la clase funcional dependiendo del efecto a nivel de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana. El modulador de la función de la CFTR utilizado como estrategia terapéutica depende del resultado del estudio genético.

Para la valoración de la función pulmonar se determina el porcentaje de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) en cada visita. La espirometría se realiza según las recomendaciones de la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS).

La evolución de la función pulmonar se determina realizando la media del porcentaje de FEV1 de todos los pacientes en cada visita. La variable principal que se quiere observar es el cambio absoluto promedio en el porcentaje de FEV1 desde el inicio hasta la finalización del estudio, a las 72 semanas. También se analizan los resultados de las semanas 24 y 48.

Para determinar el cambio absoluto se establece como valor de referencia (0) el porcentaje de FEV1 registrado en la primera visita y se realiza la siguiente operación en las siguientes visitas para establecer la diferencia: valor de FEV1 en visitas de la semana 24, 48 y 72 respectivamente – valor de FEV1 en la primera visita.

Las exacerbaciones se entienden como incremento de la sintomatología basal y necesidad de tratamiento antibiótico adicional. Para evaluar la cantidad de exacerbaciones respiratorias se realiza el sumatorio del número de estas que han presentado entre las visitas de seguimiento. Se comparan los valores totales de cada visita para determinar la variación respecto al inicio.

Lo mismo para los días de necesidad de ingreso y necesidad de antibioterapia intravenosa.

Para determinar la evolución de la función nutricional de los pacientes se tienen en cuenta las siguientes medidas antropométricas: peso, talla e índice de masa corporal. Se recoge el peso y la talla con la báscula y el estadiómetro SECA mod. 220.

Se calcula el percentil de peso y talla para la edad según los CDC (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades) en chicas de 2 a 20 años para poder comparar los resultados.

El índice de masa corporal se calcula dividiendo el peso de los pacientes en quilogramos por el cuadrado de la talla en metros (IMC = peso [kg]/talla^2 [m]). Se determina el cambio absoluto del IMC de las siguientes mediciones con respecto al inicio.

Al estar analizando adolescentes menores de 20 años la OMS aconseja clasificar el estado nutricional según el z-score IMC para la edad y el sexo. Por ello, todos los datos del IMC registrados se tipifican (puntaje z-score) para el

grupo de edad y sexo según los CDC. Se calcula el cambio absoluto del puntaje z-score.

Se recogen los eventos adversos del tratamiento en cada visita.

El análisis estadístico se realiza con el software SPSS estableciendo un nivel de significación estadística en $p < 0,05$.

4. Resultados

4.1. Tipo de mutación y tratamiento

Se han incluido en el estudio un total de cinco pacientes diagnosticados de Fibrosis Quística tratados con moduladores de la función de la CFTR. Todas ellas son mujeres con una media de edad de 13,75 años al iniciar el estudio (rango de 7 años y 5 meses a 18 años y 2 meses).

Dos pacientes son homocigóticas para la mutación F508del (F508del/F508del), mutaciones de clase II. Las demás son heterocigóticas, presentan en un gen la mutación F508del (mutación de clase II), y en el otro gen: 2789+5G>A (mutación de clase II), L206W (clase V) y 1078delT (clase I) respectivamente (figura 1).

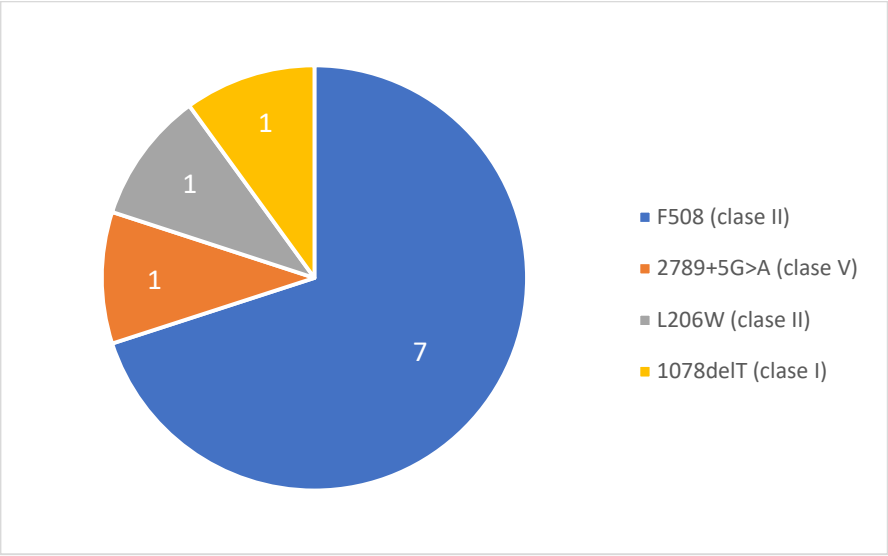

Figura 1. Representación gráfica del tipo de mutaciones del gen CFTR que presentan las pacientes.

Cuatro pacientes son tratadas con Symkevi®, combinación de Ivacaftor y Tezacaftor. Una sola paciente es tratada con Trikafta®, combinación de

Elexacaftor, Ivacaftor y Tezacaftor. La paciente tratada con Trikafta® es la que presenta la mutación heterocigótica F508del/1078delT (tabla 1).

Ninguna paciente fue tratada previamente con Orkambi®, combinación de Lumacaftor e Ivacaftor.

Tabla 1. Características clínicas de las pacientes

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Sexo	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer
Fecha de nacimiento	03/01/2002	26/05/2004	30/05/2006	15/10/2007	03/11/2013
Edad al inicio del tratamiento	18 años y 2 meses	16 años y 1 mes	14 años y 3 meses	12 años y 10 meses	7 años y 5 meses
Mutación 1	F508	F508	F508	F508	F508
Clase mutación 1	Clase II	Clase II	Clase II	Clase II	Clase II
Mutación 2	F508	2789+5G>A	F508	L206W	1078delT
Clase mutación 2	Clase II	Clase V	Clase II	Clase II	Clase I
Estrategia terapéutica	Symkevi®	Symkevi®	Symkevi®	Symkevi®	Trikafta®
Tratamiento previo con Orkambi®	No	No	No	No	No

4.2. Función pulmonar

Los valores basales de FEV1% de las pacientes tratadas con Symkevi®, antes del inicio del tratamiento, oscilan entre el 65% y el 110%, con una media de 87,8% y una desviación estándar de 18,6 puntos (figura 2, tablas 2 y 3).

A las 24 semanas tras haber iniciado el tratamiento se observa una mejoría del porcentaje de la FEV1 en la mitad de las pacientes. El cambio absoluto varía desde 11,9 a -12,3 puntos porcentuales (tabla 3). Existe una reducción global en el FEV1% de 0,85 puntos porcentuales respecto al valor basal.

Tras las 48 semanas se determina una mejoría del FEV1% en dos de cuatro pacientes. Igual que en la semana 24, se ve una reducción global del FEV1% de 0.575 puntos porcentuales respecto a la medición de antes del inicio del tratamiento. Los valores de cambio absoluto se encuentran entre -7 y 6 puntos porcentuales. Si se compara la semana 48 con la 24, la media del porcentaje de FEV1 es ligeramente mayor, 87,2% y 87% respectivamente (tablas 2 y 3).

Finalmente, en la semana 72 los valores de FEV1% oscilan entre el 60% y el 92%. El valor promedio en la semana 72 es de 82,3% con una desviación estándar de 15 puntos (tabla 2).

Al comparar los valores finales con los valores de antes del inicio del tratamiento se observa una disminución en la media del porcentaje de FEV1, del 87,8% al 80,7% respectivamente. El cambio absoluto en puntos porcentuales varía de -20 a 7, con un valor promedio de -5,575 puntos.

La paciente tratada con Trikafta® es la paciente de menor edad, 7 años y 5 meses, con menor porcentaje de FEV1 previo al tratamiento modulador, 24%, en la que se planteaba el trasplante pulmonar. En esta paciente se puede observar un aumento progresivo del porcentaje de FEV1; en la semana 24 es del 39% y en la semana 48, del 42%. Existe un incremento de 18 puntos porcentuales en el valor de FEV1 al comparar el valor basal y el valor de la semana 48. No se han obtenido aún los datos de la semana 72, cumple las 72 semanas de tratamiento en septiembre de 2022.

