Arch Argent Pediatr. 2026;e202611215

Farmacocinética de una formulación de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en fibrosis quística pediátrica: Comparación con parámetros publicados del medicamento de referencia

Paulo Cáceres Guido[1], *Guillermo F. Taboada*[1], *Adriana Sassone*[1], *Andrea Saulo*[1], *Silvana Agostini*[1], *Matías Cruz*[1], *María C. Nogueira*[1], *Sara Rodríguez*[1], *Anabella Boto*[1], *Hilda Giugno*[1], *Carolina Crespo*[1], *Luis P. Gravina*[1], *Claudio Castaños*[1]

RESUMEN

La combinación elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) ha mejorado sustancialmente el pronóstico de la fibrosis quística. Se evaluó la farmacocinética de una formulación de producción argentina de ETI en 10 pacientes de 12-18 años, mediante muestras plasmáticas seriadas entre 0 y 8 h. Se estimaron Cmax, Tmax y AUC, y se cuantificaron los metabolitos Ele-M23 y Tez-M1. Los parámetros obtenidos se compararon indirectamente con valores publicados del medicamento de referencia. Para elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, respectivamente, las Cmax fueron 10,6 ± 4,3; 5,5 ± 2,4 y 1,5 ± 0,8 µg/ml, y las AUC 182 ± 67, 78 ± 33 y 14 ± 4 µg/h/ml. Ambos metabolitos fueron cuantificables en todos los pacientes.

En esta cohorte exploratoria, los parámetros farmacocinéticos observados fueron próximos a los valores publicados del medicamento de referencia. Estos hallazgos no establecen bioequivalencia y requieren confirmación mediante estudios comparativos.

Palabras clave: *fibrosis quística; farmacocinética; pediatría; regulador de conductancia de transmembrana de fibrosis quística; elexacaftor, ivacaftor y tezacaftor.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2026-11215
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2026-11215.eng

Cómo citar: Cáceres Guido P, Taboada GF, Sassone A, Saulo A, Agostini S, Cruz M, et al. Farmacocinética de una formulación de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en fibrosis quística pediátrica: Comparación con parámetros publicados del medicamento de referencia. *Arch Argent Pediatr.* 2026;e202611215. Primero en Internet 26-NOV-2026.

[1] *Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Argentina.*

Correspondencia para *Paulo Cáceres Guido: caceresguido@gmail.com*

Financiamiento: *El estudio recibió financiación parcial de Laboratorio Gador, limitada a gastos operativos específicos (traslados y comidas de pacientes y acompañantes, adquisición de patrones de fármacos y metabolitos, columnas y solventes cromatográficos). Gador no participó en el diseño del estudio, la generación o análisis de los datos, ni en la redacción del manuscrito. Las conclusiones son de exclusiva responsabilidad de los autores.*

Conflicto de intereses: *Ninguno que declarar.*

Recibido*: 8-7-2026*
Aceptado*: 24-9-2026*

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 genética autosómica recesiva, multisistémica y progresiva, causada por variantes en el gen de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (*CFTR*), un canal de cloro con capacidad de conducir bicarbonato en la membrana apical de epitelios. Su disfunción produce inflamación, infección y daño pulmonar irreversible.[1] La variante F508del está presente en al menos un alelo en aproximadamente el 85 % de los pacientes con FQ a nivel mundial; en Argentina la incidencia es de alrededor de 1:7000 nacidos vivos, con un 70 % que porta al menos un alelo F508del.[1,2]

El tratamiento históricamente sintomático (*clearance* mucociliar, soporte nutricional, antibioticoterapia y reemplazo enzimático pancreático) fue radicalmente transformado por los moduladores de la CFTR, que actúan sobre el defecto molecular. Desde 2019, la triple terapia elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (ETI) es el nuevo estándar de cuidado.[3-5] Elexacaftor y tezacaftor son correctores (favorecen el plegamiento y tráfico de CFTR hacia la membrana), mientras que ivacaftor es un potenciador (aumenta la apertura del canal). Los ensayos clínicos pivotales demostraron incrementos del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) de hasta el 14 % y reducciones significativas del cloruro en sudor, compatibles con restauración parcial de la función CFTR.[3-5]

