

Elena Balduz Moreno, Paula Herrerías Dávila, Sofia Loaisa Casas

**EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON TRIPLE TERAPIA DE
FÁRMACOS MODULADORES DE CFTR EN PACIENTES CON
FIBROSIS QUÍSTICA CON MUTACIÓN F508del Y/O DE FUNCIÓN
MÍNIMA DEL GEN CFTR: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y
METAANÁLISIS**

TRABAJO FINAL DE GRADO

Dirigido por el *Dr. Joaquín Escribano*

GRADO DE MEDICINA



**UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI**

Reus

2024

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
RESUM	5
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. DEFINICIÓN ENFERMEDAD	7
1.2. EPIDEMIOLOGÍA	7
1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	8
1.4. CRIBADO DEL RECIÉN NACIDO Y DIAGNÓSTICO	11
1.5. GENÉTICA CFTR	15
1.6. TRATAMIENTO	16
1.7. MODULADORES CFTR	19
1.8. JUSTIFICACIÓN	21
1.9. OBJETIVO	21
2. MATERIAL Y MÉTODOS	21
2.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	21
2.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN	22
2.3. EVALUACIÓN DE LOS RIESGOS DE SESGO	23
2.4. GRADO DE EVIDENCIA Y FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES	24
2.5. MÉTODO ESTADÍSTICO	24
3. RESULTADOS	26
3.1. RESULTADO DE LA BÚSQUEDA: SELECCIÓN DE ESTUDIOS	26
3.2. RIESGO DE SESGO DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS	28
3.3. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	30
3.4. RESULTADOS DE LOS METAANÁLISIS	44
A. METAANÁLISIS ppFEV ₁	45
B. METANÁLISIS CLORURO	46
C. METANÁLISIS CFQ-R (CUESTIONARIO DE FIBROSIS QUÍSTICA REVISADO)	47
4. DISCUSIÓN	48
5. LIMITACIONES	50
6. CONCLUSIÓN	51
7. BIBLIOGRAFÍA	52
8. ANEXOS	57

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística es una enfermedad con herencia autosómica recesiva cuyas principales manifestaciones clínicas incluyen la infección pulmonar persistente, la insuficiencia pancreática y los niveles elevados de cloruro en el sudor. La enfermedad se origina por mutaciones en la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (CFTR) que genera una alteración en el transporte de cloruro y sodio a través de los epitelios secretores generando secreciones espesas y viscosas a diferentes niveles. Existen numerosas mutaciones, siendo la más frecuente la F508del, una mutación de clase II.

Para su tratamiento se han empleado múltiples agentes como antibióticos, fisioterapia respiratoria, así como otros fármacos. Recientemente se han desarrollado nuevas terapias dirigidas a corregir los cambios en el gen CFTR mediante los llamados moduladores CFTR, clasificados en función al efecto sobre dichas mutaciones.

OBJETIVO

Evaluar la efectividad y superioridad respecto a los parámetros ppFEV₁, cloruro en el sudor y cuestionario CFQ-R de la combinación de fármacos moduladores CFTR en triple terapia frente a la combinación de ellos en doble terapia, monoterapia o placebo en pacientes ≥ 6 años diagnosticados de fibrosis quística que presenten mutaciones F508del y/o de función mínima en el gen CFTR.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estableció una estrategia de búsqueda para la realización de la revisión sistemática. En primer lugar, definimos los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los estudios. A continuación, se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos de Cochrane y PubMed para encontrar las revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados que incluiríamos. Analizamos de forma crítica los artículos encontrados a fin de seleccionar aquellos a incluir. Los artículos con resultados agrupables fueron analizados de forma conjunta en forma de metaanálisis, siguiendo un modelo de efectos aleatorios.

RESULTADOS

Incluimos 8 ensayos clínicos aleatorizados con un número total de 1243 participantes. Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados fueron analizados mediante tres metaanálisis que analizaban la puntuación de ppFEV₁, el cloruro en el sudor y de CFQ-R. El

resultado para el metaanálisis de ppFEV₁ fue de un incremento del FEV₁ con una DM (diferencia de medias) de 2,31 y un IC 95% (0,86 a 3,77). En el metaanálisis de cloruro en el sudor se observó una disminución del parámetro con una DM de -5,30 y un IC 95% (-7,96 a -2,65). Por último, en el metaanálisis de CFQ-R se obtuvo un incremento del cuestionario con una DM de 1,71 y un IC 95% (0,75 a 2,67). Todos los resultados fueron estadísticamente significativos con un valor de p<0,05.

CONCLUSIONES

Hay evidencia de que la combinación en triple terapia de moduladores CFTR frente a placebo o control activo mejora la capacidad pulmonar y el estado funcional de los pacientes con fibrosis quística con mutaciones F508del y/o de función mínima del gen CFTR.

PALABRAS CLAVE

Fibrosis quística, triple terapia, ppFEV₁, cloruro, CFQ-R, F508del, función mínima.

ABSTRACT

BACKGROUND

Cystic fibrosis is a disease with autosomal recessive inheritance whose main clinical manifestations include persistent lung infection, pancreatic insufficiency, and elevated levels of chloride in sweat. The disease is caused by mutations in the transmembrane conductance regulatory protein (CFTR) that generates an alteration in the transport of chloride and sodium through the secretory epithelia, generating thick and viscous secretions at different levels. There are numerous mutations, the most common being F508del, a class II mutation.

Multiple agents have been used for its treatment, such as antibiotics, respiratory physiotherapy, as well as other drugs. Recently, new therapies have been developed aimed at correcting changes in the CFTR gene using so-called CFTR modulators, classified according to their effect on said mutations.

OBJECTIVE

To evaluate the effectiveness and superiority with respect to the parameters ppFEV₁, sweat chloride and CFQ-R questionnaire of the combination of CFTR modulating drugs in triple therapy versus the combination of them in double therapy, monotherapy or placebo in patients

≥ 6 years of age diagnosed with cystic fibrosis that present F508del and/or minimal function mutations in the CFTR gene.

MATERIAL AND METHODS

A search strategy was established to carry out the systematic review. First, we defined the inclusion and exclusion criteria for the selection of the studies. Next, a search was conducted in the Cochrane and PubMed databases to find the systematic reviews and randomized clinical trials that we would include. We critically analyze the articles found in order to select those to include. The articles with group results were analyzed together in the form of meta-analysis.

RESULTS

We included 8 randomized clinical trials and a total number of 1243 participants. The results of the randomized clinical trials were analyzed using three meta-analyses that analyzed ppFEV1, sweat chloride, and CFQ-R scores. The result for the ppFEV1 meta-analysis was an increase in FEV1 with an MD (mean difference) of 2.31 and a 95% CI (0.86 to 3.77). In the meta-analysis of chloride in sweat, a decrease in the parameter was observed with an MD of 5.30 and a 95% CI (-7.96 to -2.65). Finally, in the CFQ-R meta-analysis, an increase in the questionnaire was obtained with an MD of 1.71 and a 95% CI (0.75 to 2.67). All results were statistically significant with a value of $p < 0.05$.

