



FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA

NUEVOS ABORDAJES FARMACOLÓGICOS EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

Trabajo Fin de Grado
Sant Joan d'Alacant

Junio 2025

Autora: María López Martínez

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutora: María Salud García Gutiérrez

Me gustaría expresar mi agradecimiento en primer lugar, a mi tutora Doña María Salud García Gutiérrez por la ayuda que me ha otorgado con sus conocimientos para poder realizar esta revisión bibliográfica.

Por supuesto a mis padres y hermana por apoyarme en todo momento, incluso en los momentos más difíciles, sin olvidarme del resto de familia que están ahí siempre (tíos, primos y abuela).

También me gustaría agradecer a mis amigas, aquellas que me han acompañado durante esta etapa: Mar, Irene, Fátima, Marta, Lucía y Julia. Han sido una grandes compañeras durante esta etapa.

Por último, a mis amigas de siempre, gracias por estar en todo momento sin soltarme la mano: Amparo, Gloria, Paula e Isa.

Revisión bibliográfica realizada en memoria de Ainhoa Peñarrubia del Valle. Siempre en mi corazón.



Índice

Resumen.....	4
Abreviaturas.....	4
Introducción.....	5
ETIOLOGÍA.....	6
FISIOPATOLOGÍA.....	6
EPIDEMIOLOGÍA.....	7
DIAGNÓSTICO.....	8
TRATAMIENTO.....	9
Objetivos.....	11
Materiales/Métodos.....	11
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	11
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS.....	11
Resultados.....	12
ENSAYOS CLÍNICOS.....	12
ESTUDIOS OBSERVACIONALES.....	19
¿DIFERENCIAS EN LA EFICACIA SEGÚN EL GENOTIPO Y LA GRAVEDAD?.....	20
Discusión.....	22
LIMITACIONES.....	25
CONCLUSIONES.....	26
Bibliografía.....	27

Resumen

Esta revisión se centra en estudiar un nuevo abordaje farmacológico en la fibrosis quística que se trata de una enfermedad genética autosómica recesiva causada por mutaciones del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística. La enfermedad puede estar causada por diferentes tipos de mutaciones, en esta revisión nos vamos a centrar en aquellos pacientes que presentan la mutación F508del.

El objetivo de la revisión bibliográfica es conocer la eficacia y la seguridad del tratamiento con la triple combinación de fármacos moduladores de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor (ETI).

Para conocer estos aspectos de la terapia a estudiar se abordan tanto análisis clínicos como estudios observacionales realizados en pacientes mayores de 12 años, cuya enfermedad está causada por la mutación F508del. Estos estudios evidencian mejoras en la función pulmonar, la calidad de vida y la reducción de los episodios de exacerbación en pacientes tratados con esta terapia, además de la seguridad del tratamiento a corto plazo.

En general, los estudios revisados confirman que el tratamiento con ETI resulta una mejora sustancial en la vida de los pacientes, aunque son necesarios más estudios a largo plazo.

Palabras clave: fibrosis quística, mutación F508del, elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, tratamiento.

This review focuses on studying a new pharmacological approach to cystic fibrosis, a genetic autosomal recessive disease caused by mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. The disease can be caused by different types of mutations; in this review, we will focus on patients who have the F508del mutation.

The aim of the literature review is to assess the efficacy and safety of the triple combination therapy of CFTR modulators—elexacaftor, tezacaftor, and ivacaftor (ETI).

To evaluate these aspects of the therapy, both clinical trials and observational studies involving patients over 12 years old with the F508del mutation are considered. These studies show improvements in lung function, quality of life, and a reduction in exacerbation episodes in patients treated with this therapy, as well as the short-term safety of the treatment.

Overall, the reviewed studies confirm that ETI therapy represents a substantial improvement in patients' lives, although further long-term studies are needed.

Keywords: cystic fibrosis, F508del mutation, elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, treatment.

Abreviaturas

- CFTR: regulador de la conductancia transmembrana.
- ETI: triple combinación de elexacafto, tezacaftor e ivacaftor.
- ppFEV1: % del volumen espiratorio forzado previsto en el primer segundo.
- SCC: concentración de cloruro en el sudor.
- CFQ-R: cuestionario para la evaluación de la calidad de vida en personas con fibrosis quística



Introducción

La fibrosis quística es una enfermedad genética autosómica recesiva causada por mutaciones del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR).⁽¹⁾

Al ser una enfermedad autosómica para que una persona padezca la enfermedad ambos padres deben ser portadores del gen. Además, se trata de una enfermedad multisistémica que puede afectar a diferentes sistemas como respiratorio, digestivo o reproductivo.



Figura 1. Probabilidad de transmisión de la fibrosis quística en progenitores portadores sanos. Imagen extraída de la Federación Española de Fibrosis Quística ⁽⁷⁾.

En la figura 1 se muestra la probabilidad que hay de que dos progenitores que son portadores de la enfermedad, pero sin su presencia, puedan tener hijos con la enfermedad. Sólo existe un 25% de probabilidad de que tengan hijos con fibrosis quística. Esto se debe a que el gen que produce la enfermedad es recesivo.

Esta patología se relaciona con una esperanza de vida más corta, la cual ha aumentado en los últimos años debido a la aparición de nuevos tratamientos. La causa más común de muerte en pacientes con fibrosis quística es la enfermedad pulmonar terminal.

ETIOLOGÍA

En esta patología se encuentra afectado el cromosoma 7, el cual codifica la CFTR, que es la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

Actualmente se han caracterizado 6 tipos de mutaciones CFTR:

- Clase I, donde la producción de proteína CFTR está disminuida.
- Clase II, el plegamiento de la proteína CFTR es incorrecto.
- Clase III, la proteína CFTR no es funcional.
- Clase IV, el transporte de iones está disminuido.
- Clase V, las cantidades de CFTR son inadecuadas.
- Clase VI, la proteína CFTR es menos estable.