La adecuada interpretación de estos beneficios requiere conocer la exposición sistémica alcanzada. La caracterización farmacocinética (PK) es fundamental; requiere métodos que cuantifiquen los fármacos y, de ser posible, también sus metabolitos activos: M23 del elexacaftor (Ele-M23) y M1 del tezacaftor (Tez-M1).[6] En pediatría, la PK de estos moduladores es un desafío complejo: la malabsorción lipídica por insuficiencia pancreática, las variaciones genéticas en el metabolismo hepático por citocromo P450 y la maduración ontogénica de CYP3A4/CYP3A5 condicionan la exposición y generan considerable variabilidad interindividual.[7-9] Experiencias similares publicadas incluyen estudios observacionales, modelos poblacionales de ETI en niños y adultos, y evaluaciones del impacto de la dieta sobre las concentraciones de ETI.[7,8,10,11]

En Argentina, las formulaciones de producción nacional no innovadoras pueden favorecer un tratamiento sostenible y equitativo, pero requieren estudios PK que establezcan si la exposición es consistente con la del medicamento de referencia internacional.[7] No existen estudios PK publicados de la formulación argentina de ETI en población pediátrica. El objetivo primario fue estimar la concentración máxima (Cmax), el tiempo para alcanzarla (Tmax) y el área bajo la curva versus tiempo (AUC) de la formulación argentina Trixacar (medicamento A, MA) en pacientes pediátricos con FQ, comparándolos indirectamente con valores publicados para Trikafta (medicamento B, MB). El objetivo secundario fue describir los perfiles PK de Ele-M23 y Tez-M1.[7,8]

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio observacional, prospectivo, de cohorte única sin control concurrente (de diciembre de 2024 a septiembre de 2025). Se compara con valores publicados, lo cual no constituye evaluación formal de bioequivalencia. El protocolo fue aprobado por el Comité Revisor y de Ética en Investigación del Hospital Garrahan (ID #1650), con los correspondientes consentimientos/asentimientos.

Se incluyeron pacientes de 12-18 años con FQ confirmada, clínicamente estables; se excluyeron aquellos con disfunción hepática o renal. Todos tenían al menos un alelo F508del. El alelo complejo L467F;F508del, asociado a baja respuesta a ETI, se evaluó por secuenciación de Sanger del exón 11 del *CFTR* cuando hubo ADN disponible.[12] La selección de pacientes se realizó mediante muestreo no probabilístico por conveniencia, basado en la percepción clínica de alta adherencia terapéutica por parte del médico especialista tratante, para que las mediciones reflejaran el estado estacionario.

Los pacientes recibieron MA según posología aprobada por el organismo regulatorio (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica [ANMAT], de Argentina): toma matutina de elexacaftor 200 mg, tezacaftor 100 mg e ivacaftor 150 mg, y nocturna de ivacaftor 150 mg, separadas por 12 h, con alimentos de alto contenido graso bajo supervisión del Área de Alimentación del Hospital. Cada paciente tuvo una única visita con extracciones de 1,5 ml en siete tiempos (predosis, 2, 4, 5, 6, 7 y 8 h posdosis): totalizando 70 muestras, equivalentes a 350 determinaciones de elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor, Ele-M23 y Tez-M1. La cuantificación se realizó por cromatografía líquida ultrarrápida con detección por arreglo de fotodiodos (UFLC-PDA), columna C18, fase móvil acetonitrilo:

agua (65:35), itraconazol como estándar interno; estándares de pureza >98 %, soluciones madre en metanol HPLC a -80 °C; validación de selectividad, linealidad, precisión, exactitud, efecto matriz y estabilidad.[6]