CONCLUSIONS

There is statistically significant evidence that the triple therapy combination of CFTR modulators versus placebo or active control improves lung capacity and functional status in patients with cystic fibrosis and with F508del and/or minimal CFTR gene function mutations.

KEYWORDS

Cystic fibrosis, triple therapy, ppFEV1, chloride, CFQ-R, F508del, minimal function.

RESUM

INTRODUCCIÓ

La fibrosi quística és una malaltia amb herència autosòmica recessiva les principals manifestacions clíniques de la qual inclouen la infecció pulmonar persistent, la insuficiència

pancreàtica i els nivells elevats de clorur a la suor. La malaltia s'origina per mutacions a la proteïna reguladora de la conductància transmembrana (CFTR) que genera una alteració en el transport de clorur i sodi a través dels epitelis secretors generant secrecions espesses i viscloses a diferents nivells. Hi ha nombroses mutacions, sent la més freqüent la F508del, una mutació de classe II.

Per al tractament s'han emprat múltiples agents com antibiòtics, fisioteràpia respiratòria, així com altres fàrmacs. Recentment s'han desenvolupat noves teràpies dirigides a corregir els canvis al gen CFTR mitjançant els anomenats moduladors CFTR, classificats en funció a aquest efecte sobre aquestes mutacions.

OBJECTIU

Avaluar l'efectivitat i la superioritat respecte als paràmetres ppFEV₁, clorur a la suor i qüestionari CFQ-R de la combinació de fàrmacs moduladors CFTR en triple teràpia enfront de la combinació d'ells en doble teràpia, monoteràpia o placebo en pacients ≥ 6 anys diagnosticats de fibrosi quística que presentin mutacions F508del i/o de funció mínima al gen CFTR.

MATERIAL I MÈTODES

Es va establir una estratègia de cerca per a la realització de la revisió sistemàtica. En primer lloc, definim els criteris d'inclusió i d'exclusió per a la selecció dels estudis. A continuació, es va dur a terme una cerca a les bases de dades de Cochrane i PubMed per trobar les revisions sistemàtiques i assaigs clínics aleatoritzats que inclouríem. Analitzem de manera crítica els articles trobats per tal de seleccionar aquells a incloure. Els articles amb resultats agrupats van ser analitzats de manera conjunta en forma de metanàlisi.

RESULTATS

Incloem 8 assaigs clínics aleatoritzats amb un nombre total de 1243 participants. Els resultats dels assaigs clínics aleatoritzats van ser analitzats mitjançant tres metaanàlisis que analitzaven la puntuació de ppFEV₁, el clorur a la suor i de CFQ-R. El resultat per a la metaanàlisi de ppFEV₁ va ser un increment del FEV₁ amb una DM (diferència de mitjanes) de 2,31 i un IC 95% (0,86-3,77). A la metaanàlisi de clorur a la suor es va observar una disminució del paràmetre amb una DM de 5,30 i un IC 95% (-7,96 a -2,65). Finalment, a la metaanàlisi de CFQ-R es va obtenir un increment del qüestionari amb una DM de 1,71 i un IC 95% (0,75 a 2,67). Tots els resultats van ser estadísticament significatius amb un valor de $p < 0,05$.

CONCLUSIONS

Hi ha evidència estadísticament significativa que la combinació en triple teràpia de moduladors CFTR davant de placebo o control actiu millora la capacitat pulmonar i l'estat funcional dels pacients amb fibrosi quística i amb mutacions F508del i/o de funció mínima de gen CFTR.

PARAULES CLAU

Fibrosi quística, triple teràpia, ppFEV1, clorur, CFQ-R, F508del, mínima funció.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN ENFERMEDAD

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad multisistémica con herencia autosómica recesiva (AR) que afecta al tracto respiratorio superior e inferior, páncreas, tracto gastrointestinal y aparato reproductor (Katkin 2022). La FQ es causada por mutaciones en la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR), un canal de cloruro complejo y una proteína reguladora que se localiza en todos los tejidos exocrinos (Andrade 2022, Pizarro 2022).

Aunque la enfermedad es sistémica, la enfermedad pulmonar progresiva sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad para la mayoría de los pacientes.

El transporte alterado de cloruro y/u otros iones afectados por la proteína CFTR, como el sodio y el bicarbonato, produce secreciones espesas y viscosas en los pulmones, páncreas, hígado, intestino y aparato reproductor y un mayor contenido de sal en las secreciones de las glándulas sudoríparas (Katkin 2022).

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Según un artículo del 2022 de la Sociedad Española de Fibrosis Quística, la FQ es una de las enfermedades genéticas graves más frecuentes y se estima una incidencia en España en torno a 1 de cada 5.000-7000 nacimientos, mientras que 1 de cada 35 personas son portadoras sanas de la enfermedad (FuEFQ 2022).

1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque muchos pacientes presentan una sintomatología leve o atípica, los síntomas y signos típicos incluyen la infección pulmonar persistente, la insuficiencia pancreática y los niveles elevados de cloruro en el sudor (Katkin 2023).

Hallazgos prenatales

Si la ecografía fetal presenta peritonitis meconial, dilatación intestinal o ausencia de vesícula biliar aumenta el riesgo de FQ y es conveniente ofrecer una prueba de detección prenatal de portadores de FQ. También pueden estar asociados con la FQ, el parto prematuro y el bajo peso al nacer (Katkin 2023).

Afectación del sistema respiratorio

En el epitelio respiratorio, la proteína CFTR tiene un comportamiento anómalo que produce modificaciones en el transporte del agua y los electrolitos.

Las manifestaciones respiratorias típicas de la FQ son la tos productiva persistente, la hiperinflación de los campos pulmonares en la radiografía de tórax y las pruebas de función pulmonar que corresponden con enfermedad obstructiva de las vías respiratorias. Debido a los diferentes genotipos CFTR y otros factores individuales la presencia de los síntomas clínicos difiere, en cambio, la alteración de la función pulmonar suele persistir en ausencia de síntomas. En una cohorte realizada a bebés con FQ, el 35% presentaba síntomas respiratorios como tos, sibilancias o cualquier dificultad para respirar .

A medida que va avanzando la enfermedad, los pacientes desarrollan bronquitis crónica por organismos típicos. Además, pueden aparecer exacerbaciones agudas con tos, taquipnea, disnea, aumento de la producción de esputo, malestar general, anorexia y pérdida de peso. En pacientes con enfermedad moderada avanzada se suelen apreciar los dedos en palillo de tambor.

La infección transitoria de las vías respiratorias con bacterias patógenas suele ocurrir en una etapa temprana de la vida. Con el tiempo la incapacidad de expulsión de las secreciones respiratorias provoca la obstrucción crónica de las vías respiratorias, ocasionando una infección pulmonar crónica por bacterias como *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa* y *Burkholderia cepacia complex*. Esta infección a la larga producirá la inflamación de la vía aérea produciendo daño estructural y bronquiectasias que generarán la insuficiencia respiratoria (Katkin 2023, Pillarisetti 2011, Suwantararat 2018).

