



Evolución clínico funcional de pacientes con fibrosis quística tratados con lumacaftor/ivacaftor en un centro pediátrico. Serie de casos

M. Sol Fernández Sardá^a , Lourdes Báez Mellid^a , Paula Brizuela^a , Manuela Dicembrino^a , Hilda Giugno^a , Claudio Castaños^a

RESUMEN

Los moduladores de la proteína reguladora transmembrana de fibrosis quística (CFTR) tratan el defecto de esta proteína. El objetivo es describir la evolución de niños con fibrosis quística tratados con lumacaftor/ivacaftor.

Se trata de una serie de 13 pacientes de 6 a 18 años con ≥ 6 meses de tratamiento. Se analizaron el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), puntaje Z del índice de masa corporal (IMC), antibioticoterapia/año, antes del tratamiento y durante 24 meses posteriores.

A los 12 meses (9/13) y 24 meses (5/13), la mediana de cambio del porcentaje del predicho VEF1 (ppVEF1) fue de 0,5 pp [-2-12] y 15 pp [8,7-15,2], y del puntaje Z de IMC de 0,32 puntos [-0,2-0,5] y 1,23 puntos [0,3-1,6]. El primer año (11/13) la mediana de días de uso de antibiótico disminuyó de 57 a 28 (oral) y de 27 a 0 (intravenoso). Dos niños evidenciaron eventos adversos asociados.

Palabras clave: fibrosis quística; lumacaftor; ivacaftor; infecciones del sistema respiratorio; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02825>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02825.eng>

Cómo citar: Fernández Sardá MS, Báez Mellid L, Brizuela P, Dicembrino M, et al. Evolución clínico funcional de pacientes con fibrosis quística tratados con lumacaftor/ivacaftor en un centro pediátrico. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202825.

^a Servicio de Neumonología, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para M. Sol Fernández Sardá: mariasolfs@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 22-8-2022

Aceptado: 13-1-2023



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, caracterizada por la disfunción de glándulas exocrinas. El gen causal codifica una proteína reguladora de transmembrana de fibrosis quística (CFTR), canal de cloro y bicarbonato.¹ La mutación más frecuente es $\Delta F508$.²⁻⁴ La función anormal o ausencia de CFTR produce un defecto en la composición iónica y en la hidratación de las secreciones de diferentes órganos. Típicamente cursa con enfermedad pulmonar crónica y progresiva,^{1,5} e insuficiencia pancreática exocrina determinando malabsorción y falla del crecimiento.^{3,6} El compromiso respiratorio es la principal causa de morbilidad.^{1,3}

Las terapias moduladoras del CFTR se dirigen al defecto subyacente de la proteína para restaurar su función. El lumacaftor, corrector, mejora el tráfico intracelular de la proteína hasta la membrana, y el ivacaftor, potenciador, mejora la apertura del canal una vez inserto.^{2,7} La combinación lumacaftor/ivacaftor está indicada en pacientes con mutación $\Delta F508$ homocigota. Fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por su sigla en inglés) en 2015, inicialmente para pacientes > 12 años,⁸ y en 2018 para > 2 años.⁹

En Argentina se encuentran disponibles para ≥ 6 años: ivacaftor, lumacaftor/ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor y tezacaftor/elexacaftor/ivacaftor.¹⁰

El objetivo de este trabajo es describir la evolución clínica y de la función pulmonar de niños con FQ tratados con lumacaftor/ivacaftor de producción nacional.

MÉTODOS

Serie de casos clínicos. Se revisaron historias clínicas (HC) de pacientes que cumplieran los criterios de inclusión: 6 a 18 años, con FQ, mutación $\Delta F508$ homocigota tratados con lumacaftor/ivacaftor de producción nacional durante ≥ 6 meses, seguidos en el centro de FQ del Hospital Garrahan de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina, desde diciembre de 2018 hasta diciembre de 2021. Se excluyeron pacientes con datos incompletos en HC.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética, con eximición de consentimiento informado.

Las variables de interés se analizaron a los 12 meses previos al inicio del tratamiento, al inicio, a los 6 meses y, en aquellos disponibles, a los 12, 18 y 24 meses posteriores.

La función pulmonar se evaluó mediante espirometría y se tomó el valor basal del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), calculado como el promedio de ≥ 2 mediciones por cada período de tiempo analizado, expresado como porcentaje del predicho (ppVEF1). Se utilizaron valores espirométricos de referencia GLI-2012.

El estado nutricional se evaluó mediante el índice de masa corporal (IMC) y su puntaje Z.