Cmax y Tmax se obtuvieron por medición directa. El AUC se estimó por análisis no compartimental: método trapezoidal lineal para 0-8 h, extrapolado al intervalo de dosificación (24 h para elexacaftor/tezacaftor, 12 h para ivacaftor) asumiendo eliminación de primer orden, consistente con modelos poblacionales pediátricos y basado en la constante de eliminación de la fase terminal, procedimiento validado en moduladores de CFTR con muestreo limitado.[7,8,13,14] AUC0-24 y AUC0-12 son estimaciones derivadas del perfil hasta 8 h. Los valores de MB provinieron de su ficha técnica.[15]

Las variables continuas se expresaron como media ± desviación estándar (DE), con coeficiente de variación (CV), y mediana con rango para Tmax; las categóricas, como frecuencias. Se calcularon diferencias porcentuales, intervalos de confianza del 95 % (IC95%) y se realizó un análisis de sensibilidad con MB ± DE (*Tabla 1*). Dado el diseño observacional y el tamaño muestral, no se realizaron pruebas de hipótesis formales.

RESULTADOS

Se incluyeron 10 pacientes: edad 15 (13-17) años, peso 52 (43-56) kg; 6 de sexo femenino. Dosis normalizadas: elexacaftor 3,5 mg/kg, tezacaftor 1,8 mg/kg, ivacaftor 5,5 mg/kg. F508del en homocigosis en 8/10, heterocigosis en 2 (uno con R553X; sin identificación de la segunda variante). La variante L467F se analizó en 7 de los 10 pacientes, y no se detectó en ninguno.

Los IC95% de las estimaciones de Cmax y AUC de MA fueron, respectivamente: para elexacaftor, 7,5-13,7 µg/ml y 134-230 µg/h/ml; para tezacaftor, 3,8-7,2 µg/ml y 54-102 µg/h/ml; y para ivacaftor, 0,9-2,1 µg/ml y 11-17 µg/h/ml. Los parámetros PK de MA y su comparación descriptiva con los valores publicados de MB se presentan en la *Tabla 1*.

Los perfiles promedio de los fármacos madre mostraron variabilidad interindividual (CV 28,6-53,3 %) (*Figura 1*), que también se observa en las curvas individuales (*Figura 2*). Se detectaron concentraciones cuantificables de Ele-M23 y Tez-M1 en todos los pacientes (*Figura 3*).

DISCUSIÓN

Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio que describe la PK de una formulación

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos del medicamento A y comparación indirecta con valores publicados para el medicamento B

Parámetro	MA (media ± DE; CV%)	MB (media ± DE)	Diferencia aritmética MA vs. MB (%)
Elexacaftor			
Cmax (µg/ml)	10,6 ± 4,3; CV 40,6 %	8,7 ± 2,1	+21,8
AUC0-24 (µg/h/ml)	182 ± 67; CV 36,8 %	162 ± 48	+12,3
Tmax (h)	6 (2-8)	6 (4-12)	-
Tezacaftor			
Cmax (µg/ml)	5,5 ± 2,4; CV 43,6 %	6,8 ± 1,5	-19,1
AUC0-24 (µg/h/ml)	78 ± 33; CV 42,3 %	95 ± 24	-17,9
Tmax (h)	4 (2-7)	3 (2-4)	-
Ivacaftor			
Cmax (µg/ml)	1,5 ± 0,8; CV 53,3 %	1,2 ± 0,3	+25,0
AUC0-12 (µg/h/ml)	14 ± 4; CV 28,6 %	12 ± 4	+16,7
Tmax (h)	5 (2-7)	4	-

MA: medicamento A, formulación de producción argentina Trixacar; MB: medicamento B, producto de referencia internacional Trikafta. Los valores de MB provienen de la ficha técnica del producto de referencia.[15]

Los valores de MA se expresan como media ± desviación estándar con coeficiente de variación (CV), excepto Tmax, expresado como mediana (rango). La columna "Diferencia aritmética" representa la diferencia porcentual entre los valores medios observados y los valores publicados, sin análisis estadístico formal.