Las mutaciones de clase I, II y III son las más graves, y las de clase IV, V y VI son las más leves. De todas las mutaciones descritas que causan la enfermedad, la más frecuente es la F508del. En España un 74,42% de personas con fibrosis quística presentan esta mutación ⁽⁵⁾, la cual se trata de una mutación de clase II. De estos pacientes, entre un 74,42% y un 48,63% son heterocigotos y el porcentaje restante (25,82%) homocigotos ⁽⁵⁾.

FISIOPATOLOGÍA

Como se ha comentado anteriormente la fibrosis quística se produce por mutaciones del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). El CFTR es un canal aniónico que explica la conductancia del Cl regulada por AMPc.

Los pacientes con fibrosis quística secretan menos cloruro, haciendo que aumente la reabsorción de agua y sodio, lo cual provoca que las secreciones sean más espesas y viscosas. Este aumento del espesor y la viscosidad produce tapones mucosos con patologías obstructivas ⁽⁴⁾.

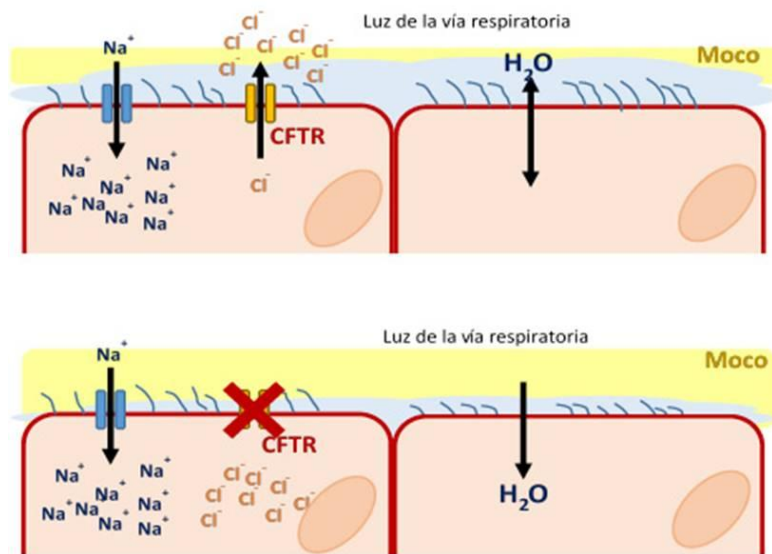


Figura 2. Transporte iónico normal (panel superior) y con patología (panel inferior). Imagen extraída del artículo "Tratamiento actual y avances con la nanotecnología" ⁽⁸⁾.

La figura 2 representa el transporte iónico en el caso de una persona sin patología. Por otra parte, también lo podemos ver en el caso de una persona con fibrosis quística, dónde el CFTR está afectado y se produce un aumento de moco, que provoca, a nivel pulmonar, obstrucción de los bronquios.

Debido a la obstrucción de los bronquios, se crea un entorno óptimo para el crecimiento bacteriano. Además, se produce una reacción inflamatoria, que aumenta los niveles de interleucina 8 y, esta a su vez, la secreción de mucosa, llegando a provocar una insuficiencia ventilatoria pulmonar.

Los síntomas más frecuentes relacionados con esta patología son: sabor salado de la piel, problemas respiratorios, problemas digestivos y falta de peso. Estos síntomas pueden aparecer en la infancia, niñez o edad adulta.

EPIDEMIOLOGÍA

El último registro anual que está completo y disponible sobre pacientes con fibrosis quística en España es el del año 2021 que fue publicado el mes de noviembre del año 2023.

Según este documento el número de pacientes registrados con fibrosis quística en España en el año 2021 era de 2658, de los cuales 11 no tenían un diagnóstico, 2578 sí y 69 estaban a la espera de que se les confirmara.⁽⁵⁾ Además, el 97,16% de los pacientes fueron diagnosticados antes de los 5 años.⁽⁵⁾

Este estudio incluye también los porcentajes en función de la edad. El 12,79% de los pacientes se encuentran entre los 15 y 19 años ⁽⁵⁾, siendo este porcentaje el más alto.

Por último, en 2021, el 52,38% de personas registradas con fibrosis quística eran hombres ⁽⁵⁾.

DIAGNÓSTICO

La fibrosis quística es una patología que puede ser diagnosticada a diferentes edades y de diferentes formas. A continuación, se explican las diferentes pruebas que se pueden realizar: ⁽⁶⁾

Prueba del talón (cribado neonatal)

Esta prueba se realiza entre las 24-72 h de vida para conocer la presencia de enfermedades congénitas como la fibrosis quística.

Para llevarla a cabo se realiza una pequeña incisión en el talón del recién nacido y se recogen gotas de sangre en una tarjeta para muestras que se mandará a analizar.

En el caso de que el resultado sea positivo se repetirá la prueba a los 20 días de nacer o se realizará un análisis genético.

Se pueden dar falsos positivos debido a que el paciente sea portador del gen, pero no presente la enfermedad. En estos casos es conveniente realizar un análisis genético.

Test del sudor

Los pacientes con fibrosis quística presentan cantidades superiores de sales en el sudor, por lo que el test del sudor se considera la prueba estándar para el diagnóstico de la misma.

Esta prueba se realiza en recién nacidos que han dado positivo en el cribado neonatal, personas con síntomas o personas con un historial familiar de fibrosis quística.

Para realizar la prueba se estimula una zona de la piel para que las glándulas sudoríparas produzcan sudor, el cual se recoge y se analiza. El resultado será positivo si los niveles de sales son elevados.

Análisis genético

Este análisis permite identificar mutaciones concretas del gen CFTR mediante una muestra de saliva o sangre.

La prueba se puede realizar en casos positivos del cribado neonatal o test de sudor. Además, también existen el diagnóstico prenatal, realizado durante el embarazo, o el diagnóstico preimplantación, realizado de manera previa a la implantación del embrión en el útero.

