



Sociedad Argentina de Pediatría

Dirección de Congresos y Eventos

Filial Córdoba



La Niñez de Hoy

# 38° CONGRESO ARGENTINO de PEDIATRÍA

*"Desafío, oportunidad y esperanza"*

26, 27, 28 y 29 de septiembre de 2017

## NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN FIBROSIS QUÍSTICA

Dra Virginia D'Alessandro

Pediatra Neumonóloga

Servicio de Neumonología

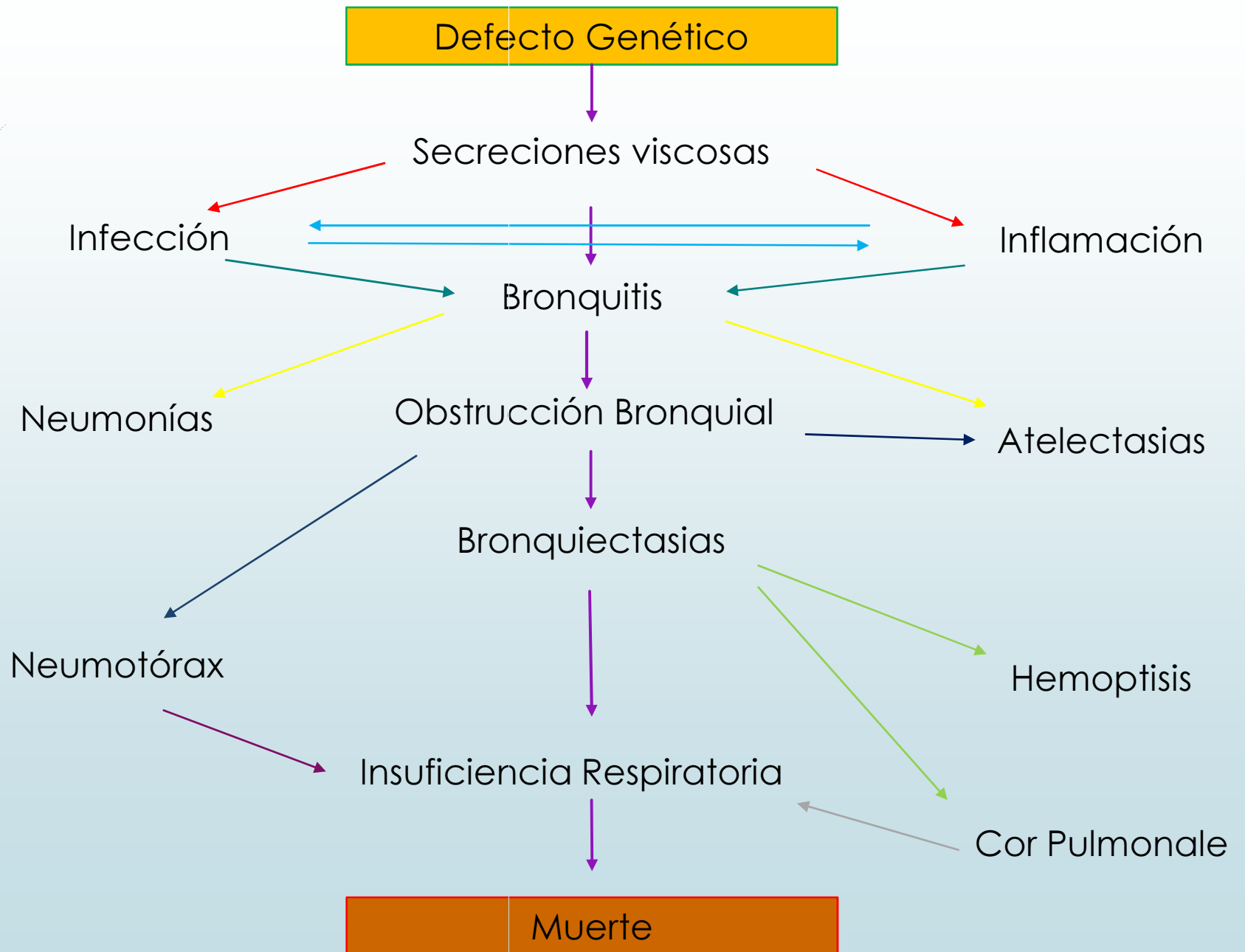
Htal de Niños "Sor María Ludovica"

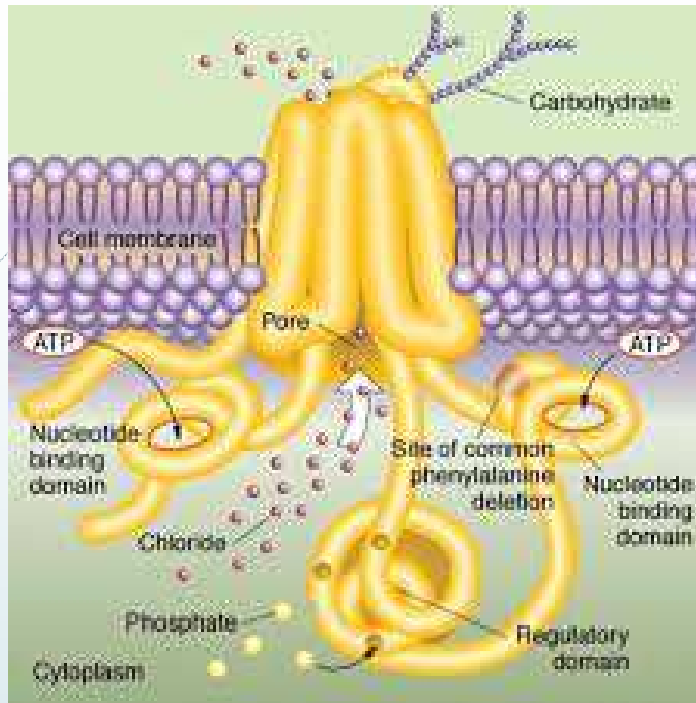


# Objetivos

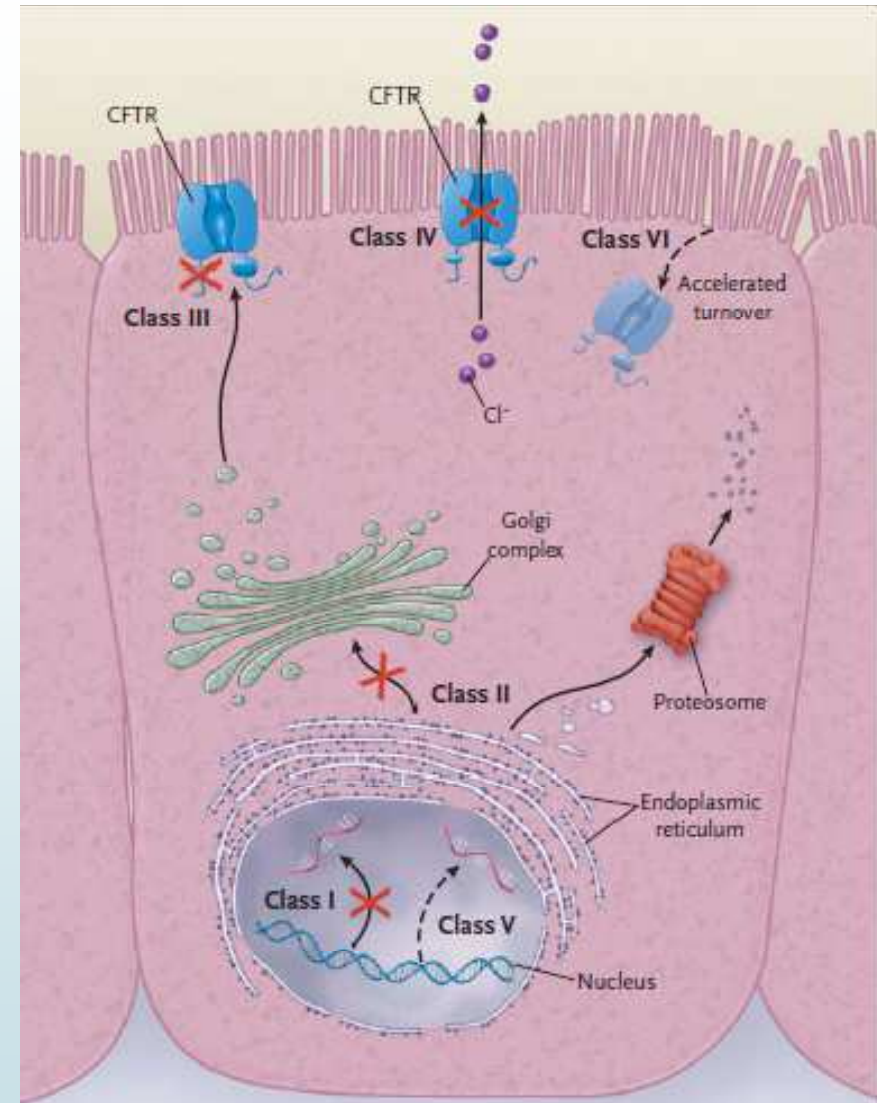
---

- Revisar conceptos generales de la Fibrosis Quística (FQ)
- Analizar los avances terapéuticos en las distintas áreas de FQ





