TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

"EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS MODULADORES DE CFTR EN NIÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA"

Tesis para optar el título profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

Presentado por:

Violeta Crysthel Coveñas Cortes (0009-0003-0604-4901)

Melissa Gabriela Calderon Villacrez (0009-0000-6304-4949)

Asesor:

Christoper Alexander Alarcón Ruiz (0000-0003-3907-2784)

Lima – Perú

2024

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

ACTA DE SUSTENTACIÓN

Lima, 12 de marzo del 2024.

Los integrantes del Jurado de tesis:

Presidente: MAGISTER VICTOR MANUEL GALLEGOS REJAS
Miembro: MED. PAOLA ALEJANDRA GOICOCHEA ROMERO
Miembro: MED. DIEGO RENATTO CHAMBERGO MICHILOT

Se reúnen para evaluar la tesis titulada: **EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS MODULADORES DE CFTR EN NIÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Presentada por los estudiantes: **COVEÑAS CORTES VIOLETA CRYSTHEL - CALDERON VILLACREZ MELISSA GABRIELA**

Para optar por el Título profesional de **MÉDICA CIRUJANA**

Asesoradas por el: **MAGISTER CHRISTOPER ALEXANDER ALARCÓN RUIZ**

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado su desempeño en la sustentación, concluyen de manera unánime calificar a:

Tesista: **COVEÑAS CORTES VIOLETA CRYSTHEL**			Nota (trece):13
Aprobado (x)	Aprobado - Muy buena ( )	Aprobado - Sobresaliente ( )	Desaprobado ( )

Tesista: **CALDERON VILLACREZ MELISSA GABRIELA**			Nota (trece):13
Aprobado (x)	Aprobado - Muy buena ( )	Aprobado - Sobresaliente ( )	Desaprobado ( )

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



MAGISTER VICTOR MANUEL GALLEGOS REJAS
Presidente del Jurado



MAGISTER CHRISTOPER ALEXANDER ALARCÓN RUIZ
Asesor



MED. PAOLA ALEJANDRA GOICOCHEA ROMERO
Miembro



MED. DIEGO RENATTO CHAMBERGO MICHILOT
Miembro

ANEXO: FORMATO DE DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD DE CONTENIDO DE INFORME FINAL DE TESIS O TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD DE CONTENIDO DE INFORME FINAL DE TESIS / TRABAJO DE INVESTIGACIÓN[1]

Lima, 3 de abril del 2024

Señor,
Carlos Zavalaga
Director General de Investigación, Desarrollo e Innovación
Universidad Científica del Sur
Presente. –

De nuestra consideración,

Yo: Violeta Crysthel Coveñas Cortes y Melissa Gabriela Calderon Villacrez, estudiante/egresado de la carrera de Medicina Humana de la Universidad Científica del Sur, en conjunto con el asesor/la asesora de tesis Christoper Alexander Alarcón Ruiz, declaramos que este informe final de tesis/trabajo de investigación titulado: EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS MODULADORES DE CFTR EN NIÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA, sustentado para obtener el título/grado de Médico Cirujano es original.

Es decir, no contiene plagio parcial ni total, cuando se utilizó información de fuentes externas se reconoció la autoría mediante la adecuada citación y los resultados obtenidos son producto entero de mi (nuestra) investigación y no han sido falseados ni fabricados. Todo esto en cumplimiento del Código de ética en la investigación, Reglamento del Comité de Integridad Científica, Reglamento de Propiedad Intelectual, Normas y procedimientos de los trabajos de investigación para la obtención de títulos profesionales y grados académicos [2], que afirmamos conocer en su totalidad.

Por ello, en caso de identificarse alguna situación de plagio, falsificación o fabricación de resultados, nos allanamos al proceso de investigación que establezca la Universidad y las posibles sanciones que pudieran surgir.

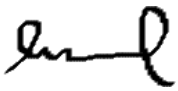
Firmamos en conformidad con lo declarado,



Violeta Crysthel Coveñas Cortes
DNI: 71747371



Christoper Alexander Alarcón Ruiz
DNI: 72617108



Melissa Gabriela Calderon Villacrez
DNI: 75860586

[1] En conformidad con la Resolución del Consejo Directivo N° 084-2022-SUNEDU/CD
[2] Los documentos están en: https://investigacion.cientifica.edu.pe/reglamentos/

INFORME DE REVISIÓN DE ORIGINALIDAD

Título del documento evaluado. Eficacia y seguridad de los moduladores de CFTR en niños con fibrosis quística: revisión sistemática

Autores. Violeta Crysthel Coveñas Cortes; Melissa Gabriela Calderon Villacrez

Mecanismo de revisión de originalidad. Evaluación con Turnitin (ID 2344687380).

Resultado de la evaluación. 9%

Revisado por. Helbert Rubén Borja García; Magaly Kelly Guerrero Huaracallo.

Comentarios sobre la revisión. Filtros usados: excluir fuentes de menos de 12 palabras.



v.1.1. Eficacia y seguridad

INFORME DE ORIGINALIDAD

9%	9%	3%	1%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	www.clinicaltrialsregister.eu Fuente de Internet	2%
2	pi.vrtx.com Fuente de Internet	1%
3	portal.guiasalud.es Fuente de Internet	1%
4	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	1%
5	Submitted to Universidad de Salamanca Trabajo del estudiante	<1%
6	cdn.www.gob.pe Fuente de Internet	<1%

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

RESUMEN

Objetivo: Evaluar los efectos en desenlaces clínicos importantes de moduladores de CFTR en pacientes con fibrosis quística menores de 18 años.

Métodos: Revisión sistemática que buscó ensayos controlados aleatorizados, en cinco bases de datos hasta diciembre 2023, que evaluaron los efectos de cualquier modulador del CFTR individual o en combinación sobre desenlaces clínicos como calidad de vida, exacerbaciones respiratorias, hospitalizaciones y efectos adversos. El valor porcentual predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo (ppVEF1) fue un desenlace secundario. Se realizó metaanálisis para reportar diferencia de medias ponderadas (DM) y riesgos relativos con intervalos de confianza al 95% (IC95%). La certeza de la evidencia se evaluó con la metodología GRADE.

Resultados: Se encontraron 15 estudios que cumplieron los criterios de selección. Ivacaftor en monoterapia y en combinación con lumacaftor podrían no afectar la calidad de vida, exacerbaciones respiratorias ni hospitalizaciones. El ivacaftor probablemente produce un aumento pequeño en el ppVEF1 en pacientes con mutación G551D (DM:10.48; IC95%:6.13 a 14.48) y heterocigotos (DM:8.00; IC95%:5.41 a 10.59). El lumacaftor-ivacaftor produce leves cambios sobre el ppVEF1, pero, en niños de 2 a 5 años homocigotos se reportan eventos adversos severos. Es incierto el efecto del tezacaftor-ivacaftor en la calidad de vida, pero sí podría aumentar levemente el ppVEF1 en niños de <18 años homocigotos (DM=4.50; IC95%:2.08 a 6.92) y heterocigotos (DM:12.00; IC95%:9.42 a 14.58). Finalmente, en niños de 6 a 11 años heterocigotos, la terapia triple con elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, versus placebo, podría aumentar levemente la calidad de vida (DM:5.50; IC95%:1.00 a 10.00) y disminuir exacerbaciones respiratorias, con mejoría del ppVEF1 (DM:12.52; IC95%:9.76 a 15.29). Mientras que, en comparación con tezacaftor-ivacaftor, la terapia triple podría aumentar la calidad de vida (DM:7.70; IC95%:1.70 a 13.60) y levemente el ppVEF1 (DM: 11.59; IC95%:5.71 a 17.47), en niños de <18 años homocigotos o heterocigotos.

Conclusión: La terapia triple podría ser segura y eficaz en niños mayores de 6 años, mientras que la terapia dual tezacaftor-ivacaftor muestra un efecto limitado en la función pulmonar. La administración de lumacaftor-ivacaftor en niños podría ser perjudicial, y el tratamiento individual con ivacaftor mejora el ppVEF1, pero no mejora desenlaces clínicos relevantes.

Palabras clave: Fibrosis Quística; Niño; Regulador de Conductancia de Transmembrana de Fibrosis Quística; Agonista de Canal de Cloro; Revisión Sistemática **(Fuente: DeCS)**

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

ABSTRACT

Objective: The aim was to evaluate the effects of CFTR modulators on significant clinical outcomes in cystic fibrosis patients under 18 years of age.

Methods: A systematic review was conducted searching for randomized controlled trials in five databases up to December 2023, assessing the effects of any CFTR modulator, either alone or in combination, on clinical outcomes such as quality of life, respiratory exacerbations, hospitalizations, and adverse effects. Predicted percentage of forced expiratory volume in one second (ppFEV1) was a secondary outcome. Metaanalysis was performed to report weighted mean differences (MD) and risks ratios with 95% confidence intervals (95% CI). The certainty of evidence was assessed using GRADE methodology.

Results: Fifteen studies met the selection criteria. Ivacaftor, either alone or in combination with lumacaftor, may not affect quality of life, respiratory exacerbations, or hospitalizations. Ivacaftor likely cause a small increase in ppFEV1 in patients with the G551D mutation (MD: 10.48; 95% CI: 6.13 to 14.48) and heterozygotes (MD: 8.00; 95% CI: 5.41 to 10.59). Lumacaftor-ivacaftor produces slight changes in ppFEV1, but severe adverse events are reported in homozygous children aged 2 to 5 years. The effect of tezacaftor-ivacaftor on quality of life is uncertain, but it may slightly increase ppFEV1 in homozygous (MD: 4.50; 95% CI: 2.08 to 6.92) and heterozygous children under 18 years old (MD: 12.00; 95% CI: 9.42 to 14.58). Finally, in heterozygous children aged 6 to 11 years, triple therapy with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor versus placebo may slightly improve quality of life (MD: 5.50; 95% CI: 1.00 to 10.00) and decrease respiratory exacerbations, with an improvement in ppFEV1 (MD: 12.52; 95% CI: 9.76 to 15.29). Compared to tezacaftor-ivacaftor, triple therapy may increase quality of life (MD: 7.70; 95% CI: 1.70 to 13.60) and slightly improve ppFEV1 (MD: 11.59; 95% CI: 5.71 to 17.47) in homozygous or heterozygous children under 18 years old.

Conclusion: Triple therapy could be safe and effective in children over 6 years of age, while dual therapy with tezacaftor-ivacaftor demonstrates limited effects on lung function. Lumacaftor-ivacaftor administration in children could be detrimental, and individual treatment with ivacaftor improves ppFEV1 but does not enhance relevant clinical outcomes.

Key words: Cystic fibrosis; Children; Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; Chloride Channel Agonists; Systematic Review **(Source: MeSH)**

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

1. INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una condición hereditaria, que se origina por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR) (1). Este defecto se produce por un inadecuado transporte de iones en la membrana de las células epiteliales, especialmente en las glándulas mucosas del sistema respiratorio y digestivo (2). Los niños con FQ, en comparación con los adultos, tienen mayor riesgo de desarrollar problemas respiratorios recurrentes, infecciones pulmonares crónicas, dificultad para aumentar de peso y crecer adecuadamente, así como una disminución en la calidad de vida, por lo que es necesario un adecuado tratamiento desde temprana edad (2,3).

En individuos afectados por FQ, se han identificado más de 2000 variantes genéticas, organizadas en seis grupos en función de su efecto a nivel molecular. Entre las mutaciones relevantes en pacientes homocigotos destaca Phe508del, mientras que en heterocigotos pueden encontrarse varias como Phe508del, G551D y R117H, entre otras (4). Phe508del, la más prevalente y categorizada como Clase II, interfiere en el transporte de la proteína CFTR en cerca de la mitad de los pacientes. G551D, clasificada como Clase III, también es significativa y afecta la funcionalidad de CFTR en la membrana celular (1,4). Por su parte, R117H, clasificada como Clase IV, también influye en la función de CFTR (2). Las mutaciones de las Clases IV a VI provocan una disfunción parcial de CFTR, denominada mutación de la función residual (RF), y la combinación específica de estas mutaciones impacta en la severidad y manifestación clínica de la enfermedad (1,5).

Se han desarrollado nuevas terapias para corregir el defecto genético de la proteína CFTR. Estas incluyen potenciadores como Ivacaftor (IVA), y correctores como Lumacaftor (LUM), Tezacaftor (TEZ), y Elexacaftor (ELX) (6). Estas terapias han sido evaluadas en diversos ensayos clínicos en forma individual (IVA) y combinada como terapia dual (LUM/IVA y TEZ/IVA) y triple (ELX/TEZ/IVA) sugiriendo una adecuada seguridad y efectividad (7–11). Sin embargo, la mayoría de estos ensayos clínicos incluyen indistintamente niños y adultos ocasionando que las recomendaciones terapéuticas no siempre tengan distinción de edad (12,13). Por lo que es fundamental analizar la eficacia y seguridad de estas terapias en adultos y niños por separado, considerando las variaciones en la farmacocinética y farmacodinamia debidas a diferencias fisiológicas y

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

de desarrollo, incluyendo la maduración enzimática y la expresión del CFTR, lo que puede afectar la respuesta al tratamiento y el perfil de seguridad. (14).

Existen revisiones sistemáticas que han evaluado el efecto de estos moduladores en la población infantil (15,16). Sin embargo, estas revisiones no han considerado diferentes puntos de corte de edad, dosis terapéuticas, ni variantes genéticas en sus hallazgos. Además, no utilizaron la metodología GRADE para la evaluación de la certeza de la evidencia encontrada (17). Por consiguiente, este estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de las diferentes combinaciones de moduladores de CFTR en pacientes menores de 18 años con FQ utilizando ensayos clínicos controlados y aleatorizados, para mejorar la orientación en la toma de decisiones clínicas relacionadas con su uso.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1.Diseño de estudio

Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con metaanálisis. El protocolo está registrado en el repositorio PROSPERO (CRD42021279440). Los desenlaces principales del presente estudio fueron calidad de vida, tasa de exacerbaciones respiratorias, tasa de hospitalizaciones y efectos adversos, mientras que el desenlace secundario fue la prueba paraclínica del valor porcentual predictivo del volumen de espiración forzada en el primer segundo (ppVEF1). Además, se reportó también los resultados para el desenlace mortalidad debido a su alta importancia clínica en la toma de decisiones. Se siguió las recomendaciones de la guía PRISMA 2020 para la presentación de resultados (18).

2.2.Búsqueda sistemática y criterios de inclusión

Se obtuvieron los registros para la búsqueda sistemática en dos fases. La primera fase incluyó la búsqueda directa en siguientes bases de datos: Cochrane Central (vía Ovid), Embase, Medline (vía Pubmed), Scopus y Web of Science Core Collection. Para ello, se utilizó una estrategia de búsqueda, adaptada para cada base de datos, que contenía palabras claves como “Cystic fibrosis”, “Infant”, “Children”, “CFTR agonist”, y otras más incluyendo los principales fármacos: deutivacaftor, dirocaftor, icenticaftor, ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, navocaftor, nesolicaftor, olacaftor, posenacaftor y elexacaftor (Anexo 1). La segunda fase consistió en la revisión de todas las referencias bibliográficas de los documentos científicos obtenidos en la fase anterior, con el objetivo de identificar documentos no incluidos en la fase 1. La fase 1 se realizó el 19 de julio del 2021, mientras que la fase 2 se realizó el 20 de febrero del 2022.

Debido al tiempo que demoró ejecutar la búsqueda sistemática y a la posibilidad de la publicación de nuevos resultados de estudios relevantes se decidió actualizar ambas fases de búsqueda en dos ocasiones. La primera actualización se realizó el 11 de diciembre del 2022 (fase 1), incluyendo la búsqueda en todas las bases de datos mencionadas previamente, a excepción de Cochrane Central (vía Ovid), debido a que se consideró que no era relevante debido a su bajo número de resultados nuevos, los cuales ya estaban siendo considerados en otras bases de datos. El 19 de febrero del 2023 se actualizó la fase

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

2. La segunda actualización se realizó el 12 de diciembre del 2023 para la fase 1 y el 26 de diciembre del 2023 para la fase 2.

Se incluyeron los ensayos clínicos controlados aleatorizados que evaluaron los efectos de cualquier modulador del CFTR individual o en combinación sobre los desenlaces clínicos (calidad de vida, exacerbaciones respiratorias, hospitalizaciones, efectos adversos o mortalidad) y el ppVEF1, en comparación con cualquier grupo control, en pacientes menores de 18 años con diagnóstico confirmado de FQ. Se incluyeron también resultados de ECAs publicados como artículos científicos originales o como resumen de congreso. Se excluyeron estudios de intervención sin grupo control o no aleatorizados, que no dan información suficiente sobre el efecto de los desenlaces en la población pediátrica (menores de 18 años), separada de la población adulta (18 años a más).

2.3.Selección de estudios y extracción de datos

Después de realizar la búsqueda sistemática en la fase 1, por cada base de datos, se exportaron los resultados al software EndNote X8.0.2 (Clarivate, Philadelphia, Estados Unidos) para la eliminación de registros duplicados. Luego, se procedió a exportar los registros sin duplicados al sofware online Rayyan QCRI (https://rayyan.qcri.org; Qatar Computing Research Institute, Qatar Foundation, Qatar) (19). Cuatro investigadores divididos en dos grupos diferentes (VCCC y MGCV; FJP y CSMG) revisaron de manera independiente, todos los títulos y resúmenes de los registros para la evaluación del cumplimiento de los criterios de selección. Posteriormente, todos los registros incluidos pasaron por una segunda revisión a texto completo, siguiendo la misma metodología mencionada. En ambos procesos de revisión, las discrepancias entre la decisión de los investigadores fueron solucionadas por decisión de un nuevo evaluador independiente (CAAR). La selección de los registros de la fase 2 de búsqueda, a partir de las referencias bibliográficas de cada documento incluido en la fase 1, también siguieron el mismo procedimiento descrito. La selección de estudios producto de las actualizaciones siguieron la misma metodología.