TRATAMIENTO

Durante mucho tiempo los pacientes con fibrosis quística tenían una esperanza de vida muy corta, ya que solían fallecer siendo niños. De hecho, en la Europa medieval, debido al sabor salado de su piel, se extendió una frase que decía "¡Ay del niño que siente el sabor salado de un beso en la frente, porque está maldito y pronto morirá!".⁽⁴⁾

Más tarde el tratamiento de la fibrosis quística consistía en tratar aquellas infecciones secundarias a la enfermedad. Este tipo de tratamientos siguen usándose hoy en día, ya que debido a su enfermedad estos pacientes son más propensos a sufrir infecciones y suelen recibir tratamiento con antibióticos. En

2021, 2187 pacientes con fibrosis quística tuvieron que recibir tratamiento antibiótico intravenoso debido a motivos relacionados con su enfermedad ⁽⁵⁾.

Actualmente, existen terapias genéticas que se centran en tratar el origen de la enfermedad. Los fármacos moduladores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) pueden restaurar el plegamiento y el tráfico de la proteína CFTR mutante (correctores) o mejorar la probabilidad de apertura del canal (potenciadores) cuando la proteína se encuentra en la membrana plasmática. Dentro de este grupo de fármacos encontramos el potenciador Ivacaftor (VX-770) y los correctores Lumacaftor (VX-661), Elexacaftor (VX-445) y Tezacaftor.

En 2019 se aprobó (por la FDA) en EE. UU. un fármaco de combinación triple, compuesto por Elexacaftor - Tezacaftor - Ivacaftor (ETI), conocido con el nombre comercial Kaftrio, para el tratamiento de personas con fibrosis quística portadores de una o dos copias de la mutación F508del ⁽²⁾. Con anterioridad a esto, ya se utilizaban terapias de Lumacaftor, Lumacaftor-Ivacaftor o Tezavacator-Ivacaftor.

En España los tratamientos Lumacaftor-Ivacaftor y Tezacaftor-Ivacaftor comenzaron a ser financiados en noviembre del año 2019, mientras que la triple combinación ETI comenzó a ser financiada a finales de 2021, siendo este tratamiento el más utilizado durante ese año ⁽⁵⁾.

Gracias a este grupo de fármacos, la esperanza de vida en pacientes con fibrosis quística ha aumentado considerablemente en los últimos años, a pesar de esto, sigue haciendo falta más investigación.

Objetivos

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es analizar los diferentes estudios que hay publicados sobre el tratamiento con moduladores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, en concreto la triple combinación de Elexacaftor - Tezacaftor - Ivacaftor en personas con fibrosis quística.

La finalidad de la revisión bibliográfica es conocer la eficacia y la seguridad que tiene este tratamiento en comparación con los tratamientos genéticos usados hasta el momento.



Materiales/Métodos

DISEÑO DEL ESTUDIO

La revisión bibliográfica se ha llevado a cabo mediante la búsqueda de artículos científicos relacionados con el tema a tratar. Posteriormente, se ha realizado una lectura exhaustiva para seleccionar aquellos de mayor interés para esta revisión.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS

Los artículos de posible interés fueron buscados en distintas plataformas. Las bases de datos más utilizadas para la búsqueda de artículos de interés han sido PubMed y el National Library of Medicine.

Las dos bases de datos utilizadas son del área de las ciencias de la salud, enfocadas a ayudar en la búsqueda de artículos científicos para ampliar el conocimiento y resolver dudas.

La ecuación de búsqueda que se ha utilizado ha sido (cystic fibrosis) AND (treatment). Esta ha sido utilizada en PubMed y en el caso del National Library of Medicine se ha buscado en concreto en el ClinicalTrials.gov, dónde se han empleado los mismos términos para realizar la búsqueda.

Para seleccionar los artículos se han tenido en cuenta una serie de criterios de inclusión y de exclusión.

Criterios de inclusión

- Estudios realizados en personas de 12 años o más.
- Personas con la mutación F508del, ya sean homocigotos o heterocigotos.
- Estudios terminados.

Criterios de exclusión

- Estudios realizados en niños menores de 12 años.

Los artículos escogidos han sido aquellos que han estado centrados sobre todo en la eficacia y seguridad del tratamiento con fármacos moduladores de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

Por último, la información utilizada para realizar la introducción ha sido recopilada en su mayoría de la Federación Española de la Fibrosis Quística.



Resultados

Hasta la fecha, se han realizado varios ensayos clínicos y estudios observacionales para comprobar su eficacia y seguridad. En estos estudios se ha evaluado la eficacia pulmonar, la concentración de cloruro en el sudor y aspectos relacionados con el crecimiento y la nutrición.

ENSAYOS CLÍNICOS

Resultados de eficacia de los ensayos clínicos

En los siguientes ensayos clínicos los indicadores que se tuvieron en cuenta para evaluar la función pulmonar fueron el porcentaje del volumen espiratorio forzado previsto en el primer segundo (ppFEV1) y la aparición de exacerbaciones pulmonares. Además, se evaluó la concentración de cloruro en sudor (SCC) y la mejora de la calidad de vida a través del cuestionario para la evaluación de calidad de vida en personas con fibrosis quística (CFQ-R). Los ensayos fueron realizados en pacientes de 12 años o más.

Para poder entender los resultados de los siguientes ensayos debe quedar claro que un resultado favorable es aquel en el que el FEV1 aumenta, el SCC disminuye y CFQR aumenta.

