

Dra. Marta Freixas: pediatra gastroenteròloga de la Vall d'Hebrón **«Malgrat ens falta veure l'evolució en el temps, els nous tractaments milloren notablement la funció gàstrica»**

Els nous moduladors han provocat millores substancials en molts àmbits que abans afectaven d'una manera molt dura la realitat quotidiana dels afectats. Un dels aspectes que han presentat notables millores és el relatiu a tot el que té a veure amb l'aparell digestiu. I per això vam voler parlar amb la Dra. Marta Freixas, pediatra gastroenteròloga de l'Hospital de la Vall d'Hebrón, que té una llarga experiència en l'atenció als malalts de FQ i que ha pogut comprovar sobre el terreny els canvis provocats pels nous fàrmacs.

No hi ha cap dubte que els nous moduladors han marcat un abans i un després en el tractament de la malaltia de fibrosi quística. Com que es tracta de mol·lècules relativament noves, no tenim un temps d'evolució molt llarg per veure com es desenvolupa a llarg termini, però és evident que els canvis en l'evolució digestiva són molt visibles. Principalment, el que els nous moduladors fan és millorar clarament la funció dels canals que fins ara eren el principal problema de la FQ i que afectaven a tots els òrgans i sistemes.

Pel que fa al tracte intestinal, el que s'observava era que les femtes estaven molt menys hidratades de l'habitual i per tant els afectats, si eren criatures, d'una manera molt assenyalada presentaven sovint quadres oclusius com a conseqüència d'un empitjorament progressiu de l'estrenyiment. Ara, els infants que són tractats amb els nous moduladors, tenen un tracte digestiu que funciona clarament millor, amb un trànsit que s'apropa molt a la normalitat.

L'altra aspecte que cal destacar és el de l'absorció de nutrients. Com que el tracte digestiu funciona millor, l'absorció és més completa i la millora de la salut es fa més evident a mesura que es consolida el tractament i la funció es normalitza.

Els moduladors actuen sobre la funció dels canals i els infants presenten un tracte digestiu que funciona millor i l'absorció de nutrients és més completa

Amb el suport de:



Ajuntament de L'Hospitalet

Es deu observar també una millora de la funció pancreàtica...

Evident. És important considerar que molts d'aquests pacients ja tenen d'entrada una insuficiència pancreàtica significativa que nosaltres els especialistes ja hem detectat i que afrontem des que tenim la referència del pacient amb la prescripció d'hormones substitutives i dels enzims que els hi calen. Per tant, la qüestió de la desnutrició en els malalts de FQ, ja la teníem molt controlada perquè fem, des dels inicis, una cribatge molt precoç i ja aplicavem un tractament per corregir aquests dèficits.

Fa molts anys el que s'havia fet era reduir l'aportació de greixos amb aquest tipus de pacients perquè s'entenia que no els podien absorbir, però ara ja fa molt de temps que havíem assumit que el necessari era mantenir una aportació adequada de greixos, inclouent aquests àcids grassos essencials que anirien des de l'omega 3 a l'omega 6, substituint aquells enzims que no tenien els afectats de FQ per tal que els poguessin absorbir sense gaire problemes. Això es fa ara amb el Creon, que és la pancreatina, que s'aplica a tots els afectats de forma exògena, perquè el cribatge és molt precoç i es detecta d'immediat.

Doncs bé, tot i que molts dels pacients que ara estan prenent els moduladors ja patien una situació d'insuficiència pancreàtica

exocrina, si que veíem que tenen, quan comencen amb el tractament amb moduladors, una millor absorció dels greixos, de manera que això es tradueix en que necessiten menys vitamines hidrosolubles, perquè les absorbeixen millor de manera natural. I tot i que no observem un augment molt important de la funció del pancrees, si que està clar que necessiten cada vegada menys pancreatina, que son aquestes enzimes

Pel que fa a la funció pancreàtica hem observat una millor absorció dels greixos, de manera que necessiten menys vitamines i menys Creon

exògenes.