Se analizó el uso de antibiótico acumulado, calculando el número total de días de uso de antibiótico de cada paciente/año, como medida subrogante de exacerbación respiratoria.

Se compararon los valores de test del sudor, pretratamiento y a 1-3 meses postratamiento. Las muestras se recolectaron con dispositivo Macroduct® y el valor de cloruro de sodio (NaCl) se registró cuantitativamente.

Se consideraron efectos adversos relacionados con el tratamiento objetivados mediante pruebas complementarias: alteraciones electrocardiográficas, aumento de transaminasas o alteración del fondo de ojo.^{11,12}

El análisis descriptivo se realizó en R studio. Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes o proporciones, y las cuantitativas, como mediana con rangos intercuartílicos [RIC].

RESULTADOS

Se revisaron 19 HC de pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor. Se excluyeron 6: 5 por HC incompleta y 1 por discontinuación de la medicación secundaria a aversión a la vía oral. Las características clínico-demográficas de los 13 pacientes incluidos se resumen en la *Tabla 1*. Completaron 24 meses de seguimiento 5/13 niños.

Se obtuvieron datos del total (13/13) de pacientes previo al inicio del tratamiento y a los 6 meses posteriores, de 9/13 a los 12 meses, de 7/13 a los 18 meses y de 5/13 a los 24 meses para las variables de función pulmonar y estado nutricional.

La mediana del ppVEF1 basal anual previo al inicio de tratamiento fue de 61,2 % [48-72,3] y se observó una mediana de aumento de 1,8 puntos porcentuales (pp) [-3,5-7,7], 0,5 pp [-2-12], 6,7 pp [2,5-14,6] y 15 pp [8,7-15,2] a los 6, 12, 18 y 24 meses de tratamiento respectivamente, respecto al valor inicial (*Figura 1*). No se observó mejoría de la función pulmonar en niños con ppVEF1 basal anual previo al inicio del tratamiento ≤ 40 % (2/13) o > 80 % (3/13),

TABLA 1. Características de la población

Características de la población	n = 13
Sexo masculino - n/total	7/13
Edad (años) al inicio tratamiento *	13 [9-15]
ppVEF1 basal anual al inicio de tratamiento *	61,2 % [48-72,3]
IMC (kg/m ²) al inicio del tratamiento *	16,4 [14,7-17,7]
Infección crónica ** - n/total	
SAMR	4/13
PA	4/13
Comorbilidades - n/total	
trasplante hepático	1/13
insuficiencia respiratoria crónica	1/13

*Variable con distribución no normal, expresada como mediana y rango intercuartílico.

**Infección crónica: presencia de un mismo germen en > 50 % de los cultivos (mín. 4 muestras) en los últimos 12 meses⁷

ppVEF1: porcentaje del predicho volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

IMC: índice de masa corporal.

SAMR: estafilococo meticilino resistente.

PA: Pseudomonas aeruginosa.

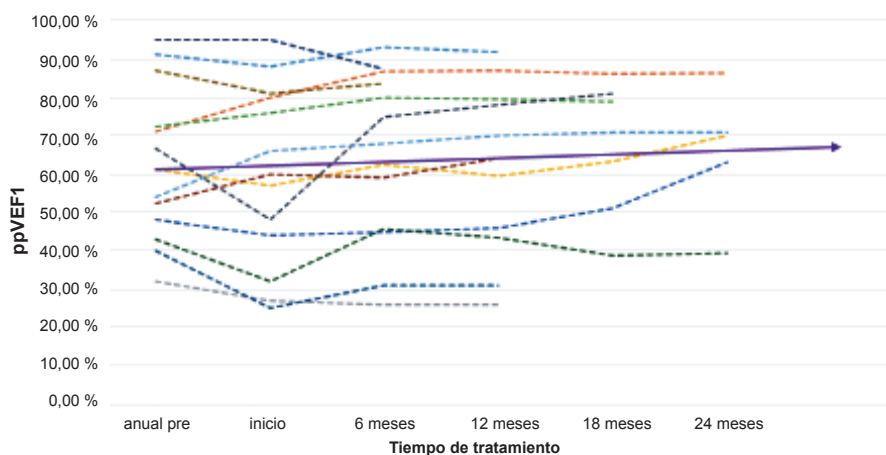
con una mediana de cambio del ppVEF1 a los 12 meses de -7,5 pp y 0,5 pp, respectivamente.

La mediana de IMC previo al inicio del tratamiento fue de 16,4 kg/m² [14,7-17,7]. Se observó una mediana de cambio del puntaje Z de IMC de -0,11 puntos [-0,2-0,5], 0,32 puntos [-0,2-0,5], 0,68 puntos [0,1-1] y 1,23 puntos [0,3-1,6] a los 6, 12, 18 y 24 meses postratamiento respectivamente comparado al valor inicial (Figura 2).

