anales de pediatría

www.analesdepediatria.org

ARTÍCULO ESPECIAL

# Avances en el tratamiento de la fibrosis quística: los moduladores de la CFTR

**Maria Dolores Pastor-Vivero[a,b,*], Jordi Costa i Colomer[c], Carlos Martín de Vicente[d], Saioa Vicente-Santamaria[e], Ruth García Romero[f], David González Jiménez[g] y Carmen Luna Paredes[h]**

[a] *Sección de Neumología Pediátrica, Unidad Multidisciplinar de Fibrosis Quística, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España*
[b] *Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia, Barakaldo, Bizkaia, España*
[c] *Servicio de Neumología Pediátrica y Unidad de Fibrosis Quística, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España*
[d] *Unidad de Neumología Pediátrica, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España*
[e] *Unidad de Fibrosis Quística, Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España*
[f] *Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España*
[g] *Unidad de Fibrosis Quística, Area de Gestión Clínica de la Infancia y Adolescencia, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España*
[h] *Sección de Neumología Pediátrica, Unidad Multidisciplinar de Fibrosis Quística, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España*

Recibido el 27 de febrero de 2025; aceptado el 4 de abril de 2025
Disponible en Internet el 26 de abril de 2025

**PALABRAS CLAVE**
Fibrosis quística;
Moduladores;
Elexacaftor;
Tezacaftor;
Ivacaftor;
Lumacaftor;
Tratamiento

**Resumen** La fibrosis quística es una enfermedad genética y grave causada por variantes en el gen CFTR. Aunque se trata de una enfermedad multisistémica, la afectación respiratoria es la que produce mayor morbimortalidad. Los moduladores de CFTR (CFTRm) han supuesto un avance terapéutico al mejorar la función de esta proteína. Ivacaftor, el primer CFTRm, mostró una mejora significativa tanto en la función pulmonar como en la calidad de vida en pacientes con algunas variantes gating. Sin embargo, solo un pequeño porcentaje de pacientes en España es elegible para su uso. Para pacientes con la variante más frecuente (F508del), se desarrollaron combinaciones de correctores y potenciadores, como lumacaftor-ivacaftor y tezacaftor-ivacaftor, aunque con beneficios limitados. La triple terapia elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor ha demostrado una mejora notable tanto en aspectos respiratorios, digestivos, nutricionales, así como en la calidad de vida, lo que ha cambiado el manejo de la FQ en aquellos en los que están indicados. El impacto también se refleja en un aumento de la esperanza de vida y una reducción de la mortalidad y el trasplante pulmonar. En el ámbito hepático y pancreático, aunque los CFTRm muestran efectos prometedores, se requiere mayor investigación. El tratamiento con CFTRm ha supuesto un cambio en el estado nutricional de

* Autor para correspondencia.
*Correo electrónico:* mariadolores.pastorvivero@osakidetza.eus (M.D. Pastor-Vivero).

https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2025.503857
1695-4033/© 2025 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

los pacientes, reduciendo el riesgo de malnutrición, pero aumentando el de obesidad. Se está investigando su uso en otras variantes menos frecuentes y su potencial aplicación prenatal. A pesar de estos avances, aún existe un grupo de pacientes no aptos para el tratamiento con moduladores o terapias altamente eficaces.
© 2025 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**KEYWORDS**
Cystic fibrosis;
Modulators;
Elexacaftor;
Tezacaftor;
Ivacaftor;
Lumacaftor;
Treatment

**Advances in the treatment of cystic fibrosis: CFTR modulators**

**Abstract** Cystic fibrosis is a severe genetic disease caused by variants in the *CFTR* gene. Although it is a multisystem disease, respiratory involvement is the main cause of morbidity and mortality. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator (CFTRm) therapies have advanced the treatment of this disease by improving function of this protein. Ivacaftor, the first CFTRm, has been found to significantly improve lung function and quality of life in patients with certain gating variants. However, only a small percentage of patients in Spain are eligible for this treatment. Combinations of correctors and potentiators, such as lumacaftor-ivacaftor or tezacaftor-ivacaftor, have been developed for treatment of patients with the most frequent variant (F508del), although with limited benefits. Triple therapy with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor has been found to significantly improve respiratory, gastrointestinal and nutritional outcomes as well as quality of life, thus changing the management of CF in eligible patients. The impact of triple therapy is also reflected in an increase in life expectancy and a decrease in mortality and lung transplantation. As regards hepatic and pancreatic involvement, while CFTR modulators have exhibited promising effects, further research is required. The use of CFTR modulators has also shifted nutritional status trends in patients with CF, reducing the risk of undernutrition but increasing the risk of obesity. The use of these drugs for treatment of less frequent variants and for potential antenatal treatment is currently being investigated. Despite these advances, there is still a subset of patients who are ineligible for treatment with modulators or highly effective therapy.
© 2025 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

## Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética y grave que afecta al epitelio de múltiples órganos. Está causada por variantes en el gen que codifica para el canal de cloro denominado regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Las manifestaciones clínicas que pueden estar ya presentes intraútero continúan desarrollándose a lo largo de la vida. La enfermedad respiratoria es la principal causa de muerte y la mayoría mueren prematuramente. Los moduladores de la CFTR (CFTRm) son pequeñas moléculas que se unen a las proteínas CFTR defectuosas y restauran parcialmente su función. Existen dos tipos, los potenciadores y los correctores.

