



Colecistitis aguda como efecto adverso del tratamiento con elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en un paciente afecto de fibrosis quística

Acute cholecystitis as an adverse effect of treatment with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in a patient with cystic fibrosis

Sra. Editora,

El tratamiento con moduladores de la proteína *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) ha mejorado sustancialmente el pronóstico de los enfermos con fibrosis quística (FQ)¹. Uno de estos novedosos fármacos es la «triple terapia», formado por las moléculas elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI), que está indicado en pacientes con la presencia, en al menos uno de sus alelos, de la mutación *F508del*, aunque se han publicado resultados positivos en estudios *in vitro* y en pacientes con otras mutaciones de clase II (alteraciones en el procesado de la proteína CFTR)²⁻⁴. Uno de sus posibles efectos adversos, aunque excepcional, es la colecistitis, reportada en series de pocos casos en adultos^{5,6}. Se presenta el caso de un niño afecto de FQ que inicia tratamiento con ETI y a los pocos días manifiesta dolor en hipocondrio derecho compatible con colecistitis aguda.

Paciente varón de 9 años de edad afecto de FQ con las mutaciones *N1303K/R334W*, sin insuficiencia pancreática, que presenta tos crónica de 2 años de evolución y exacerbaciones respiratorias leves/moderadas por *Staphylococcus aureus* en frotis faríngeos. Recibe tratamiento con suero salino hipertónico nebulizado al 3%, azitromicina oral 3 días por semana y fisioterapia respiratoria. Su espirometría forzada es normal, con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) de 1,92 litros (Zscore -0,7 respecto al valor de referencia). En la tomografía computarizada pulmonar se visualizan bronquiectasias cilíndricas generalizadas, tapones mucosos, afectación de bronquios de pequeño calibre con patrón en mosaico y una puntuación de Bhalla de

15 (normal: 25). A nivel digestivo presenta suficiencia pancreática con buena ganancia ponderoestatural (percentil 52 de peso y 83 de talla), pero muestra afectación hepatobiliar por «barro» biliar vesicular en la ecografía abdominal, por lo que recibe tratamiento con ácido ursodesoxicólico. Ante el deterioro respiratorio clínico y radiológico mostrado en los últimos 3 años, se decide inicio de ETI en base a artículos recientes que reportan buena respuesta *in vitro* y en pacientes con la mutación *N1303K*, como la de nuestro paciente. Se administra la dosis de adultos para >30kg de peso (2 comprimidos de 75 mg ivacaftor/50 mg tezacaftor/100 mg elexacaftor por la mañana y 1 comprimido de 150 mg de ivacaftor por la noche). A los 6 días del inicio del tratamiento refiere dolor abdominal de tipo cólico en hipocondrio derecho y epigastrio. No presenta fiebre, coluria, acolia, vómitos o diarreas. A la exploración física está normocoloreado, con dolor a la palpación de hipocondrio derecho con signo de Murphy positivo. La ecografía abdominal informa de vesícula biliar con imágenes puntiformes hiperecogénicas, sugestivas de barro biliar; cambios inflamatorios-edematosos de la pared vesicular con engrosamiento difuso parietal y marcado aumento de la vascularización doppler, y cambios inflamatorios de la grasa adyacente (fig. 1), siendo el resto de órganos normales, incluido el páncreas. La analítica sanguínea muestra proteína C reactiva, procalcitonina, leucocitos, lipasa pancreática, transaminasas y bilirrubina normales. Ante los hallazgos de colecistitis aguda se suspende el tratamiento con ETI y se administra analgesia con resolución de los síntomas en 48 horas. A los 2 meses se realiza nueva ecografía abdominal con resolución del proceso inflamatorio, reiniciándose lentamente el tratamiento a dosis crecientes. Finalmente, se consigue mantener la dosis completa para su peso sin aparición de efectos adversos. Los cambios observados a 8 semanas de tratamiento se muestran en la tabla 1, destacando un descenso de cloro en sudor de 24 mEq/l.

La colecistitis aguda es un efecto adverso excepcional del tratamiento con ETI, publicado solo en una serie de pocos casos^{5,6}, y se produce por la mejoría con el tratamiento del flujo biliar, movilización de los cálculos o barro biliar y posterior obstrucción del conducto cístico. Según nuestro conocimiento, este caso es el único publicado en un paciente pediátrico, y que se resolvió únicamente con la retirada