Tabla 2. Evolución del porcentaje de FEV1

	Paciente 1	**Paciente 2**	**Paciente 3**	**Paciente 4**	**Paciente 5**	**Media ****	**Desviación estándar ****
Antes del tratamiento	0,65	0,85	0,913	1,1	0,24	0,878	0,186
A las 24 semanas	0,769*	0,88	0,79	1,04	0,39	0,87	0,123
A las 48 semanas	0,62	0,91	0,93	1,03	0,42	0,872	0,176
A las 72 semanas	0,6	0,92	0,87	0,9		0,823	0,15

* Se registran los datos en la semana 27.

**Valor de la media y desviación estándar solamente de las pacientes tratadas con Symkevi®.

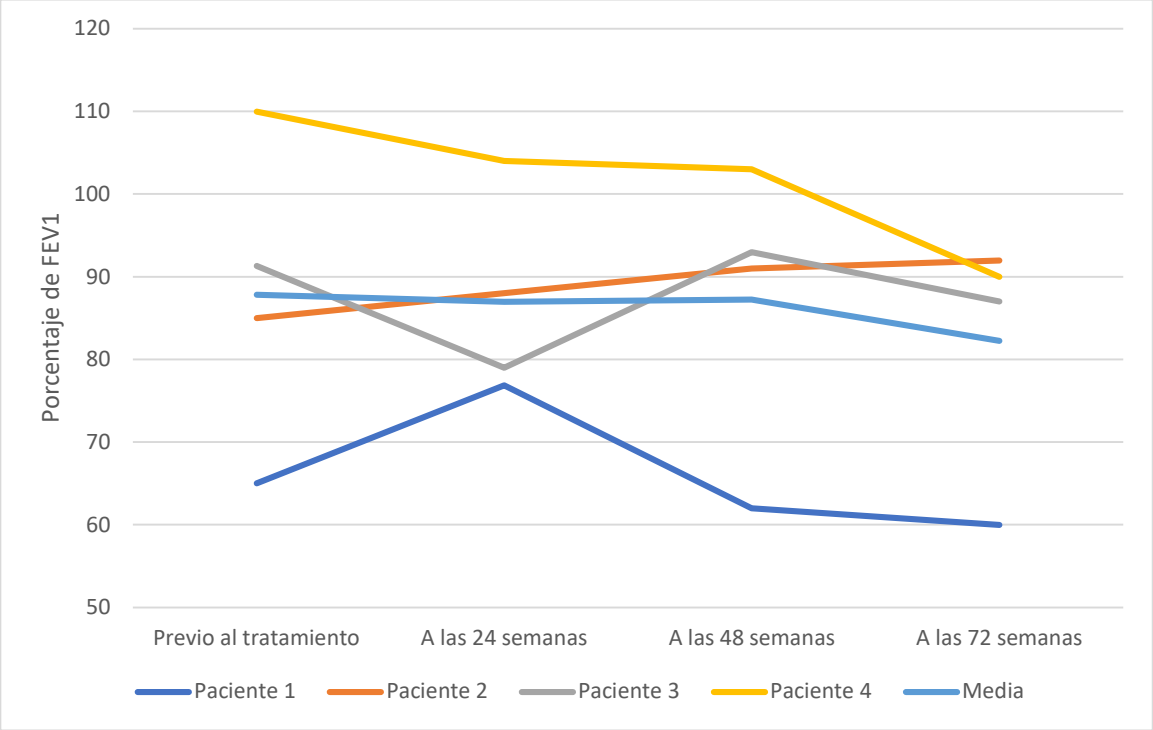

Figura 2. Representación gráfica de la evolución de la función pulmonar de las pacientes tratadas con Symkevi® según el porcentaje de FEV1.

Tabla 3. Cambio absoluto desde el inicio en el porcentaje de FEV1 (unidades: puntos porcentuales) de las pacientes tratadas con Symkevi®.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Media	Desviación estándar
Antes del tratamiento	0	0	0	0		
A las 24 semanas	11,9 *	3	-12,3	-6	-0,85	10,567
A las 48 semanas	-3	6	1,7	-7	-0,575	5,644
A las 72 semanas	-5	7	-4,3	-20	-5,575	11,078

* Se registran los datos a la semana 27 del inicio del tratamiento.

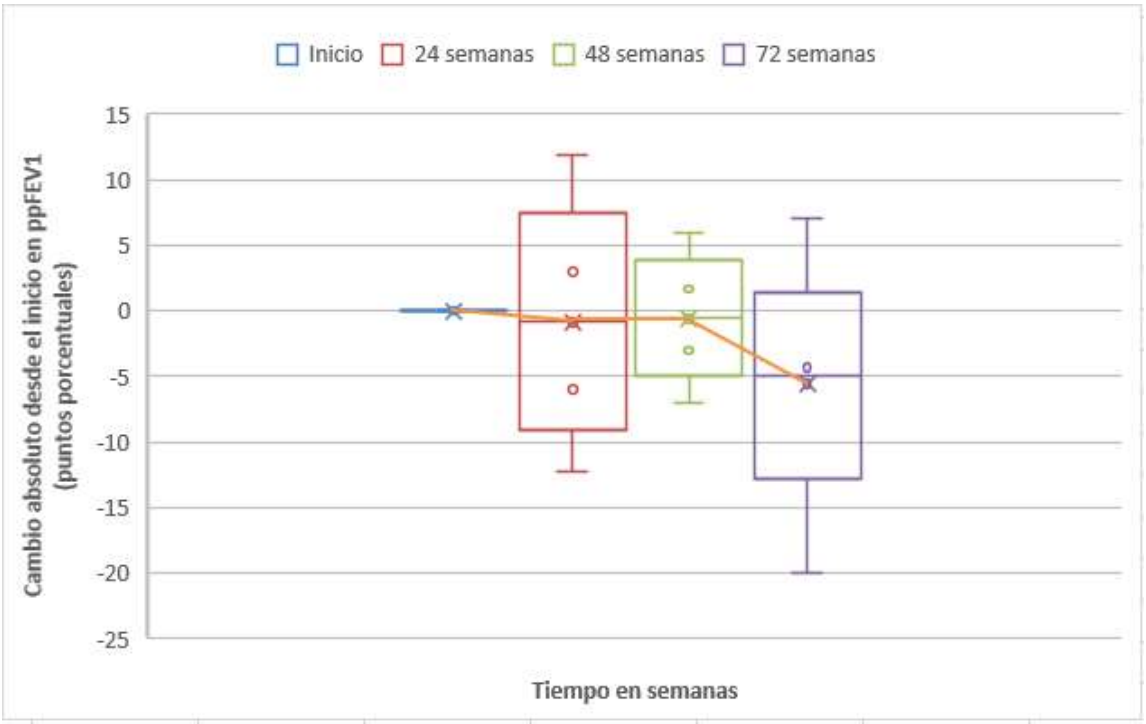

Figura 3. Representación gráfica del cambio absoluto en el porcentaje de FEV1 de las pacientes tratadas con Symkevi®.

4.3. Exacerbaciones, ingreso y antibioterapia

En cuanto al número de exacerbaciones respiratorias de las pacientes tratadas con Symkevi®, antes de iniciarlo solamente una paciente había presentado un total de 5. Tras el inicio, a las 24 semanas, se observa una clara disminución de la cantidad de exacerbaciones, sumando una en total. A las 48 semanas, igual que en la semana 24, solamente ha habido una sola exacerbación respiratoria. Finalmente, se observa una clara mejoría, en la semana 72 ningún paciente ha presentado exacerbaciones (tabla y figura 4).

Ninguna paciente tratada con Symkevi® ha precisado ingreso hospitalario ni antibioterapia intravenosa a lo largo del estudio (tabla y figura 4).

La paciente número 5, tratada actualmente con Trikafta®, antes del inicio de dicho tratamiento había presentado 6 exacerbaciones respiratorias y necesitó 28 días de ingreso y antibioterapia intravenosa. A las 24 semanas, el número de exacerbaciones se ha reducido a 0 y ha precisado 14 días de ingreso y antibioterapia. Finalmente, a las 48 semanas tras haber iniciado Trikafta®, las

exacerbaciones han disminuido a un total de una y no ha precisado ingreso ni antibioterapia endovenosa este tiempo (tabla y figura 5).