Análisis de sensibilidad: al recalcular las diferencias con MB ± su desviación estándar, los rangos fueron: elexacaftor Cmax −1,9 % a +60,6 % y AUC0-24 −13,3 % a +59,6 %; tezacaftor Cmax −33,7 % a +3,8 % y AUC0-24 −34,5 % a +9,9 %; ivacaftor Cmax 0 % a +66,7 % y AUC0-12 −12,5 % a +75,0 %.

Figura 1. Curvas de concentración plasmática-tiempo de los tres fármacos inalterados: elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor (media ± desviación estándar)

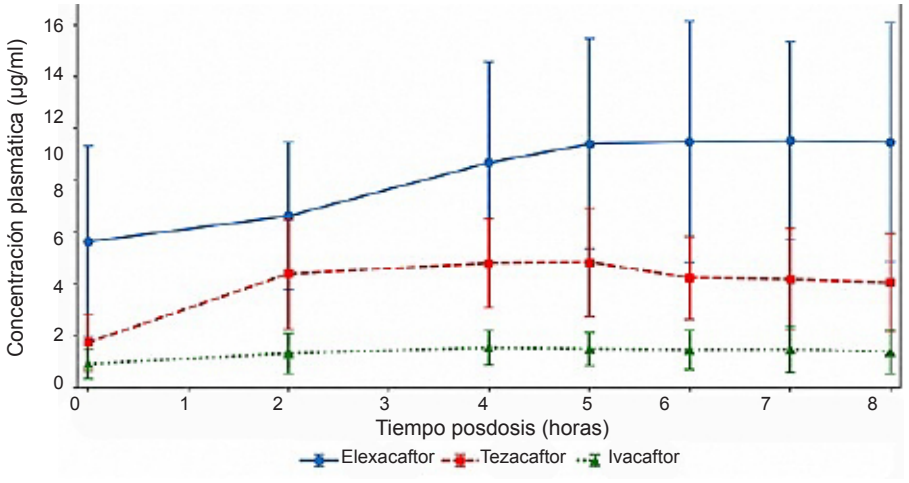


Figura 2. Curvas individuales de concentración plasmática-tiempo (0-8 h) de los fármacos madre (A) elexacaftor; (B) tezacaftor; (C) ivacaftor

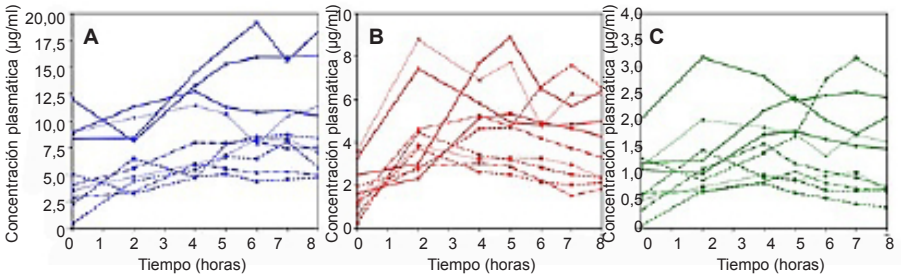
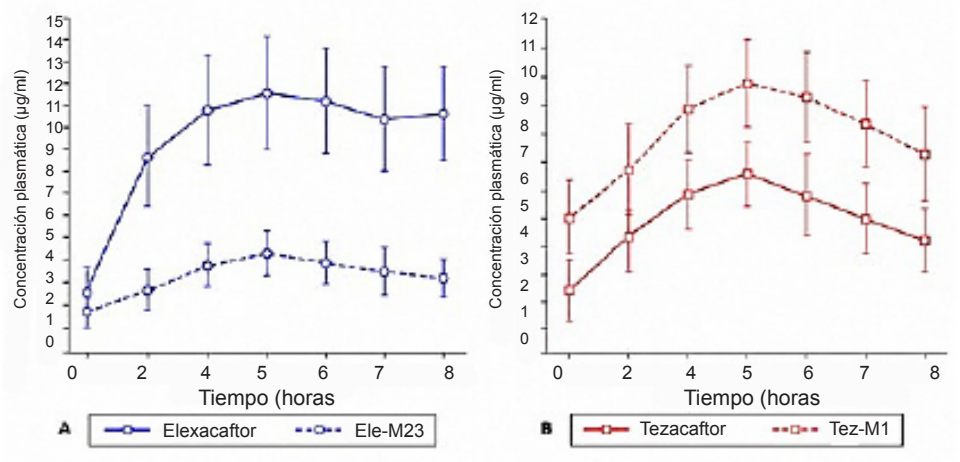


