

TRABAJO FIN DE GRADO

**ESTADO NUTRICIONAL Y VITAMÍNICO EN PACIENTES CON
FIBROSIS QUÍSTICA TRAS UN AÑO DE TRATAMIENTO
CON MODULADORES DEL CFTR EN TRIPLE TERAPIA**

Nutritional and vitamin status in patients with cystic fibrosis after
one year of treatment with CFTR modulators in triple therapy



Universidad de Oviedo

Autora: Alicia García Pereiro

Tutores: Juan José Díaz Martín y David González Jiménez

AGRADECIMIENTOS

El Trabajo fin de grado, marca como su nombre indica, el fin de una etapa. Parece mentira que hayan pasado ya casi seis años desde que decidí embarcarme en esta aventura de estudiar el Grado en Medicina, la cual ha estado llena de esfuerzo, experiencias, emociones e incluso una pandemia.

En primer lugar, me gustaría agradecer muy sinceramente a los doctores Juan José Díaz Martín y David González Jiménez por haberme dado la oportunidad de realizar este trabajo, por sus consejos y por su gran disponibilidad: muchas gracias por vuestra implicación.

A mis compañeros, por todo lo que hemos compartido. He tenido la suerte de estar rodeada de personas estupendas con las que disfrutar de muchos momentos buenos y apoyarnos en otros momentos (pocos) no tan buenos. Quiero agradecerlos haber entrado a formar parte de mi vida.

A mi familia, a mi abuelita Pepita y a los abuelos que ya no están y que seguro les hubiera hecho muy felices verme en un momento tan especial y, por supuesto, a mis padres.

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT	1
1.1. Resumen	1
1.2. Abstract	2
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1. Características y genética asociadas a la fibrosis quística	3
2.2. Diagnóstico	5
2.3. Tratamiento	6
2.4. Riesgos en el ámbito nutricional y vitamínico	8
3. HIPÓTESIS DEL TRABAJO	9
4. OBJETIVOS	10
5. DISEÑO DEL ESTUDIO	11
5.1. Tipo de estudio y selección de pacientes	11
5.2. Variables a incluir en el estudio	12
5.3. Recogida y análisis de datos	13
5.4. Comité de Ética	13
6. RESULTADOS	14
6.1. Descripción de la muestra	14
6.2. Somatometría	15
6.2.1. <i>Pliegues cutáneos</i>	15
6.3. Bioimpedanciometría	15
6.4. Función pulmonar	16
6.5. Correlación entre función pulmonar y bioimpedanciometría	17
6.6. Valores proteicos y de vitaminas A, E y D	18
7. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	20
7.1. Función pulmonar	20
7.2. Efecto de parámetros somatométricos y de bioimpedancia	21
7.3. Efecto de los valores proteicos y vitamínicos	24
7.4. Análisis de sexo/género en la investigación	24
7.5. Fortalezas del estudio	25
7.6. Limitaciones del estudio	26
8. CONCLUSIONES	26
9. ANEXO I	28
10. BIBLIOGRAFÍA	29

1. RESUMEN/ABSTRACT

1.1. Resumen

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad crónica y hereditaria que supone una grave alteración del estado basal de los individuos que la padecen. El desarrollo de moduladores del canal CFTR y, en particular, el empleo de una triple terapia basada en Elexacaftor, Tezacaftor, Ivacaftor, está demostrando ofrecer una mayor calidad y esperanza de vida.

En este estudio se ha evaluado el efecto de la administración durante un año de moduladores del CFTR en triple terapia en el estado nutricional y vitamínico de pacientes con FQ a partir de variables somatométricas, de bioimpedancia, concentración de albúmina y vitaminas liposolubles. Asimismo, se han estudiado los siguientes parámetros de función pulmonar: capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y cociente FEV1/CVF.

Los resultados han permitido comprobar que los pacientes obtuvieron mejores resultados en las pruebas de espirometría (CVF, FEV1, FEV1/CVF). Además, experimentaron un aumento mayoritariamente de masa grasa, el cual se asoció a un incremento en la CVF. Asimismo, se observaron aumentos en el grosor del pliegue cutáneo subescapular. Los niveles de albúmina sérica se incrementaron ligeramente, con una leve correlación que roza la significancia estadística entre su incremento y la mejora de la CVF. Sin embargo, no se encontraron cambios estadísticamente significativos en los valores séricos de vitaminas liposolubles, probablemente atribuible a que los individuos ya se encontraban en rango de normalidad al inicio del estudio.

Palabras clave: Fibrosis quística, Moduladores del CFTR, Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor, Función pulmonar, Nutrición.

1.2. Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a chronic, hereditary disease that involves a serious alteration of the baseline state of individuals who suffer from it. The development of CFTR modulators and, particularly, the use of a triple therapy based on Elexacaftor, Tezacaftor, Ivacaftor is proving to offer a higher quality of life and life expectancy.

In this study, the effect of the administration of CFTR modulators in triple therapy for one year on the nutritional and vitamin status of patients with CF was evaluated based on anthropometric studies, bioimpedance, albumin concentration and fat-soluble vitamins. In addition, the following pulmonary function parameters have been studied: forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV1) and FEV1/FVC ratio.

The results showed that patients obtained better results in spirometry tests (FVC, FEV1, FEV1/FVC). In addition, they experienced an increase in fat mass, that was associated with an increase in FVC. Increases in the thickness of the subscapular skinfold were also observed. Serum albumin levels increased lightly, with a slight correlation bordering on statistical significance between their increase and improvement in FVC. However, no statistically significant changes were found in serum values of fat-soluble vitamins, probably attributable to the fact that the individuals were already in the normal range at the beginning of the study.

Keywords: Cystic fibrosis, CFTR modulators, Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor, Pulmonary function, Nutrition.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Características y genética asociadas a la fibrosis quística

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva que cursa de forma crónica y progresiva desde la primera infancia. Descrita por primera vez en la década de 1930, se consideraba una patología exclusivamente pediátrica debido a su curso agresivo. Sin embargo, gracias a las mejoras en el diagnóstico (como la instauración del cribado neonatal) y a tratamientos avanzados orientados a las causas que la generan y no solo a los síntomas, los pacientes cada vez tienen mayor esperanza de vida, con una mediana de supervivencia que en la actualidad se puede estimar alrededor de los 50 años, y la cual se confía que siga aumentando. Esta enfermedad concierne especialmente a personas de origen caucásico (con una incidencia actualmente de 1/4500 en el oeste de Europa [1]), llegando a estimarse una población mundial afectada de más de 160.000 personas [2].

En 1989, el genetista Lap-Chee Tsui y su equipo [3] descubrieron que el origen de esta enfermedad se producía por mutaciones en el gen CFTR (regulador de conductancia transmembrana de la FQ, por sus siglas en inglés), localizado en el brazo largo del cromosoma 7 (concretamente en el 7q31.2). Este gen, con 27 exones, codifica el canal transmembrana CFTR, una proteína que funciona como canal de cloruro dependiente de ATP, localizado en las glándulas sudoríparas y en otras glándulas exocrinas como glándulas pancreáticas, hepáticas o intestinales, así como en la membrana apical de los alveolos pulmonares o del tracto respiratorio superior.

Los individuos con el canal CFTR mutado producirán unas secreciones muy espesas y de difícil aclaramiento que se traducirán en una variedad de manifestaciones a nivel de los órganos en los que se localiza. El órgano más comúnmente afectado y que

produce la mayor morbilidad es el pulmón, donde son frecuentes las infecciones crónicas complicadas y resistentes a antibióticos por microorganismos como *Pseudomonas* que crecen en el moco espeso, bronquiectasias e insuficiencia respiratoria.