Un solo estudio podría tener sus resultados publicados en más de un artículo o resumen de congreso, por lo que se decidió incluir a todos y elegir para la recolección de datos a los artículos originales, preferentemente, que tengan disponibles resultados con el mayor número de población y con el mayor tiempo de seguimiento.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

Dos investigadoras independientes (VCCC y MGCV) extrajeron los datos de los estudios incluidos en el presente estudio usando una ficha de recolección de datos en Microsoft Excel 2016 (Microsoft, Washington, Estados Unidos). En caso de discrepancias, se solucionó mediante la evaluación de un tercer evaluador (CAAR). Se extrajo la siguiente información de cada estudio seleccionado: autor, código de registro, nombre de estudio (si aplica), año de publicación de artículo con resultados, país(es) de ejecución, características de la población de estudio, fechas de reclutamiento (en meses y años), duración del estudio (en meses), criterios de inclusión de población de estudio, intervención (fármaco(s), concentración, dosis, vía de administración, tiempo de uso), control (concentración, dosis, vía de administración, tiempo, co-intervenciones), resultados, financiación y conflicto de intereses. En caso de que los resultados se presentaban sólo en forma de gráficos, sin especificar datos numéricos absolutos o relativos, se usó la aplicación online Plot Digitizer (https://plotdigitizer.com/app; pOrbital ©) (20) para calcular los resultados cuantitativos y posteriormente extraerlos en la ficha de recolección de datos.

2.4.Riesgo de sesgo y certeza de la evidencia

Dos investigadores independientes (FJM y CSMG) evaluaron los sesgos en la metodología y resultados de cada uno de los estudios incluidos usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane versión 2 (RoB 2.0). La herramienta evaluó un dominio general y cinco dominios específicos: sesgo del proceso de aleatorización, sesgo de desviaciones de las intervenciones planeadas, sesgo por información perdida, sesgo en la medición de los desenlaces, y sesgo en el reporte de resultados. Por cada dominio, de cada estudio, se obtuvo un posible resultado de alto riesgo de sesgo, algunas preocupaciones de sesgo, y bajo riesgo de sesgo (21). En caso de discrepancias entre los investigadores, un tercer investigador (CAAR) las resolvió con una nueva evaluación independiente.

Un investigador (CAAR) evaluó la certeza de la evidencia usando la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). De esta manera se clasificó como: muy baja, baja, moderada o alta la confianza en los resultados cualitativos o cuantitativos reportados por cada desenlace. La certeza de evidencia se evaluó de manera independiente para todos los desenlaces de esta revisión sistemática, a excepción de mortalidad porque no se reportó ningún evento. Todos los

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

desenlaces iniciaban con una certeza alta de evidencia basal porque sólo se utilizaron ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, luego se evaluó los elementos de riesgo de sesgo, imprecisión, inconsistencia, y el sesgo de publicación del conjunto de estudios utilizados para cada desenlace (22). No se tomó en cuenta el elemento de evidencia indirecta porque todos los estudios primarios responden directamente a la pregunta de estudio de interés. En caso de que no se cumpla con requisitos mínimos de cada elemento, se disminuyó uno o dos niveles el nivel de certeza de evidencia de cada desenlace. Por el lado contrario, en caso de encontrar un efecto con gradiente dosis-respuesta o con efecto grande (considerado como mayor a la diferencia mínima clínicamente importante) se aumentó en un nivel la certeza de evidencia (22).

El riesgo de sesgo se evaluó considerando las limitaciones del total de estudios que aportan información a cada desenlace e identificadas con la herramienta RoB 2.0 (23). La imprecisión se evaluó si el tamaño de muestra utilizado para cada desenlace, cuantitativo o cualitativo, es igual a su respectivo tamaño óptimo de la información calculada (24). La inconsistencia se evaluó con la heterogeneidad del resultado de los metaanálisis, considerando un $I2 > 50\%$ como alta heterogeneidad (25) que no es explicada por alguna otra hipótesis (26). El sesgo de publicación se evaluó cualitativamente considerando la financiación de los estudios y el conflicto de intereses de los autores (27). En caso de que no se haya realizado un metaanálisis en algún desenlace primario o secundario, se sintetizó los resultados individuales de cada ensayo clínico y se evaluó la certeza de evidencia particularmente para casos con un sólo estimado del efecto (28).

Los resultados se presentan como un resumen de los hallazgos con lenguaje estandarizado (29) y, en caso de aquellos desenlaces que tuvieron un resultado estadísticamente significativo con una certeza de evidencia baja, moderada, o alta, también se consideró el tamaño del efecto según a las diferencias mínimas clínicamente significativas, para su interpretación.

2.5.Análisis estadístico

Se decidió realizar metaanálisis cuando existen dos o más estudios disponibles para una pregunta PICO. Para los desenlaces numéricos se utilizó el método del inverso de la varianza, usando el valor de cambio del desenlace desde la medición basal hasta el momento de seguimiento. La medida de asociación reportada fue la diferencia de medias

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

ponderadas (MD) con sus intervalos de confianza al 95% (IC95%). Se uso la MD porque todos los resultados se informaron en la misma escala en todos los estudios (25). Para los desenlaces dicotómicos se utilizó el método de Mantel-Haenszel (en caso se disponga de los valores individuales de eventos en cada grupo) o el método del inverso de la varianza (en caso se disponga sólo de la medida de efecto por cada estudio) para reportar el riesgo relativo (RR) con sus IC95%. En cada metaanálisis se usó efectos aleatorios sólo cuando el nivel de heterogeneidad, medido con el I2, era mayor o igual a 50%, de lo contrario, se usó efectos fijos.

La heterogeneidad y el riesgo de publicación de los estudios fueron evaluados según las pruebas mencionadas anteriormente. Se usó el software Review Manager versión 5.4 (The Cochrane Collaboration, London, UK) para realizar todos los análisis estadísticos. Adicionalmente, se efectuó análisis por subgrupos según dosis de la intervención o mutación genética de la población estudiada, de acuerdo con la disponibilidad de información de los estudios.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

3. RESULTADOS

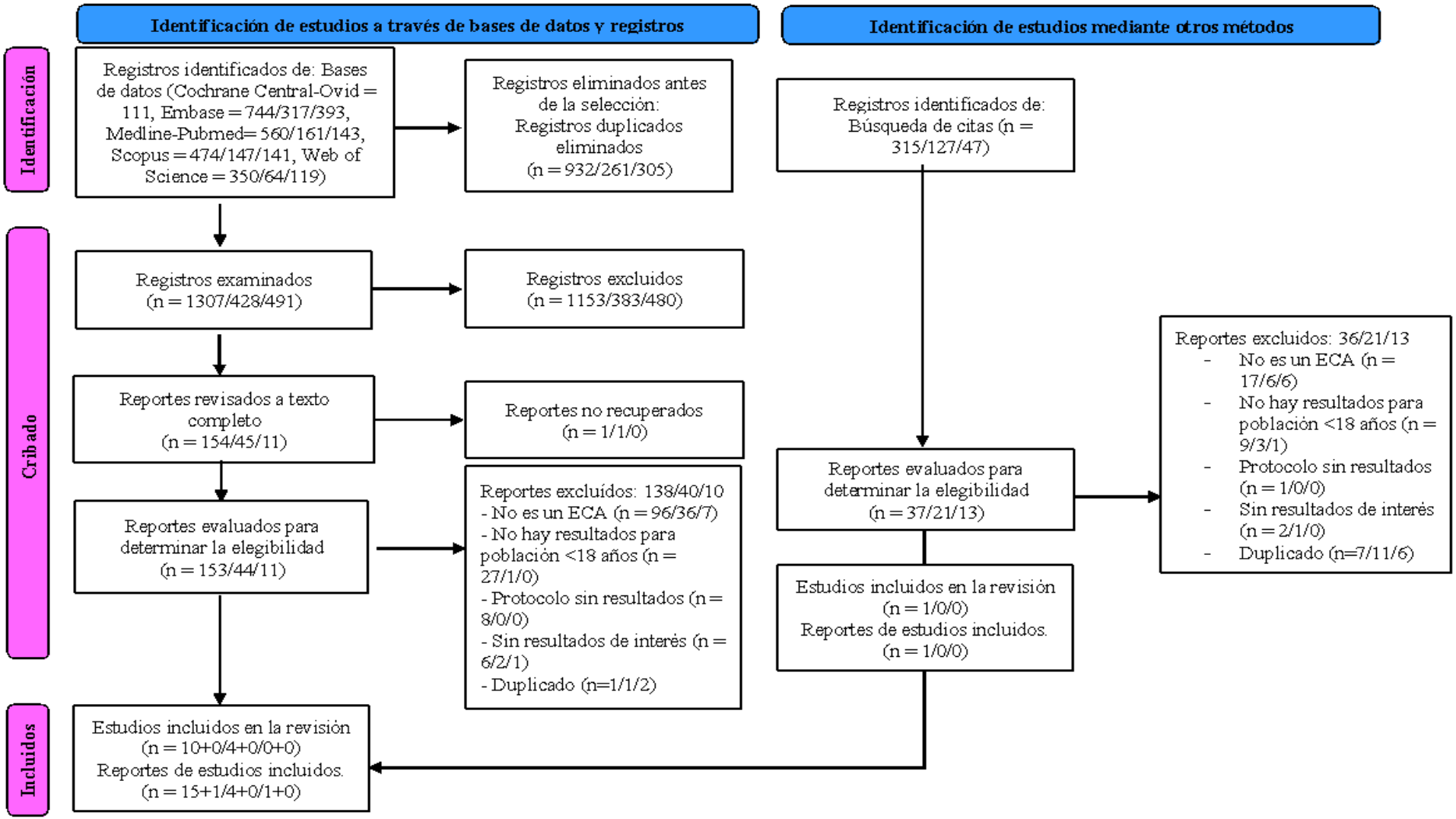
3.1.Selección de estudios

Durante la búsqueda inicial, se tamizó 1307 registros y se excluyó 1153 por no cumplir los criterios de inclusión. Se buscaron 154 documentos para su recuperación donde no se pudo obtener un documento. Se evaluó 153 documentos a texto completo y de este grupo, 138 documentos fueron excluidos porque no eran ensayos clínicos controlados, no reportaban resultados en menores de edad, entre otros (Anexo 2). Luego, se incluyó 15 documentos que reportaban resultados de 11 estudios. En las búsquedas de actualización, se obtuvo 5 documentos adicionales que reportaban resultados de 4 estudios. Además, la búsqueda de las referencias bibliográficas identificó un documento adicional que reportaban resultados de un estudio previamente identificado. En conclusión, 21 documentos (15 artículos originales y 6 resúmenes de congreso) proporcionaron resultados de 15 estudios individuales. (Figura 1)

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de estudios



ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

3.2. **Características de los estudios seleccionados**

Todos los estudios incluidos fueron multicéntricos e incluían pacientes en su mayoría de Estados Unidos, Canadá, Australia y Europa occidental, a excepción de un estudio que fue realizado sólo en cinco centros de Alemania (30). Cuatro estudios tenían al IVA en uno de sus grupos de intervención (7,9,31,32), mientras que tres estudios evaluaron como intervención TEZ-IVA (9,33,34) y cuatro evaluaron como intervención LUM-IVA (8,30,35,36). Todos los anteriores usaron un placebo como grupo control. Finalmente, cinco estudios evaluaron el efecto de la terapia triple de ELX-TEZ-IVA en comparación contra placebo (10,37) o en comparación a TEZ-IVA (38–40).

El número de participantes de los estudios rondó entre los 17 (32) a 206 participantes (35) y el seguimiento fue de 4 a 96 semanas. Los estudios incluyeron a pacientes menores de 18 con diagnóstico definitivo de FQ con descripción de su genotipo, con un ppVEF1 basal adecuado para el peso, edad y sexo, sin otras comorbilidades descompensadas, enfermedad de fondo estable y sin infección de vías respiratorias al momento del reclutamiento (Tabla 1). Finalmente, todos los estudios declararon haber sido financiados por Vertex Pharmaceuticals. En consecuencia, debido al pequeño tamaño de muestra de todos los estudios y el financiamiento único de una sola institución privada, se consideró todos los desenlaces evaluados con sospecha fuerte de sesgo de publicación.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Tabla 1: Características generales de estudios incluidos

Autor, año	País(es) de ejecución	N° de pacientes	Características de la población	Intervención	Control	Periodo de seguimiento	Desenlace primario	Financiación
Ramsey 2011 STRIVE NCT00909532	Estados Unidos, Australia, Canadá, República Checa, Francia, Alemania, Irlanda, Reino Unido	Intervención n n=19 Control n=17	Edad: ≥12 años (Sólo incluidos los de 12 a 17 años) Mutación G551D en al menos un alelo del gen CFTR ppVEF1 40 a 90% para la edad, sexo, y peso Exclusión: Otras enfermedades que confundieran los resultados del estudio	IVA150 mg vía oral, cada 12 horas, por 48 semanas	Placebo vía oral, por 48 semanas	48 semanas	Cambio absoluto desde el inicio hasta la semana 24 en el ppVEF1	Vertex Pharmaceuticals
Davies 2013 ENVISION NCT00909727	Estados Unidos, Australia, Canadá, Francia, Alemania, Irlanda, Reino Unido	Intervención n n=26 Control n=26	Edad: 6 y 11 años Peso corporal ≥15 Kg Mutación G551D en al menos un alelo del gen CFTR ppVEF1 de 40 a 105% para la edad, sexo y altura Exclusión: Infección aguda del tracto respiratorio o una exacerbación pulmonar	IVA 150 mg vía oral, cada 12 horas, por 48 semanas	Placebo vía oral, por 48 semanas	24 semanas	Cambio absoluto desde el inicio hasta la semana 24 en el ppVEF1	Vertex Pharmaceuticals
Moss 2015 KONDUCT NCT01614457	Estados Unidos, Reino Unido	Intervención n n=9 Control n=8	Edad: ≥ 6 años (Sólo incluidos los de 12 a 17 años) Mutación R117H en al menos un alelo del gen CFTR ppVEF1 de 40 a 105% (en participantes de 6 a 11 años) y de 40 a 90% (en participantes de 12 años a más), para la edad, sexo y altura Exclusión: Portadores de varias mutaciones de CFTR que causan un defecto predominante en la activación	IVA 150 mg vía oral, cada 12 horas, por 24 semanas	Placebo vía oral, por 24 semanas	24 semanas	Cambio absoluto desde el inicio hasta la semana 24 en el ppVEF1	Vertex Pharmaceuticals

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

			del canal, incluyendo a G551D, y otras					
McColley 2019 TRAFFIC NCT01807923	Estados Unidos, Australia, Canadá, República Checa, Francia, Alemania, Irlanda, Italia, Países Bajos, Suecia, Reino Unido	Intervención n=96 Control n=96	Edad: ≥ 12 años (Sólo incluidos los de 12 a 17 años) Homocigotos para la mutación F508del CFTR ppVEF1 de 40 al 90% para la edad, sexo y peso	LUM 600 mg con IVA 250 mg vía oral, cada 12 horas, por 24 semanas	Placebo vía oral, por 24 semanas	24 semanas	Cambio absoluto desde el inicio hasta la semana 24 en el ppVEF1	Vertex Pharmaceuticals
Wainwright 2015 TRANSPORT NCT01807949	Estados Unidos, Australia, Austria, Bélgica, Canadá, Dinamarca, Francia, Alemania, España, Reino Unido	Intervención n=98 Control n=96	Edad: ≥ 12 años (Sólo incluidos los de 12 a 17 años) Homocigotos para la mutación F508del CFTR ppVEF1 de 40 al 90% para la edad, sexo y peso Exclusión: Anormalidades clínicamente significativas de laboratorio u otras enfermedades que el investigador considere	LUM 400 mg con IVA 250 mg vía oral, cada 12 horas, por 24 semanas	Placebo vía oral, por 24 semanas	24 semanas	Cambio absoluto desde el inicio en la semana 24 en el ppVEF1, calculado promediando el cambio absoluto medio en la semana 16 y el cambio absoluto medio en la semana 24	Vertex Pharmaceuticals
Taylor - Cousar 2017 EVOLVE	Estados Unidos, Canadá, Irlanda, Francia, Suiza,	Intervención n=58 Control n=59	Edad: ≥ 12 años (Sólo incluidos los de 12 a 17 años) Homocigotos para la mutación F508del CFTR. ppVEF1 de 40 al 90% para la edad, sexo y altura.	TEZ 100 mg cada 24 horas e IVA 150 mg vía oral cada 12 horas, por 24 semanas	Placebo vía oral, por 24 semanas	24 semanas	Cambio absoluto en el ppVEF1 hasta la semana 24	Vertex Pharmaceuticals

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

	Holanda y Reino Unido		Exclusión: Antecedentes de alguna comorbilidad que pudiera suponer un riesgo adicional o confundir los resultados del estudio					
Rowe 2017 EXPAND	Estados Unidos, Australia, Bélgica, Canadá, Francia, Alemania, Israel, Italia, Países Bajos, Suiza, Reino Unido	TEZ – IVA n=11 IVA n=12 Control n=11	Edad: ≥ 12 años (Sólo incluidos los de 12 a 17 años) Heterocigotos: Mutación F508del del CFTR y un segundo alelo con una función residual del CFTR ppVEF1 de 40 al 90% para la edad, sexo, y peso Exclusión anemia: <10 Hb, función renal o hepática anormal, infección de vías respiratorias superiores, exacerbación pulmonar, cambios en terapéutica pulmonar en el último mes, trasplante de órgano sólido, participar en otro ECA con CFTR	TEZ 100mg cada 24 horas e IVA 150mg vía oral, cada 12 horas, por 8 semanas IVA150 mg vía oral, cada 12 horas, por 8 semanas	Placebo vía oral, por 8 semanas	8 semanas	Cambio absoluto en el ppVEF1 desde el valor inicial hasta el promedio de la medición de la semana 4	Vertex Pharmaceuticals
Ratjen 2017 NCT02514473	Estados Unidos, Australia, Bélgica, Canadá, Dinamarca, Francia, Alemania, Suecia y Reino Unido	Intervención n=104 Control n=102	Edad: 6 y 11 años Homocigotos para la mutación F508del CFTR. Peso de ≥ 15 Kg ppVEF1 ≥ 70% para la edad, sexo y peso, e índice de aclaramiento pulmonar 2.5 de ≥ 7.5 Exclusión por comorbilidades que podría generar confusión, anormalidades clínicas relevantes	LUM 200mg, cada 12 horas e IVA 250mg vía oral, cada 12 horas, por 24 semanas	Placebo por vía oral, por 24 semanas	24 semanas	Cambio absoluto en el índice de aclaramiento pulmonar 2,5 desde el inicio en todas las visitas del estudio hasta la semana 24	Vertex Pharmaceuticals
Middleton 2019 NCT03525444	Estados Unidos, Australia, Austria, Bélgica, Canadá,	Intervención n=56 Control n=60	Edad: ≥ 12 años (Sólo incluidos los de 12 a 17 años) Heterocigotos: Mutación F508del del CFTR y un segundo alelo con una función residual del CFTR ppVEF1 de 40 y 90% para la edad, sexo	ELX 200mg cada 24 horas, TEZ 100mg cada 24 horas e IVA 150mg vía oral, cada 12	Placebo vía oral, por 24 semanas	24 semanas	Cambio absoluto en el ppVEF1 desde el inicio en la semana 4	Vertex Pharmaceuticals