Tabla 4. Cantidad de exacerbaciones respiratorias, días de ingreso hospitalario y días de antibioterapia endovenosa de las pacientes tratadas con Symkevi®.

		Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Total
Antes del tratamiento	N.º exacerbaciones	5	0	0	0	5
	Días de ingreso	0	0	0	0	0
	Días de antibioterapia e.v.	0	0	0	0	0
A las 24 semanas	N.º exacerbaciones	0	0	1	0	1
	Días de ingreso	0	0	0	0	0
	Días de antibioterapia e.v.	0	0	0	0	0
A las 48 semanas	N.º exacerbaciones	1	0	0	0	1
	Días de ingreso	0	0	0	0	0
	Días de antibioterapia e.v.	0	0	0	0	0
A las 72 semanas	N.º exacerbaciones	0	0	0	0	0
	Días de ingreso	0	0	0	0	0
	Días de antibioterapia e.v.	0	0	0	0	0

Tabla 5. Cantidad de exacerbaciones respiratorias, días de ingreso y de antibioterapia endovenosa de la paciente tratada con Trikafta®.

Antes del tratamiento	N.º exacerbaciones	6
	Días de ingreso	28
	Días de antibioterapia e.v.	28
A las 24 semanas	N.º exacerbaciones	0
	Días de ingreso	14
	Días de antibioterapia e.v.	14
A las 48 semanas	N.º exacerbaciones	1
	Días de ingreso	0
	Días de antibioterapia e.v.	0

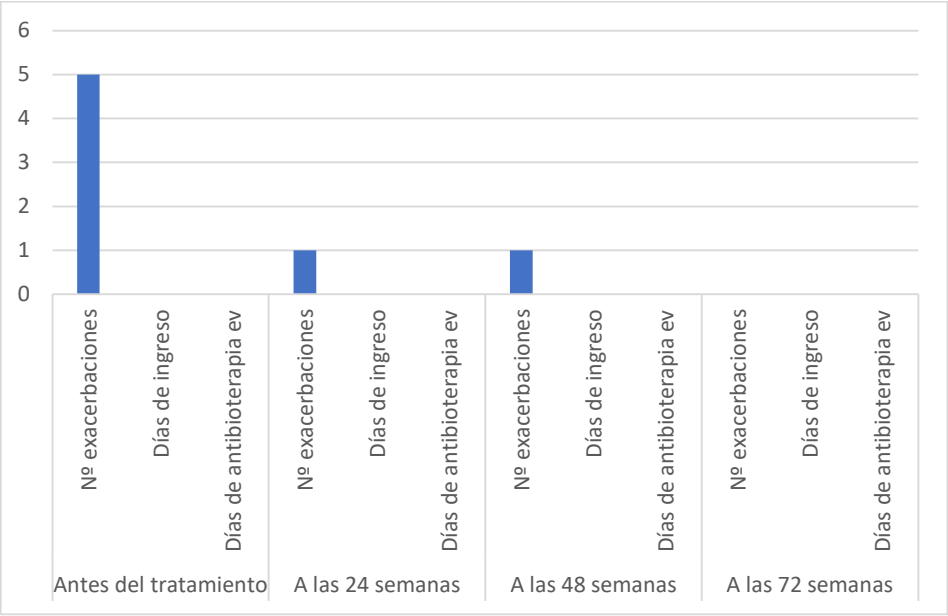

Figura 4. Representación gráfica del número total de exacerbaciones respiratorias, días de ingreso y necesidad antibioterapia endovenosa de las pacientes tratadas con Symkevi®.

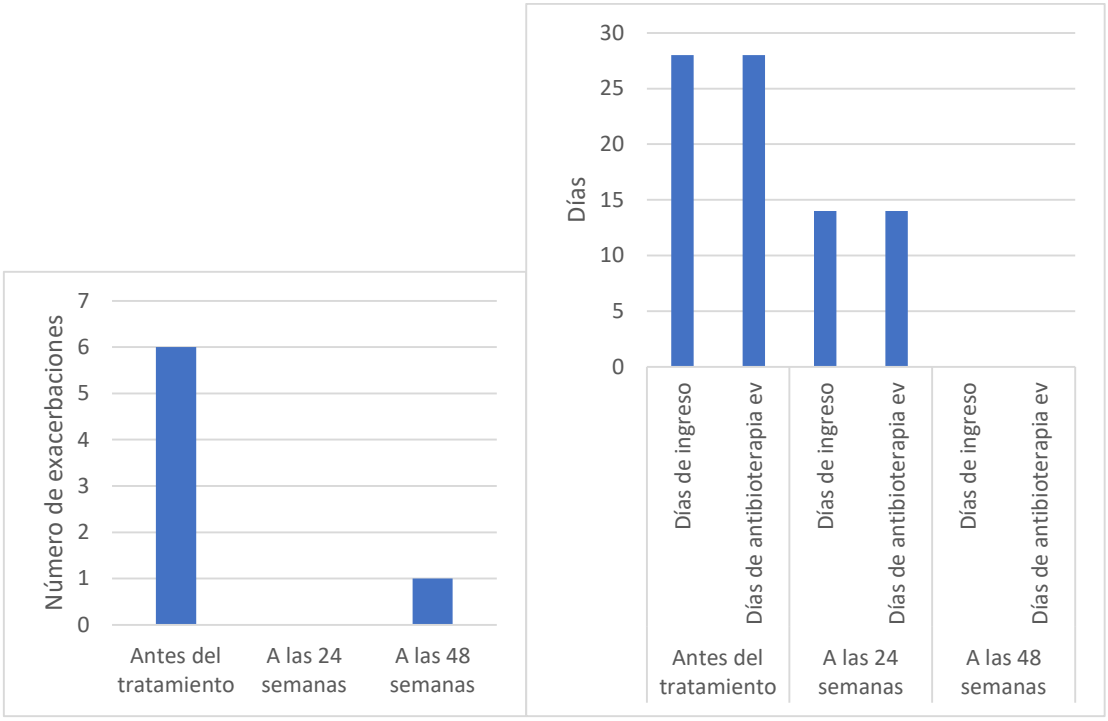

Figura 5. Representación gráfica de la evolución del número de exacerbaciones respiratorias y de los días de ingreso y necesidad de antibioterapia endovenosa de la paciente tratada con Trikafta®.

4.4. Estado nutricional

El percentil del peso de las pacientes tratadas con Symkevi® para la edad según los CDC varía de 43,6 a 82,1 puntos antes de iniciar el tratamiento con un valor promedio de 61,63 puntos y una desviación estándar de 17,08 (tablas 6 y 7, figura 6).

Con respecto al inicio, en la semana 24, se puede observar un aumento de peso en todas las pacientes y en tres de ellas, un aumento de percentil. La media global del percentil aumenta 4,87 puntos porcentuales.

En la semana 48 tras el inicio de Symkevi®, tres pacientes han aumentado de peso, pero solamente dos lo han aumentado en relación con la semana 24. El percentil se ha incrementado en la mitad de los pacientes si se compara con el de la primera determinación y ha disminuido en todas las pacientes comparándose con la semana 48; percentil promedio en semana 24 de 66,5 puntos y en semana 48 de 59,175 puntos (tablas 6 y 7, figura 6).

Al finalizar el estudio, en la semana 72, una paciente tratada con Symkevi® tiene un percentil superior con respecto al inicio. El valor global del percentil ha disminuido 4.38 puntos porcentuales con respecto al inicio (tabla 7).

El peso de la paciente tratada con Trikafta® era de 18,8 kg antes de iniciar el fármaco, presentaba un percentil según el CDC ajustado por sexo y edad de 4,7. El peso en las semanas 24 y 48 no ha variado, es de 18 kg. El percentil ha disminuido, es de 0,8 en la semana 24 y de 0,3 en la semana 48 (tabla 6, figura 7).

Tabla 6. Valores del peso en kilogramos y percentil según el CDC de las pacientes estudiadas.