En ausencia de CFTR funcional, el canal de sodio epitelial (ENaC) también está desregulado. La hidratación del líquido de la superficie de las vías respiratorias se mantiene mediante un equilibrio entre la absorción de Na⁺ dirigida por ENaC y la secreción de aniones dependiente de CFTR. La falta de CFTR en las vías respiratorias y el aumento de la actividad de ENaC conducen a la deshidratación del moco, causando obstrucción de la mucosidad, infiltración neutrofílica e infección bacteriana crónica [4].

También son frecuentes las complicaciones digestivas, caracterizadas por insuficiencia pancreática y hepática que producirán maldigestión y malabsorción, y complicaciones a nivel intestinal pudiendo darse obstrucciones, como el íleo meconial debido a un meconio muy espeso, presente en un 20% de los neonatos afectados [5].

Asimismo, pueden tener lugar complicaciones a nivel del aparato reproductor, fundamentalmente en varones, por azoospermia obstructiva debidas a anomalías en los conductos deferentes. Muy característico también es el sudor salado que presentan estos pacientes por las elevadas cantidades de cloruro que contiene; en ello se fundamenta el "Test del sudor", una de las principales pruebas diagnósticas de esta enfermedad.

Las mutaciones del gen CFTR pueden agruparse en 6 clases, según cuál sea el efecto que producen en la proteína (Figura 1):

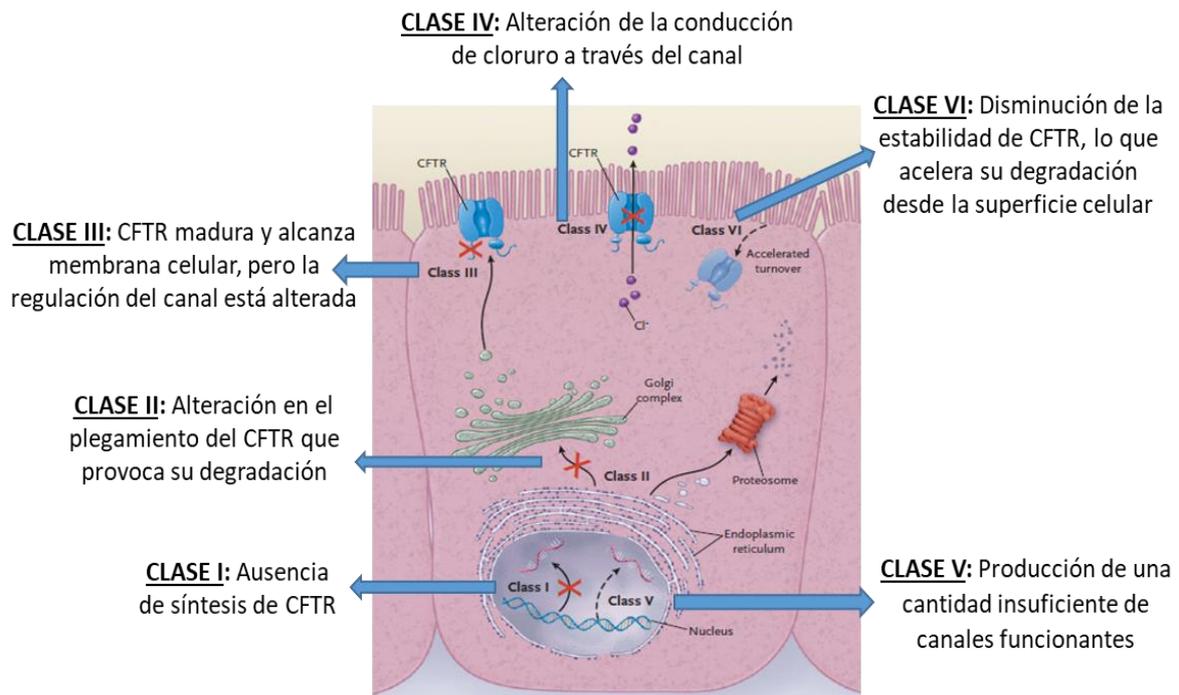


Figura 1. Clases de mutaciones de CFTR. Modificada a partir de ref. [6].

Se han identificado más de 2000 mutaciones del gen CFTR, 382 reconocidas como causantes de FQ [7]. Estas mutaciones se pueden consultar en la *Cystic Fibrosis Mutation Database* [8]. La mutación más frecuente, la Phe508del, se caracteriza por la delección del aminoácido fenilalanina en la posición 508 (exón 10). Esta mutación se considera generalmente como una mutación de clase II; sin embargo, Phe508del CFTR también ha mostrado ciertas características propias de las clases III y VI [9].

2.2. Diagnóstico

El “gold standard” para la detección de la FQ es el denominado “Test del sudor” (medición bioquímica de la concentración de cloruro). Adicionalmente, la FQ está incluida en el Programa de detección precoz de enfermedades endocrino-metabólicas en el período neonatal, mediante la “Prueba del talón” [10]. El cribado poblacional neonatal permite el diagnóstico de enfermedades que, de dejarse a su evolución natural, comprometerían la vida y/o el desarrollo intelectual de los individuos

afectados. En Asturias, la “Prueba del talón” se realiza desde 1982, cuando se inició con el hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria. En 2014 se incluyeron otras enfermedades, entre las que se encontraba la FQ. El objetivo es que el 100% de los diagnosticados en el cribado neonatal de FQ tengan el tratamiento instaurado antes de los 35 días de vida.

En el cribado neonatal de la FQ se analizan los niveles de tripsinógeno inmunorreactivo en sangre capilar de recién nacidos (48-72 h vida) impregnada en papel. Estos niveles estarán elevados (≥ 65 ng/mL) cuando se padece la enfermedad. Aquellos que dieran un valor ≥ 40 ng/mL tras una segunda muestra (21-28 días vida) serán remitidos a la unidad de referencia que, en caso del Principado de Asturias, es la Unidad Clínica de Seguimiento Inmediato, para confirmación a través del “Test de sudor”, y se llevará a cabo el estudio molecular del gen CFTR [10].

2.3. Tratamiento

Antiguamente, el tratamiento de la FQ se enfocaba a mitigar los síntomas, incluyendo el uso de antibioterapia de forma preventiva para intentar reducir la incidencia de las infecciones, así como el empleo de fisioterapia respiratoria. Años más tarde se descubrió que las dietas hipercalóricas con alto contenido de grasas y la administración de enzimas pancreáticas podían alargar la esperanza de vida.

El desarrollo de nuevos fármacos conocidos como moduladores del canal CFTR ha constituido un avance revolucionario de cara al pronóstico de estos pacientes y ha permitido disminuir el uso de tratamientos sintomáticos. Los moduladores tienen la habilidad de mejorar o incluso restaurar la expresión, función y estabilidad de un CFTR defectuoso. Una de las terapias más novedosas es la combinación triple de Elexacaftor,

Tezacaftor e Ivacaftor (ELE/TEZ/IVA): Elexacaftor y Tezacaftor permiten que más proteínas de canal alcancen la membrana, mientras que Ivacaftor se encarga de que el CFTR esté más tiempo abierto en la superficie celular [11]. El primer tratamiento disponible basado en la combinación ELE/TEZ/IVA para pacientes con la mutación más común de la FQ se comercializa como Trikafta® en Estados Unidos, y Kaftrio® en Europa. El 1 de diciembre de 2021 se aprobó el tratamiento con Kaftrio® en España para pacientes de 12 o más años. En el caso de la presentación pediátrica, está disponible en nuestro país desde el 1 de noviembre de 2022 para el tratamiento de niños y niñas con FQ con al menos una mutación Phe508del en el gen CFTR a partir de 6 años. La Comisión Europea ha aprobado el 23 de noviembre de 2023 este medicamento para el intervalo entre 2 y 5 años de edad.