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

	República Checa, Francia, Alemania, Grecia, Italia, Países Bajos, Suecia, Reino Unido		y peso Enfermedad y régimen de tratamiento estable	horas, por 24 semanas				
Heijerman 2019 NCT03525548	Estados, Unidos, Bélgica, Países bajos, Reino Unido.	Intervención n=16 Control n=14	Edad: ≥ 12 años (Sólo incluidos los de 12 a 17 años) Homocigotos para la mutación F508del CFTR. ppVEF1 de 40 y 90% para la edad, sexo y peso, y enfermedad estable Un mes de tratamiento previo con TEZ 100 mg una vez al día e IVA 150 mg cada 12 horas	ELX 200mg cada 24 horas, TEZ 100mg cada 24 horas e IVA 150mg vía oral, cada 12 horas, por 24 semanas	TEZ 100 mg una vez al día e IVA 150 mg vía oral cada 12 horas, por 4 semanas	4 semanas	Cambio absoluto desde el inicio en el ppVEF1 en la semana 4	Vertex Pharmaceuticals
Stahl 2023 NCT03625466	Alemania	Intervención n=35 Control n=16	Edad: 2 a 5 años Peso ≥8 kg sin zapatos y con ropa ligera en la visita de selección. Homocigotos para la mutación F508del CFTR Enfermedad estable según lo considere el investigador en la visita de selección	Peso corporal <14 kg: LUM 100 mg IVA 125 mg vía oral Peso corporal ≥14 kg: LUM 150 mg IVA 188 mg vía oral Cada 12 horas, por 48 semanas	Placebo vía oral, cada 12 horas, por 48 semanas	96 semanas	Cambio absoluto desde el inicio en la puntuación global de resonancia magnética en la semana 48	Vertex Pharmaceuticals
Sutharsan 2022 NCT04105972	Australia, Bélgica, Alemania, Reino Unido	Intervención n=25 Control n=27	Edad: ≥ 12 años (Sólo incluidos los de 12 a 17 años) Homocigotos para la mutación F508del CFTR ppVEF1 de 40 y 90% para la edad, sexo y altura Enfermedad de FQ estable a juicio del investigador	ELX 200mg cada 24 horas, TEZ 100mg cada 24 horas e IVA 150mg vía oral, cada 12 horas, por 24 semanas.	TEZ 100 mg cada 24 horas, más IVA 150 mg cada 12 horas, vía oral, por 24 semanas.	28 semanas	Cambio absoluto en la puntuación del CFQ-R desde el inicio hasta la semana 24	Vertex Pharmaceuticals

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

			Un mes de tratamiento previo con TEZ 100 mg una vez al día e IVA 150 mg cada 12 horas					
Barry 2021 NCT04058353	Australia, Bélgica, Canadá, Dinamarca, Alemania, España, Estados Unidos, Francia, Israel, Irlanda, Italia, Países Bajos, Reino Unido	Intervención n n=9 Control n=15	Edad: ≥ 12 años (Sólo incluidos los de 12 a 17 años) Heterocigotos: Mutación F508del del CFTR y un segundo alelo con una función residual del CFTR ppVEF1 de 40% y 90% para la edad, sexo, raza y altura Enfermedad de FQ estable a juicio del investigador Un mes de tratamiento previo con IVA 150 mg cada 12 horas o TEZ 100 mg una vez al día e IVA 150 mg cada 12 horas, según genotipo	ELX 200mg cada 24 horas, TEZ 100mg cada 24 horas e IVA 150mg vía oral, cada 12 horas, por 24 semanas.	IVA 150 mg cada 12 horas vía oral. ó TEZ 100 mg una vez al día e IVA 150 mg cada 12 horas vía oral, por 24 semanas. Según genotipo	8 semanas	Cambio absoluto en el ppVEF1 desde el inicio hasta la semana 8	Vertex Pharmaceuticals
Mall 2022 NCT04353817	Australia, Canadá, Dinamarca, Francia, Alemania, Israel, Países Bajos, España, Suiza, Reino Unido	Intervención n n=60 Control n=61	Edad: 6 a 11 años Peso ≥15 kg sin zapatos en la visita de selección Heterocigotos: Mutación F508del del CFTR y un segundo alelo con una función residual del CFTR ppVEF1 ≥70% para la edad, sexo y altura	Peso corporal <30 kg: ELX 100 mg cada 24 horas, TEZ 50 mg cada 24 horas e IVA 75 mg cada 12 horas, por 24 semanas Peso corporal ≥30 kg: ELX 200 mg cada 24 horas, TEZ 100 mg cada 24 horas e IVA	Placebo vía oral, por 24 semanas	24 semanas	Cambio absoluto en el índice de aclaramiento pulmonar 2,5 desde el inicio hasta la semana 24	Vertex Pharmaceuticals

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

				150 mg cada 12 horas, por 24 semanas, por 24 semanas.				
Davies 2021 NCT03559062	Australia, Bélgica, Dinamarca, Francia, Alemania, Irlanda, Polonia, Suiza, Reino Unido	Intervención n n=55 Control: n=11 (placebo) y n=3 (Ivacaftor)	Edad: 6 a 11 años Peso ≥15 kg sin zapatos en la visita de selección Homocigotos para la mutación F508del CFTR (n=42) y heterocigotos con mutación F508del del CFTR y un segundo alelo con una función residual del CFTR (n=12) ppVEF1 de ≥70% para la edad, sexo, altura y origen étnico Enfermedad estable según lo determine el investigador	Peso corporal <40 kg: TEZ 50 mg cada 24 horas e IVA 75 mg cada 12 horas, por 8 semanas Peso corporal ≥40 kg: TEZ 100 mg cada 24 horas e IVA 150 mg cada 12 horas, por 8 semanas	Homocigotos: Placebo Heterocigotos: Peso corporal <40 kg: IVA 75 mg cada 12 horas, por 8 semanas Peso corporal ≥40 kg: IVA 150 mg cada 12 horas, por 8 semanas.	8 semanas	Cambio absoluto desde el inicio en índice de aclaramiento pulmonar 2,5 hasta la semana 8.	Vertex Pharmaceuticals

CFTR: Proteína Regulador de Conductancia Transmembrana de Fibrosis Quística; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised Dominio respiratorio – versión para niños; IVA: Ivacaftor; LUM: Lumacaftor; TEZ: Tezacaftor; ELX: Elexacaftor; ppVEF1: Valor porcentual predictivo del volumen de espiración forzada en el primer segundo.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

3.3.Evaluación de riesgo de sesgo

De los 15 estudios incluidos evaluados, cuatro tienen un riesgo con algunas preocupaciones y un estudio muestra alto riesgo de sesgo. Los demás estudios presentaron un bajo riesgo de sesgo general. El principal problema en los estudios que tienen algunas preocupaciones son el reporte selectivo de resultados del dominio 5. Además, el estudio por Davies 2021, tiene alto riesgo de sesgo debido a desviaciones de intervenciones planificadas y datos pedidos de desenlaces para la población de interés (Figura 2).

3.4.Síntesis de resultados: IVA en comparación con placebo

La administración de IVA en dosis de 150 mg vía oral cada 12 horas por 24 semanas no afectó los niveles de calidad de vida de los pacientes (DM = 0.25 unidades; IC95%: -11.70 a 12.19; Figura 3a) medida con la escala CFQ-R respiratory domain score – Child versión, con certeza de evidencia baja, ni la tasa de exacerbaciones respiratorias (RR = 1.09; IC95%: 0.51 a 2.34; Figura 3b) con certeza de evidencia muy baja. Dos estudios no reportan muertes durante el seguimiento (7,31). Además, no se reportaron eventos adversos severos ni discontinuación por el tratamiento en ambos estudios ENVISION (niños de 6 a 11 años con la mutación G551D) y KONDUCT (niños de 6 a 17 años con la mutación R117H), con certeza de evidencia baja. La disminución de la certeza de evidencia se debió al sesgo de publicación y a la imprecisión seria o muy seria de los resultados (Tabla 2).

Se realizó análisis de subgrupos según el genotipo para el desenlace de cambio absoluto del ppVEF1. Se observó diferencias respecto al ppVEF1 a favor del IVA en aquellos pacientes con la mutación G551D (MD = 10.48%; IC95%: 6.13 a 14.48) y heterocigotos (MD = 8.00%; IC95%: 5.41 a 10.59), con certeza de evidencia moderada por el sesgo de publicación. Mientras que en los pacientes con la mutación R117H se observó diferencias del ppVEF1 a favor del placebo (Figura 3c) con certeza de evidencia baja por el sesgo de publicación e imprecisión seria (Tabla 2).

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Tabla 2. Resumen de resultados del efecto de ivacaftor en niños < 18 años con fibrosis quística

Desenlaces		Efecto absoluto previsto (IC 95%)			Riesgo relativo (IC 95%)	Número de participantes y estudios	Certeza de evidencia (GRADE)	Interpretación
		Riesgo con control	Riesgo con intervención	Diferencia				
Ivacaftor (Intervención) vs Placebo (Control)								
Calidad de vida (cambio absoluto en la puntuación del dominio respiratorio CFQ-R - versión infantil) Una puntuación más alta significa mejor Escala: 0 a 100 Tiempo: 24 semanas Edad: 6 a 17 años Genotipo: Mutación G551D y R117H				0,25 unidades más (11,70 menos a 12,19 más)		69 (2 ECA)	⊕⊕◯◯ Baja[a,b] (Por imprecisión seria y sospecha fuerte de sesgo de publicación)	El IVA podría no producir un efecto en la calidad de vida
Exacerbaciones respiratorias Tiempo: 24 a 48 semanas Edad: 6 a 17 años Genotipo: Mutación G551D y R117H		265 por 1000	286 por 1000	24 más por 1000 (130 menos a 355 más)	RR: 1.13 (0.39 a 3.28)	69 (2 ECA)	⊕◯◯◯ Muy baja[b,c] (Por imprecisión muy seria y sospecha fuerte de sesgo de publicación)	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de IVA en las exacerbaciones respiratorias
Efectos adversos graves Tiempo: 24 a 48 semanas Edad: 6 a 17 años Genotipo: Mutación G551D y R117H		**ENVISION** incluyó niños de 6 a 11 años con mutación G551D y reporta (48 semanas): 6/26 en el grupo placebo y 5/26 en el grupo IVA, solo uno en el grupo placebo suspendió su tratamiento **KONDUCT** incluyó niños de 6 a 17 años con mutación R117H, y reporta (24 semanas): 0/8 en el grupo placebo y 2/9 en el grupo IVA. Ningún paciente interrumpió su tratamiento				69 (2 ECA)	⊕⊕◯◯ Baja[a,d] (Por imprecisión seria y sospecha fuerte de sesgo de publicación)	El IVA podría no tener un impacto en los efectos adversos graves
Cambio absoluto en ppVEF1	Total					128 (4 ECA)	⊕⊕⊕◯ Moderada[b] (Por sospecha fuerte	El IVA probablemente no produce un efecto

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Una puntuación más alta significa mejor. Escala: 0% a Infinito % Tiempo: 8 a 48 semanas Edad: 6 a 17 años		5,65 % más (1,70 menos a 13,00 más)		de sesgo de publicación)	importante en ppVEF1	CFQ-R: Cystic
	G551D mutación	10,48 % más (6,13 más a 14,83 más)	88 (2 ECA)	⊕⊕⊕◯ Moderada[b] (Por sospecha fuerte de sesgo de publicación)	El IVA probablemente produce un aumento pequeño en ppVEF1[f]	
	R117H mutación	6,30 % menos (11,45 menos a 1,15 menos)	17 (1 ECA)	⊕⊕◯◯ Baja[b,g] (Por imprecisión seria y sospecha fuerte de sesgo de publicación)	El IVA podría producir leves o nulas diferencias en el ppVEF1[h]	
	Heterocigotos*	8,00 % más (5,41 más a 10,59 más)	23 (1 ECA)	⊕⊕⊕◯ Moderada[b] (Por sospecha fuerte de sesgo de publicación)	El IVA probablemente produce un aumento pequeño en ppVEF1[f]	

Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory domain score – Child versión; ECA = Ensayo clínico aleatorizado; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; IVA: Ivacaftor; ppVEF1: Valor porcentual predictivo del volumen de espiración forzada en el primer segundo; RR: Riesgo relativo.

a. Tamaño de muestra total es menor que el tamaño óptimo de la información entre 134 y 410, calculado con la diferencia de media obtenida en el metaanálisis y la desviación estándar de los estudios individuales.
b. Sesgo de publicación probable porque todos los ensayos clínicos fueron financiados por la misma empresa farmacéutica
c. Tamaño de muestra total es menor que el tamaño óptimo de la información de 6092, calculado con las proporciones del evento del total de estudios incluidos en el metaanálisis. Además, se obtuvieron muy pocos eventos con un intervalo de confianza efectos que incluyen beneficio y daño ocasionada por la intervención.
d. Tamaño total de observaciones y eventos es menor al tamaño óptimo de la información (1000 observaciones y 200 eventos) para una reducción de riesgo relativo de 30%.
e. Tamaño de muestra total es menor que el tamaño óptimo de la información entre 134 y 410, calculado con la diferencia de media obtenida en el metaanálisis y la desviación estándar de los estudios individuales.
f. Tamaño de efecto pequeño porque IC 95% incluye levemente la diferencia mínima clínicamente importante de 6.5.
g. Tamaño de muestra total es menor que el tamaño óptimo de la información de 42, calculado con la diferencia de media obtenida en el metaanálisis y la desviación estándar de los estudios individuales.
h. Tamaño de efecto trivial porque IC 95% incluye largamente diferencia mínima clínicamente importante de 6.5.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

3.5.Síntesis de resultados: LUM + IVA en comparación con placebo

Un estudio realizado en niños de 6 a 11 años homocigotos con mutación F508del-CFTR reporta que la administración de LUM combinada con IVA cada 12 horas, por 24 semanas no afectó los niveles de calidad de vida de los pacientes (DM = 2.50 unidades; IC95%: -0.10 a 5.10) medida con la escala CFQ-R respiratory domain score – Child versión (37), con certeza evidencia moderada por el sesgo de publicación. Además, el metaanálisis realizado con tres estudios no reporta cambios en la tasa de exacerbaciones respiratorias (RR = 0.58; IC95%: 0.26 a 1.31; Figura 4a), con certeza de evidencia baja por el sesgo de publicación y la imprecisión seria (Tabla 3).

Un estudio realizado en niños de 2 a 5 años homocigotos con mutación F508del-CFTR reporta que la tasa anual de hospitalizaciones debido a exacerbaciones respiratorias fue 0.14 en el grupo de LUM-IVA y 0.06 en el grupo de placebo, con certeza de evidencia muy baja, por imprecisión muy seria y sesgo de publicación. Además, reporta eventos adversos severos en 7 de los 35 pacientes sometidos a la intervención doble (30), mientras que, otro estudio en niños de 6 a 11 años homocigotos con mutación F508del-CFTR no reporta diferencias en eventos adversos severos (35), con certeza de evidencia baja por imprecisión seria y sesgo de publicación (Tabla 3). Tres estudios no reportan ninguna muerte durante el seguimiento (8,30,35).

Se realizó análisis de subgrupos según la dosis de LUM para el desenlace de cambio absoluto del ppVEF1, en niños de 6 a 17 años. Se observó un efecto dosis-respuesta sobre el ppVEF1 a favor del LUM-IVA, con certeza de evidencia alta, con las siguientes dosis 200/250 mg (MD = 2.40%; IC95%: 0.40 a 4.40), 400/250 mg (MD = 2.90%; IC95%: 0.40 a 5.39), 600/250 mg (MD = 3.60%; IC95%: 1.14 a 6.05) (Figura 4b) (Tabla 3).

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Tabla 3. Resumen de resultados del efecto de lumacaftor + ivacaftor en niños < 18 años con fibrosis quística

Desenlaces	Efecto absoluto previsto (IC 95%)			Riesgo relativo (IC 95%)	Número de participantes y estudios	Certeza de evidencia (GRADE)	Interpretación
	Riesgo con control	Riesgo con intervención	Diferencia				
LUM + IVA (Intervención) vs Placebo (Control)							
Calidad de vida (cambio absoluto en la puntuación del dominio respiratorio CFQ-R - versión infantil). Una puntuación más alta significa mejor. Escala: 0 a 100 Tiempo: 24 semanas Edad: 6 a 11 años Genotipo: Homocigotos F508del-CFTR			2.50 unidades más (0.10 menos a 5.10 más)		205 (1 ECA)	⊕⊕⊕◯ Moderada[a] (Por sospecha fuerte de sesgo de publicación)	El LUM+IVA probablemente no produce un efecto sobre la calidad de vida
Exacerbaciones respiratorias Tiempo: 24 a 48 semanas Edad: 2 a 17 años Genotipo: Homocigotos F508del-CFTR	357 por 1000	203 por 1000	150 menos por 1000 (264 menos a 111 más)	RR: 0.58 (0.26 a 1.31)	449 (3 ECA)	⊕⊕◯◯ Baja[a,b] (Por imprecisión seria y sospecha fuerte de sesgo de publicación)	El LUM+IVA podría no tener efecto sobre las exacerbaciones respiratorias
Hospitalización por exacerbación respiratoria Tiempo: 48 semanas Genotipo: Homocigotos F508del-CFTR	**Stahl 2023:** En niños de 2 a 5 años, la tasa anualizada de exacerbaciones respiratorias que requirieron hospitalización fue de 0,14 en el grupo de intervención y de 0,06 en el grupo de control				51 (1 ECA)	⊕◯◯◯ Muy baja[a,c] (Por imprecisión muy seria y sospecha fuerte de sesgo de publicación)	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de LUM+IVA en las hospitalizaciones por exacerbaciones respiratorias
Efectos adversos graves Tiempo: 24 a 48 semanas Edad: 2 a 17 años	**Ratjen 2017** (24 semanas): En niños de 6 a 11 años, reportó 11/101 en el grupo placebo (una obstrucción intestinal relacionada con el tratamiento y dos				255 (2 ECA)	⊕⊕◯◯ Baja[a,d] (Por imprecisión	El LUM+IVA podría incrementar levemente los