Figura 3. Curvas de concentración plasmática-tiempo (0-8 h) de los fármacos madre y sus metabolitos (A) elexacaftor y Ele-M23; (B) tezacaftor y Tez-M1



de producción argentina no innovadora de ETI en pacientes pediátricos. MA alcanzó exposiciones consistentes con las publicadas para MB, especialmente para elexacaftor y tezacaftor.[7,8,15] Estos hallazgos no permiten demostrar bioequivalencia formal y sugieren la necesidad de estudios confirmatorios.

La variabilidad interindividual (CV 28,6-53,3 %) se sitúa dentro de los márgenes reportados, quizá atribuible a polimorfismos en CYP3A4/CYP3A5, alteraciones de la absorción intestinal por la enfermedad y contenido graso de la dieta.[7-9,11] La variante L467F no fue detectada en los siete pacientes evaluados. Dado que se trata de una variante del gen *CFTR* y no de una vía involucrada en el metabolismo de ETI, su ausencia no permite explicar la variabilidad farmacocinética observada.[12]

Para ivacaftor, las diferencias fueron mayores (Cmax +25 %, AUC +16,7 %), aunque sin alteraciones bioquímicas ni clínicas de intolerancia, requieren confirmación con mayor número y seguimiento.[3-5,15] La similitud en Tmax sugiere un patrón de absorción consistente con MB, aunque no establece equivalencia de absorción.

La cuantificación de Ele-M23 y Tez-M1 confirma la exposición sistémica a metabolitos activos; su contribución al efecto global requiere estudios específicos.[15] El diseño no permite evaluar la correlación C0-AUC; la utilidad del valle como monitoreo simplificado es una hipótesis potencialmente útil, pero que requiere evaluación. La cuantificación de fármacos y metabolitos podría contribuir al monitoreo de la adherencia en población de riesgo; estudios previos refuerzan el valor del monitoreo PK individualizado.[7,8,10] Estos resultados aportan información útil para el desarrollo de modelos poblacionales y de dosificación personalizada.[7,8]

Entre las limitaciones, se encuentran: el tamaño muestral (n = 10, acorde a estudios exploratorios en enfermedades de baja prevalencia); la selección por conveniencia según percepción de adherencia sin cuantificación objetiva; el muestreo hasta 8 h (AUC0-24 y AUC0-12 son estimaciones, aunque el procedimiento esté validado) y la comparación con parámetros publicados sin evaluación contemporánea.[7,8,13,14] Futuros estudios con mayor tamaño muestral, muestreo prolongado, mediciones objetivas de adherencia y diseños comparativos son necesarios para confirmar estos hallazgos.