Sin embargo, habrá personas que no podrán beneficiarse de la terapia actual basada en el empleo de moduladores, debido a que son portadores de otras mutaciones CFTR. Siguiendo otra línea de investigación, y gracias a los avances en ingeniería genética, se está trabajando en el desarrollo de terapia génica para el tratamiento de la FQ. Este tipo de terapias sería particularmente apropiado para aquellos grupos con variantes genéticas no susceptibles de mejora con los moduladores CFTR [9]. El objetivo de la terapia génica para la FQ es sustituir el gen CFTR mutado por una copia sana. Sin embargo, problemas relacionados con los vectores empleados, o con la respuesta inmunológica por parte del huésped, están dificultando el avance de la investigación.

2.4. Riesgos en el ámbito nutricional y vitamínico

Uno de los primeros sistemas en presentar síntomas, y en el que se va a centrar especialmente este trabajo, es el gastrointestinal, pudiendo incluso preceder a los síntomas respiratorios. Son pacientes con una grave tendencia a la malnutrición y, por ello, se les suele recomendar ingerir dietas muy calóricas con altos niveles de grasa. Actualmente se está produciendo un cambio en el paradigma respecto a la nutrición en los individuos con FQ debido al incremento de individuos con sobrepeso y obesidad y sus comorbilidades, como síndrome metabólico o la afectación de la salud cardiovascular [12].

Entre las causas de la malnutrición se encuentran la insuficiencia pancreática (endocrina y exocrina) y el aumento del consumo energético, por inflamación crónica o por sobrecrecimiento bacteriano. Otras manifestaciones a nivel gastrointestinal incluyen reflujo gastroesofágico, pancreatitis aguda o enfermedad hepática.

Alrededor del 90% de los pacientes con FQ presenta insuficiencia pancreática exocrina debido al taponamiento de los conductos pancreáticos por las secreciones espesas [13]. Esto provocará que los enzimas pancreáticos no alcancen la luz intestinal, produciéndose malabsorción y que el páncreas degenera. Sufrirán una disminución en la producción de enzimas como amilasa, proteasa o lipasa, que deberán incorporar de forma exógena mediante “Terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas” (PERT) para conseguir una mejor digestión y absorción de macronutrientes. Se recomienda el uso de medicamentos antiácidos como inhibidores de la bomba de protones, entre otros, pues la terapia PERT es más efectiva en un medio con pH básico [14]. Además, la insuficiencia pancreática exocrina dará lugar a una disminución de la absorción de vitaminas liposolubles como son A, D, E y K, produciendo problemas a nivel del

metabolismo óseo o de coagulación; asimismo, el déficit de lipasa hará que las personas con FQ tengan esteatorrea (heces abundantes, pastosas y malolientes por exceso de grasa fecal) [15].

En cuanto a la insuficiencia pancreática endocrina, se estima que el 20% de los adolescentes y el 50% de los adultos presentarán Diabetes Mellitus (DM) asociada a la FQ. Aunque puede asemejarse a la DM tipo 1, a nivel patogénico se trata de un mecanismo diferente: mientras que la DM tipo 1 se caracteriza, en la gran mayoría de los casos, por la presencia de autoanticuerpos, la DM asociada a la FQ se produce por un mecanismo similar al de la insuficiencia pancreática exocrina [16].

Se ha descrito una correlación entre el estado nutricional y la función pulmonar: aquellos con esteatorrea tendrán peor pronóstico que los que presentan una correcta absorción de grasas [17]. Gracias al desarrollo de los moduladores del canal CFTR y al rápido diagnóstico, muy recientemente se está observando que el estado nutricional está mejorando. De acuerdo con el artículo de Nieto Royo R *et al* [18] realizado con 35 pacientes, el índice de masa corporal se incrementó tras 3 meses de tratamiento con la combinación ELE/TEZ/IVA. Este incremento se volvió a percibir tras 6 meses de tratamiento.

3. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

El desarrollo de moduladores del CFTR, y más concretamente, la triple terapia formada por Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor (Kaftrio®) ha supuesto un antes y un después en la evolución de pacientes con fibrosis quística portadores de la mutación Phe508del, dado que diversos trabajos han podido demostrar su eficacia a nivel respiratorio.

Debido a su tendencia a la malnutrición, parte del tratamiento tradicional de estos pacientes se basaba en la ingesta de dietas hipercalóricas y ricas en grasa pero, gracias a las mejorías experimentadas con este novedoso tratamiento en otros ámbitos, se puede establecer la hipótesis de que el tratamiento con la triple terapia ELE/TEZ/IVA mejora el estado nutricional y vitamínico de los pacientes con FQ.

4. OBJETIVOS

Principal

Determinar el estado nutricional y vitamínico de pacientes con fibrosis quística después de un año de tratamiento con moduladores del CFTR en triple terapia (ELE/TEZ/IVA).

Secundarios

- Analizar los parámetros somatométricos y de bioimpedanciometría que permitan evaluar cambios en la composición corporal de los pacientes con fibrosis quística tras un año de tratamiento con ELE/TEZ/IVA.
- Cuantificar los niveles de albúmina, y la evolución de las concentraciones de vitaminas liposolubles (A, D y E) de los pacientes con fibrosis quística tras un año de tratamiento con ELE/TEZ/IVA.
- Valorar los cambios en la función pulmonar de los pacientes con fibrosis quística tras un año de tratamiento con ELE/TEZ/IVA.
- Establecer las posibles correlaciones entre los cambios observados a nivel nutricional/vitamínico y la función pulmonar en estos pacientes tras un año de tratamiento con ELE/TEZ/IVA.

5. DISEÑO DEL ESTUDIO

5.1. Tipo de estudio y selección de pacientes

Este estudio fue llevado a cabo con pacientes en seguimiento por la Unidad de fibrosis quística del HUCA sometidos a tratamiento con ELE/TEZ/IVA. Tiene un carácter observacional, longitudinal y prospectivo. Los criterios de inclusión y exclusión se recogen a continuación:

Criterios de inclusión. Serán candidatos para incluir en este estudio aquellos individuos mayores de 12 años diagnosticados con FQ que tengan al menos una mutación Phe508del y que hayan aceptado participar en el mismo y firmado el consentimiento informado (en el caso de que fueran menores de edad, deberán ser los padres los que concedan su autorización) y que estén a tratamiento con moduladores del CFTR en triple terapia (ELE/TEZ/IVA).

Será necesaria la estabilidad clínica, tanto a nivel pulmonar como hemodinámico, incluyendo ausencia de sintomatología infecciosa como fiebre o expectoración, y de tratamiento antibiótico en las dos semanas previas a su inclusión al estudio.

Criterios de exclusión. Al inicio del estudio se excluirán aquellos candidatos con alguna de las siguientes características:

- Número de plaquetas inferior a 50.000/mm³,
- Transaminasas > 3 veces el límite normal.
- Insuficiencia hepática.
- Colestasis grave.
- Insuficiencia renal.
- Cambios en el tratamiento habitual en las dos semanas anteriores.
- Ingreso hospitalario en las dos semanas anteriores.

