



FIBROSIS QUÍSTICA

AVANCES EN SU TRATAMIENTO

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Definición y etiopatogenia

III. Epidemiología

IV. Aspectos clínicos

- Manifestaciones
 - Síntomas respiratorios
 - Síntomas digestivos
 - Otras manifestaciones
- Diagnóstico

V. Tratamiento

- Terapéutica de las complicaciones pulmonares
- Terapéutica de las manifestaciones no pulmonares
- Farmacoterapia con moduladores de CFTR
 - Ivacaftor
 - Lumacaftor y tezacaftor
- ¿Cómo se presenta el futuro del tratamiento?

VI. El papel asistencial del farmacéutico

VII. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

La Federación Española de la Fibrosis Quística (FEFQ) y la Sociedad Española de Fibrosis Quística (SEFQ) celebran en España el **Día Nacional de la Fibrosis Quística** cada **cuarto miércoles del mes de abril**, coincidiendo este año 2020 en el miércoles 22. Se trata de la réplica a nivel nacional del Día Internacional de la Fibrosis Quística, que se conmemora desde 2013 cada día 8 de septiembre bajo el impulso de la organización internacional *Cystic Fibrosis Worldwide* (CFWW). Ambas efemérides pretenden difundir información y educación acerca de la enfermedad, con el fin último de mejorar la vida de las personas que nacen con ella. A nivel nacional, la FEFQ y la SEFQ reclaman, además de la equidad en el acceso al tratamiento, tanto dentro de España como con respecto a Europa, una mayor atención a todo lo relacionado con la enfermedad.

La fibrosis quística (FQ) o mucoviscidosis era ya popularmente conocida desde hace siglos en el centro y norte de Europa, donde se la describía en términos tales como *“pobre niño aquel que al besarle su frente sabe a sal, un embrujo pesa sobre él y no tardará en morir”*; asimismo, en manuscritos del siglo XV se detallan hallazgos en autopsias sugerentes de un diagnóstico de FQ. Se ha especulado que personajes como Frédéric Chopin, célebre músico de origen polaco, padeciesen esta enfermedad. La primera descripción científica se debe al pediatra suizo Guido Fanconi, en 1936, relativa a una familia con *“fibromatosis congénita familiar del páncreas con bronquiectasias”*. Pero fue Dorothy Andersen, una patóloga estadounidense, quien hizo el primer reconocimiento sistemático de la enfermedad en 1938, creando además una sencilla prueba para su diagnóstico que ha resultado de gran utilidad durante décadas.

Se trata de una enfermedad genética no contagiosa que se manifiesta desde el momento del nacimiento. Afecta en España a aproximadamente 1 de cada 5.000 nacimientos, si bien 1 de cada 35 personas son portadoras sanas de la enfermedad. Es, pues, la enfermedad genética incurable más frecuente en la raza blanca. Afecta a numerosos órganos del cuerpo y tiene una amplia variabilidad de presentaciones clínicas, siendo las manifestaciones más frecuentes y graves las pulmonares y las pancreático-digestivas. Presenta un curso crónico y progresivamente degenerativo, por lo que un diagnóstico precoz es crucial para mejorar el pronóstico y prolongar la esperanza de vida, que actualmente ronda los 40 años. En todo caso, los avances en el abordaje terapéutico, que debe ser multidisciplinar, han permitido en las últimas décadas prolongar notablemente la supervivencia media de los pacientes con FQ.

A fin de contribuir a visibilizar y sensibilizar desde la educación sanitaria sobre la relevancia clínica y el impacto socio-psicológico de la FQ, que permita en última instancia una promoción decidida de la investigación biomédica, el Consejo General de Colegios Farmacéuticos quiere participar de la celebración del Día Nacional de la enfermedad con la divulgación de este informe técnico. Este Punto Farmacológico consiste en una revisión en profundidad sobre el estado actual de la farmacoterapia, con referencias a la epidemiología y al conocimiento sobre los aspectos y la etiopatología; centra también el foco sobre el importante papel que el profesional farmacéutico puede desarrollar, en sus distintos ámbitos de actuación profesional, en la asistencia sanitaria a los pacientes con fibrosis quística.

DEFINICIÓN Y ETIOPATOGENIA

La **fibrosis quística (FQ)** o *mucoviscidosis* es una enfermedad hereditaria de carácter autosómico recesivo caracterizada por el incremento en la viscosidad de las secreciones mucosas del organismo. Presenta una afectación multisistémica, si bien los órganos que suelen estar más relacionados con la morbilidad y mortalidad de la enfermedad son el **pulmón** y el **páncreas**. La hiperviscosidad de las secreciones mucosas (con mayor concentración de mucina polimérica) ocasiona su acumulación y la obstrucción de los canales glandulares, favoreciendo el desarrollo de infección e inflamación local, con la consiguiente destrucción de las zonas afectadas y la pérdida de funcionalidad orgánica.

La causa de la FQ radica en mutaciones en el gen que codifica para la **proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística** (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), el cual se sitúa en el brazo largo del cromosoma 7 en posición 7q31.2, está formado por 250.000 bases nucleicas y contiene 27 exones codificantes.

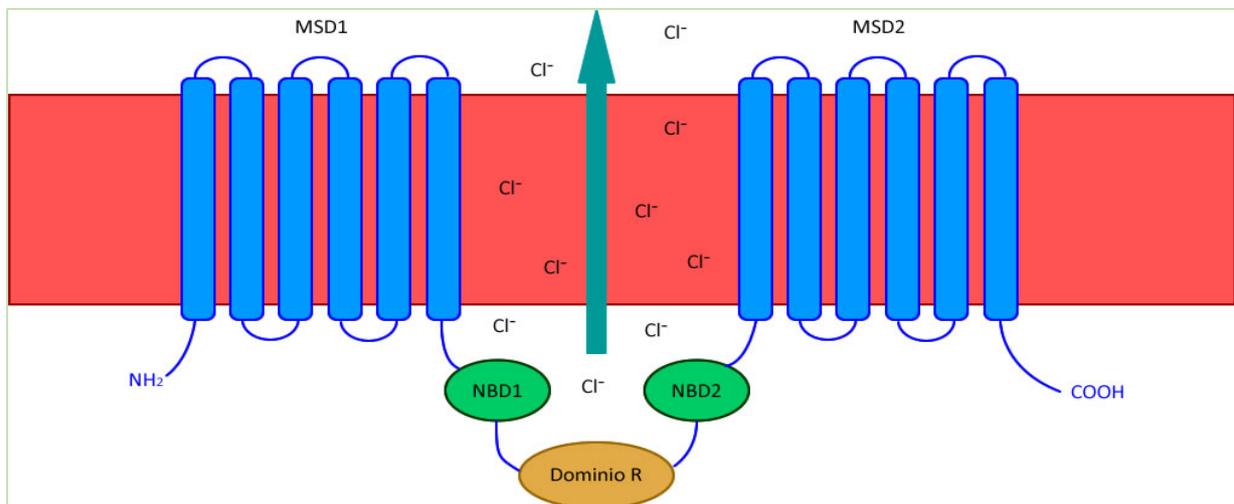
La CFTR es una proteína que se localiza en la membrana apical de las células epiteliales de diversos tejidos, donde actúa como canal de membrana para cloruro (Cl^-) jugando un papel determinante en la regulación del flujo hidroelectrolítico a través de la membrana celular y en la composición adecuada de las secreciones de diversas glándulas exocrinas del cuerpo hu-

mano. Las mutaciones en el gen codificante determinan las **alteraciones de la proteína** CFTR propias de la enfermedad que, en última instancia, se traducen en los cambios de composición de las secreciones.

La CFTR forma parte de la denominada *superfamilia ABC de transporte de proteínas* (*ATP-Binding Cassette transporter superfamily*), al igual que otras como la glicoproteína P. Por lo general, facilita la reabsorción de cloruro y sodio, pero también juega un papel importante en la secreción celular de bicarbonato (HCO_3^-), un electrolito alcalinizante crucial en el mantenimiento del pH y, en consecuencia, en la capacidad de respuesta frente a los microorganismos (sobre todo, frente a bacterias).

Esta proteína, formada por 1.480 aminoácidos, está constituida por dos dominios transmembrana (MSD1 y MSD2) que conforman el canal de Cl^- . Cada uno de ellos se une a un dominio citoplasmático de unión al ATP (NBD1 y NBD2) y éstos se unen a su vez a un único dominio regulador también intracelular (dominio R). La apertura del canal CFTR es dependiente de ATP y está regulada por diferentes estímulos hormonales mediante AMPc, que activa a una proteína-kinasa A con la consiguiente fosforilación en el dominio R, como prerrequisito para la apertura (**Figura 1**).

Figura 1. Estructura de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ.



En la membrana basal de las células epiteliales, los iones Cl⁻ entran en la célula en contra de gradiente electroquímico mediante un cotransporte pasivo a través de la ATPasa Na⁺/K⁺, que introduce iones K⁺ y expulsa iones Na⁺. Este incremento de la concentración intracelular de Cl⁻ hace que estos iones salgan al exterior de la célula a favor de gradiente cuando se abren los correspondientes canales de Cl⁻ en la membrana apical, entre ellos el CFTR. La salida del Cl⁻ arrastra moléculas de agua, contribuyendo así a fluidificar las secreciones. Esta apertura de los canales de Cl⁻ cierra además canales para el Na⁺ en la membrana apical, reduciendo la entrada de este ión a favor de gradiente.

En la FQ, la ausencia de un canal CFTR plenamente funcional hace que el flujo de Cl⁻ a través de la membrana apical se reduzca, disminuyendo igualmente la salida del agua. Paralelamente, se produce la apertura de los canales de

Na⁺, cuya entrada arrastra hacia el interior celular más moléculas de agua, dando lugar a la deshidratación de las secreciones.

Este mecanismo explica también una de las características de los pacientes con FQ, el sudor salado. En condiciones normales, el sudor es inicialmente una solución isotónica, pero en los conductos de las glándulas sudoríparas, que son impermeables al agua, se produce la reabsorción de Na⁺ y Cl⁻ a través del CFTR. Esto hace que el sudor final se transforme en una solución hipotónica. Así, se comprende que la ausencia funcional de CFTR en el paciente con FQ da lugar a una menor producción de sudor y a la falta de reabsorción de estos iones, incrementando los niveles salinos.

A grandes rasgos, las **mutaciones en el gen codificante para CFTR** que pueden provocar la FQ se clasifican en **6 tipos** según el defecto funcional que causan en la proteína (**Tabla 1**). Algunas mutaciones pueden incluirse en más de una clase.

Tabla 1. Clases de mutaciones que afectan al gen codificante para CFTR. Adaptada de Rafeeq *et al.*, 2017.

Tipo/clase de mutación	Defecto funcional o proceso afectado	Consecuencias	Mutaciones más comunes
I	Producción o biosíntesis proteica	Ausencia completa de proteína CFTR debido a una terminación prematura del ARN mensajero (mutación sin sentido o de cambio del marco de lectura). Proteína incompleta e incapaz de alcanzar la membrana de la célula.	G542X W1282X R553X 621+G>T
II	Procesamiento y maduración celular de la proteína	Incapacidad de la proteína CFTR de situarse en la correcta posición celular por anomalías en las modificaciones postranslacionales.	F508del N1303K A455E
III	Regulación del canal de cloruro de la proteína	Actividad reducida de la proteína (canal de cloruro) en respuesta a ATP por defectos en las regiones plegadas del sitio de unión.	G551D
IV	Conducción de iones cloruro a través del canal de la proteína	Reducción de la frecuencia de flujo de iones y del tiempo de apertura del canal, a pesar de que sí se generan corrientes de iones cloruro tras la estimulación con AMPc.	R117H
V	Cantidad reducida de CFTR funcional	Afectación de la estabilidad del ARN mensajero y/o de la proteína madura.	A455E
VI	Cantidad normal de CFTR funcional	Afectación de la estabilidad de la proteína madura en la superficie celular. Aumento del reciclaje proteico por anomalías en el extremo C-terminal.	Q1412X

Se han descrito **más de 2.000 mutaciones** diferentes del gen *CFTR* que pueden estar relacionadas con la FQ (Ehre *et al.*, 2014), siendo la mutación *F508del* o *Phe508del*—delección de fenilalanina en codón 508 de la proteína— la que más frecuentemente aparece en los pacientes afectados. Aunque se suele clasificar como mutación de tipo II, se ha descrito que la *F508del* afecta a la proteína CFTR de múltiples formas: produce un defecto en su síntesis, procesamiento y transporte que reduce la cantidad de CFTR en la superficie celular, esto es, determina la síntesis de una proteína alterada que no alcanza —o lo hace en una cuantía muy disminuida— la superficie apical de la célula epitelial, y que presenta, además, un defecto de apertura del canal (Meng *et al.*, 2017).

En el Informe Anual de 2016 del Registro Español de Fibrosis Quística¹, publicado en julio de 2018, se indica que dicha mutación aparece en más del 75% de los pacientes (48% heterocigotos y 27% homocigotos), constituyendo más del 51% de los alelos mutados. Le sigue en importancia en nuestro país otras mutaciones como *G542X* (5,96%), *R334W* (2,74%), *N1303K* (2,66%) y *L206W* (2,22%). No obstante, se han descrito diferencias muy importantes en estos porcentajes entre diferentes países. Así, mientras que en España la cifra de homocigotos para la *F508del* es del 27% aproximadamente, en países como Eslovenia, Holanda, República de Irlanda, Letonia, Luxemburgo, Macedonia o Serbia superan el 55%, mientras que en Dinamarca llegan hasta el 65%. Existen otras mutaciones en las que se ha observado grandes diferencias entre países, como la *G551D* (1,4% de media en los 31 países del Informe Anual europeo, con picos en Israel

del 23,28%), la *3849+10kbC→T* (0,87% de media, con 16,67% en Lituania) o *621+1G→T* (0,65%, con 6,14% en Grecia).

En definitiva, las mutaciones del gen *CFTR* pueden ocasionar una pérdida completa de la funcionalidad de la proteína o bien conservarse cierta función residual. Este último caso suele relacionarse con una progresión más lenta, una menor severidad de los síntomas, y unos niveles de cloro en sudor más reducidos (< 80 mmol/l), aunque la enfermedad puede ser igualmente grave.