	Paciente 1		**Paciente 2**		**Paciente 3**		**Paciente 4**		**Paciente 5**	
	Peso	Percentil	Peso	Percentil	Peso	Percentil	Peso	Percentil	Peso	Percentil
Antes del tratamiento	54,9	43,6	54,5	52,4	55	68,4	54,9	82,1	18,8	4,7
A las 24 semanas	57	50,8	59	67,4	56	68,1	56	79,7	18	0,8
A las 48 semanas	56	44	59,1	65,9	52	48	57,8	78,8	18	0,3
A las 72 semanas	52,6	26,8	61	70,5	55	57,5	57	74,2		

Tabla 7. Evolución del percentil del peso en pacientes con Symkevi®						
	Paciente 1	**Paciente 2**	**Paciente 3**	**Paciente 4**	**Media**	**Desviación estándar**
Antes del tratamiento	43,6	52,4	68,4	82,1	61,63	17,08
A las 24 semanas	50,8	67,4	68,1	79,7	66,5	11,89
A las 48 semanas	44	65,9	48	78,8	59,175	16,182
A las 72 semanas	26,8	70,5	57,5	74,2	57,25	21,526

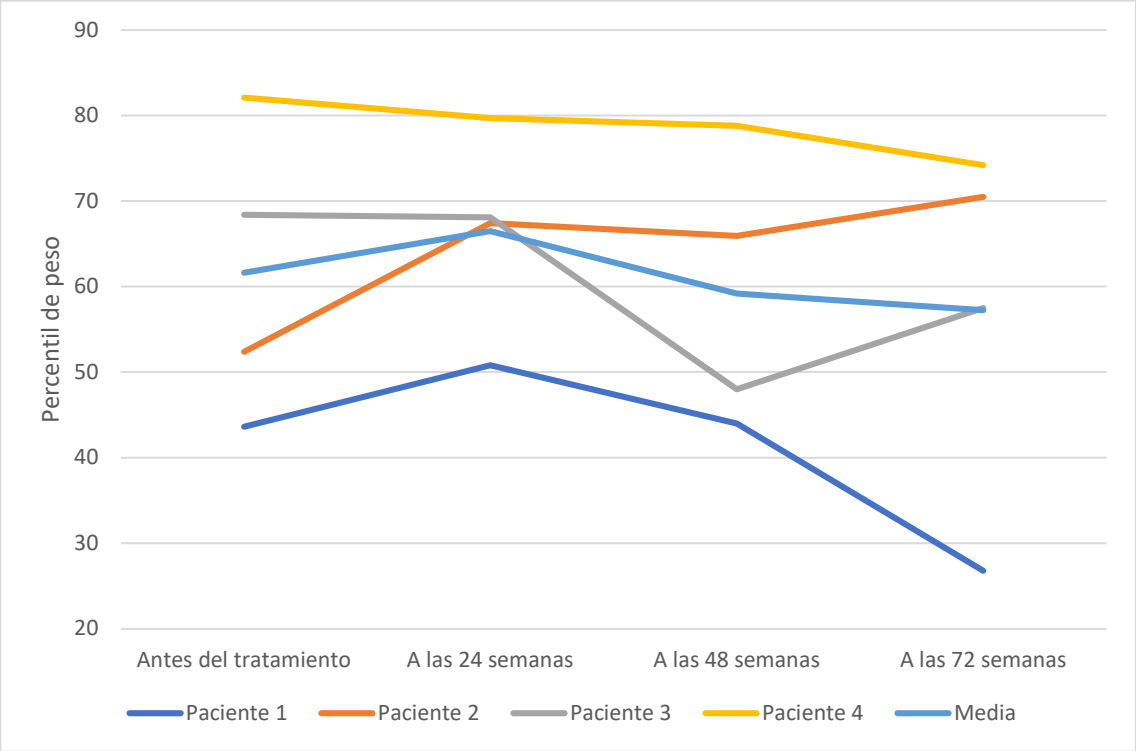

Figura 6. Representación gráfica de la evolución del percentil del peso para la edad según los CDC en chicas (de 2 a 20 años) tratadas con Symkevi®.

Figura 7. Representación gráfica de la evolución del percentil del peso de la paciente tratada con Trikafta®.

La talla de las pacientes va variando a lo largo de todo el estudio. Los valores del percentil de la talla según CDC de las pacientes candidatas a tratamiento con Symkevi® antes de tratarse varían desde 19,2 a 80,8. El valor medio del percentil es de 46,58 puntos (tablas 8 y 9).

A las 24 semanas, solamente un percentil es superior al valor inicial, la media global del percentil se ha reducido en 0,93 puntos porcentuales. Eso mismo puede observarse en la semana 48, el valor porcentual de la talla ha decrecido en tres pacientes con respecto al inicio.

Finalmente, en la semana 72 tras haber iniciado el tratamiento, en dos de las cuatro pacientes se contempla un aumento del percentil comparándose con el inicio. El valor medio global ha incrementado 0,695 puntos porcentuales (tabla 9, figura 8).

La talla de la paciente candidata a Trikafta® ha aumentado de 111 cm antes de iniciarse el fármaco, a 113,5 cm a las 24 semanas y 114,5 cm a las 48. Sin embargo, el percentil inicial según el CDC era de 0,8 y ha ido disminuyendo a p0,7 a las 24 y a p0,4 a las 48 semanas (tabla 8, figura 9).

Tabla 8. Valores de la talla en cm y percentil según el CDC de las pacientes estudiadas.

	Paciente 1		Paciente 2		Paciente 3		Paciente 4		Paciente 5	
	Talla	Percentil	Talla	Percentil	Talla	Percentil	Talla	Percentil	Talla	Percentil
Antes del tratamiento	158	21,5	165	64,8	166,5	80,8	150	19,2	111	0,8
A las 24 semanas	157	16,9	165	63,7	168	84,4	152	17,6	113,5	0,7
A las 48 semanas	156	13,1	166,5	71,2	167	77,6	153	14,2	114,5	0,4
A las 72 semanas	157	16,6	166	67,7	167	76,7	157	28,1		

Tabla 9. Evolución del percentil de la talla en pacientes con Symkevi®

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Media	Desviación estándar
Antes del tratamiento	21,5	64,8	80,8	19,2	46,58	30,993
A las 24 semanas	16,9	63,7	84,4	17,6	45,65	33,866
A las 48 semanas	13,1	71,2	77,6	14,2	44,025	35,174
A las 72 semanas	16,6	67,7	76,7	28,1	47,275	29,392

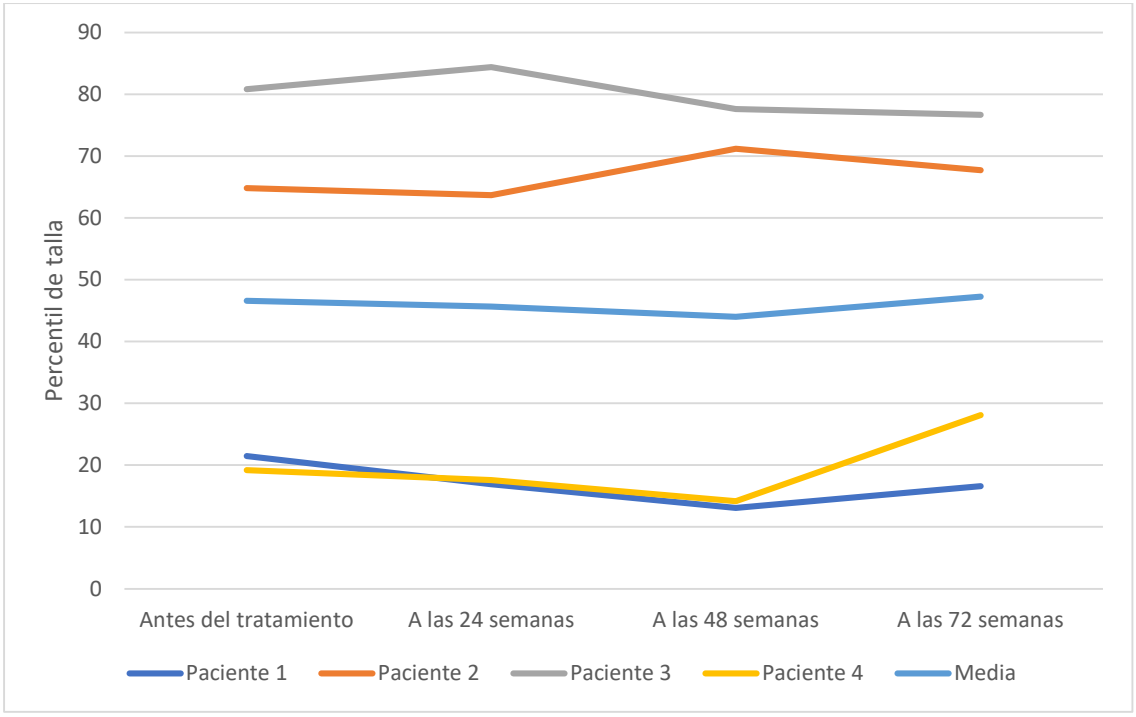

Figura 8. Representación gráfica de la evolución del percentil de la talla para la edad según los CDC en chicas (de 2 a 20 años) tratadas con Symkevi®.