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Genotipo: Homocigotos F508del-CFTR	aminotransferasas elevadas) y 13/103 en el grupo lumacaftor + ivacaftor (una interacción farmacológica relacionada con el tratamiento y un trastorno obstructivo de las vías respiratorias) **Stahl 2023** (48 semanas): 2/16 en el grupo placebo (no relacionados con el tratamiento) y 7/35 en el grupo lumacaftor + ivacaftor (3 fueron exacerbaciones pulmonares infecciosas asociadas con el tratamiento)		seria y sospecha fuerte de sesgo de publicación)	efectos adversos graves	CFQ-R: Cystic Fibrosis
Cambio absoluto en ppFEV1 Una puntuación más alta significa mejor Escala: 0 a Infinito % Tiempo: 24 semanas Edad: 6 a 17 años Genotipo: Homocigotos F508del-CFTR	2.88 % más (1.56 más a 4.20 más)	582 (3 ECA)	⊕⊕⊕⊕ Alta[a,e] (Por sospecha fuerte de sesgo de publicación y efecto dosis-respuesta)	El LUM+IVA produce leves o nulas diferencias en el ppVEF1[f]	

Questionnaire-Revised respiratory domain score – Child versión; ECA = Ensayo clínico aleatorizado; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; IVA: Ivacaftor; LUM: Lumacaftor; ppVEF1: Valor porcentual predictivo del volumen de espiración forzada en el primer segundo; RR: Riesgo relativo.

a. Sesgo de publicación probable porque todos los ensayos clínicos fueron financiados por la misma empresa farmacéutica.
b. Tamaño de muestra total es mayor al tamaño óptimo de la información de 133, calculado con las proporciones del evento del total de estudios incluidos en el metaanálisis. Pero tiene un intervalo de confianza efectos que incluyen beneficio y daño ocasionada por la intervención.
c. Tamaño de muestra total es mucho menor al tamaño óptimo de la información de 220, calculado con las proporciones obtenidas por el estudio individual. Además, se obtuvieron muy pocos eventos.
d. Tamaño total de observaciones y eventos es menor al tamaño óptimo de la información (1000 observaciones y 200 eventos) para una reducción de riesgo relativo de 30%.
e. Gradiente dosis-respuesta con aumento del efecto global con aumento de la dosis de la intervención que recibieron los sujetos.
f. Tamaño de efecto trivial porque IC 95% incluye largamente diferencia mínima clínicamente importante de 6.5.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

3.6.Síntesis de resultados: TEZ + IVA en comparación con placebo

En pacientes de 6 a 11 años homocigotos con mutación F508del-CFTR, un estudio reportó que la administración de TEZ cada 24 horas combinada con IVA cada 12 horas, por 8 semanas, no afectó los niveles de calidad de vida de los pacientes (DM = -6.90 unidades; IC95%: -21.39 a 7.59) medida con la escala CFQ-R respiratory domain score – Child versión. Además, también reporta 3 pacientes con exacerbación respiratorias de un total de 54 pacientes en el grupo de intervención, sin reportes adversos severos. Sin embargo, no reportan estos desenlaces en el grupo control (34). Estos desenlaces presentaron una certeza de evidencia muy baja por riesgo de sesgo muy serio, imprecisión seria y sesgo de publicación (Tabla 4). Tres estudios no reportan ninguna muerte durante el seguimiento (9,33,34).

Se realizó análisis de subgrupos según el genotipo para el desenlace de cambio absoluto del ppVEF1, en niños de 6 a 17 años. Se observó diferencias respecto al ppVEF1 a favor del TEZ-IVA en aquellos pacientes homocigotos con mutación F508del-CFTR (MD = 4.50%; IC95%: 2.08 a 6.92) con certeza de evidencia baja por imprecisión seria y sesgo de publicación, y en mayor intensidad en los pacientes heterocigotos (MD = 12.00%; IC95%: 9.42 a 14.58) (Figura 5a) con certeza de evidencia moderada por imprecisión seria, sesgo de publicación y efecto grande (Tabla 4).

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Tabla 4. Resumen de resultados del efecto de tezacaftor + ivacaftor en niños < 18 años con fibrosis quística

Desenlaces	Efecto absoluto previsto (IC 95%)			Riesgo relativo (IC 95%)	Número de participantes y estudios	Certeza de evidencia (GRADE)	interpretación
	Riesgo con control	Riesgo con intervención	Diferencia				
TEZ + IVA (Intervención) vs Placebo (Control)							
Calidad de vida (cambio absoluto en la puntuación del dominio respiratorio CFQ-R - versión infantil) Una puntuación más alta significa mejor Escala: 0 a 100 Tiempo: 8 semanas Edad: 6 a 11 años Genotipo: Homocigotos F508del-CFTR			6,90 unidades menos (21,39 menos a 7,59 más)		52 (1 ECA)	⊕◯◯◯ Muy baja[a,b,c] (Por riesgo de sesgo muy serio, imprecisión seria y sospecha fuerte de sesgo de publicación)	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de TEZ+IVA en la calidad de vida
Exacerbaciones respiratorias	**Davies 2021** (8 semanas): En niños de 6 a 11 años con mutación homocigótica F508del-CFTR, reporta 3/54 exacerbaciones respiratorias en el grupo de intervención. No hay información en el grupo de control				63 (1 ECA)	⊕◯◯◯ Muy baja[a,b,c] (Por riesgo de sesgo muy serio, imprecisión seria y sospecha fuerte de sesgo de publicación)	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de TEZ+IVA en las exacerbaciones espiratorias
Efectos adversos graves	**Davies 2021** (8 semanas): No reporta efectos adversos graves en el grupo de intervención. No hay información en el grupo de control				63 (1 ECA)	⊕◯◯◯ Muy baja[a,b,c] (Por riesgo de sesgo muy serio, imprecisión seria y sospecha fuerte de sesgo de publicación)	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de TEZ+IVA en los efectos adversos graves

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Cambio absoluto en ppFEV1 Una puntuación más alta significa mejor. Escala: 0 a Infinito % Edad: 6 a 17 años	Total	7.57 % más (1.77 más a 13.38 más)	188 (3 ECA)	⊕⊕⊕◯ Moderada[c] (Por sospecha fuerte de sesgo de publicación)	El LUM+IVA probablemente produce leves o nulas diferencias en el ppVEF1[d]	CFQ-R: Cystic
	Homocigoto F508del-CFTR Tiempo: 8 a 24 semanas	4.50 % más (2.08 más a 6.92 más)	166 (2 ECA)	⊕⊕◯◯ Baja[e,c] (Por imprecisión seria y sospecha fuerte de sesgo de publicación)	El LUM+IVA podría producir leves o nulas diferencias en el ppVEF1[d]	
	Heterocigotos* Tiempo: 8 semanas	12.00 % más (9.42 más a 14.58 más)	22 (1 ECA)	⊕⊕⊕◯ Moderada[b,c,f] (Por imprecisión seria, sospecha fuerte de sesgo de publicación y tamaño de efecto grande)	El LUM+IVA probablemente produce un gran aumento en el ppVEF1[f]	

Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory domain score – Child versión; ECA = Ensayo clínico aleatorizado; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; IVA: Ivacaftor; ppVEF1: Valor porcentual predictivo del volumen de espiración forzada en el primer segundo; RR: Riesgo relativo; TEZ: Tezacaftor.

a. Riesgo de sesgo muy serio porque único estudio tiene desviaciones de intervenciones planificadas y datos perdidos de desenlaces en el grupo control.
b. Tamaño de muestra total es menor a 200 pacientes.
c. Sesgo de publicación probable porque todos los ensayos clínicos fueron financiados por la misma empresa farmacéutica.
d. Tamaño de efecto trivial porque IC 95% incluye largamente diferencia mínima clínicamente importante de 6.5.
e. Riesgo de sesgo serio porque un estudio de los dos (45.1% del peso total del metaanálisis) tiene desviaciones de intervenciones planificadas y datos perdidos de desenlaces en el grupo control.
f. Tamaño de efecto grande porque IC 95% no incluye diferencia mínima clínicamente importante de 6.5.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

3.7.Síntesis de resultados: ELX + TEZ + IVA en comparación con placebo

En pacientes de 6 a 11 años heterocigotos, un estudio reportó que la administración de ELX cada 24 horas combinada con TEZ cada 24 horas e IVA cada 12 horas, por 24 semanas, aumentó los niveles de calidad de vida de los pacientes (DM = 5.50 unidades; IC95%: 1.00 a 10.00) medida con la escala CFQ-R respiratory domain score – Child versión, con certeza de evidencia baja por imprecisión seria y sesgo de publicación. Además, también reporta menor frecuencia de exacerbaciones respiratorias en el grupo intervención (1 de 60 pacientes) en comparación con el grupo control (16 de 61 pacientes), con certeza de evidencia moderada por sesgo de publicación. De la misma manera, reporta menos eventos adversos severos (37) con certeza de evidencia baja por imprecisión seria y sesgo de publicación. Dos estudios no reportan muertes durante el seguimiento (10,37). Finalmente, en niños de 6 a 17 años heterocigotos, se observó diferencias significativas respecto al ppVEF1 a favor del ELX-TEZ-IVA (MD = 12.52%; IC95%: 9.76 a 15.29) (Figura 5b) con certeza de evidencia alta por sesgo de publicación y tamaño de efecto grande (Tabla 5).

3.8.Síntesis de resultados: ELX + TEZ + IVA en comparación con TEZ + IVA

En pacientes de 12 a 17 años homocigotos o heterocigotos, un estudio reportó que la administración de ELX cada 24 horas combinada con TEZ cada 24 horas e IVA cada 12 horas, por 24 semanas, aumentó los niveles de calidad de vida de los pacientes, en comparación con la administración de con TEZ cada 24 horas combinada con IVA cada 12 horas (DM = 7.70 unidades; IC95%: 1.70 a 13.60) medida con la escala CFQ-R respiratory domain score – Child versión (40), con certeza de evidencia baja por imprecisión seria y sesgo de publicación. Tres estudios no reportan ninguna muerte durante el seguimiento (38-40). De similar manera, en la misma población, se observó diferencias significativas respecto al ppVEF1 a favor del ELX-TEZ-IVA en comparación con TEZ-IVA (MD = 11.59%; IC95%: 5.71 a 17.47) (Figura 5c), con certeza de evidencia moderada por sesgo de publicación (Tabla 5).

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Tabla 5. Resumen de resultados del efecto de la terapia triple en niños < 18 años con fibrosis quística

Desenlaces	Efecto absoluto previsto (IC 95%)			Riesgo relativo (IC 95%)	Número de participantes y estudios	Certeza de evidencia (GRADE)	Interpretación
	Riesgo con control	Riesgo con intervención	Diferencia				
ELX + TEZ + IVA (Intervención) vs Placebo (Control)							
Calidad de vida (cambio absoluto en la puntuación del dominio respiratorio CFQ-R - versión infantil) Una puntuación más alta significa mejor Escala: 0 a 100 Tiempo: 24 semanas Edad: 6 a 11 años Genotipo: Heterocigoto F/MF			5.50 unidades más (1.00 más a 10.00 más)		121 (1 ECA)	⊕⊕◯◯ Baja[a,b] (Por imprecisión seria y sospecha fuerte de sesgo de publicación)	El ELX+TEZ+IVA podría producir leves o nulas diferencias en la calidad de vida[c]
Exacerbaciones respiratorias	**Mall 2022** (24 semanas): Reporta 1/60 exacerbaciones respiratorias en el grupo de intervención, y 16/61 en el grupo control				121 (1 ECA)	⊕⊕⊕◯ Moderada[b] (Por sospecha fuerte de sesgo de publicación)	El ELX+TEZ+IVA probablemente produce reducción en las exacerbaciones respiratorias[d]
Efectos adversos graves	**Mall 2022** (24 semanas): informa 4/60 eventos adversos graves en el grupo de intervención (uno fue una erupción probablemente relacionada con la intervención, se resolvió después de la interrupción del estudio) y 9/61 en el grupo de control				121 (1 ECA)	⊕⊕◯◯ Baja[b,e] (Por imprecisión seria y sospecha fuerte de sesgo de publicación)	El ELX+TEZ+IVA podría producir leves o nulas diferencias en los efectos adversos
Cambio absoluto en ppFEV1 Una puntuación más alta significa mejor Escala: 0 a Infinito % Tiempo: 4 a 24 semanas Edad: 6 a 17 años			12.52 % más (9.76 más a 15.29 más)		237 (2 ECA)	⊕⊕⊕⊕ Alta[b,f] (Por sospecha fuerte de sesgo de publicación y tamaño de efecto grande)	El ELX+TEZ+IVA produce aumento del ppVEF1[f]

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Genotipo: Heterocigoto F/MF

ELX + TEZ + IVA (Intervención) vs TEZ + IVA (Control)				
Calidad de vida (cambio absoluto en la puntuación del dominio respiratorio CFQ-R - versión infantil) **Una puntuación más alta significa mejor** Escala: 0 a 100 Tiempo: 24 semanas Edad: 12 a 17 años Genotipo: Heterocigoto F/MF u homocigoto	7.70 unidades más (1.70 más a 13.60 más)	52 (1 ECA)	⊕⊕◯◯ Baja[b,d] (Por imprecisión seria y sospecha fuerte de sesgo de publicación)	El ELX+TEZ+IVA podría producir leves o nulas diferencias en la calidad de vida[c]
Cambio absoluto en ppFEV1 **Una puntuación más alta significa mejor** **Escala: 0 a Infinito %** Tiempo: 4 a 8 semanas Edad: 12 a 17 años Genotipo: Heterocigoto F/MF (Barry 2021) u homocigoto (Heijerman 2019)	11.59 % más (5.71 más a 17.47 más)	43 (2 ECA)	⊕⊕⊕◯ Moderada[b] (Por sospecha fuerte de sesgo de publicación)	El ELX+TEZ+IVA probablemente produce leve aumento de ppVEF1 [h]

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory domain score – Child versión; ECA = Ensayo clínico aleatorizado; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; ELE: Elexacaftor; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; IVA: Ivacaftor; ppVEF1: Valor porcentual predictivo del volumen de espiración forzada en el primer segundo; RR: Riesgo relativo; TEZ: Tezacaftor.

a. Tamaño de muestra total es mayor al tamaño óptimo de la información de 166, calculado con la diferencia de media y desviación estándar obtenida del estudio único.
b. Sesgo de publicación probable porque todos los ensayos clínicos fueron financiados por la misma empresa farmacéutica.
c. Tamaño de efecto trivial porque IC 95% incluye diferencia mínima clínicamente importante de 4.
d. Tamaño de efecto impresiona relevante a favor de la intervención.
e. Tamaño de muestra total es menor al tamaño óptimo de la información de 227, calculado con las proporciones del evento del estudio incluido.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

f. Tamaño de efecto grande porque IC 95% no incluye diferencia mínima clínicamente importante de 6.5.
g. Tamaño de muestra total es menor al tamaño óptimo de la información de 66, calculado con la diferencia de media y desviación estándar obtenida del estudio único.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

4. DISCUSIÓN

4.1.Resumen de resultados

Las terapias moduladoras del CFTR tienen un efecto variable sobre los desenlaces clínicos de los pacientes con FQ. En pacientes con la mutación G551D y heterocigotos, el IVA mejora el ppVEF1 de manera segura, pero no conlleva mejoras clínicamente significativas en las exacerbaciones respiratorias ni en la calidad de vida del paciente (7,9,33,39). La combinación de LUM-IVA aumenta el ppVEF1 en pacientes mayores de 6 años de forma dependiente de la dosis, pero no incide en la calidad de vida ni reduce las exacerbaciones respiratorias; además, aumenta el riesgo de eventos adversos en niños de 2 a 5 años (8,30,35,36). La terapia dual TEZ-IVA, en pacientes de 6 a 17 años, especialmente en heterocigotos, mejora el ppVEF1 con seguridad, pero no mejora la calidad de vida (9,33,34). Finalmente, la terapia triple ELX-TEZ-IVA sobrepasa a la dual y al placebo en mejoras significativas del ppVEF1 y calidad de vida, demostrando ser segura y efectiva en pacientes homocigotos y heterocigotos (10,37–39).

4.2.Efecto del IVA

El IVA actúa como un potenciador de CFTR al facilitar la apertura del canal. De esta manera, podría corregir la disfunción de la apertura del canal de cloruro en pacientes con FQ por la mutación G551D, mejorando así la capacidad pulmonar medida por el ppVEF1 (7,9,33,39). Sin embargo, en el caso de la mutación R117H, esta alteración afecta estructuralmente a la proteína CFTR al cambiar un aminoácido en la posición 117 de arginina (R) a histidina (H). Esto podría reducir la capacidad del IVA para corregir su función (41). Cada variante genética responde de manera única al IVA, quien es eficaz en algunos casos específicos. La diferencia en la respuesta al IVA entre las mutaciones G551D y R117H se debe a las características estructurales y funcionales distintas de la proteína CFTR alterada por cada mutación (6).

Aunque el IVA mejora el ppVEF1, es importante tener en cuenta la mutación específica del paciente antes de su administración, dado que su acción está limitada a ciertas mutaciones (6,41). Esto es similar a las recomendaciones brindadas para adultos con FQ (12,13). Además, existen otras terapias con un espectro de acción más amplio y mayor eficacia, lo que sugiere que el IVA probablemente no sea considerado un tratamiento de primera línea.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

4.3.Efecto del LUM-IVA

La respuesta dosis-dependiente de la combinación LUM-IVA puede explicarse por la manera en que estos fármacos interactúan con la proteína CFTR y su impacto en los procesos biológicos y fisiológicos del cuerpo (41). El LUM y el IVA están formulados para rectificar la proteína CFTR. El LUM actúa como corrector, facilitando el transporte de la proteína CFTR a la superficie celular, mientras que el IVA actúa como potenciador, incrementando la actividad del canal de cloruro CFTR en la membrana celular (6). El incremento en la dosis de la combinación LUM-IVA conlleva a una mejora proporcional en su capacidad para realzar la función pulmonar, posiblemente debido a una mayor interacción con la proteína CFTR defectuosa, restaurando su función y facilitando el transporte de cloro a través de la membrana celular (41) .

La guía de práctica clínica de Brasil sobre el uso de esta terapia dual no la sugiere para la población en general sin hacer una distinción entre adultos y niños (13), sin embargo, la guía de práctica clínica americana sí la recomienda para pacientes mayores de 12 años (12). Nuestros hallazgos indican que esta combinación podría ser beneficiosa para adolescentes de 12 años en adelante, pero puede ser perjudicial para niños más pequeños, especialmente entre 2 y 5 años, debido al mayor riesgo de efectos adversos, como exacerbaciones respiratorias infectadas (30,35). Varios factores contribuyen a esto, incluida la sensibilidad a los fármacos y la capacidad para metabolizar y eliminar los componentes del medicamento de estos infantes. A su vez, la inmadurez del sistema respiratorio, que los hace más susceptibles a las infecciones, y la exposición a patógenos respiratorios en entornos como guarderías. Además, estos niños podrían enfrentar desafíos al ingerir el medicamento de manera adecuada, lo que podría disminuir su efectividad y elevar el riesgo de sufrir complicaciones respiratorias, lo que, a su vez, podría incrementar la tasa de hospitalizaciones (14).