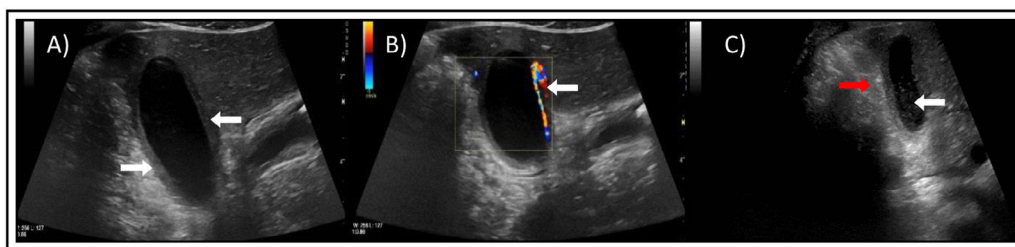


Figura 1 Ecografía abdominal. A) Cambios inflamatorios-edematosos de la pared vesicular con engrosamiento difuso parietal (flechas blancas). B) Marcado aumento de la vascularización doppler (flecha blanca). C) Imágenes puntiformes en el interior vesicular correspondiente a «barro espeso» (flecha blanca) y edema de grasa perivesicular (flecha roja).

Tabla 1 Cambios observados a las 8 semanas de tratamiento

	Pre-ETI	8 semanas de ETI	Cambio observado
Peso, kg (Zs ^a)	36,6 (0,04)	38,40 (0,18)	+1,80 (+0,14)
Talla, cm (Zs ^a)	145,6 (0,97)	147,40 (1,12)	+1,80 (+0,15)
IMC, kg/m ² (Zs ^a)	17,26 (-0,37)	17,67 (-0,27)	+0,41 (+0,10)
Síntomas	Tos crónica	Asintomático	Desaparición de la tos
CFQ-R 6-11 años (puntos dominio respiratorio)	10	16	+6
FEV1 (% ^b)	109	106	-3
FEV1 (Zs ^b)	0,91	0,50	-0,41
CL ⁻ sudor (mEq/l)	86	62	-24
Cultivos faríngeos	<i>Staphylococcus aureus</i> crónico	Negativo	Negatividad

CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*; CL⁻: cloro; cm: centímetros; ETI: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; kg: kilogramos; l: litros; m²: metro cuadrado; mEq: miliequivalentes; Zs: zscore; %: porcentaje.

^a Antropometría según Carrascosa 2010.

^b Según *Global Lung Function Initiative 2012* (GLI-2012).

de ETI. En la mayoría de los casos publicados en adultos fue necesaria la colecistectomía, y ninguno de los pacientes presentó complicaciones graves. A pesar de este efecto adverso, en todos los pacientes se reinició la triple terapia de forma gradual, sin describirse de nuevo complicaciones similares^{5,6}.

Aunque el dolor abdominal inespecífico es uno de los efectos adversos más frecuentes tras el inicio de ETI u otros moduladores, es importante descartar, ante su aparición, entidades como la pancreatitis aguda o, como en nuestro caso, el cólico biliar o la colecistitis aguda, por lo que creemos obligada la realización de ecografía abdominal y analítica sanguínea con transaminasas, bilirrubina y enzimas pancreáticas en todos los casos.

Bibliografía

1. Bacalhau M, Camargo M, Magalhães-Ghiotto GAV, Drumond S, Castelletti CHM, Lopes-Pacheco M. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: A life-changing triple combination of CFTR modulator drugs for cystic fibrosis. *Pharmaceuticals* (Basel). 2023;16:410.
2. Laselva O, Bartlett C, Gunawardena TNA, Ouyang H, Eckford PDW, Moraes TJ, et al. Rescue of multiple classII CFTR mutations by elexacaftor +tezacaftor +ivacaftor mediated in part by the dual activities of elexacaftor as both corrector and potentiator. *Eur Respir J*. 2021;57:2002774, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003>.
3. Sadras I, Kerem E, Livnat G, Sarouk I, Breuer O, Reiter J, et al. Clinical and functional efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis carrying the N1303K mutation. *J Cyst Fibros*. 2023;22:1062-9.
4. Dreano E, Burgel PR, Hatton A, Bouazza N, Chevalier B, Macey J, et al. Theratyping cystic fibrosis patients to guide elexacaf-

tor/tezacaftor/ivacaftor out-of-label prescription. *Eur Respir J*. 2023;62:2300110.

5. Safirstein J, Grant JJ, Clausen E, Savant D, Dezube R, Hong G. Biliary disease and cholecystectomy after initiation of elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2021;20:506-10.
6. Solís M, Madrid C, Girón RM. Acute cholecystitis in cystic fibrosis patients after initiation of treatment with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *Med Clin (Barc)*. 2023;160:e5-6.

Carlos Martín de Vicente^{a,*}, Silvia Jade Cáceres Barrera^b, Celia Fuentes Sánchez^b, Cristina Gutiérrez Alonso^c y Ruth García Romero^d

^a *Unidad de Neumología Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España*

^b *Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España*

^c *Servicio de Radiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España*

^d *Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: clmartin@salud.aragon.es (C. Martín de Vicente).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2024.09.003>
1695-4033/ © 2024 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).