

Moduladores de CFTR; una nueva luz en la fibrosis quística

CFTRaren modulagailuak: fibrosi kistikoari aurre egiteko bide berri bat

L. Nuin Irujo, P. Echarte García,
C. Tutau Gómez, M. Aingeru Santiago
Burruchaga, E. Catediano Sainz,
R. Sancho Gutiérrez, E. Pérez Belmonte,
L. Moreno Galarraga, M.D. Pastor Vivero

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario
de Cruces. Barakaldo. Vizcaya

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La introducción en el arsenal terapéutico de los fármacos moduladores de CFTR en la fibrosis quística (FQ) ha supuesto una revolución. Se estima van a frenar la progresión de esta enfermedad degenerativa.

Orkambi® (lumacaftor-ivacaftor) y Symkevi® (tezacaftor-ivacaftor) fueron aprobados por la AEMPS en noviembre 2019. Los ensayos clínicos pioneros han demostrado mejoría en la función pulmonar, en los síntomas respiratorios según cuestionarios de calidad de vida (CFQ-R), un menor número de exacerbaciones pulmonares, así como una mejoría en el estado nutricional de los enfermos con FQ. En España están aprobados para enfermos homocigotos para la mutación F508del y Symkevi®, además, en heterocigotos si asocian otro alelo de una lista de 14 mutaciones de función residual. Orkambi® está aprobado para niños entre 6-11 años y Symkevi® para mayores de 12 años^(1,2).

El objetivo del estudio es analizar la influencia del tratamiento con sobre la función pulmonar, el estado nutricional (IMC y *z-score* de IMC) y las exacerbaciones de los pacientes de la Unidad de FQ Infantil del Hospital Universitario Cruces.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio longitudinal y observacional de los pacientes de entre 6-19 años que han iniciado tratamiento con estos fármacos. Se han analizado las siguientes variables: edad, sexo, mutaciones, datos de la función pulmonar con el % del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y de la capacidad vital forzada (FVC) con respecto al predicho, ambos determinados teniendo en cuenta los valores de referencia de la GLI 2012, número de exacerbaciones e índice de masa corporal (IMC) y el *z-score* de IMC antes y a los 3, 6, 9 y 12 meses después de iniciar el tratamiento. Los pacientes han sido divididos en dos grupos dependiendo del tratamiento prescrito.

Para analizar las variables cuantitativas discretas se ha utilizado el test de Wilco-

xon-Mann-Whitney para muestras relacionadas, y para el análisis de las variables continuas a lo largo del tiempo se han ajustado modelos de regresión lineal para medidas repetidas.

RESULTADOS

De los 92 pacientes menores de 19 años con diagnóstico confirmado y en seguimiento durante 2020 por la Unidad de FQ, 27 pacientes (29,3%) cumplían criterios para iniciar tratamiento con dichos moduladores. Todos eran homocigotos para la mutación F508del. 14 (51,85%) recibieron tratamiento con Orkambi® y 13 (48,15%) con Symkevi®. La mediana de edad al inicio del tratamiento era de 7,15 (6,43-8,57) y 14,5 (13-15,5) años, respectivamente. El 51,9% eran mujeres, y el 48,1% varones. El tiempo medio de tratamiento fue 1,3 años (SD:0,43) en el momento del análisis que fue noviembre de 2021.

Se han realizado análisis de medidas relativas de función pulmonar e IMC para una adecuada valoración de las medidas en la edad pediátrica.

Para valorar los cambios en la función pulmonar, se analizaron los cambios de la función pulmonar con respecto a la espirometría previa, a los 3, 6, 9 y 12 meses. Los valores de FEV1 y CVF aumentan tras el inicio de tratamiento, y con un aumento significativo de hasta 4,6% de porcentaje predicho de FEV1 a los 9 meses ($p=0,045$) (Fig. 1) y de hasta 6,4% en porcentaje predicho de CVF a los 9 meses ($p=0,013$).

Se constata también una tendencia creciente de IMC tras el inicio de tratamiento (Fig. 3), con un aumento significativo de IMC (*Z-score*) de hasta 0,27 a los 12 meses ($p=0,006$) (Fig. 3).