Figura 9. Representación gráfica de la evolución del percentil de la talla de la paciente tratada con Trikafta®.

El valor promedio del índice de masa corporal (IMC) de las pacientes que serán tratadas con Symkevi® es de 21,56 kg/m^2 con una desviación estándar de 2,128 puntos.

A las 24 semanas se puede ver un aumento del valor promedio. Sin embargo, en las semanas 48 y 72 disminuye progresivamente.

El valor final del IMC de tres pacientes en tratamiento con Symkevi® se ha reducido con respecto a la primera visita, antes de la introducción del fármaco. Si se compara el valor global de la semana 72 con respecto al inicio, este es ligeramente superior, 0,018 puntos de cambio absoluto (tablas y figuras 10 y 11).

El IMC de la paciente tratada con Trikafta® ha disminuido a lo largo del estudio. En la primera visita fue de 15,26kg/m^2, en la semana 24 de 13,97 kg/m^2 y en la última determinación, en la semana 48 de 13,73 kg/m^2 (tabla 10, figura 12). El IMC se reduce en 1,53 kg/m^2 respecto al inicio.

Tabla 10. Evolución del IMC

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Media *	Desviación estándar *
Antes del tratamiento	21,99	20,02	19,84	24,4	15,26	21,56	2,128
A las 24 semanas	23,12	21,67	19,84	24,24	13,97	22,22	1,902
A las 48 semanas	23,01	21,32	18,65	24,69	13,73	21,92	2,576
A las 72 semanas	21,34	22,14	19,72	23,12		21,58	1,438

*Media y desviación estándar sin tener en cuenta a la paciente 5, tratada con Trikafta®.

Tabla 11. Cambio absoluto del IMC en pacientes con Symkevi®

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Media	Desviación estándar
Antes del tratamiento	0	0	0	0		
A las 24 semanas	1,13	1,65	0	-0,16	0,655	0,877
A las 48 semanas	1,02	1,3	-1,19	0,29	0,355	1,114
A las 72 semanas	-0,65	2,12	-0,12	-1,28	0,018	1,479

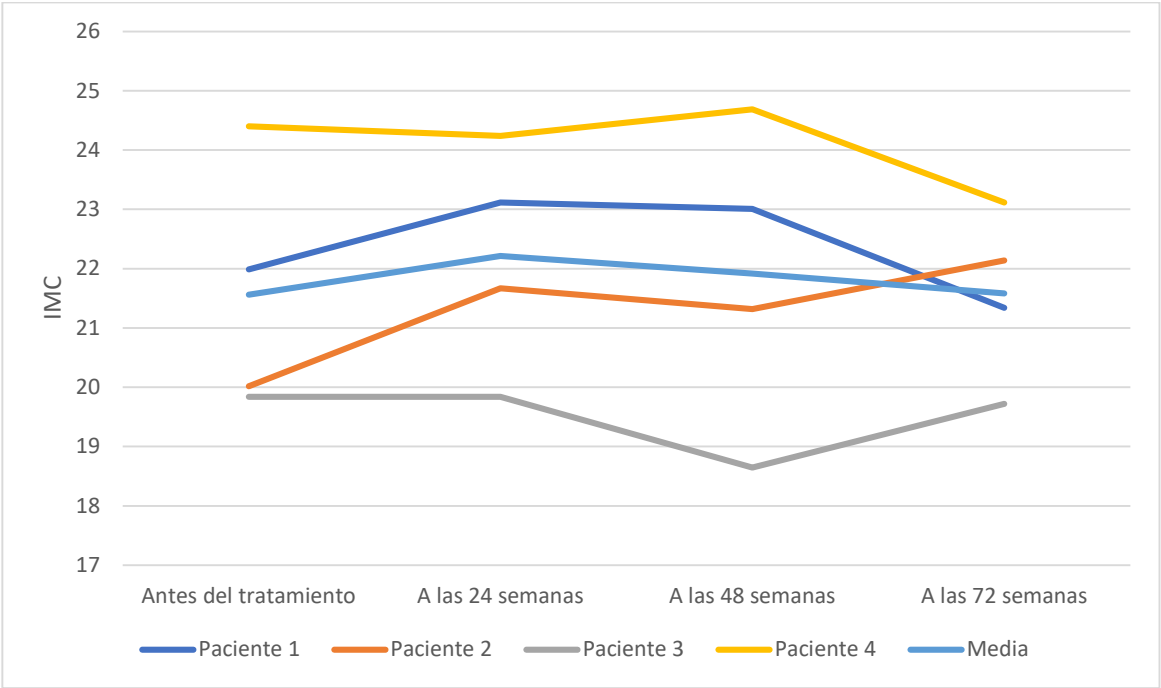

Figura 10. Representación gráfica de la evolución del IMC para la edad según los CDC en chicas (de 2 a 20 años) tratadas con Symkevi®.

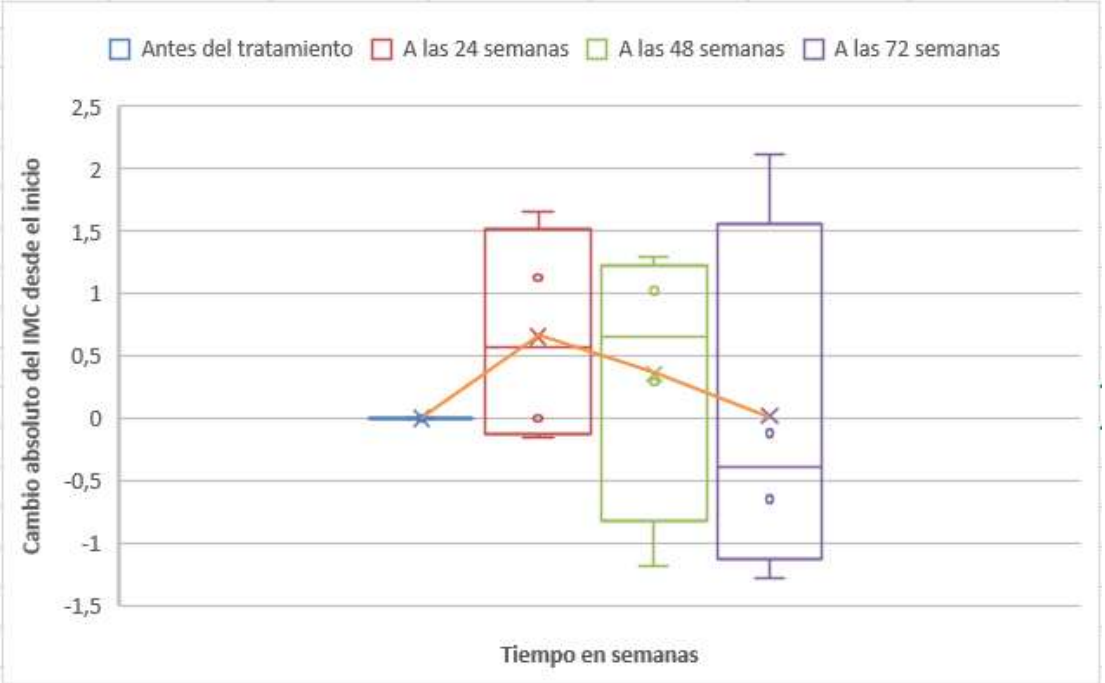

Figura 11. Representación gráfica del cambio absoluto del IMC desde antes del inicio de Symkevi®.