Enfermedad de los senos nasales y nasofaríngea

La mayoría de los pacientes con FQ desarrollan enfermedad de los senos nasales, la cual puede presentarse con congestión nasal crónica, dolores de cabeza, tos causada por goteo postnasal crónico y alteraciones del sueño.

Las radiografías revelan panopacificación de los senos paranasales en el 90-100% de los pacientes mayores de ocho meses de edad.

La poliposis nasal se observa en entre el 10-32% de los pacientes y es causada por rinosinusitis crónica (Katkin 2023, Yung 2002, Weinstock 2021).

Insuficiencia pancreática

La insuficiencia del páncreas exocrino está presente desde el nacimiento en aproximadamente 2/3 de los pacientes con FQ. La enfermedad pancreática suele ser progresiva, un 20-25% adicional desarrolla insuficiencia pancreática durante los primeros años de vida, de modo que la mayoría de los pacientes tienen malabsorción de grasas al año de edad. Estos pacientes corren el riesgo de sufrir pancreatitis.

Los síntomas y signos comunes de la insuficiencia pancreática incluyen la esteatorrea con heces frecuentes, voluminosas y malolientes que pueden ser aceitosas, y el retraso del crecimiento. También puede ocurrir un aumento escaso de peso debido a la malabsorción de grasas y proteínas.

Los lactantes con insuficiencia pancreática grave no tratada presentan en ocasiones un síndrome de edema con hipoproteinemia, pérdida de electrolitos, anemia, alopecia, dermatitis y retraso del crecimiento. Así como la presencia de síntomas causados por deficiencias de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K).

Los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina a menudo desarrollan disfunción del páncreas endocrino, lo que origina intolerancia a la glucosa y diabetes relacionada con la FQ (Katkin 2023).

Íleo meconial y obstrucción del íleo distal

El íleo meconial es la obstrucción del íleo terminal por meconio anormalmente denso y adherente, afecta a menudo a los recién nacidos con fibrosis quística. Los síntomas son vómitos, distensión abdominal y la falta de eliminación de meconio en los primeros días tras

el nacimiento. Además, en aproximadamente el 40% de los casos, hay perforación asociada o atresia yeyunal o ileal.

En cualquier paciente con fibrosis quística y dolor abdominal se debe plantear el síndrome obstructivo intestinal distal (SOID), que conlleva episodios de obstrucción del intestino delgado, pero, en este caso, en niños y adultos (Katkin 2023, Gorter 2010).

Enfermedad hepatobiliar

En una gran mayoría de pacientes con FQ está presente la cirrosis biliar focal que puede originar un aumento de la fosfatasa alcalina sérica y hepatomegalia lobulillar. Puede ser asintomática o progresiva con fibrosis periportal, cirrosis, hipertensión portal sintomática, secuestro esplénico y hemorragia por varices. Los síntomas engloban malestar epigástrico, a veces con náuseas o vómitos (Katkin 2023).

Infertilidad

Debido a defectos en el transporte de espermatozoides más del 95% de hombres que padecen fibrosis quística son infértiles. Sus estructuras de Wolff están incompletamente desarrolladas o bien sus conductos deferentes están ausentes. Por lo que se refleja la relación del CFTR en la organogénesis de dichas estructuras.

En el caso de las mujeres también existe una diferencia entre las sanas y las afectadas por fibrosis quística, siendo más fértiles las mujeres sanas. Esto es debido a la desnutrición y la producción de moco cervical anormalmente tenaz (Katkin 2023, McCallum 2000, Sueblinvong 2007).

Trastornos musculoesqueléticos

La gran mayoría de los pacientes presentan osteopenia y osteoporosis, relacionado con la malabsorción de vitamina D, la nutrición deficiente, la inactividad física, el tratamiento con glucocorticoides y el retraso en la maduración puberal o el hipogonadismo (Aris 2005).

Anemia

La anemia está presente en el 10% de los niños con FQ y dicho porcentaje aumenta en relación directa con la edad y la afectación pulmonar. A veces, la anemia presente en los lactantes es el primer signo de presentación.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que la síntesis de hemoglobina es desencadenada por la hipoxemia crónica y que en situaciones de inflamación pulmonar la ferritina sérica puede ser falsamente normal o elevada (Katkin 2023, Sismanlar 2016).

Anomalías electrolíticas

Eventualmente, los afectados con fibrosis quística pueden presentar hipovolemia subaguda o crónica con hiponatremia, hipocloremia, hipopotasemia y alcalosis metabólica (Shen 2020).

Nefrolitiasis y nefrocalcinosis

La nefrolitiasis y la nefrocalcinosis son comunes en pacientes con FQ (Hoppe 2005).

1.4. CRIBADO DEL RECIÉN NACIDO Y DIAGNÓSTICO

Las **pruebas de cribado neonatal** han demostrado que la detección precoz de la FQ permite una intervención más temprana y mejores resultados debido a que los pacientes son diagnosticados, remitidos y tratados de forma más temprana en comparación con los individuos diagnosticados después de presentar síntomas típicos de la FQ. (Katkin 2023).

Los dos métodos de cribado que se utilizan son el tripsinógeno inmunorreactivo sérico (IRT) y el análisis del ADN para la detección de mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la FQ, el CFTR. El IRT es la prueba de detección inicial de la mayoría de protocolos y se realiza una segunda prueba IRT en una muestra distinta del neonato o una prueba de ADN en la muestra inicial. (Katkin 2023).

IRT

El IRT es un precursor de la tripsina. En los lactantes con FQ y disfunción pancreática, la síntesis de enzimas pancreáticas se encuentra alterada, de manera que la IRT no se elimina adecuadamente del torrente sanguíneo para su transformación a su forma activa. Por lo que la mayoría de bebés con FQ presentan niveles altos de IRT en sangre, que se pueden medir mediante radioinmunoensayo o inmunoensayo ligado a enzimas. Los niveles de IRT disminuyen de forma rápida durante la infancia, de manera que, tras las 8 semanas de edad, un resultado negativo no es informativo, pero un resultado positivo apoya el diagnóstico de FQ. La primera prueba de IRT presenta alrededor de un 80% de sensibilidad para la detección de FQ. Las tasas de falsos positivos y falsos negativos son más bien altas. (Katkin 2023)

Análisis de ADN

En cuanto al análisis de ADN, este se puede utilizar como prueba secundaria para corroborar el diagnóstico en aquellos pacientes con ensayos IRT previos anormales o se puede usar como método primario de detección. Estos métodos de análisis de ADN usan paneles para la detección de las mutaciones CFTR más frecuentes en la población. Los programas suelen analizar 23-40 mutaciones y algunos realizan una secuenciación completa de genes complementaria. (Katkin 2023)