Keating y cols ⁽¹¹⁾ realizaron un ensayo clínico de fase 2 aleatorizado, con doble ciego y controlado con placebo o fármaco activo, entre junio de 2017 y marzo de 2018. En el ensayo participaron 123 pacientes, de los cuales 95 eran heterocigotos (F508del/FM) y 28 homocigotos (F508del/F508del). Los heterocigotos fueron tratados durante 4 semanas, pero los homocigotos tuvieron una etapa de preinclusión con 4 semanas de tratamiento con tezacaftor o ivacaftor, y luego fueron tratados durante 4 semanas como los heterocigotos. De los 123 pacientes, 74 fueron tratados con ETI, 21 con deutivacaftor + elexacaftor + tezacaftor y 27 con control. Antes del tratamiento, los valores a estudiar estaban bastante equilibrados, pero tras 4 semanas en

los pacientes tratados con ETI se observó una mejora del ppFEV1 de 7,9 puntos, una disminución del SCC de 33,2 mmol/L y un aumento del CFQ-R de 15,4 puntos, en comparación con los pacientes tratados con placebo en los que no hubo cambios en cuanto a su ppFEV1, hubo una disminución del SCC de 2,2 mmol/L y un aumento del CFQ-R de 4,2 puntos.

En 2019 se llevaron a cabo dos ensayos clínicos adicionales. Por un lado, Middleton y cols⁽¹²⁾ realizaron un ensayo clínico de fase 3 en pacientes heterocigotos con genotipo F508del/FM. De los 403 que participaron en el ensayo, 200 fueron tratados con ETI y 203 con placebo, durante 24 semanas. En este ensayo se realizaron dos evaluaciones, una a las 4 semanas y otra a las 24. En la cuarta semana el tratamiento con ETI ya había mejorado el ppFEV1 y había aumentado el índice de masa corporal (IMC). Finalmente, en la semana 24 se observó una disminución del número de exacerbaciones y de SCC, y un aumento de puntos en el CFQR, como podemos observar en la tabla 1.

Tabla 1. Comparación de resultados, estudio Middleton y cols⁽¹²⁾, entre los grupos de ensayo en las semanas 4 y 24.

	Semana 4		Semana 24	
	ETI	Placebo	ETI	Placebo
FEV1 (ptos)	+13,6	-0,2	+13,9	-0,4
SCC (mmol/L)	-41,2	+0,1	-42,2	-0,4
CFQR (ptos)	+18,1	-1,9	+17,5	-2,7

FEV1: volumen espiratorio forzado previsto en el primer segundo.

SCC:concentración de cloruro en el sudor.

CFQR: cuestionario para la evaluación de la calidad de vida en personas con fibrosis quística.

ETI: triple combinación de elexacafto, tezacaftor e ivacaftor.

Como podemos observar en la tabla 1 los resultados obtenidos en el grupo tratado con el fármaco de estudio fueron mucho mejores que los obtenidos en el grupo control.

Por otro lado, Heijerman y cols⁽¹³⁾ llevaron a cabo un ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado y con control activo, con pacientes homocigotos (F508del). Se llevó a cabo un periodo de preinclusión en el que participaron 113 pacientes. Estos fueron tratados durante 4 semanas con tezacaftor o ivacaftor. Tras este periodo, sólo 107 pacientes continuaron en el estudio, los cuales fueron aleatorizados. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos, 55 pacientes fueron al grupo que fue tratado con ETI, mientras que 52 al grupo que fue tratado con tezacaftor o ivacaftor. Ambos grupos fueron tratados durante 4 semanas. Los resultados mostraron una mejora del ppFEV1 de 10 puntos, una disminución del SCC de 43,4 mmol/L, y un aumento tanto en el IMC como en la puntuación de CFQR de los pacientes tratados con ETI, como podemos observar en la tabla 2.

Tabla 2. Comparación de resultados, estudio Heijerman y cols⁽¹³⁾, entre los dos grupos del ensayo, tras 4 semanas de tratamiento.

	Tezacaftor/Ivacaftor	ETI
FEV1 (ptos)	+0,4	+10,4
SCC (mmol/L)	+1,7	-43.4
CFQ-R (ptos)	-1,4	+16

FEV1: volumen espiratorio forzado previsto en el primer segundo.

SCC:concentración de cloruro en el sudor.

CFQR: cuestionario para la evaluación de la calidad de vida en personas con fibrosis quística.

ETI: triple combinación de elexacafto, tezacaftor e ivacaftor.

En 2020 se realizó un ensayo clínico en pacientes homocigotos (F508del/F508del) y heterocigotos con genotipo (F508del/FM), llevado a cabo por Migliorisi y cols⁽¹⁾. Estos pacientes fueron tratados durante un año con ETI, mostrando una mejora del ppFEV1 y una disminución del número de

exacerbaciones. En el 77% de los pacientes hubo una disminución del SCC y en el 100% aumentó la puntuación de CFQ-R. Además, en este ensayo se observó un aumento del IMC.

Entre el 28 de agosto de 2019 y hasta el 12 de junio de 2020 se llevó a cabo un estudio de fase 3, aleatorizado, con doble ciego y controlado en pacientes heterocigotos con F508del y función residual, llevado a cabo por Ido Sadras y cols⁽⁹⁾. En este estudio fueron excluidos aquellos pacientes con hipertensión arterial, infección pulmonar o aquellos que hayan sido sometidos a trasplante. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos, un grupo control y el grupo experimental. Ambos grupos fueron tratados durante 4 semanas con Ivacaftor o Tezacaftor+Ivacaftor. Tras esto el grupo control, formado por 126 pacientes, fue sometido durante 8 semanas a tratamiento con Ivacaftor o Tezacaftor+Ivacaftor, mientras que el grupo experimental, formado por 132 pacientes, fue sometido a la triple combinación ETI durante 8 semanas. En este estudio se midieron el FEV1, SCC y CFQ-R, siendo los resultados mucho mejores en el grupo experimental en comparación con el grupo control. Esto se puede observar en la tabla 3, donde vemos que el aumento del ppFEV1, la disminución del SCC y el aumento de la CFQ-R son mucho mayores en el grupo tratado con ETI que en el grupo control.

Tabla 3. Comparación de resultados entre grupo control y grupo experimental.
Estudio Ido Sadras y cols⁽⁹⁾.

	Control	ETI
ppFEV1 (%)	+0,2	+3,7
SCC (mmol/L)	+0,7	-22,3
CFQ-R (ptos)	+1,6	+10,3

ppFEV1: porcentaje de volumen espiratorio forzado previsto en el primer segundo.