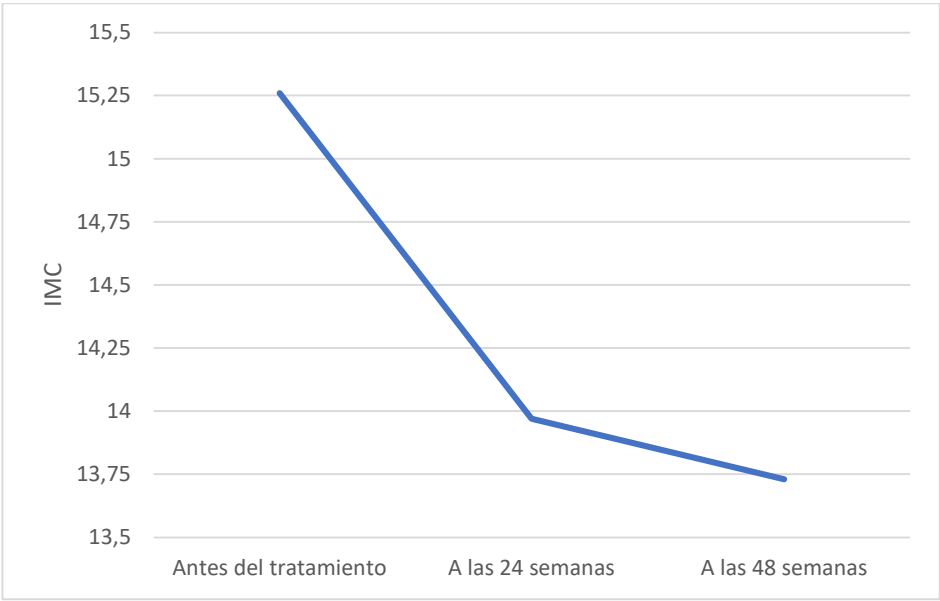

Figura 12. Representación gráfica de la evolución del IMC de la paciente tratada con Trikafta®.

El estado nutricional de las pacientes en tratamiento con Symkevi®, evaluado con el z-score IMC, antes de iniciar el fármaco tiene un valor promedio de 0,4 puntos, con una desviación estándar de 0,691 puntos. Igual que al analizar el valor del IMC, en las 24 semanas tras haber iniciado Symkevi® el número promedio aumenta y en las posteriores determinaciones disminuye. Sin embargo, aquí, el valor del z-score IMC la semana 72 es menor que el inicial. Existe una reducción de 0,138 puntos en comparación con los valores basales (tablas 12 y 13, figuras 13 y 14).

Los valores del puntaje z-score IMC de la paciente con Trikafta® son -0,19 puntos antes de iniciar el fármaco, -1,23 a las 24 semanas y -1,51 a las 48 semanas (tabla 12, figura 15).

Tabla 12. Evolución del puntaje z-score IMC

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Media *	Desviación estándar *
Antes del tratamiento	0,21	-0,15	0,13	1,41	-0,19	0,4	0,691
A las 24 semanas	0,47	0,31	0,05	1,31	-1,23	0,54	0,545
A las 48 semanas	0,41	0,15	-0,51	1,3	-1,51	0,34	0,749
A las 72 semanas	-0,09	0,33	-0,16	0,97		0,26	0,519

*Media y desviación estándar sin tener en cuenta al paciente 5.

Tabla 13. Cambio absoluto del puntaje z-score IMC de las pacientes con Symkevi®

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Media	Desviación estándar
Antes del tratamiento	0	0	0	0		
A las 24 semanas	0,26	0,46	-0,08	-0,1	0,135	0,272
A las 48 semanas	0,2	0,3	-0,64	-0,11	-0,063	0,423
A las 72 semanas	-0,3	0,48	-0,29	-0,44	-0,138	0,417

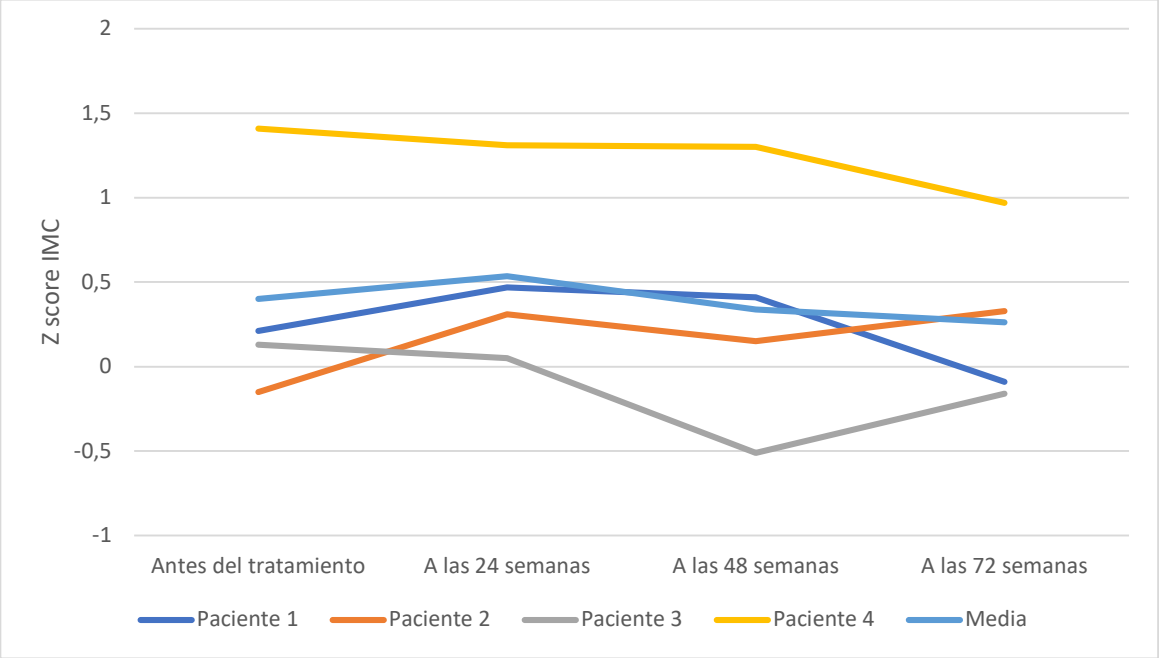

Figura 13. Representación gráfica de la evolución del puntaje z-score IMC para la edad según los CDC en chicas (de 2 a 20 años) tratadas con Symkevi®.

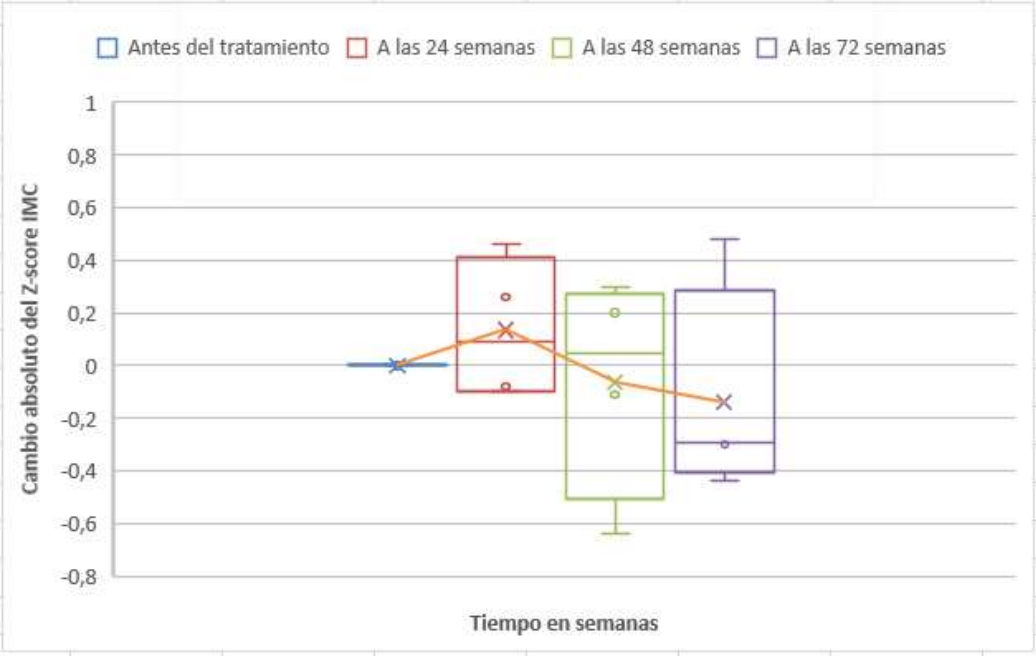

Figura 14. Representación gráfica del cambio absoluto del puntaje z-score IMC para la edad según los CDC en chicas (de 2 a 20 años) tratadas con Symkevi®.