Los bebés con pruebas de cribado positivas son sometidos a una prueba de cloruro en el sudor para poder llegar al diagnóstico de FQ. (Katkin 2023)

El **diagnóstico** de la FQ se fundamenta en la existencia de hallazgos clínicos compatibles con la enfermedad junto con la confirmación bioquímica o genética. El test de cloruro en el sudor es la principal prueba de confirmación de laboratorio. Sin embargo, también existen otras pruebas para la detección de mutaciones específicas, diferencia de potencial nasal (DPN), tripsinógeno inmunorreactivo, grasa fecal en heces o secreción de enzimas pancreáticas. (Katkin 2023)

En cuanto a los criterios diagnósticos de la FQ se deben cumplir los dos siguientes (Katkin 2023):

1. Características clínicas sugerentes de FQ como bronquiectasias difusas; cultivos de esputo positivos para patógenos relacionados a la FQ, como *P.aeruginosa*; insuficiencia pancreática exocrina; síndrome de pérdida de sal; azoospermia obstructiva en hombres, entre otras. O una prueba de cribado neonatal positiva o tener un hermano con FQ.
2. Certeza de disfunción del regulador de conductancia transmembrana de la FQ (CFTR), mediante cualquiera de los siguientes:
 1. Cloruro en el sudor mayor o igual a 60 mmol/L.
 2. Existencia de dos mutaciones causantes de enfermedades en el gen CFTR, una de cada alelo parental.
 3. Diferencia de potencial nasal anormal.

Test del sudor

La prueba de cloruro en el sudor es la principal prueba para el diagnóstico de la FQ. Este test se basa en la recolección del sudor con iontoforesis de pilocarpina y mediante la determinación química de la concentración de cloruro. (Katkin 2023) (Dickinson 2021)

Las indicaciones para el test del sudor son las siguientes (Katkin 2023):

- Lactantes con pruebas de cribado positivas para la FQ, realizar tras dos semanas de vida y con más de 2 kg de peso si son asintomáticos.
- Bebés con clínica sugerente de FQ, se puede realizar en el segundo día de vida si se pueden recolectar las cantidades necesarias de sudor, aunque es probable que los resultados no sean concluyentes debido a la edad.
- Niños mayores y adultos con clínica sugerente de FQ.
- Hermanos de un paciente con FQ confirmada cuando el diagnóstico no se puede realizar mediante pruebas genéticas.

Interpretación resultados del test del sudor (Katkin 2023) (Dickinson 2021):

- Normal: un nivel de cloruro en sudor igual o menor a 29 mmol/L es normal. Pero en aquellos pacientes que presentan síntomas sugerentes de FQ, estaría indicado repetir la prueba de cloruro en el sudor y/o ADN. Ya que un 1% de los pacientes con FQ presentan una concentración normal de cloruro en el sudor.
- Intermedio: niveles de cloruro en sudor de 30 a 59 mmol/L serían valores intermedios. Estos valores indican una posible FQ y se debe repetir la prueba de cloruro en el sudor y la secuenciación de CFTR. En aproximadamente un 20% de los niños con resultados intermedios, se evidenciará FQ en el análisis ampliado del ADN.
- Anormal: un nivel de cloruro en el sudor igual o mayor a 60 mmol/L sería un valor anormal. En pacientes con síntomas sugerentes de FQ esto es suficiente para el diagnóstico de FQ. La clínica sugerente no es necesaria para el diagnóstico en aquellos bebés con pruebas de cribado positivas. Los individuos sanos (sin clínica sugerente de FQ) raramente presentan valores de cloruro en el sudor de más de 60 mmol/L, de manera que se debería realizar una secuenciación CFTR y repetir el test del sudor. Además, hay que considerar la posibilidad de una afectación diferente a la FQ que estuviera elevando los niveles de cloruro en el sudor.

Diagnóstico molecular

El diagnóstico molecular forma parte del cribado neonatal. La detección de dos mutaciones que causan FQ y un resultado del test del sudor anormal o intermedio, confirma el diagnóstico de FQ. Si no se detectan dos mutaciones, hay que repetir el test del sudor. (Katkin 2023)

Dentro del diagnóstico molecular se encuentran (Katkin 2023):

- Paneles de detección genética, de mutaciones del gen CFTR.
- Secuenciación del gen CFTR.
- Pruebas moleculares adicionales: en aquellos casos en los que exista una alta sospecha clínica de FQ sin presencia de dos mutaciones, hay que usar métodos más extensos para detectar mutaciones genéticas de CFTR. Estas pruebas se basan en la evaluación de deleciones o duplicaciones mediante amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA).

Otras pruebas

En aquellas personas en las que el diagnóstico de FQ continúa sin estar claro incluso después de pruebas repetidas de cloruro en el sudor y análisis de ADN ampliados, pero existe una sospecha clínica de FQ, se podrían realizar otra serie de pruebas. Entre ellas, se encuentran la diferencia de potencial nasal, que aporta una medición de laboratorio adicional de la función CFTR. Otras pruebas o evaluaciones que se pueden utilizar en estas situaciones son (Katkin 2023):

- La función exocrina pancreática, que se puede medir mediante la medición de la elastasa fecal. Niveles disminuidos de elastasa fecal pueden indicar insuficiencia pancreática y apoyan el diagnóstico de FQ, aunque niveles normales de elastasa fecal no excluyen el diagnóstico.
- Una evaluación pulmonar que incluya pruebas de función pulmonar, cultivo del tracto respiratorio para patógenos asociados a la FQ, lavado broncoalveolar para citología y cultivos microbianos, y pruebas de exclusión para discinesia ciliar y deficiencia inmunitaria. Aunque la mayoría de estas pruebas no se pueden realizar en bebés.
- La evidencia de azoospermia, bronquiectasias o pancreatitis crónica o recurrente.
- Tomografía computarizada de los senos nasales, la existencia de pansinusitis crónica apoya la FQ.

Si después de esta evaluación no hay una evidencia convincente de diagnóstico de FQ y los resultados del test del sudor se encuentran en valores intermedios, los individuos presentan riesgo de FQ y tienen que ser controlados periódicamente para detectar síntomas. (Katkin 2023)

1.5. GENÉTICA CFTR

La fibrosis quística se origina por mutaciones en el gen del brazo largo del cromosoma 7 que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Se han descrito 2106 mutaciones de las cuales 382 son patogénicas (Andrade2022).

Para que se desarrolle clínicamente la enfermedad se necesita la existencia de mutaciones en ambas copias del gen de la proteína CFTR. En el caso de las personas que solo tienen una única copia alterada se define como estado de portador y a veces desarrollan un trastorno relacionado con la CFTR, es decir, una enfermedad limitada a un sistema orgánico.