A lo largo de este artículo se expondrá cuáles son estos fármacos, su función y los resultados obtenidos.

## Fármacos moduladores de la CFTR: ¿qué nos dicen los ensayos clínicos?

### Ivacaftor

Ivacaftor es un potenciador de la proteína CFTR que actúa aumentando el tiempo de apertura del canal, mejorando así el transporte de iones a través de la membrana apical de la célula epitelial. Fue el primer modulador aprobado por las agencias Americana y Europea del Medicamento (FDA y EMA) en 2012. Los estudios iniciales mostraron una gran eficacia en pacientes con variante G551D mayores de 12 años[1], demostrando mejoría en los parámetros que miden función pulmonar, disminución de la tasa de exacerbaciones, mejoría en los síntomas respiratorios evaluados mediante el *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R) y, como resultado del aumento de función del canal, disminución de los niveles de cloro en sudor (tabla 1). Posteriormente se realizaron estudios que permitieron ampliar la aprobación del fármaco a otras variantes tipo gating y en franjas de menor edad[2,3]. No obstante, el porcentaje de pacientes con FQ (pcFQ) elegibles para el tratamiento ivacaftor continúa siendo bajo en España, poco más del 1% según los datos del informe del Registro Español de Fibrosis Quística de 2022[4].

### Combinación de doble terapia de moduladores CFTR

La variante del gen de la CFTR más frecuente es la F508del. Para la corrección del funcionamiento de la CFTR en pcFQ

**Tabla 1** Resultados de los ensayos clínicos realizados con ivacaftor, lumacaftor-ivacaftor y tezacaftor-ivacaftor. Cambios observados en las distintas variables

| Modulador | Mutación | Edad | FEV1 (%) | LCI | Reducción RR exacerbaciones | CFQ-R | Cloro sudor (mmol/L) | Peso (kg) | IMC (kg/m$^2$) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I vs. placebo[a] | G551D | ≥ 12a | +10,6* | DND | 55%* | +8,6* | −47,9* | +2,8* | DND |
| I vs. placebo[a] | G551D | 6-11a | +12,5* | DND | NOD | +6,1* | −54,3* | +1,9* | +0,45*[,c] |
| L-I vs. placebo[a,e] | F508del/F508del | ≥ 12a | +2,8* | DND | 39%* | +2,2 | DND | DND | +0,24*[,d] |
| L-I vs. placebo[a] | F508del/F508del | 6-11a | +2,5* | −0,88* | DND | +5,4* | −24,8* | DND | +0,15[c] |
| T-I vs. placebo[a] | F508del/F508del | ≥ 12a | +4,0* | DND | 35%* | +5,1 | −10,1 | DND | −0,04[c] |
| T-I vs. placebo[a] | F508del/FR | ≥ 12a | +6,8* | DND | 54%* | +9,7* | −9,5 | DND | +0,47*[,b,c] |

CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire Revised* (test calidad de vida); DND: datos no disponibles; E: elexacaftor; FM: función mínima; FR: función residual; I: ivacaftor; IMC: índice de masa corporal; L: lumacaftor; NOD: no se observan diferencias; Reducción RR: reducción riesgo relativo; T: tezacaftor.

[*] Estadísticamente significativo.

[a] Variación de los parámetros entre el inicio y final del estudio en relación con el grupo placebo.

[b] Variación de los parámetros entre el inicio y final del estudio.

[c] Valor de IMC por z-score por edad.

[d] Valor IMC kg/m$^2$.

[e] Datos suma de población de los estudios TRAFFIC y TRANSPORT con dosis lumacaftor 400 mg/12 h / ivacaftor 250 mg/12 h.

con esta variante se requiere de un fármaco que mejore el procesamiento y transporte de esta proteína hacia la membrana apical de la célula epitelial; lumacaftor y tezacaftor son fármacos correctores. La F508del da lugar también a anomalías de la apertura del dominio regulador del canal, siendo necesaria la combinación de un fármaco corrector con un potenciador. Las combinaciones lumacaftor-ivacaftor (L-I) y tezacaftor-ivacaftor (T-I) demostraron resultados favorables (tabla 1)[5–9], por lo que fueron aprobados en homocigotos F508del a partir del año de vida.