CFTR es una proteína quinasa A que permite el paso de  $\text{Cl}^-$  a través de la membrana celular de células epiteliales secretoras



Categorías de las CFTR mutaciones

# Potenciadores/Correctores

**Potenciadores:** Incrementan el tiempo de actividad del CFTR ( Clase III y IV)

**Correctores:** Ayudan a “corregir” el defecto del CFTR



# G551D: Clase III

- Sustitución de glicina por ácido aspártico en el Aa 551
- 4-5% de pacientes con FQ
- Importancia del registro FQ

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

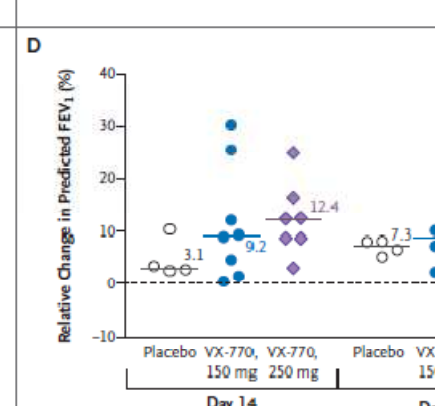
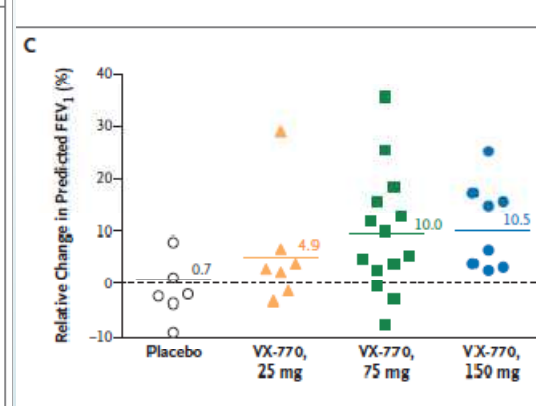
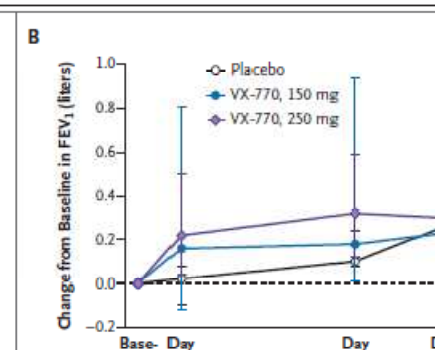
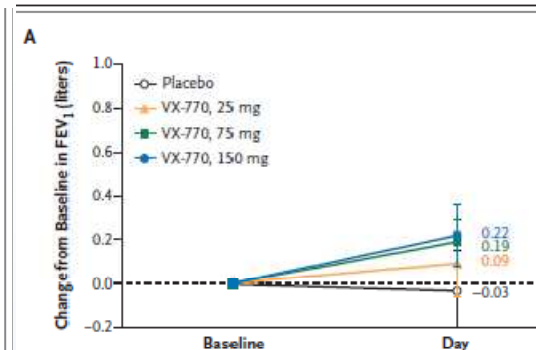
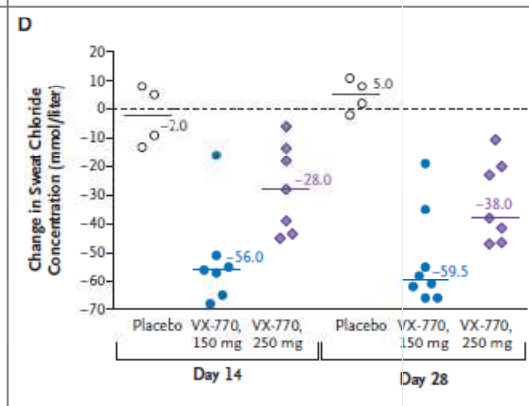
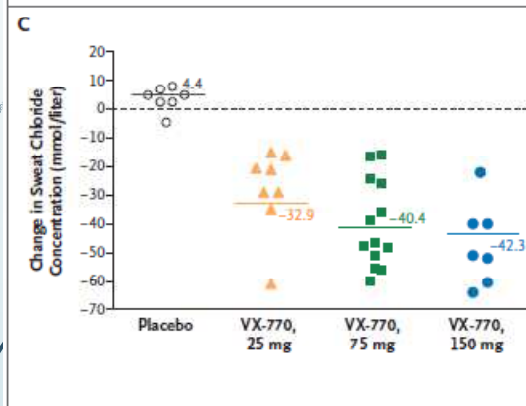
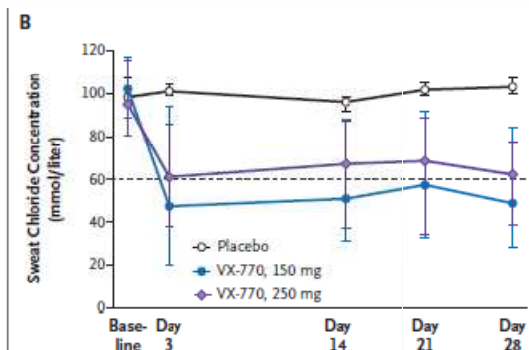
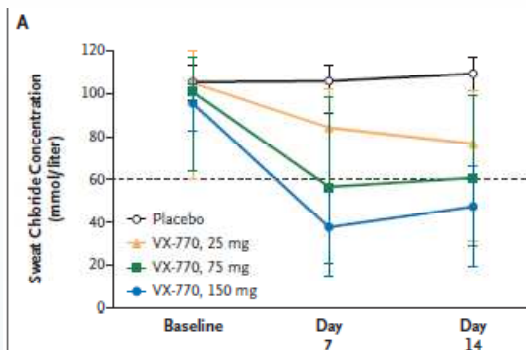
NOVEMBER 18, 2010

VOL. 363 NO. 21

Effect of VX-770 in Persons with Cystic Fibrosis  
and the G551D-CFTR Mutation

Frank J. Accurso, M.D., Steven M. Rowe, M.D., J.P. Clancy, M.D., Michael P. Boyle, M.D., Jordan M. Dunitz, M.D., Peter R. Durie, M.D., Scott D. Sagel, M.D., Douglas B. Hornick, M.D., Michael W. Konstan, M.D., Scott H. Donaldson, M.D., Richard B. Moss, M.D., Joseph M. Pilewski, M.D., Ronald C. Rubenstein, M.D., Ph.D., Ahmet Z. Uluer, D.O., Moira L. Aitken, M.D., Steven D. Freedman, M.D., Ph.D., Lynn M. Rose, Ph.D., Nicole Mayer-Hamblett, Ph.D., Qunming Dong, Ph.D., Jiahong Zha, Ph.D., Anne J. Stone, B.A., Eric R. Olson, Ph.D., Claudia L. Ordonez, M.D., Preston W. Campbell, M.D., Melissa A. Ashlock, M.D., and Bonnie W. Ramsey, M.D.

- Estudio randomizado, placebo control, doble ciego y multicéntrico (Fase 2)
- Dos fases: VX-770 cada 12hs (25,75 y 150 mg) por 14 días    VX-770 cada 12hs(150 y 250 mg) por 28 días
- 39 adultos
- Cambios en el potencial transmembrana, test del sudor , función pulmonar y efectos adversos



➤ **RESULTADOS:** Cambios en el potencial transmembrana, disminución de valores del test del sudor en 59.5 mmol/l (150 MG)

X de cambio en 8.7 % en el VEF<sub>1</sub> (150 MG)