No se objetivan diferencias significativas en las exacerbaciones dado que la mayoría de los pacientes no habían presentado exacerbaciones previamente (Fig. 4).

DISCUSIÓN

La fibrosis quística es una enfermedad grave y progresiva. Mantener la función pulmo-

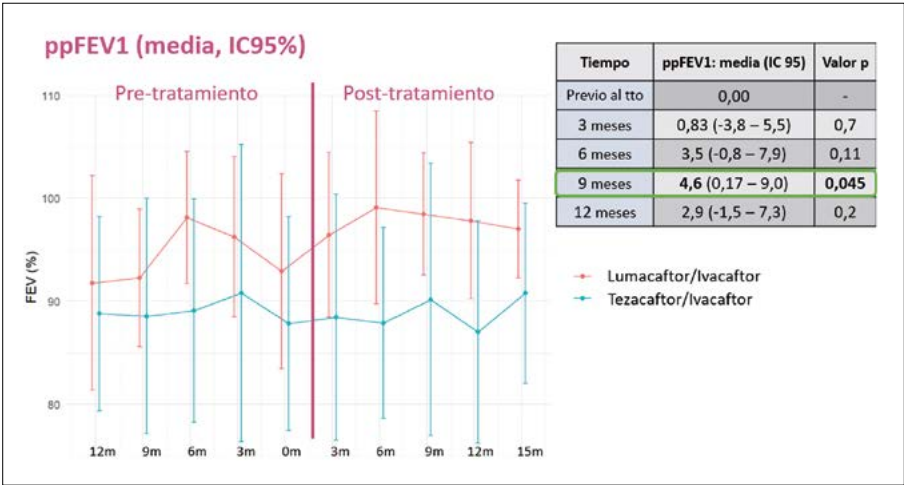


Figura 1.

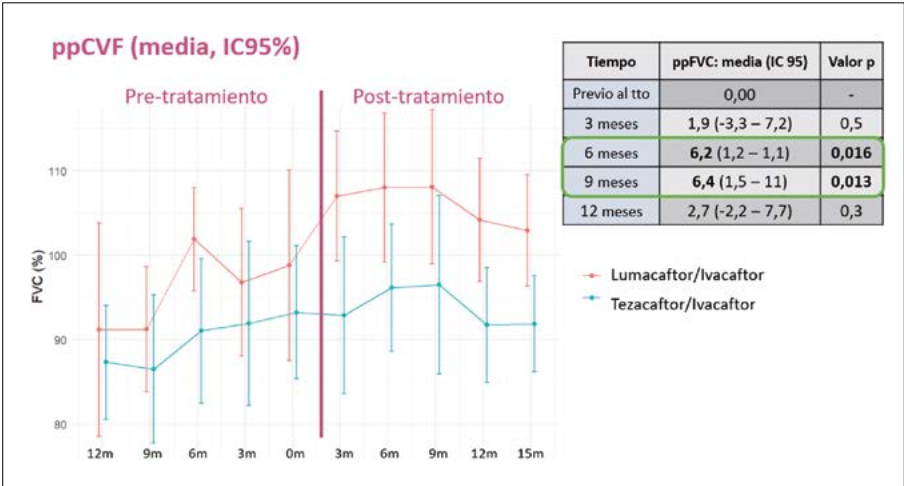


Figura 2.

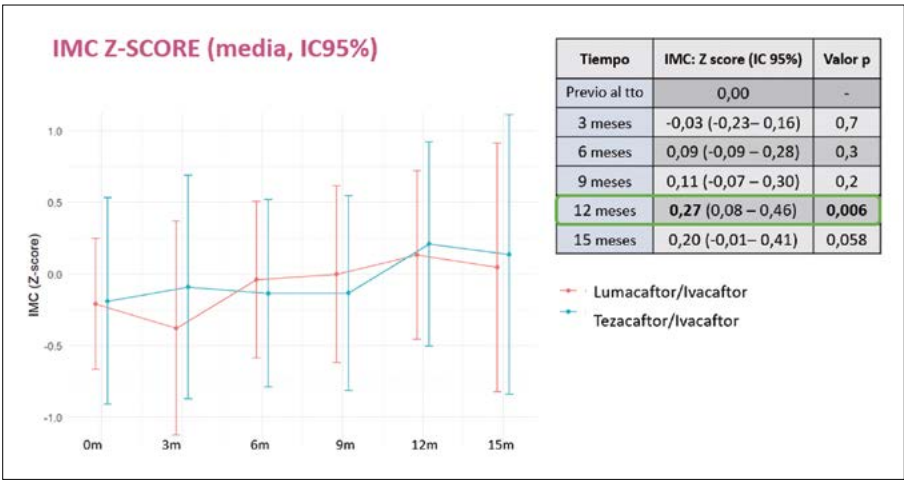


Figura 3.

nar es un objetivo importante en el tratamiento ya que la pérdida de la función pulmonar es la principal causa del aumento de la morbilidad y la mortalidad. En la comparación de las medias de los porcentajes predichos de FEV1 y FVC a los 3, 6, 9, 12 meses respecto a antes del tratamiento, vemos como en ningún caso hay disminución de estas, sino que todas son mayores, con una mejoría significativa del FEV1 de hasta un 4,6% a los 9 meses y de CVF de hasta un 6,4% a los 9 meses. Los niños con Orkambi® tienen mejores medidas de función pulmonar. Esto se debe a que son niños más pequeños, con menor tiempo de evolución de la enfermedad.

La desnutrición es otro de los principales problemas de los pacientes con fibrosis quística. Mantener un buen estado nutricional se asocia con una mejor función pulmonar y mayor supervivencia en los enfermos con FQ. En la figura 3 se observa una mejoría del estado nutricional desde el tratamiento con ambos fármacos moduladores de CFTR, con un aumento de IMC (Z-score) significativo a los 12 meses.

Las exacerbaciones respiratorias son un dato importante a tener en cuenta en estos enfermos ya que se asocian a deterioro de la función pulmonar y, por lo tanto, a un aumento del riesgo de muerte prematura. En el grupo de pacientes estudiado no encontramos diferencia significativa ya que la mayoría de los pacientes de ambos grupos no habían experimentado exacerbaciones previas al inicio del tratamiento, al tratarse de enfermos con poco tiempo de evolución de la enfermedad.

El estudio tiene limitaciones; el tamaño muestral es limitado al tratarse de una enfermedad rara, y esto estableció limitaciones en las comparaciones. La espirometría no valora la afectación inicial de la vía aérea de los niños con FQ.

A pesar de estas limitaciones, podemos afirmar que el tratamiento con Symkevi® y Orkambi® mejora la función pulmonar y el estado nutricional de los enfermos homocigotos para la mutación F508del en la Unidad de Fibrosis Quística Infantil del H.U. Cruces, y lo lógico es pensar que van a suponer un punto de inflexión en la evolución de la enfermedad,

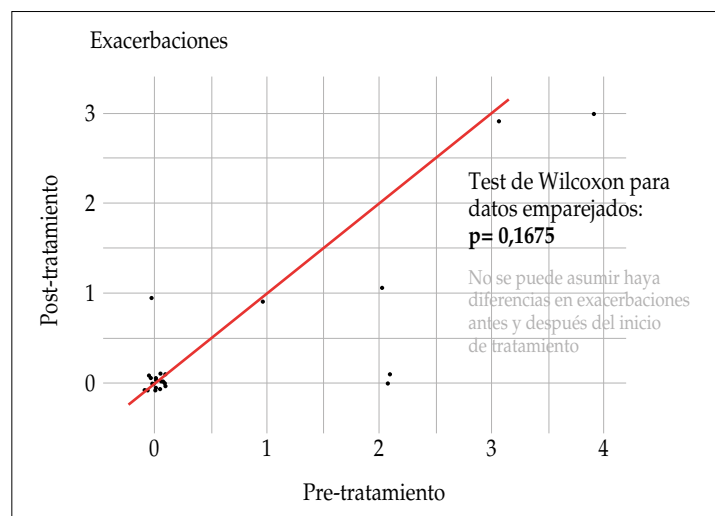


Figura 4.

y conseguir que se prolongue la supervivencia de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Flume PA, Biner RF, Downey DG, Long-term safety and efficacy of tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years or older who are homozygous or heterozygous for Phe508del CFTR (EXTEND): an open-label extension study. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(7): 733.
2. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015; 373(18): 1783-4.