És a dir, malgrat que no és possible parlar d'una reversió de la insuficiència pancreàtica, sí que es fa evident una certa millora de la funció pancreàtica. No és fàcil de quantificar però observem que aquests afectats cada vegada necessiten menys vitamines i cada vegada necessiten menys Creon. Mantenen cada vegada més una absorció correcte de greixos sense que es perdin greixos en les deposicions. Aquest si que ha estat un canvi notable, que anem registrant de manera progressiva. No estem retirant de cop les vitamines, ni el Creon, però la situació ens permet clarament reduir les dosis.

Hi ha més aspectes que permetin avaluar la millora dels nous tractaments?

Si, ens estem trobant amb un altre aspecte que convé destacar. Sabem, de fa temps, que els pacients amb FQ tenen una disbiosi intestinal, que és un desequilibri en la composició i en l'efecte



La Dra. Freixas, en un moment de la conversa

de la microbiota que es caracteritza per un augment de les bacteries perjudicials i una disminució de les beneficioses. La flora intestinal està alterada, el trànsit està alterat i l'absorció no és la que caldria. El pancrees no funciona bé i la digestió dels greixos és un problema. Per acabar-ho d'adobar, en general en el cas de les criatures, les dificultats respiratòries obliguen sovint a una tanda d'antibiòtics que encara perjudiquen més la funció gàstrica. Tenen una flora intestinal més aviat precària, que fa que la digestió d'hidrats, de sucres, de fruites, de iogurts provoquin inflamacions, molèsties digestives, gasos, etc.

Els especialistes observem un paràmetre que és la calprotectina a les femtes, que és un biomarcador que detecta la inflamació del tracte digestiu i que en casos de sobrecreixement important és molt eloqüent del que està passant. En el cas dels pacients que prenen moduladors s'observa clarament un restabliment d'aquest equilibri gàstric, gràcies a una renovació positiva de la flora intestinal.

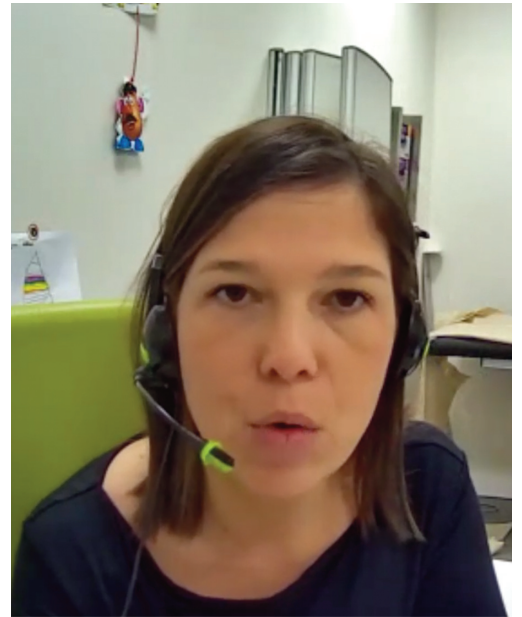
No acostumem a estudiar la flora intestinal de tots els pacients de manera sistemàtica però sí que formem part d'algun estudi on enviem mostres de flora intestinal abans de començar el tractament amb Kaftrio i després, per observar les diferències de poblacions bacterianes en la microbiota. Es tracta, fonamentalment, de sustentar amb l'observació de laboratori allò que nosaltres ja detectem amb el treball clínic, que és una clara millora també en aquest terreny. Hem de dir que no hi ha encara conclusions definitives, però estem convençuts que els resultats han d'avaluar el que ja és una evidència quotidiana.

I es poden produir avenços en funcions que han estat malmeses des del principi de la malaltia o ens hem de conformar amb que no s'empitjori?