La combinación T-I mostró ventajas con relación a L-I, como menos interacciones con otros fármacos y menos efectos secundarios, pero ninguno de los dos mostró beneficios clínicos tan robustos como ivacaftor[5–9].

## Combinación de triple terapia de moduladores CFTR

Elexacaftor es el tercer corrector de la CFTR y la adición de esta nueva partícula a la combinación de tezacaftor-ivacaftor (ETI) demostró una importante mejoría en la función pulmonar y nutricional, así como disminución en las puntuaciones del CFQ-R, tasa de exacerbaciones y valores de cloro en sudor (tabla 2) en pcFQ con al menos una variante F508del y mayores de 2 años[10–13], edad a partir de la que se encuentra aprobado.

La gran eficacia mostrada en los parámetros respiratorios y nutricionales, así como el elevado porcentaje de pacientes elegibles, ha supuesto un cambio radical en el manejo de la FQ. Dados sus buenos resultados, tanto ivacaftor como ETI se conocen como «CFTRm altamente eficaces».

A finales de 2024 se autorizó en EE. UU. el uso de la combinación vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor (VTD) en homocigotos y heterocigotos para F508del a partir de los 6 años. Esta combinación ha mostrado no ser inferior en su eficacia a ETI[14,15], con la ventaja de administrarse una sola vez al día, lo que podría contribuir a mejorar la adherencia al tratamiento.

## Cambios epidemiológicos tras la introducción de los moduladores CFTR

Desde la descripción de la enfermedad y tras la mejora en el diagnóstico, tratamiento y el seguimiento en unidades multidisciplinares, la esperanza de vida de los pcFQ ha aumentado progresivamente de tal manera que el porcentaje de adultos en la actualidad supera al de la población pediátrica[4,16,17]. Los CFTRm han aumentado las expectativas de que se pueda alterar el curso clínico de la enfermedad en aquellos que son elegibles.

Los datos del registro de pacientes de la *Cystic Fibrosis Foundation* muestran que la supervivencia media prevista ha ido incrementándose de forma exponencial, de modo que se prevé que la mitad de las personas nacidas en 2022 vivan más de 68,2 años[16].

En 2022 se cumplieron 10 años de la aprobación del ivacaftor. Los estudios a largo plazo y basados en registros demuestran beneficios duraderos, así como la disminución de la mortalidad y el trasplante pulmonar (TxP)[18].

Desde la aprobación del tratamiento con ETI, la prevalencia de personas con enfermedad pulmonar avanzada se ha reducido significativamente en EE. UU.[16], Europa[17] y España[4], y aunque el TxP sigue siendo la opción terapéutica terminal, el porcentaje de personas que lo han precisado también ha disminuido drásticamente[4,16,17].

El número absoluto de muertes y la tasa de mortalidad también han disminuido en la última década (2012 a 2022) en EE. UU.[16] de 425/27.804 a 230/32.261, del 1,5% al 0,71%, y en Europa[17] de 338/37.404 a 309/54.406, del 0,90% al 0,56%. La edad media de fallecimiento aumentó de 27 años en Europa y 27,4 en EE. UU. en 2012, a 33 años en Europa y 36,6 en EE. UU. en 2022[16,17].

**Tabla 2** Resultados de los ensayos clínicos realizados con elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. Cambios observados en las distintas variables

| Modulador | Mutación | Edad | FEV1 (%) | LCI | Reducción RR exacerbaciones | CFQ-R | Cloro sudor (mmol/L) | Peso (kg) | IMC |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ETI vs. placebo[b] | F508del/F508del<br>F508del/FM | ≥ 12a | +11,0*<br>+13,8* | DND | DND | +20,7*<br>+25,7* | −39,6*<br>−39,1* | DND | DND |
| ETI vs. placebo[a] | F508del/FM | ≥ 12a | +13,8* | DND | 62%* | +20,2* | −41,2* | DND | +1,04* [d] |
| ETI vs. placebo[b] | F508del/F508del<br>F508del/FM | 6-11a | +11,2*<br>+9,1* | −1,64*<br>−1,72* | DND | +7*<br>+6,9* | −70,4*<br>−55,1* | DND | DND |
| ETI vs. placebo[b] | F508del/F508del<br>FF508del/FM | 2-5a | DND | −0,89*<br>−0,82* | DND | DND | −70*<br>−52,6* | DND | +0,1[c,e] |

CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire Revised* (test calidad de vida); DND: datos no disponibles; E: elexacaftor; FM: función mínima; FR: función residual; I: ivacaftor; IMC: índice de masa corporal; L: lumacaftor; Reducción RR: reducción riesgo relativo; T: tezacaftor.

[*] Estadísticamente significativo.

[a] Variación de los parámetros entre el inicio y final del estudio en relación con el grupo placebo.

[b] Variación de los parámetros entre el inicio y final del estudio.