**Conclusión:** Dosis recomendada es 150 mg. Se observaron mejorías en la fx pulmonar



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 3, 2011

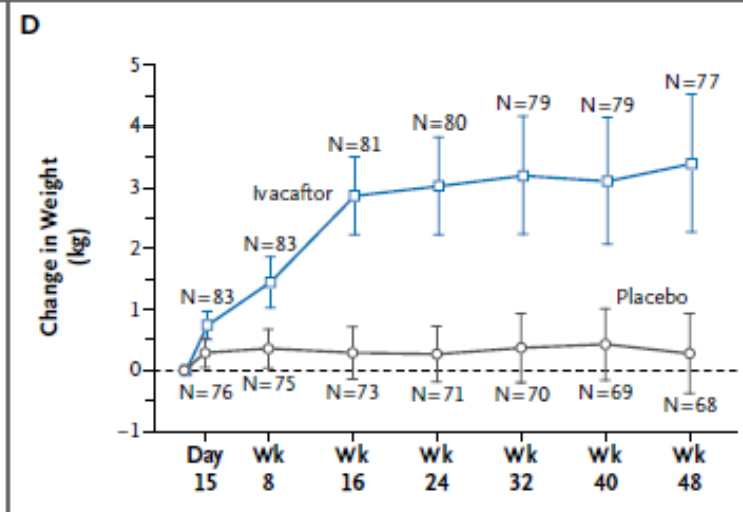
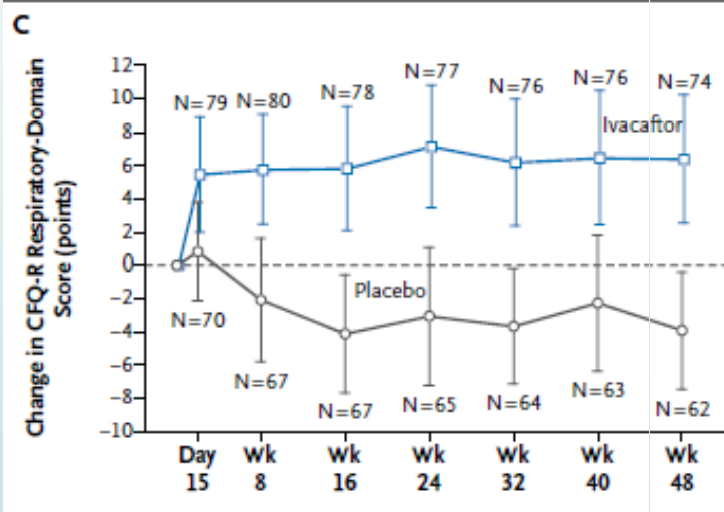
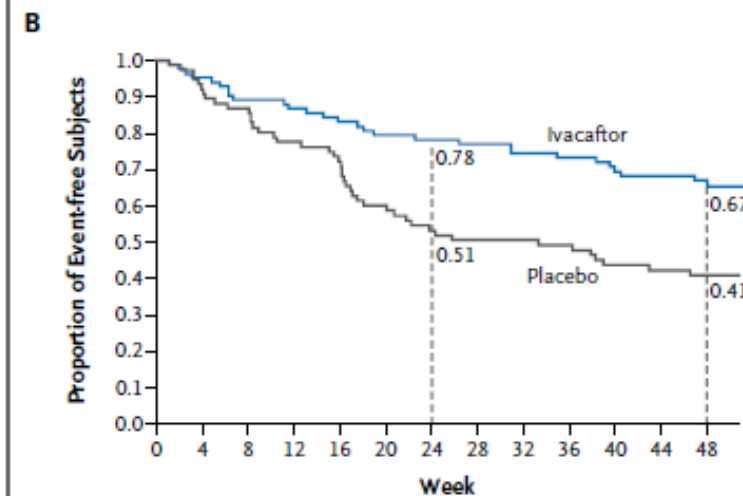
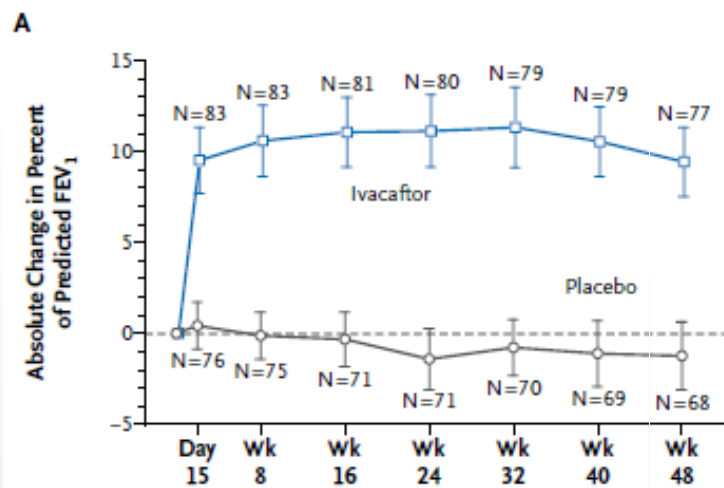
VOL. 365 NO. 18

A CFTR Potentiator in Patients  
with Cystic Fibrosis and the *G551D* Mutation

Bonnie W. Ramsey, M.D., Jane Davies, M.D., M.B., Ch.B., N. Gerard McElvaney, M.D., Elizabeth Tullis, M.D.,  
Scott C. Bell, M.B., B.S., M.D., Pavel Dřevínek, M.D., Matthias Griese, M.D., Edward F. McKone, M.D.,  
Claire E. Wainwright, M.D., M.B., B.S., Michael W. Konstan, M.D., Richard Moss, M.D., Felix Ratjen, M.D., Ph.D.,  
Isabelle Sermet-Gaudelus, M.D., Ph.D., Steven M. Rowe, M.D., M.S.P.H., Qunming Dong, Ph.D., Sally Rodriguez, M.S.,  
Karl Yen, M.D., Claudia Ordoñez, M.D., and J. Stuart Elborn, M.D., for the VX08-770-102 Study Group\*

- Estudio randomizado, doble ciego, en FQ mayores de 19 años
- G551D
- VX-770 cada 12 hs por 48 semanas
- VEF<sub>1</sub> a las 24 semanas

N Engl J Med 2011;365:1663



**Conclusiones:** Mejorías en la fx pulmonar a las 2 semanas y sostenidas hasta la semana 48.

Menor número de exacerbaciones pulmonares

Aumento en el peso, y disminución de síntomas respiratorios

# Efficacy and Safety of Ivacaftor in Patients Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis with a G551D Mutation

Jane C. Davies<sup>1,2</sup>, Claire E. Wainwright<sup>3</sup>, Gerard J. Canny<sup>4</sup>, Mark A. Chilvers<sup>5</sup>, Michelle S. Howenstine<sup>6</sup>, Anne Munck<sup>7</sup>, Jochen G. Mainz<sup>8</sup>, Sally Rodriguez<sup>9</sup>, Haihong Li<sup>9</sup>, Karl Yen<sup>9</sup>, Claudia L. Ordoñez<sup>9</sup>, and Richard Ahrens<sup>10</sup>; on behalf of the VX08-770-103 (ENVISION) Study Group

Am J Respir Crit Care Med Vol 187, Iss. 11, pp 1219–1225, Jun 1, 2013

ENVISION: Cambio del 10% en VEF<sub>1</sub> y + 2,8 kg

## ORIGINAL ARTICLE



### Clinical Mechanism of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Potentiator Ivacaftor in G551D-mediated Cystic Fibrosis

Steven M. Rowe<sup>1</sup>, Scrya L. Heltshe<sup>2,3</sup>, Tanja Gonska<sup>4</sup>, Scott H. Donaldson<sup>5</sup>, Druzy Borowitz<sup>6</sup>, Daniel Gelfond<sup>6</sup>, Scott D. Sagel<sup>7</sup>, Umer Khan<sup>3</sup>, Nicole Mayer-Hamblett<sup>2,3</sup>, Jill M. Van Dalen<sup>3</sup>, Elizabeth Joseloff<sup>6</sup>, and Bonnie W. Ramsey<sup>2,3</sup>; on behalf of the GOAL Investigators of the Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network

Am J Respir Crit Care Med Vol 190, Iss 2, pp 175–184, Jul 15, 2014

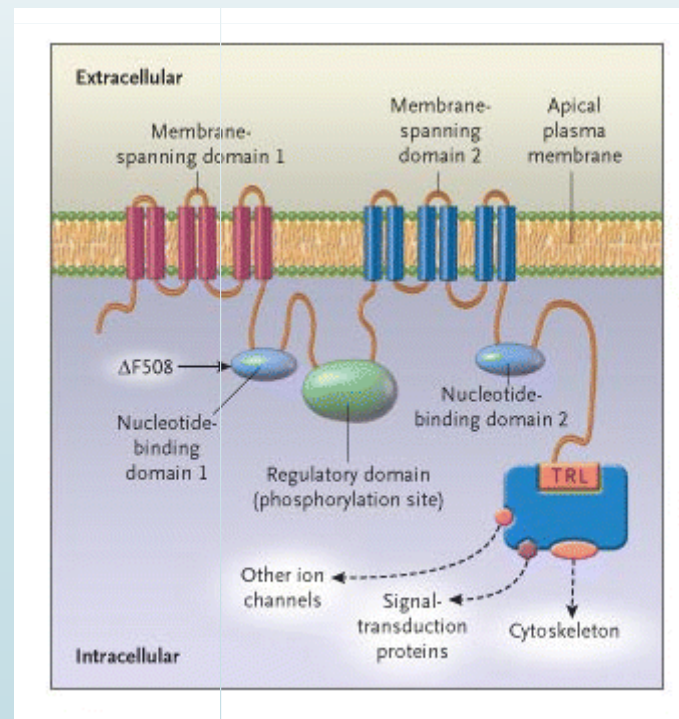
GOAL: Fase 4

VEF<sub>1</sub> del 6,7% y IMC 0.8 K/m<sup>2</sup>

Menor número de hospitalizaciones y carga de *Pseudomonas*

# $\Delta F508$ : Clase II

- ▶ Pérdida de la fenilalanina en la posición 508 que lleva a la inestabilidad del nucleótido dominio 1 (NBD1)
- ▶ NBD1 interacciona de manera no efectiva con dominio 2 (MSD2)