Respecto al uso de antibiótico/año, se obtuvieron datos de 11/13 pacientes a los

12 meses postratamiento y de 5/13 a los 24 meses. La mediana de uso de antibiótico oral/año fue de 56 días [18-63] el año pretratamiento, 28 días [0-46] el primer año y 14 días [7-21,5] el segundo año postratamiento. La mediana de uso de antibiótico intravenoso/año fue de 27 días [12,5-35,5] el año previo a iniciar y de 0 días [0-32,5; 0-15] el primer y el segundo año de tratamiento. Los pacientes con ppVEF1 basal ≤ 40 % (2/13) que no tuvieron mejoría de la función pulmonar requirieron antibiótico por vía oral 63 y 42 días/año pretratamiento; 0 y 21 días/

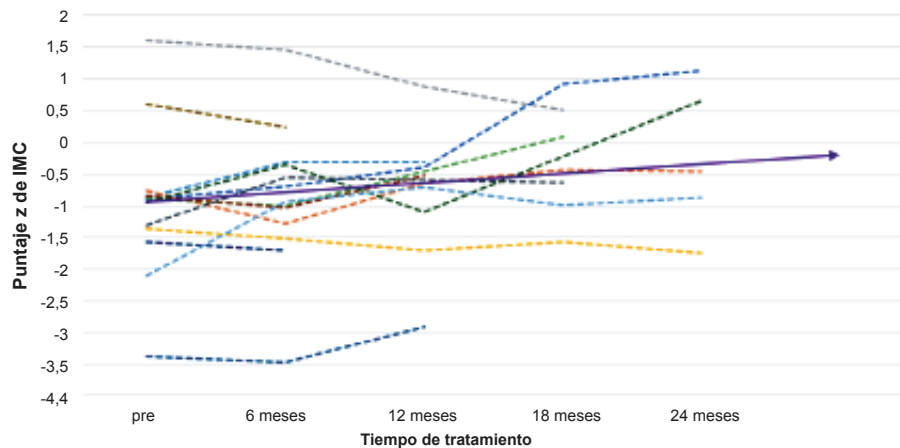
FIGURA 1. Evolución del ppVEF1



Se grafican en línea punteada los ppVEF1 basales por cada paciente según período de tiempo de tratamiento con lumacaftor/ivacaftor y en línea continua la tendencia de la mediana de valores.

ppVEF1: porcentaje del predicho volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

FIGURA 2. Evolución del puntaje z de IMC



Se grafica en línea punteada los puntajes z de IMC de cada paciente según período de tiempo de tratamiento con lumacaftor/ivacaftor y en línea continua la tendencia de la mediana de valores. IMC: índice de masa corporal.

año el primer año postratamiento. Con respecto a la antibioticoterapia intravenosa, en un paciente descendió el tiempo de uso y en otro se mantuvo: recibieron 70 y 42 días/año pretratamiento; 0 y 42 días/año el primer año postratamiento, respectivamente.

Seis pacientes realizaron test del sudor pre- y postratamiento con una mediana de NaCl de 120 meq/L [107-125] pretratamiento y 110 meq/L [103,5-112,5] postratamiento, lo que representa una reducción del 8,3 %.

Un niño registró aumento de transaminasas < 3 veces el valor normal al mes y otro presentó leve opacidad del cristalino al segundo mes postratamiento. Ninguno requirió suspender medicación.

Un paciente trasplantado hepático recibió lumacaftor/ivacaftor con buena tolerancia, sin incremento de transaminasas.

DISCUSIÓN

En esta serie, los pacientes mostraron un aumento del ppVEF1 mayor a lo reportado en la bibliografía. Los estudios pivotaes, fase 3, TRAFFIC y TRANSPORT evaluaron la eficacia de la combinación lumacaftor/ivacaftor vs. placebo en pacientes ≥ 12 años, evidenciando un cambio absoluto medio en el ppVEF1 de 2,6 a 4,0 pp ($p < 0,001$) a los 6 meses de tratamiento.⁸ El estudio PROGRESS, que evaluó la eficacia a largo plazo del tratamiento con lumacaftor/

ivacaftor en pacientes ≥ 12 años, mostró un cambio absoluto en el ppVEF1 como mínimos cuadrados promedio de 1,1 pp (IC95% 0-2,2; $p = 0,05$) a los 24 meses postratamiento.¹³ Chilvers y col., observaron un aumento del ppVEF1 como mínimos cuadrados promedio de 3,1 pp (IC95% 1,0-5,1) a los 30 meses de tratamiento con lumacaftor/ivacaftor en niños de 6-11 años.¹⁴