La proteína CFTR pertenece a la familia de proteínas ABC (ATP-binding cassette), la cual es un grupo de proteínas involucradas en funciones de transporte transmembrana. La proteína CFTR actúa como un canal de cloruro regulador, además puede regular en la superficie de la célula la actividad de otros canales de cloruro y sodio. Por tanto, cuando se producen las mutaciones de dicho gen se ve alterado el transporte de cloruro y sodio a través de los epitelios secretores, y por consiguiente aparecen secreciones espesas y viscosas en los bronquios, las vías biliares, el páncreas, los intestinos y el sistema reproductivo.

La manifestación fenotípica de la fibrosis quística difiere en gran medida en función de las mutaciones específicas que se produzcan en el gen de la proteína CFTR.

Las mutaciones del gen de la proteína CFTR se distribuyen en seis clases:

- Mutaciones de clase I: Defecto en la síntesis de proteína.
- Mutaciones de clase II: Defecto en el procesamiento y tráfico intracelular.
- Mutaciones de clase III: Defecto en la regulación.
- Mutaciones de clase IV: Defecto en la conductancia.
- Mutaciones de clase V: Reducción de la cantidad de proteína CFTR funcional.
- Mutaciones de clase VI: Renovación acelerada.

Las mutaciones de clase I, II y III también denominadas “mutaciones de mínima función” suelen estar asociadas a una enfermedad más grave puesto que muestran escasa o ninguna función del CFTR. Sin embargo, las mutaciones de clase IV, V y VI presentan fenotipos más leves y corresponden con las “mutaciones de función residual” (Andrade 2022).

Los pacientes con fibrosis quística pueden presentar diversas mutaciones de CFTR en dos alelos dando miles de combinaciones posibles de genotipos de fibrosis quística.

A nivel mundial la mutación patógena más frecuente es F508del, la cual pertenece a la clase II. La secuencia origina un procesamiento anómalo postraduccional de la proteína CFTR, lo cual impide que la proteína llegue al lugar celular apropiado. Dicha mutación produce la pérdida de la fenilalanina en la posición 508 y está presente hasta en el 70% de los europeos de origen caucásico.

Además del gen CFTR, existen modificadores genéticos en la FQ como el TGF-beta1 (Factor de crecimiento transformante beta 1) y el MBL (Lectina fijadora de manosa) que pueden exacerbar la enfermedad pulmonar (Katkin 2022).

1.6. TRATAMIENTO

El tratamiento de la FQ es multidisciplinar y se basa en los siguientes pilares:

Antibióticos

Las infecciones de las vías respiratorias de los pacientes con FQ son persistentes. El uso de antibióticos, junto con fisioterapia y agentes farmacológicos permiten la eliminación de secreciones y el control del paciente. Los siguientes gérmenes son los 4 agentes etiológicos más frecuentes de las infecciones del tracto respiratorio en estos pacientes: (López-Valdez 2021)

- *S.aureus*: principal patógeno en los primeros años de vida. El tratamiento antibiótico se basa en dicloxacilina o flucloxacilina oral, o dicloxacilina intravenosa en las exacerbaciones. (López-Valdez 2021) (Dickinson 2021)
- *P.aeruginosa*: causante de la infección crónica más grave y se relaciona con un empeoramiento progresivo de la función respiratoria. El tratamiento antibiótico se basa en ciprofloxacina o ceftazidima (cefalosporina de 3ª generación) por vía oral, aminoglucósidos intravenosos o penicilina y aminoglucósidos intravenosos en casos graves durante 21 días. (López-Valdez 2021) (Dickinson 2021)

- *B.cepacia*: se relaciona con un empeoramiento de la función pulmonar más significativo en adolescentes y adultos. El tratamiento antibiótico se basa en temocilina con un aminoglucósido. (López-Valdez 2021) (Dickinson 2021)
- *H.influenzae*: puede llegar a producir una colonización crónica. El tratamiento antibiótico se basa en amoxicilina-ácido clavulánico o cefalosporinas de 2ª o 3ª generación. (López-Valdez 2021)

Mantenimiento vías respiratorias libres de secreciones

Fisioterapia respiratoria

Los objetivos de la fisioterapia son despejar las vías respiratorias de secreciones viscosas y espesas que contienen altas concentraciones de bacterias, elastasas, citocinas y productos bacterianos. (López-Valdez 2021)

Las técnicas de fisioterapia son las siguientes dependiendo de la edad (López-Valdez 2021):

- En niños de <3 años: maniobras de percusión torácica pasiva, bloqueos, vibraciones y drenaje postural.
- En niños de >3 años: se puede añadir técnicas de espiración forzada, induciendo al paciente a exhalar de manera lenta y progresiva, para transportar las secreciones a la vía aérea central.
- En niños de >6 años: se enseñan maniobras de drenaje autógeno.

Dentro de la fisioterapia respiratoria también se encontraría la realización de ejercicio físico, como la natación, el ciclismo o el atletismo. El ejercicio físico influye en la calidad de vida, la sensibilidad y la resistencia a las infecciones pulmonares. (López-Valdez 2021)

Se debe comenzar la fisioterapia respiratoria de la forma más precoz posible, a pesar de que la afectación pulmonar sea leve. (López-Valdez 2021)

Otras medidas mecánicas

- Mascarilla de presión espiratoria positiva (PEP). (López-Valdez 2021)
- Dispositivos oscilantes de presión espiratoria positiva (Flutter). Estos dispositivos asocian PEP y oscilación, produciendo vibraciones que separan las secreciones bronquiales a lo largo del tracto respiratorio. (López-Valdez 2021)

- Compresiones torácicas de alta frecuencia. Se trata de un chaleco de percusión que produce una presión sobre el tórax a través de una bomba. (López-Valdez 2021)
- Ventilador intrapulmonar de percusión. Asocia la administración de un aerosol continuo junto con una percusión interna del tórax a través de pequeñas ráfagas de aire. (López-Valdez 2021)

Terapia farmacológica

- ADNasa I (alfa dornasa): se trata de una endonucleasa que rompe las cadenas de ADN liberadas por los neutrófilos causantes de la elevada viscosidad de las secreciones en la FQ. Se ha demostrado que mejora la función pulmonar y disminuye la frecuencia de exacerbaciones pulmonares. La dosis normal es de 2,5 mg para nebulizar cada 24 horas, tras el uso de broncodilatadores en aerosol (albuterol) para prevenir la broncoconstricción. (López-Valdez 2021)
- Solución salina hipertónica al 7%: la nebulización de solución salina se utiliza de forma previa a los glucocorticoides para conseguir mayor hidratación de la capa acuosa de la mucosa bronquial. Con este tratamiento disminuye la frecuencia de exacerbaciones en pacientes de más de 12 años. (López-Valdez 2021)

Tratamiento nutricional

Hay una correlación entre el índice de masa corporal y la función pulmonar (FEV1). El objetivo es mantener un IMC por encima del percentil 50. (López-Valdez 2021) (Dickinson 2021)

El tratamiento nutricional de los pacientes con FQ se basa en los siguientes puntos (López-Valdez 2021):

- Evaluación del IMC en todos los pacientes.
- Terapia de reemplazo enzimático en insuficiencia pancreática. (Dickinson 2021)
- Terapia de reemplazo de vitaminas liposolubles (A, D, E, K). (Dickinson 2021)
- Régimen hipercalórico e hiperproteico para mantener los objetivos metabólicos.
- Mantenimiento de la salud ósea. (Dickinson 2021)
- Reposición de sales biliares en caso de enfermedad hepática.
- Tratamiento de la diabetes mellitus si existe.