Hasta el momento no se ha conseguido establecer una correlación clara entre las mutaciones (genotipo) y la clínica del paciente (fenotipo). Se ha comprobado que la insuficiencia pancreática se asocia a la presencia de dos mutaciones graves, mientras que la correlación con la enfermedad pulmonar es mucho más compleja. De tal manera, se contempla la posible existencia de otros factores diferentes que podrían contribuir a la fisiopatología de la enfermedad; en tal caso, el resultado de los síntomas dependería no solo de las mutaciones en el gen *CFTR*, sino también de otros aspectos como factores medioambientales, estilo de vida y otros factores genéticos.

¹ Disponible en: <https://fibrosisquistica.org/wp-content/uploads/2018/09/Report2016SpainFinal.pdf>.

Este informe es un análisis realizado por la Sociedad Española de Fibrosis Quística de los datos en España incluidos en el Informe Anual

del Registro de Pacientes de la Sociedad Europea de Fibrosis Quística, y recoge información relativa a cerca de 2.000 pacientes españoles con FQ, aproximadamente el 70% de la estimación de la población afectada en nuestro país.

EPIDEMIOLOGÍA

La FQ es el **trastorno genético autosómico recesivo más común entre individuos de raza blanca**, si bien su incidencia es muy variable, incluso entre zonas diferentes dentro de cada país. En Europa se estima que afecta globalmente a 1 de cada 7.000 individuos, habiéndose registrado casi 45.000 casos según el Informe Anual de 2016 del Registro de la Sociedad Europea de Fibrosis Quística (ECFS, 2018), cifra que es menor que la totalidad de casos existentes por el bajo porcentaje de cobertura de algunos países; se calcula que la cobertura de Registro es de media un 25-30% menor, por lo que el total podría rondar los 65.000 casos en Europa. En todo caso, se han descrito cifras de prevalencia variable entre países, desde 1:1.500 en Irlanda hasta 1:25.000 en Finlandia, con tasas de entre 1:2.000-1:4.000 para Suecia, Francia, Italia, Holanda, Suiza y Gran Bretaña.

En España, donde el dato epidemiológico no se conoce con exactitud, se estima que la incidencia es de **un caso de cada 5.000 nacidos vivos**, lo que supone una prevalencia de unas 2.500 personas que conviven con la enfermedad (53% hombres y 47% mujeres), si bien 1 de cada 25 habitantes son portadores sanos (heterocigotos) de la alteración genética que provoca la enfermedad. Esta incidencia global convierte a la FQ en una **enfermedad rara**², aunque se trata sin duda de **la más común** de esta categoría.

El diagnóstico de la FQ suele realizarse en edades tempranas. En España, el 61% de los pacientes son diagnosticados en el primer año de vida (13% de ellos en el primer mes), y aproximadamente otro 31% antes de los 18 años. Cabe destacar, a este respecto, que en más del 90% de los pacientes diagnosticados con menos de 5 años en España, dicho diagnóstico se hizo mediante cribado neonatal. En el resto de países europeos, las medianas de la edad de diagnóstico (edad a la que se produce el diagnóstico del 50% de los pacientes) suelen situarse en torno a los 4 años. Normalmente, los pacientes diagnosticados durante la edad adulta suelen presentar mejor pronóstico y manifestaciones clínicas más leves que las formas

diagnosticadas neonatalmente o durante la infancia.

Otros datos epidemiológicos interesantes que aporta el Registro de la Sociedad Europea de Fibrosis Quística es que algo más del 5% de pacientes con FQ viven con al menos un pulmón trasplantado (<1% para el trasplante hepático) y que anualmente fallecen en torno a 500 pacientes de FQ (cifra cercana al 1% del total de afectados), con una media de edad a la muerte de 31 años.

De los casi 2.000 casos registrados en España, en 2016 fallecieron 14 pacientes (0,74%), cuya edad a la muerte varió entre 17 y 64 años: la edad media a la muerte fue de 29,6 años y la mediana de 28,8 años. En todo caso, conviene recordar que la mortalidad y morbilidad asociada a la enfermedad dependen fundamentalmente del grado de afectación broncopulmonar, y que la esperanza de vida se ha incrementado notablemente, pasando de ser menos de 5 años hace medio siglo (< 2 años cuando se describió la enfermedad en 1938) a alcanzar una media de más de 40 años actualmente: datos recientes publicados por la *Cystic Fibrosis Foundation* del registro de pacientes de EE.UU. refieren que la mediana de supervivencia en el año 2015 era de 41,6 años, mientras que la Fundación Canadiense de Fibrosis Quística proporciona una mediana de 51,8 años.

Tal y como se ha indicado anteriormente, la FQ es una enfermedad hereditaria, de **herencia autosómica recesiva**. Esto implica que la enfermedad se va a manifestar únicamente en aquellos individuos homocigóticos que presenten mutaciones en los dos alelos del gen *CFTR* (recibidos uno del padre y otro de la madre). En el caso de personas heterocigotas, el alelo funcional hace que el individuo no desarrolle la enfermedad, si bien actúa como portador sano, pudiendo transmitírsela a la descendencia. Si ambos progenitores fueran portadores, el riesgo teórico para la descendencia en cada concepción es del 25% de probabilidades de estar afectado por la

² En la UE se definen por incidencias inferiores a 5 casos por cada 10.000 habitantes, es decir, 1:2.000.

enfermedad, 25% de ser un hijo sano y del 50% de ser portador.

Por ahora no se han descrito factores de riesgo concretos que puedan incrementar la probabilidad de desarrollar la enfermedad, al tratarse de una enfermedad genética. No obstante, hay que tener en cuenta que existe cierta relación

entre la raza del individuo y la probabilidad de sufrir FQ, tal y como queda demostrado en la mayor prevalencia en pacientes caucásicos frente a individuos de otras razas (Paranjape *et al.*, 2014).

ASPECTOS CLÍNICOS

MANIFESTACIONES

La FQ es una enfermedad crónica y progresiva, que suele debutar durante la infancia temprana o incluso al nacimiento (en tal caso con el llamado *íleo meconial*, que se definirá más adelante). Aunque un cierto número de casos son diagnosticados durante la fase adulta de la vida, cada vez es menos frecuente debido al establecimiento de pruebas sistemáticas de diagnóstico perinatal.

Se trata de una enfermedad de afectación multisistémica y, en principio, cualquier órgano interno puede verse afectado, aunque los signos y síntomas más significativos suelen ser de tipo respiratorio, digestivo y metabólico, sin olvidar el característico sabor salado de la piel de los pacientes con esta enfermedad.

Síntomas respiratorios

Constituyen la principal causa de morbilidad de los pacientes con FQ y son responsables directos de aproximadamente un 60% de los fallecimientos. Las manifestaciones respiratorias no suelen aparecer en edades tempranas y, de hecho, la histología pulmonar es normal en el recién nacido con FQ. Así, el Informe Anual de 2016 del Registro Español de FQ refleja que el Volumen Espiratorio Forzado durante el primer segundo (VEF₁) de los pacientes de 6-11

años era de un 97,1% del valor normal predicho, pero se redujo gradualmente hasta un 66% en pacientes de 25-29 años.

Estos síntomas se producen por la **obstrucción bronquial** como consecuencia de la **hiperviscosidad del moco** y la **incapacidad del aclaramiento mucociliar** para su eliminación, con la consiguiente **colonización bacteriana**³ de la tráquea. Dicha colonización, tendente a la cronicación, tiene como consecuencia una respuesta inflamatoria, que evoluciona hacia la lesión irreversible del pulmón hasta que se instaura la insuficiencia respiratoria. La erradicación precoz de la infección pulmonar y la prevención de la infección crónica se asocian a un mejor pronóstico.

Las bacterias colonizadoras patógenas más comúnmente encontradas en los pacientes con FQ son *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* y *Burkholderia spp.* De todas ellas, *P. aeruginosa* es sin duda la más relevante, tanto por la frecuencia de la colonización (aproximadamente un 13% de los niños y un 38% de los adultos tienen colonización crónica) como por su potencial patogénico y su capacidad de multirresistencia a antibacterianos. Esta bacteria penetra en el tracto respiratorio

³ La alteración o ausencia de funcionalidad de CFTR repercute sobre distintos mecanismos de defensa en las vías respiratorias: la actividad antimicrobiana de algunas proteínas (lisozima, lactoferrina) y la motilidad ciliar se ven reducidas cuando la concentración de ClNa

es alta (que impide la unión de las enzimas a las bacterias y la eliminación del moco).

inferior por inhalación y puede infectar transitoriamente las vías aéreas en algunos pacientes con FQ (10-50%). Algunos pacientes infectados parecen ser capaces de eliminar la colonización sin ninguna ayuda, pero en la mayoría de casos persiste en forma de infección crónica, con eventuales reagudizaciones.

En líneas generales, los síntomas respiratorios se inician en el periodo preescolar con un cuadro de **bronquiolitis** (tos seca, sibilancias y dificultad respiratoria), cuya causa última no es el virus respiratorio sincitial (aunque también pudiera aparecer) y el cuadro cursa fuera de la estación epidémica de éste. Progresivamente, los síntomas respiratorios comienzan a ser más intensos; se desarrolla **tos productiva** con **esputo viscoso** y purulento, en el que se identifican las bacterias indicadas anteriormente. Conforme aumenta su severidad, estos cuadros cursan en forma de **neumonías repetitivas**, cuadros de **asma bronquial** (en niños) y **bronquitis crónica** (tanto en adolescentes como en adultos), con el desarrollo de bronquiectasia, atelectasia y evolución final a la **insuficiencia respiratoria**.

De forma paralela a esta sintomatología respiratoria y a la posible aparición de sinusitis y poliposis nasal, es habitual también la aparición de acropaquias (los llamados *dedos en palillo de tambor*).

Además, se han descrito **complicaciones** importantes que afectan con mayor o menor frecuencia al sistema respiratorio, entre las cuales destacan las siguientes:

> **Exacerbaciones agudas.** La FQ suele cursar con periodos de estabilidad en los síntomas, entre los que se intercalan fases de empeoramiento o agudización de los mismos, que pueden durar varios días o semanas y se caracterizan por aumento de la tos, incremento en el volumen de esputo, hemoptisis, disnea, reducción a la tolerancia de la actividad física, pérdida de apetito y de peso y alteraciones en la auscultación y en las imágenes radiológicas. Estas crisis suelen

acompañarse de sobrecrecimiento bacteriano, con la consiguiente necesidad de aumentar la utilización de antibióticos inhalados o intravenosos.

- > **Hemoptisis.** La expectoración de sangre es habitual –hasta un 60% de los adultos la padecen– debido al incremento de la angiogénesis y el remodelado vascular por el proceso inflamatorio y la ruptura de los capilares como consecuencia de la tos. Si bien no es demasiado frecuente, se ha descrito que el 1,4% de los niños y el 7,1% de los adultos con FQ presentan cuadros de hemoptisis masiva por ruptura de una arteria (pérdida de sangre de >240 ml diarios o >100 ml al menos 3 veces a la semana), con una mortalidad de hasta el 16% según algunos estudios.
- > **Neumotórax.** En el Informe Anual de 2016 se indica una incidencia del 0,1% en niños y 0,5% en adultos, si bien podría ser de hasta el 3% según datos de la Asociación Española de Pediatría y la Sociedad Española de Neumología Pediátrica.
- > **Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).** Es un proceso de hipersensibilidad al *Aspergillus fumigatus*, que afecta aproximadamente al 3-4% de los pacientes a partir de los 5 años, siendo infrecuente en edades más tempranas. El cuadro cursa de forma similar a una exacerbación y da lugar a una potenciación de la respuesta inflamatoria leve.

Síntomas digestivos

Las manifestaciones gastrointestinales más relevantes están relacionadas con el grado de **afectación del páncreas**, siendo los síntomas más destacados la **diarrea** (particularmente, esteatorrea), el **retraso del desarrollo** y la **desnutrición** o deficiencias nutricionales.

En la FQ, la secreción exocrina del páncreas – que contiene fundamentalmente bicarbonato y enzimas, como amilasa, proteasa y lipasa– está muy limitada, hasta el punto de que la **insuficiencia pancreática**⁴ llega a afectar a más del

⁴ En términos bioquímicos, la insuficiencia pancreática normalmente se define como ausencia de enzimas pancreáticas (o niveles elevados de grasa) en dos muestras de heces.

85% de los pacientes. Entre otros efectos, dicha insuficiencia funcional produce procesos de **malabsorción** de nutrientes, que afectan mayoritariamente a las grasas –por lo que la FQ se relaciona con esteatorrea (diarrea grasa)– y también disminuye la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E y K, sobre otras). Además, debido a la esteatorrea, las pérdidas fecales de ácidos biliares aumentan notablemente.

El deterioro progresivo del páncreas se suele manifestar con una reducción de la tolerancia a la glucosa, que desemboca con cierta frecuencia en un cuadro de **diabetes mellitus**: >8% de pacientes a partir de los 10 años y en torno al 20-30% de pacientes con FQ padecen diabetes a la edad de 30 años. Solo menos del 1% de casos cursan con signos y síntomas de pancreatitis.

La **malnutrición** en pacientes con FQ se debe tanto al aumento de las necesidades como de las pérdidas, y existe un mayor riesgo cuando hay afectación tanto pancreática como respiratoria, cuando la ingesta energética y proteica es deficitaria y en los periodos con mayor velocidad de crecimiento (lactancia, adolescencia). El aumento de las pérdidas puede presentarse en el ámbito digestivo (malabsorción por alteraciones pancreáticas, hepáticas y de la propia pared intestinal) o pulmonar (esputo), por el sudor (sales y ciertas vitaminas) y por orina (diabetes); además, en muchas ocasiones hay falta de apetito.

