

Triterapia con moduladores de la proteína de conductancia de membrana en fibrosis quística

Tritherapy with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein modulators in cystic fibrosis

Oscar Fielbaum Colodro^a, Alberto Vidal Grell^a, Alejandra Méndez Yarur^b, Camila Sobarzo Clerc^c

^aUnidad de Respiratorio, Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes. Santiago, Chile

^bKinesióloga. Laboratorio Función Pulmonar, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^cEnfermera. Departamento de Pediatría, Clínica las Condes. Santiago, Chile.

Recibido: 9 de mayo de 2022; Aceptado: 21 de noviembre de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La triterapia moduladores de la Proteína de Conductancia de Transmembrana (Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor) recientemente aprobada en Estados Unidos y Europa ha demostrado mejorar la función pulmonar y la calidad de vida en pacientes con Fibrosis Quística desde los 6 años.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio de seguimiento clínico a un año demuestra la mejora en la calidad de vida, estado nutricional y función pulmonar de la que creemos es la primera paciente pediátrica chilena portadora de Fibrosis Quística en tener acceso a la triterapia con Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor.

Resumen

Estudios recientes han mostrado que la terapia con moduladores de la Proteína de Conductancia de Transmembrana (CFTR) en pacientes con Fibrosis Quística (FQ) con Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor (ETI), disminuye las exacerbaciones, mejora la función pulmonar y la calidad de vida. **Objetivo:** reportar la respuesta clínica en la primera paciente de nuestro medio tratada con ETI. **Caso Clínico:** Paciente de sexo femenino de 14 años portadora de Fibrosis quística de fenotipo severo, heterocigota para la mutación Phe508del, (Phe508del/1078delT), con compromiso pulmonar moderado e insuficiencia pancreática (IP). La paciente inició terapia ETI luego de que enfermedad entró en fase de deterioro clínico y de la función pulmonar. Desde la segunda visita (45 días) y hasta el final del seguimiento (365 días) la paciente experimentó una importante mejoría en los dominios de calidad de vida medida por el cuestionario CFQ-R 14+. En el estudio de función pulmonar, a los 45 y 365 días, la CVF subió 21% y 22%, el VEF1 20% y 27%, y el FEF 25-75 en 23% y 37%, respectivamente. Los parámetros de evaluación nutricional en el primer semestre de seguimiento mostraron un aumento de pIMC de 1,6 a 5,6 k. No se observaron efectos adversos. **Conclusión:** el tratamiento con ETI en la paciente portadora de FQ reportada en este caso clínico, mostró una notable mejoría en calidad de vida, función pulmonar y estado nutricional.

Palabras clave:
Fibrosis Quística;
Moduladores;
Proteína de
Conductancia de
Transmembrana;
Triterapia

Abstract

Recent studies have shown that therapy with Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators in Cystic Fibrosis (CF) patients with Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor (ETI) decreases exacerbations and improves lung function and quality of life. **Objective:** to report the clinical response in the first patient in our setting treated with ETI. **Clinical Case:** 14-year-old female patient with severe cystic fibrosis phenotype, heterozygous for the Phe508del mutation (Phe508del/1078delT), with moderate pulmonary involvement and pancreatic insufficiency (PI). The patient started ETI therapy after the disease entered a phase of clinical and pulmonary function deterioration. From the second visit (45 days) until the end of the follow-up (365 days), the patient experienced a significant improvement in the quality-of-life domains measured by the CFQ-R 14+ questionnaire. In the pulmonary function study at 45 and 365 days, FVC increased by 21% and 22%, FEV1 by 20% and 27%, and FEF 25-75 by 23% and 37%, respectively. Nutritional assessment parameters in the first six months of follow-up showed an increase in wBMI from 1.6 to 5.6 kg. No adverse effects were observed. **Conclusion:** treatment with ETI in our CF patient showed a remarkable improvement in quality of life, pulmonary function, and nutritional status.