Que no s'empitjori ja és un enorme avenç perquè la malaltia assegurava un empitjorament més o menys progressiu que ara, per fortuna, es ralentitza molt. Ara bé, algunes funcions com la pancreàtica és molt difícil que es restableixin perquè quan es produeix una atrofia del pàncrees hi ha poca cosa a fer. Però la perspectiva canvia molt perquè el maneig de la malaltia és més senzill i les dosis baixen considerablement, cosa que afecta notablement a l'evolució de la malaltia i al pronòstic. Ara bé, estem encara als inicis dels nous tractaments i les coses poden presentar novetats, clarament esperançadores...

Parlaves d'estudis que s'estaven fent i en els que estaveu participant...

Si, per exemple, nosaltres tenim la societat espanyola de Gastroenterologia, Hepatologia i Nutrició Pediàtrica, que és un grup que treballa molt cohesionat, on recollim moltes dades amb consenti-



Els especialistes, com la Dra Freixas, atents al futur...

No empitjorar, ja representa un gran avenç en aquesta malaltia, però encara ens falta perspectiva sobre com han d'evolucionar els nous tractaments

ment informat dels pacients, que serveixen per analitzar estudis sobre la microbiota, els diferents nivells de vitamines, la composició de les femtes i tot allò que podria estar relacionat amb potencials efectes secundaris com a conseqüència de l'aplicació dels nous fàrmacs, per tal d'observar que no es produeixi cap efecte advers que no estigui prèviament establert. Hi ha molt de control sobre els registres de les millores i estem permanentment alertes sobre les novetats que podrien sorgir...

I més enllà de la vostra especialitat concreta, detecteu millores?

En un àmbit molt proper al nostre com és el de l'endocrinologia, també s'han registrat substancials avenços perquè, com deiem, amb les millores de les funcions dels canals, milloren tots els símptomes i les afectacions de la FQ. El control del sucre a la sang, per exemple. És veritat que la diabetis apareix més aviat en l'edat adolescent o adulta i potser ens caldrà una visió a més llarg termini de la que tenim ara mateix, però el que està clar és que, pel que veiem de manera general, els nous moduladors també han d'ajudar, i força, en aquest procés.

Dra. Marta Freixas: pediatra gastroenteròloga del Vall d'Hebrón

«Aunque nos falta ver la evolución en el tiempo, los nuevos tratamientos mejoran notablemente la función gástrica»

Los nuevos moduladores han provocado mejoras sustanciales en muchos ámbitos que antes afectaban de una manera muy dura la realidad cotidiana de los afectados. Uno de los aspectos que han presentado notables mejoras es el relativo a todo el que tiene que ver con el aparato digestivo. Y por eso quisimos hablar con la Dra. Marta Freixas, pediatra gastroenteróloga del Hospital del Vall d'Hebrón, que tiene una larga experiencia en la atención a los enfermos de FQ y que ha podido comprobar sobre el terreno los cambios provocados por los nuevos fármacos.

No hay ninguna duda que los nuevos moduladores han marcado un antes y un después en el tratamiento de la enfermedad de fibrosis quística. Como que se trata de moléculas relativamente nuevas, no hemos tenido un periodo de evolución muy largo para ver como se desarrollan a largo plazo, pero es evidente que los cambios en el funcionamiento digestivo son muy visibles. Principalmente, lo que los nuevos moduladores hacen es mejorar claramente la función de los canales que hasta ahora eran el principal problema de la FQ y que afectaban a todos los órganos y sistemas.

En cuanto al trato intestinal, lo que se observaba era que las deposiciones estaban mucho menos hidratadas de lo habitual y por tanto los afectados, si eran criaturas, de una manera muy señalada presentaban a menudo cuadros oclusivos como consecuencia de un empeoramiento progresivo del estreñimiento. Ahora, los niños que son tratados con los nuevos moduladores, tienen un trato digestivo que funciona claramente mejor, con un tránsito que se acerca mucho a la normalidad.

El otro aspecto que hay que destacar es el de la absorción de nutrientes. Como que el tracto digestivo funciona mejor, la absorción es más completa y la mejora de la salud se hace más evidente a

Los moduladores actúan sobre la función de los canales y los niños presentan un tracto digestivo que funciona mejor y la absorción de nutrientes es más completa

Con el apoyode:



Ajuntament de L'Hospitalet

medida que se consolida el tratamiento y la función gástrica se normaliza.