SCC:concentración de cloruro en el sudor.

CFQR: cuestionario para la evaluación de la calidad de vida en personas con fibrosis quística.

ETI: triple combinación de elexacafto, tezacaftor e ivacaftor.

Entre el 9 de octubre de 2018 y el 9 de enero de 2023 Mckone y cols⁽¹⁶⁾ llevaron a cabo un estudio de fase 3 abierto con pacientes homocigotos y heterocigotos. En este estudio participaron 506 pacientes, de los cuales solo completaron el estudio 354. El estudio se dividió en dos periodos, uno de tratamiento que duró 192 semanas y otro de extensión que duró 48 semanas, en el que solo participaron algunos países. En el estudio se observó un aumento del ppFEV1 de 15,3 puntos, una disminución del SCC de 47 mmol/L, un aumento del IMC de 1,81 kg/m² y un aumento del CFQ-R de 15,3 puntos. En este estudio también se observaron los efectos adversos, 504 pacientes presentaron algún efecto adverso, de los cuales 175 fueron graves.

Resultados de seguridad de los ensayos clínicos

En estos ensayos clínicos comentados, además de evaluar la eficacia del fármaco también se evaluó su seguridad. En el estudio realizado por Keating y cols⁽¹¹⁾ de los pacientes tratados con ETI el 92% presentaron algún efecto adverso, en el grupo placebo un 100% y en los tratados con tezacaftor+ivacaftor un 71% (figura 3)

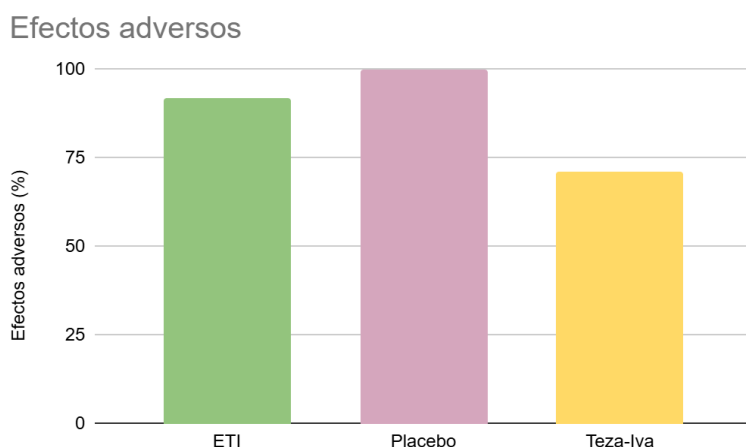


Figura 3. Efectos adversos en los diferentes grupos de estudio realizado por Keating y cols⁽¹¹⁾.

ETI: triple combinación de elexacafto, tezacaftor e ivacaftor.
Teza-Iva: combinación de tezacaftor e ivacaftor.

En el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento con ETI se observaron un 53% de efectos adversos leves, 43% moderados y 4% graves. Dentro de estos últimos están exacerbación pulmonar infecciosa, síndrome de obstrucción intestinal distal y trombosis venosa yugular. Por otro lado, los efectos adversos más frecuentes fueron tos, aumento de la producción de esputo, exacerbaciones pulmonares, hemoptisis y pirexia. Tres pacientes tuvieron que abandonar el ensayo, uno de ellos por aumento de SGOT, SGPT, GPK y miopatía, el segundo presentó un aumento de la bilirrubina y el último por estreñimiento.

Middleton y cols⁽¹²⁾, en su ensayo realizado en 2019, también evaluaron la seguridad del fármaco. Los porcentajes de efectos adversos fueron 93,1% en el caso del grupo que recibió tratamiento con ETI y 96% en el grupo que recibió tratamiento con placebo. La mayoría de estos efectos adversos se resolvieron durante el ensayo. Dentro de estos porcentajes, el 13,9% de los efectos adversos ocurridos en el grupo de ETI fueron graves y en el grupo de placebo el 20,9% (figura 4). Dos pacientes interrumpieron el ensayo, uno debido a erupción cutánea, y el otro debido a hipertensión portal con cirrosis preexistente. En este ensayo también se estudiaron las concentraciones de aminotransferasa y la aparición de exantema, ya que se habían visto como efectos adversos en estudios anteriores. En el grupo de ETI hubo un 10,9% de casos con niveles altos de aminotransferasa y el mismo porcentaje de casos de exantema. Mientras que en el grupo de placebo fueron 4% y 6,5%, respectivamente (figura 4). Además, se observó que los casos de exantema eran más comunes en mujeres que en hombres.

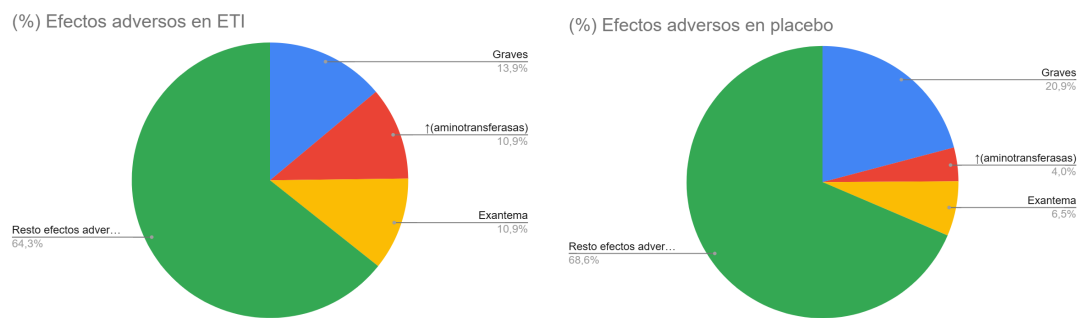


Figura 4. Efectos adversos en el grupo tratado con ETI (panel de la izquierda) y con placebo (panel de la derecha). Estudio realizado por Middleton y cols ⁽¹²⁾.