# Registro Nacional(RENAFQ)/ Registro Pcial Bs.

► Registro Nacional:  $\Delta F508 / \Delta F508 \sim 70\%$

<http://www.anlis.gov.ar>


► Registro Pcial BsAs:  $\Delta F508 / \Delta F508 \ 26,8\%$

$\Delta F508 / OTRA: 36\%$

<http://www.registrofqprovinciabuenosaires.org/>



## Lumacaftor: VX-809

- ▶ Estabilizar el interdominio NBD-MSD y reducir el no procesamiento
  - ▶ El efecto en el transporte de Cl<sup>-</sup> es en un cuarto a un tercio del observado con ivacaftor en G551D
  - ▶ Combinación de VX809-VX770 logra de un 50 a 100% de fx del CFTR
  - ▶ La asociación es todavía inferior al logrado del ivacaftor como monoterapia
- 

## Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del *CFTR*

C.E. Wainwright, J.S. Elborn, B.W. Ramsey, G. Marigowda, X. Huang, M. Cipolli, C. Colombo, J.C. Davies, K. De Boeck, P.A. Flume, M.W. Konstan, S.A. McColley, K. McCoy, E.F. McKone, A. Munck, F. Ratjen, S.M. Rowe, D. Waltz, and M.P. Boyle, for the TRAFFIC and TRANSPORT Study Groups\*

N Engl J Med 2015;373

- ▶ Estudio randomizado, doble ciego, en FQ mayores de 12 años (TRAFFIC y TRANSPORT)
- ▶ Homocigotas  $\Delta F508$
- ▶ Lumacaftor a 600 mg/día o 400mg cada 12 hs combinado con ivacaftor 250mg dos veces por día
- ▶ Incluyeron 1108 pacientes con una media de VEF<sub>1</sub> de 61%
- ▶ 24 semanas

## A Change from Baseline in Percentage of Predicted FEV<sub>1</sub>

Conclusiones: Combinación bien tolerada. Los efectos adversos más significativos fueron aumento de enzimas hepáticas, creatinina, hemoptisis y disnea

Los resultados son modestos en comparación con los obtenidos con ivacaftor para clase III

Todos los cambios observados en el porcentaje del VEF<sub>1</sub>, IMC y disminución de las exacerbaciones fueron observados mientras los pacientes recibían su terapia habitual, por lo tanto la mejoría clínica esperada de la combinación Lumacaftor-ivacaftor se produce cuando se usan en forma concomitante con la terapia habitual de la FQ.

□ IMC aumento entre 0.24/0.28 k/m<sup>2</sup>



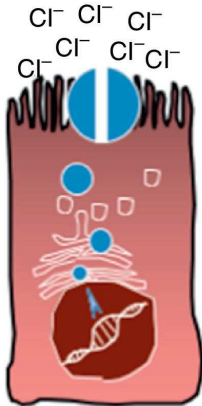
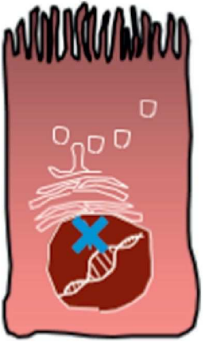
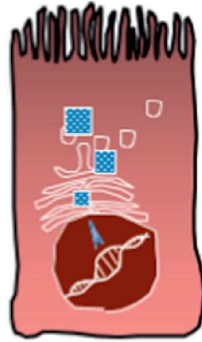

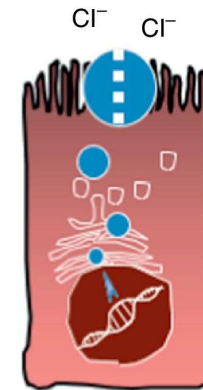
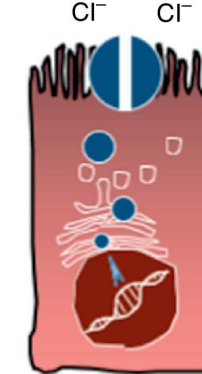
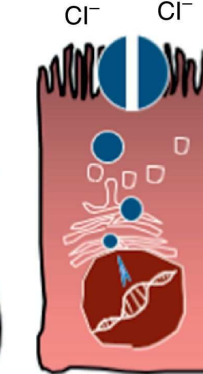
# Alternativas en estudio: $\Delta$ F508

- ▶ VX-661 (Tezacaftor) (100-150 mg) en combinación ivacaftor (150mg dos veces al día)
- ▶ Fase 2 y Fase 3 (marzo 2017)
- ▶ Estudio en fase 2 :  $\Delta$ F508/G551D, cambio del 7.3% en VEF<sub>1</sub> (1)
- ▶ Riociguat es un estimulador de la guanilato ciclasa en la vía de ON (Fase 2a) (2) (Se discontinuó)
- ▶ Inhibidores de fosfodiesterasa (sildenafil y valdanafil) (3)

1. Donaldson SH, y col. Addition of VX-661, an investigational CFTR corrector, to ivacaftor, a CFTR potentiator, in patients with CF and heterozygous for F508del/G551D-CFTR. *Peds Pulm* 2014, Supl 38.
2. Blonder JP y col. A novel GSNOR inhibitor with potent bronchodilator effects and CFTR potentiation activity. *Peds Pulm* 2013, Supl . 36
3. Robert R y col. Structural analog of sildenafil identified as a novel corrector of the F508del-CFTR trafficking defect. *Mol Pharmacol* 2008;73:478-489

# Mutaciones CLASE I: G542X

Clase de mutación

Normal	I	II	III	IV	V	VI
						
Defecto molecular	No síntesis	Bloqueo procesamiento	Bloqueo de regulación	Reducción de conducción	Síntesis reducida	Vida media reducida
Alteración funcional	No se sintetiza proteína	Defecto de plegamiento	Defecto de apertura canal	Defecto transporte iones	Descenso síntesis proteína	Descenso vida media proteína
Principales mutaciones	Gly542X Trp128X Arg553X 621+1G→T	Phe508del Asn1303Lys Ile507del Arg560Thr	Gly551Asp Gly178Arg Gly551Ser Ser549Asn	Arg117His Arg347Pro Arg117Cys Arg334Trp	3849+10kbC→T 2789+5G→A 3120+1G→A 5T	4326delTC Gln1412X 4279insA

# ATALUREN: PTC124

- ▶ Mutaciones sin sentido o “stop codón”
- ▶ Ataluren anula la señal y permite la síntesis proteica
- ▶ 10% pacientes con FQ
- ▶ Estudios publicados desde 2008, 2011

Año 2016 en fase 3 se suspendió por no cumplir con los objetivos primarios y secundarios

**Table 4 Ataluren (PTC124) Clinical Trials**

Reference Design	CFTR Mutation	Population	Treatment Duration	Results
Kerem (2008) <sup>25</sup> Randomized	Nonsense mutation (class I)	Age 18–56 years Cycle 1: N = 23 Cycle 2: N = 21 FEV <sub>1</sub> ≥ 40%	Cycle 1: ATA 4 mg/kg at breakfast, 4 mg/kg at lunch, 8 mg/kg with dinner Cycle 2: ATA 10 mg/kg at breakfast, 10 mg/kg at lunch, 20 mg/kg with dinner 14 days of treatment	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patients with NPD within normal range:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Cycle 1: 13 (57%) (<math>P = 0.0003</math>)</li> <li>Cycle 2: 9 (43%) (<math>P = 0.02</math>)</li> </ul> </li> </ul>
Semret-Geacicus (2010) <sup>64</sup> Randomized crossover	Class I mutations	Age 5–18 years N = 30 FEV <sub>1</sub> ≥ 40%	ATA 4 mg/kg at breakfast, 4 mg/kg at lunch, 8 mg/kg with dinner ATA 10 mg/kg at breakfast, 10 mg/kg at lunch, 20 mg/kg with dinner 14 days of treatment	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mean change in chloride transport from baseline of cycle 2:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Low-to-high dosing: -2.6 mV (<math>P = 0.037</math>)</li> <li>High-to-low dosing: -3.9 mV (<math>P = 0.026</math>)</li> </ul> </li> <li>Number of patients with NPD changes of at least -5 mV at the end of cycle 2:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Low-to-high dosing: 8 (53%) (95% CI, 30 to 70; <math>P &lt; 0.0001</math>)</li> <li>High-to-low dosing: 7 (47%) (95% CI, 24 to 70; <math>P = 0.0003</math>)</li> </ul> </li> </ul>
Wilschanski (2011) <sup>65</sup> Randomized	Class I mutations	Age 19–57 years N = 19 FEV <sub>1</sub> ≥ 40%	ATA 4 mg/kg at breakfast, 4 mg/kg at lunch, 8 mg/kg with dinner ATA 10 mg/kg at breakfast, 10 mg/kg at lunch, 20 mg/kg with dinner 12 wks	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mean change in chloride transport from baseline to 12 wks:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Low dose: -6.8 mV (<math>P = 0.004</math>)</li> <li>High dose: -3.4 mV (<math>P = 0.025</math>)</li> <li>Combined groups: -5.4 mV (<math>P &lt; 0.001</math>)</li> </ul> </li> <li>Number of patients with NPD change of at least -5 mV at 12 wks:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Low dose: 7 (64%) (95% CI, 35 to 86; <math>P &lt; 0.001</math>)</li> <li>High dose: 4 (57%) (95% CI, 23 to 87; <math>P &lt; 0.001</math>)</li> <li>Combined groups: 11 (61%) (95% CI, 39 to 80; <math>P &lt; 0.001</math>)</li> </ul> </li> </ul>
Rowe (2012) <sup>66</sup> Randomized, double-blind, placebo-controlled	Class I mutations	Age ≥ 6 years N = 238 FEV <sub>1</sub> 40–90%	ATA 10 mg/kg at breakfast, 10 mg/kg at lunch, 20 mg/kg with dinner PBO 48 wks	<ul style="list-style-type: none"> <li>Relative mean FEV<sub>1</sub>, percent predicted at 48 wks (<math>P = 0.124</math>): ATA, -2.5%; PBO, -5.5%</li> <li>Pulmonary exacerbation rate (<math>P = 0.099</math>): ATA, 23% lower than PBO</li> <li>Patient not treated with chronic inhaled antibiotics, relative change in percent FEV<sub>1</sub>, predicted at 48 wks compared with PBO (<math>P = 0.015</math>): ATA, 6.7%</li> </ul>