Keywords:

Cystic Fibrosis;
Modulators;
Transmembrane
Conductance Protein;
Triple Therapy

Introducción

La Fibrosis quística (FQ) es el trastorno hereditario de pronóstico reservado más común en la raza blanca y afecta a más de 100.000 personas en todo el mundo. Es una enfermedad autosómica recesiva con compromiso multisistémico, causada por mutaciones del gen regulador de la proteína de conductancia de transmembrana, conocida como CFTR¹. Se han informado más de 2.000 mutaciones diferentes de la CFTR, siendo la Phe508del la más común en todo el mundo. Las mutaciones de la CFTR han sido clasificadas en clases de I a VII, de acuerdo con el mecanismo celular implicado en la falla de su producción². En Chile se han realizado estimaciones tomando en consideración la mezcla racial de la población, y estudios de las variantes (mutaciones del CFTR) y de tamizaje neonatal, que dan una incidencia de 1/8.000 recién nacidos vivos, que predicen alrededor de 30 casos nuevos al año³. Se ha reportado que la mutación Phe508del es la más frecuente en nuestro medio con un 30,3% de los alelos estudiados, seguida en mucho menor proporción de la R334W con un 3,3% y la G542X con un 2,4%⁴.

El tratamiento habitual de la FQ considera antibióticos, mucolíticos, enzimas pancreáticas, suplementación nutricional, terapias kinésicas y manejo integral en centros multidisciplinarios, lo que ha permitido prolongar la sobrevida y calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, la mayoría de estas terapias están dirigidas a las consecuencias de la enfermedad, y no al defecto primario. Con el avance de la medicina de precisión, en los últimos años se han desarrollado terapias para mejorar los defectos específicos de la CFTR, las cuales se han denominado “moduladores de la CFTR”. Los moduladores se dividen en *correctores*, que mejoran el tráfico de la CFTR defectuosa a

la superficie celular, *potenciadores*, que aumentan la probabilidad de apertura del canal de Cloro ligado a la CFTR previamente cerrada, *amplificadores*, que aumentan la síntesis de la CFTR y *estabilizadores*, que mantienen la CFTR en posición correcta en la superficie celular^{5,6}.

En el año 2019 se publicaron dos estudios en forma simultánea de terapia combinada con tres moduladores de la CFTR, que probablemente cambie el curso de la enfermedad en el futuro. Estos estudios fueron realizados en pacientes portadores de FQ mayores de 12 años, homocigotos⁷ y heterocigotos⁸ para la variante Phe508del, a quienes se les administró la combinación de Elexacaftor (corrector), Tezacaftor (corrector) e Ivacaftor (potenciador), logrando demostrar disminución de las exacerbaciones, efectos beneficiosos en la función pulmonar y calidad de vida. Con esta evidencia, la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, autorizó la combinación de Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor (ETI), designándolo como fármaco prioritario en enfermedad poco común y estimando que casi el 90% de la población portadora de FQ podría beneficiarse con esta terapia⁹. La combinación ETI recibió el nombre comercial de Trikafta® en Estados Unidos y Kaftrio® en Europa. Su mecanismo de acción de detalla en la figura 1^{10,11}. Recientemente, la FDA y la European Medicines Agency (EMA) han extendido la edad de aprobación a niños con FQ entre 6 a 11 años, tomando en consideración un estudio de fase 3, realizado por un periodo de 24 semanas, que evaluó la seguridad y eficacia del esquema ETI para niños de este rango de edad con al menos una mutación Phe508del. El estudio mostró que el fármaco fue generalmente eficaz, bien tolerado y con buen perfil de seguridad¹². El objetivo del presente reporte es dar a conocer los resultados del seguimiento de los prime-