Ido Sadras y cols, desde el 9 de agosto de 2019 hasta el 14 de diciembre de 2022⁽¹⁰⁾, llevaron a cabo otro estudio abierto de fase 3, en el que participaron 458 pacientes para estudiar la seguridad de la terapia con ETI. De los 458 pacientes que participaron 46 abandonaron el estudio, siendo sólo 2 los que lo hicieron debido a efectos adversos. En este estudio fueron excluidas aquellas personas con intolerancia al fármaco de estudio y aquellas que estaban participando en la investigación de otro fármaco. Los pacientes fueron tratados con 200 mg de Elexacaftor al día, 100 mg de Tezacaftor al día y 150 mg de Ivacaftor cada 12h. En una parte A los pacientes fueron tratados durante 96 semanas, y sólo 66 pacientes continuaron en la parte B del ensayo durante 48 semanas. Finalmente, 79 pacientes presentaron reacciones adversas graves, entre las que se encontraban: diabetes, síndrome de obstrucción intestinal o exacerbación pulmonar infecciosa.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Además de los ensayos clínicos, también se realizaron estudios observacionales en personas mayores de 12 años en los que se evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento con ETI en personas con fibrosis quística.

En 2019 Burgel y cols⁽¹⁴⁾ realizaron un estudio observacional prospectivo. Los criterios de inclusión del estudio fueron tener más de 12 años, tener al menos una mutación de F508del y tener un ppFEV1 < 40%. En el estudio participaron 245 pacientes, de los que 41 habían recibido tratamiento con moduladores y lo suspendieron, 59 estaban en tratamiento con moduladores y 186 nunca habían recibido tratamiento con moduladores. En cuanto a la eficacia del tratamiento, se observó tras 73 días de tratamiento un aumento del ppFEV1 de 15 puntos y un aumento del IMC. Además, disminuyó en un 50% el porcentaje de pacientes que requerían oxígeno y alimentación por sonda enteral, 11 de 15 pacientes que estaban en la lista de espera para trasplante de pulmón fueron eliminados, y 36 de 37 pacientes que estaban en evaluación para entrar a la lista de trasplante dejaron de cumplir los criterios de gravedad. Por último, en cuanto a los efectos adversos los más frecuentes fueron erupción cutánea, cefalea, síntomas gastrointestinales y mialgia, además se observó un aumento de las aminotransferasas.

Ese mismo año, Carnovale y cols⁽¹⁵⁾ llevaron a cabo un estudio observacional retrospectivo. Los criterios de inclusión en este estudio fueron personas homocigotas para la mutación F508del, tratamiento previo durante 6 meses con lumacaftor+ivacaftor o tezacaftor+ivacaftor, o tener enfermedad pulmonar avanzada. En el estudio participaron 26 pacientes y tuvo una duración de 48 semanas. En cuanto a la eficacia, el ppFEV1 aumentó 15 puntos, el IMC 2,2 kg/m² y el SCC disminuyó 19,5 mmol/L. Por último, en cuanto a la seguridad, la terapia con ETI fue bien tolerada y no se produjeron interrupciones.

Además de estos dos estudios, se realizaron muchos más que demostraron que el tratamiento con ETI mejoraba la función pulmonar y el resto de parámetros estudiados, y en cuanto a la seguridad el tratamiento fue bien tolerado.

¿DIFERENCIAS EN LA EFICACIA SEGÚN EL GENOTIPO Y LA GRAVEDAD?

En marzo de este mismo año se publicó un estudio observacional prospectivo en el que se evaluó la eficacia de ETI en la vida real⁽³⁾. Además, este estudio tenía como finalidad estudiar si el genotipo o la gravedad pueden influir en la eficacia del tratamiento.

En el estudio participaron 115 personas con fibrosis quística con una media de edad de 23 años. Los participantes fueron divididos en subgrupos: homocigotos, heterocigotos, con ppFEV1<80% y ppFEV1≥80%. En cuanto al tratamiento, los pacientes fueron tratados durante 1 año con ETI.

Los parámetros evaluados fueron ppFEV1, IMC, positividad a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), positividad a *Pseudomonas aeruginosa* (Pa), exacerbaciones y cloruro en sudor.

En cuanto a la concentración de cloruro en sudor, esta disminuyó tras 1 mes de tratamiento, pero no se observaron diferencias significativas entre homocigotos y heterocigotos, ni entre pacientes con ppFEV1 ≥ 80% y aquellos con ppFEV1 < 80%.

Por otro lado, tanto en el ppFEV1 como en el IMC, se pudo ver un aumento tras 1 año de tratamiento. En ambos parámetros se observaron diferencias significativas entre los pacientes con ppFEV1 ≥ 80% y aquellos con ppFEV1 < 80%. Estas últimas tuvieron un mayor aumento en ambos parámetros. En cuanto a la diferencia de genotipos, no se observaron diferencias significativas.

Tampoco se observaron diferencias significativas entre los diferentes subgrupos en relación a la positividad en los cultivos respiratorios bacterianos, pero sí hubo una disminución tras 1 año de tratamiento tanto para *Pseudomonas aeruginosa* como para SARM.

Por último, las exacerbaciones, los ingresos hospitalarios y el uso de antibióticos disminuyeron siendo esta disminución mayor en el caso de las pacientes con ppFEV1 $\geq 80\%$.

Tabla 4. Resultados iniciales y finales del estudio ⁽³⁾.

	Inicio	Final
Cloruro en sudor *la concentración final se midió al mes de tto	Homocigotos: 95,8 mmol/L Heterocigotos: 93,9 mmol/L ppFEV1 $\geq 80\%$: 91,9mmol/L ppFEV1 $< 80\%$: 96,1mmol/L	Homocigotos: 45 mmol/L Heterocigotos: 48 mmol/L ppFEV1 $\geq 80\%$: 43,2 mmol/L ppFEV1 $< 80\%$: 48,3 mmol/L
ppFEV1	ppFEV1 medio general era de 67%	Homocigotos: +13% Heterocigotos: +11% ppFEV1 $\geq 80\%$: +9% ppFEV1 $< 80\%$: +14%
IMC	IMC medio general era de 22kg/m ²	Homocigotos: +1,5 kg/m ² Heterocigotos: +1,8 kg/m ² ppFEV1 $\geq 80\%$: +0,78 kg/m ² ppFEV1 $< 80\%$: +2,1 kg/m ²
Positividad Pa	General: 61 positivos	General: 30 positivos
Positividad SARM	General: 31 positivos	General 17 positivos

ppFEV1: porcentaje de volumen espiratorio forzado previsto en el primer segundo.