Por otra parte, cabe destacar que entre un 7-10% de los recién nacidos con FQ presentan **íleo meconial** (hasta un 30% en aquellos con un hermano/a que ya lo sufrió), en que el meconio⁵ es especialmente viscoso debido a la insuficiencia de enzimas pancreáticos y provoca la oclusión intestinal parcial o completa; cursa, en un buen número de ocasiones, con distensión abdominal y vómitos y, eventualmente, estallido intestinal. Por su parte, el **síndrome de obstrucción intestinal distal (DIOS)**, por sus siglas en inglés), con fisiopatología análoga, se produce en edades más avanzadas, incluso en

adolescentes y adultos, afectando al 20% de pacientes con FQ; el **DIOS** provoca, dentro de un cuadro de estreñimiento agudo, una oclusión del íleon terminal y/o colon ascendente, manifestada por una gran distensión abdominal. Además, una proporción importante de pacientes (~30%) presenta **enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)**, eventualmente asociada a microaspiraciones bronquiales del contenido gástrico que complican aún más la patología respiratoria, aumentando su incidencia con la edad.

La lesión hepática, presente en torno a uno de cada cinco personas con FQ, se relaciona con la obstrucción de los conductos biliares intrahepáticos (que transportan bilis desde el hígado y vesícula biliar al intestino delgado) por la producción una bilis espesa. Aunque no suele dar lugar a signos clínicos o bioquímicos de alteración hepática, la evolución fibrótica silente – con un marcado componente inflamatorio– puede llegar a producir la atrofia del parénquima hepático y conduce, en algunos casos, al desarrollo final de una **cirrosis** multilobular (presente en el 3% de los niños y 2% de los adultos con FQ en nuestro país).

El aumento progresivo de la esperanza de vida de los pacientes con FQ determina un mayor riesgo de que puedan desarrollar cáncer de hígado o colorrectal a largo plazo, eventos malignos ante los que habrá que establecer monitorización y **screening** prospectivos que permitan minimizar sus consecuencias (Abraham *et al.*, 2017)

Otras manifestaciones

Es común que los pacientes varones con FQ sufran deformaciones anatómicas⁶ en su **aparato reproductor**, asociadas con azoospermia (ausencia de espermatozoides) en el 95-98% de ellos, pero también con un posible menor volumen de eyaculado y un pH más ácido de lo normal. En consecuencia, suelen ser pacientes estériles, ya que el conducto deferente que

⁵ Sustancia viscosa y espesa de color verde oscuro a negro compuesta por células muertas y secreciones del estómago e hígado, que reviste el intestino del recién nacido. De forma normal, aparece en las primeras deposiciones del bebé, desde las primeras 24 horas y hasta el tercer día de vida.

⁶ Los testículos son de menor tamaño o se encuentran en una situación anormal, generalmente ocultos en el abdomen (criptorquidia), los conductos deferentes o bien no existen (*Ausencia Bilateral de Conductos Deferentes*) o están atrofiados, suele haber ausencia/atrofia del cuerpo y la cola del epidídimo, y en un alto número de casos hay atrofia de las vesículas seminales.

conecta los testículos con la glándula prostática no existe o está bloqueado por la mucosidad.

En cambio, aunque las mujeres con FQ pueden ser menos fértiles que las mujeres sanas (presentan en torno a un 10-20% de la fertilidad normal), es posible que conciban y tengan embarazos; el embarazo podría empeorar las manifestaciones de la FQ, por lo que este grupo de pacientes deben ser monitorizadas estrechamente. Las pacientes suelen presentar una menarquia y pubertad retrasadas (unos 2 años respecto a mujeres sanas), así como frecuentes alteraciones menstruales, sobre todo amenorreas (posiblemente secundarias a la desnutrición).

Una característica definitoria de esta enfermedad (signo patognomónico) es el **sabor salado de la piel**, consecuencia de aumentos en la concentración de sal (cloruro sódico, NaCl) en el sudor por alteraciones de las glándulas sudoríparas. En condiciones normales, el sudor es secretado en el acino de la glándula como una solución isotónica con el plasma; pero el ducto de la glándula es impermeable al agua y existe una reabsorción activa de cloruro y de sodio a través del canal que representa la proteína CFTR,

lo que hace que el sudor final sea hipotónico (bajas concentraciones salinas). Se entiende, por tanto, que la afectación de la funcionalidad de CFTR en las células epiteliales de los ductos de pacientes con FQ (ausente, con posicionamiento anómalo en la membrana celular o disfuncional) provoca que se acumule NaCl en el sudor.

Este fenómeno de “sudor salino” es responsable de ciertos síndromes clínicos –relacionados con los desequilibrios hidroelectrolíticos– en los pacientes con FQ, típicamente asociados a los periodos de tiempo caluroso, como es la *postración con el calor*, una forma de deshidratación hiponatrémica aguda que cursa con hipotensión, aumento de la frecuencia cardíaca, fatiga y debilidad. Más frecuente es la *alcalosis hipocloruremia crónica*, que se origina por la depleción salina, de una manera menos abrupta y con síntomas subagudos de apatía o irritabilidad, rechazo de la alimentación, vómitos e incapacidad de ganar peso.

Por último, en pacientes con FQ se ha descrito también un mayor riesgo de osteoporosis (y de fracturas óseas).

DIAGNÓSTICO

Clásicamente, el diagnóstico de fibrosis quística se sospecha por los resultados de la **prueba del sudor**, técnica muy sencilla (únicamente requiere de la administración transdérmica de pilocarpina por iontoforesis), fiable y con escasos costes económicos que se considera positiva cuando, tras una segunda repetición, la concentración de cloruro en sudor es >60 mmol/l. Aún a día de hoy sigue siendo esencial en el diagnóstico de la FQ, si bien hay que subrayar que la concentración de cloruro en sudor, siempre elevada, no está directamente relacionada con el nivel de gravedad clínica de la FQ. La confirmación diagnóstica requiere de la **identifica-**

ción de alguna mutación del gen CFTR mediante test genéticos. Los análisis iniciales consisten en la búsqueda de en torno a 100 mutaciones, pero si no se identifica ninguna mutación o solo hay una copia de ellas, se analiza la secuencia completa del gen para identificar el tipo exacto de alteración génica.

No obstante, el cribado neonatal⁷ –disponible desde el año 2002– cambió la sistemática diagnóstica y terapéutica, y ha permitido diagnosticar el 95% de los nuevos casos registrados, la mayoría en lactantes aún asintomáticos. Su importancia es capital, ya que un diagnóstico pre-

⁷ El cribado neonatal se puede realizar mediante técnicas basadas en tripsinógeno inmunoreactivo (TIR): i) el algoritmo TIR/ADN identifica las mutaciones del gen *CFTR* en pacientes que tienen una o dos copias de la mutación genética, sin discriminar si los pacientes tienen solo una o ambos alelos mutados; ii) una aproximación más reciente y con mayor sensibilidad ($>99,5\%$) es el algoritmo

TIR/TIR₁/ADN, que es clínicamente significativa cuando el paciente tiene un TIR superior a 60 ng/ml; implica la repetición de la prueba a las 2 semana y, si también es positiva, se hace un test genético para detectar mutaciones en *CFTR*.

coz permite prevenir complicaciones nutricionales y respiratorias, prolongar la esperanza de vida de los pacientes y mejorar sustancialmente su calidad. Como norma general, cuando

También hay disponibles **pruebas prenatales**, las cuales se realizan mediante el análisis de mutaciones sobre muestras de vellosidades coriónicas obtenidas durante la octava semana de gestación. Asimismo, la combinación de técnicas de fecundación *in vitro* con la tecnología de la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) permite la detección de anomalías genéticas mediante el diagnóstico genético preimplantacional. Éste puede realizarse en ovocitos o en blastómeros de embriones en estadios previos a la implantación y está especialmente recomendado a parejas portadoras de una mutación que hayan tenido un hijo con FQ quística anteriormente. Es aconsejable el consejo genético para cualquier pareja portadora de mutaciones en heterocigosis (identificadas tras el

el cribado neonatal es positivo, se realiza un test del sudor para confirmar el diagnóstico).

nacimiento de un primer niño con FQ, por antecedentes familiares o tras la detección de una mutación heterocigótica del recién nacido).

Las **radiografías pulmonares**, que pueden poner de manifiesto las bronquiectasias típicas de la FQ, son útiles para monitorizar la progresión de la enfermedad (a fin de prevenir exacerbaciones pulmonares) y también son ampliamente empleadas como herramienta diagnóstica en pacientes de edad más avanzada con sintomatología sugerente de FQ que no han sido previamente diagnosticados. En algunos casos, las radiografías pueden mostrar infiltrados bilaterales (Brown *et al.*, 2017).

TRATAMIENTO

Actualmente, la FQ es una enfermedad para la que **no se dispone de tratamiento curativo**, pero los diferentes avances alcanzados en su tratamiento, sobre todo en la última década, han contribuido –a pesar de sus limitaciones– a mejorar de forma significativa la morbilidad de los pacientes y a reducir su mortalidad, incrementando de forma sustancial la esperanza de vida. Esto implica que un número creciente de pacientes podrá alcanzar edades avanzadas, equiparables al promedio del resto de personas, en un futuro esperanzadoramente cercano, gracias a la implantación de pruebas sistemáticas pre- y neonatales, la consolidación de un amplio número de centros de referencia y, sobre todo, si la investigación en curso de tratamientos etiológicos (incluyendo las nuevas terapias avanzadas: terapia génica, terapia celular e ingeniería tisular) tiene éxito.

Como se verá a continuación, se han desarrollado fármacos susceptibles de actuar sobre algunos de los eventos celulares implicados en la

etiopatogenia de la FQ –concretamente, sobre la alteración de la proteína CFTR–, que han mostrado una eficacia moderada en el control de las manifestaciones clínicas más relevantes y en la prevención de la progresión del deterioro orgánico. En cualquier caso, el **tratamiento** actual sigue siendo fundamentalmente **sintomático** y de **mantenimiento de las funciones fisiológicas**, particularmente a nivel respiratorio, metabólico y digestivo. Entre las opciones terapéuticas disponibles, dependiendo de la gravedad y la progresión de la enfermedad, destaca la fisioterapia respiratoria, el soporte nutricional, la administración de antibióticos inhalados, azitromicina, dornasa alfa inhalada, suero salino hipertónico inhalado y tratamiento de sustitución con enzimas pancreáticas.

El Informe Anual de 2016 del Registro Español de Fibrosis Quística aporta algunos datos interesantes respecto al tratamiento más común de los pacientes con FQ:

- ✓ En torno al dos de cada tres pacientes (73% de los niños y 65% de los adultos) reciben tratamiento diario con enzimas pancreáticas.
- ✓ Aproximadamente un 62% de los niños y la mitad (49%) de adultos reciben tratamiento diario con salino hipertónico nebulizado.
- ✓ Un 30% de los niños y un 25% de los adultos son tratados con dornasa nebulizada.
- ✓ En 2016, un 6% de los pacientes vivían con un trasplante pulmonar, y 14 pacientes (0,74%) de edad 10-65 años recibieron un trasplante pulmonar ese año.

TERAPÉUTICA DE LAS COMPLICACIONES PULMONARES

Por su implicación como factor clave en la morbi-mortalidad de la FQ, la base del tratamiento de estos pacientes implica la obligatoriedad de **controlar** desde el diagnóstico **el daño pulmonar** y **minimizar**, en lo posible, **su progresión**, sobre todo teniendo en cuenta que los pacientes pediátricos pueden tener resultados normales en las pruebas de funcionalidad respiratoria.

En este sentido, la **antibioterapia** ha sido una de las herramientas que más positivamente han variado el pronóstico en las últimas 4 décadas, al permitir combatir tanto la infección bronquial crónica como las exacerbaciones infecciosas. Así, ante la detección de una nueva infección bacteriana, la Sociedad Europea de Fibrosis Quística o SEFQ considera (Castellani *et al.*, 2018) que el tratamiento debe hacerse cuanto antes mejor y, en cualquier caso, no más tarde de un mes tras disponer de un resultado positivo de cultivo de esputo.

Hay sólidas evidencias de que el tratamiento erradicador frente a *Pseudomonas aeruginosa* es eficaz, pero ningún régimen ha demostrado superioridad sobre otro: las opciones incluyen el uso del aminoglucósido **tobramicina** por vía inhalatoria⁸ (Bramitob®, Tobi®, Tobi Podhaller® y EFG) durante 28 días o una combinación de **ciprofloxacino** oral (Baycip®, Ceprimax®, Cetraxal®, Doriman® y EFG) y **colistimetato** inhalado (Colfinair®, Colixin®, Colobreathe®, Promixin® y EFG) durante un periodo de hasta 3 meses.

Si fracasa el tratamiento erradicador, se considera que existe colonización/infección bronquial crónica cuando se aísla un microorganismo en, al menos, tres cultivos de esputo, durante un periodo de 6 meses. En estos casos, se realiza una terapia antibiótica a largo plazo, preferentemente con tobramicina inhalada a dosis de 300 mg/12 h en periodos alternos de 28 días (4 semanas de tratamiento y otras tantas de descanso) para pacientes de >6 años; este tratamiento es independiente de la gravedad de la enfermedad pulmonar y debe mantenerse indefinidamente. **Aztreonam** por vía inhalatoria es una alternativa útil, así como colistimetato (2 MU/12 h).

Para el tratamiento de infecciones por otras bacterias diferentes a *P. aeruginosa*, la evidencia para recomendar el tratamiento antibiótico crónico es muy limitada. En líneas generales, en el tratamiento antibiótico de exacerbaciones respiratorias leves o moderadas debe utilizarse la vía oral siempre que sea posible y antibacterianos de amplio espectro (que cubran los microorganismos aislados más frecuentemente en el esputo), habitualmente en ciclos de 2 semanas.