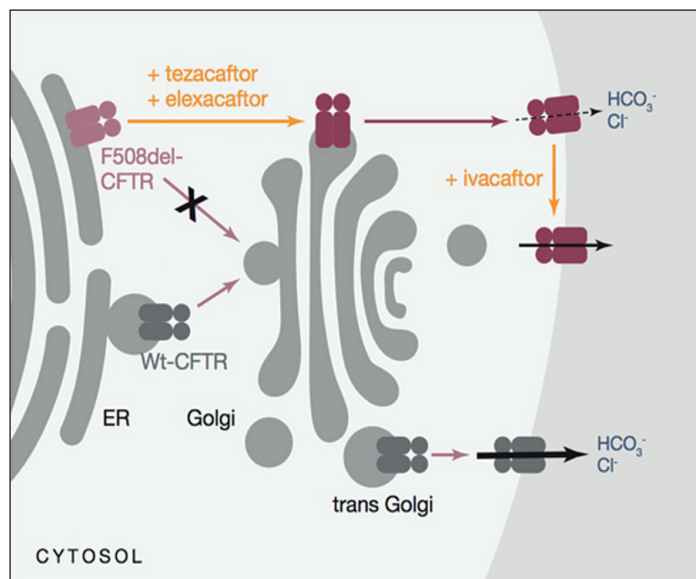


Figura 1. Tezacaftor + Elexacaftor + Ivacaftor (Trikafta®). La combinación de los correctores Tezacaftor + Elexacaftor actúa de manera complementaria modificando defectos de ensamblaje, procesamiento y tráfico de la CFTR. El potenciador Ivacaftor, impulsa apertura del canal de la CFTR. La figura es de acceso libre distribuida bajo los términos de la Licencia de atribución de Creative Commons CC-BY 4.0., que permite su uso, distribución y reproducción en cualquier medio, sin restricciones (Ref.^{10,11}).

ros 12 meses, de la que creemos es la primera paciente pediátrica chilena en tener acceso a esta innovadora terapia.

Caso Clínico

Paciente de sexo femenino de 14 años portadora de FQ de fenotipo severo, heterocigota para la mutación PheF508del, (Phe508del/1078delT, variantes clases IIyI respectivamente), con compromiso pulmonar e insuficiencia pancreática. Fue diagnosticada a los 3 meses de vida, por la asociación de síntomas respiratorios, diarrea persistente y mal incremento ponderal, mediante el test de electrolitos en sudor, con un Cloro de 88 meq/l (valor normal < 30 meq/l). La falla pancreática la llevó a la malnutrición crónica muy precozmente, por lo que a los 7 meses de vida se le instaló una gastrostomía que ha mantenido hasta la actualidad.

Presentó innumerables infecciones endobronquiales con requerimiento de tratamiento antibiótico oral y endovenoso, siendo hospitalizada en 15 ocasiones por períodos de 2 semanas hasta los 85 días. La mayor parte de estas infecciones fueron por *Staphylococcus aureus* multisensible, que se hizo crónico, y *Pseudomonas aeruginosa* intermitente, que fue encontrada en dos ocasiones.

A los 12 años el test de tolerancia a la glucosa confirmó el diagnóstico de Diabetes Mellitus relacionada a FQ, como complicación de su daño pancreático.

Su tratamiento respiratorio de base consistió en kinesiterapia respiratoria tres veces al día, precedida de nebulizaciones de α -dornasa una vez al día y solución hipertónica de NaCl al 7% dos veces al día. El tratamiento nutricional y digestivo incluyó enzimas pancreáticas (Zenpep®) antes de cada alimentación, vitaminas A, D, E, K, lanzoprazol, alimentación hiper-calórica por boca y gastrostomía. La densidad ósea radiológica medida por densitometría se encontró dentro del rango normal bajo y la diabetes se mantuvo en tratamiento con insulina ultrarápida.

El daño pulmonar fue moderado a severo, manifestado en la función pulmonar con VEF1 en 66% del predicho, y tomografía axial de tórax que mostró bronquiectasias difusas, cilíndricas y saculares en todos los segmentos pulmonares, fibrosis e impactaciones mucosas difusas. El deterioro pulmonar se intensificó, la paciente presentó broncorrea persistente y caída progresiva del VEF1. Por ello se realizó lavado broncoalveolar (LBA) a nivel del del LSD, cuyo cultivo sólo mostró *Staphylococcus aureus* multisensible, se descartó infección endobronquial por otros agentes bacterianos, como también bacilos no tuberculosos y hongos. Pese al manejo con antibióticos, apoyo kinésico, nutrición adecuada, buen control de la diabetes, α -dornasa y suero hipertónico, la función pulmonar no mejoró.