SCC:concentración de cloruro en el sudor.

tto: tratamiento

IMC: índice de masa corporal.

Pa: *Pseudomonas aeruginosa*

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

Discusión

Los fármacos moduladores de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística llevan siendo utilizados desde hace unos años, en concreto desde 2012. Desde su aparición se han ido utilizando diferentes combinaciones. La última fue aprobada en 2019, compuesta por Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor.

¿Se trata del tratamiento más eficaz hasta el momento? ¿Es seguro?

En la siguiente discusión se van a analizar los resultados obtenidos en los estudios comentados con anterioridad, en los cuales se compara la eficacia y seguridad del tratamiento ETI con placebo u otros moduladores.

A continuación, se va a comentar estudio a estudio. Destacar que en todos los estudios la dosis utilizada de ETI ha sido 200 mg/día de elexacaftor, 100 mg/día de tezacaftor y 150 mg/12h de ivacaftor.

El primer estudio que se va a analizar es el llevado a cabo por Keating y cols. Este estudio fue realizado tanto con pacientes homocigotos como heterocigotos. Los homocigotos recibieron un tratamiento previo con tezacaftor o ivacaftor durante 4 semanas. Tras esto tanto homocigotos como heterocigotos fueron divididos en 3 grupos. El primer grupo fue tratado con ETI, el segundo con deutivacaftor, elexacaftor y tezacaftor, y el tercero con triple placebo.

El análisis se ha centrado en la comparación de los resultados entre el grupo placebo y el grupo tratado con ETI. Tras un análisis exhaustivo se puede observar que el aumento en el porcentaje de FEV1, la disminución en SCC y el aumento en el CFQ-R fueron mucho mayores en el grupo tratado con ETI que en el tratado con placebo. Por lo que se puede sugerir que el tratamiento con ETI cumple con la eficacia esperada.

En este estudio también se analizó la seguridad del tratamiento con ETI. De los pacientes que fueron tratados con esta combinación de fármacos, el 92% presentó algún efecto adverso en comparación con el grupo placebo que el

100% presentó algún efecto adverso. De ese 92% la mayoría fueron efectos adversos leves, siendo sólo un 4% graves. Por tanto, se puede decir que el tratamiento con ETI resultó bastante seguro.

El siguiente estudio que comentar es el que llevaron a cabo Middleton y cols, el cual fue realizado con pacientes heterocigotos. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, uno que fue tratado con ETI y el otro con placebo. En este estudio se obtuvieron resultados en las semanas 4 y 24 de tratamiento.

Al igual que en el estudio anterior los resultados obtenidos en el grupo tratado con ETI fueron mucho mejores que en el tratado con placebo, lo que destaca la eficacia del tratamiento con ETI. En este estudio también se observó un aumento del IMC y una disminución del número de exacerbaciones en los pacientes tratados con ETI.

Además, en este estudio también se analizó la seguridad del tratamiento con ETI. Se observó que el porcentaje de efectos adversos era mayor en el grupo tratado con placebo que en el grupo tratado con ETI, pero el porcentaje de efectos adversos graves en este estudio resultó ser mayor que en el realizado por Keating y cols. También se destacaron dos efectos adversos que se habían observado en estudios anteriores, que resultaron tener un porcentaje de aparición mayor en los pacientes tratados con ETI que en los tratados con placebo. Estos efectos adversos son aumento de los niveles de aminotransferasa y aparición de exantema.

El siguiente estudio, realizado por Heijerman y cols fue llevado a cabo con pacientes homocigotos, los cuales fueron divididos en dos grupos, uno donde los pacientes fueron tratados con tezacaftor o ivacaftor y el otro que fue tratado con ETI. En este estudio solo se analizó la eficacia del tratamiento, donde se pudo ver que los resultados obtenidos en el grupo tratado con ETI fueron mucho mejores que en el otro grupo. En comparación a los estudios anteriores, este nos ha permitido comparar la eficacia entre diferentes fármacos moduladores de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

Al igual que en el estudio realizado por Heijerman y cols, en el llevado a cabo por Ido Sadras y cols, se compara la eficacia de ETI con la de otros fármacos moduladores. En este los pacientes heterocigotos fueron divididos en un grupo control tratado con ivacaftor o tezacaftor con ivacaftor, y un grupo experimental tratado con ETI. Al igual que en los estudios anteriores los resultados obtenidos en cuanto al porcentaje de FEV1, SCC y CFQ-R fueron mucho mejores en el grupo experimental que en el grupo control.

Ido Sadras y cols también realizaron otro estudio para ver la seguridad de la triple combinación. En los resultados vieron que de los 458 pacientes que participaron en el estudio, solo 79 presentaron efectos adversos graves.

En los estudios realizados por Migliorisi y cols, y Mckone y cols, no hay muchos datos para analizar. En el estudio de Migliorisi y cols se comenta que en la mayoría de los casos hay una mejora en el porcentaje de FEV1, en el CFQ-R y en el IMC, además de una disminución en el SCC y en el número de exacerbaciones. Mientras que Mckone y cols realizaron un estudio con pacientes homocigotos y heterocigotos donde los pacientes mejoraron mucho tras el tratamiento con ETI y que de todos los efectos adversos que presentaron, 175 fueron graves. Por tanto, se puede decir que los resultados fueron similares a los de los estudios anteriores.