4.4.Efecto del TEZ-IVA

El TEZ-IVA mejora el ppFEV1 y tiene un perfil de seguridad aceptable. Sin embargo, sus efectos no son clínicamente significativos en cuanto a la calidad de vida. Además, su eficacia varía entre pacientes heterocigotos y homocigotos de FQ, debido a las diferencias en las mutaciones genéticas (33,34). En los pacientes heterocigotos, que tienen dos alelos distintos de CFTR, es probable que uno de los alelos esté parcialmente funcional, lo que

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

permite que el TEZ-IVA actúe de manera más eficazmente. En cambio, en los pacientes homocigotos, que tienen dos alelos idénticos de CFTR con la misma mutación, es probable que ambos alelos estén demasiado afectados para que el TEZ-IVA corrija eficazmente la función de la proteína CFTR. Por lo tanto, en estos pacientes, el TEZ-IVA podría tener un menor efecto (42).

4.5.Efecto de la terapia triple ELX-TEZ-IVA

La terapia triple complementa la terapia dual (TEZ-IVA) al introducir otro modulador de CFTR, el ELX, que actúa como un corrector adicional de la proteína CFTR. Esto refuerza la capacidad de la combinación terapéutica para rectificar los defectos en la proteína CFTR, corrigiéndola en la superficie de las células epiteliales (30). El ELX estabiliza y facilita el transporte de la proteína CFTR a la membrana celular, normalizando la regulación de iones y mejorando la conductancia del cloruro a través del canal de CFTR. Esta acción ayuda a restaurar la función de las células epiteliales y reduce la acumulación de moco en los pulmones y otros órganos afectados por la FQ (6). La inclusión de estos medicamentos puede ampliar la cobertura de mutaciones genéticas y potenciar la función de la proteína CFTR, lo que posiblemente conduzca a una mejoría en los resultados clínicos, incluida la función pulmonar y la calidad de vida de los pacientes con FQ.

Las guías de práctica clínica que dan recomendaciones actuales sobre el uso de moduladores CFTR no consideran a la terapia triple dentro de sus recomendaciones (12,13). Nuestros hallazgos señalan que la terapia triple mejora el ppVEF1, teniendo así un impacto clínico en términos de exacerbaciones respiratorias y calidad de vida, sin aumentar los eventos adversos en niños de 6 a 17 años (10,37–39). En consecuencia, se puede inferir que la terapia triple podría ser una opción prometedora como tratamiento de primera línea de niños de 6 años o más con FQ, que debería ser considerada en las próximas actualizaciones de las guías de práctica clínica.

4.6.Limitaciones y fortalezas

El presente estudio tuvo como principal limitación la información incompleta proporcionada en los resultados de los ensayos clínicos. De esta manera, varios estudios no fueron considerados en la revisión sistemática a pesar de haber incluido pacientes menores de 18 años, porque no distinguían entre la población adulta y pediátrica. Además, la mayoría de las muestras que incluían estos estudios, tenían una mayor proporción de

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

pacientes adultos en comparación con los niños. Sin embargo, se pudo contar con varios estudios con resultados específicos en menores de 18 años, de esta manera nuestros resultados contienen evidencia directa para responder nuestra pregunta de investigación y no fue necesario disminuir la certeza de la evidencia por utilizar evidencia indirecta (22).

En términos de fortalezas, la presente revisión sistemática, que evalúa moduladores de CFTR en menores de 18 años, es la que incluye la mayor cantidad de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, con bajo riesgo de sesgo en general. Además, se presentan los resultados subclasificados para diferentes subgrupos de edades y genotipos de pacientes con FQ, a diferencia de las revisiones sistemáticas previas que tuvieron un objetivo similar (15,16). Finalmente, al usar la metodología GRADE, permitió obtener resultados confiables y útiles para la toma de decisiones basadas en evidencias.

En conclusión, la terapia triple ELX-TEZ-IVA podría ser una alternativa segura y eficiente en niños de 6 años a más. Aunque la terapia dual TEZ-IVA puede tener un efecto positivo en la función pulmonar, su efecto clínicamente no es significativo. Además, administrar LUM-IVA en niños de 2 a 5 años podría ser perjudicial. Por otro lado, el tratamiento individual con IVA aumenta el ppVEF1, pero no parece influir en la frecuencia de las exacerbaciones respiratorias ni en la calidad de vida de los pacientes.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Aprobación ética y consentimiento para participar:

El estudio del proyecto fue inscrito en la Universidad Científica del Sur (235-2022-PRE15) y registro PROSPERO. El consentimiento para participar no fue aplicable.

Consentimiento para la publicación:

No aplica.

Disponibilidad de datos:

Los conjuntos de datos generados y analizados durante el estudio actual no están disponibles públicamente, pero están disponibles a través del autor correspondiente previa solicitud razonable.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no tienen intereses en competencia.

Fondos:

El estudio fue autofinanciado.

Contribuciones de los autores:

VCCC y MGCV conceptualizaron el estudio y escribieron el primer manuscrito; VCCC, MGCV, FJM y CSMG se encargaron de la curación de los datos; CAAR hizo el análisis estadístico y supervisó la ejecución del estudio. Todos los autores diseñaron el estudio, escribieron y prepararon el manuscrito. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Agradecimientos

Ninguno

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Referencias:

1. Óscar Fielbaum C. Avances en fibrosis quística. Rev Médica Clínica Las Condes. 1 de marzo de 2011;22(2):150-9.

2. Rey MM, Bonk MP, Hadjiliadis D. Cystic Fibrosis: Emerging Understanding and Therapies. Annu Rev Med. 2019;70(1):197-210.

3. Elborn JS. Cystic fibrosis. The Lancet. 19 de noviembre de 2016;388(10059):2519-31.

4. Gramegna A, Contarini M, Aliberti S, Casciaro R, Blasi F, Castellani C. From Ivacaftor to Triple Combination: A Systematic Review of Efficacy and Safety of CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis. Int J Mol Sci. enero de 2020;21(16):5882.

5. Patel SD, Bono TR, Rowe SM, Solomon GM. CFTR targeted therapies: recent advances in cystic fibrosis and possibilities in other diseases of the airways. Eur Respir Rev. 17 de junio de 2020;29(156):190068.

6. Bardin E, Pastor A, Semeraro M, Golec A, Hayes K, Chevalier B, et al. Modulators of CFTR. Updates on clinical development and future directions. Eur J Med Chem. 5 de marzo de 2021; 213:113195.

7. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. N Engl J Med. 3 de noviembre de 2011;365(18):1663-72.

8. 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. 16 de julio de 2015;373(3):220-31.

9. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. N Engl J Med. 23 de noviembre de 2017;377(21):2024-35.

10. 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. 11 de noviembre de 2019;381(19):1809.

11. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. N Engl J Med. 25 de octubre de 2018;379(17):1612-20.

12. Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A, et al. Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. Ann Am Thorac Soc. marzo de 2018;15(3):271-80.

13. Athanazio RA, Tanni SE, Ferreira J, Dalcin P de TR, de Fuccio MB, Esposito C, et al. Brazilian guidelines for the pharmacological treatment of the pulmonary symptoms of cystic fibrosis. Official document of the Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT, Brazilian Thoracic Association). J Bras Pneumol. 49(2):e20230040.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

14.González C. Farmacología del paciente pediátrico. Rev Médica Clínica Las Condes. 30 de septiembre de 2016;27.

15.Li Q, Liu S, Ma X, Yu J. Effectiveness and Safety of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Children With Cystic Fibrosis: A Meta-Analysis. Front Pediatr. 2022 Jun 29;10:937250.

16.Yousif Hamdan AH, Zakaria F, Lourdes Pormento MK, Lawal OS, Opiegbe A, Zahid S, et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Protein Modulators in Children and Adolescents with different CF Genotypes - Systematic Review and Meta-Analysis. Curr Rev Clin Exp Pharmacol. 1 de febrero de 2023.

17.Sanabria AJ, Rigau D, Rotaeche R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. Aten Primaria. 1 de enero de 2015;47(1):48-55.

18.Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 29 de marzo de 2021;372: n71.

19.Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 5 de diciembre de 2016;5(1):210.

20.PlotDigitizer [Internet]. [citado 11 de marzo de 2024]. PlotDigitizer: Extract Data from Graph Image Online. Disponible en: https://plotdigitizer.com/

21.Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 28 de agosto de 2019;366: l4898.

22.GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 1 de abril de 2011;64(4):401-6.

23.GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol. 1 de abril de 2011;64(4):407-15.

24.GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. J Clin Epidemiol. 1 de diciembre de 2011;64(12):1283-93.

25.Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones [Internet]. [citado 11 de marzo de 2024]. Disponible en: https://training.cochrane.org/es/manual-cochrane-de-revisiones-sistem%C3%A1ticas-de-intervenciones

26.GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. J Clin Epidemiol. 1 de diciembre de 2011;64(12):1294-302.

27.GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. J Clin Epidemiol. 1 de diciembre de 2011;64(12):1277-82.

28.Murad MH, Mustafa RA, Schünemann HJ, Sultan S, Santesso N. Rating the certainty in evidence in the absence of a single estimate of effect. Evid Based Med. junio de 2017;22(3):85-7.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

29.GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. J Clin Epidemiol. 1 de marzo de 2020;119:126-35.

30.Stahl M, Roehmel J, Eichinger M, Doellinger F, Naehrlich L, Kopp MV, et al. Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Cystic Fibrosis Disease Progression in Children 2 through 5 Years of Age Homozygous for F508del-CFTR: A Phase 2 Placebo-controlled Clinical Trial. Ann Am Thorac Soc. 20(8):1144-55.

31.Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and Safety of Ivacaftor in Patients Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis with a G551D Mutation. Am J Respir Crit Care Med. 1 de junio de 2013;187(11):1219-25.

32.Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe SM, McColley SA, et al. Efficacy and safety of ivacaftor treatment: randomized trial in subjects with cystic fibrosis who have an R117H-CFTR mutation. Lancet Respir Med. julio de 2015;3(7):524-33.

33.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. 23 de noviembre de 2017;377(21):2013-23.

34.Davies JC, Sermet-Gaudelus I, Naehrlich L, Harris RS, Campbell D, Ahluwalia N, et al. A phase 3, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of tezacaftor in combination with ivacaftor in participants 6 through 11 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del or heterozygous for the F508del-CFTR mutation and a residual function mutation. J Cyst Fibros. 1 de enero de 2021;20(1):68-77.

35.Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med. 1 de julio de 2017;5(7):557-67.

36.McColley SA, Konstan MW, Ramsey BW, Elborn JS, Boyle MP, Wainwright CE, et al. Lumacaftor/Ivacaftor reduces pulmonary exacerbations in patients irrespective of initial changes in FEV1. J Cyst Fibros. 1 de enero de 2019;18(1):94-101.

37.Mall MA, Brugha R, Gartner S, Legg J, Moeller A, Mondejar-Lopez P, et al. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation: A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study. Am J Respir Crit Care Med. 206(11):1361-9.

38.Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 23 de noviembre de 2019;394(10212):1940-8.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

39.Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del–Gating and –Residual Function Genotypes. N Engl J Med. 26 de agosto de 2021;385(9):815-25.

40.Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, Duckers J, MacGregor G, Tullis E, et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. Lancet Respir Med. 1 de marzo de 2022;10(3):267-77.

41.De la Hoz D, Villamil Osorio M, Restrepo-Gualteros SM. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators: Present and future in cystic fibrosis treatment. A review. Arch Argent Pediatr. 1 de abril de 2019;117(2):e131-6.

42.Prior-Gonzáles OA, Garza-González E, Fuentes de la Fuente HA, Rodríguez-Leal C, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla F. Farmacogenética y su importancia clínica: hacia una terapia personalizada segura y eficiente. Medicina Universitaria. 2011;13(50):41-9.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Material suplementario

Material suplementario 1: Estrategia de búsqueda por base de datos

SCOPUS	
#1	TITLE-ABS-KEY (“Cystic fibrosis" OR "Cystic fibroses" OR mucoviscidosis* OR mucoviscoidosis OR "Fibrocystic Disease*") AND TITLE-ABS-KEY (infant* OR newborn* OR children* OR child OR adolescent* OR neonate* OR preschool* OR adolescent* OR teen OR teens OR teenager*)
#2	TITLE-ABS-KEY (((cftr OR "Chloride Channel*") W/3 (agonist* OR activator* OR stimulator* OR potentiator*)) OR cavosonstat OR “N 91115” OR “N91115” OR deutivacaftor OR “C10358” OR “C10358” OR “CTP656” OR “CTP656” OR “VX 561” OR “VX561” OR dirocaftor OR “PTI 808” OR “PTI808” OR icenticaftor OR ivacaftor OR “VX 770” OR VX770 OR Kalydeco OR “VRT 813077” OR VRT813077 OR Lumacaftor OR “VX 809” OR VX809 OR Tezacaftor OR VX661 OR “VX 661” OR Lancovutide OR duramycin OR “MOLI 1901” OR MOLI1901 OR “PA 48009” OR PA48009 OR Lubiprostone OR amitiza OR amitizia OR lubiproston OR lubowel OR “RU 0211” OR RU0211 OR “SPI 0211” OR SPI0211 OR “SPIRU 211” OR SPIRU211 OR Navocaftor OR “ABBV 3067” OR ABBV3067 OR “GLPG 3067” OR GLPG3067 OR Nesolicaftor OR “PTI 428” OR PTI428 OR Olacaftor OR “VX 440” OR VX440 OR posenacaftor OR “PTI 801” OR PTI801 OR Elexacaftor OR VX-445 OR VX445 OR “VX 445” OR Orkambi)
#3	#1 AND #2
Embase	
#1	'cystic fibrosis'/exp OR ('cystic fibrosis' OR 'cystic fibroses' OR mucoviscidosis* OR mucoviscoidosis* OR 'fibrocystic disease*'):ab,kw,ti
#2	'adolescent'/exp OR 'child'/exp OR infant*:ab,kw,ti OR newborn*:ab,kw,ti OR children*:ab,kw,ti OR child:ab,kw,ti OR neonate*:ab,kw,ti OR preschool*:ab,kw,ti OR adolescent*:ab,kw,ti OR teen:ab,kw,ti OR teens:ab,kw,ti OR teenager*:ab,kw,ti
#3	'chloride channel stimulating agent'/exp OR (((cftr OR "Chloride Channel*") NEAR/3 (agonist* OR activator* OR stimulator* OR potentiator*)) OR cavosonstat OR “N 91115” OR “N91115” OR deutivacaftor OR “C10358” OR “C10358” OR “CTP656” OR “CTP656” OR “VX 561” OR “VX561” OR dirocaftor OR “PTI 808” OR “PTI808” OR icenticaftor OR ivacaftor OR “VX 770” OR VX770 OR Kalydeco OR “VRT 813077” OR VRT813077 OR Lumacaftor OR “VX 809” OR VX809 OR Tezacaftor OR VX661 OR “VX 661” OR Lancovutide OR duramycin OR “MOLI 1901” OR MOLI1901 OR “PA 48009” OR PA48009 OR Lubiprostone OR amitiza OR amitizia OR lubiproston OR lubowel OR “RU 0211” OR RU0211 OR “SPI 0211” OR SPI0211 OR “SPIRU 211” OR SPIRU211 OR Navocaftor OR “ABBV 3067” OR ABBV3067 OR “GLPG 3067” OR GLPG3067 OR Nesolicaftor OR “PTI 428” OR PTI428 OR Olacaftor OR “VX 440” OR VX440 OR posenacaftor OR “PTI 801” OR PTI801 OR Elexacaftor OR VX-445 OR VX445 OR “VX 445” OR Orkambi):ab,kw,ti
#4	#1 AND #2 AND #3
Web of Science	
#1	TI=("Cystic Fibrosis" OR "Cystic fibroses" OR Mucoviscidosis* OR mucoviscoidosis* OR "Fibrocystic Disease*") OR AB=("Cystic Fibrosis" OR "Cystic fibroses" OR Mucoviscidosis* OR mucoviscoidosis* OR "Fibrocystic Disease*") OR AK=("Cystic Fibrosis" OR "Cystic fibroses" OR Mucoviscidosis* OR mucoviscoidosis* OR "Fibrocystic Disease*") OR TS=("Cystic Fibrosis" OR "Cystic fibroses" OR Mucoviscidosis* OR mucoviscoidosis* OR "Fibrocystic Disease*")
#2	TI=(infant* OR newborn* OR children* OR child OR adolescent* OR neonate* OR preschool* OR adolescent* OR teen OR teens OR teenager*) OR AB=(infant* OR newborn* OR children* OR child OR adolescent* OR neonate* OR preschool* OR adolescent* OR teen OR teens OR teenager*) OR AK=(infant* OR newborn* OR children* OR child OR adolescent* OR neonate* OR preschool* OR adolescent* OR teen OR teens OR teenager*) OR TS=(infant* OR newborn* OR children* OR child OR adolescent* OR neonate* OR preschool* OR adolescent* OR teen OR teens OR teenager*)
#3	TI=(((cftr OR "Chloride Channel*") NEAR/3 (agonist* OR activator* OR stimulator* OR potentiator*)) OR cavosonstat OR “N 91115” OR “N91115” OR deutivacaftor OR “C10358” OR “C10358” OR “CTP656” OR “CTP656” OR “VX 561” OR “VX561” OR dirocaftor OR “PTI 808” OR “PTI808” OR icenticaftor OR ivacaftor OR “VX 770” OR VX770 OR Kalydeco OR “VRT 813077” OR VRT813077 OR Lumacaftor OR “VX 809” OR VX809 OR Tezacaftor OR VX661 OR “VX 661” OR Lancovutide OR duramycin OR “MOLI 1901” OR MOLI1901 OR “PA 48009” OR PA48009 OR Lubiprostone OR amitiza OR amitizia OR lubiproston OR lubowel OR “RU 0211” OR RU0211 OR “SPI 0211” OR SPI0211 OR “SPIRU 211” OR SPIRU211 OR Navocaftor OR “ABBV 3067” OR ABBV3067 OR “GLPG 3067” OR GLPG3067 OR Nesolicaftor OR “PTI 428” OR PTI428 OR Olacaftor OR “VX 440” OR VX440 OR posenacaftor OR “PTI 801” OR PTI801 OR Elexacaftor OR VX-445 OR VX445 OR “VX 445” OR Orkambi) OR AB=(((cftr OR "Chloride Channel*") NEAR/3 (agonist* OR activator* OR stimulator* OR potentiator*)) OR cavosonstat OR “N 91115” OR “N91115” OR deutivacaftor OR “C10358” OR “C10358” OR “CTP656” OR “CTP656” OR “VX 561” OR “VX561” OR dirocaftor OR “PTI 808” OR “PTI808” OR icenticaftor OR ivacaftor OR “VX 770” OR VX770 OR Kalydeco OR “VRT 813077” OR