Los padres de la paciente optaron por iniciar tratamiento con moduladores de la CFTR. Asesorados por nuestro equipo multidisciplinario, los padres adquirieron desde Estados Unidos la terapia triasociada con la combinación ETI (Trikafta®), la cual inició sin discontinuar su tratamiento de base. El fármaco fue administrado en dos tomas diarias, una toma matinal de 2 comprimidos de dosis fija de Elexacaftor 100 miligramos, Tezacaftor 50 miligramos e Ivacaftor 75 miligramos y otra toma vespertina doce horas después de 1 comprimido de Ivacaftor de 150 miligramos. Los comprimidos se administraron con dieta rica en grasas y enzimas pancreáticas para maximizar su eficacia.

Se decidió controlar la respuesta a la triterapia ETI midiendo la calidad de vida, la función pulmonar y el estado nutricional. Esto fue realizado en cinco evaluaciones clínicas: el día de inicio de la terapia, el cual denominamos día 0 o basal, luego a los 45, 90, 180 y 365 días del inicio de la terapia. Las evaluaciones fueron realizadas con el consentimiento informado por parte de los padres y el asentimiento por parte de la paciente.

Para medir la calidad de vida se aplicó la versión en papel autoadministrada y validada en español del Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R 14+) en su

versión para adolescentes mayores de 14 años y adultos¹³. La encuesta fue completada por la paciente en las cinco evaluaciones sin problemas y con un tiempo aproximado de 15 minutos por vez. La tabla 1 muestra la evolución de los puntajes de los diferentes dominios de la calidad de vida en el seguimiento.

La función pulmonar fue medida por espirometría, para lo cual se utilizó un Espirómetro Vyaire Vyntus v-176430 según las recomendaciones de las normas internacionales^{14,15}. En la espirometría, se midió capacidad vital forzada en litros y porcentaje del predicho (CVF L, CVF %), el volumen espiratorio forzado del primer segundo en litros y porcentaje del predicho (VEF1 L, VEF1%) y el flujo entre el 25% y el 75% de la CVF también en litros y porcentaje del predicho (FEF25-75 L, FEF 25%-75%), para la cual se utilizaron los valores predictivos multiétnicos de Quanjer¹⁶. La paciente pudo realizar espirometría basal sin dificultades

en las cinco evaluaciones. Los tres parámetros de función pulmonar analizados experimentaron mejorías porcentuales respecto a los valores predichos desde la segunda visita. La evolución de la CVF% fue de 74% (basal), 95% (45 días), 95% (90 días), 94% (180 días) y 96% (365 días). En el VEF₁% fue de 69% (basal), 89% (45 días), 96% (90 días), 95% (180 días) y 96% (365 días). La evolución del FEF 25%-75% fue de 53% (basal), 76% (45 días), 90% (90 días), 80 (180 días) y 90% (365 días). Los valores de estos tres parámetros medidos en litros siguieron una tendencia similar y se muestran en la tabla 2.

La paciente fue pesada y medida en una balanza digital con tallímetro, marca SECA modelo 769. El estado nutricional se calculó midiendo el percentil de IMC (pIMC) en cada evaluación, según las curvas OMS¹⁷. Desde la evaluación inicial hasta completar los 12 meses de seguimiento la paciente ganó 1,8k e incrementó

Tabla 1. Evolución de las dimensiones del cuestionario de calidad de vida CFQ-R 14+ en 12 meses de triterapia ETI

Dimensión	Basal ETI día 0	ETI 45 días	ETI 90 días	ETI 180 días	ETI 365 días
Capacidad física	4,5%	66,7%	91,7%	100%	100%
Vitalidad	25%	83,3%	91,7%	100%	100%
Estado emocional	60%	80%	80%	93,3%	100%
Problemas con alimentación	66,7%	55,6%	100%	55,6%	88,9%
Carga del tratamiento	44,4%	55,6%	66,7%	77,8%	77,8%
Percepción de salud	33,3% %	55,6%	100%	88,9%	88,9%
Aislamiento social	0%	0%	0%	55,6%	66,7%
Imagen corporal	66,7%	88,9%	88,9%	88,9%	100%
Limitaciones de actividades	41,7%	66,7%	75%	91,7%	100%
Problemas con el peso	66,7%	66,7%	100%	66,7%	66,7%
Síntomas Respiratorios	83,3%	72,2%	88,9%	100%	100%
Síntomas digestivos	77,8%	88,9%	77,8%	77,8%	88,9%

ETI: Triterapia Elexacaftor +Tezacaftor + Ivacaftor. El CFQ-R 14+ cuenta con 50 preguntas, estructuradas en 12 dominios. El cuestionario tiene 4 alternativas de respuesta para cada pregunta, las cuales están integradas en el dominio correspondiente, obteniendo un puntaje porcentual por cada dominio que fluctúa entre 0 (menor puntuación) a 100 (mayor puntuación).