CONCLUSIÓN

Este estudio farmacocinético en pacientes pediátricos con FQ mostró que la formulación de producción argentina presenta parámetros de exposición para elexacaftor y tezacaftor que se aproximan a los valores previamente publicados para el referente internacional, y valores de ivacaftor próximos a dichos rangos, aunque con diferencias mayores. Por el diseño del estudio, estos resultados no establecen bioequivalencia formal ni sustituyen estudios confirmatorios de mayor escala, aunque aportan evidencia farmacocinética relevante sobre una formulación argentina potencialmente más accesible para sistemas de salud pública y para la población pediátrica con FQ. ■

Agradecimientos

A la licenciada en Nutrición Daniela V. Gagiulo, especialista en nutrición pediátrica y asistente del Sector de Producción y Servicio de Alimentos del Hospital de Pediatría Garrahan, por su inestimable colaboración en la gestión de la alimentación de los pacientes y sus acompañantes durante la jornada de permanencia en el hospital para la realización de las extracciones del protocolo.

REFERENCIAS

1. 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(1):S17-35. doi:10.5546/aap.2021.S17.
2. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet*. 2015;16(1):45-56. doi:10.1038/nrg3849.
3. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809-19. doi:10.1056/NEJMoa1908639.
4. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2013-23. doi:10.1056/NEJMoa1709846.
5. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015;373(3):220-31. doi:10.1056/NEJMoa1409547.
6. Sassone AH, Saulo AS, Sakson M, Dominas AG, Castaños C, Cáceres Guido P. Validation of a method for quantifying elexacaftor, elexacaftor-M23, tezacaftor, tezacaftor-M1, and ivacaftor by HPLC-PDA. *Drug Metab Bioanal*. 2026. Online ahead of print. doi:10.2174/0118723128429458251126072109.

7. Vonk SEM, Terheggen-Lagro SWJ, Haarman EG, Hashimoto S, Maitland-van der Zee AH, Mathôt RAA, et al. Real-world pharmacokinetics of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in children with cystic fibrosis: a prospective observational study. *J Cyst Fibros*. 2025;24(3):526-33. doi:10.1016/j.jcf.2025.03.008.
8. Truong NH, Benaboud S, Bouazza N, Barboura M, Bardin E, Miralles M, et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor population pharmacokinetics in pediatric patients with cystic fibrosis. *Clin Transl Sci*. 2025;18(5):e70245. doi:10.1111/cts.70245.
9. Ince I, Knibbe CA, Danhof M, de Wildt SN. Developmental changes in the expression and function of cytochrome P450 3A isoforms: evidence from in vitro and in vivo investigations. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(5):333-45. doi:10.1007/s40262-013-0041-1.
10. Magnas P, Bouazza N, Foissac F, Froelicher Bournaud L, Lui G, Carlier N, et al. Population pharmacokinetics of elexacaftor, tezacaftor and ivacaftor in a real-world cohort of adults with cystic fibrosis. *Clin Pharmacokinet.* 2025;64(6):959-71. doi:10.1007/s40262-025-01516-1.
11. Rose NR, Bailey J, Anderson JD, Chalamalla AR, Ryan KJ, Acosta EP, et al. Pilot and feasibility study of dietary composition with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor concentrations in people with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy.* 2024;44(12):920-6. doi:10.1002/phar.4630.
12. Sondo E, Cresta F, Pastorino C, Tomati V, Capurro V, Pesce E, et al. The L467F-F508del complex allele hampers pharmacological rescue of mutant CFTR by elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis patients: the value of the ex vivo nasal epithelial model to address non-responders to CFTR-modulating drugs. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3175. doi:10.3390/ijms23063175.
13. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence [Internet]. London: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2010 Jan 20. Report No.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr. [Consulta: 1 de julio de 2026]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
14. U.S. Food and Drug Administration. Bioequivalence studies with pharmacokinetic endpoints for drugs submitted under an abbreviated new drug application: guidance for industry [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2026 May. [Consulta: 1 de julio de 2026]. Disponible en: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bioequivalence-studies-pharmacokinetic-endpoints-drugs-submitted-under-abbreviated-new-drug
15. Vertex Pharmaceuticals Inc. Trikafta (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) [ficha técnica]. Boston (MA): Vertex Pharmaceuticals; 2026. [Consulta: 6 de mayo de 2026]. Disponible en: https://www.micromedexsolutions.com