Los macrólidos también tienen cierto papel en el tratamiento de infecciones pulmonares debido a su doble efecto adicional sobre la inflamación pulmonar. Aunque no son demasiado activos contra *P. aeruginosa*, hay evidencia que

⁸ Algunos datos disponibles sugieren que los nuevos sistemas de aerosolización, como la liberación adaptativa de aerosol o la tecnología de malla vibratoria, presentan ventajas en el tratamiento de pacientes con FQ sobre los sistemas convencionales en términos de

tiempo de tratamiento, deposición (porcentaje de la dosis de cebo que llega la zona *diana*), preferencias del paciente y adherencia al tratamiento, siendo seguros cuando se usan con una dosis apropiada, que puede ser diferente a la utilizada con los sistemas convencionales.

respalda su eficacia si la bacteria reside en biopelículas (*biofilms*), como ocurre en la infección crónica. Así, se ha probado que la terapia de mantenimiento con **azitromicina** mejora la función pulmonar (incluso en infecciones por otras bacterias) y reduce las exacerbaciones en pacientes con infección crónica, siendo parte del tratamiento recomendado por la SEFQ. Además de los antibióticos ya citados, se puede valorar el uso de levofloxacino, cefalexina o amoxicilina.

En casos de exacerbaciones respiratorias graves, deterioro clínico, resistencias bacterianas o ineficacia de la vía oral, el estándar suele ser el tratamiento endovenoso durante 2 semanas con uno o más fármacos según la sensibilidad del patógeno responsable. Aunque éste se hace normalmente en hospital, se ha planteado que algunos pacientes podrían beneficiarse de una administración de los medicamentos en su domicilio (sin hospitalización), por las ventajas en términos sociales y de coste-eficiencia, aunque debe valorarse de forma individualizada.

De cualquier modo, cuando se haga una administración sistémica (intravenosa u oral) de antibióticos, se debe tener en cuenta que el volumen de distribución de los antibióticos de carácter hidrofílico, como betalactámicos y aminoglucósidos, está incrementado en los pacientes con FQ, consecuencia de la malnutrición y pérdida de tejido adiposo; por ello, se deben hacer ajustes posológicos al alza para alcanzar dosis terapéuticas, especialmente en el caso de aminoglucósidos, pues también presentan un aclaramiento renal considerablemente acelerado.

Pero la patología pulmonar no solo requiere de antibioterapia, sino que el abordaje terapéutico de la funcionalidad respiratoria debe ser multidisciplinar (con participación de médicos, fisioterapeutas, nutricionistas, psicólogos, terapeutas ocupacionales, etc.) con el fin de mejorar síntomas y calidad de vida.

A este respecto, la **fisioterapia respiratoria** o torácica individualizada es un pilar fundamental del tratamiento diario de todos los pacientes con FQ, que permite mantener las vías aéreas relativamente despejadas de mucosidad y prevenir, así, la infección. Aunque no hay evidencias sólidas de una superioridad clínica entre

las distintas técnicas disponibles, las más extendidas son la percusión torácica manual o *clapping*, el drenaje postural y el ciclo activo. Todas se basan en la realización de series de respiraciones acompañadas de tos forzada, colocando al paciente en diferentes posturas con el fin de eliminar secreciones; quizá la más utilizada consiste en poner al paciente boca abajo levantando los brazos con las manos en la nuca y echando los hombros hacia atrás. Debe acompañarse siempre de la práctica de **ejercicio físico reglado** y constante, adaptado en intensidad a la condición física del paciente, que contribuye a mejorar la salud física y psíquica; entre las distintas opciones, destacan los beneficios que aporta la natación (sobre todo, el estilo braza).

Tratamiento farmacológico adyuvante

En la práctica clínica, es común el uso de diversos fármacos que buscan controlar, con mayor o menor éxito, ciertos síntomas y signos de la FQ. Por ejemplo, entre los dirigidos a reducir la viscosidad del moco respiratorio y favorecer su eliminación, la **dornasa alfa** (Pulmozyme®) es una desoxirribonucleasa recombinante tipo I capaz de disminuir la viscosidad del esputo cuando se administra por vía inhalatoria, al desnaturalizar las cadenas de ADN procedentes de la lisis de los leucocitos –neutrófilos– presentes en cantidades elevadas en las vías aéreas de pacientes con FQ. Se ha demostrado su eficacia inmediata en los pacientes con afectación pulmonar leve-moderada, pero sus efectos a largo plazo sobre la función pulmonar o sobre los pacientes con enfermedad avanzada y severa son más discutibles. Por el contrario, una revisión sistemática de la Cochrane (Tam *et al.*, 2013) puso de manifiesto que el empleo de otros **agentes mucolíticos** como la acetilcisteína, ambroxol y carbocisteína, no muestra un beneficio clínico significativo, ni en forma de administración oral ni en nebulización bronquial.

Con respecto a la terapia de hidratación de las vías aéreas, la evidencia sobre la eficacia de la inhalación de una **solución salina hipertónica al 3-7%** nebulizada, evaluada por otra revisión sistemática de la Cochrane (Wark *et al.*, 2018), apunta a que ésta es capaz de mejorar la funcionalidad pulmonar tras 4 semanas en pacientes

de >12 años, si bien su eficacia no se mantiene en tratamientos cercanos al año de duración. El beneficio parece, además, limitado: reduce la frecuencia de exacerbaciones pero tiene un pequeño efecto sobre la calidad de vida percibida por los pacientes. Más recientemente han aparecido estudios que apuntan a que el **manitol** puede ser otro agente osmótico interesante para uso por vía inhalatoria en la mejora de la función pulmonar (aumentos cercanos al 4% en el VEF₁). Ambos adyuvantes actúan como irritantes y la SEFQ determina que pueden emplearse complementariamente a dornasa alfa, pero requieren pre-tratamiento con un broncodilatador.

Esos **broncodilatadores** están indicados en pacientes con hiperreactividad bronquial aguda, durante las exacerbaciones respiratorias y en pacientes que muestren una mejoría de la función pulmonar tras su inhalación. Los fármacos más usados son los **agonistas β2-adrenérgicos** (salbutamol, salmeterol, formoterol, etc.) por vía inhalatoria: se recomiendan antes del ejercicio, de la fisioterapia y de la administración de los antibióticos nebulizados para mejorar la limpieza mucociliar y prevenir el broncoespasmo inducido por ellos. Hay controversia sobre el perfil beneficio-riesgo en su uso crónico en FQ.

Por otro lado, también se emplean con relativa frecuencia los **corticosteroides**, tanto por vía oral y en pautas cortas para el tratamiento de casos de aspergilosis broncopulmonar alérgica y de crisis agudas refractarias a antibióticos, como por vía inhalatoria en pacientes con asma e hiperreactividad bronquial, si bien se discute su efecto antiinflamatorio en las vías respiratorias de los pacientes. Por sus conocidos riesgos de seguridad a nivel multiorgánico, no se recomiendan para uso crónico ni profiláctico. Como

alternativa a éstos para hacer frente a la inflamación endobronquial crónica, el empleo de antiinflamatorios no esteroideos y, concretamente, del **ibuprofeno** ha mostrado mayor eficacia. A dosis diarias elevadas (20-30 mg/kg), ibuprofeno puede prevenir/enlentecer la pérdida de funcionalidad pulmonar en pacientes pediátricos con afectación leve, mediante la inhibición de la migración y agregación de neutrófilos en el tracto respiratorio. No obstante, el tratamiento requeriría monitorización de los niveles plasmáticos del fármaco y tampoco se emplea de forma rutinaria en cursos crónicos.

A pesar de recibir un tratamiento óptimo con varias de las opciones previamente citadas, muchos pacientes con FQ deben de recurrir en algún momento a la **oxigenoterapia**, que favorece una mayor capacidad de resistencia al ejercicio físico y calidad del sueño, lo cual se traduce en una normalización de la vida social (escolar o laboral), aunque sus beneficios a largo plazo o en pacientes con enfermedad avanzada son cuestionados (Elphick *et al.*, 2013).

Por último, en ausencia de una opción curativa y por tratarse de una enfermedad crónica, el **trasplante de pulmón** es el único tratamiento definitivo para un buen número de pacientes con bronquiectasias severas y enfermedad pulmonar terminal (< 30% de VEF₁ predicho) tras agotar los demás recursos terapéuticos. Hoy en día, el trasplante bipulmonar secuencial se prefiere sobre el trasplante bipulmonar en bloque. La mediana de supervivencia tras un trasplante pulmonar se sitúa en 4,7 años para niños y 7,8 años para adultos.

TERAPÉUTICA DE LAS MANIFESTACIONES NO PULMONARES

En la prevención y el tratamiento de las complicaciones pancreáticas y hepáticas derivadas de la disfunción pancreática exocrina⁹ –que acontece en una gran mayoría de pacientes con FQ (85-90%) y resulta en una digestión anómala e insuficiente de grasas y proteínas de la dieta–, es fundamental la **terapia de restauración de enzimas pancreáticas**. La administración por vía oral de enzimas como lipasa, amilasa y proteasa (disponibles en España a distintas dosis en las presentaciones del medicamento Kreon® cápsulas gastroresistentes) consigue reducir notablemente la cantidad de grasas y de nitrógeno en las heces.

Por ello, y aunque no se corrige completamente la malabsorción de grasas, la insuficiencia pancreática no es considerada como un factor específico de riesgo de muerte en pacientes con FQ (Cuéllar, 2014). Sin embargo, la insuficiencia hepática sí se asume como factor independiente de riesgo de muerte, siendo la hemorragia digestiva por varices esofágicas la complicación más importante y frecuente en la evolución de la enfermedad hepática. El tratamiento de posibles bloqueos u obstrucciones a nivel intestinal, manifestados como estreñimiento de severidad variable, puede afrontarse con terapia de hidratación oral o laxantes osmóticos suaves (como polietilenglicol, que suele usarse para prevenir recurrencias en periodos de 6 meses-1 año). Con frecuencia ese tratamiento es exitoso, pero los casos más graves de estreñimiento deben tratarse con enemas de contraste hiperosmolar.

Otro objetivo fundamental del manejo clínico de los pacientes es la **prevención y tratamiento de las complicaciones metabólicas y nutricionales**, en parte por la clara relación entre el estado nutricional del paciente y el pronóstico de la patología pulmonar y el crecimiento de los niños afectados (Kerem *et al.*, 2014). No puede darse una cifra o porcentaje fijo sobre el aumento de los requerimientos de energía, que deberán individualizarse para cada paciente y

fase evolutiva, pues la expresión de la FQ en cada persona y en los distintos órganos puede ser variable. A fin de asegurar un estado nutricional, un peso y un crecimiento normales (cuyo control es fundamental en pacientes pediátricos en cada visita al especialista), la composición de la dieta ha de ser similar a la de una persona normal, con un discreto aumento de grasa durante la lactancia o en casos de insuficiencia pancreática, y con **suplementación vitamínica**: 120-150% de las recomendaciones diarias, sobre todo de vitaminas A, D, E y K (en ciertos casos, también suplementación de minerales como flúor y zinc).

La **nutrición enteral** mediante sonda nasogástrica (o naso-yeyunal) es un recurso cuando no es suficiente la alimentación oral para mejorar el estado nutricional, y especialmente cuando el paciente está por debajo del 85% de su peso ideal; permite una digestión normal de los alimentos que se introducen por ella o se toman por la boca y sus complicaciones (obstrucción de la sonda o vómitos) son infrecuentes. Si la necesidad de nutrición enteral se prolonga en el tiempo, a fin de retirar la sonda se puede realizar una gastrostomía endoscópica percutánea, pequeño orificio que comunica el estómago con el exterior y a través del cual se introduce el alimento. En caso de que exista un deterioro funcional importante del intestino que imposibilita la absorción adecuada de nutrientes (hace fracasar a la nutrición enteral), se recurre a la **nutrición parenteral** con la administración de los alimentos por vía intravenosa a través de un catéter venoso central.

Pero incluso con una suplementación nutricional adecuada, algunos niños con FQ no alcanzan un desarrollo ponderal y de talla pleno. Se ha sugerido la utilización de somatropina (hormona del crecimiento) como un tratamiento anabolizante y de ciproheptadina como estimulante del apetito, pero la SEFQ no los considera como opciones terapéuticas de rutina. Tam-

⁹ Incluso pacientes con un páncreas exocrino funcional (10-15%) pueden presentar anomalías en la absorción intestinal de determinados nutrientes por una menor secreción de agua y bicarbonato;

ante la existencia de esteatorrea, en estos pacientes se deben administrar igualmente los enzimas pancreáticos y, si persistiera la esteatorrea, puede ser necesaria medicación que modifique el pH del duodeno para conseguir su alcalinidad.

poco son concluyentes los resultados de eficacia de la suplementación con ácidos grasos omega-3 ni del uso de pre- o probióticos para combatir el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (disbiosis de la microbiota intestinal) típico en pacientes pediátricos con FQ (Ananthan *et al.*, 2016).

Con respecto a las alteraciones del aparato reproductor, no se dispone de tratamiento frente a la azoospermia o infertilidad masculina por ausencia congénita bilateral de conductos deferentes, si bien, puesto que los espermatozoides sí están presentes en testículo y epidídimo, pueden recolectarse y ser tratados por los modernos tratamientos de fertilidad, que en ocasiones posibilitan que estos pacientes sean padres.

Por último, las repercusiones negativas de la enfermedad en la vida cotidiana y la integración escolar, social y laboral de los pacientes (en parte debido al tiempo diario que requiere la fisioterapia, la administración de la medicación, los ingresos hospitalarios, etc.) hacen necesario el **apoyo psicosocial** a pacientes, padres y cuidadores. Dicha estrategia está plenamente integrada en los equipos multidisciplinares de tratamiento de FQ y hay una vasta evidencia que establece los elementos imprescindibles del apoyo psicosocial (Castellani *et al.*, 2018). A este respecto, en España se concede un **Certificado de Calificación de Discapacidad** a los pacientes con FQ, que pretende facilitarles medios de apoyo, ayudas en cuidados sanitarios, educación, formación ocupacional y empleo, vivienda, exención de impuestos, transportes, aparcamiento, etc.

FARMACOTERAPIA CON MODULADORES DE CFTR

Sobre la base de que la disfunción en la actividad de la proteína CFTR subyace en todas las manifestaciones clínicas de la FQ, en la última década se ha inaugurado una prometedora vía terapéutica gracias a la mejora del conocimiento de la estructura de dicha proteína (desde el descubrimiento de su gen en 1989), que ha permitido el desarrollo racional de nuevas moléculas que actúan sobre ella y son útiles para mejorar el transporte de iones cloruro en las células bronquiales de pacientes con FQ.