5.2. Variables a incluir en el estudio

Los parámetros tenidos en cuenta en este estudio se enumeran a continuación:

1. Fecha de nacimiento y de visita.
2. Sexo.
3. Genotipo de la FQ.
4. Existencia de trastorno del metabolismo de la glucosa, así como afectación hepática y pancreática exocrina.
5. Somatometría. Se recogieron los siguientes datos:
 - a. Peso (kg): en báscula de precisión 0,1 kg.
 - b. Talla (cm): con tallímetro de precisión 0,5 cm.
 - c. Índice de masa corporal (IMC): división de peso (en kg) entre el cuadrado de la talla (en metros).
 - d. Pliegues cutáneos (mm): con plicómetro de precisión 0,1 mm.
6. Función pulmonar (espirometría forzada). Se evaluó:
 - a. Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), en litros.
 - b. Capacidad vital forzada (CVF), en litros.
 - c. Cociente FEV1/CVF.
7. Bioimpedanciometría (bioimpedanciómetro, modelo BIA AKERN 101): masa grasa, masa magra, masa celular y ángulo de fase.
8. Concentración en sangre de vitaminas liposolubles (A, D y E) y de albúmina.

Se consideró normonutridos a los individuos con un IMC comprendido entre 18,5 y 25 kg/m² y, en el caso de los menores de edad, los que tuvieran un IMC comprendido entre el percentil 3 y el percentil 85 para la edad. La categoría de sobrepeso se

compuso con aquellas personas mayores de 18 años de edad con un IMC mayor o igual a 25, así como menores de 18 años con un IMC por encima del percentil 85 para la edad.

En lo que se refiere a los pliegues cutáneos, se recogieron los valores del pliegue subescapular, cuya medida se realiza al nivel del ángulo inferior de la escápula con ayuda de un compás de pliegues cutáneos (plicómetro).

5.3. Recogida y análisis de datos

Los datos fueron recopilados por los tutores y personal asistencial a partir de las consultas especializadas de FQ en el Hospital Universitario Central de Asturias, previo consentimiento por parte de los pacientes que accedieron a participar de manera voluntaria.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el paquete de software estadístico STATA® versión 13.0. Se llevó a cabo un análisis descriptivo de la muestra y se comprobó la normalidad de las variables principales mediante las pruebas de asimetría y curtosis. Para el análisis de la diferencia de medias entre el inicio y tras 12 meses de seguimiento se llevaron a cabo pruebas t de Student para datos apareados. Se utilizó la prueba de correlación de Pearson para analizar el comportamiento conjunto de las variables cuantitativas. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

5.4. Comité de Ética

Para la realización de este Trabajo Fin de Grado (TFG) se solicitó el consentimiento informado a los pacientes participantes en el estudio, así como autorización al Comité

de Ética de la Investigación del Principado de Asturias, la cual fue concedida el 15 de enero de 2024 (Anexo I).

La alumna no ha tenido acceso a las historias clínicas electrónicas de los pacientes y los datos empleados fueron previamente seudonimizados por los tutores antes de que la alumna tuviera acceso a ellos.

6. RESULTADOS

6.1. Descripción de la muestra

En total se estudiaron 19 pacientes, ninguno de ellos diagnosticado mediante cribado neonatal, de los cuales 9 eran mujeres (47,4%) y 10 hombres (53,6%). Sus edades se encontraban comprendidas entre 12 y 47 años, con una media de 28 años. Desde el punto de vista genético, los 19 individuos presentaron la mutación Phe508del; 9 (47,4%) de forma heterocigota junto con otra mutación y 10 (53,6%) de forma homocigota.

Tan solo 1 individuo (5,3%) no presentaba insuficiencia pancreática exocrina al principio del estudio. En cuanto a la enfermedad hepática, en el 79% no había evidencia de afectación (15 individuos). En los 4 individuos con afectación hepática, ninguno había desarrollado cirrosis.

El 47,4% de los individuos (9 personas) padecía algún tipo de trastorno glucídico. En particular, 3 personas estaban afectadas con diabetes con glucemia basal normal y 3 con diabetes con glucemia basal alterada. El resto de los pacientes con trastorno glucídico presentaban otros tipos de alteraciones.

Al inicio del estudio se había demostrado la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* en 8 individuos (42,1%).

6.2. Somatometría

Durante este año, el peso se incrementó una media de 4,6 kg (IC 95% 3,2-6,0, $p < 0,01$) de 58,7 kg a 63,3. En lo que se refiere al IMC, se observó un aumento de 1,3 kg/m² de media (IC 95% 0,8-1,9, $p < 0,01$), de 21,6 a 22,9 kg/m².

En la visita inicial, 18 individuos (94,7%) de la muestra estaban normonutridos y tan solo un individuo presentaba sobrepeso. Tras un año de tratamiento con la triple terapia de moduladores del CFTR el número de pacientes con sobrepeso se incrementó a 3 (15,8%) sin alcanzar significación estadística.

6.2.1. *Pliegues cutáneos*

En la Tabla 1 se compara el grosor del pliegue cutáneo subescapular en la visita inicial (V0) y tras un año de tratamiento con Kaftrio® (V1).

Variable	V0	V1	Diferencia de medias (IC 95%)	Significación estadística
Pliegue subescapular (mm)	11,36 ± 3,26	12,72 ± 3,14	1,36 (0,39 - 2,33)	<0,01

Tabla 1. Grosor del pliegue subescapular medido en mm al inicio (V0) y final (V1) del estudio, donde IC es Intervalo de confianza.

6.3. Bioimpedanciometría

En la Tabla 2 se recoge el valor de diferentes parámetros medidos con un equipo de bioimpedanciometría en la visita inicial (V0) y tras un año a tratamiento con moduladores del CFTR en triple terapia (V1).

Variable	V0	V1	Diferencia de medias (IC 95%)	Significación estadística
Masa grasa (kg)	9,48 ± 4,44	11,80 ± 4,70	2,32 (1,01 - 3,63)	<0,01
Masa grasa (%)	16,74 ± 7,83	18,86 ± 6,92	2,12 (0,26 - 3,98)	0,02
I. masa grasa (kg/m ²)	3,57 ± 1,68	4,34 ± 1,75	0,77 (0,28 - 1,27)	<0,01
Masa magra (kg)	49,09 ± 11,56	51,44 ± 11,25	2,35 (1,22 - 3,48)	<0,01
Masa magra (%)	83,28 ± 7,81	81,13 ± 6,92	-2,14 (-4 - -0,28)	<0,01
I. masa magra (kg/m ²)	18,49 ± 3,65	18,60 ± 2,67	0,11 (-1,14 - 1,36)	0,86
Masa celular (%)	27,83 ± 8,19	29,38 ± 8,23	1,54 (0,69 - 2,40)	<0,01
I. masa celular (kg/m ²)	10,16 ± 2,29	10,62 ± 2,30	0,46 (0,20 - 0,73)	<0,01
Ángulo de fase (°)	6,54 ± 1,15	6,64 ± 1,15	0,10 (-0,10 - 0,31)	0,30

Tabla 2. Parámetros de bioimpedanciometría medidos en la visita inicial (V0) y tras un año a tratamiento con Kaftrio® (V1). I. (índice), IC (intervalo de confianza).

6.4. Función pulmonar

En nuestro estudio (Figura 2) ha sido posible observar un incremento significativo en la capacidad vital forzada (CVF) y en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) tras un año de tratamiento con Kaftrio®.