Nuevos tratamientos

Actualmente existen terapias para corregir cambios en el gen CFTR, los denominados moduladores CFTR de los que se hablará en los siguientes puntos. (López-Valdez 2021)

1.7. MODULADORES CFTR

Los moduladores CFTR son unos fármacos que actúan sobre la proteína CFTR mejorando su producción, procesamiento intracelular y/o función. La diferencia con otros tratamientos radica en que su mecanismo de acción está enfocado en la propia proteína mutante y no en las consecuencias posteriores de la enfermedad. Existen varios fármacos aprobados en distintas combinaciones cuya prescripción depende de las mutaciones específicas de cada paciente. (Simon 2023)

Es importante, por ello, que todos los pacientes con FQ realicen un genotipado de CFTR para saber si tienen mutaciones que responden a la terapia y así saber si son candidatos a la misma. (Simon 2023)

Los moduladores CFTR están clasificados según su efecto sobre las mutaciones en varios grupos:

POTENCIADORES: Aumentan la probabilidad de apertura del canal permitiendo la conductancia aniónica. (Andrade 2022). Se dirigen contra mutaciones de clase III, IV y V, de activación, conducción y mutaciones proteicas insuficientes respectivamente. (Simon 2023)

- Ivacaftor: restaura parcialmente la actividad de CFTR. (Andrade 2022)
- Deutivacaftor: es una forma deuterada de ivacaftor (Pacheco 2020). Se trata de un novedoso potenciador CFTR con vida media más larga en comparación a ivacaftor permitiendo una sola dosificación al día. También posee una tasa de aclaramiento reducida, así como mayor exposición y concentraciones plasmáticas a las 24h. (Uluer 2023)

CORRECTORES: Son especialmente eficaces en mutaciones de clase II (donde se encuentra la mutación F508del). Corrigen aquellas proteínas con defectos en el plegamiento mejorando su estabilidad conformacional. Los fármacos pueden atacar la estructura defectuosa uniéndose a la proteína mutada y permitiendo su paso a la membrana celular o modulando su interacción con los reguladores de la proteostasis. (Andrade 2022)

- Lumacaftor: incrementa la cantidad de CFTR funcional en las líneas celulares que expresan F508del y en células epiteliales bronquiales primarias. (Pacheco 2020)

- Tezacaftor: es un corrector de segunda generación con menos efectos adversos y mejor perfil farmacocinético que lumacaftor. (Andrade 2022)
- Elexacaftor: parece funcionar tanto como corrector (de forma sinérgica con tezacaftor) como potenciador (de forma sinérgica con ivacaftor). (Simon 2023)
- Vanzacaftor: se trata de un nuevo corrector CFTR. (Uluer 2023)
- Bamocaftor: junto con elexacaftor ha demostrado un buen perfil de seguridad para su uso a largo plazo (Andrade 2022)

ESTABILIZADORES: Estos fármacos anclan el CFTR a la membrana celular evitando su eliminación y degradación por los lisosomas. Podrían beneficiarse de ellos los pacientes con mutaciones tipo VI. In vitro han demostrado eficacia. (Andrade 2022). Actualmente no hay estabilizadores aprobados. (Simon 2023)

AGENTES DE LECTURA: muchas mutaciones son variantes sin sentido, producen desplazamiento del marco y empalme e introducen un codón de terminación prematura en el ARNm de CFTR, impidiendo la síntesis de la proteína CFTR. (Pachecho 2020). Estos fármacos producen una sobre-lectura de uno de estos codones de terminación prematura, introduciendo un aminoácido que permite en última instancia la traducción al final normal de la transcripción. Están indicados en mutaciones de clase I. (Andrade 2022)

AMPLIFICADORES: Aumentan la expresión de ARNm de CFTR y por consiguiente la biosíntesis de la proteína CFTR. Especialmente indicado en pacientes con mutaciones tipo V. (Andrade 2022). Actualmente no hay amplificadores aprobados. (Simon 2022)

OLIGONUCLEÓTIDOS ANTISENTIDO: moléculas parecidas a ARN modificado químicamente cuyo mecanismo es a través de emparejamiento complementario de bases con la secuencia objetivo. Tienen resultados prometedores en cuanto a las mutaciones sin sentido, de empalme o de reemplazo de bases por mutaciones de eliminación (F508del). (Pacheco 2020).

En España hay aprobados los siguientes moduladores: **ivacaftor, tezacaftor, lumacaftor y elexacaftor**.

Por último, a parte de las clasificaciones típicas de las mutaciones mencionadas anteriormente, las mutaciones CFTR han sido clasificadas de forma que la elección del tratamiento se basa en la magnitud de gravedad de la enfermedad, así como su capacidad de respuesta: (Simon 2023)

Mutaciones de función residual: eventualmente se asocian a un fenotipo más leve, ya que son mutaciones que retienen algo de CFTR. Aquellos pacientes con al menos una mutación de función residual tienen más probabilidades de tener función pancreática y un inicio más tardío. Suelen responder a los potenciadores. (Simon 2023)

Mutaciones de función mínima: son mutaciones que no responden a los moduladores CFTR por una función insignificante. (Simon 2023).

1.8. JUSTIFICACIÓN

La justificación de la realización de esta revisión sistemática se debe a que en los últimos años han ido apareciendo nuevas combinaciones de fármacos moduladores de la proteína CFTR para el tratamiento de la fibrosis quística.

1.9. OBJETIVO

El objetivo principal de esta revisión sistemática consiste en evaluar la efectividad y superioridad respecto a los parámetros ppFEV₁, cloruro en el sudor y cuestionario CFQ-R de la combinación de fármacos moduladores CFTR en triple terapia frente a la combinación de ellos en doble terapia, monoterapia o placebo en pacientes ≥ 6 años diagnosticados de fibrosis quística que presenten mutaciones F508del y/o de función mínima en el gen CFTR.

¿La triple terapia con moduladores CFTR es efectiva y superior respecto a la doble terapia, monoterapia o placebo en pacientes con fibrosis quísticas con mutaciones F508del y/o de función mínima en el gen CFTR?

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La estrategia de búsqueda bibliográfica para la realización de la revisión está directamente enfocada en la terapia y los fármacos mencionados por lo que será una búsqueda dirigida.

Utilizaremos como herramientas diversas bases de datos que nos permitan encontrar revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y metaanálisis del tema en cuestión, de los últimos 6 años.