Se debe de observar también una mejora de la función pancreática...

Evidente. Es importante considerar que muchos de estos pacientes ya tienen, de entrada, una insuficiencia pancreática significativa que nosotros los especialistas ya hemos detectado y que afrontamos desde que tenemos la referencia del paciente con la prescripción de hormonas sustitutivas y de las enzimas que les hacen falta. Por lo tanto, la cuestión de la desnutrición en los enfermos de FQ, ya la teníamos muy controlada porque hacemos, desde los inicios, una cribaje muy precoz y ya aplicábamos un tratamiento para corregir estos déficits.

Hace muchos años, lo que se había hecho era reducir la aportación de grasas en este tipo de pacientes porque se entendía que no las podían absorber, pero ahora ya hace mucho tiempo que habíamos asumido que lo necesario era mantener una aportación adecuada de grasas, incluyendo estos ácidos grasos esenciales que irían desde el omega 3 al omega 6, sustituyendo aquellas enzimas que no tenían los afectados de FQ para que las pudieran absorber sin mucho problema. Esto se hace ahora con el Creon, que es la pancreatina,

que se aplica a todos los afectados de forma exógena, porque el cribaje es muy precoz y se detecta de inmediato.

Pues bien, a pesar de que muchos de los pacientes que ahora están tomando los moduladores ya sufrían una situación de insuficiencia pancreática exocrina, si que vemos que tienen, cuando empiezan con el tratamiento con moduladores, una mejor absorción de las grasas, de

forma que esto se traduce en que necesitan menos vitaminas hidrosolubles, porque las absorben mejor de manera natural. Y a pesar de que no observamos un aumento muy importante de la función del páncreas, si que está claro que necesitan cada vez menos pancreatina, que son estas enzimas exógenas.

Es decir, a pesar de que no es posible hablar de una reversión de la insuficiencia pancreática, sí que se hace evidente cierta mejora de la función pancreática. No es fácil de cuantificar, pero observamos que estos afectados cada vez necesitan menos vitaminas y cada vez necesitan menos Creon. Mantienen, cada vez más, una absorción correcta de grasas sin que se pierdan grasas en las deposiciones. Este si que ha sido un cambio notable, que vamos registrando de manera progresiva. No estamos retirando de golpe las vitaminas, ni el Creon, pero la situación nos permite claramente reducir las dosis.

Hay más aspectos que permitan evaluar la mejora de los nuevos tratamientos?

En lo relativo a la función pancreática hemos visto una mejor absorción de las grasas, de modo que precisan menos vitaminas y menos Creon



La Dra. Freixas, en un momento de la conversación

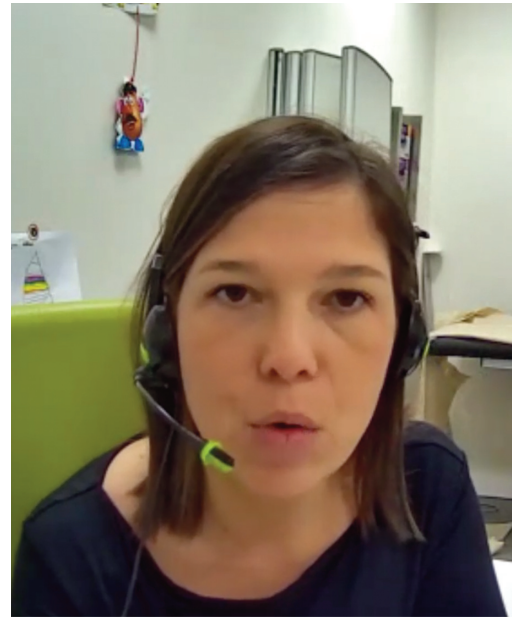
Si, nos estamos encontrando con otro aspecto que conviene destacar. Sabemos, desde hace tiempo, que los pacientes con FQ tienen una disbiosis intestinal, que es un desequilibrio en la composición y en el efecto de la microbiota que se caracteriza por un aumento de las bacterias perjudiciales y una disminución de las beneficiosas. La flora intestinal está alterada, el tránsito está alterado y la absorción no es la que haría falta. El páncreas no funciona bien y la digestión de las grasas es un problema. Para complicarlo todavía más, en general en el caso de las criaturas, las dificultades respiratorias obligan a menudo a una tanda de antibióticos que todavía perjudican más la función gástrica. Tienen una flora intestinal más bien precaria, que hace que la digestión de hidratos, de azúcares, de frutas, de yogurs provoquen inflamaciones, molestias digestivas, gases, etc.