Tabla 2. Evolución de la función pulmonar en 12 meses de triterapia ETI

	Basal	LIN	ETI 45 días	LIN	ETI 90 días	LIN	ETI 180 días	LIN	ETI 365 días	LIN
CVF L	2,18	2,38	2,77	2,35	2,82	2,39	2,81	2,41	2,89	2,41
VEF ₁ L	1,83	2,14	2,33	2,11	2,57	2,16	2,55	2,17	2,62	2,17
FEF ₂₅₋₇₅ L	1,78	2,24	2,56	2,23	3,06	2,26	2,74	2,28	3,11	2,28

ETI: Triterapia Elexacaftor +Tezacaftor + Ivacaftor, CVF L: Capacidad vital forzada en litros, VEF₁: Volumen espiratorio forzado del primer segundo en litros, FEF 25-75: Flujo espiratorio del 25% al 75% de la capacidad vital forzada en litros, LIN: límite inferior de normalidad según valores de referencia multiétnicos para el género, edad y talla (Ref.16).

Tabla 3. Evolución del estado nutricional en 12 meses de triterapia ETI

	Basal	ETI 45 días	ETI 90 días	ETI 180 días	ETI 365 días
Peso en Kg	43,2	45,6	45,1	44,8	45
pIMC	41,3	59,4	50,9	46,9	44,1

ETI = Triterapia Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor, pIMC = percentil de índice de masa corporal.

en 2,8 el pIMC. La tabla 3 muestra la evolución de estos parámetros en el período de seguimiento.

En el período de seguimiento la paciente no presentó exacerbaciones, tampoco hospitalizaciones o consultas médicas no programadas, manteniéndose durante los 12 meses con su terapia habitual más la triterapia ETI. La adherencia al tratamiento fue adecuada y no se detectaron efectos adversos de relacionados con la triterapia. Para esto se controló en forma periódica la función hepática que se mantuvo normal y se realizaron ecografías abdominales que descartaron compromiso hepático. En el seguimiento tampoco se encontraron manifestaciones dermatológicas ni síntomas sugerentes de alteraciones visuales, lo que además fue corroborado con una evaluación oftalmológica antes de comenzar la triterapia y una vez finalizado el seguimiento.

Discusión

En el seguimiento de la paciente se encontraron cambios favorables en la calidad de vida, función pulmonar y estado nutricional. En la segunda evaluación, realizada a los 45 días de terapia ETI, ya se notaron cambios importantes en los dominios de capacidad física, vitalidad, estado emocional, percepción de salud, limitación de actividades e imagen corporal, que se mantuvieron durante los 12 meses. La mejoría en los dominios de percepción de carga del tratamiento y síntomas respiratorios fue más paulatina, pero sostenida hasta el final del seguimiento. Estos hallazgos siguen la línea de lo reportado en el estudio de pacientes heterocigotos para la mutación $\Delta F508$, que recibieron la combinación ETI y que registraron 20 puntos porcentuales más de calidad de vida medida con CFQ-R, que aquellos que recibieron placebo entre las 4 y 24 semanas de tratamiento⁸.

En el dominio que midió el grado de aislamiento social se experimentó un importante ascenso en las últimas dos visitas, que correspondió a la fase final del seguimiento. Las preguntas de este dominio se relacionan con la autonomía de la paciente como saber si pasaba tiempo fuera de la casa, si salía por las noches o si

compartía con amigos, actividades que la paciente no pudo realizar en el período inicial de seguimiento debido a las medidas de restricción y aforos disminuidos por la cuarentena COVID-19.