ATA = ataluren; CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene; FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in 1 second; mV = millivolt; CI = confidence interval; NPD = nasal potential difference

- ❖ Todavía no está aprobado por FDA
- ❖ Interacciona con tobramicina



# MICROORGANISMOS

- ▶ *Pseudomonas aeruginosa*
- ▶ *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR)
- ▶ ABPA

# *Pseudomonas aeruginosa (Pa)*

## *Primo infección*

- Una **nueva infección por Pa** lleva a infección crónica con un deterioro de la fx pulmonar, de aspectos nutricionales, más número de exacerbaciones y alta mortalidad
- No hay evidencia de qué rápido hay que tratarla **PERO SE RECOMIENDA NO RETRASARSE MÁS DE 4 SEMANAS**
- Opciones terapéuticas: Tobramicina nebulizada por 28 días o Colistina por 3 meses Asociada a ciprofloxacina vía oral

Journal of Cystic Fibrosis 13 (2014) S23 – S42

**Guías de diagnóstico y tratamiento de FQ: Ciprofloxacina más colistina nebulizada por 3 meses**

# *Pseudomonas aeruginosa (Pa)* *Infección Crónica*

- ▶ Guía americanas recomiendan TOBRAMICINA en mayores de 6 años (6 meses alternos)
- ▶ TOBRAMICINA: Disponible en nebulización o Polvo seco
- ▶ AZTREONAM: Prolonga el tiempo para la realización del tratamiento endovenoso, mejora la calidad de vida

1. Smith A y col. *J of Cystic Fibrosis* 2010;

2. McCoy KS y col. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2008; 178:

German CM y col. An 18 month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45:

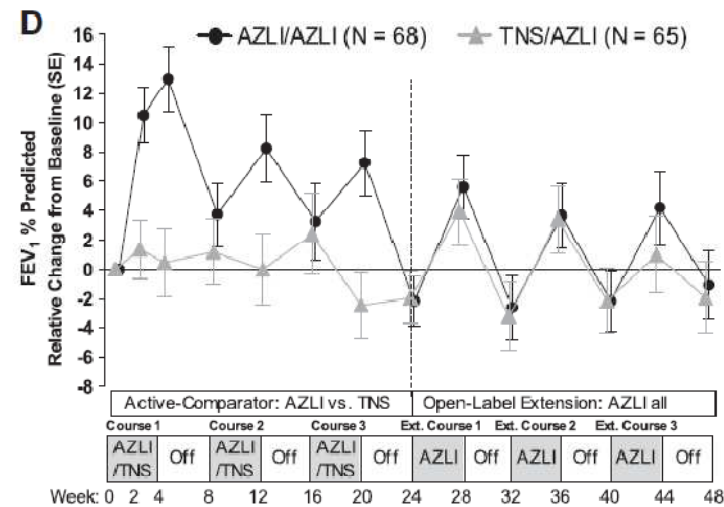
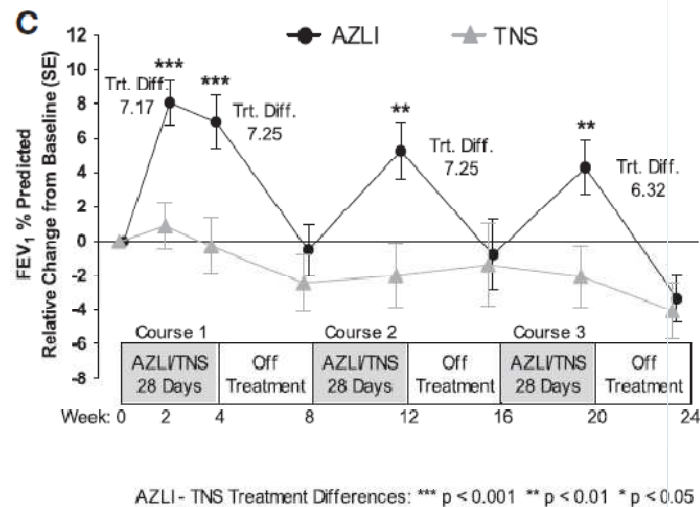
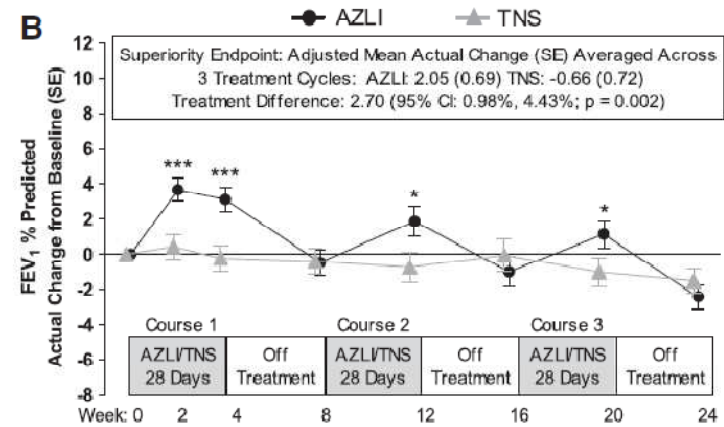
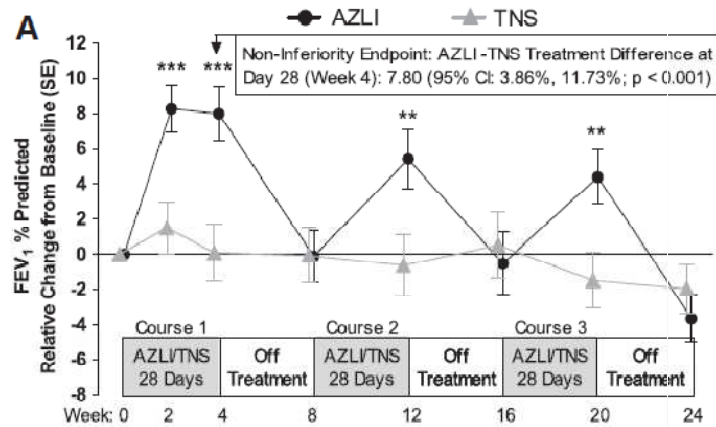
Original Article

Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: A comparative efficacy trial<sup>☆</sup>

Baroukh M. Assael<sup>a,\*</sup>, Tacjana Pressler<sup>b</sup>, Diana Eilton<sup>c</sup>, Michael Fayon<sup>d</sup>, Rainald Fischer<sup>e</sup>, Raphael Chiron<sup>f</sup>, Mario LaRosa<sup>g</sup>, Christiane Knopp<sup>h</sup>, Noel McElvaney<sup>i</sup>, Sandra A. Lewis<sup>j</sup>, Mark Bresnik<sup>k</sup>, A. Bruce Montgomery<sup>j</sup>, Christopher M. Oermann<sup>l</sup>  
For the AZLI Active Comparator Study Group<sup>1</sup>



- ❖ AZT (75 mg 3 veces por día) vs TB (300 mg dos veces por día)
- ❖ Mayores de 6 años
- ❖ 3 meses alternos, y luego finalizaron todos con AZT (3 meses alternos)





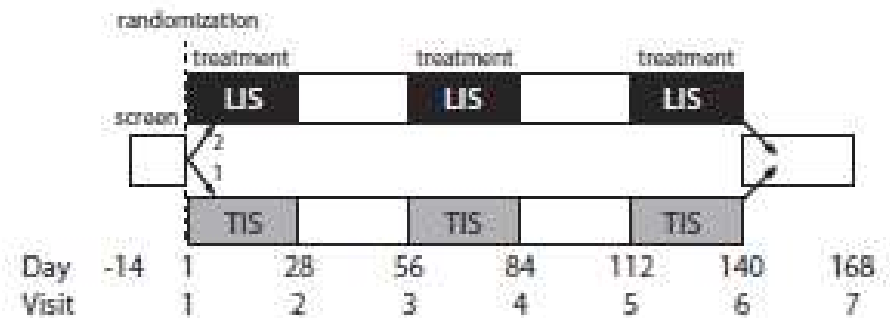
**Conclusiones:** AZT demostró mejorar la fx pulmonar, disminuir las exacerbaciones, mejorar los síntomas respiratorios.