Se trata de pequeñas moléculas que pueden encuadrarse en 3 grandes grupos en relación con su efecto sobre la CFTR: correctores, potenciadores y supresores. A grandes rasgos, los correctores permiten que la migración de la proteína –tras su síntesis– hacia la membrana celular del epitelio respiratorio sea adecuada (serían activos frente a mutaciones de tipo II), los potenciadores permiten la activación del canal CFTR incrementando su tiempo de apertura (activos frente a mutaciones de clase III), y los supresores impiden la finalización prematura de la síntesis de CFTR provocada por las mutaciones sin sentido que contienen codones de truncamiento (mutaciones tipo I).

Se describen a continuación los fármacos moduladores de CFTR autorizados en España:

como se verá, parece que el tratamiento combinado con correctores y potenciadores de CFTR restaura más eficazmente la función de la proteína y puede aportar un mayor beneficio clínico a los pacientes.

IVACAFTOR

En 2013 fue autorizado por la EMA el primer fármaco del grupo, el **potenciador de CFTR ivacaftor** (Kalydeco®), comercializado en España desde 2015, que fue seleccionado dentro de una serie formada por más de 228.000 pequeñas moléculas, sintetizadas con el fin de ser testadas *in vitro* para identificar cabezas de serie. Aunque el mecanismo de acción de ivacaftor no se ha elucidado por completo, ha mostrado capacidad de incrementar la probabilidad y el tiempo de apertura del canal iónico (activación) para aumentar el transporte de cloruro, mediante un mecanismo dependiente de fosforilación e independiente de ATP. Se ha propuesto que se une posiblemente a una región de la interfaz entre los dos dominios transmembrana de CFTR y potencia la actividad del canal mediante la inducción del desacoplamiento de la hidrólisis del ATP con los ciclos de apertura (Lopes-Pachecho, 2020).

Ivacaftor fue inicialmente autorizado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con FQ de 6 años de edad y mayores con mutación *G551D* en el gen *CFTR*. Los datos clínicos que motivaron su autorización procedían de dos ensayos clínicos aleatorizados de fase 3, doblemente ciegos, controlados con placebo y de 48 semanas de duración; el primero de ellos incluyó a 167 pacientes de 12 años y mayores, mientras que el otro estudió a 52 niños de 6 a 11 años. El fármaco fue capaz de inducir en los pacientes tratados mejoras sostenidas aunque modestas en la función respiratoria –del orden de 10 puntos porcentuales en el valor predicho de VEF₁ (ppVEF₁)–, que se acompañaron de reducciones notables de la frecuencia de exacerbaciones (en torno al 55%), aumentos de peso corporal (2,7 kg de media) y una reducción absoluta de la concentración de cloruro en sudor en torno a 50 mmol/l. El IPT inicial de la AEMPS consideraba que el cambio absoluto medio inducido por ivacaftor sobre ppVEF₁ y sobre el peso eran clínicamente relevante y mayor que el obtenido con otros tratamientos utilizados habitualmente (Cuéllar, 2014).

Un beneficio similar fue confirmado en pacientes con mutación *G551D* que tenían una disfunción pulmonar más severa. Así, Barry y colaboradores informaron de resultados favorables del tratamiento con ivacaftor a través de un programa de acceso extendido en 21 adultos con insuficiencia respiratoria grave (ppVEF₁<40% o en espera de trasplante de pulmón), incluyendo en el grupo control pacientes con enfermedad igualmente grave pero sin mutación *G551D* y, por tanto, no candidatos al tratamiento. Tras el tratamiento, el ppVEF₁ aumentó de media el 4,2% (del 26,5% al 30,7%; p= 0,01), alcanzando significación estadística en la comparación con el grupo control (p= 0,003), y con una mediana de tiempo hasta la mejoría máxima de 100 días. El peso medio aumentó en 1,8 kg de media (desde 49,8 a 51,6 kg; p= 0,006) y la media de días con tratamiento antimicrobiano intravenoso se redujo de una media de 23 a 0 días (p= 0,001) (Barry *et al.*, 2014).

La introducción del tratamiento con ivacaftor estableció grandes esperanzas en la eficacia clínica de la modulación de la actividad de *CFTR*, aunque su limitación era obvia por ser poten-

cialmente útil solo en una variante genética minoritaria de la FQ, pues la mutación *G551D* representa menos del 1% de las registradas en España (apenas algunas decenas de pacientes); se consideró como un *medicamento ultra-huérfano* (dirigido a una enfermedad ultra-rara, definida como aquella que afecta a menos de 40.000 pacientes en toda la UE).

Tras su aprobación, varios estudios corroboraron la eficacia de ivacaftor en pacientes con patología pulmonar grave hasta en tratamientos de 1 año de duración. Paralelamente, la creciente evidencia científica ha permitido ampliar las indicaciones de ivacaftor en monoterapia para cubrir otras mutaciones de clase III (*G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R*) y de pacientes adultos con FQ y una mutación *R117H*.

Tras más de 7 años desde su introducción en terapéutica, se acepta que ivacaftor supuso un cambio importante en el tratamiento de la FQ para subpoblaciones de pacientes con mutaciones minoritarias, con beneficios sostenidos a largo plazo que incluyen: reducción en los niveles de cloruro en sudor, un deterioro más lento de la función pulmonar, reducción de la frecuencia y número de exacerbaciones pulmonares, menor detección de *Pseudomonas aeruginosa* y otros patógenos, mejor IMC, mejora de la capacidad de ejercicio y de la calidad de vida; incluso algunos estudios observacionales relacionan el tratamiento con una mejor funcionalidad pancreática y aclaramiento mucociliar, una menor necesidad de trasplante pulmonar y una prolongación de la supervivencia. No obstante, también se ha demostrado que la funcionalidad pulmonar declina con el tiempo y la enfermedad progresa –aunque a menor velocidad– a pesar del tratamiento.

En términos de seguridad, ivacaftor presenta un perfil toxicológico relativamente benigno, con una incidencia general de eventos adversos similar a la registrada con placebo. En los estudios clínicos controlados, las reacciones adversas descritos con más frecuencia que con placebo fueron: cefalea (17%), infecciones del tracto respiratorio superior (16%), congestión nasal (16%), erupciones cutáneas (10%), rinitis (6%) y vértigo (5%). Algunos estudios también han reportado la aparición de incrementos notables de los niveles de enzimas hepáticos

(8% vs. 4% con placebo), particularmente de transaminasas (ALT y AST), si bien se debe considerar que tales elevaciones son comunes en pacientes con FQ sin tratamiento con ivacaftor. Ante un mayor riesgo en pacientes con alteraciones hepáticas, se recomienda vigilar la funcionalidad de este órgano antes de iniciar ivacaftor y, al menos, cada 3 meses durante el primer año y, posteriormente, cada año. Los pacientes que presenten un aumento de las transaminasas deben ser estrechamente monitorizados hasta que las anomalías se resuelvan, debiendo interrumpirse el fármaco en pacientes con niveles de ALT o AST que superen en más de 5 veces el límite superior de la normalidad.

Por último, se debe citar que otros fármacos potenciadores de CFTR han mostrado resultados prometedores, encontrándose algunos en desarrollo clínico. Es el caso de **deutivacaftor** o VX-561, que es una forma deuterada de ivacaftor que ha demostrado una mayor estabilidad que ivacaftor *in vitro* y en sujetos sanos, lo que permitiría reducir su dosificación a una sola dosis por vía oral, frente a las dos administraciones diarias que requiere ivacaftor (una cada 12 h). Se encuentra actualmente en ensayos de fase 2, donde se está evaluando comparativamente a ivacaftor en pacientes con varias mutaciones de tipo III en al menos un alelo (Lopes-Pacheco, 2020).

LUMACAFOTOR y TEZACAFOTOR

Sea como fuere, estudios recientes han demostrado que la aproximación terapéutica más eficaz en el tratamiento de la mayor parte de pacientes con FQ puede ser la coadministración de potenciadores con correctores de CFTR. En noviembre del año 2019 se comercializaron por primera vez en España, coincidiendo con su inclusión en la financiación por el Sistema Nacional de Salud, dos medicamentos a base en combinaciones del previamente autorizado ivacaftor con cada uno de los dos nuevos principios activos lumacaftor y tezacaftor.

Lumacaftor es un **corrector de CFTR** que en estudios *in vitro* ha demostrado que **potencia la cantidad de proteína funcional en la superficie de la célula epitelial**, posiblemente mediante la corrección parcial del plegamiento defectuoso

de la misma que condiciona la mutación *F508del*, evitando su degradación prematura antes de completar el transporte hasta la superficie apical de la célula e incrementando así la cantidad de CFTR funcional en la membrana; no obstante, tampoco se conoce el mecanismo exacto por el que el fármaco mejora el procesamiento y el transporte celular de *F508del*-CFTR.

En base a lo anterior, la **combinación de lumacaftor con ivacaftor** (Orkambi®) ejerce un efecto sinérgico que se traduce en un aumento del transporte de iones cloruro, y el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento por vía oral de pacientes con FQ de 6 años de edad y mayores **homocigotos para la mutación *F508del*** en el gen *CFTR*. En ensayos clínicos, lumacaftor en monoterapia o en combinación con ivacaftor –en tratamientos de 28-56 días– redujo significativamente la concentración de cloruro en sudor respecto a placebo (reducciones de 8-11 mmol/l en adultos y de hasta 25 mmol/l en niños de >6 años); también demostró un aumento significativo del VEF₁, como se comentará a continuación.

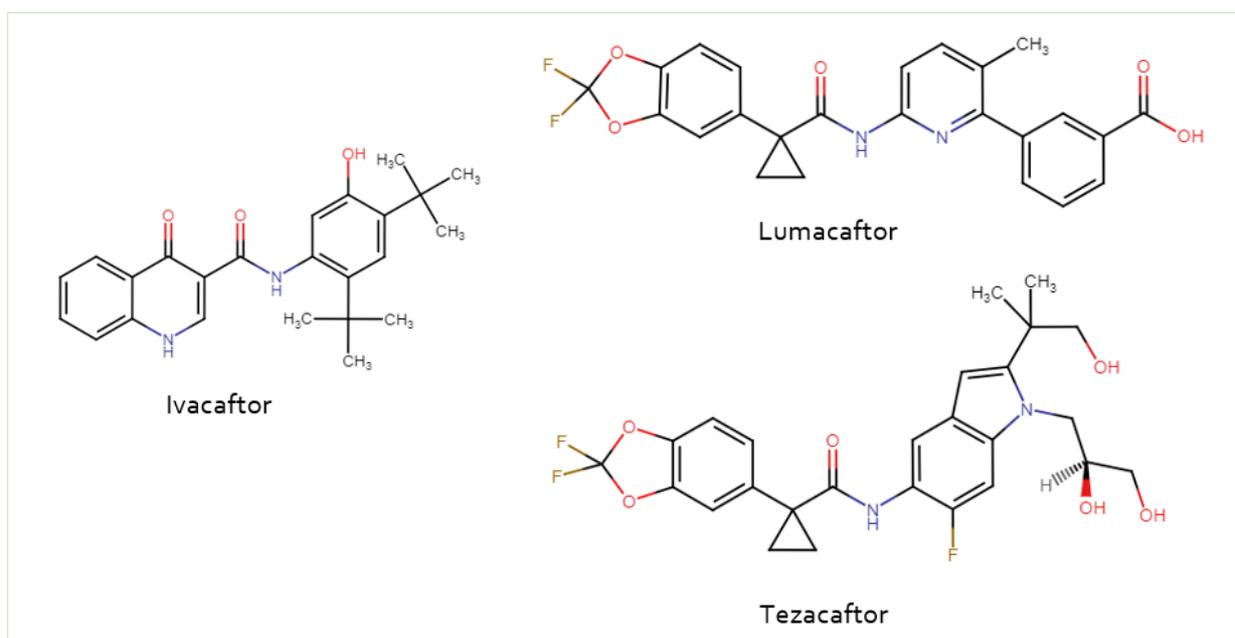
Por su parte, **tezacaftor** es también un **corrector selectivo de la proteína CFTR** que actúa mediante su unión al primer dominio transmembrana de la proteína (MSD-1), de forma que facilita el procesamiento celular y el transporte hasta la membrana de las formas de CFTR mutantes múltiples o normales (incluida *F508del*-CFTR) e incrementa la cantidad de proteína que alcanza la superficie de la célula epitelial, potenciando el transporte de cloruro *in vitro*. Así, la combinación de tezacaftor con ivacaftor (Symkevi®) también muestra efectos sinérgicos sobre CFTR: ivacaftor puede incrementar la actividad de la proteína CFTR liberada a la superficie celular por el efecto de tezacaftor, potenciando en mayor medida el transporte de cloruro frente al uso de cualquiera de los principios activos en monoterapia.

A pesar de que no se conoce su mecanismo de acción exacto, la **combinación de tezacaftor con ivacaftor** ha demostrado la capacidad de revertir la deshidratación e incrementar la altura del líquido en la superficie epitelial de las vías aéreas, así como de la frecuencia de batido ciliar en cultivos de células broncoepiteliales de pacientes homocigotos *F508del*; también reduce

significativamente el cloruro en sudor, en el entorno de 5-10 mmol/l en comparación con placebo. El medicamento ha sido autorizado –en combinación con dosis adicionales de ivacaftor solo– como medicamento huérfano para el tratamiento por vía oral de pacientes con FQ de 12 años de edad o mayores que son **homocigotos para la mutación *F508del*** o bien que sean **heterocigotos** para tal mutación pero tengan además otra **mutación de función residual** para el gen *CFTR*, como: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G* o *3849+10kbC→T*.

Se entiende, pues, que mientras ivacaftor necesita de la presencia de cierta cantidad de proteína CFTR funcional en la membrana de la célula epitelial, lumacaftor y tezacaftor pueden ejercer su efecto farmacológico sin necesidad de que se exprese el canal proteico CFTR en la superficie celular. En términos estructurales, en general se trata de moléculas de carácter policíclico que contienen heterociclos nitrogenados, estando ivacaftor (potenciador) más distante en similitud estructural frente a lumacaftor y tezacaftor (correctores, que comparten un importante dominio de la molécula), lo cual podría explicar la diferencia en sus actividades biológicas (Figura 2).