Los cambios encontrados con la terapia en los dominios de problemas con la alimentación, problemas con el peso y síntomas digestivos fueron variables y no tan importantes. En relación a la función digestiva y pancreática exocrina, la evidencia con moduladores de la CFTR es escasa y menos robusta, limitándose a estudios realizados con Ivacaftor o la combinación Ivacaftor- Lumacaftor, en la que ha demostrado leve mejoría del reflujo gastro esofágico, disminución de la inflamación intestinal, cambios en la microbiota intestinal y aumento de la elastasa fecal, pero con un bajo número de pacientes¹⁸. Recientemente fue publicado un estudio multicéntrico europeo realizado en ocho centros distribuidos en Alemania y Reino Unido que midió la respuesta de los síntomas digestivos a la triterapia con un cuestionario específico para este fin en pacientes con FQ de 12 o más años. Los pacientes de Alemania lograron un mejor control de síntomas que los del Reino Unido, diferencias que fueron atribuidas al tipo de alimentación de cada país, a la mayor edad y por ende mayor proporción de insuficiencia pancreática en los pacientes del Reino Unido¹⁹.

Los valores de VEF₁, CVF y FEF 25-75 medidos en litros antes del inicio del esquema ETI estaban por debajo de los límites inferiores de normalidad¹⁶, sin embargo, a los 45 días de terapia todos los valores se normalizaron, manteniéndose altos hasta el final del seguimiento. Lo mismo ocurrió con porcentajes de VEF₁, CVF y FEF 25-75 respecto de los predichos, que subieron en promedio 20 puntos porcentuales a los 45 días, manteniéndose estables hasta culminar el seguimiento. Esta respuesta fue similar e incluso superior al seguimiento de pacientes heterocigotos para la mutación $\Delta F508$, tratados con ETI, en que hubo una mejoría porcentual de 13,8 puntos a las 4 semanas y 14,3 puntos a las 24 semanas en comparación con el grupo que recibió placebo⁸.

También se encontró una mejoría en los parámetros nutricionales, destacando el incremento del peso en 1,6 kg y 5,6 el pIMC durante los primeros 6 meses,

corroborando lo reportado previamente en pacientes heterocigotos para la mutación $\Delta F508$ tratados con ETI durante 6 meses, quienes registraron 1,04 más de pIMC que los que recibieron placebo⁸. Sin embargo, en el segundo semestre del seguimiento (cuarta y quinta visitas) el peso se mantuvo estacionario y el pIMC bajó 2,8 puntos, lo cual podría explicarse por una meseta de respuesta debido a la insuficiencia pancreática y/o diabetes, ya que en este periodo la paciente no disminuyó el aporte nutricional, no aumentó su crecimiento, ni aumentó el gasto calórico, según las evaluaciones registradas por su nutricionista y preparador físico. Una revisión sistemática reciente concluyó que el efecto de la terapia de modulación CFTR sobre los parámetros antropométricos depende de la mutación genética y del tipo de terapia de moduladora utilizada, pero se requieren más investigaciones para comprender el impacto clínico a largo plazo de estos medicamentos en el estado nutricional, incluida la composición corporal y el papel de la ingesta dietética²⁰. En los adolescentes con FQ es fundamental la vigilancia de la composición corporal y la preservación de la musculatura esquelética, ya que ha demostrado que el incremento de la masa magra se correlaciona mejor con el aumento del VEF1 que los incrementos del IMC o de la masa grasa y se reconoce en la actualidad como uno de los mejores parámetros para predecir la función pulmonar a largo plazo²¹.

La paciente no presentó los efectos adversos asociados a la terapia como manifestaciones dermatológicas, alteraciones de la función hepática, síntomas digestivos y cataratas. Un metaanálisis reciente concluyó que los moduladores de la CFTR son seguros en la población pediátrica, sin tener mayor incidencia de efectos adversos que los controles tratados con placebo, no obstante, el número de pacientes pediátricos fue escaso, los estudios heterogéneos y el seguimiento no fue superior de 6 meses²².