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

	VRT813077 OR Lumacaftor OR "VX 809" OR VX809 OR Tezacaftor OR VX661 OR "VX 661" OR Lancovutide OR duramycin OR "MOLI 1901" OR MOLI1901 OR "PA 48009" OR PA48009 OR Lubiprostone OR amitiza OR amitizia OR lubiproston OR lubowel OR "RU 0211" OR RU0211 OR "SPI 0211" OR SPI0211 OR "SPIRU 211" OR SPIRU211 OR Navocaftor OR "ABBV 3067" OR ABBV3067 OR "GLPG 3067" OR GLPG3067 OR Nesolicaftor OR "PTI 428" OR PTI428 OR Olacaftor OR "VX 440" OR VX440 OR posenacaftor OR "PTI 801" OR PTI801 OR Elexacaftor OR VX-445 OR VX445 OR "VX 445" OR Orkambi) OR AK=(((cftr OR "Chloride Channel*") NEAR/3 (agonist* OR activator* OR stimulator* OR potentiator*)) OR cavosonstat OR "N 91115" OR "N91115" OR deutivacaftor OR "C10358" OR "C10358" OR "CTP656" OR "CTP656" OR "VX 561" OR "VX561" OR dirocaftor OR "PTI 808" OR "PTI808" OR icenticaftor OR ivacaftor OR "VX 770" OR VX770 OR Kalydeco OR "VRT 813077" OR VRT813077 OR Lumacaftor OR "VX 809" OR VX809 OR Tezacaftor OR VX661 OR "VX 661" OR Lancovutide OR duramycin OR "MOLI 1901" OR MOLI1901 OR "PA 48009" OR PA48009 OR Lubiprostone OR amitiza OR amitizia OR lubiproston OR lubowel OR "RU 0211" OR RU0211 OR "SPI 0211" OR SPI0211 OR "SPIRU 211" OR SPIRU211 OR Navocaftor OR "ABBV 3067" OR ABBV3067 OR "GLPG 3067" OR GLPG3067 OR Nesolicaftor OR "PTI 428" OR PTI428 OR Olacaftor OR "VX 440" OR VX440 OR posenacaftor OR "PTI 801" OR PTI801 OR Elexacaftor OR VX-445 OR VX445 OR "VX 445" OR Orkambi) OR SU=(((cftr OR "Chloride Channel*") NEAR/3 (agonist* OR activator* OR stimulator* OR potentiator*)) OR cavosonstat OR "N 91115" OR "N91115" OR deutivacaftor OR "C10358" OR "C10358" OR "CTP656" OR "CTP656" OR "VX 561" OR "VX561" OR dirocaftor OR "PTI 808" OR "PTI808" OR icenticaftor OR ivacaftor OR "VX 770" OR VX770 OR Kalydeco OR "VRT 813077" OR VRT813077 OR Lumacaftor OR "VX 809" OR VX809 OR Tezacaftor OR VX661 OR "VX 661" OR Lancovutide OR duramycin OR "MOLI 1901" OR MOLI1901 OR "PA 48009" OR PA48009 OR Lubiprostone OR amitiza OR amitizia OR lubiproston OR lubowel OR "RU 0211" OR RU0211 OR "SPI 0211" OR SPI0211 OR "SPIRU 211" OR SPIRU211 OR Navocaftor OR "ABBV 3067" OR ABBV3067 OR "GLPG 3067" OR GLPG3067 OR Nesolicaftor OR "PTI 428" OR PTI428 OR Olacaftor OR "VX 440" OR VX440 OR posenacaftor OR "PTI 801" OR PTI801 OR Elexacaftor OR VX-445 OR VX445 OR "VX 445" OR Orkambi)
#4	#1 AND #2 AND #3
Pubmed via Medline	
#1	("Cystic fibrosis"[Mesh] OR "Cystic fibrosis" OR "Cystic fibroses" OR Mucoviscidosis* OR Mucoviscoidosis* OR "Fibrocystic Disease*") AND ("Infant, Newborn"[Mesh] OR "Infant"[Mesh] OR "Child, Preschool"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR Newborn* OR Neonate* OR Infant* OR Preschool* OR Children* OR Child OR Adolescent* OR Teen OR Teens OR Teenager*)
#2	((cftr OR "Chloride Channel*") AND (agonist* OR activator* OR stimulator* OR potentiator*)) OR cavosonstat OR "N 91115" OR "N91115" OR deutivacaftor OR "C10358" OR "C10358" OR "CTP656" OR "CTP656" OR "VX 561" OR "VX561" OR dirocaftor OR "PTI 808" OR "PTI808" OR icenticaftor OR ivacaftor OR "VX 770" OR VX770 OR Kalydeco OR "VRT 813077" OR VRT813077 OR Lumacaftor OR "VX 809" OR VX809 OR Tezacaftor OR VX661 OR "VX 661" OR Lancovutide OR duramycin OR "MOLI 1901" OR MOLI1901 OR "PA 48009" OR PA48009 OR Lubiprostone OR amitiza OR amitizia OR lubiproston OR lubowel OR "RU 0211" OR RU0211 OR "SPI 0211" OR SPI0211 OR "SPIRU 211" OR SPIRU211 OR Navocaftor OR "ABBV 3067" OR ABBV3067 OR "GLPG 3067" OR GLPG3067 OR Nesolicaftor OR "PTI 428" OR PTI428 OR Olacaftor OR "VX 440" OR VX440 OR posenacaftor OR "PTI 801" OR PTI801 OR Elexacaftor OR VX-445 OR VX445 OR "VX 445" OR Orkambi
#3	#1 AND #2
Cochrane Central Database	
#1	MeSH descriptor: [Cystic Fibrosis] explode all trees
#2	"Cystic fibrosis" OR "Cystic fibroses" OR Mucoviscidosis* OR Mucoviscoidosis* OR "Fibrocystic Disease*"
#3	#1 OR #2
#4	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees
#5	MeSH descriptor: [Child] explode all trees
#6	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees
#7	Newborn* OR Neonate* OR Infant* OR Preschool* OR Children* OR Child OR Adolescent* OR Teen OR Teens OR Teenager*
#8	{OR #3-#7}
#9	#3 AND #8
#10	MeSH descriptor: [Chloride Channel Agonists] explode all trees
#11	((cftr OR "Chloride Channel*") NEAR/3 (agonist* OR activator* OR stimulator* OR potentiator*)) OR cavosonstat OR "N 91115" OR "N91115" OR deutivacaftor OR "C10358" OR "C10358" OR "CTP656" OR "CTP656" OR "VX 561" OR "VX561" OR dirocaftor OR "PTI 808" OR "PTI808" OR icenticaftor OR ivacaftor OR "VX 770" OR VX770 OR Kalydeco OR "VRT 813077" OR VRT813077 OR Lumacaftor OR "VX 809" OR VX809 OR Tezacaftor OR VX661 OR "VX 661" OR Lancovutide OR duramycin OR "MOLI 1901" OR MOLI1901 OR "PA 48009" OR PA48009 OR Lubiprostone OR amitiza OR amitizia OR lubiproston OR lubowel

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

	OR “RU 0211” OR RU0211 OR “SPI 0211” OR SPI0211 OR “SPIRU 211” OR SPIRU211 OR Navocaftor OR “ABBV 3067” OR ABBV3067 OR “GLPG 3067” OR GLPG3067 OR Nesolicaftor OR “PTI 428” OR PTI428 OR Olacaftor OR “VX 440” OR VX440 OR posenacaftor OR “PTI 801” OR PTI801 OR Elexacaftor OR VX-445 OR VX445 OR “VX 445” OR Orkambi
#12	#10 OR #11
#13	#9 AND #12

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Material suplementario 2: Lista de documentos excluidos con justificación

Autor	Año	Título	Razón de exclusión	Etapa de búsqueda
Sawicki	2015	Sustained Benefit from Ivacaftor Demonstrated by Combining Clinical Trial and Cystic Fibrosis Patient Registry Data (vol 192, pg 836, 2015)	Duplicado	Base de datos v1
Vetter	2017	Cystic fibrosis: Positive effects of the lumacaftor/ivacaftor therapy also in children	No acceso a texto completo	Base de datos v1
Stalvey	2015	Ivacaftor improves linear growth in G551D cystic fibrosis children: Results of a multicenter, placebo-controlled study	No desenlaces de interés	Base de datos v1
Stalvey	2016	Ivacaftor improves linear growth in children with cystic fibrosis (CF) and a G551D-CTFR mutation: Data from the ENVISION study	No desenlaces de interés	Base de datos v1
Stalvey Ms	2017	Growth in Prepubertal Children With Cystic Fibrosis Treated With Ivacaftor	No desenlaces de interés	Base de datos v1
Brody	2017	Effect of lumacaftor/ivacaftor on total, bronchiectasis, and air trapping computed tomography (CT) scores in children homozygous for F508del-CFTR: Exploratory imaging substudy	No desenlaces de interés	Base de datos v1
Brody	2017	Effect of lumacaftor/ivacaftor on total, bronchiectasis, and air trapping computed tomography scores in children homozygous for F508DEL-CFTR: Exploratory imaging substudy	No desenlaces de interés	Base de datos v1
Wainwright	2018	Ultrashort echo time MRI can evaluate treatment effect of Lumacaftor/Ivacaftor	No desenlaces de interés	Base de datos v1
McKone	2012	Long-term safety and efficacy of ivacaftor in subjects with CF who have the G551D-CFTR mutation	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Harrison	2013	Ivacaftor in a G551D homozygote with cystic fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Eldredge	2014	Remarkable progress toward new treatments for cystic fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
	2015	Radical new treatments for cystic fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Zemanick	2021	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	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Chassagnon	2016	Long-term computed tomographic changes in cystic fibrosis patients treated with ivacaftor	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Houwen	2017	Effects of new and emerging therapies on gastrointestinal outcomes in cystic fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Altes	2017	Use of hyperpolarized helium-3 MRI to assess response to ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Burgener	2018	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators: precision medicine in cystic fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Taylor-Cousar	2018	Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for F508del-CFTR	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Heltshe	2018	Ivacaftor-treated Patients with Cystic Fibrosis Derive Long-Term Benefit Despite No Short-Term Clinical Improvement	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Hoy	2019	Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor: First Approval	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
de Vicente	2020	Effectiveness of ivacaftor in cystic fibrosis: Improvement of liver cirrhosis, nutritional status and respiratory function	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Wainwright	2020	New therapies for people with CF in the CFTR modulator world	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
McNally	2021	Ivacaftor and Airway Inflammation in Preschool Children with Cystic Fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Griese	2021	Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Ann Ashlock	2011	Personalized medicine for cystic fibrosis: The next generation	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Konstan	2017	Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
McKone	2012	Long-term safety and efficacy of ivacaftor in persons with cystic fibrosis who have the G551D-CFTR mutation	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Graeber	2018	Effects of lumacaftor-ivacaftor therapy on cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function in Phe508del homozygous patients with cystic fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
McKone E	2013	Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the G551D-CFTR mutation: response through 144 weeks of treatment (96 weeks of persist)	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Hayes	2014	CT imaging of pediatric patients with cystic fibrosis on ivacaftor therapy	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Kuehn	2014	Progress in treating cystic fibrosis means that many patients may now reach midlife and beyond	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Rosenfeld	2020	IVACAFTOR IN 4- TO <6-MONTH-OLD INFANTS WITH CYSTIC FIBROSIS AND A GATING MUTATION: RESULTS OF A 2-PART, SINGLE-ARM, PHASE 3 STUDY	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Davies	2014	An open-label study of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2 to 5 years with cf and a CFTR gating mutation: the kiwi study	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Rosenfeld	2015	An open-label study of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2 to 5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation: The KIWI study	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Davies	2015	Ivacaftor treatment in preschool children with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation: Extended evaluation	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Ooi	2016	Improvement in intestinal inflammation on ivacaftor	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Davies	2016	Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): An open-label, single-arm study	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Davies	2016	Long-term safety and efficacy of ivacaftor in paediatric patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a cftr gating mutation	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Rosenfeld	2016	Long-term safety and efficacy of ivacaftor in pediatric patients aged 2-5 years with CF and a CFTR gating mutation	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Taylor-Cousar	2016	Effect of ivacaftor in patients with advanced cystic fibrosis and a G551D-CFTR mutation: Safety and efficacy in an expanded access program in the United States	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Schall	2016	Improved pulmonary function and weight gain, reduced resting energy expenditure, and improved gut inflammation after 3-month ivacaftor treatment in cystic fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Milla	2016	Safety, tolerability, and pharmacodynamics of combination lumacaftor/ivacaftor therapy in patients aged 6-11 yrs with CF homozygous for the F508DEL-CFTR mutation	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
McKinney	2017	Change in fev1 and bronchodilator response after first dose of lumacaftor/ ivacaftor	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Colombo	2017	Cystic fibrosis transmembrane conductance-regulator modulators for children	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Egan	2017	Effects of Lumacaftor/Ivacaftor in a pediatric cohort homozygous for F508del-CFTR	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Nayak	2017	Effects of lumacaftor-ivacaftor (orkambi) after 6 months of therapy in children with cystic fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
McGarry	2017	In vivo and in vitro ivacaftor response in cystic fibrosis patients with residual CFTR function: N-of-1 studies	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
O'Callaghan	2017	Modeling the long-term health outcomes of patients with CF who are homozygous for the F508del mutation treated with lumacaftor/ivacaftor	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Rosenfeld	2021	Ivacaftor in 4- to <6-month-old infants with cystic fibrosis and a gating mutation: Results of a 2-part, single-arm, phase 3 study	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Chilvers	2017	An open-label extension (EXT) study of lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) therapy in patients (pts) aged 6-11 years (yrs) with cystic fibrosis (CF) homozygous for F508del-CFTR	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Chilvers	2017	An open-label extension (EXT) study of lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) therapy in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis (CF) homozygous for F508del-CFTR	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Chilvers	2017	Safety and efficacy of lumacaftor/ ivacaftor in patients aged ≥6 years with cf homozygous for f508del-CFTR (phase 3 extension study)	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Horsley	2018	CFTR modulators: Review for clinicians	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Ratjen	2018	Changes in lung clearance index in preschool-aged patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor (GOAL): A clinical trial	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Accurso	2018	Treatment of cystic fibrosis in infants	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Wainwright	2018	Safety and efficacy of Lumacaftor/Ivacaftor in pediatric cystic fibrosis patients	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Rosenfeld	2018	A phase 3, 2-part, single-arm study of ivacaftor treatment in patients <2 years with a CFTR gating mutation: Results from the ARRIVAL study in patients 1 to 2 years	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Rosenfeld	2018	Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
McNamara	2018	A 2-part, phase 3 single-arm study to evaluate the safety and pharmacokinetics (PK) of lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) combination therapy in patients (pts) aged 2 to 5 years with cystic fibrosis (CF) homozygous for the F508del-CFTR mutation	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Grasemann	2018	Effect of ivacaftor therapy on nitric oxide/l-arginine metabolism in airways of patients with cystic fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Hatziagorou	2018	Effect of lumacaftor/ivacaftor on lung clearance index and exercise capacity among patients aged over 12 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Melotti	2018	Effects of lumacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis patients homozygous for f508del CFTR mutation	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Gräber	2018	Effects of lumacaftor-ivacaftor therapy on CFTR function in PHE508DEL homozygous patients with cystic fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
McKone	2014	Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: A phase 3, open-label extension study (PERSIST)	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Ooi	2018	Impact of CFTR modulation with Ivacaftor on Gut Microbiota and Intestinal Inflammation	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Tesell	2018	Impact of lumacaftor/ivacaftor on pulmonary exacerbation rates in members with cystic fibrosis in a medicaid population	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Leung	2019	CFTR modulators: Non-pulmonary outcomes	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Greenawald	2019	Comparative outcomes of CFTR therapy in pediatric cystic fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Reed	2019	Comparing 1-year body mass index outcomes of CFTR modulators at a pediatric cystic fibrosis center	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Dalmat	2019	Dual therapy of infantile cystic fibrosis: Well tolerated	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Guimbellot	2019	Effectiveness of ivacaftor in cystic fibrosis patients with non-G551D gating mutations	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Salvatore	2019	Effectivenesss of ivacaftor in severe cystic fibrosis patients and non-G551D gating mutations	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Le	2019	Growth failure and treatment in cystic fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Davies	2019	Ivacaftor (IVA) treatment in patients 6 to <12 months old with cystic fibrosis with a CFTR gating mutation: results of a 2-part, single-arm, phase 3 study	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Sergeev	2019	Real-life effectiveness of lumacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis: A single center experience	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Mok	2019	The effect of CFTR modulators on CT outcomes in cystic fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Rosenfeld	2019	An open-label extension study of ivacaftor in children with CF and a CFTR gating mutation initiating treatment at age 2–5years (KLIMB)	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Chilvers	2019	Long-term safety and efficacy of lumacaftor/ivacaftor therapy in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (F/F)	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Davies	2019	Ivacaftor treatment in patients 6 to <12 months old with cystic fibrosis with a CFTR gating mutation: Results of a 2-part, single-arm, phase 3 study	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
McNamara	2019	Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Walker	2019	A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11years with cystic fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Aalbers	2019	Clinical effect of lumacaftor/ivacaftor in F508del homozygous cystic fibrosis patients with FEV1 ≥90% predicted at baseline	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Tesell	2019	Effect of lumacaftor/ivacaftor on pulmonary exacerbation rates in members with cystic fibrosis in a medicaid population	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Melotti	2019	Effects of ivacaftor/lumacaftor in cystic fibrosis patients homozygous for F508del CFTR mutation	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Gräber	2019	Effects of lumacaftor-ivacaftor therapy on lung microbiome and lung disease detected by magnetic resonance imaging in F508del-homozygous patients with cystic fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Pierre-Régis	2019	Real-life initiation of lumacaftor/ivacaftor in adolescents and adults homozygous for the F508del CFTR mutation: a French nationwide study	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
West	2020	Analyzing effects of CFTR dual modulator therapy on nutritional status in pediatric cystic fibrosis patients	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Nichols	2020	Clinical effectiveness of elexacaftor/ tezacaftor/ivacaftor: The longitudinal promise study	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Teibel	2020	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor clinical outcomes in pediatric and adult cystic fibrosis patients	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Flume	2021	Long-term safety and efficacy of tezacaftor–ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years or older who are homozygous or heterozygous for Phe508del CFTR (EXTEND): an open-label extension study	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Grasemann	2020	Long-term effect of CFTR modulator therapy on airway nitric oxide	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Pilewski Jm	2020	Long-Term Ivacaftor in People Aged 6 Years and Older with Cystic Fibrosis with Ivacaftor-Responsive Mutations	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Hoppe	2020	Long-term safety of lumacaftor/ivacaftor therapy in persons with cystic fibrosis aged 2–5 years homozygous for the F508del-CFTR mutation (F/F)	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Burgel	2021	Clinical response to lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis according to baseline lung function	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Lecumberri Pascual	2021	Effects on flash glucose monitoring parameters after 6-months use of ctfr modulators in cystic fibrosis patients with or without glucose metabolism abnormalities	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Burch	2021	For people with cystic fibrosis, what are the effects of treatment with lumacaftor plus ivacaftor? [Miscellaneous]	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Burch	2021	For people with cystic fibrosis, what are the effects of treatment with tezacaftor plus ivacaftor (with or without VX-659 or elexacaftor)? [Miscellaneous]	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Milla	2017	Lumacaftor/Ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis and homozygous for F508del-CFTR	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Cagnina	2021	Tribulations and (clinical) trials in cystic fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Chilvers	2021	Long-term safety and efficacy of lumacaftor–ivacaftor therapy in children aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a phase 3, open-label, extension study	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Hoppe	2021	Long-term safety of lumacaftor-ivacaftor in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a multicentre, phase 3, open-label, extension study	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Sawicki	2015	Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
O'Shea	2021	Efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Davies	2021	Ivacaftor in infants aged 4 to <12 months with cystic fibrosis and a gating mutation results of a two-part phase 3 clinical trial	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v1
Elborn	2012	Effects of the CFTR potentiator, ivacaftor, in two phase 3 trials in subjects with CF who have the G551D-CFTR mutation	No información de población <18 años	Base de datos v1
Rowe	2013	Optimizing Nasal Potential Difference Analysis for CFTR Modulator Development: Assessment of Ivacaftor in CF Subjects with the G551D-CFTR Mutation	No información de población <18 años	Base de datos v1
Davies	2018	VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles	No información de población <18 años	Base de datos v1
Nick	2020	Ivacaftor in cystic fibrosis with residual function: Lung function results from an N-of-1 study	No información de población <18 años	Base de datos v1
Munck	2020	Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis heterozygous for minimal function CFTR mutations	No información de población <18 años	Base de datos v1
Berkers	2021	Lumacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with an A455E-CFTR mutation	No información de población <18 años	Base de datos v1
Davies	2013	Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D-CFTR mutation and preserved spirometry: A randomised controlled trial	No información de población <18 años	Base de datos v1
Borowitz D	2012	Nutritional status measures among persons with CF carrying the G551D-CFTR mutation who received ivacaftor or placebo in phase 3 clinical trials	No información de población <18 años	Base de datos v1
Suthoff	2014	Patient-reported treatment effects of ivacaftor beyond respiratory symptoms in patients with cystic fibrosis (CF)	No información de población <18 años	Base de datos v1
De Boeck	2014	Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation	No información de población <18 años	Base de datos v1
Quittner A	2015	Effect of ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation: patient-reported outcomes in the STRIVE randomized, controlled trial	No información de población <18 años	Base de datos v1
Konstan	2015	Efficacy response in CF patients treated with ivacaftor: Post-hoc analysis	No información de población <18 años	Base de datos v1
Sullivan	2016	Combination lumacaftor/ivacaftor therapy improves inflammatory biomarkers in patients with CF homozygous for the F508DEL-CFTR mutation	No información de población <18 años	Base de datos v1
Solem Ct	2016	Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis	No información de población <18 años	Base de datos v1
Elborn	2016	Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR by pulmonary function subgroup: a pooled analysis	No información de población <18 años	Base de datos v1
Konstan	2016	Evidence of reduction in annual rate of fev1 decline and sustained benefits with lumacaftor and ivacaftor (LUM/IVA) in patients (PTS) with CF homozygous for f508del-cftr	No información de población <18 años	Base de datos v1
Sullivan	2016	Improvement in inflammatory biomarkers in patients (pts) with cystic fibrosis (CF) homozygous for the F508del-CFTR mutation treated with lumacaftor (LUM) and ivacaftor (IVA)	No información de población <18 años	Base de datos v1
Borowitz	2016	Nutritional Status Improved in Cystic Fibrosis Patients with the G551D Mutation After Treatment with Ivacaftor	No información de población <18 años	Base de datos v1