Figura 2. Estructuras químicas de los fármacos moduladores de CFTR que han sido comercializados en España.



Los datos clínicos que respaldaron la autorización de **ivacaftor/lumacaftor** (Orkambi®) derivan de 3 amplios ensayos clínicos de fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doblemente ciegos y controlados con placebo, de 24 semanas de duración, en que se evaluó la combinación coadministrada con el tratamiento estándar para la FQ (broncodilatadores, antibióticos inhalados, suero salino hipertónico, etc.) en pacientes homocigotos para *F508del*; pueden considerarse adecuados en diseño y grado de evidencia, aunque ésta es limitada.

En adolescentes ≥ 12 años de edad y adultos (N= 1.108), los datos de dos ensayos pivotaes (Waiwright *et al.*, 2015) reflejan una mejoría estadísticamente significativa de la función respiratoria en el tratamiento con la combinación, que sin embargo es moderada, pues se observan aumentos de ppVEF₁ (variable primaria) de 2,41-2,65 puntos porcentuales con respecto a placebo. A la semana 24, los resultados de eficacia fueron consistentes con independencia de edad, sexo u otros factores como la gravedad de la enfermedad (incluso en pacientes con un ppVEF₁ < 40%, es decir, una función pulmonar más deteriorada). No obstante, un estudio de extensión a largo plazo evidenció una tendencia decreciente que sugiere una atenuación temporal del efecto: a la semana 72, se observaron aumentos de 1,5 y 0,5 puntos porcentuales de ppVEF₁ en pacientes previamente tratados con placebo y con la combinación,

respectivamente. Aunque se describió una reducción del 39% del riesgo de exacerbaciones pulmonares frente a placebo, la ausencia de significación estadística en ésta y otras variables secundarias –cambios en índice de masa corporal (IMC) o puntuaciones del dominio respiratorio del cuestionario validado CFQ-R– sugiere una eficacia clínica relevante pero limitada.

Se dispone de algunos estudios abiertos realizados tras la autorización de la combinación en otros países, que han divulgado resultados en pacientes homocigotos para *F508del* con patología pulmonar severa (ppVEF₁ < 40%) que son tratados con ivacaftor/lumacaftor y coinciden en la reducción en la frecuencia de exacerbaciones. Algunos también describen mejoría en la funcionalidad pulmonar, el estado nutricional y la calidad de vida, aunque no alcanzan de manera uniforme significación estadística (Hubert *et al.*, 2017; Taylor-Cousar *et al.*, 2018).

La extensión de indicación a pacientes pediátricos de 6 a 11 años se basó en los datos derivados de un posterior ensayo aleatorizado (N= 204), donde se verificó que los pacientes tratados con la combinación tenían una reducción estadísticamente significativa de -1,09 puntos porcentuales en el índice de aclaramiento pulmonar 2.5 desde el valor basal (variable principal) en comparación con el grupo placebo. Esa modesta eficacia fue consistente en todos los subgrupos de pacientes, si bien se situaba dentro del rango de valores de cambio observados para otros fármacos no específicos usados en FQ (Ratjen *et al.*, 2017). La ausencia de significación estadística en los datos del IMC o la puntuación del dominio respiratorio del test CFQ-R cuestionan la magnitud de la eficacia¹⁰. Se espera que el estudio post-autorización con 5 años de seguimiento, cuya finalización se preveía para finales de 2019, aporte datos adicionales de eficacia y de seguridad a largo plazo que permitan dilucidar el impacto del tratamiento con ivacaftor/lumacaftor sobre la morbi-mortalidad en niños pequeños.

Por otra parte, la autorización de la combinación de **ivacaftor/tezacaftor** (Symkevi®) –junto

a dosis adicionales de ivacaftor solo– se basó en los datos de dos estudios pivotaes de casi idéntico diseño a los anteriores, pero duración variable (EMA, 2017). En el primero, con pacientes de ≥ 12 años homocigotos para la mutación *F508del* de *CFTR* (N= 504), la combinación indujo –en todos los subgrupos de pacientes– una mejoría de 4,0 puntos porcentuales sobre el ppVEF₁ frente a placebo, asociada a una reducción del riesgo de exacerbaciones pulmonares de un 35%, pero sin cambios estadísticamente significativos en otras variables secundarias debido al procedimiento jerárquico del análisis (numéricamente los cambios de IMC y del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R también favorecen a la combinación frente al placebo).

En pacientes de ≥ 12 años heterocigotos para *F508del* y con una segunda mutación de función residual en el gen *CFTR* (N= 248), el tratamiento con ivacaftor/tezacaftor mejoró significativamente la función pulmonar en la comparación con placebo en todos los subgrupos (eficacia independiente de edad, severidad de la patología, sexo, tipo de mutación, etc.): desde la semana 2 y hasta el promedio de las semanas 4 y 8 de los dos periodos de tratamiento del estudio, se observó un aumento de ppVEF₁ de 6,8 puntos porcentuales, siendo también favorable en la comparación frente a ivacaftor en monoterapia (diferencia de 2,1 puntos). En esta población específica (heterocigotos), que suele presentar una enfermedad de progresión más lenta (como sugiere la mayor edad de los pacientes incluidos, con una media cercana a 35 años), casi el doble de los pacientes tratados con ivacaftor/tezacaftor experimentó un cambio de ≥ 4 puntos porcentuales –cambio mínimo con relevancia clínica– en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R (65% vs. 33% con placebo). Además, un estudio de extensión, que incluyó tanto a los pacientes homocigotos como heterocigotos que completaron sus estudios pivotaes, apunta al mantenimiento de la eficacia de la combinación a la semana 24 de tratamiento adicional con tendencias similares a las descritas (por ejemplo, mejoras de 4-5 puntos porcentuales en

¹⁰ Un reflejo de la cuestionable o, al menos, limitada eficacia de Orkambi® es la decisión de no financiación por parte del Ministerio de Sanidad para Orkambi® en pacientes de 12 años o mayores.

ppVEF₁ en pacientes tratados antes con placebo).

Para contextualizar los resultados de eficacia obtenidos con las asociaciones de ivacaftor con los nuevos principios activos, lumacaftor y tezacaftor, se puede aludir a los resultados de un estudio retrospectivo (Sawicki *et al.*, 2017) que estima que el promedio del declive anual de la función pulmonar (ppVEF₁) en sujetos homocigotos *F508del* es de -1,77 puntos porcentuales (de -2,05 si se consideran solo los adolescentes) y de -1,01 puntos en pacientes heterocigotos *F508del* (-1,67 en adolescentes). Así, las ganancias de 2,4-2,7 puntos con ivacaftor/lumacaftor y de 4-7 puntos con ivacaftor/tezacaftor que se mantienen en el tiempo en periodos de 6 meses-1 año de tratamiento se pueden considerar clínicamente relevantes, máxime si se producen en población adolescente y homocigotos. En cualquier caso, la magnitud del cambio es modesta, sobre todo valorando que la mayoría de pacientes incluidos en los estudios presentaban valores de ppVEF₁ entre 40-90% y enfermedad estable (es decir, una función pulmonar no demasiado deteriorada) y que en algunos de ellos no se cumplió que el cambio absoluto de ppVEF₁ fuera $\geq 5\%$, marcado como objetivo de eficacia.

Cabe destacar que los resultados de eficacia de las combinaciones de lumacaftor y tezacaftor derivan de estudios sin comparador activo, que sería la situación óptima (comparación de eficacia con ivacaftor en monoterapia), si bien la EMA acepta este hecho en base a los limitados tratamientos disponibles al inicio de los mismos. Además, no se ha realizado una comparación directa entre las dos nuevas combinaciones. Si se realizara una comparación indirecta, con inherentes limitaciones y escasa robustez estadística, los datos apuntarían a una eficacia ligeramente superior sobre la funcionalidad pulmonar de ivacaftor/tezacaftor sobre ivacaftor/lumacaftor: en pacientes homocigotos *F508del*, el cambio medio de ppVEF₁ para la primera combinación se sitúa en 4 puntos porcentuales frente a los 2,6 puntos con la segunda. Sin embargo, el efecto sobre el IMC parece ser favorable para ivacaftor/lumacaftor.

Con respecto a la **seguridad** clínica, las dos asociaciones de moduladores de CFTR parecen relativamente bien toleradas, con una incidencia

general de eventos adversos similar a placebo y una baja tasa de abandonos del tratamiento. Su perfil toxicológico viene definido por eventos adversos de gravedad leve-moderada que afectan fundamentalmente a los aparatos respiratorio y gastrointestinal (tanto en población adolescente y adulta como pediátrica). Las reacciones adversas descritas se corresponden en gran medida con las ya descritas para ivacaftor en monoterapia. Destacan, desde el punto de vista cualitativo, los eventos adversos hepato-biliares (aumento de las transaminasas, hepatitis colestásica o encefalopatía hepática) y los de tipo respiratorio; por su frecuencia, sobresalen la disnea y la tos, junto a congestión nasal y nasofaringitis, cefalea, mareos, diarrea y náuseas.

Una mención especial merece la incidencia de eventos adversos de tipo respiratorio con la combinación de ivacaftor/lumacaftor, descritos más frecuentemente que con placebo, sobre todo disnea (13-15% vs. 8% con placebo) y respiración anormal u opresión en el pecho (9-11% vs. 6%); además, la incidencia de eventos adversos con esta combinación fue mayor en los estudios realizados post-autorización -*estudios de vida real*- en pacientes con afectación pulmonar severa, que condujeron a la interrupción del tratamiento en hasta el 35% de los casos. El mecanismo por el que se producen los efectos adversos agudos a nivel pulmonar con esta combinación no se conoce por completo, si bien se ha planteado que lumacaftor podría producir un broncoespasmo al poco de su administración, dando lugar a caídas bruscas sintomáticas de la VEF₁ (Stheinberg *et al.*, 2020).

En ausencia de comparaciones directas, parece que el tratamiento con ivacaftor/tezacaftor se tolera mejor que con ivacaftor/lumacaftor, especialmente por la ausencia de caídas bruscas de la función pulmonar o aumentos de presión arterial. Presenta, además, un menor riesgo de interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes (sobre todo con inmunosupresores o anticonceptivos hormonales por inducción de su metabolismo vía CYP3A4), aspecto de especial relevancia en una patología en que los pacientes están sometidos a farmacoterapia compleja y crónica, especialmente conforme progresa el deterioro funcional.

En definitiva, a pesar de actuar sobre la misma vía farmacológica, los dos nuevos fármacos han aportado cierta innovación mecanística frente a ivacaftor. Se trata de los primeros tratamientos específicos para pacientes con la mutación de clase II *F508del* (Orkambi® solo para homocigotos y Symkevi® para homo- y heterocigotos), que abarcarían en torno a la mitad de los pacientes de FQ. Por tratarse de opciones de tratamiento no curativo con resultados de eficacia modestos y que, por ahora, deben añadirse al tratamiento sintomático estándar (fisioterapia respiratoria, dornasa alfa, suero salino hipertónico, antibióticos inhalados, etc.), no modifican en gran medida la terapéutica de la FQ.

De entre ellas, la combinación de ivacaftor/tezacaftor presenta un mejor balance beneficio/riesgo que la de ivacaftor/lumacaftor y,

En líneas generales, y en vista de todo lo anterior, se puede concluir que los moduladores de CFTR ivacaftor, ivacaftor/lumacaftor e ivacaftor/tezacaftor aportan un beneficio clínico relevante a pacientes con FQ y afectación pulmonar desde leve-moderada a grave, incluso en aquellos candidatos a trasplante, según se ha demostrado en ensayos controlados y aleatorizados y en estudios abiertos post-autorización.

Aunque la magnitud de la eficacia de ivacaftor en pacientes con mutaciones de apertura de tipo III parece mayor, la principal ventaja de las combinaciones ivacaftor/lumacaftor e ivacaftor/tezacaftor es que una proporción notablemente mayor de pacientes se puede beneficiar del tratamiento, pues ambas están indicadas en pacientes con la mutación de clase II *F508del*, la mayoritaria entre pacientes con FQ. Entre las limitaciones de los tres medicamentos, se debe

además, podría beneficiar a una mayor población de pacientes (homo- y heterocigotos para *F508del*, más del 75% de los pacientes registrados en España). En todo caso, ante una enfermedad crónica como la FQ, ambos medicamentos deberían ser administrados durante largos períodos, por lo que se requieren futuros estudios con mayores seguimientos que esclarezcan las incertidumbres sobre su beneficio-riesgo a largo plazo, ya que hasta ahora se han evaluado en periodos de tratamiento relativamente cortos y en pacientes sin afectación pulmonar demasiado grave. Por todo ello, la decisión de tratamiento individualizado con los nuevos fármacos debe tomarse en base a la situación clínica de cada paciente (Fernández-Moriano, 2020).

destacar que ninguno de ellos ha sido autorizado en pacientes pediátricos de <6 años. Si se tiene en cuenta que el tratamiento precoz tras el diagnóstico –sobre todo, antes de que se instaure un daño pulmonar irreversible– puede mejorar el pronóstico y cambiar el curso de la patología, la ausencia de datos en niños pequeños representa un hándicap para la terapia de modulación de CFTR que merece futuras investigaciones.

De entre las dos combinaciones de moduladores disponibles, parece que la que aporta un mejor perfil beneficio-riesgo (eficacia más marcada frente a placebo, menor incidencia de eventos adversos y mejor perfil de interacciones) es la de ivacaftor/tezacaftor, que además está indicada en pacientes homo- y heterocigotos para *F508del*, población que puede representar más del 75% de pacientes registrados en España. Parece, pues, que será el tratamiento de elección de entre los comentados.

¿CÓMO SE PRESENTA EL FUTURO DEL TRATAMIENTO?

Además de las opciones de tratamiento disponibles ya comentadas, gracias a los grandes avances en el conocimiento de la biología de la FQ y su terapéutica en los últimos 30 años¹¹, los investigadores continúan trabajando en desarrollar tratamientos que se dirijan específicamente a la alteración monogenética que causa la FQ. Estrategias que aborden y “arreglen” las mutaciones responsables de la anomalía en la proteína CFTR reducirán la carga del tratamiento y mejorarán la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. Podrán ser las únicas estrategias realmente curativas.