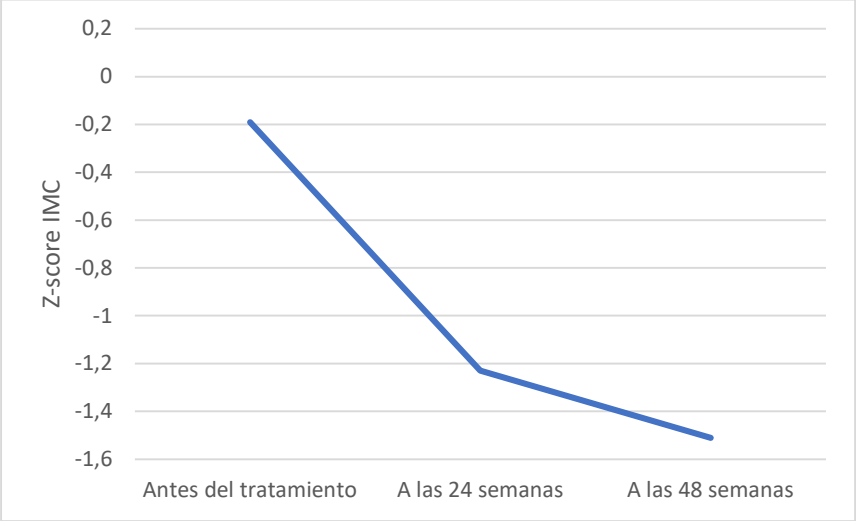

Figura 15. Representación gráfica de la evolución del puntaje z-score IMC de la paciente tratada con Trikafta®.

4.5. Eventos adversos

No se han descrito eventos adversos relacionados con el tratamiento durante el estudio (tabla 14).

Tabla 14. Cantidad de eventos adversos

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Total
A las 24 semanas	0	0	0	0	0	0
A las 48 semanas	0	0	0	0	0	0
A las 72 semanas	0	0	0	0		0

5. Discusión

La FQ es una patología multisistémica con gran repercusión clínica y funcional. En este estudio se han evaluado el compromiso pulmonar y el estado nutricional de los pacientes pediátricos con dicha enfermedad del Hospital Universitari Son Espases tratados con moduladores de la función de la CFTR.

Aunque el Informe anual de 2018 del Registro Español de Fibrosis Quística describe que el 52,69% de pacientes afectos son varones (5), en nuestro estudio todas las pacientes estudiadas son mujeres.

Symkevi® es el tratamiento de elección para la paciente homocigótica para F508del y para las heterocigóticas con función residual del otro gen. La paciente heterocigótica para F508del con otra mutación de clase I, mutación con función mínima, es tratada con Trikafta®.

Una limitación del análisis es el pequeño tamaño muestral, para poder establecer o descartar diferencias significativas sería necesario aumentar el número de pacientes estudiados.

Los datos obtenidos indican que no existen diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) al comparar la función pulmonar mediante el porcentaje de FEV1 de las pacientes antes de tratarse y a las 24, 48 y 72 semanas tras haber introducido el fármaco. El valor del porcentaje de FEV1 a la semana 72 en los pacientes pediátricos analizados en este estudio tratados con Symkevi® es globalmente inferior al del principio. Solamente una de cuatro pacientes ha mejorado la función pulmonar. Con estos resultados no se puede concluir que el tratamiento con Symkevi® es superior a no tratar.

EVOLVE (32) es un ensayo clínico en fase III de grupos paralelos que compara pacientes homocigotos para la mutación F508del tratados con Symkevi® versus placebo. Refleja una mejoría estadísticamente significativa ($p<0,001$) en el cambio absoluto de FEV1% desde el inicio hasta la semana 24 de 3,4 puntos porcentuales de los tratados frente a -0,6 puntos al placebo. En nuestro caso hemos valorado hasta la semana 72. A las 24 semanas el FEV1% de las pacientes evaluadas se reduce 0,85 puntos.

EXPAND (33) es otro ensayo multicéntrico cruzado controlado por placebo que describe el efecto de Symkevi® en pacientes heterocigotos para la mutación F508del y otra mutación con función residual. El porcentaje de FEV1 en la población estudiada con Symkevi® mejora un 6,8% frente al placebo a las 4 y 8 semanas.

Aunque en nuestro estudio las pacientes son mayores de 12 años, S. Walker et al., analizan a pacientes de 6 a 11 años tras 24 semanas de tratamiento con Symkevi® (34) determinando que el porcentaje de cambio absoluto de FEV1 aumenta 0,9 puntos porcentuales.

La eficacia de Trikafta® se ha evaluado en otros ensayos como el de P.G. Middleton et al., ensayo clínico en fase 3, aleatorizado y controlado por placebo, de 403 pacientes con FQ de 12 años o más, una mutación F508del y otra de clase I o II (35). Describen un cambio absoluto de 13,8 puntos porcentuales en

el porcentaje de FEV1 en la semana 4 en los pacientes con tratamiento frente al placebo y de 14,3 puntos en la semana 24.

La paciente tratada con Trikafta® de Son Espases que estaba fuera de ficha técnica por edad en el momento que se inició el tratamiento y por ello tuvo que solicitarse un uso compasivo, presenta un aumento del porcentaje de FEV1 de 15 puntos porcentuales en la semana 24 (similar al estudio comentado previamente) y de 18 puntos en la semana 48. En España en estos momentos se permite el uso de Trikafta® en pacientes mayores de 12 años, en otros países está autorizado a partir de los 6 años (36).

Otro ensayo de H.G. Heijerman et al., aleatorizado, doble ciego, controlado de 4 semanas de duración compara la diferencia de Symkevi® y Trikafta® estudiando a 107 pacientes de 12 años o más homocigotos para la mutación F508del (37). Se evidencia una mejoría estadísticamente significativa en el porcentaje de FEV1 en la semana 4 de 10 puntos porcentuales durante en tratamiento con Trikafta® en comparación con Symkevi®.

El número de exacerbaciones se ha reducido considerablemente, de cinco a cero en las pacientes tratadas con Symkevi® a las 72 semanas y de seis a una a las 48 semanas en la tratada con Trikafta®. Al ser nuestra muestra muy pequeña, el número de exacerbaciones depende del estado clínico de los pacientes incluidos. Debemos señalar que ello es debido a la evolución de dos pacientes con exacerbaciones frecuentes antes del inicio del tratamiento, los que no las tenían con el inicio del tratamiento se han mantenido estables.

Según EVOLVE, el número de exacerbaciones pulmonares se reduce un 35% en los pacientes tratados. EXPAND (38) también demuestra una reducción del 10% en el riesgo de exacerbaciones respiratorias. El porcentaje de exacerbaciones en la semana 24 en el ensayo de P.G. Middleton et al. se ha reducido un 37% respecto al inicio.

Consecuentemente, EVOLVE determina que el número de días de hospitalización y necesidad de antibioterapia intravenosa es menor (0,29 frente a 0,54 eventos por año).

Igual que en los pacientes de nuestro estudio, EVOLVE indica que no existe evidencia significativa ($p>0,05$) en el cambio del IMC ni en el puntaje z-score IMC en la semana 24. De la misma manera, en el ensayo clínico EXPAND no se refleja mejoría significativa en el IMC durante el periodo de 8 semanas. S. Walker et al. describen un incremento del IMC de 0,23kg/m^2.

P.G. Middleton et al. detallan una mejora del IMC de 1,04kg/m^2 durante las 24 semanas. El IMC de nuestra paciente tratada con Trikafta® se ha reducido en 1,29kg/m^2 a las 24 semanas y en 1,53kg/m^2 a las 48 semanas con respecto al valor basal.

Al analizar los valores de la talla se observa que su medición ha sido inexacta y poco precisa. Al ser pacientes pediátricos que están en edad de crecimiento no es posible que la talla de las pacientes uno y tres disminuya a lo largo de las semanas. Por ello, debería establecerse un protocolo para valorar de manera más exacta el peso y la talla de estos pacientes.