Hasta este momento se han analizado los resultados de los análisis clínicos sobre eficacia y seguridad del tratamiento con elexacafto, tezacaftor e ivacaftor. Pero en esta revisión bibliográfica también se han incluido algunos estudios observacionales que a continuación se van a analizar.

Por un lado, tenemos el estudio observacional realizado por Burgel y cols, en el cual los pacientes, que fueron divididos en función de si habían recibido terapia anteriormente con fármacos moduladores o no, fueron sometidos a 73 días de tratamiento. En los resultados obtenidos se ha observado que el porcentaje de FEV1 y el IMC aumentaron considerablemente, y que disminuyó el requerimiento de oxígeno, alimentación enteral y la necesidad de trasplante de pulmón.

Por otro lado, Carnovale y cols, realizaron un estudio observacional con pacientes homocigotos, que fueron tratados durante 46 semanas. Tras esto se observó que aumentaron el IMC y el porcentaje de FEV1, y disminuyó el SCC.

Por último, durante toda la revisión bibliográfica se ha destacado si los estudios habían sido realizados con pacientes homocigotos o heterocigotos. Por esta razón se ha añadido el último estudio que se centra en averiguar si hay diferencias en la eficacia del tratamiento según el genotipo. Además, este estudio también compara la efectividad del tratamiento según la gravedad de la enfermedad, teniendo en cuenta el porcentaje de FEV1.

Se trata de un estudio observacional en el que los pacientes fueron divididos en cuatro grupos en función de si eran homocigotos, heterocigotos o tenían un porcentaje de FEV1 mayor o menor de 80%. Todos los grupos fueron tratados durante un año con elexacafto, tezacaftor e ivacaftor.

En los resultados se observó que en cuanto a la positividad en bacterias y en la reducción de SCC no había diferencias entre grupos, pero en cuanto al aumento del IMC y el porcentaje de FEV1 se observó que entre genotipos no había diferencias, pero sí entre los pacientes con porcentajes de FEV1 menor a 80% y los de mayor a 80%.

LIMITACIONES

En los estudios utilizados para esta revisión bibliográfica podemos encontrar algunas limitaciones. Entre ellas destacan:

- La duración del tratamiento es muy corta, siendo la máxima de un año. Esto nos impide conocer tanto la eficacia como la seguridad del tratamiento a largo plazo.
- Algunos subgrupos de tratamiento son muy reducidos.
- En cuanto a la seguridad, en muchos de los estudios no comparan la seguridad de este tratamiento con otros, lo cual nos impide saber si se trata de un tratamiento más seguro que los que estaban ya en uso.

CONCLUSIONES

En conclusión, la revisión bibliográfica que se ha llevado a cabo evidencia que el tratamiento con la triple combinación de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor es un gran avance en el tratamiento de la fibrosis quística.

Se ha podido observar que en comparación con otros fármacos moduladores de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística y con placebo, el tratamiento con ETI resulta mucho más eficaz.

En cuanto a la seguridad, se puede considerar que el tratamiento es bastante seguro y que los efectos adversos más frecuentes suelen ser leves.

A pesar de todo esto, siguen siendo necesarios más estudios, sobre todo a largo plazo para poder conocer más tanto la eficacia como la seguridad pasados los años.



Bibliografía

1. Kapouni N, Moustaki M, Douros K, Loukou I. Efficacy and safety of elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis: A systematic review. *Children (Basel)* [Internet]. 2023;10(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/children10030554>
2. Bacalhau M, Camargo M, Magalhães-Ghiotto GAV, Drumond S, Castelletti CHM, Lopes-Pacheco M. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: A life-changing triple combination of CFTR modulator drugs for cystic fibrosis. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2023;16(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ph16030410>
3. Sheikh S, Holtzlander M, Eisner M, Gushue C, Palacios S, Kotha K, et al. Real-life impact of genotype and severity of lung disease on efficacy of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. 2025;88(102345):102345. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2025.102345>
4. Yu E, Sankari A, Sharma S. Cystic fibrosis. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
5. Fibrosisquística.org. [citado el 5 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://fibrosisquistica.org/wp-content/uploads/2023/10/Registro-FQ-infirme-2021.pdf>
6. Cfsource.es. [citado el 6 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.cfsource.es/es/diagnostico-y-deteccion-de-fibrosis-quistica>

7. ¿Qué es la Fibrosis Quística? [Internet]. FEFQ. FEFQ-Federación Española de Fibrosis Quística; 2015 [citado el 6 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://fibrosisquistica.org/que-es-la-fibrosis-quistica/>
8. Morillo MOG, Álvarez A, Rodríguez M. Fibrosis quística: tratamiento actual y avances con la nanotecnología. Ars Pharm [Internet]. 2020 [citado el 6 de mayo de 2025];61(2):81–96. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S2340-98942020000200002&script=sci_arttext
9. Clinicaltrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 10 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04058353?cond=Cystic%20Fibrosis&intr=elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor%20treatment&aggFilters=status:com&page=2&rank=13>
10. Clinicaltrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 10 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04043806?cond=Cystic%20Fibrosis&intr=elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor%20treatment&aggFilters=status:com&page=2&rank=16>

11. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. N Engl J Med [Internet]. 2018;379(17):1612–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1807120>
12. 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 [Internet]. 2019;381(19):1809–19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1908639>
13. 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 [Internet]. 2019;394(10212):1940–8. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32597-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32597-8)
14. Burgel P-R, Durieu I, Chiron R, Ramel S, Danner-Boucher I, Prevotat A, et al. Rapid improvement after starting elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2021;204(1):64–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202011-4153OC>

15. Carnovale V, Iacotucci P, Terlizzi V, Colangelo C, Ferrillo L, Pepe A, et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation and advanced lung disease: A 48-week observational study. J Clin Med [Internet]. 2022;11(4):1021. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11041021>
16. Clinicaltrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 11 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03525574?cond=Cystic%20Fibrosis&intr=elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor%20treatment&aggFilters=status:com&page=2&rank=19&tab=results>