[c] Valor del z-score del IMC según edad.

[d] Valor IMC kg/m$^2$.

[e] Valoración conjunta grupo F508del/F508del y F508del/FM.

## Beneficios de los moduladores CFTR en la salud respiratoria

Los «CFTRm altamente eficaces» han supuesto una gran mejora en muchos aspectos relacionados con la salud respiratoria de los pcFQ, demostrada también en estudios en vida real. En estos, y ya desde las primeras semanas tras el inicio del tratamiento, se produce la disminución de los síntomas respiratorios crónicos como la tos y la expectoración, evaluado mediante el CFQ-R, y la mejoría en la función pulmonar, evaluada mediante el porcentaje del valor predicho del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (ppFEV$_1$), de un 10-13% de media en los pcFQ tratados con ivacaftor en monoterapia[19] y un 10-15% de media en los que reciben ETI[20] o del Índice de Aclaramiento Pulmonar o *Lung Clearence Index* (LCI)[21].

La mejoría del aclaramiento mucociliar producida por los CFTRm se traduce en una disminución en el número de exacerbaciones respiratorias que precisan de antibióticos orales o intravenosos y en el número de hospitalizaciones al año por causas respiratorias. A consecuencia del descenso de la inflamación y de la viscosidad del moco, se ha descrito una disminución de la colonización bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* y por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (SARM)[22]. A pesar de este hallazgo, las infecciones crónicas por *P. aeruginosa* suelen persistir en pacientes que reciben CFTRm, por lo que son necesarios estudios más extensos y a más largo plazo para ver el efecto sobre la modificación de la carga terapéutica con antibióticos inhalados o sistémicos en pcFQ en tratamiento con CFTRm[23].

Por último, también se han evidenciado mejoras significativas en pruebas de imagen como la tomografía computarizada pulmonar, con disminución del engrosamiento de la pared bronquial, de los tapones mucosos y de la hiperinsuflación[20], o en la resonancia magnética pulmonar[24], que muestra mejor ventilación y perfusión pulmonar, así como disminución de los tapones de moco y las bronquiectasias.

Con respecto a la patología nasosinusal, se ha observado una mejora en los síntomas de rinosinusitis crónica en las imágenes radiológicas y los hallazgos endoscópicos en respuesta al tratamiento[25].

## Impacto del tratamiento con moduladores CFTR en la afectación hepatobiliar

La afectación hepatobiliar relacionada con la FQ (AHRFQ) es frecuente e incluye un amplio espectro de manifestaciones. En el estudio transversal realizado por el grupo de trabajo de FQ de la SEGHNP, se estima una prevalencia de AHRFQ del 20% (86% tenían afectación hepática sin cirrosis y 14% con cirrosis[26]). El impacto que tienen los CFTRm a nivel hepatobiliar en pcFQ es complejo y aún no está completamente definido.

El aumento de transaminasas y bilirrubina es un efecto adverso conocido del tratamiento con CFTRm, y puede condicionar una suspensión temporal o definitiva del tratamiento. Sin embargo, los ensayos realizados con las nuevas moléculas VTD no han reportado el aumento de transaminasas como uno de los efectos adversos más frecuentes[14,15].

Los datos del efecto de los CFTRm en pacientes con enfermedad hepática avanzada se basan en estudios observacionales, puesto que la presencia de enfermedad hepática avanzada ha sido un criterio de exclusión de los ensayos clínicos realizados con CFTRm. En la serie de casos publicada por Protich et al.[27] se concluye que el uso de ETI en pacientes con enfermedad hepática avanzada es beneficioso a nivel respiratorio y nutricional, sin impacto negativo a nivel hepático.

Los datos publicados hasta la fecha sugieren que el uso de CFTRm puede estar asociado con cambios en la función hepática, por lo que se recomienda una monitorización estrecha.

## Afectación pancreática y moduladores CFTR

La afectación pancreática está condicionada por la función del CFTR. Una disfunción leve del CFTR produce pancreatitis recurrente (PR) y una disfunción grave produce insuficiencia pancreática exocrina (IPE) y diabetes relacionada con FQ. El mecanismo por el que los CFTRm mejoran la función pancreática exocrina aún no está completamente aclarado, se plantea que la mejoría que producen en el aclaramiento del acino pancreático (disminución de los episodios de pancreatitis) implica una recuperación en la función acinar pancreática (mejoría de la IPE)[28].

- Pancreatitis y CFTRm

Existe una reducción de los episodios de PR entre los pcFQ con suficiencia pancreática tratados con CFTRm. Los casos publicados son de pcFQ adultos que han recibido en su mayoría (59%) IVA en monoterapia. Por otro lado, se han publicado casos de pcFQ con IPE que desarrollan pancreatitis al inicio de la terapia con CFTRm, por lo que en caso de dolor abdominal tras el inicio del tratamiento se debe considerar la pancreatitis en el diagnóstico diferencial incluso en pacientes con IPE[28].

