



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

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:

Tesisista: COVEÑAS CORTES VIOLETA CRYSTHEL			Nota (trece):13
Aprobado (x)	Aprobado - Muy buena ()	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()
Tesisista: 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 INVESTIGACIÓN¹

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 Christopher 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.

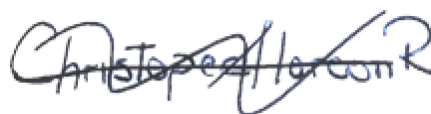
Es decir, no contiene plagio parcial ni total, cuando se utilizó información de fuentes externas se reconoció la autoría mediante la adecuada citación y los resultados obtenidos son producto entero de mi (nuestra) investigación y no han sido falseados ni fabricados. Todo esto en cumplimiento del Código 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.

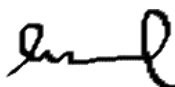
Firmamos en conformidad con lo declarado,



Violeta Crysthel Coveñas Cortes
DNI: 71747371



Christopher 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).

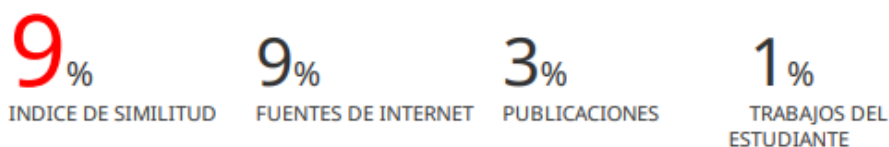
Resultado de la evaluación. 9%

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



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%

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**)

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**)