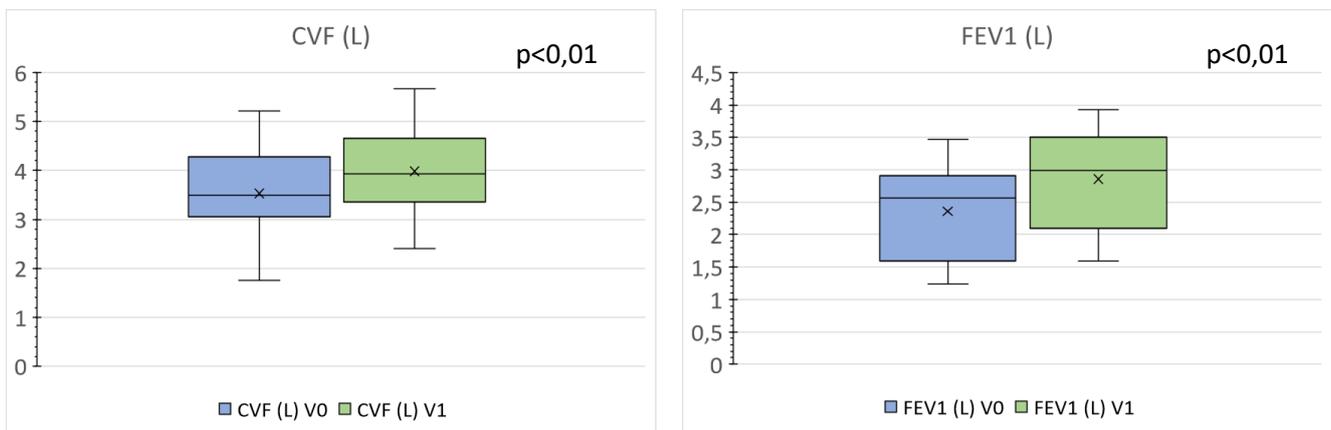


Figura 2. Incremento de la capacidad vital forzada (CVF) y del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), medidas en litros (L) tras un año de tratamiento. V0 (visita inicial), V1 (visita tras un año de tratamiento).

En la Tabla 3 se recogen los cambios experimentados por cada paciente, de manera individual, en el índice FEV1/CVF tras un año de tratamiento con Kaftrio®.

FEV1/CVF (V0) %	FEV1/CVF (V1) %
84,4	89,7
78,7	84,7
52,4	62,0*
63,0	73,7
86,6	87,9
42,5	45,0*
83,5	88,7
34,4	43,7*
86,0	92,0
45,9	50,3*
67,0	69,5*
76,00	77,0
67,3	78,0
72,5	77,8
64,3	70,7
60,2	57,7
74,8	79,9
62,9	65,3*
88,3	88,2

Tabla 3. Cociente FEV1/CVF al inicio (V0) y final (V1) del estudio para cada paciente incluido. Aparecen marcados en negrita y cursiva aquellos valores menores de 70, y con un asterisco aquellos que aun estando por debajo de 70 experimentaron mejoría tras un año de tratamiento. FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo); CVF (capacidad vital forzada).

6.5. Correlación entre función pulmonar y bioimpedanciometría

Como aparece reflejado en la Tabla 4, las únicas variables con una asociación estadísticamente significativa tras un año de tratamiento ($p = 0,03$) fue la asociación entre el incremento de masa grasa y el incremento de la CVF. Además, rozó la significancia ($p = 0,06$) la asociación entre el aumento de peso y el aumento de la CVF.

		Δ FEV1	Δ CVF
Δ Peso (kg)	CP	0,08	0,43
	Sig (p)	0,74	0,06
Δ IMC (kg/m ²)	CP	-0,05	0,29
	Sig (p)	0,84	0,22
Δ Masa grasa (kg)	CP	-0,18	0,49
	Sig (p)	0,45	0,03
Δ Masa grasa (%)	CP	-0,26	0,37
	Sig (p)	0,27	0,12
Δ I. Masa grasa (kg/m ²)	CP	-0,22	0,37
	Sig (p)	0,38	0,11
Δ Masa magra (kg)	CP	0,26	-0,05
	Sig (p)	0,28	0,83
Δ Masa magra (%)	CP	0,28	-0,37
	Sig (p)	0,25	0,11
Δ I. Masa magra (kg/m ²)	CP	0,15	0,17
	Sig (p)	0,55	0,48
Δ Masa celular (%)	CP	0,19	0,13
	Sig (p)	0,43	0,60
Δ I. Masa celular (kg/m ²)	CP	0,15	0,17
	Sig (p)	0,55	0,48
Δ Ángulo de fase (°)	CP	0,11	0,30
	Sig (p)	0,66	0,20

Tabla 4. Correlación entre la bioimpedanciometría y la función pulmonar. Δ (incremento tras un año de tratamiento con Kaftrio®), FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo), CVF (capacidad vital forzada), I. (índice), CP (coeficiente de correlación de Pearson), Sig (p) (significación estadística).

6.6. Valores proteicos y de vitaminas A, E y D

En este estudio fue analizada la concentración de albúmina en suero. En la Figura 3 se recoge el aumento en los niveles de albúmina tras un año de seguimiento. Es interesante hacer notar que, aunque los valores absolutos de albúmina presentaron un aumento significativo tras un año de tratamiento (diferencia de medias 0,18 g/dL), estos pacientes ya se encontraban en rango de normalidad (3,4-5,4 g/dL) [19] antes de iniciarlo.

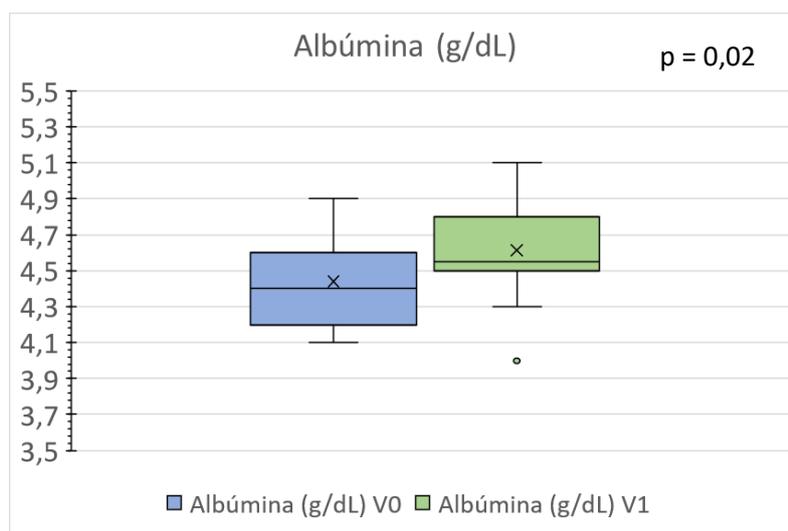


Figura 3. Incremento en los niveles de albúmina desde la visita inicial (V0) hasta completar un año de tratamiento con Kaftrio® (V1). IC (intervalo de confianza).

En la Tabla 5 puede observarse cómo en el aumento de los niveles séricos de albúmina experimentado por estos pacientes se aprecia una relación al límite de la significación estadística con el incremento de la CVF.

		Δ FEV1	Δ CVF
Δ Albúmina (g/dL)	CP	0,09	0,42
	Sig (p)	0,73	0,07

Tabla 5. Correlación entre los niveles de albúmina en suero y la función pulmonar. Δ (incremento tras un año de tratamiento con Kaftrio®), FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo), CVF (capacidad vital forzada), CP (coeficiente de correlación de Pearson), Sig (p) (significación estadística).

En la Tabla 6 aparecen recogidos los cambios que se produjeron en los niveles de vitamina A, vitamina E y vitamina D tras un año de tratamiento con Kaftrio®. Estos no fueron estadísticamente significativos; en el caso de las vitaminas A y E, posiblemente por encontrarse ya en situación de suficiencia vitamínica al inicio del estudio. Aun así, sí que se produjo un ligero incremento en las concentraciones séricas de vitamina A.