No se han descrito eventos adversos durante nuestro estudio. Sin embargo, en EVOLVE y en EXPAND se exponen como eventos adversos frecuentes: cefalea, nasofaringitis, náuseas y congestión.

Aunque la terapia génica y nuevos avances en la ciencia han permitido que los fármacos moduladores de la función de la proteína defectuosa sean el tratamiento más indicado para los pacientes con FQ, es fundamental seguir investigando para plantear la estrategia terapéutica óptima en cada paciente según sus características, una medicina personalizada.

6. Conclusiones

Se han evaluado cinco pacientes mujeres de 7 a 18 años afectas de FQ del Hospital Universitari Son Espases en tratamiento con moduladores de la función de la CFTR. Cuatro son tratadas con Symkevi® y una con Trikafta®.

El cambio absoluto en puntos porcentuales de la FEV1 de las pacientes tratadas con Symkevi® a las 72 semanas es de -5,575 puntos sin demostrar evidencia estadísticamente significativa. En la paciente tratada Trikafta® se evidencia un aumento de la FEV1 de 15 puntos porcentuales en la semana 24, incremento similar a otros trabajos, y de 18 en la semana 48.

El número de exacerbaciones respiratorias, días de ingreso y uso de antibioterapia intravenosa ha disminuido considerablemente en ambos grupos de tratamiento.

El valor medio del percentil de peso a las 72 semanas ha disminuido 4,38 puntos porcentuales con respecto al inicio en el grupo de pacientes tratadas con Symkevi®. En cambio, el percentil de talla se ha incrementado 0,695 puntos porcentuales y el IMC en 0,018kg/m^2. El puntaje z-score IMC ha disminuido

0,138 puntos. Aun así, no se puede demostrar evidencia estadísticamente significativa en la mejoría del estado nutricional.

El percentil de peso a las 48 semanas de la paciente en tratamiento con Trikafta® ha menguado 4,4 puntos porcentuales y el de la talla 0,4 puntos. El IMC se reduce en 1,53kg/m^2 y el puntaje z-score IMC en -1,32 puntos respecto al inicio.

No se describen eventos adversos relacionados con el tratamiento.

Se confirma la necesidad de seguir estudiando a las pacientes para poder obtener más respuestas sobre el comportamiento de la enfermedad, aumentar el tamaño muestral y seguir avanzando en la ciencia para determinar la mejor estrategia terapéutica para cada paciente con FQ.

7. Referencias bibliográficas

1. Navarro S. Recopilación histórica de la fibrosis quística. Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2016 [citado 9 de enero de 2022];39(1):36-42. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-recopilacion-historica-fibrosis-quistica-S0210570515001156
2. Scotet V, L'hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. Genes (Basel) [Internet]. 2020 [citado 9 de enero de 2022];11(6):589. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32466381/
3. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal para la fibrosis quística. An Pediatría [Internet]. 2009 [citado 9 de enero de 2022];71(6):481-2. Disponible en: https://www.analesdepediatria.org/es-cribado-neonatal-fibrosis-quistica-articulo-S1695403309005992
4. Morales P, Sánchez E. Identificación, estructura y expresión del gen CFTR. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo M., editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1.ª ed. España: Justim; 2012. p. 29-39.
5. Spanish Cystic Fibrosis Society. Spanish Cystic Fibrosis Registry: Report 2018. 2021 jul.
6. Noël S, Sermet-Gaudelus I. Mucoviscidosis: fisiopatología, genética, aspectos clínicos y terapéuticos. Emc Pediatr [Internet]. 2020 [citado 9 de enero de 2022];55(1):1-23. Disponible en: /pmc/articles/PMC7147672/
7. Bousoño C, Pérez J. Fibrosis quística: del ayer al hoy. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo M., editores.

Tratado de Fibrosis Quística. 1.ª ed. España: Justim; 2012. p. 17-27.

8. Cuppens H. Mutaciones en la Fibrosis Quística. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo M., editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1.ª ed. España: Justim; 2012. p. 49-61.

9. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2015 [citado 9 de enero de 2022];1:15010. Disponible en: /pmc/articles/PMC7041544/

10. Naehrig S, Chao CM, Naehrlich L. Cystic Fibrosis. Dtsch Arztebl Int [Internet]. 2017 [citado 9 de enero de 2022];114(33-34):564-73. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28855057/

11. Moskowitz SM, Chmiel JF, Sternen DL, Cheng E, Gibson RL, Marshall SG, et al. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. Genet Med [Internet]. 2008;10(12):851-68. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/GIM.0b013e31818e55a2

12. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. Nat Rev Genet [Internet]. 2015 [citado 16 de enero de 2022];16(1):45-56. Disponible en: /pmc/articles/PMC4364438/

13. Salcedo A, Navarro M. Patología respiratoria. Manifestaciones clínicas. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo M., editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1.ª ed. España: Justim; 2012. p. 149-58.

14. Acuña MD, Martínez MJ. Enfermedad intestinal: fisiopatología, clínica y tratamiento. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo M., editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1.ª ed. España: Justim; 2012. p. 319-23.

15. Sojo A, Bousoño C. La fibrosis quística en la actualidad (I): Aspectos digestivos*. Acta Pediatr Esp. 2010;68(11):555-60.

16. Sabharwal S. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. Gastroenterol Hepatol. 2016;12(1):43-7.

17. Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. J Cyst Fibros [Internet]. 2013 [citado 23 de enero de 2022];12(4):318-31. Disponible en: http://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569199313000362/fulltext

18. Scurati-Manzoni E, Fossali EF, Agostoni C, Riva E, Simonetti GD, Zanolari-Calderari M, et al. Electrolyte abnormalities in cystic fibrosis: systematic review of the literature. Pediatr Nephrol [Internet]. 2014 [citado 23 de enero de 2022];29(6):1015-23. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-013-2712-4

19. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic

Fibrosis Foundation. J Pediatr [Internet]. 2017 [citado 22 de enero de 2022];181:S4-S15.e1. Disponible en: www.jpeds.com

20. Vázquez C, Baranda F. Diagnóstico. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo M., editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1.ª ed. España: Justim; 2012. p. 109-22.

21. Barrio Gómez De Agüero MI, García Hernández G, Gartner S, De La Cruz ÓA, Barroso NC, Montaner AE, et al. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. An Pediatr. 2009;71(3):250-64.

22. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo M., editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1.ª ed. España: Justim; 2012. p. 125-36.

23. Gartner S, Mondéjar-López P, Asensio de la Cruz Ó, Alonso MJ, Álvarez M, Martín AA, et al. Follow-up protocol of patients with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. An Pediatr. 2019;90(4):251.e1-251.e10.

24. Brown SD, White R, Tobin P. Keep them breathing: Cystic fibrosis pathophysiology, diagnosis, and treatment. J Am Acad Physician Assist. 2017;30(5):23-7.

25. Fielbaum Ó. Manejo actual de la Fibrosis Quística. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2017 [citado 5 de febrero de 2022];28(1):60-71. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-manejo-actual-de-la-fibrosis-S0716864017300159

26. 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 [Internet]. 2020 [citado 9 de enero de 2022];201(10):1193-208. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31860331/

27. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Sikirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. J Cyst Fibros. 2016;15(2):147-57.

28. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. Acta Paediatr. 2020;109(5):893-9.

29. 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):e131-136.

30. 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 [Internet]. 2020 [citado 9 de enero de 2022];21(16):5882. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32824306/

31. Ridley K, Condren M. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: The first triple-combination cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulating therapy. J Pediatr Pharmacol Ther. 2020;25(3):192-7.

32. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. N Engl J Med. 2017;377(21):2013-23.

33. 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(21):2024-35.

34. Walker S, Flume P, Mcnamara J, Solomon M, Chilvers M, Chmiel J, et al. A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis. J Cyst Fibros [Internet]. 2019 [citado 5 de mayo de 2022];18(5):708-13. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.06.009

35. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med. 2019;381(19):1809-19.

36. Costa E, Girotti S, Pauro F, Leufkens HGM, Cipolli M. The impact of FDA and EMA regulatory decision-making process on the access to CFTR modulators for the treatment of cystic fibrosis. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2022 [citado 19 de mayo de 2022];17(188):1-14. Disponible en: https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-022-02350-5

37. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10212):1940-8.