En este sentido, en los últimos años han sido diversos los trabajos en torno al papel de la **terapia celular** (Hayes *et al.*, 2018) y, sobre todo, la **terapia génica** (Donnelley *et al.*, 2018) en el abordaje de la patología pulmonar de FQ. Así, algunos trabajos en animales han sugerido la potencial eficacia de vectores lentivirales adenoasociados, nanopartículas peptídicas pegiladas o técnicas basadas en lisofosfatidilcolina para lograr la adición génica en las vías aéreas a través de terapia inhalada. No obstante, son técnicas cuya investigación o aplicación en seres humanos todavía parece lejana, pues están en fases muy preliminares que aún requieren la confirmación de eficacia y seguridad duraderas, de la posibilidad de trasladarlas a pulmones humanos y de administrar dosis repetidas para amplificar los niveles de expresión de *CFTR*.

También se han evaluado en el contexto de la FQ, con mayor o menor éxito, **oligonucleótidos antisentido** dirigidos a atacar y corregir el mal procesamiento de la proteína CFTR, de especial interés cuando la alteración genética causante de la patología es una mutación sin sentido o de *splicing* (aproximadamente un 10% de los pacientes). A este respecto, un reciente ensayo controlado de fase III (Konstan *et al.*, 2020) ha demostrado que **ataluren**, un fármaco autorizado –pero no comercializado en España– para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne, no mejora, en comparación con placebo, la funcionalidad (ppVEF₁) ni el riesgo de

exacerbaciones pulmonares en pacientes con FQ de ≥ 6 años y afectación moderada (ppVEF₁ del 40-90%). Otro candidato de este grupo, **eluforsen**, exhibió una interesante capacidad de restaurar la función de CFTR en muestras de pacientes *in vitro* y en modelos murinos que expresan la mutación *F508del*, y también demostró resultados positivos en un estudio clínico de fase 1b (mejora de la sintomatología de los pacientes según cuestionario CFQ-R); sin embargo, y a pesar de que no mostró problemas importantes de seguridad, su desarrollo clínico ha sido abandonado.

E incluso se planteó que la **modulación farmacológica de otros canales iónicos** puede ofrecer algunas ventajas sobre los moduladores de la proteína CFTR, al ser independientes del tipo de mutación de ésta; pero el progreso en esta línea es claramente inferior. Algunos autores examinaron el potencial terapéutico de la administración tópica (nebulización bronquial) de fármacos que bloqueen el transporte activo de sodio, como la amilorida, para mejorar la función respiratoria de los pacientes con FQ. La justificación de ello es limitar el transporte de sodio a través del epitelio de las vías respiratorias, con el fin de evitar la correspondiente deshidratación del líquido que recubre las vías respiratorias. Sin embargo, tras analizar los resultados de cinco ensayos clínicos controlados y aleatorizados, no se apreció ninguna mejora objetiva en la condición respiratoria de estos pacientes (Burrows *et al.*, 2012).

Por último, y por tratarse de la estrategia que más opciones tiene de incorporarse al arsenal terapéutico de la FQ en un corto plazo, se debe mencionar la **triple terapia de modulación de CFTR**. En los últimos años se han investigado los beneficios adicionales que se alcanzan al añadir un segundo corrector de CFTR, **ellexacافتor**, a la combinación preferente de ivacaftor/tezacaftor, por los resultados de eficacia modesta que ésta presentaba en homocigotos. Aunque aún no ha sido autorizado en Europa, el medicamento con los tres principios activos (Trikafta®) ya se comercializa en EE.UU. para el

¹¹ Para una información más profunda y ampliada, se recomienda consultar la revisión Lopes-Pacheco, 2020.

tratamiento de pacientes de ≥ 12 años con al menos una copia de la mutación *F508del*. Un estudio clínico en niños de 6-11 años, así como otros para evaluar los efectos a largo plazo en pacientes homo- y heterocigotos para *F508del* están actualmente en marcha. Otros fármacos correctores nuevos (por ejemplo, bamocafort) están igualmente bajo investigación.

En un ensayo aleatorizado y controlado por placebo de fase 3, la combinación de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor condujo a una ganancia en la función pulmonar del 10% del ppVEF₁ en pacientes homocigotos y del 14% en heterocigotos, y a una reducción de la frecuencia de exacerbaciones del 63% (Middleton *et al.*, 2019); en pacientes con enfermedad grave (ppVEF₁ <40%), la mejora de la funcionalidad pulmonar también fue significativamente superior a placebo (aumento de una media de 15,2 puntos en ppVEF₁). Se observa que la magnitud de la eficacia a los 6 meses de tratamiento es

incluso superior a la aportada por la monoterapia con ivacaftor en pacientes con la mutación de apertura *G551D* (aumentos de hasta el 11% en ppVEF₁). Otro amplio estudio de fase 3 (Heijerman *et al.*, 2019), que empleó como comparador activo la combinación dual ivacaftor/tezacaftor, demostró la superioridad para la triple terapia en pacientes homocigotos para *F508del*, aportando también importantes mejoras sobre parámetros como niveles de cloruro en sudor y calidad de vida percibida por los pacientes. Además, el perfil de tolerabilidad de la triple terapia parece adecuado, pues los estudios no revelaron ninguna diferencia de seguridad reseñable respecto a lo ya conocido para ivacaftor y tezacaftor; de hecho, la mayoría de eventos adversos descritos fueron leves-moderados, con tasas de abandono en torno al 1% con el tratamiento activo.

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

La fibrosis quística es, por su condición de patología crónica todavía sin cura, una entidad clínica que requiere un abordaje multidisciplinar, en el cual el profesional farmacéutico es un pilar básico que puede jugar un papel relevante en el adecuado asesoramiento y la asistencia sanitaria a los pacientes en el proceso terapéutico. La proximidad y accesibilidad del farmacéutico para el ciudadano permite que pueda ejercer una labor activa a través de los **Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales**.

Vistas las particularidades de la enfermedad, se asume que todos los pacientes con FQ van a estar en tratamiento crónico (pasando la mayor parte del tiempo en el ámbito ambulatorio), y posiblemente tratados con más de un fármaco,

no solo dirigidos a modificar el curso de la enfermedad sino también a paliar diversos síntomas de la misma o incluso para tratar otras enfermedades concomitantes. En ese sentido, y teniendo en consideración que la mayoría de medicamentos autorizados para el tratamiento de la FQ han sido calificados para su dispensación y uso hospitalario¹², destaca la labor que en la optimización de resultados terapéuticos puede ejercer no solo el farmacéutico comunitario sino también el farmacéutico hospitalario.

En líneas generales, los datos de eficacia y seguridad de los medicamentos con indicación en FQ que conocemos a través de los correspondientes ensayos clínicos controlados, proceden de grupos de pacientes estrechamente monito-

¹² Todos los medicamentos moduladores de CFTR autorizados han sido calificados administrativamente para su dispensación exclusiva en los servicios de farmacia hospitalaria, a pesar de que su uso por los pacientes es, en su mayoría, extrahospitalario ya que todos ellos se administran por vía oral (Kalydeco®, Symkevi®, Orkambi®). En cuanto al resto de medicamentos autorizados para el tratamiento

de la FQ, solo la dornasa alfa (Pulmozyme®) se dispensa de forma exclusiva en los servicios de farmacia hospitalaria y se administra por vía inhalatoria, mientras que el resto (acetilcisteína, carbocisteína o preparados multienzimáticos) pueden ser dispensados por la farmacias comunitarias.

rizados a nivel clínico. Para alcanzar los elevados niveles de eficacia y de seguridad referidos se requiere, en la práctica cotidiana (vida real), tratar de proyectar esos controles y hacerlos asequibles y personalizados para cada paciente. Los farmacéuticos, en los dos citados ámbitos (comunitario y hospitalario), colaboran activamente para la consecución de tales objetivos, promoviendo medidas de educación sanitaria, de mejora de la adherencia a la medicación, ayuda en el seguimiento de los efectos clínicos y adversos, recomendación de estrategias de tratamiento para minimizar los efectos adversos e interacciones medicamentosas, y la facilitación de la disponibilidad de los medicamentos por los pacientes, implicándose en la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.

Conviene recordar que la oficina de farmacia es el establecimiento sanitario más accesible (con amplitud de horarios y sin necesidad de cita previa), ubicuo y cercano por el que pasan diariamente más dos millones de personas y desde donde se ofrecen más de 182 millones de consejos sanitarios al año. Cuando no se trata de una situación de urgencia o emergencia, para el paciente es más fácil, cómodo y rápido acudir a una oficina de farmacia, abierta durante un amplio horario y con guardias periódicas; todo ello, sin perjuicio de los necesarios controles médicos que cada paciente requiera. De ahí que la red española de más de 22.000 farmacias comunitarias resulta especialmente interesante como centro de divulgación de información rigurosa, adecuado para formar a los pacientes y promover una educación sanitaria que permita mejorar el uso de los fármacos moduladores de CFTR y prevenir los problemas relacionados con los mismos.

Se describen, a continuación, las principales **vías asistenciales** de actuación del profesional farmacéutico para con los pacientes con FQ.

I. Educación sanitaria.

Tanto en el ámbito hospitalario como en el comunitario, el farmacéutico puede ejercer una importante labor a la hora de transmitir una serie de recomendaciones higiénico-dietéticas y de estilo de vida que contribuya a una mejor calidad de vida de los pacientes con FQ. Por su condición de enfermos crónicos, estos pacientes deben tener una mayor educación sanitaria

que la población general. Conviene recordar a los pacientes o sus cuidadores (más del 60% de casos en España se diagnostican en bebés de menos de 1 año de vida), la conveniencia de llevar a cabo revisiones periódicas con su especialista en el centro de referencia, a fin de realizar estudios de la función pulmonar, nutricionales, musculoesqueléticos y psicosociales completos que permitan ajustar los detalles del plan individual de tratamiento integral.

Asimismo, es importante transmitir a estos pacientes la importancia de la **vacunación** antigripal anual. Esta vacunación está recomendada en aquellos pacientes con ciertas enfermedades de base, entre las que se encuentra la FQ. También en relación a la vacuna antineumocócica, pues se ha demostrado que su uso conlleva un declive en la enfermedad neumocócica invasiva (ENI); dentro de las recomendaciones se incluyen a todos aquellos pacientes con procesos concomitantes que aumentan el riesgo de padecer ENI y sus complicaciones, entre ellos los que sufren alteración de las defensas locales del pulmón, incorporándose en este apartado la FQ.

Por otro lado, ante la situación de **pandemia** ocasionada por el nuevo **coronavirus SARS-CoV-2**, el farmacéutico comunitario constituye un punto fundamental de información fidedigna y actualizada, como el primer escalón del sistema sanitario al que acuden la mayoría de pacientes ante cualquier duda o consulta. La evidencia ha demostrado que las personas con afecciones de salud subyacentes, incluida la enfermedad pulmonar crónica (como la que acontece en la FQ), parecen tener un mayor riesgo de enfermedad grave por COVID-19, por lo que estos pacientes deben extremar las precauciones y seguir medidas de protección individual, entre las cuales se deben destacar:

- > Higiene de manos frecuente, especialmente después de contacto directo con personas enfermas u objetos de su entorno.
- > Al toser o estornudar, cubrirse la boca y la nariz con el codo flexionado o con un pañuelo desechable, el cual debe desecharse tras su uso.
- > Evitar la proximidad con personas infectadas o desconocidas que pudieran estarlo, manteniendo la distancia de seguridad mínima de 2 metros.

- > Evitar tocarse los ojos, la nariz y la boca, ya que las manos facilitan la transmisión.

Además, se recomienda que las personas con FQ usen una mascarilla quirúrgica en entornos de atención sanitaria, a fin de reducir el riesgo de infección cruzada por patógenos pulmonares. Es importante recomendar a estos pacientes que se mantengan informados por medios oficiales de las novedades relativas a la infección respiratoria por el nuevo coronavirus, a través del portal del Ministerio de Sanidad o de las consejerías de salud de sus Comunidades Autónomas de residencia.

II. Optimización de los resultados de la farmacoterapia.

Aunque es evidente que desde los servicios farmacéuticos hospitalarios se puede facilitar –y así se lleva haciendo desde hace mucho tiempo– la optimización del tratamiento (de forma exclusiva en el caso de medicamentos en los que sea conveniente la monitorización continua en un centro hospitalario), es cierto que la oficina de farmacia comunitaria también puede participar activamente en este cometido, incluyendo un seguimiento estrecho del plan de gestión y de minimización de riesgos de los medicamentos. En última instancia, la farmacovigilancia y el seguimiento farmacoterapéutico desde la oficina de farmacia no es una alternativa al seguimiento clínico directo por parte del médico prescriptor, sino un complemento de este seguimiento, que permite optimizar el control terapéutico, adaptándose a las necesidades y circunstancias específicas de cada paciente y dándole un valor añadido a los recursos asistenciales sanitarios, tanto en el ámbito público como en el privado.

La FQ conlleva un tratamiento farmacológico complejo que suele estar sujeto a múltiples cambios, tanto de dosis como cambios de medicamentos. La optimización del tratamiento farmacológico en FQ pasa, en cualquier caso, por una estricta **adherencia al tratamiento**. Un estudio (Materson *et al.*, 2011) evaluó el impacto de la edad y el sexo en la adherencia al tratamiento en estos pacientes, llegando a la conclusión de que aquellos pacientes adolescentes y los adultos jóvenes tenían las tasas de adherencia más bajas mientras que el sexo no influía.

Para aumentar estas tasas de adherencia es importante realizar evaluaciones e intervenciones individualizadas. En un estudio, cuyo propósito era evaluar el impacto de los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en el cumplimiento del tratamiento farmacológico en pacientes pediátricos con FQ (Zobell *et al.*, 2017), se demostró que los pacientes tenían 2,8 veces más probabilidades de ser adherentes al tratamiento cuando el farmacéutico formaba parte del equipo multidisciplinar.