- Insuficiencia pancreática exocrina y CFTRm

Los estudios han sugerido que los CFTRm pueden favorecer la recuperación de marcadores de función pancreática. Los ensayos pivotales realizados con ivacaftor[2,3] mostraron una elevación de los niveles de elastasa fecal en niños hasta los 6 años, mientras que tanto ivacaftor como ETI sugirieron un potencial limitado de recuperación a partir de los 12 años, por lo que la instauración temprana de estos moduladores podría ser fundamental[28].

La decisión de reducir o suspender el tratamiento con enzimas pancreáticas no debe basarse únicamente en el valor de la elastasa fecal sino en la clínica, el contenido de grasa fecal y la monitorización estrecha de los parámetros nutricionales del paciente.

## Cambios gastrointestinales y moduladores CFTR

La FQ también afecta al sistema gastrointestinal, ya que la proteína CFTR se expresa en la membrana apical del enterocito produciendo la secreción de cloruro y bicarbonato, siendo clave para mantener la fluidez y el pH del contenido luminal. Además de mantener un pH adecuado para la digestión y absorción de nutrientes, el bicarbonato es necesario para solubilizar el moco intestinal, por lo que su disminución conduce a un aumento de la viscosidad de este, resultando un entorno ideal para la colonización de bacterias, produciendo disbiosis, dismotilidad y el desarrollo secundario de una inflamación crónica intestinal[29].

Ciertas variantes del gen de la CFTR más graves están relacionadas con alteraciones en la composición del microbioma fecal. Los pacientes homocigotos F508del con una enfermedad más grave presentan mayor abundancia de especies potencialmente perjudiciales, como *Escherichia coli*, y una reducción en los niveles de especies beneficiosas, como *Feacalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium* y *E. limosum*[29].

La terapia ETI produce mejoras significativas en los síntomas digestivos. El CFAbd-Score, cuestionario desarrollado específicamente para valorarlos, demostró mejorías incluyendo la reducción del dolor, el reflujo gastroesofágico, los trastornos del movimiento intestinal, el apetito y la calidad de vida después de 24 semanas de tratamiento[30].

Estudios recientes han destacado el impacto de los moduladores en la microbiota intestinal. El tratamiento con ivacaftor se asoció con una disminución de la inflamación intestinal y una mayor abundancia de bacterias beneficiosas como *Akkermansia*[31].

## Crecimiento y estado nutricional: cambios de paradigma en la alimentación de pacientes con FQ que reciben tratamiento con moduladores CFTR

El tratamiento con ETI se asocia con un incremento de peso y del IMC en todos los grupos de edad, dado que disminuye el riesgo de desnutrición y aumenta el de sobrepeso y obesidad. En adultos, la ganancia de masa grasa parece superior a la de masa magra, mientras que en niños el aumento es más equilibrado entre ambos compartimentos dando lugar a mayores variaciones interindividuales[32]. Por estos motivos, el uso de pruebas de composición corporal y valoración morfofuncional, como bioimpedanciometría eléctrica, ecografía o dinamometría, debe fomentarse para monitorizar correctamente dichos cambios.

La recomendación generalizada de utilizar dietas hipercalóricas (entre 120-200% de las RDAs) está obsoleta, el soporte nutricional debe ser individualizado, otorgando mayor importancia desde etapas tempranas a una alimentación saludable.

## Otras manifestaciones de la enfermedad y problemas derivados del aumento de supervivencia

A pesar de los beneficios teóricos, apenas hay estudios sobre la eficacia de los moduladores en la salud ósea en pediatría.

Los resultados de los CFTRm en las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado son prometedores. Aunque la mayoría de los estudios clínicos publicados tienen muestras pequeñas, la evidencia sugiere que ivacaftor[33] puede mejorar la secreción de insulina y disminuir la prevalencia de diabetes relacionada con FQ y que la combinación ETI puede mejorar la glucosa promedio, la variabilidad glucémica y el tiempo en el rango objetivo, medidos mediante monitorización continua de glucosa[34].

Aunque el efecto de los CFTRm no esté bien establecido por el momento, es necesaria una monitorización estrecha del metabolismo de los hidratos de carbono para ajustar las necesidades de insulina y prevenir los episodios de hipoglucemia.

El incremento de la esperanza de vida de los pacientes con FQ implicará la aparición de problemas previamente poco descritos en estos pacientes, como cardiovasculares, neoplasias o de salud mental[35]. Como pediatras, debemos

actualizar los protocolos de seguimiento, informar a las familias sobre estos riesgos y, principalmente, fomentar medidas de promoción de la salud centradas en hábitos de vida saludable.