Los pacientes del estudio mostraron una mediana de cambio del puntaje Z de IMC de 1,23 puntos a los 24 meses postratamiento. Los estudios TRANSPORT y PROGRESS reportaron aumentos en el valor absoluto del IMC.⁸ PROGRESS observó un aumento como mínimos cuadrados promedio de 0,96 (IC95% 0,81-1,11; $p < 0,0001$) a los 30 meses postratamiento.¹³

En concordancia con nuestros hallazgos, el análisis combinado de los estudios TRAFFIC-TRANSPORT mostró disminución de las exacerbaciones pulmonares entre el 30 % y el 39 % en los grupos tratados con lumacaftor/ivacaftor vs. placebo.⁸ En el análisis *post hoc*, estos estudios demostraron que la reducción de las exacerbaciones respiratorias se produjo incluso en pacientes sin mejoría temprana de la función pulmonar.¹⁵ Asimismo, el estudio PROGRESS observó una tasa de exacerbaciones de 0,65 eventos/paciente/año (IC95% 0,56-0,75) en el grupo tratado vs. 1,14 en el control (IC95% 0,97-1,34).¹³

Si bien el aumento de transaminasas y la opacidad del cristalino están entre los efectos adversos descriptos y requieren controles, la combinación lumacaftor/ivacaftor ha demostrado su seguridad en pediatría.^{8,12-14}

Este estudio es el primero en describir el efecto en la evolución, a corto y mediano plazo, de niños con FQ bajo tratamiento lumacaftor/ivacaftor de industria argentina, seguidos en un centro de referencia. Dado su pequeño tamaño muestral, sin grupo control, no se aplicaron pruebas estadísticas sobre los resultados y los datos deben ser interpretados con precaución.

A pesar de ser una medicación que pierde vigencia por la reciente disponibilidad de tezacaftor/elexacaftor/ivacaftor, más eficaz y segura con mayor alcance de pacientes, se trata de una opción válida como puente hasta lograr el acceso a aquella.

CONCLUSIONES

En esta serie, los niños con FQ tratados con lumacaftor/ivacaftor mostraron mejoría del ppVEF1 y del puntaje Z de IMC, y disminución del uso de antibióticos por exacerbaciones respiratorias. ■

REFERENCIAS

1. Wilmott R, Deterding R, Li A, Ratjen F, et al. *Enfermedades respiratorias en niños*. 9° ed. Barcelona: Elsevier; 2019.
2. Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Nutrición, Comité Nacional de Gastroenterología, Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. *Arch Argent Pediatr*. 2021; 119:S17-35.
3. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009; 373(9678):1891-904.
4. Farinha CM, Amaral MD. Most F508del-CFTR is targeted to degradation at an early folding checkpoint and independently of calnexin. *Mol Cell Biol*. 2005; 25(12):5242-52.
5. Deeks ED. Lumacaftor/Ivacaftor: A Review in Cystic Fibrosis. *Drugs*. 2016; 76(12):1191-201.
6. Ratchford TL, Teckman JH, Patel DR. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; 12(9):853-62.
7. Comités Nacionales de Neumonología, Nutrición, Gastroenterología, Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con Fibrosis Quística. Actualización. 2014. [Acceso: 13 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/gu-iacutea-de-diagn-oacutestico-y-tratamiento-de-pacientescon-fibrosis-qu-iacutestica-actualizaci-oacuten.pdf>
8. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015; 373(3):220-31.
9. U.S. Food and Drug Administration. *ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor)*. 2018. [Acceso: 17 de agosto de 2022]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211358s000lbl.pdf
10. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud. Moduladores y potenciadores para el tratamiento de personas con fibrosis quística con mutaciones Clase II (F508del) en el CFTR. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N° 18. 2022. [Acceso: 15 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-18-moduladores-en-fq.pdf>
11. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(7):557-67.
12. Talamo Guevara M, McColley SA. The safety of lumacaftor and ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 16(11):1305-11.
13. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, Marigowda G, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(2):107-18.
14. Chilvers MA, Davies JC, Milla C, Tian S, et al. Long-term safety and efficacy of lumacaftor-ivacaftor therapy in children aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(7):721-32.
15. McColley SA, Konstan MW, Ramsey BW, Stuart Elborn J, et al. Lumacaftor/Ivacaftor reduces pulmonary exacerbations in patients irrespective of initial changes in FEV₁. *J Cyst Fibros*. 2019; 18(1):94-101.