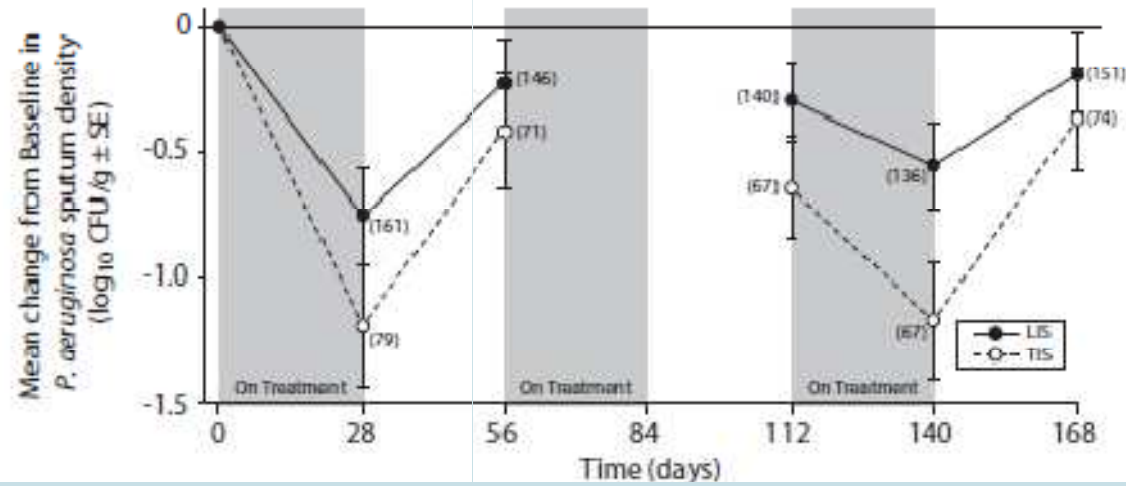
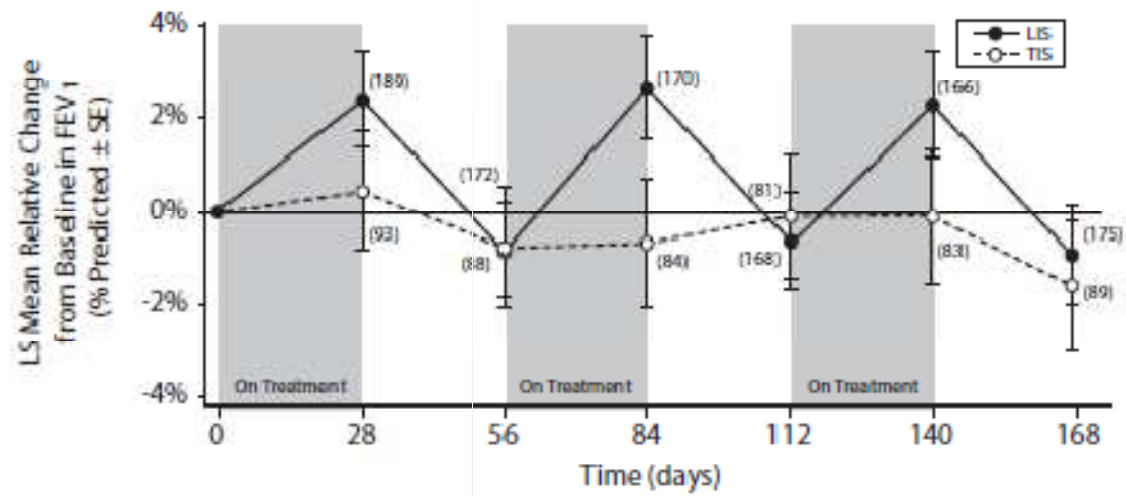
Original Article

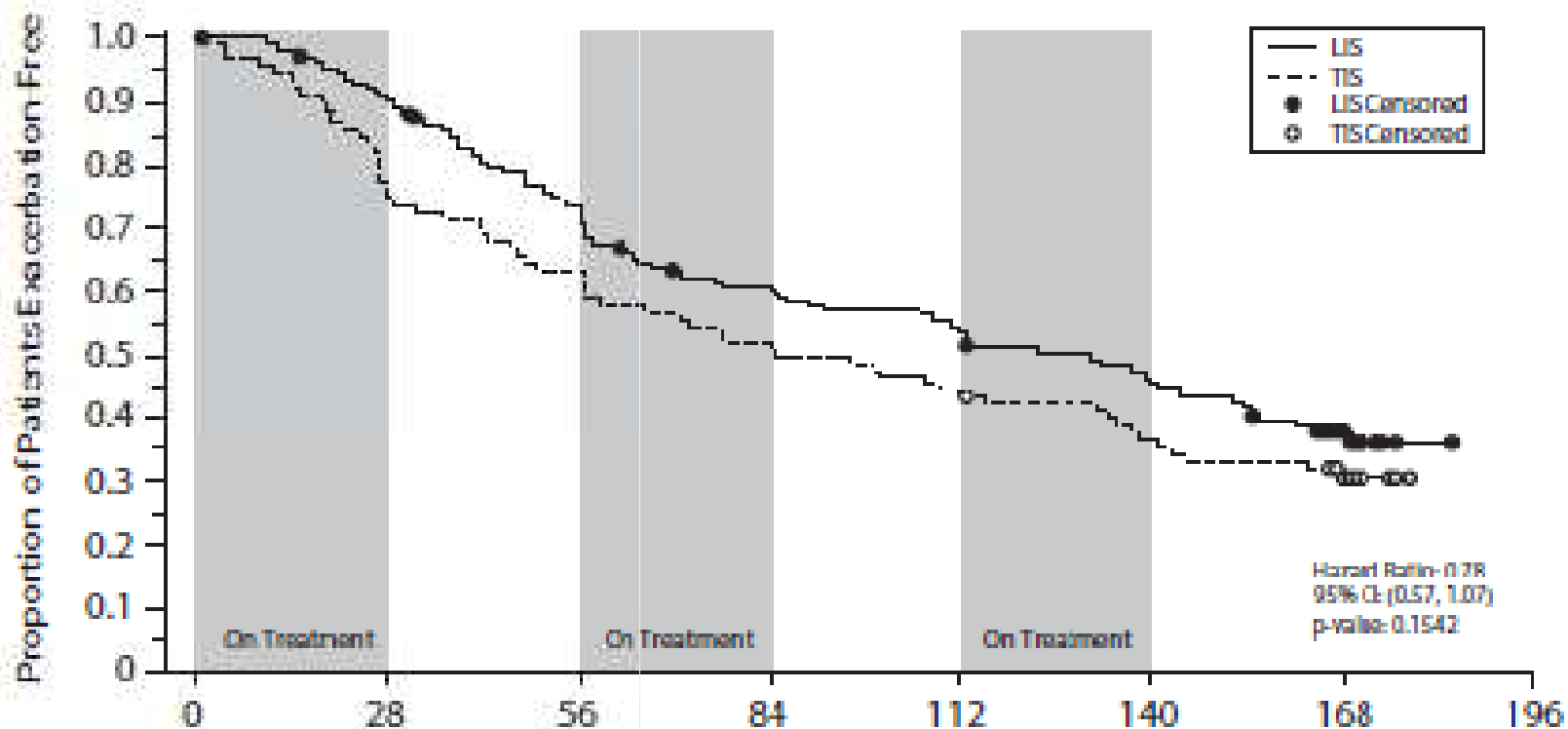
A phase 3, open-label, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) versus tobramycin inhalation solution in stable cystic fibrosis patients  

J. Stuart Elbom<sup>a</sup>, David E. Geller<sup>b</sup>, Douglas Conrad<sup>c</sup>, Shawn D. Aaron<sup>d</sup>, Alan R. Smyth<sup>e</sup>, Rainald Fischer<sup>f</sup>, Eitan Kerem<sup>g</sup>, Scott C. Bell<sup>h,i</sup>, Jeffery S. Loutit<sup>j</sup>, Michael N. Dudley<sup>j</sup>, Elizabeth E. Morgan<sup>j</sup>, Donald R. VanDevanter<sup>k</sup>, Patrick A. Flume<sup>l,m,\*</sup>

- ❖ Estudio multicéntrico, randomizado que compara la eficacia y seguridad de LIS vs TB en pacientes con FQ e infección crónica con Pa
- ❖ Mayores de 12 años







**Conclusiones:** LIS demostró no ser inferior a la TB en el tto de pacientes con infección crónica por Pa

LIS estuvo asociado a una mejoría en el score clínico y disminución de la tasa de hospitalizaciones por exacerbaciones respiratorias

Es segura y efectiva y ofrece ser una alternativa de tratamiento

# Staphylococcus aureus (SAMR)

8/12/2015

Persistent Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus Eradication Protocol (PMEP) - Full Text View - ClinicalTrials.gov

Trial record 1 of 1 for: nct01594827

[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

## Persistent Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus Eradication Protocol (PMEP)

**This study is currently recruiting participants.** (see [Contacts and Locations](#))

*Verified March 2015 by Johns Hopkins University*

**Sponsor:**

Michael Boyle

**Collaborators:**

Case Western Reserve University  
Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics

**Information provided by (Responsible Party):**

Michael Boyle, Johns Hopkins University

ClinicalTrials.gov Identifier:  
NCT01594827

First received: May 7, 2012  
Last updated: March 30, 2015  
Last verified: March 2015  
[History of Changes](#)

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

[No Study Results Posted](#)

[Disclaimer](#)

[How to Read a Study Record](#)

### ▶ Purpose

The prevalence of methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) respiratory infection in Cystic Fibrosis (CF) has increased dramatically over the last decade. Evidence suggests that persistent infection with MRSA may result in an increased rate of decline in FEV1 and shortened survival. Currently there are no conclusive studies demonstrating an effective aggressive treatment protocol for persistent MRSA respiratory infection in CF. Data demonstrating an effective and safe method of clearing persistent MRSA infection are needed.