Hasta la fecha no hay recomendaciones respecto a la duración de la triterapia, pero probablemente no debiera ser un periodo inferior a 6 meses como lo han demostrado los estudios de eficacia y seguridad en niños y adultos²³. Conocemos sólo un estudio realizado en adultos mayores de 20 años homocigotos para la mutación $\Delta F508$ de la FQ que recientemente ha completado un seguimiento anual con buen perfil de eficacia y seguridad²⁴. Considerando la perspectiva histórica de las terapias que se han incorporado al tratamiento de la FQ en pediatría y el gran beneficio demostrado hasta ahora la terapia ETI, no sería extraño pensar que la duración en niños y adolescentes fuera de largo plazo o incluso permanente si se mantuvieran los buenos índices de eficacia y seguridad.

La reciente autorización internacional de la triterapia combinada con Elexacaftor, Tezacaftor e Iva-

caftor para pacientes con una o 2 mutaciones Phe-508del cambiará el curso y la manera de tratar la FQ en el futuro inmediato. La notable respuesta clínica de la paciente presentada es sólo un ejemplo de lo que podrían experimentar muchos pacientes con la enfermedad en nuestro país cuando esta terapia se incorpore al arsenal terapéutico de la FQ. El alto costo de la triterapia (250.000 dólares anuales), es una importante barrera para el acceso y su distribución equitativa a nivel global, estimándose en la actualidad que solo el 12% de los pacientes con FQ ha logrado recibirla, siendo la mayoría de los países desarrollados²⁵. Creemos que es una responsabilidad de cada país garantizar el cumplimiento de la justicia en medicina, principio moral básico de la ética médica que incluye la distribución equitativa de los recursos y costos en la atención en salud.

Esta nueva era en el tratamiento de la FQ implica importantes desafíos futuros, tales como la búsqueda de moduladores de CFTR en poblaciones con genotipos más raros, especialmente para variantes de clase I, evaluar la seguridad de la terapia a largo plazo, considerar la reducción de la terapia convencional a la que estábamos acostumbrados, evaluar el impacto del uso de moduladores en el embarazo y lactancia, evitar la excesiva ganancia de peso que también podría afectar la función pulmonar, prescribir moduladores de la CFTR para tratar problemas extrapulmonares o dilemas éticos como tomar la decisión de no realizar trasplante pulmonar a pacientes terminales que experimentan mejoría clínica importante con moduladores²⁶⁻²⁸.

Conclusiones

La terapia ETI administrada a la paciente logró una mejoría precoz y sostenida en calidad de vida medida por el cuestionario CFQ-R 14+, principalmente en los dominios de capacidad física, vitalidad, estado emocional, percepción de salud, limitación de actividades e imagen corporal. La función pulmonar medida por VEF1, CVF y FEF 25-75 se normalizó rápidamente, manteniéndose así hasta el final del seguimiento. Aunque en menor magnitud, también se evidenció mejoría del estado nutricional medido por el aumento del peso en kilos y del IMC. La respuesta a mediano plazo en estas variables de seguimiento demuestra la eficacia de la terapia ETI en pacientes con fibrosis quística.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación hu-