Usamos Clinical Queries de PubMed, un buscador especializado cuya ventaja radica en la aplicación de filtros metodológicos por categorías o ámbitos y la amplitud de la búsqueda. Para esta revisión, seleccionamos la categoría Therapy en la categoría Clinical Study Category y filtro amplio permitiendo una búsqueda de mayor sensibilidad. También realizamos una búsqueda en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL), una fuente muy concentrada de informes de ensayos controlados aleatorizados. La mayoría de estos registros provienen de bases de datos bibliográficas (principalmente [PubMed](#) y [Embase](#)), pero los registros también se obtienen de otras fuentes publicadas o no, incluida [ClinicalTrials.gov](#).

2.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Antes de proceder a la realización de la búsqueda bibliográfica, se llevó a cabo una selección primaria de las publicaciones siguiendo los siguientes **criterios de inclusión**:

- Tipo de publicación:
 - Se incluyeron los estudios que correspondían a ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica.
 - Fecha de publicación durante los últimos 6 años.
 - Idioma de publicación: español o inglés.

- Tipo de participantes:
 - Pacientes de 6 años o más.
 - Pacientes diagnosticados de fibrosis quística que presenten mutaciones F508del y/o de función mínima de gen CFTR.

- Tipo de intervención:
 - Se incluyeron todos los estudios que se asociaban a triple terapia en combinación con cualquiera de los siguientes fármacos: elexacaftor (VX-445), deutivacaftor (VX-561), bamocaftor (VX-659), vanzacaftor, deutivacaftor (VX-561), tezacaftor e ivacaftor.

- Tipo de resultado:
 - Resultado primario: Evaluación de la eficacia de la triple terapia en los pacientes con fibrosis quística evaluado mediante los cambios en los parámetros de ppFEV₁, cloruro del sudor, y CFQ-R.

Simultáneamente, se fijaron un conjunto de **criterios de exclusión**:

- No cumplir los criterios de inclusión.
- Publicaciones de tipo revisiones narrativas, documentos de apoyo, protocolos de estudios, documentos de consenso u opiniones de autores.
- Estudios en los que los pacientes del grupo experimental recibiesen tratamiento con moduladores de CFTR en doble o monoterapia, en lugar de triple terapia.
- Historial de cualquier comorbilidad que pueda confundir los resultados del estudio.

2.3. EVALUACIÓN DE LOS RIESGOS DE SESGO

Una parte fundamental de una revisión sistemática es valorar el riesgo de sesgo que pueda existir en los resultados de los estudios que hemos escogido. La fiabilidad de dichos estudios tiene una estrecha relación con el grado en el cual hayamos evitado las fuentes potenciales de sesgo.

Para cada uno de los estudios elegidos en esta revisión, se revisó el riesgo de sesgo en diferentes dominios, clasificándolos como riesgo “bajo”, “intermedio” o “alto”. A continuación, se describen cada uno de estos sesgos resumidos en la *Tabla 1 Anexos*.

- **Sesgo de selección (selection):** Se refiere a las diferencias sistemáticas entre las características iniciales de los grupos que se comparan en un ensayo clínico. Se evita mediante la adecuada ocultación de la asignación de la secuencia aleatoria.
- **Sesgo de realización (performance):** Se refiere a diferencias sistemáticas entre la atención que se brinda a los grupos de estudio/control o a la exposición a factores distintos de las intervenciones de interés. Se evita con el enmascaramiento o cegamiento de los participantes y el personal del estudio.
- **Sesgo de detección (detection):** Diferencias sistemáticas en la evaluación de los resultados. Se evita con el enmascaramiento o cegamiento del personal del estudio.
- **Sesgo de desgaste (attrition):** Diferencias derivadas del tratamiento de las pérdidas post- aleatorización. Se evita con la descripción explícita de lo ocurrido con las pérdidas de dichos datos y con los análisis de sensibilidad o de intención de tratar.
- **Sesgo de notificación (reporting):** Diferencias sistemáticas entre los hallazgos informados y no informados. En un informe publicado, es más probable que se informen aquellos análisis con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención que las diferencias no significativas. También se conoce como sesgo de informe de resultados o sesgo de informe selectivo y los resultados no previstos pueden no notificarse (Cochrane 2011).

2.4. GRADO DE EVIDENCIA Y FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES

Con el fin de analizar el grado de evidencia de los estudios empleados para la realización de esta revisión sistemática, se utilizarán los del sistema SIGN. Como se puede observar en la *Tabla 2* dentro del apartado de anexos. De acuerdo con ella, se le otorga un nivel de evidencia a cada estudio, que puede ir desde 1++ hasta 4. Así pues, durante el proceso de selección de los estudios se han ido descartando aquellos de bajo nivel de evidencia, seleccionando los de mayor calidad. Tratándose todos ellos de ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas.

Y, finalmente, el grado de evidencia de esta revisión sistemática se evaluará en función de los grados de recomendación de SIGN en función de los ensayos clínicos, metaanálisis y revisiones sistemáticas empleadas. Como se puede observar en la *Tabla 3 Anexos*.

2.5. MÉTODO ESTADÍSTICO

Para la realización de la parte estadística del metaanálisis se ha utilizado la herramienta Microsoft Excel. Concretamente se ha empleado “*Meta-Essentials*”, que se trata de un conjunto de libros de trabajo de Excel para el metaanálisis del Erasmus Research Institute of Management. Dentro de estos libros de trabajo, se ha elegido el apropiado para nuestro metaanálisis, el de “Diferencias entre grupos independientes-datos continuos.xlsx”. En este libro de trabajo el efecto que se analiza es la diferencia entre dos grupos independientes con un resultado continuo. Está diseñado para metaanalizar estudios cuyo resultado es una diferencia entre las medias de dos grupos independientes. Y para saber cómo introducir los datos e interpretar los resultados se ha utilizado el “Manual de usuario para *Meta-Essentials*”, obtenido de www.erim.eur.nl/research-support/meta-essentials.

Se llevarán a cabo 3 documentos Excel, es decir, 3 libros de trabajo de “Diferencias entre grupos independientes-datos continuos.xlsx”. Uno para valorar el ppFEV1, otro para la concentración de cloruro y otro para el cuestionario CFQ-R.

Una vez extraídos los resultados de cada estudio individual se agrupan y combinan estadísticamente mediante el metaanálisis. Para ello, recurrimos a la herramienta Excel para metaanálisis. Esta herramienta también permite obtener el estimador, el intervalo de confianza (IC), nivel de significación, así como el peso de cada estudio para la obtención del resultado grupal. Para analizar el efecto en las variables continuas se utilizaron las diferencias de medias (DM) o las diferencias de medias estandarizadas si se utilizaban diferentes escalas (DME).

Si el intervalo de confianza no incluye al 0, se podrá determinar que los resultados son estadísticamente significativos. Al igual que un valor de $p < 0.05$, determinará la significancia estadística de los resultados.