## Retos futuros. Acceso a moduladores CFTR fuera de las indicaciones en ficha técnica

### Moduladores de CFTR en pacientes con variantes No-F508del

El acceso a ETI para la población FQ sin la variante F508del, excepto en países como Estados Unidos u otros en circunstancias seleccionadas, está limitado debido a la falta de datos clínicos que apoyen su eficacia.

Una revisión sistemática[36] reciente evalúa los resultados en vida real y en un ensayo clínico controlado con placebo (NCT05274269) en pacientes que reciben ETI pero que tienen variantes raras no-F508del. En algunas variantes, como la N1303K y la G85E, se encontraron mejorías consistentes en el ppFEV$_1$ en los individuos de las diferentes series, de una magnitud similar a la reportada para los individuos con la variante F508del.

### Uso prenatal de moduladores CFTR

En los últimos años se están conociendo datos publicados de fetos con FQ expuestos intraútero a CFTRm, algunos de madres que reciben este tratamiento por tener la enfermedad, pero otros de madres portadoras, bien con hijos previos con FQ o con un diagnóstico de la enfermedad por hallazgos como ileo meconial que, en algunos casos, se ha resuelto tras iniciar esta terapia[37]. Alguna publicación también refleja la posibilidad de preservar la función pancreática exocrina, así como la fertilidad en los pacientes varones. El número de casos publicados de pacientes expuestos a estos tratamientos durante la gestación en los 2 últimos años ha ido aumentando, y ofrece nuevos horizontes terapéuticos, pero también retos, como los posibles efectos adversos de estos tratamientos en etapas tan tempranas de la vida[38], o un posible resultado negativo en las pruebas metabólicas al nacimiento[39]. La monitorización de estos niños cuyas madres han recibido CFTRm durante la gestación debe tener en cuenta esta posibilidad y valorar un estudio genético, además de incluir pruebas oftalmológicas y estudios de función hepática, entre otros.

## Otros retos. Salud mental. Pérdida de adherencia al tratamiento

Los CFTRm mejoran muchos aspectos clínicos y la calidad de vida en general del paciente con FQ, pero su uso cada vez más generalizado y prolongado en el tiempo está revelando posibles efectos adversos sobre áreas como la salud mental, con manifestaciones como cuadros depresivos, de ansiedad, alteraciones del sueño o del comportamiento. En la población pediátrica los datos todavía son escasos, pero generan la necesidad de mantener una vigilancia en este grupo de edad en desarrollo. Algunos protocolos nacionales incluyen ya en sus guías de consenso, incluso en edad pediátrica, el uso de cuestionarios para intentar evaluar posibles repercusiones sobre el área neuroconductual.

A pesar de la insistencia de los equipos multidisciplinares en las unidades de fibrosis quística sobre la conveniencia de mantener el resto de las terapias, especialmente las nebulizadas, son ya numerosos los trabajos y la experiencia en vida real, incluso en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada, que demuestran un alto porcentaje de falta de adherencia[40]. Algunos estudios todavía en marcha pretenden evaluar el impacto clínico de la retirada de algunas terapias nebulizadas. Tenemos que plantearnos, como reto, educar a la población pediátrica en la importancia de conocer las consecuencias reales de la enfermedad si no se mantienen un control adecuado y los tratamientos recomendados.

## Conclusión

El tratamiento con CFTRm ha supuesto un gran avance en el tratamiento y manejo de los pacientes con FQ, dada la gran mejoría que experimentan, fundamentalmente, en los aspectos respiratorios, digestivos y nutricionales. No obstante, el acceso a estos fármacos está limitado por la elegibilidad según la genética o la edad del paciente, por lo que aún es preciso seguir investigando para que todos los pacientes puedan beneficiarse de tratamientos altamente eficaces.

## Conflicto de intereses

M. Dolores Pastor Vivero: La autora declara haber participado como ponente en eventos organizados por Vertex Pharmaceuticals y haber recibido honorarios por ello. Asimismo, es investigadora principal en ensayos clínicos patrocinados por Vertex. No obstante, estos vínculos no han influido en la elaboración del presente trabajo.

Jordi Costa i Colomer: El autor declara que es subinvestigador principal en ensayos clínicos patrocinados por Vertex. No obstante, estos vínculos no han influido en la elaboración del presente trabajo.

Carlos Martín de Vicente: El autor declara haber participado como ponente en eventos organizados por Vertex Pharmaceuticals y haber recibido honorarios por ello, sin que este vínculo haya influido en la elaboración del presente trabajo.

Saioa Vicente-Santamaría: La autora declara haber participado como ponente en eventos organizados por Vertex Pharmaceuticals y haber recibido honorarios por ello. Asimismo, es investigadora principal en ensayos clínicos patrocinados por Vertex. No obstante, estos vínculos no han influido en la elaboración del presente trabajo.

Ruth García Romero declara no tener conflictos de intereses.