mana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento in-

formado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, et al. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2021;397(10290):2195-211. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32542-3.
- De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr*. 2020;109(5):893-9. doi: 10.1111/apa.15155.
- Gutierrez HH, Sanchez I, Schidlow DV. Cystic fibrosis care in Chile. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(6):632-7. doi: 10.1097/MCP.0b013e328330db7a.
- Lay-Son G, Puga A, Astudillo P, et al. Collaborative Group of the Chilean National Cystic Fibrosis Program. Cystic fibrosis in Chilean patients: Analysis of 36 common CFTR gene mutations. *J Cyst Fibros*. 2011;10(1):66-70. doi: 10.1016/j.jcf.2010.10.002.
- Middleton PG, Taylor-Cousar JL. Development of elexacaftor - tezacaftor - ivacaftor: Highly effective CFTR modulation for the majority of people with Cystic Fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(6):723-35. doi: 10.1080/17476348.2021.1855980.
- Tewkesbury DH, Robey RC, Barry PJ. Progress in precision medicine in cystic fibrosis: a focus on CFTR modulator therapy. *Breathe* (Sheff). 2021;17(4):210112. doi: 10.1183/20734735.0112-2021.
- Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. VX17-445-103 Trial Group. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1940-8. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.
- Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al. VX17-445-102 Study Group. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809-19. doi: 10.1056/NEJMoa1908639.
- Hoy SM. Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor: First Approval. *Drugs*. 2019;79(18):2001-7. doi: 10.1007/s40265-019-01233-7.
- Bear CE. A Therapy for Most with Cystic Fibrosis. *Cell*. 2020;180(2):211. doi: 10.1016/j.cell.2019.12.032.
- Zaher A, ElSaygh J, Elsoni D, et al. A Review of Trikafta: Triple Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy. *Cureus*. 2021;13(7):e16144. doi: 10.7759/cureus.16144.
- Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(12):1522-32. doi: 10.1164/rccm.202102-0509OC.
- Olveira G, Olveira C, Gaspar I, et al. Validation of the Spanish version of the Revised Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire in adolescents and adults (CFQR 14+ Spain). *Arch Bronconeumol*. 2010;46(4):165-75. Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2010.01.006.
- Culver BH, Graham BL, Coates AL, et al. ATS Committee on Proficiency Standards for Pulmonary Function Laboratories, et al. ATS committee on proficiency standards for pulmonary function laboratories. Recommendations for a standardized pulmonary function report. An official American thoracic society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(11):1463-72. doi:10.1164/rccm.201710-1981ST.
- Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American thoracic society and European respiratory society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70-e88. doi:10.1164/rccm.201908-1590ST.
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43. doi:10.1183/09031936.00080312.
- WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;450:76-85.
- Sergeev V, Chou FY, Lam GY, et al. The Extrapulmonary Effects of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(2):147-54. doi: 10.1513/AnnalsATS.201909-671CME.
- Mainz JG, Zagoya C, Polte L, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor Treatment Reduces Abdominal Symptoms in Cystic Fibrosis-Early results Obtained With the CF-Specific CFAbd-Score. *Front Pharmacol*. 2022;13:877118. doi: 10.3389/fphar.2022.877118.
- Bailey J, Rozga M, McDonald CM, et al. Effect of CFTR Modulators on Anthropometric Parameters in Individuals with Cystic Fibrosis: An Evidence Analysis Center Systematic Review. *J Acad Nutr Diet*. 2021;121(7):1364-78.e2. doi: 10.1016/j.jand.2020.03.014.
- Calella P, Valerio G, Thomas M, et al. Association between body composition and pulmonary function in children and young people with cystic fibrosis. *Nutrition*. 2018;48:73-6. doi: 10.1016/j.nut.2017.10.026.
- Li Q, Liu S, Ma X, et al. Effectiveness and Safety of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Children With Cystic Fibrosis: A Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2022;10:937250. doi: 10.3389/fped.2022.937250.
- Wang Y, Ma B, Li W, et al. Efficacy and Safety of Triple Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Patients With Cystic Fibrosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*. 2022;13:863280. doi: 10.3389/fphar.2022.863280.
- Carnovale V, Iacotucci P, Terlizzi V, et al. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for the F508del Mutation and Advanced Lung Disease: A 48-Week Observational Study. *J Clin Med*. 2022;11(4):1021. doi: 10.3390/jcm11041021.

25. Guo J, Wang J, Zhang J, et al. Current prices versus minimum costs of production for CFTR modulators. *J Cyst Fibros*. 2022 16:S1569-993(22)00090-X. doi: 10.1016/j.jcf.2022.04.007.
26. Barr HL, Bihouee T, Zwitserloot AM. A year in review: Real world evidence, functional monitoring and emerging therapeutics in 2021. *J Cyst Fibros*. 2022;21(2):191-6. doi: 10.1016/j.jcf.2022.02.014.
27. Bierlaagh MC, Muilwijk D, Beekman JM, et al. A new era for people with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(9):2731-9. doi: 10.1007/s00431-021-04168-y.
28. Breuer O, Shoseyov D, Koretz S, et al. E. Ethical Dilemma: Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor or Lung Transplantation in Cystic Fibrosis and End-Stage Lung Disease? *Chest*. 2022;161(3):773-80. doi: 10.1016/j.chest.2021.08.073.