En esta patología, es especialmente importante aumentar las tasas de adherencia y alcanzar la cumplimentación total del tratamiento, para lo cual se requiere un enfoque centrado en el paciente que se ocupe de sus necesidades de apoyo social, prácticas y emocionales, con estrategias adaptativas de afrontamiento.

Por otra parte, debido a la afectación pulmonar en la FQ, estos pacientes pueden requerir en numerosas ocasiones la administración de fármacos por vía inhalatoria. En este punto es fundamental que en el momento de la dispensación se den las instrucciones tanto al paciente como a sus cuidadores de la correcta técnica de inhalación correspondiente a ese medicamento. El farmacéutico debe comprobar que el paciente conoce y sabe llevar a cabo la técnica de inhalación para asegurar la eficacia del medicamento; en caso, contrario, se debe instruir al paciente en la técnica de uso del dispositivo en cuestión. La forma de administración de los medicamentos moduladores de CFTR es más sencilla, pues son comprimidos de administración por vía oral, pero se debe recordar al paciente o a sus cuidadores que se deben tomar con alimentos que contengan grasas (por el aumento significativo de AUC que se produce si se compara con la condiciones de ayuno), como las comidas recomendadas en las directrices nutricionales estándar.

Durante el propio proceso de uso de los fármacos moduladores CFTR, un adecuado **seguimiento farmacoterapéutico**, ofrecido por el farmacéutico de forma rutinaria, sistematizada y registrada/documentada, con reuniones periódicas con el paciente, permitirá detectar, atenuar y resolver la posible aparición de resultados negativos y problemas relacionados con los medicamentos (los usados frente a FQ, pero también los que puedan emplearse frente a

otras patologías) para asegurar la mejor calidad de vida posible de los pacientes.

Resulta clave la vigilancia ante signos y síntomas sugerentes de fracaso terapéutico o de reacciones adversas, que pueden requerir una urgente modificación del tratamiento. En este sentido, el farmacéutico comunitario debe estar alerta y ayudar a los pacientes a identificar los efectos adversos y las contraindicaciones más relevantes de los medicamentos usados, con el fin de comunicárselo al médico responsable del tratamiento para que éste adopte las medidas pertinentes. Es conveniente limitar la utilización de medicamentos a los estrictamente imprescindibles para el tratamiento de la FQ, y la administración de cualquier otro medicamento deberá ser cuidadosamente sopesada, habida cuenta de los riesgos derivados de una afectación de la farmacodinamia y farmacocinética normal de los fármacos moduladores de CFTR por posibles interacciones farmacológicas; en esta advertencia se incluirían también los medicamentos sin receta médica e incluso otras sustancias de abuso.

En línea con lo anterior, hay que recordar que los fármacos moduladores de CFTR presentan un perfil complejo de **interacciones** y este aspecto debe ser tenido en cuenta ante la dispensación de cualquier medicamento. Su metabolismo se produce principalmente a través de la familia de enzimas del citocromo P450 (CYP): las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5 metabolizan el ivacaftor a su metabolito M1 (menos activo) y su inactivo metabolito M6, y tezacaftor a sus metabolitos menos activos M1, M2 y M5; sin embargo, los niveles de lumacaftor no se modifican por CYP3A. Además, actúan como inductores o inhibidores enzimáticos: lumacaftor y – en menor medida – el ivacaftor y su metabolito menos activo inducen la expresión del CYP3A; lumacaftor también induce e inhibe varios otros subtipos de CYP (inducción: CYP3A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19; inhibición: CYP2C8 y CYP2C9).

La inducción e inhibición de las enzimas CYP, por parte del lumacaftor, puede provocar interacciones farmacológicas significativas con varias clases de fármacos, que incluyen, entre otros, antimicrobianos (rifampicina, isoniazida y voriconazol), inhibidores de la bomba de pro-

tones (omeprazol), antidepresivos (fluoxetina), anticonvulsivos (fenitoína), anticonceptivos orales y warfarina. También pueden existir interacciones farmacológicas con el uso de tezacaftor e ivacaftor, sustratos de CYP, principalmente con inhibidores potentes y moderados del CYP3A, cuyo uso concomitante puede aumentar los niveles séricos de ivacaftor (hasta 15 veces el nivel terapéutico) y tezacaftor (hasta 4 veces el nivel terapéutico). Aunque no se sabe cuáles son las consecuencias en seguridad de los niveles elevados de estos medicamentos, basándose únicamente en datos experimentales, se recomienda una reducción de las dosis de tezacaftor e ivacaftor.

Así pues, las interacciones farmacológicas son complejas y numerosas con lumacaftor, mientras que con tezacaftor e ivacaftor el riesgo parece menor, si bien es cierto que se deben intentar prevenir y analizar cada posible interacción de forma individualizada. Para ello, además de la recomendación de consultar las fichas técnicas autorizadas de los medicamentos, si se tiene en consideración que la información científica se actualiza constantemente, cobran especial relevancia las bases de datos que contienen información actualizada y pormenorizada sobre aspectos farmacológicos. Es el caso, por ejemplo, de la base de datos del conocimiento sanitario BOT PLUS, que permite, entre otras funcionalidades, la detección de interacciones farmacológicas entre múltiples medicamentos comerciales y/o principios activos, para su evaluación a la hora de optimizar los tratamientos.

En definitiva, los farmacéuticos pueden y deben asistir a los pacientes y cuidadores en las diferentes etapas en la evolución de la enfermedad (pre-diagnóstico, diagnóstico, atención socio-sanitaria y convivencia con la enfermedad) que aseguren su bienestar integral. En los distintos ámbitos de ejercicio, ejercerán una gran labor en la divulgación de consejos sanitarios que puedan ser eficaces en la prevención, en la maximización del beneficio clínico con la farmacoterapia y de utilidad en el asesoramiento sobre otras terapias no farmacológicas (psicoterapia, fisioterapia, etc.) que puedan mejorar la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- **Abraham JM, Taylor CJ.** Cystic Fibrosis & disorders of the large intestine: DIOS, constipation, and colorectal cancer. *J Cyst Fibros.* 2017; 16 Suppl 2: S40-S49. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.06.013.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de posicionamiento terapéutico de lumacaftor e ivacaftor (Orkambi®) en pacientes con fibrosis quística homocigotos para la mutación F508del. la profilaxis de migraña. IPT, 39/2018. V2. 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-V2-lumacaftor-ivacaftor-Orkambi-fibrosis-quistica-F508del.pdf?x13773>
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de posicionamiento terapéutico de tezacaftor e ivacaftor (Symkevi®) en el tratamiento de fibrosis quística. IPT, 64/2019. V1. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tezacaftor-ivacaftor-Symkevi.pdf?x55472>
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ivacaftor (Kalydeco®). 2014. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ivacaftor-kalydeco-aprobado-GCPT.pdf> (Fecha de publicación: 20 de Junio de 2014)
- **Ananthan A, Balasubramanian H, Rao S, Patole S.** Probiotic supplementation in children with cystic fibrosis-a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2016; 175(10): 1255-66. DOI: 10.1007/s00431-016-2769-8.
- **Barry PJ, Plant BJ, Nair A, Bicknell S, Simmonds NJ, Bell NJ et al.** Effects of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who carry the G551D mutation and have severe lung disease. *Chest.* 2014; 146: 152-8.
- **Brown SD, White R, Tobin P.** Keep them breathing: Cystic fibrosis pathophysiology, diagnosis, and treatment. *JAAPA.* 2017; 30(5): 23-27. DOI: 10.1097/01.JAA.0000515540.36581.92.
- **Burrows EF, Southern KW, Noone PG.** Sodium channel blockers for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 3: CD005087. DOI: 10.1002/14651858.CD005087.pub3.
- **Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F et al.** ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018; 17(2): 153-178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Fibrosis quística. *Panorama Actual Med.* 2014, 38(376): 711-21.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Ivacaftor (Kalydeco®) en fibrosis quística (mucoviscidosis). *Panorama Actual Med.* 2015; 39(386): 681-90.
- **Donnelley M, Parsons DW.** Gene therapy for cystic fibrosis lung disease: overcoming the barriers to translation to the clinic. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 1381. DOI: 10.3389/fphar.2018.01381.
- **Ehre C, Ridley C, Thornton DJ.** Cystic fibrosis: An inherited disease affecting mucin-producing organs. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014; 52C: 136-45. DOI: 10.1016/j.biocel.2014.03.011.
- **Elphick HE, Mallory G.** Oxygen therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 7: CD003884. DOI: 10.1002/14651858.CD003884.pub4
- **European Cystic Fibrosis Society (ECFS).** Patient Registry (ECFSR) Annual Report 2016. Orenti A, Zolin A, Naehrlich L, van Rens J et al. 2018. Disponible en: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-contentimages/working-groups/ecfs-patientregistry/ECFSR_Report2016_06062018.pdf
- **European Medicines Agency (EMA).** Orkambi® - European Public Assessment Report (EPAR). 2017. EMA/781319/2017. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/orkambi-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- **European Medicines Agency (EMA).** Symkevi® - European Public Assessment Report (EPAR). 2018. EMA/CHMP/567306/2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/symkevi-epar-public-assessment-report_en.pdf
- **Federación Española de Fibrosis Quística (FEGQ).** Disponible en: <http://fibrosisquistica.org>
- **Fernández Moriano C.** Ivacaftor/lumacaftor (Orkambi®) e ivacaftor/tezacaftor (Symkevi®) en fibrosis quística. *Panorama Actual Med.* 2020; 44(430): 50-63.
- **Hayes D Jr, Kopp BT, Hill CL, Lallier SW, Schwartz CM, Tadesse M et al.** Cell therapy for cystic fibrosis lung disease: regenerative basal cell amplification. 2019. *Stem Cells Trans. Med.* 2019; 8 (3): 225-35. DOI: 10.1002/sctm.18-0098
- **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. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.
- **Hubert D, Chiron R, Camara B, Grenet D, Prévotat A, Basinet L et al.** Real-life initiation of lumacaftor/ivacaftor combination in adults with cystic fibrosis homozygous for the Phe508del CFTR mutation and severe lung disease. *J Cyst Fibros.* 2017; 16: 388-91.
- **Kerem E, Viviani L, Zolin A, MacNeill S, Hatziagorou E, Elemenuter H et al.;** ECFS Patient Registry Steering Group. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. *Eur Respir J.* 2014; 43(1): 125-33. DOI: 10.1183/09031936.00166412.
- **Konstan MW, VanDevanter DR, Rowe SM, Wilschanski M, Kerem E, Sermet-Gaudelus et al.** Efficacy and safety of ataluren in patients with nonsense-mutation cystic fibrosis not receiving chronic inhaled aminoglycosides: The international, randomized, double-blind, placebo-controlled Ataluren Confirmatory Trial in Cystic Fibrosis (ACT CF). *J Cyst Fibros.* 2020. pii: S1569-1993(20)30030-8. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.01.007.
- **Lopes-Pacheco M.** CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front Pharmacol.* 2020; 10: 1662. DOI: 10.3389/fphar.2019.01662.
- **Masterson TL, Wildman BG, Newberry BH, Omlor GJ.** Impact of age and gender on adherence to infection control guidelines and medical regimens in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2011; 46(3): 295-301.
- **Meng X, Clews J, Kargas V, Wang X, Ford RC.** The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) and its stability. *Cell Mol Life Sci.* 2017; 74(1): 23-38. DOI: 10.1007/s00018-016-2386-8.
- **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: 1809-19. doi: 10.1056/NEJMoa1908639

- **Orenti A, Zolin A, Naehrlich L, van Rens J et al.** European Cystic Fibrosis Society (ECFS). Patient Registry (ECFSPR) Annual Data Report - 2016 data. 2018. Disponible en: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2016_06062018.pdf.
- **Paranjape SM, Mogayzel PJ Jr.** Cystic fibrosis. *Pediatr Rev.* 2014; 35(5): 194-205. DOI: 10.1542/pir.35-5-194. Erratum in: *Pediatr Rev.* 2014; 35(6): 228.
- **Rafeeq MM, Murad HAS.** Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J Transl Med.* 2017; 15(1): 84. DOI: 10.1186/s12967-017-1193-9.
- **Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S et al.** Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(7): 557-67.
- **Rosenfeld M, Sontag MK, Ren CL.** Cystic Fibrosis Diagnosis and Newborn Screening. *Pediatr Clin North Am.* 2016; 63(4): 599-615. DOI: 10.1016/j.pcl.2016.04.004.
- **Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD.** Tratado de fibrosis quística. Ed. Justim. 2012. ISBN: 978-84-695-0562-5.
- **Sawicki GS, Konstan M, McKone E, Moss RB, Johnson C, Lubarsky B, et al.** Rate of Lung Function Decline in Patients with Cystic Fibrosis (CF) Having a Residual Function Gene Mutation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195: A4847.
- **Shteinberg M, Taylor-Cousar JL.** Impact of CFTR modulator use on outcomes in people with severe cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir Rev.* 2020; 29(155). pii: 190112. DOI: 10.1183/16000617.0112-2019.
- **Sociedad Española de Fibrosis Quística.** Registro Español de Fibrosis Quística. Informe Anual 2016.
- **Tam J, Nash EF, Ratjen F, Tullis E, Stephenson A.** Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 7: CD007168. DOI: 10.1002/14651858.CD007168.pub3
- **Taylor-Cousar JL, Jain M, Barto TL, Haddad T, Atkinson J, Tian S et al.** Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for F508del-CFTR. *J Cyst Fibros.* 2018; 17: 228-35.
- **Taylor-Cousar JL, Tullis E, Vermeulen F, Marigowda G, McKee CM et al.** Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019; 381(19): 1809-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.
- **Velasco González MV, Luna Paredes MC, Sánchez Solís de Querol M et al.** Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Neumología pediátrica. Asociación Española de Neumología Pediátrica.
- **Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M et al.** Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015; 373(3): 220-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1409547.
- **Wark P, McDonald VM.** Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 9: CD001506. DOI: 10.1002/14651858.CD001506.pub4.
- **Zobell JT, Schwab E, Collingridge DS, Ball C, Nohavec R, Asfour F.** Impact of pharmacy services on cystic fibrosis medication adherence. *Pediatr Pulmonol.* 2017; 52(8): 1006-12.