David González Jiménez. El autor declara haber participado como ponente en eventos organizados por Vertex Pharmaceuticals y haber recibido honorarios por ello. No obstante, estos vínculos no han influido en la elaboración del presente trabajo.

Carmen Luna Paredes: La autora declara haber participado como ponente en eventos organizados por Vertex Pharmaceuticals y haber recibido honorarios por ello. Asimismo, es investigadora principal en ensayos clínicos

patrocinados por Vertex. No obstante, estos vínculos no han influido en la elaboración del presente trabajo.

## Bibliografía


1. Ramsey BW, Davies J, Gerard McElvaney N, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. N Engl J Med. 2011;365:1663–72, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1105185.
2. Davies JC, Wainwright CE, Sawicki GS, Higgins MN, Campbell D, Harris C, et al. Ivacaftor in infants aged 4 to <12 months with cystic fibrosis and a gating mutation results of a two-part phase 3 clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203:585–93, http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202008-3177OC.
3. Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, Wang LT, McKee C, Campbell D, et al. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. Lancet Respir Med. 2018;6:545–53, http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202008-3177OC.
4. Pastor-Vivero MD, Delgado-Pecellín I, Solé-Jover A, Álvarez-Fernández A, Gómez-Bonilla A, Vicente-Santamaría S, et al. Registro Español de Fibrosis Quística: Informe anual. 2022 2025:1–106, http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14851519.
5. 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;373:1783–4, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1510466.
6. Milla CE, Ratjen F, Marigowda G, Liu F, Waltz D, Rosenfeld M. Lumacaftor/Ivacaftor in patients aged 6-11 years with Cystic Fibrosis homozygous for F508del-CFTR. 2017;195:912–20, http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201608-1754OC.
7. McNamara JJ, McColley SA, Marigowda G, Liu F, Tian S, Owen CA, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. Lancet Respir Med. 2019;7:325–35, http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30460-0.
8. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. N Engl J Med. 2017;377:2024–35, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1709847.
9. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. N Engl J Med. 2017;377:2013–23, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1709846.
10. 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. 2018;379:1612–20, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1807120.
11. 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;394:1940–8, http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32597-8.
12. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, McKone EF, et al. A phase 3 open-label study of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis and at least one F508del allele. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203:1522–32, http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202102-0509OC.
13. Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColley SA, McKone E, Ramsey B, et al. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. Am J Respir Crit Care Med. 2023;208:59–67, http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202301-0084OC.
14. Keating C, Yonker LM, Vermeulen F, Prais D, Linnemann RW, Trimble A, et al. Vanzacaftor–tezacaftor–deutivacaftor versus elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med. 2025;13:256–71, http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00411-9.
15. Hoppe JE, Kasi AS, Pittman JE, Jensen R, Thia LP, Robinson P, et al. Vanzacaftor–tezacaftor–deutivacaftor for children aged 6-11 years with cystic fibrosis (RIDGELINE Trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2025;13:244–55, http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00407-7.
16. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2022 Annual Data Report. Bethesda, Maryland; 2023.
17. Zolin A. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry 2022 Annual Data Report. 2023.
18. Merlo CA, Thorat T, Dersarkissian M, McGarry LJ, Nguyen C, Gu YM, et al. Long-term impact of ivacaftor on mortality rate and health outcomes in people with cystic fibrosis. Thorax. 2024;79:925–33, http://dx.doi.org/10.1136/thorax-2023-220558.
19. Gomez-Pastrana D, Nwokoro C, McLean M, Brown S, Christiansen N, Pao CS. Real-world effectiveness of ivacaftor in children with cystic fibrosis and the G551D mutation. An Pediatr (Engl Ed). 2019;90:148–56, http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.05.022.
20. Gushue C, Eisner M, Bai S, Johnson T, Holtzlander M, McCoy K, et al. Impact of Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor on lung disease in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2023;58:2308–16, http://dx.doi.org/10.1002/ppul.26485.
21. McNally P, Lester K, Stone G, Elnazir B, Williamson M, Cox D, et al. Improvement in Lung Clearance Index and Chest Computed Tomography Scores with Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Treatment in People with Cystic Fibrosis Aged 12 Years and Older – The RECOVER Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2023;208:917–29, http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202308-1317OC.
22. Nguyen N, Crealey G, O'Neill C. The impact of modulator therapy in cystic fibrosis on patterns of hospitalization related to age. Results from an analysis of US inpatient episodes 2006-2016. J Cyst Fibros. 2021;20:e114–7, http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2021.08.003.
23. Burgel PR, Ballmann M, Drevinek P, Heijerman H, Jung A, Mainz JG, et al. Considerations for the use of inhaled antibiotics for Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis receiving CFTR modulator therapy. BMJ Open Respir Res. 2024;11:e002049, http://dx.doi.org/10.1136/bmjresp-2023-002049.
24. Klimeš F, Voskrebenzev A, Gutberlet M, Speth M, Grimm R, Dohna M, et al. Effect of CFTR modulator therapy with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on pulmonary ventilation derived by 3 D phase-resolved functional lung MRI in cystic fibrosis patients. Eur Radiol. 2024;34:80–9, http://dx.doi.org/10.1007/s00330-023-09912-6.
25. Stone RG, Short C, Davies JC, McNally P. Chronic rhinosinusitis in the era of CFTR modulator therapy. J Cyst Fibros. 2024;23:208–13, http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2023.08.009.