Los especialistas observamos un parámetro que es la calprotectina en los excrementos, que es un biomarcador que detecta la inflamación del tracto digestivo y que en casos de sobrecrecimiento importante es muy elocuente de lo que está pasando. En el caso de los pacientes que toman moduladores, se observa claramente un restablecimiento de este equilibrio gástrico, gracias a una renovación positiva de la flora intestinal.

No acostumbramos a estudiar la flora intestinal de todos los pacientes de manera sistemática, pero sí que formamos parte de algún estudio donde enviamos muestras de flora intestinal antes de empezar el tratamiento con Kaftrio y después, para observar las diferencias de poblaciones bacterianas en la microbiota. Se trata, fundamentalmente, de sustentar con la observación de laboratorio aquello que nosotros ya detectamos con el trabajo clínico, que es una clara mejora también en este terreno. Tenemos que decir que no hay todavía conclusiones definitivas, pero estamos convencidos que los resultados tienen que avalar lo que ya es una evidencia cotidiana.

Y se pueden producir avances en funciones que han sido malogradas desde el principio de la enfermedad o nos tenemos que conformar con que no se empeore?

Que no se empeore ya es un enorme avance porque la enfermedad aseguraba un empeoramiento más o menos progresivo que ahora, por fortuna, se ralentiza mucho. Ahora bien, algunas funciones como la pancreática es muy difícil que se restablezcan porque cuando se produce una atrofia del páncreas hay poca cosa que hacer. Pero la perspectiva cambia mucho porque el manejo de la enfermedad es más sencillo y las dosis bajan considerablemente, cosa que afecta notablemente a la evolución de la enfermedad y al pronóstico. Ahora bien, estamos todavía en los inicios de los nuevos trata-



Los especialistas, como la Dra Freixas, atentos al futuro...

No empeorar, ya representa un gran avance en esta enfermedad, pero nos falta aún perspectiva sobre como evolucionaran los nuevos tratamientos

mientos y las cosas pueden presentar novedades, claramente esperanzadoras...

Hablabas de estudios que se estaban haciendo y en los que estabáis participando...

Si, por ejemplo, nosotros tenemos la sociedad española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, que es un grupo que trabaja muy cohesionado, donde recogemos muchos datos con consentimiento informado de los pacientes, que sirven para analizar estudios sobre la microbiota, los diferentes niveles de vitaminas, la composición de los excrementos y todo aquello que podría estar relacionado con potenciales efectos secundarios como consecuencia de la aplicación de los nuevos fármacos, para observar que no se produzca ningún efecto adverso que no esté previamente establecido. Hay mucho control sobre los registros de las mejoras y estamos permanentemente alertas sobre las novedades que podrían surgir...

Y más allá de vuestra especialidad concreta, detectáis mejoras?

En un ámbito muy próximo al nuestro cómo es el de la endocrinología, también se han registrado sustanciales adelantos porque, como decíamos, con las mejoras de las funciones de los canales, mejoran todos los síntomas y las afectaciones de la FQ. El control del azúcar en la sangre, por ejemplo. Es verdad que la diabetes aparece más bien en la edad adolescente o adulta y quizás nos hará falta una visión a más largo plazo de la que tenemos ahora mismo, pero lo que está claro es que, por lo que vemos de manera general, los nuevos moduladores también tienen que ayudar, y bastante, en este proceso.