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Taylor-Cousar	2017	Efficacy and safety of tezacaftor/ ivacaftor in patients aged ≥12 years with cf homozygous for f508del-cftr: A randomized placebo-controlled phase 3 trial	No información de población <18 años	Base de datos v1
Rowe	2017	Efficacy and safety of tezacaftor/ ivacaftor and ivacaftor in patients aged ≥12 years with cf heterozygous for f508del and a residual function mutation: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover phase 3 study	No información de población <18 años	Base de datos v1
Rowe	2017	CFTR modulation with tezacaftor/ivacaftor in patients heterozygous for F508del and a residual function mutation	No información de población <18 años	Base de datos v1
Flume	2012	Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation	No información de población <18 años	Base de datos v1
Flume	2018	Recovery of lung function following a pulmonary exacerbation in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation treated with ivacaftor	No información de población <18 años	Base de datos v1
Schwarz	2021	Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis who stopped lumacaftor/ivacaftor due to respiratory adverse events	No información de población <18 años	Base de datos v1
Donaldson	2028	Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects with Cystic Fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551D-CFTR	No información de población <18 años	Base de datos v1
Keating	2018	VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles	No información de población <18 años	Base de datos v1
Wilson	2020	VO2max as an exercise tolerance endpoint in people with cystic fibrosis: Lessons from a lumacaftor/ivacaftor trial	No información de población <18 años	Base de datos v1
EUCTR	2008	A Phase 3, 2 Part, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation - ENVISION	Protocolo	Base de datos v1
NCT	2009	Drug-Drug Interaction Study of VX-809 and VX-770 in Healthy Subjects	Protocolo	Base de datos v1
NCT	2009	Study of long-term VX-770 treatment in Cystic Fibrosis subjects Age 6 and Older	Protocolo	Base de datos v1
NCT	2010	Study of the Effect of Ivacaftor on Lung Clearance Index in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation	Protocolo	Base de datos v1
NCT	2013	Short Term Effects of Ivacaftor in Non-G551D Cystic Fibrosis Patients	Protocolo	Base de datos v1
EUCTR	2015	A study in children aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis to assess the efficacy and safety of a combination of two experimental drugs	Protocolo	Base de datos v1
EUCTR	2015	A study to assess the efficacy and safety of ivacaftor in children aged 3 to 5 with Cystic Fibrosis (a rare hereditary disease that affects the lungs, digestive system and other organs)	Protocolo	Base de datos v1
EUCTR	2016	Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an A455E-CFTR Mutation	Protocolo	Base de datos v1
Heijerman	2019	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	Duplicado	Base de datos v2
Ng	2021	Effects of tezacaftor/ivacaftor on gut function and transit in cystic fibrosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial	No desenlaces de interés	Base de datos v2
Krivec	2022	Improved aerobic fitness in children on CFTRm triple combination therapy	No desenlaces de interés	Base de datos v2
Kondratyeva	2022	FIRST RESULTS OF TREATMENT WITH TWO CFTR-MODULATORS FOR CYSTIC FIBROSIS IN CHILDHOOD	No disponible texto completo	Base de datos v2
Zemanick	2021	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	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Rayment	2022	A Phase 3, Open-Label Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Children 1 to Less Than 2 Years of Age with Cystic Fibrosis Homozygous for F508del-CFTR	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Graeber	2022	Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on CFTR Function in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two F508del Alleles	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Flume	2021	Long-term safety and efficacy of tezacaftor–ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years or older who are homozygous or heterozygous for Phe508del CFTR (EXTEND): an open-label extension study	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Jungmayr	2022	Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor also for children: Significant improvement of lung function in cystic fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Salvatore	2022	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged 6–11 years with cystic fibrosis, at least one F508DEL allele, and advanced lung disease: A 24-week observational study	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Kos	2022	Real-life efficacy and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on severe cystic fibrosis lung disease patients	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Mercier	2022	CFTR pharmacological modulators: A great advance in Cystic Fibrosis management	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Al Oraimi	2022	Ivacaftor in Omani children with cystic fibrosis caused by p.Ser549Arg CFTR mutation	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Sawicki	2022	A Phase 3, open-label, 96-week trial to study the safety, tolerability, and efficacy of tezacaftor/ivacaftor in children ≥ 6 years of age homozygous for F508del or heterozygous for F508del and a residual function CFTR variant	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Carnovale	2021	Effectiveness and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease with the Phe508del/minimal function genotype	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Muilwijk	2021	38 Real-world longitudinal trends in clinical outcomes in people with cystic fibrosis using lumacaftor/ivacaftor and tezacaftor/ivacaftor	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Zobell	2021	Beyond PFTs: Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor outcomes in a pediatric CF center	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Hamad	2021	Evaluation of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on pulmonary function in cystic fibrosis patients	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Ratjen	2021	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged 6 and older with cystic fibrosis and at least 1 F508del allele: Interim results from a Phase 3 open-label extension study	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Gerwin	2021	Comparison of absolute change in BMI and ppFEV1 in cystic fibrosis patients younger than 12 started on elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor with those aged 12 and older	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Mahmood	2021	Effect of CFTR modulators on nutritional status, growth, and pulmonary function in cystic fibrosis patients	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
McNally	2022	Impact of one year of treatment with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on clinical outcomes in people with cystic fibrosis in a real-world setting – the RECOVER study	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Graeber	2022	Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on CFTR function in patients with cystic fibrosis and 1 or 2 F508del alleles	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Paskin	2022	Does changing from lumacaftor/ivacaftor (Orkambi) to tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor (Symkevi + ivacaftor) offer any clinical benefits in children with cystic fibrosis (CF)?	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Hu	2022	Adherence to nebulised medication in paediatric patients with cystic fibrosis following introduction of modulator therapy	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Stahl	2022	Long-term efficacy of lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) in children aged 2 through 5 years with cystic fibrosis (CF) homozygous for the F508del-CFTR mutation (F/F): a phase 2, open-label extension study	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Merlo	2022	Initiating ivacaftor (IVA) at younger vs older ages improves pulmonary outcomes in people with cystic fibrosis (pwCF): a long-term real-world study	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Praprotnik	2022	Effect of CFTR modulators on lung function, body mass index, and Pseudomonas aeruginosa status in adolescents with cystic fibrosis - one-year follow-up	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Ma	2022	Cutaneous rash with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Griese	2022	Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis and at least one F508del allele: 144-week interim results from an open-label extension study	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Chmiel	2022	Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis heterozygous for F508del-CFTR and a gating or residual function mutation	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Chilvers	2021	Long-term safety and efficacy of lumacaftor-ivacaftor therapy in children aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for the <it>F508del</it>-<it>CFTR</it> mutation: a phase 3, open-label, extension study	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Streibel	2022	Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis: a comprehensive assessment using spirometry, lung-clearance-index, functional and structural lung MRI	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Rosenfeld	2021	IVACAFTOR IN 4-TO < 6-MONTH-OLD INFANTS WITH CYSTIC FIBROSIS AND A GATING MUTATION: RESULTS OF A 2-PART, SINGLE-ARM, PHASE 3 STUDY	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Nichols	2022	Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis A Clinical Trial	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Muilwijk	2022	Long-term effectiveness of dual CFTR modulator treatment of cystic fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
	2021	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Bui	2021	Long-Term Outcomes in Real Life of Lumacaftor–Ivacaftor Treatment in Adolescents With Cystic Fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Carnovale	2022	Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for the F508del Mutation and Advanced Lung Disease: A 48-Week Observational Study	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Streibel	2022	Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in children with cystic fibrosis - a comprehensive assessment using spirometry, lung clearance index and functional and structural lung MRI	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v2
Hoppe	2021	Long-term safety of lumacaftor–ivacaftor in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a multicentre, phase 3, open-label, extension study	No información de población <18 años	Base de datos v2
Sutharsan	2022	Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial	Duplicado	Base de datos v3
Mall	2022	Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study	Duplicado	Base de datos v3
Rosenfeld	2023	WS05.04 Safety and efficacy of ivacaftor (IVA) in children aged 1 to <4 months with cystic fibrosis assessed with an innovative clinical trial design	No desenlaces de interés	Base de datos v3

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Flume	2023	Long-term tezacaftor/ivacaftor safety and efficacy in people with cystic fibrosis and an F508del-CFTR mutation: 96-week, open-label extension of the EXTEND trial	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v3
Goralski	2023	Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v3
Wainwright	2022	Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 years and older with cystic fibrosis and at least one F508del alleles: 96-week interim results from an open-label extension study	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v3
Wainwright	2023	Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged ≥6 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele A Phase 3, Open-Label Clinical Trial	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v3
Wainwright	2022	A New Era for Cystic Fibrosis and Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Trials in Infants	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v3
Pepe	2023	Elaxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients aged 12 - 18 years with cystic fibrosis: A single center experience	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v3
	2023	Ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor (KAFTRIO°) in cystic fibrosis with at least one delta F508 mutation from 6 years of age	No es ECA de dos o más brazos	Base de datos v3
Aherns	2011	VX-770 in subjects 6 to 11 years with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation.	Duplicado	Revisión referencias v1
Davies	2013	Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation	Duplicado	Revisión referencias v1
Van Goor	2014	Effect of ivacaftor on CFTR forms with missense mutations associated with defects in protein processing or function	No desenlaces de interés	Revisión referencias v1
Quanjer	2012	Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations	No desenlaces de interés	Revisión referencias v1
Wang	1993	Pulmonary function between 6 and 18 years of age	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v1
Labaste	2017	Real-life acute lung function changes after lumacaftor/ivacaftor first administration in pediatric patients with cystic fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v1
Konstan	2017	Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v1
Clancy	2012	Personalized medicine in cystic fibrosis: dawning of a new era	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v1
Taylor-Cousar	2017	Lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) in patients (pts) with cystic fibrosis (CF) and advanced lung disease homozygous for F508del-CFTR : a 24-week open-label study	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v1
Davies	2016	Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v1
Sanders	2016	Background and Epidemiology	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v1
McKone	2014	Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST)	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v1
Milla	2017	Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6-11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v1

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Milla	2017	Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6–11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v1
Milla	2017	Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6–11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v1
Sawicki	2015	Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v1
Davies	2013	Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D-CFTR mutation and preserved spirometry: a randomised controlled trial	No información de población <18 años	Revisión referencias v1
Boyle	2014	A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial	No información de población <18 años	Revisión referencias v1
Accurso	2011	Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation	No información de población <18 años	Revisión referencias v1
De Boeck	2014	Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation	No información de población <18 años	Revisión referencias v1
Flume	2012	Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation	No información de población <18 años	Revisión referencias v1
Flume	2012	Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation	No información de población <18 años	Revisión referencias v1
Keating	2018	VX-445–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles	No información de población <18 años	Revisión referencias v1
Rowe	2017	Lumacaftor/Ivacaftor Treatment of Patients with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del-CFTR	No información de población <18 años	Revisión referencias v1
Donaldson	2018	Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects with Cystic Fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551D-CFTR	No información de población <18 años	Revisión referencias v1
Taylor-Cousar	2019	Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles	Protocolo	Revisión referencias v1
Ramsey	2011	A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation	Duplicado	Revisión referencias v1
Ratjen	2017	Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial	Duplicado	Revisión referencias v1
Heijerman	2019	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	Duplicado	Revisión referencias v1
Taylor-Cousar	2017	Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del	Duplicado	Revisión referencias v1
Rowe	2017	Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis	Duplicado	Revisión referencias v1
Sala	2018	Tezacaftor for the treatment of cystic fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v1
Rayment	2022	A Phase 3, Open-Label Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Children 1 to Less Than 2 Years of Age with Cystic Fibrosis Homozygous for F508del-CFTR	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v1

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Walker	2019	A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v1
Rosenfeld	2018	Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v1
Milla	2017	Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6-11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v1
Ramsey	2011	A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and G551D mutation	Duplicado	Revisión referencias v2
Heijerman	2019	Efficacy and safety of the elexacaftor/tezafactor/ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double blind, randomised, phase 3 trial	Duplicado	Revisión referencias v2
Ramsey	2011	A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation	Duplicado	Revisión referencias v2
Davies	2021	A phase 3, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of tezacaftor in combination with ivacaftor in participants 6 through 11 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del or heterozygous for the F508del-CFTR mutation and a residual function mutation	Duplicado	Revisión referencias v2
Sutharsan	2022	Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial	Duplicado	Revisión referencias v2
Ratjen	2017	Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial	Duplicado	Revisión referencias v2
Heijerman	2019	Efficacy and safety of the elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial	Duplicado	Revisión referencias v2
Middleton	2019	Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele	Duplicado	Revisión referencias v2
Taylor-Cousar	2017	Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del	Duplicado	Revisión referencias v2
Taylor-Cousar	2017	Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del	Duplicado	Revisión referencias v2
Rowe	2017	Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis	Duplicado	Revisión referencias v2
Patel	2021	Reduction of pulmonary exacerbations in young children with cystic fibrosis during the COVID-19 pandemic	No desenlaces de interés	Revisión referencias v2
Flume	2019	Measuring recovery in health-related quality of life during and after pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v2
Szwed	2018	Survival of patients with cystic fibrosis depending on mutation type and nutritional status	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v2
Gancz	2018	Quality of life amongst adolescent and young adults with cystic fibrosis: correlations with clinical outcomes	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v2
Zemanick	2021	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	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v2

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Graeber	2022	Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on CFTR Function in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two F508del Alleles	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v2
Milla	2017	Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6-11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v2
De Boeck	2014	Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation	No información de población <18 años	Revisión referencias v2
Keating	2018	VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles	No información de población <18 años	Revisión referencias v2
Keating	2018	VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles	No información de población <18 años	Revisión referencias v2
Stahl	2021	An exploratory study to determine the impact of lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) on disease progression in children 2 through 5 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR (F/F)	Duplicado	Revisión referencias v3
Wainwright	2015	Lumacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR	Duplicado	Revisión referencias v3
Ratjen	2017	Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial	Duplicado	Revisión referencias v3
Middleton	2019	Elexacaftor -Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele	Duplicado	Revisión referencias v3
Heijerman	2019	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	Duplicado	Revisión referencias v3
Mall	2022	Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation: A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study	Duplicado	Revisión referencias v3
Sawicki	2015	Sustained benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient regiistry data	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v3
McNamara	2019	Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v3
Graeber	2021	Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on CFTR Function in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two F508del Alleles	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v3
Graeber	2021	Effects of Lumacaftor-Ivacaftor on Lung Clearance Index, Magnetic Resonance Imaging, and Airway Microbiome in Phe508del Homozygous Patients with Cystic Fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v3
Graeber	2022	Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two F508del Alleles	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v3
Graeber	2018	Effects of Lumacaftor-Ivacaftor Therapy on Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function in Phe508del Homozygous Patients with Cystic Fibrosis	No es ECA de dos o más brazos	Revisión referencias v3
Konstan	2017	Assesment of safety and efficacy of long-term treatment with comination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygus for the F508dell-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study	No información de población <18 años	Revisión referencias v3