Variable	V0	V1	Diferencia de medias (IC 95%)	Significación estadística
Vitamina A (µg/dL)	47,17 ± 14,23	52,94 ± 21,79	5,77 (-3,2 - 14,74)	0,19
Vitamina E (µg/dL)	1252,94 ± 455,77	1238,5 ± 338,58	-14,44 (-189,71 - 160,82)	0,86
Vitamina D (ng/mL)	24,05 ± 14,69	20,45 ± 8,10	-3,6 (-10,26 - 3,05)	0,27

Tabla 6. Incremento en los niveles plasmáticos de Vitamina A y Vitamina E desde la visita inicial (V0) hasta completar un año de tratamiento con Kaftrio® (V1). IC (intervalo de confianza).

Respecto a la vitamina D, es interesante destacar que ambas mediciones tuvieron lugar sobre los meses de invierno, cuando la luz solar es menor.

7. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

7.1. Función pulmonar

El efecto que el tratamiento con la combinación ELE/TEZ/IVA produce sobre la función pulmonar de las personas con FQ ya ha sido descrito en la literatura [20]. Investigaciones como la de Savi D *et al* [21] demostraron que el valor de FEV1, una variable empleada para evaluar la función pulmonar en pacientes con FQ, se incrementó un 12,5% tras 12 meses de tratamiento y un 13% tras 24 meses, disminuyendo también la mediana de exacerbaciones pulmonares durante ese periodo.

En nuestro estudio se pudo observar la mejora de la CVF y la FEV1 tras un año de tratamiento (Figura 2). La gran mayoría de los individuos, independientemente de su estado nutricional, obtuvieron en la espirometría unos resultados más favorables que antes de iniciar la terapia. Esto hace muy prometedor el futuro de los pacientes con

esta enfermedad, ya que permitirá que incrementen su esperanza de vida gracias a esta nueva terapia.

Otro parámetro que también experimentó mejoría fue el índice FEV1/CVF, que se define como el porcentaje de la capacidad vital forzada expulsada durante el primer segundo de la espiración y que permite estimar la existencia de una obstrucción al flujo de salida del aire [22]. Se consideran valores normales aquellos que se encuentran por encima del 70%. Como aparece recogido en la Tabla 3, si bien no todos los individuos alcanzaron el rango de normalidad, la gran mayoría experimentaron mejoras en este índice.

7.2. Efecto de parámetros somatométricos y de bioimpedancia

La bioimpedanciometría es una técnica no invasiva de medida de la composición corporal. Se basa en la aplicación de una corriente eléctrica imperceptible para el individuo que es conducida por el agua corporal [23]. La resistencia que producen los tejidos al paso de esa corriente es medida por el bioimpedanciómetro y, por medio de ecuaciones basadas en las constantes de hidratación de los tejidos, se calculan los parámetros de la composición corporal analizados en este estudio.

En personas con FQ, evaluar solo el IMC como marcador nutricional sin tener en cuenta la composición corporal puede dar lugar a que se pasen por alto factores que contribuyen al mal estado nutricional que pudiesen presentar [24]; por ejemplo, los individuos con FQ tienen unos niveles de masa magra inferiores a los de la población general. Esto podría asociarse a una peor función pulmonar, ya que se relaciona con una pérdida de la musculatura diafragmática [25].

Resulta interesante destacar el incremento que se produjo tanto en la masa grasa como en la masa magra; sin embargo, en proporción, la ganancia sobre el peso total de los pacientes fue superior en el compartimento graso, concretamente, el porcentaje de masa grasa de los pacientes a tratamiento con Kaftrio® durante un año se incrementó de media un 2,1%.

Por otro lado, de acuerdo con el artículo de González-Torres S *et al* [26], el grosor de los pliegues suprailíaco y subescapular es el que más se relaciona con el aumento del riesgo cardiovascular de manera directa en la población adulta. La medida del pliegue subescapular está especialmente asociada con el desarrollo de obesidad central, clave en la aparición de hipertensión arterial y DM tipo 2. En nuestro estudio se demostró de manera significativa un aumento del grosor del pliegue subescapular (Tabla 1), lo cual concuerda con el aumento de masa grasa, en kg, que experimentaron estos pacientes.

Curiosamente, fue este incremento de la masa grasa total el que se asoció de forma significativa a un incremento de la CVF, con un coeficiente de correlación de Pearson de 0,49. De la misma manera, el CP entre el incremento del grosor del pliegue subescapular y la CVF fue de 0,33, que, aunque no llega a establecerse una asociación clara entre ambas variables, sí que puede empezar a intuirse.

El incremento de masa grasa es un factor de riesgo cardiovascular y metabólico bien conocido y descrito en la literatura a lo largo de los años [27]; en nuestro estudio observamos un incremento en la masa grasa, así como una tendencia al aumento de pacientes con sobrepeso. Si tenemos en cuenta que la esperanza de vida de los pacientes se está incrementado de forma notable, es plausible pensar que en un futuro

podieran aparecer trastornos nutricionales por exceso, entre los que se incluyen la obesidad y el síndrome metabólico.

Desde hace décadas se ha preconizado el uso de dietas hipercalóricas y ricas en grasa debido a la tendencia a la malnutrición que tienen estos individuos [28]. Sin embargo, considerando nuestros resultados, esta recomendación probablemente ha dejado de ser universal y deberíamos individualizar las recomendaciones en estos pacientes según la gravedad de su enfermedad, la función pancreática exocrina, su estado nutricional y la eficacia de los nuevos tratamientos moduladores.

Nuestros resultados también ponen de manifiesto la necesidad de realizar la valoración del estado nutricional de los pacientes con FQ mediante pruebas de composición corporal. A partir exclusivamente de los datos somatométricos no podemos discernir si la ganancia de peso tras el tratamiento con moduladores es a base de masa magra (que es lo deseable), dado que se relaciona con mejores datos de supervivencia y función pulmonar, o es a base de masa grasa, circunstancia que podría tener consecuencias negativas a corto plazo y principalmente a largo plazo.

También consideramos que los resultados obtenidos tienen aplicación en la práctica clínica habitual dado que si incluimos la bioimpedanciometría en la valoración de estos pacientes podemos hacer modificaciones en su dieta y en el ejercicio físico, que es otro pilar de tratamiento de estos pacientes. Una correcta planificación física, fisioterapia y rehabilitación es crucial para transformar ese aumento de masa grasa en masa magra. Estudios como el de Prévotat A *et al* [29] mostraron cómo programas de entrenamiento supervisados incrementaban la masa magra de los pacientes con FQ sin modificarse el peso, y cómo aumentaba la tolerancia al ejercicio físico, así como la fuerza muscular.

7.3. Efecto de los valores proteicos y vitamínicos

A diferencia de otros estudios recientes en los que los niveles de vitaminas liposolubles experimentaron mejoras estadísticamente significativas [30, 31], en nuestro caso no se han observado grandes cambios en sus niveles tras un año de seguimiento. Debemos tener en cuenta que todos los pacientes al inicio del estudio tenían niveles de vitamina A y E normales, por lo que no podemos conocer cómo afecta el tratamiento modulador en pacientes con deficiencia de estas vitaminas.

Respecto a la vitamina D, no se observaron diferencias tras un año de seguimiento. Se podrían plantear varias hipótesis al respecto, pero en todo caso nos faltaría el análisis de variables fundamentales para el análisis de calcidiol y que no han sido analizadas en este estudio como la exposición solar (la mayoría de las determinaciones fueron en invierno), los cambios en la dieta o en la ingesta de suplemento.

En cuanto a los niveles de albúmina, sí que parece encontrarse una leve correlación (CP = 0,42) que roza la significancia estadística ($p = 0,07$) entre su incremento y el incremento de la CVF. Esto puede deberse a que los niveles de albúmina, si bien pueden ser un marcador inflamatorio y elevarse en situación de enfermedad, también se considera un marcador del estado nutricional.

7.4. Análisis de sexo/género en la investigación

De acuerdo con la investigación de Wang A *et al* [32], donde se incluyó a 251 pacientes (110 mujeres y 141 hombres), el tratamiento de la FQ con la triple terapia de moduladores del CFTR mostró un mayor descenso de las exacerbaciones pulmonares en hombres frente a mujeres, algo que podría ser esperable debido a la existencia de una disparidad establecida en la literatura sobre el pronóstico de esta enfermedad en

ausencia de tratamiento entre hombres y mujeres, en el que las mujeres suelen tener un peor pronóstico.

Sin embargo, en este TFG no se dispuso de un número suficiente de personas para establecer claramente de qué forma las conclusiones son aplicables a las necesidades específicas de hombres y / o mujeres. En cualquier caso, la representación de hombres y mujeres en el mismo estaba equilibrada.

7.5. Fortalezas del estudio

Una de las principales fortalezas de este estudio es su importante aplicabilidad clínica, pudiendo emplearse los resultados obtenidos para hacer cambios en la nutrición que los pacientes con FQ tradicionalmente requerían y personalizarla según sus necesidades individuales.

Otro de los puntos a destacar es el estrecho seguimiento al que se sometieron los individuos que formaron parte de este estudio y al gran número de variables que fueron tenidas en cuenta, empleándose espirometrías, análisis sanguíneos y equipos de bioimpedanciometría, entre otros, para obtener la información necesaria acerca del estado de nuestros pacientes.

Otra fortaleza es el periodo de tiempo durante el que fueron seguidos los participantes, un año, el cual se puede considerar que ya es suficiente para permitir establecer unas conclusiones que se espera se mantengan en el tiempo.

Finalmente, a destacar, la novedad del estudio. No hay apenas trabajos publicados sobre el tema. Los ensayos clínicos se han centrado a nivel pulmonar y es ahora cuando se están empezando a realizar estudios en vida real donde se tienen en cuenta otras variables, como la composición corporal.

7.6. Limitaciones del estudio

Es posible que, debido al bajo número de participantes en el estudio (se trata de una enfermedad poco prevalente), no se obtuvieran resultados estadísticamente significativos en más variables que las descritas, convirtiéndose esto en una de las principales limitaciones. En cualquier caso, el número de pacientes no supuso problema a la hora de demostrar una mejora de la función pulmonar, como ya se venía describiendo en la literatura.

Otra de las posibles limitaciones del estudio fue la ausencia de un grupo control con el que comparar los resultados obtenidos. Esto no solo se relaciona con el pequeño tamaño de la muestra disponible, sino también con la imposibilidad ética de denegar a los pacientes un fármaco para el que ya ha sido demostrada su efectividad y seguridad [33]. Esta ausencia de grupo control puede tener como inconveniente la susceptibilidad de presentar sesgos, especialmente de selección y confusión.

De cara a futuras investigaciones podría resultar interesante ampliar el tamaño muestral acogiéndonos a más centros de referencia para el tratamiento de la FQ con el objetivo de valorar si los resultados obtenidos en este TFG son consistentes al aumentar el número de participantes.

8. CONCLUSIONES

1. Tras un año de tratamiento con Kaftrio®, los pacientes con FQ experimentaron un aumento tanto de masa grasa como de masa magra. Sin embargo, en términos porcentuales, se observa un incremento superior de la masa grasa.

2. El aumento de masa grasa que se produce en los pacientes tras un año de tratamiento va acompañado de un aumento del pliegue subescapular, lo que podría indicar una tendencia central de la adiposidad.

3. Los pacientes, tras un año de tratamiento, obtuvieron mejores resultados en la espirometría, específicamente en la CVF, FEV1 y el cociente FEV1/CVF.

4. El aumento de masa grasa que se produjo en los pacientes tras un año de tratamiento se asoció a un incremento en la capacidad vital forzada de los mismos.

5. Los pacientes con FQ a tratamiento durante un año presentan una mejoría en el compartimento proteico manifestada por un aumento de la albúmina plasmática.

6. No se encontraron cambios estadísticamente significativos en los valores séricos de vitaminas A y E tras un año de tratamiento con moduladores del CFTR en triple terapia.

9. ANEXO I

Permiso del Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias.

<p>GOBIERNO DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS</p> <hr/> <p>CONSEJERÍA DE SALUD</p> <hr/> <p>Dirección General de Salud, Formación y Centro del Consumo</p>	<p>Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Principado de Asturias Hospital Universitario Central de Asturias X-1, S3.19 Avda. de Ruira, s/n 33011 Oviedo Tfno: 9851079 27 (ext. 37927/3802E), ceim.asturias@caur.es.org</p>
---	--

Oviedo, 15 de enero de 2024

El Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación (Trabajo Fin de Grado) T.F.G. —cód CEImPA 2023.568, titulado "ESTADO NUTRICIONAL Y VITAMÍNICO EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA TRAS UN AÑO DE TRATAMIENTO CON MODULADORES DEL CFTR EN TRIPLE TERAPIA (Nutritional and vitamin status in patients with cystic fibrosis after one year of treatment with CFTR modulators in triple therapy)". Investigador Principal JUAN JOSE DIAZ MARTIN; DAVID GONZALEZ JIMENEZ, Universidad de Oviedo. Alumna: ALICIA GARCIA PEREIRO

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

HIP/CI: exención (base de datos seudonimizada)

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.



Fdo: PABLO ISIDRO MARRÓN
Secretario del Comité de Ética de la Investigación
del Principado de Asturias



CONSEJERÍA DE SANIDAD
COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

10. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Scotet V, L'Hostis C, Féré C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: Incidence, survival and impact of the CFTR gene discovery. *Genes* [Internet]. 2020 [citado 30 noviembre 2023]; 11 (6): 589 (13 p.) DOI: [10.3390/genes11060589](https://doi.org/10.3390/genes11060589)
- [2] Guo J, Garratt A, Hill A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis, *J Cyst Fibros*. 2022; 21 (3): 456–62. DOI: [10.1016/j.jcf.2022.01.009](https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.01.009)
- [3] Riordan JR, Rommens JM, Kerem BS, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989; 245 (4922): 1066-73. DOI: [10.1126/science.2475911](https://doi.org/10.1126/science.2475911)
- [4] Moore PJ, Tarran R. The epithelial sodium channel (ENaC) as a therapeutic target for cystic fibrosis lung disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2018; 22 (8): 687-701. DOI: [10.1080/14728222.2018.1501361](https://doi.org/10.1080/14728222.2018.1501361)
- [5] Long AM, Jones IH, Knight M, McNally J. Early management of meconium ileus in infants with cystic fibrosis: A prospective population cohort study. *J Pediatr Surg*. 2021; 56 (8): 1287-92. DOI: [10.1016/j.jpedsurg.2021.02.047](https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.02.047)
- [6] Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis, *N Engl J Med*. 2005; 352 (19): 1992-2001. DOI: [10.1056/NEJMra043184](https://doi.org/10.1056/NEJMra043184)
- [7] Andrade A, Pizarro ME. Medicina de precisión en fibrosis quística. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2022; 33 (1): 44-50. DOI: [10.1016/j.rmclc.2021.12.003](https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2021.12.003)
- [8] Cystic fibrosis mutations database [Internet]. Toronto: The Hospital of Sick Children (Canadá); c2010 [actualizada 25 abril 2011; citada 13 febrero 2024]. Disponible en: <http://www.genet.sickkids.on.ca/app>
- [9] Allen L, Allen L, Carr Sb, Davies G, Downey D, Egan M, et al. Future therapies for cystic fibrosis. *Nat Commun* [Internet]. 2023 [citado 30 noviembre 2023]; 14 (1): 693 (13 p.). DOI: [10.1038/s41467-023-36244-2](https://doi.org/10.1038/s41467-023-36244-2)
- [10] Prieto García MB, Díaz Martín JJ, de Miguel Mallén A, Riaño Galán I, Bousoño García C, García González MC. Programa de detección precoz de enfermedades endocrino-metabólicas en el período neonatal mediante la “Prueba del talón”. Principado de Asturias: Dirección General de Salud Pública; 2014. Disponible en: <https://ria.asturias.es/RIA/bitstream/123456789/9425/1/Archivo.pdf>
- [11] Ridley K, Condren M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: The first triple-combination cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulating therapy. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020; 25 (3): 192-7. DOI: [10.5863/1551-6776-25.3.192](https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.3.192)