26. Vicente-Santamaría S, Torres-Guerrero ME, García-González M, Tabares-González A, Gascón-Galindo C, López-Cárdenes CM, et al. Assessment of cystic fibrosis related liver disease in a pediatric cohort. Gastroenterol Hepatol. 2024:502321, http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2024.502321.
27. Protich HE, Molleston JP, Bozic M, Pettit RS. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor use in Pediatric Cystic Fibrosis Patients with Advanced Liver Disease. J Cyst Fibros. 2024;23:1122–8, http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2024.03.011.
28. O'Donnell JEM, Hastings LA, Briody JN, Chan CL, Colombo C, Douglas TA, et al. SHIFTing goals in cystic fibrosis—managing extrapulmonary disease in the era of CFTR modulator therapy; Proceedings of the International Shaping Initiatives and Future Trends (SHIFT) Symposium. Pediatr Pulmonol. 2024;59:1661–76, http://dx.doi.org/10.1002/ppul.26970.
29. Dorsey J, Gonska T. Bacterial overgrowth, dysbiosis, inflammation, and dysmotility in the Cystic Fibrosis intestine. J Cyst Fibros. 2017;16 Suppl 2:S14–23, http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2017.07.014.
30. Mainz JG, Zagoya C, Polte L, Naehrlich L, Sasse L, Eickmeier O, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor Treatment Reduces Abdominal Symptoms in Cystic Fibrosis-Early results Obtained With the CF-Specific CFAbd-Score. Front Pharmacol. 2022;13:877118, http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.877118.
31. Ooi CY, Syed SA, Rossi L, Garg M, Needham B, Avolio J, et al. Impact of CFTR modulation with Ivacaftor on Gut Microbiota and Intestinal Inflammation. Sci Rep. 2018;8:17834, http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-36364-6.
32. Bailey J, Rozga M, McDonald CM, Bowser EK, Farnham K, Mangus M, et al. Effect of CFTR Modulators on Anthropometric Parameters in Individuals with Cystic Fibrosis: An Evidence Analysis Center Systematic Review. J Acad Nutr Diet. 2021;121:1364–78, http://dx.doi.org/10.1016/j.jand.2020.03.014, e2.
33. Bellin MD, Laguna T, Leschyshyn J, Regelmann W, Dunitz J, Billings J, et al. Insulin secretion improves in cystic fibrosis following ivacaftor correction of CFTR: A small pilot study. Pediatr Diabetes. 2013;14:417–21, http://dx.doi.org/10.1111/pedi.12026.
34. Scully KJ, Marchetti P, Sawicki GS, Uluer A, Cernadas M, Cagnina RE, et al. The effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2022;21:258–63, http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2021.09.001.
35. Ticona JH, Lapinel N, Wang J. Future Comorbidities in an Aging Cystic Fibrosis Population. Life (Basel). 2023;13:1305, http://dx.doi.org/10.3390/life13061305.
36. Lupas D, Chou FY, Hakani MA, Al Kuthiala I, Srikrishnaraj A, Li X, et al. The clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) for people with CF without a F508del variant: A systematic review and meta-analysis. J Cyst Fibros. 2024;23:950–8, http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2024.07.012.
37. Gómez-Montes E, Salcedo Lobato E, Galindo Izquierdo A, García Alcázar D, Villalain González C, Moral-Pumarega MT, et al. Prenatal Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy: A Promising Way to Change the Impact of Cystic Fibrosis. Fetal Diagn Ther. 2023;50:136–42, http://dx.doi.org/10.1159/000530261.
38. Jain R, Wolf A, Molad M, Taylor-Cousar J Jr, Cre Jr, Shteinberg M. Congenital bilateral cataracts in newborns exposed to elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in utero and while breast feeding. J Cyst Fibros. 2022;21:1074–6, http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2022.10.004.
39. De Wachter E, Davies J, Simmonds N, Castellani C, de Winter-de Groot K, Munck A, et al. Letter to the editor: Risk of false newborn screening after intra-uterine exposure to ETI. J Cyst Fibros. 2024;23:176–7, http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2023.07.003.
40. Song JT, Desai S, Franciosi AN, Dagenais RVE, Quon BS. Research letter: The impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on adherence to nebulized maintenance therapies in people with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2022;21:1080–1, http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2022.05.005.