The purpose of this study is to evaluate the safety and efficacy of a 28-day course of vancomycin for inhalation, 250 mg twice a day, (in combination with oral antibiotics) in eliminating MRSA from the respiratory tract of individuals with CF and persistent MRSA infection. Subjects will be assigned in a 1:1 ratio to either vancomycin for inhalation (250 mg twice a day) or taste matched placebo and will be followed for 3 additional months. In addition, both groups will receive oral rifampin, a second oral antibiotic (TMP-SMX or doxycycline, protocol determined), mupirocin intranasal cream and chlorhexidine body washes. Forty patients with persistent respiratory tract MRSA infection will be enrolled in this trial.

**ClinicalTrials.gov**

A service of the U.S. National Institutes of Health

Trial record 1 of 1 for: nct01537666

[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

## Inhaled Vancomycin Tolerability, Safety and Pharmacokinetics

**This study has been completed.**

**Sponsor:**  
Savara Inc.

**Collaborator:**  
INC Research Limited

**Information provided by (Responsible Party):**  
Savara Inc.

ClinicalTrials.gov Identifier:  
NCT01537666

First received: February 17, 2012  
Last updated: March 3, 2014  
Last verified: March 2014  
[History of Changes](#)

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

[Study Results](#)

[Disclaimer](#)

[How to Read a Study Record](#)

### ▶ Purpose

The study is carried out to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of AeroVanc inhalation powder in healthy volunteers, and in patients with cystic fibrosis.

<u>Condition</u>	<u>Intervention</u>	<u>Phase</u>
Healthy Cystic Fibrosis	Drug: AeroVanc Drug: IV vancomycin hydrochloride	Phase 1

Study Type: Interventional  
Study Design: Allocation: Non-Randomized  
Endpoint Classification: Safety Study  
Intervention Model: Parallel Assignment  
Masking: Open Label  
Primary Purpose: Treatment

Official Title: Phase I, Reference-controlled, Dose Escalating Study to Examine the Pharmacokinetics and Safety of AeroVanc Inhalation Powder.

**Vancomycin  
nebulized  
AeroVanc**

# ABPA

## ➤ UK Guidelines

**Corticoides (CO)** usar en las exacerbaciones por ABPA

**Itraconazol:** Incorporar cuando hay pobre o no respuesta a los CO

**Voriconazol** agregar cuando no hay rta al itraconazol

**No** hay evidencia suficiente para el **uso de anfotericina B**

## ➤ CFF Guidelines

**Corticoides (CO)** usar en las exacerbaciones por ABPA

**Itraconazol:** Incorporar cuando hay pobre o no respuesta a los CO

Voriconazol , omalizumab y anfotericina B no recomendar

Pero las guías de FQ Royal Brompton 2017: POSACONAZOL (2DA LÍNEA)

## ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Trial record 1 of 1 for: nct01222273

[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

### Open-label Vitamin D Trial for Patients With Cystic Fibrosis and Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis

The recruitment status of this study is unknown because the information has not been verified recently.

Verified October 2010 by University of Pittsburgh.  
Recruitment status was Recruiting

**Sponsor:**  
University of Pittsburgh

**Collaborator:**  
National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)

**Information provided by:**  
University of Pittsburgh

ClinicalTrials.gov Identifier:  
NCT01222273

First received: October 14, 2010  
Last updated: NA  
Last verified: October 2010  
History: No changes posted

**Full Text View**

[Tabular View](#)

[No Study Results Posted](#)

[Disclaimer](#)

[How to Read a Study Record](#)

#### ▶ Purpose

The purpose of this study is to see if giving people with CF and ABPA enough vitamin D to make their blood levels of the vitamin higher, will reduce the allergic response in their body and make the symptoms caused by ABPA better.

<a href="#">Condition</a>	<a href="#">Intervention</a>	<a href="#">Phase</a>
Cystic Fibrosis Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis A. Fumigatus	Dietary Supplement: cholecalciferol (Vitamin D3)	Phase 1 Phase 2

**Study Type:** Interventional  
**Study Design:** Allocation: Non-Randomized  
Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study  
Intervention Model: Single Group Assignment  
Masking: Open Label  
Primary Purpose: Treatment

**Official Title:** Open-label Vitamin D Trial for Patients With Cystic Fibrosis and Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis



# Terapia Antiinflamatoria

## **AZITROMICINA**

- ▶ Azitromicina en mayores de 6 años con FQ e infección crónica por Pa
- ▶ Tiene propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias
- ▶ Estudios publicados: Demostraron efectos en el peso, disminución del uso de ATB orales, mejoría en la fx pulmonar y menor número de exacerbaciones

Saiman L. Azitromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial

*JAMA* 2003; 290:1711-1717



# Otros.....en estudio.....

- ❖ Ibuprofeno
- ❖ Alfa 1 anti-tripsina (NCT 01684410)
- ❖ Glutation : Estudio randomizado en mayores de 8 años no demostró mejorar la Fx Pulmonar
- ❖ CXCR2 antagonistas
- ❖ Inhibidores de leucotrienos: LTB4 debió suspenderse por los efectos adversos



# MICROBIOME - EXACERBACIÓN PULMONAR

- ▶ Las investigaciones en microbiome pulmonar han demostrado como las comunidades bacteriológicas cambian con el tiempo, especialmente con la progresión de la enfermedad pulmonar y respuesta al tratamiento antibiótico
- ▶ La diversidad bacteriana parece aumentar durante la primer década, pero luego disminuye en la edad adulta asociada a declinación de la fx pulmonar
- ▶ Las exacerbaciones respiratorias pueden no estar dadas por los microorganismos habituales

# MICROBIOME - EXACERBACIÓN PULMONAR

- ▶ Asociación entre disminución de la diversidad bacteriana y aumento de la resistencia no está del todo claro, pero el USO REPETIDO DE ATB juega un rol importante.(1)
- ▶ Papel de los ANAEROBIOS en la enfermedad pulmonar queda por definirse (*Prevotella* y *Veillonella*)

1. Sibley CD. Culture enriched molecular profiling of the cystic fibrosis airway mic  
*PLOS ONE* 2011;

## Inflammation and Airway Microbiota during Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbations

Edith T. Zemanick, J. Kirk Harris, Brandie D. Wagner, Charles E. Robertson, Scott D. Sagel, Mark J. Stevens, Frank J. Accurso, Theresa A. Laguna

Published: April 30, 2013 • DOI: 10.1371/journal.pone.0062917

### Abstract

#### Background

Pulmonary exacerbations (PE<sub>x</sub>), frequently associated with airway infection and inflammation, are the leading cause of morbidity in cystic fibrosis (CF). Molecular microbiologic approaches detect complex microbiota from CF airway samples taken during PE<sub>x</sub>. The relationship between airway microbiota, inflammation, and lung function during CF PE<sub>x</sub> is not well understood.

#### Objective

To determine the relationships between airway microbiota, inflammation, and lung function in CF subjects treated for PE<sub>x</sub>.

#### Methods

Expectorated sputum and blood were collected and lung function testing performed in CF subjects during early (0–3 d.) and late treatment (>7 d.) for PE<sub>x</sub>. Sputum was analyzed by culture, pyrosequencing of 16S rRNA amplicons, and quantitative PCR for total and specific bacteria. Sputum IL-8 and neutrophil elastase (NE); and circulating C-reactive protein (CRP) were measured.