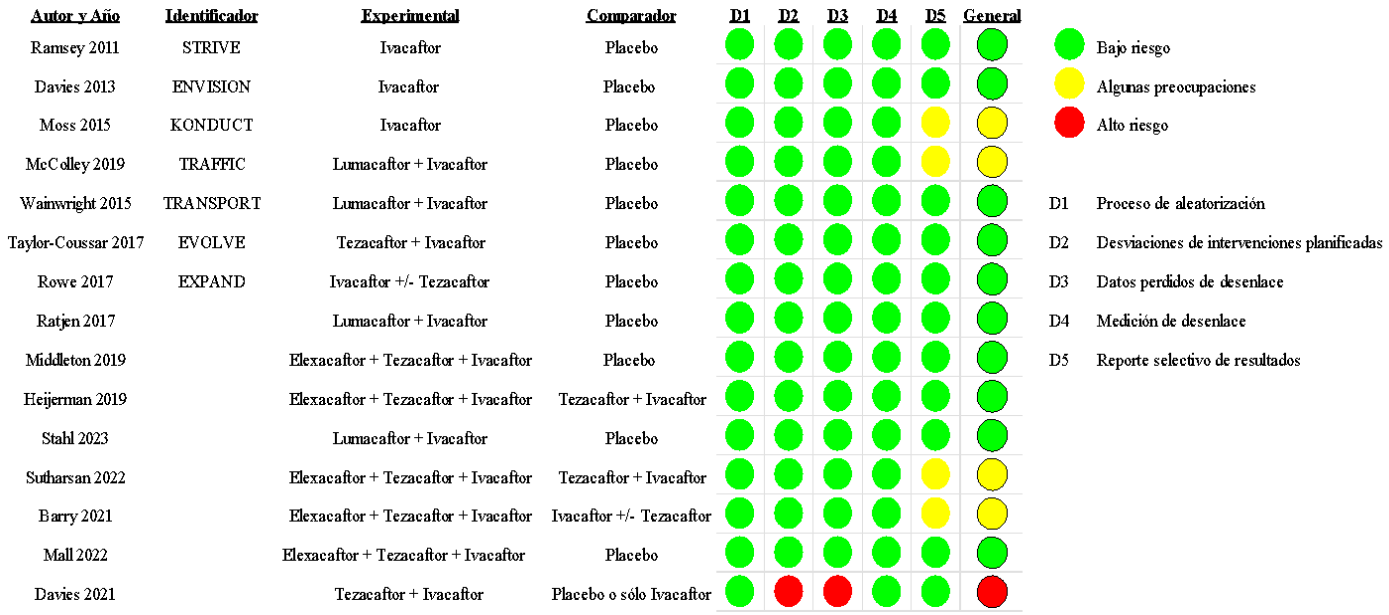
Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Material suplementario 3: Evaluación de riesgo de sesgo de cada estudio individual

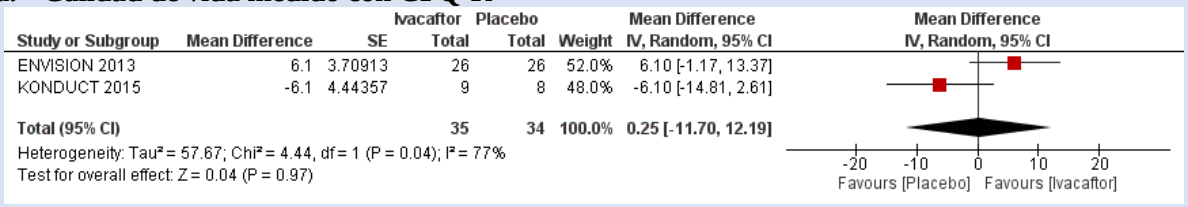


Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

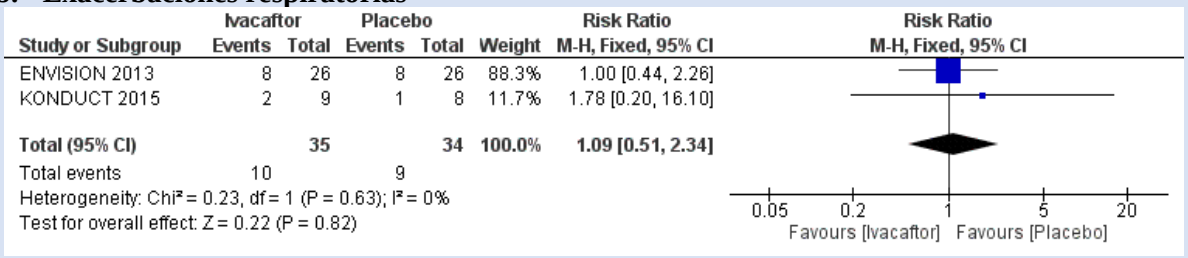
TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Material suplementario 4: Metaanálisis del efecto en diferentes desenlaces del ivacaftor en comparación con el placebo en pacientes con fibrosis quística <18 años.

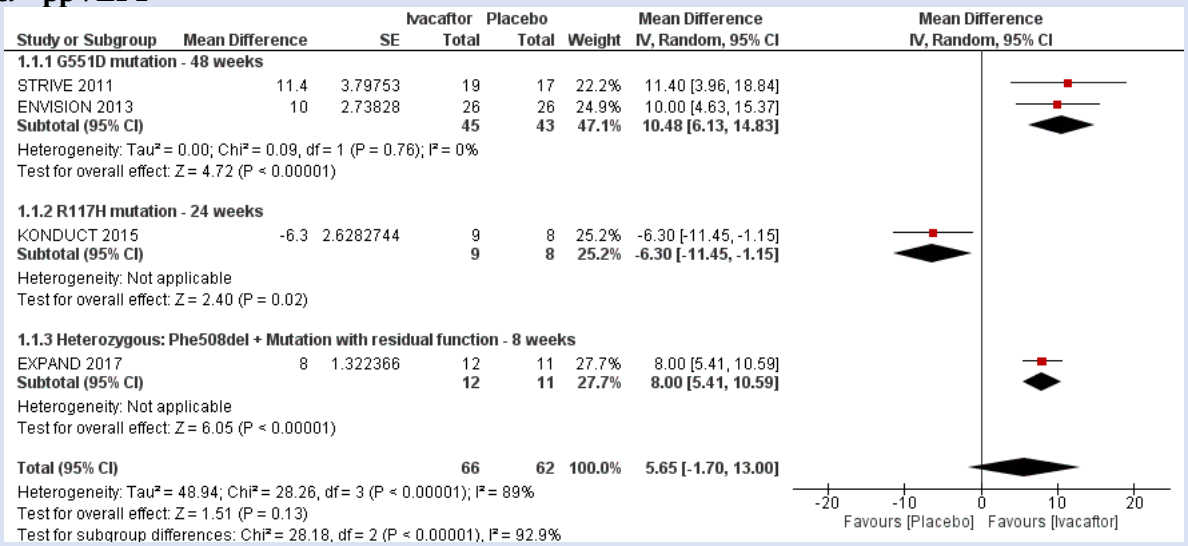
a. Calidad de vida medido con CFQ-R



b. Exacerbaciones respiratorias



c. ppVEF1



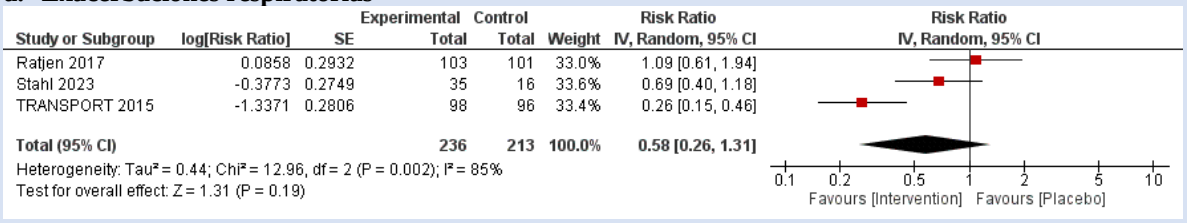
CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised Dominio respiratorio – versión para niños; ppVEF1: Valor porcentual predictivo del volumen de espiración forzada en el primer segundo

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

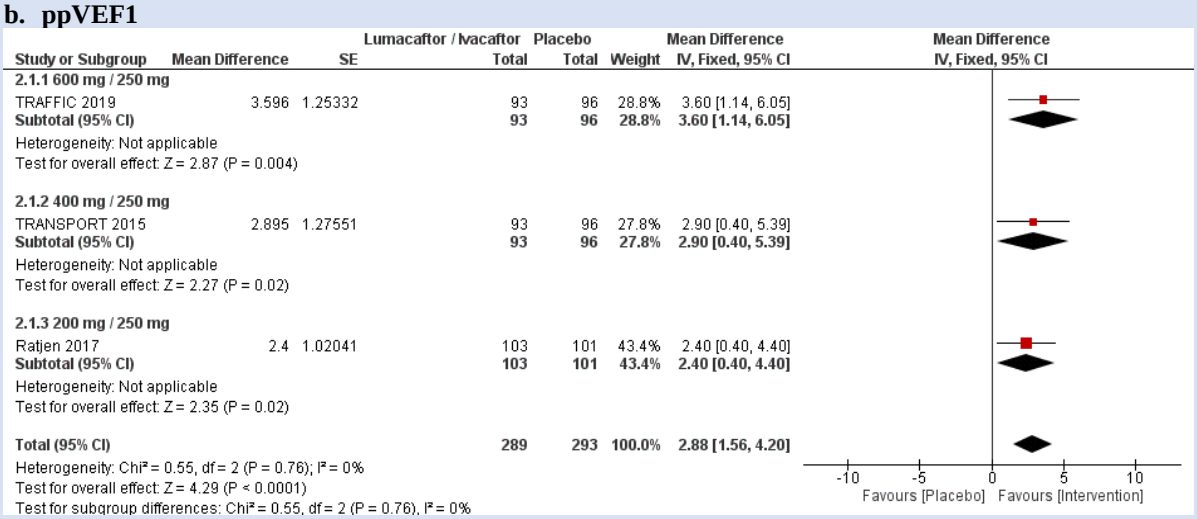
TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Material suplementario 5: Metaanálisis del efecto en diferentes desenlaces del lumacaftor-ivacaftor en comparación con el placebo en pacientes con fibrosis quística <18 años.

a. Exacerbaciones respiratorias



b. ppVEF1



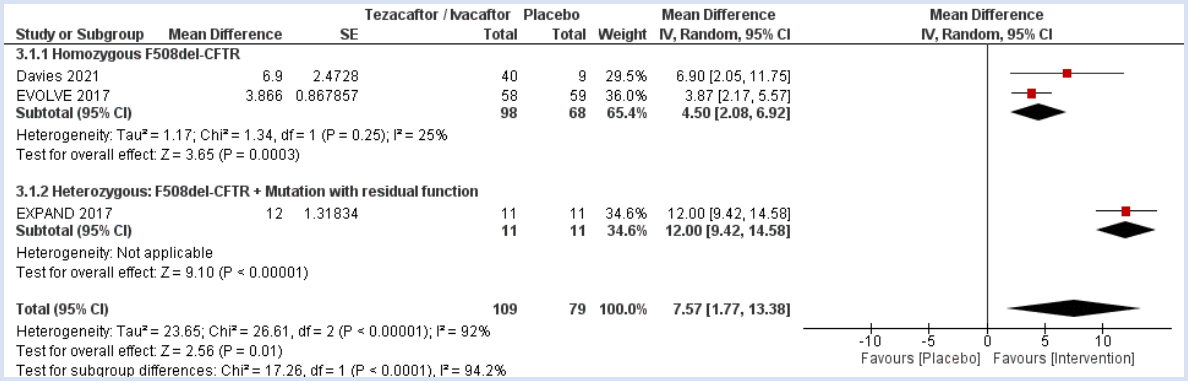
ppVEF1: Valor porcentual predictivo del volumen de espiración forzada en el primer segundo

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

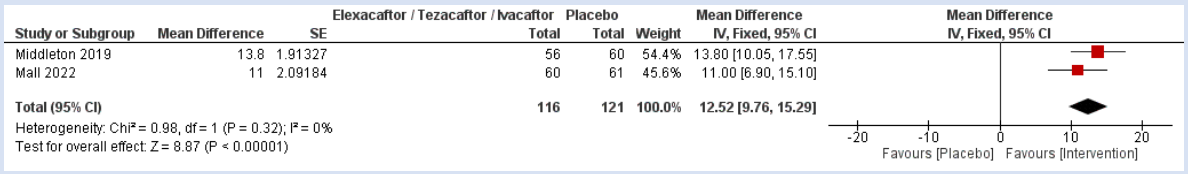
TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Material suplementario 6: metaanálisis del efecto en ppVEF1 de diferentes moduladores del gen CFTR en pacientes con fibrosis quística <18 años.

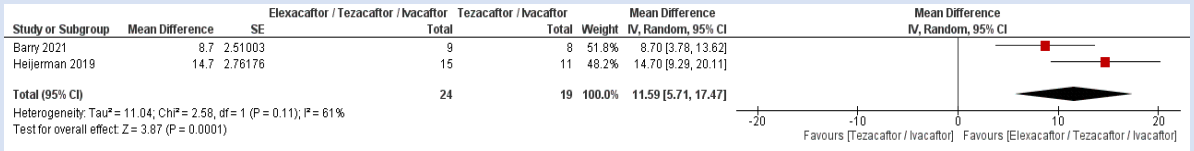
a. Tezacaftor-Ivacaftor vs Placebo



b. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor vs Placebo



c. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor vs Tezacaftor-Ivacaftor



ppVEF1: Valor porcentual predictivo del volumen de espiración forzada en el primer segundo

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

CIENTÍFICA
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

RESOLUCIÓN DIRECTORAL ACADÉMICA DE CARRERA No. 656- DACMH-DAFCS-U. CIENTIFICA-2023

Villa el Salvador, 31 de octubre del 2023

VISTO:

El informe de revisión independiente académica del Proyecto de Investigación titulado: **"EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS MODULADORES DE CFTR EN NIÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA".**

CONSIDERANDO:

Que, de acuerdo al Reglamento General de la Universidad Científica del Sur y el reglamento y Procedimientos de trabajos de Investigación para obtener el **Título de Médico Cirujano.**

Que, de acuerdo a la Resolución Directoral No. 012-DGIDI-Cientifica-2021, con fecha 16 de agosto del 2021, que no requiere evaluación ética, según descrita en el numeral 4 y por no incluir a seres humanos ni animales en su análisis.

Que, de acuerdo a la normativa vigente de la Universidad Científica del Sur, en uso de las atribuciones conferidas al Director Académico de la Carrera.

SE RESUELVE:

ART. 1° Aprobar, en vías de regularización e inscribir el Proyecto de Investigación titulado: **"EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS MODULADORES DE CFTR EN NIÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA ",** presentado por las alumnas **MELISSA GABRIELA CALDERON VILLACREZ y VIOLETA CRYSTHEL COVEÑAS CORTES.**

ART. 2° Nombrar al Docente Christoper Alexander Alarcón Ruiz, como asesor para el desarrollo del Proyecto de Investigación en cuestión**.**

Regístrese, comuníquese y archívese.

Mg. JORDI GRAU MONGE
DECANO
Carrera de Medicina Humana

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
Director Académico de la Carrera de Medicina Humana
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

c.c. Archivo

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Thank you for your submission to Journal of Cystic Fibrosis

JO

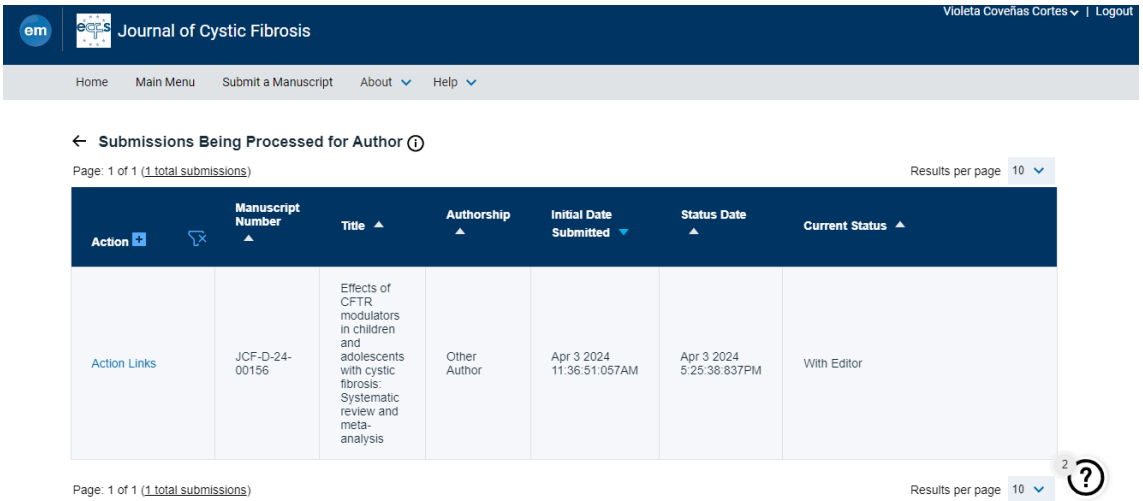
em.jcf.0.8a793f.f724f83b... 10:37 a. m.
En nombre de Journal of Cystic Fibrosis
para ALARCON RUIZ, CHRIST...

Dear Dr. Alarcon-Ruiz,

Thank you for sending your manuscript Effects of CFTR modulators in children and adolescents with cystic fibrosis: Systematic review and meta-analysis for consideration to Journal of Cystic Fibrosis. Please accept this message as confirmation of your submission.

When should I expect to receive the Editor's decision?

For Journal of Cystic Fibrosis, the average editorial time (in weeks) from submission to first decision is: 3.43
and from submission to final decision is: 5.78.



Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis