

## Entrevista con la Dra Almudena Felipe, de la Vall d'Hebrón

# Antes del verano se iniciarán los ensayos clínicos de terapia génica para los pacientes de FQ

La importancia que están adquiriendo los ensayos clínicos entre los pacientes de FQ, nos ha llevado a una larga conversación con la Dra Almudena Felipe para conocer exactamente cuáles son sus funciones y su trabajo en la Unidad de FQ de la Vall d'Hebrón. La Dra Felipe, tras la etapa formativa que terminó en el 2020, se ha vinculado con la FQ a través de la tesis doctoral que trata especialmente de las comorbilidades de los enfermos por patologías que no son específicamente producto de la FQ como podrían ser procesos cardiovasculares, psiquiátricos, de origen neoplásico, etc. y que han ido aumentando como consecuencia de los avances en los tratamientos. Y, al margen de ello, coordina, junto con el Dr Álvarez todo el apartado de los ensayos clínicos. De modo que se encarga de seleccionar pacientes que puedan ser tributarios de algunos ensayos clínicos que llegan a la unidad y también de estudios propios y de estudios colaborativos con otros centros españoles y de la UE.

En lo referente a las comorbilidades le preguntamos a la Dra sobre los posibles datos existentes de estas enfermedades más atípicas en enfermos de FQ y nos señaló que, de acuerdo con un estudio piloto realizado en colaboración con otros centros del Estado y cuyos datos se presentaron en el último Congreso europeo de FQ, se han observado afectaciones variables en función de la enfermedad pero, en cualquier caso reseñables en los enfermos de FQ, probablemente por causa de sus especiales condiciones de fragilidad. En el caso de las comorbilidades psiquiátricas, la Dra Felipe constató que, en efecto, estas afectaciones están por encima de las otras, al menos en nuestra realidad más próxima, y no solo aquellas que podrían estar relacionadas con episodios de depresión y ansiedad sino también con otros trastornos como los

**Las comorbilidades psiquiátricas en enfermos de FQ presentan unas prevalencias superiores a otras, por la presión de la enfermedad sobre los afectados**



La Dra. Almudena Felipe, en un momento de la entrevista

## La gran revolución del tratamiento de la FQ está en puertas: antes del verano se pondrá en marcha un ensayo de RNA y DNA

obsesivos-compulsivos pero también con trastornos nutricionales como aquellos derivados de la anorexia o la bulimia, especialmente tras las enormes mejoras en el peso que se producen con la normalización de los moduladores.

Por lo que se refiere a los ensayos clínicos, que a diferencia de los estudios son promovidos por la industria farmacéutica, hay aquellos que se refieren a mutaciones No Delta 508 que es la más típica en FQ y que aquí en la zona Mediterránea afecta a muchos pacientes que no pueden beneficiarse de los moduladores. Ahora mismo hay un ensayo en marcha para pacientes que pueden recibir el modulador que no tienen esta mutación.

Hay otro ensayo ya finalizado, relacionado con la microbiología y el gran campo de la fagoterapia, en torno al cual se va a abrir una nueva fase a finales del 2025 que incluirá la administración por vía endovenosa de fagos, dado que durante la primera fase solo se suministraron por nebulización, de modo que en esta nueva fase se van a simultanear ambos procedimientos. De este primer ensayo, con enfermos con pseudomona, ya se obtuvieron resultados muy prometedores con tan solo 10 días de tratamiento, sin que se dejara de suministrar la terapia habitual con antibiótico, por lo que el doble suministro (endovenoso y mediante nebulizador) se prevé que pueda incluso mejorar esos resultados.

Según la Dra, ahora se va a empezar otro ensayo clínico para disminuir el proceso inflamatorio en enfermos con infecciones bronquiales recurrentes. Esto se haría con una pastilla una vez al día durante 12 semanas para evitar las exacerbaciones recurrentes. Todavía no se ha iniciado el proceso de reclutamiento de pacientes pero siempre que se conoce una oportunidad de ensayo en la Unidad de FQ, se

revisan los criterios de inclusión y de exclusión y, con la base de datos de los pacientes de la Unidad, se hace una lista para irlos incluyendo en la medida en que van aceptando.

Según la Dra Felipe, hay pacientes de todo tipo pero mayoritariamente se dejan aconsejar por la Unidad, aunque también los hay que sienten algo de miedo y que no quieren participar y, por lo tanto, se les excluye del ensayo. Este proceso de selección suele ser laborioso porque algunos de esos ensayos tienen una parte del suministro que es placebo y es complicado poner en un ensayo clínico a un paciente con mayor afectación que puede no recibir el fármaco a probar sino simplemente un placebo.

En cualquier caso, el gran campo que se va a abrir antes del verano es el que tendrá que ver directamente con la terapia génica. Hay previstos dos ensayos clínicos. Uno, más dirigido al tratamiento con RNA y, otro, con tratamiento DNA que sería por así decirlo la última fase del tratamiento hacia la curación. La terapia génica va, por lo tanto, un paso más allá de los moduladores por-

que ahora se trata de modificar directamente el código genético de la persona afectada. Esto no se ha hecho todavía en el campo de la FQ. Las experimentaciones *in vitro* ya han dado muy buenos resultados y este ensayo abre muy serias esperanzas para el tratamiento definitivo de la enfermedad.

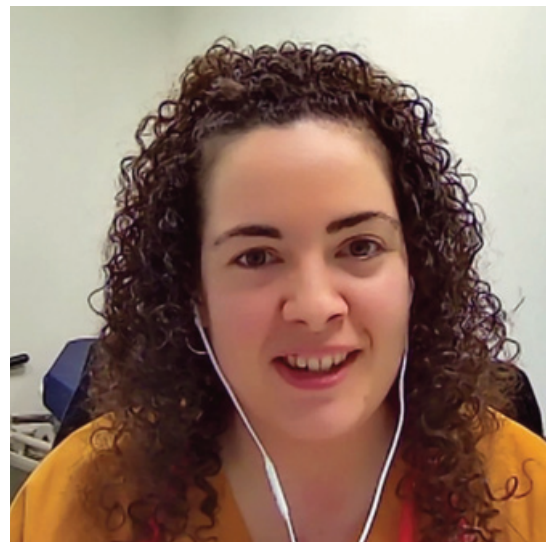
En este caso los pacientes están ya prácticamente seleccionados. Dependerá de las opciones que dé el laboratorio para poder incluir tantos pacientes como sea preciso porque se trata de un estudio a nivel mundial. En España solo participaran equipos de tres hospitales: Vall d'Hebrón, Virgen del Rocío de Sevilla i La Fe de Valencia.

Se sabe ya que en Estados Unidos y en Australia se han seleccionado pacientes para este ensayo, pero su inclusión se lleva a cabo de una manera muy rigurosa y paulatina en todo el mundo para poder detectar pequeñas anomalías, si es que se producen, con suficiente tiempo. A los pacientes en cualquier caso ya se les ha explicado exactamente cómo va a ser el ensayo. Es un ensayo en Fase I que requiere que el paciente esté muy de acuerdo. El proceso va a ser la nebulización del RNA (el mismo mecanismo que Moderna-Vértex, que son los laboratorios que lo promueven, utilizaron para las vacunas de la covid) o el DNA (promovido por Boheringer).

Por otra parte, los estudios propios de la Unidad y los colaborativos que se están llevando a cabo son: el estudio de comorbilidades con más de 800 pacientes que ha contado con la colaboración de 5 unidades de FQ europeas que van a servir como grupo control. Y otro proyecto, en el que ha habido una amplia participación de otras unidades con el Hospital de La Paz, basado en la recogida de datos en las pacientes embarazadas con FQ desde 1997 hasta 2023, para ver la evolución del embarazo en la etapa pre-moduladores i la post-moduladores. Otro estudio, este de carácter microbiológico promovido por la Unidad de FQ de la Vall d'Hebrón, se ha iniciado para buscar otros métodos de las muestras respiratorias de los pacientes dado que ahora, con los nuevos moduladores, la expectoración es menos frecuente pero sigue siendo imprescindible para el análisis de muestras. El estudio se propone comparar frotis nasales con el esputo inducido *versus* la utilización de la broncoscopia para la toma de muestras y poder ver el cambio microbiológico producido con la llegada de los moduladores para poder ajustar mejor el tratamiento y también poder hacer la segregación de pacientes por microorganismos en las propias consultas. En este caso, ha colaborado con Vall d'Hebrón un centro de Nápoles.

Y, por último, otro de los estudios propios de la unidad es un estudio dirigido a personas con FQ atípica: aquellas cuyo debut

**Los ensayos clínicos son fundamentales, pero los estudios de las unidades son también muy importantes para avanzar en el conocimiento de la FQ**



La Dra. Almudena Felipe, durante la conversación

no ha sido respiratorio sino por otro motivo como a través de diagnóstico a raíz de un estudio familiar, pancreatitis recurrentes, infertilidad masculina por ausencia bilateral de conductos deferentes o un diagnóstico no concluyente de FQ por cribado neonatal (comúnmente conocido como CFSPID).

Este tipo de pacientes, según la Dra Felipe, tienen una FQ con una sintomatología respiratoria muy leve o están completamente asintomáticos y en muchas ocasiones tienen una espirometría completamente normal. En estos casos, el uso del índice de aclaramiento pulmonar o LCI (que es como comúnmente se llama esta prueba) permite evaluar alteraciones de la ventilación

pulmonar de forma mucho más sensible y más precozmente que con la espirometría. Esta técnica, para la cual están acreditadas varias personas de la unidad por el Royal Brompton de Londres, es una técnica de lavado pulmonar de nitrógeno con respiraciones múltiples de oxígeno puro, en la cual el paciente tiene que respirar de forma tranquila por una boquilla sin tener que hacer ninguna maniobra forzada

como en la espirometría (es una técnica tan sencilla de hacer para el paciente que es muy utilizada en pediatría). En adultos, por el contrario, está costando implantarla porque es laboriosa y requiere de un entrenamiento específico de las personas que la hacen para poder interpretar bien los números y las curvas. En resumen, el LCI podría ser útil para el estudio de la detección precoz del daño pulmonar en pacientes adultos con formas atípicas de FQ cuyos valores espirométricos iniciales suelen estar preservados.

En este estudio hay actualmente incluidos unos 50 pacientes y los resultados preliminares los presentará la Dra Almudena Felipe en el próximo congreso europeo de FQ de Glasgow (European Cystic Fibrosis Congress) y en el congreso europeo de respiratorio en Viena (European Respiratory Society Congress).

**Hay multitud de ensayos clínicos y de estudios en marcha pero se preparan nuevos proyectos de largo alcance para el futuro inmediato**