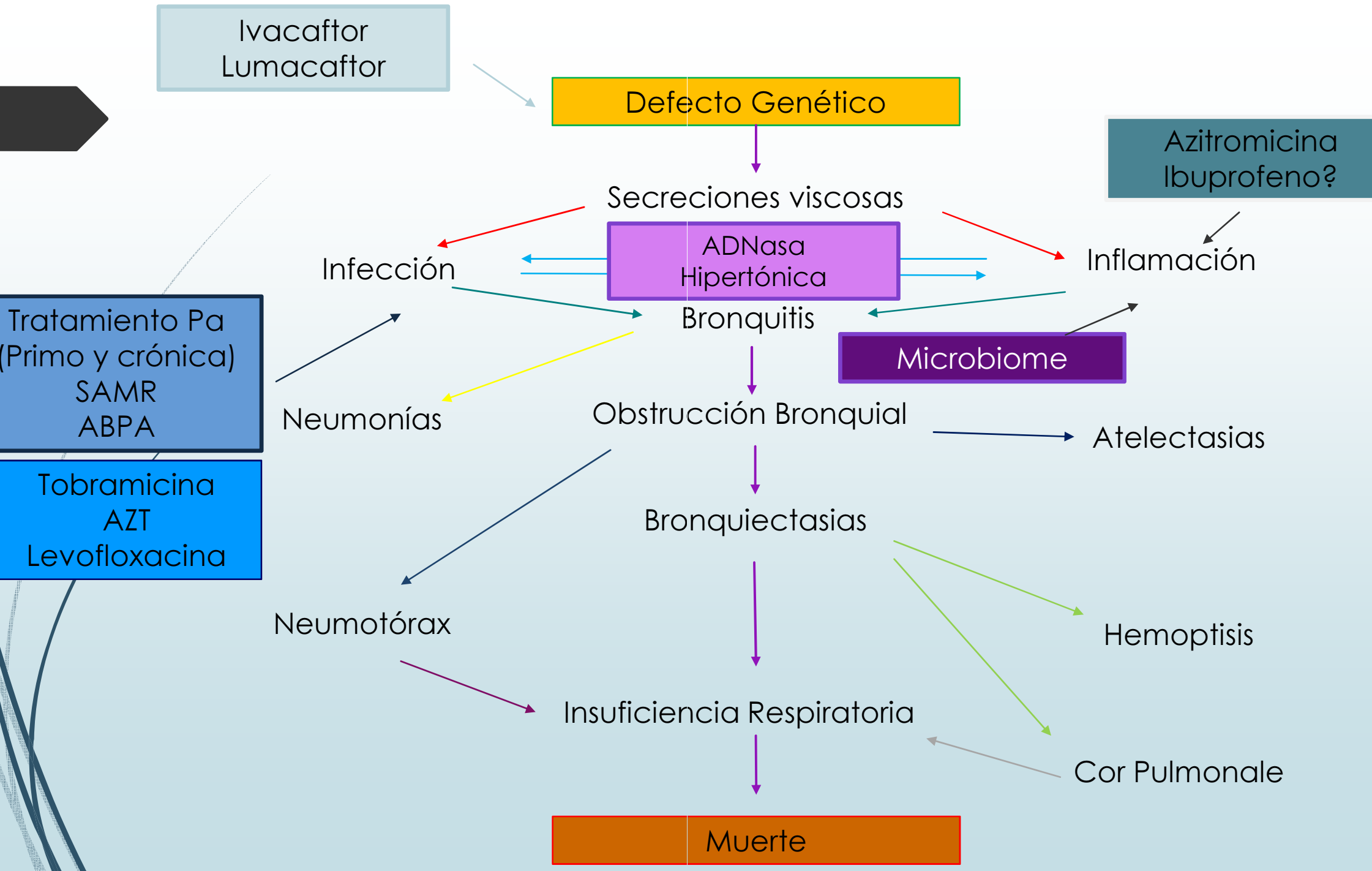
#### Results

Thirty-seven sputum samples were collected from 21 CF subjects. At early treatment, lower diversity was associated with high

**Preguntas:**Cuál es la relación entre disminución de la diversidad bacteriana y enfermedad avanzada?

Rol de los anaerobios?

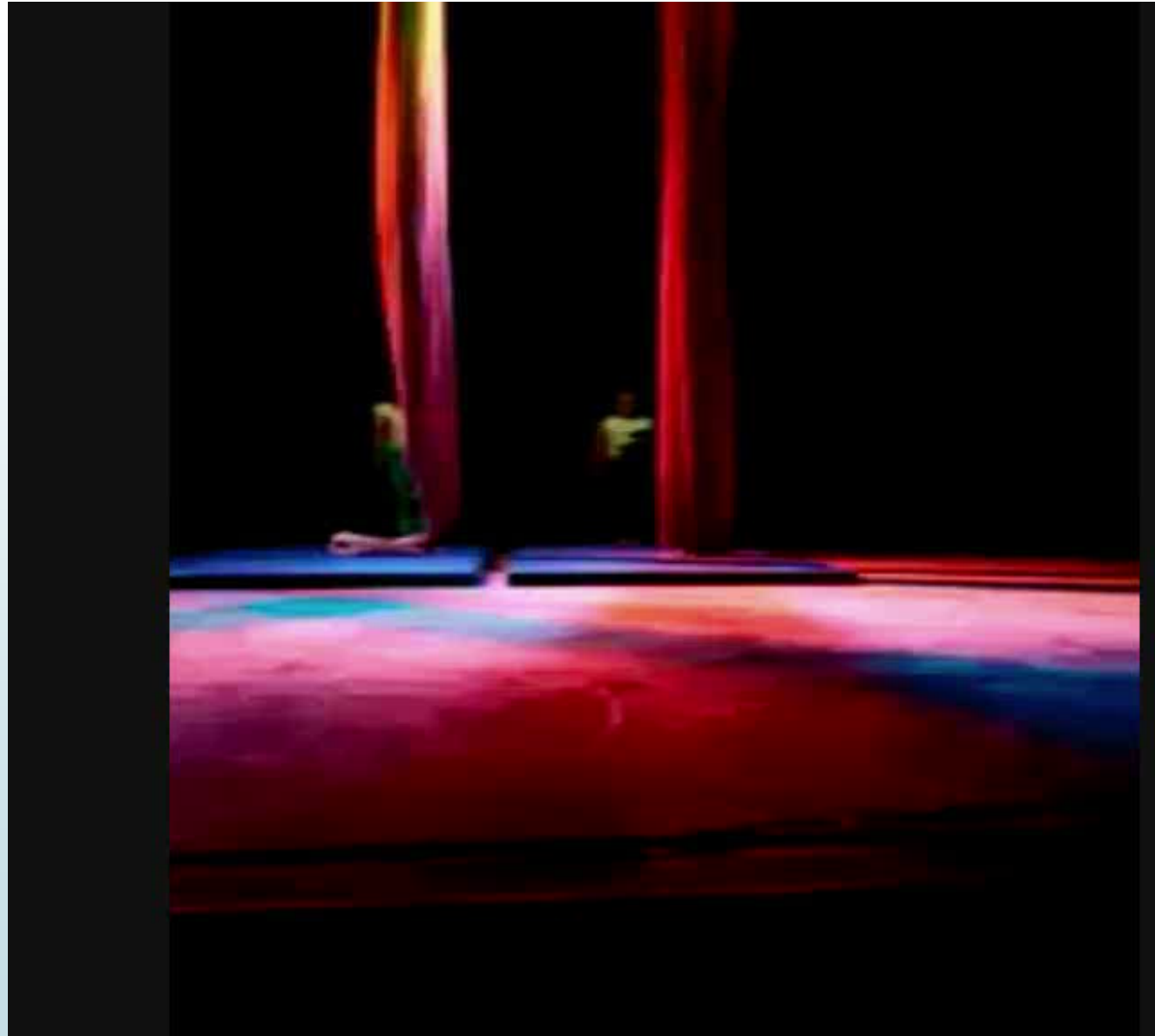
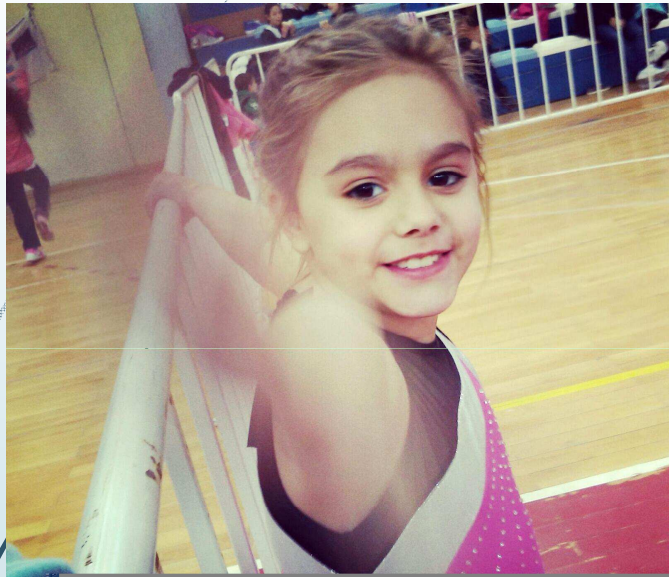
El uso de biomarcadores para la exacerbación pulmonar?





# Conclusiones

- ▶ Con los nuevos tratamientos ha aumentado la sobrevida
- ▶ Diagnóstico temprano y tratamiento oportuno influye en la sobrevida
- ▶ Seguimiento adecuado y atención en centros de referencia con equipo multidisciplinario es importante
- ▶ **PEDIATRA cumple un rol fundamental**







# 8vo Congreso de Neumonología Pediátrica

CABA, 23-25  
de Abril de 2018

GRACIAS!!!