-
- [12] Sankararaman S, Hendrix SJ, Schindler T. Update on the management of vitamins and minerals in cystic fibrosis. *Nut Clin Pract*. 2022; 37 (5): 1074-87. DOI: [10.1002/ncp.10899](https://doi.org/10.1002/ncp.10899)
- [13] Frantzen T, Barsky S, La Vecchia G, Marowitz M, Wang J. Evolving nutritional needs in cystic fibrosis. *Life (Basel)* [Internet]. 2023 [citado 4 diciembre 2023]; 13 (7): 1431 (18 p.). DOI: [10.3390/life13071431](https://doi.org/10.3390/life13071431)
- [14] Diéguez Castillo C, Jiménez Luna C, Sánchez Lara FJ, Delgado Maroto A, Íñigo Chaves A, Martín Ruiz JL. Elastasa fecal como método diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina: experiencia en nuestro centro. *RAPD Online*. 2018; 41 (4): 173-6.
- [15] Leffert C, Peleman R, Peleman N. Severe steatorrhea in the setting of chronic pancreatitis leading to hyperoxaluria and subsequent oxalate nephropathy necessitating dialysis. *Am J Gastroenterol*. 2022; 117 (10S): 1277. DOI: [10.14309/01.ajg.0000863944.58438.85](https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000863944.58438.85)
- [16] Frost F, Walshaw MJ, Nazareth D. Cystic Fibrosis-related diabetes: an update. *QJM*. 2022; 115 (9): 582-5. DOI: [10.1093/qjmed/hcaa256](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa256)
- [17] Mariotti Zani E, Grandinetti R, Cunico D, Torelli L, Fainardi V, Pisi G et al. Nutritional care in children with cystic fibrosis. *Nutrients* [Internet]. 2023 [citado 4 diciembre 2023]; 15 (3): 479 (24 p.). DOI: [10.3390/nu15030479](https://doi.org/10.3390/nu15030479)
- [18] Nieto Royo R, Durán Barata D, Barrios Barreto D, Briceño Franquiz W, Máiz Carro L. Seguridad y efectividad del tratamiento con elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor en adultos con fibrosis quística. *Med Clin*. 2023; 161: 338-41. DOI: [10.1016/j.medcli.2023.06.003](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.06.003)
- [19] Suárez Llanos JP. Controversia 1. Papel de la albúmina en la valoración nutricional. *Nutr Hosp*. 2023; 40 (Nº Extra 1): 26-8. DOI: [10.20960/nh.04676](https://doi.org/10.20960/nh.04676)
- [20] Bacalhau M, Camargo M, Magalhães-Ghiotto GAV, Drumond S, Castelletti CEM, Lopes-Pacheco M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: A life-changing triple combination of CFTR modulator drugs for cystic fibrosis. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2023 [citado 10 diciembre 2023]; 16 (3): 410 (42 p.). DOI: [10.3390/ph16030410](https://doi.org/10.3390/ph16030410)
- [21] Savi D, Lucca F, Tridello G, Meneghelli I, Comello I, Tomezzoli S et al. Long-term clinical outcomes of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in adults with cystic fibrosis and advanced pulmonary disease. *Respir Med* [Internet]. 2023 [citado 6 marzo 2024]; 219: 107406 (7 p.). DOI: [10.1016/j.rmed.2023.107406](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107406)
- [22] Liou TG, Kanner RE. Spirometry. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009; 37 (3): 137-52. DOI: [10.1007/s12016-009-8128-z](https://doi.org/10.1007/s12016-009-8128-z)
- [23] Alvero-Cruz JR, Correas Gómez L, Ronconi L, Fernández Vázquez R, Porta i Manzanido J. La bioimpedancia eléctrica como método de estimación de la

composición corporal: normas prácticas de utilización. Rev Andal Med Deporte. 2011; 4 (4): 167-74.

[24] Soltman S, Hicks RA, Khan FN, Kelly A. Body composition in individuals with cystic fibrosis. J Clin Trans Endocrinol [Internet]. 2021 [citado 7 marzo 2024]; 26: 100272 (7 p.). DOI: [10.1016/j.jcte.2021.100272](https://doi.org/10.1016/j.jcte.2021.100272)

[25] Calella P, Valerio G, Brodlie M, Donini LM, Siervo M. Cystic fibrosis, body composition, and health outcomes: a systematic review. Nutrition. 2018; 55-6: 131-139. DOI: [10.1016/j.nut.2018.03.052](https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.03.052)

[26] González-Torres S, Anaya-Esparza LM, Trigueros del Valle GF, Rivera-León EA, Villagrán Z, Sánchez-Enríquez S. Skinfold thickness as a cardiometabolic risk predictor in sedentary and active adult populations. J Pers Med [Internet]. 2023 [citado 7 marzo 2024]; 13 (9): 1326 (17 p.). DOI: [10.3390/jpm13091326](https://doi.org/10.3390/jpm13091326)

[27] Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and cardiovascular disease: a cardiovascular statement from the American heart association. Circulation. 2021; 143 (21): 984-1010. DOI: [10.1161/CIR.0000000000000973](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973)

[28] Luder E, Kattan M, Thornton JC, Koehler KM, Bonforte RJ. Efficacy of a nonrestricted fat diet in patients with cystic fibrosis. Am J Dis Child. 1989; 143 (4): 458-64. DOI: [10.1001/archpedi.1989.02150160084017](https://doi.org/10.1001/archpedi.1989.02150160084017)

[29] Prévotat A, Godin J, Perez T, Le Rouzic O, Wallaert B. Improvement in body composition following a supervised exercise-training program of adult patients with cystic fibrosis. Respir Med Res. 2019; 75: 5-9. DOI: [10.1016/j.resmer.2019.04.001](https://doi.org/10.1016/j.resmer.2019.04.001)

[30] Hergenroeder GE, Faino A, Bridges G, Bartlett LE, Cogen JD, Green N, et al. The impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on fat-soluble vitamin levels in people with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2023; 22 (6): 1048-53. DOI: [10.1016/j.jcf.2023.08.002](https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.08.002)

[31] Patel T, McBennett K, Sankararaman S, Schindler T, Sundaram K, Minich NM, et al. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on lipid and fat-soluble vitamin levels and association with body mass index. Pediatr Pulmonol. 2024; 59 (3): 734-42. DOI: [10.1002/ppul.26823](https://doi.org/10.1002/ppul.26823)

[32] Wang A, Lee M, Keller A, Jian S, Lowe K, Finklea JD, et al. Sex differences in outcomes of people with cystic fibrosis treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. J Cyst Fibros. 2024; 23 (1): 91-8. DOI: [10.1016/j.jcf.2023.05.009](https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.05.009)

[33] 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 [Internet]. 2023 [citado 20 marzo 2024]; 10 (3): 554 (23 p.). DOI: [10.3390/children10030554](https://doi.org/10.3390/children10030554)