Existen unos aspectos estadísticos de suma importancia a tomar en cuenta siempre que se procede a realizar un metaanálisis. El más importante es el grado de heterogeneidad o la diferencia entre los diferentes estudios incluidos, y es el principal factor que determina la elección del modelo estadístico de combinación de resultados. El modelo de efectos fijos (Cohen), basado en la variabilidad intra-estudio y en el tamaño de la muestra, se utiliza cuando la heterogeneidad es baja aportando mayor validez interna y mayor potencia estadística y precisión de sus resultados; mientras que el modelo de efectos aleatorios (Hedges) es menos potente y al no ponderar el tamaño muestral puede dar excesiva importancia a estudios de pequeño tamaño. En nuestro metaanálisis se utilizará el modelo de efectos aleatorios (Hedges), en el cual el valor absoluto de Hedges (g de Hedges) se corresponde con la diferencia de medias (DM).

Para determinarlo, se pueden usar diversos métodos. En nuestro caso, el estadístico utilizado fue la prueba Q de Cochran, cuya distribución es χ^2 con $k-1$ grados de libertad (donde k es el número de estudios incluidos). Para considerar que existe heterogeneidad, tomamos como valor de referencia $Q_p < 0.1$.

El siguiente paso fue valorar el estadístico I^2 , cuyo objetivo es determinar qué porcentaje de variabilidad en los resultados se debe a la heterogeneidad que existe y no simplemente al azar. De esta forma, un valor de $I^2 > 75\%$ indica una alta heterogeneidad mientras que valores inferiores al 25% corresponden a un bajo nivel de heterogeneidad.

Además, al introducir los datos se generará un diagrama de bosque (forest plot). Se trata de una representación gráfica en la cual el eje de las x representa la escala de tamaño del efecto, expuesta en la parte superior del gráfico. Cada fila, a excepción de la inferior, representa la estimación del tamaño del efecto de cada estudio en forma de punto y un intervalo de confianza del 95%. En este gráfico se valorará si los intervalos de confianza de los estudios incluidos se encuentran a la derecha o a la izquierda del cero. De manera que, si los estudios se encuentran a la derecha del cero, estos estudios muestran un efecto positivo estadísticamente significativo. La última fila del diagrama de bosque es la "fila de resumen" y convierte el diagrama en un "metaanálisis", es la fila que representa el resultado del metaanálisis.

3. RESULTADOS

3.1. RESULTADO DE LA BÚSQUEDA: SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La búsqueda y selección de estudios para la realización de esta revisión sistemática se realizó durante todo el mes de julio de 2023.

En primer lugar (*búsqueda 1*) para llevar a cabo la selección de estudios determinamos como palabras claves para la búsqueda “triple therapy cystic fibrosis”, que introduciríamos en el buscador de la biblioteca Cochrane con el intervalo de años entre 2018 y 2023. Para la búsqueda “triple therapy cystic fibrosis” nos aparecieron 65 ensayos, de los cuales nos quedamos con 7. A continuación, realizamos otra búsqueda (*búsqueda 2*) con las palabras clave “tezacaftor ivacaftor”, ya que eran los fármacos más repetidos, en la que encontramos 131 ensayos, de los cuales añadimos 1 más a nuestra revisión. Rechazando todos aquellos que no eran triple terapia, es decir, los tratamientos con mono y doble terapia en los grupos experimentales de los ensayos.

Después se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en Cochrane (*búsqueda 3*) para cerciorarnos de que teníamos todos los artículos actuales de triple terapia utilizando las palabras clave “triple therapy cystic fibrosis” y el periodo 2018-2023. Se obtuvieron 18 revisiones, pero ninguna reunía los criterios de inclusión de nuestra revisión sistemática.

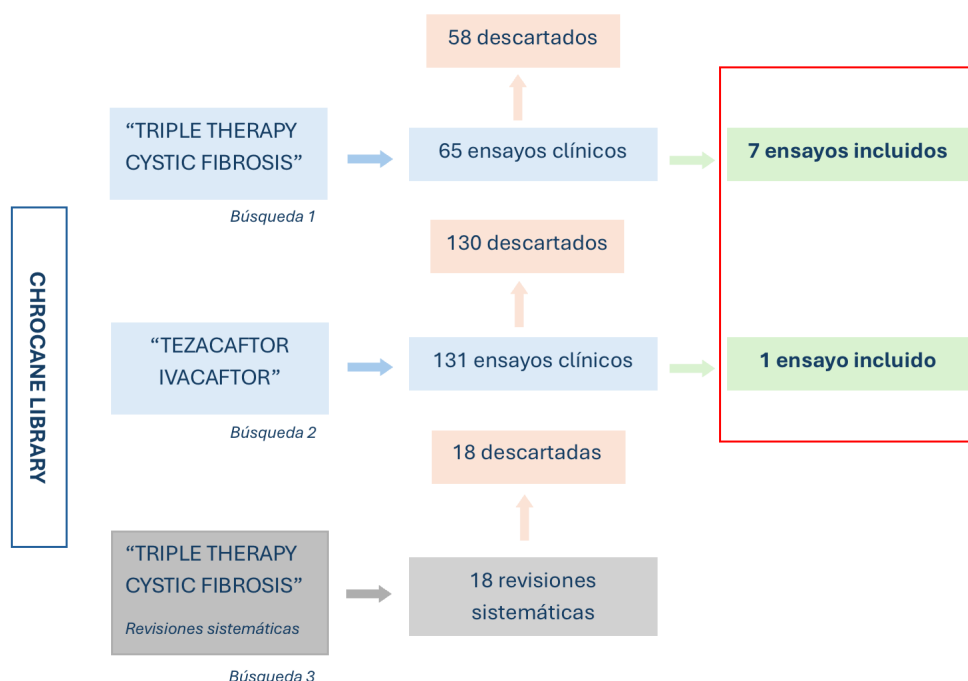


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de publicaciones tras la primera, segunda y tercera búsqueda.

Posteriormente, en PubMed dentro de Clinical Queries llevamos a cabo la búsqueda con las palabras clave (triple therapy cystic fibrosis) AND (Therapy/Broad[filter]), dentro del apartado de “Ensayos clínicos aleatorizados” con el periodo de tiempo 2018-2023 y obtuvimos 8 resultados, de los cuales nos quedamos con 5 estudios que cumplían los criterios de inclusión y coincidían con ensayos que ya habíamos obtenido de la búsqueda de Cochrane.

Posteriormente en PubMed Clinical Queries se realizó una última búsqueda, en este caso, con el término ((cystic fibrosis treatment) AND (Therapy/Broad [filter])) con el periodo de tiempo 2018-2023 y seleccionando únicamente metaanálisis y revisiones sistemáticas. Obteniéndose en esta búsqueda 266 resultados. De los cuales solo dos cumplían los criterios de inclusión de nuestro estudio. Comprobamos que todos los ensayos clínicos que aparecían estas revisiones estarían ya incluidos en la nuestra.

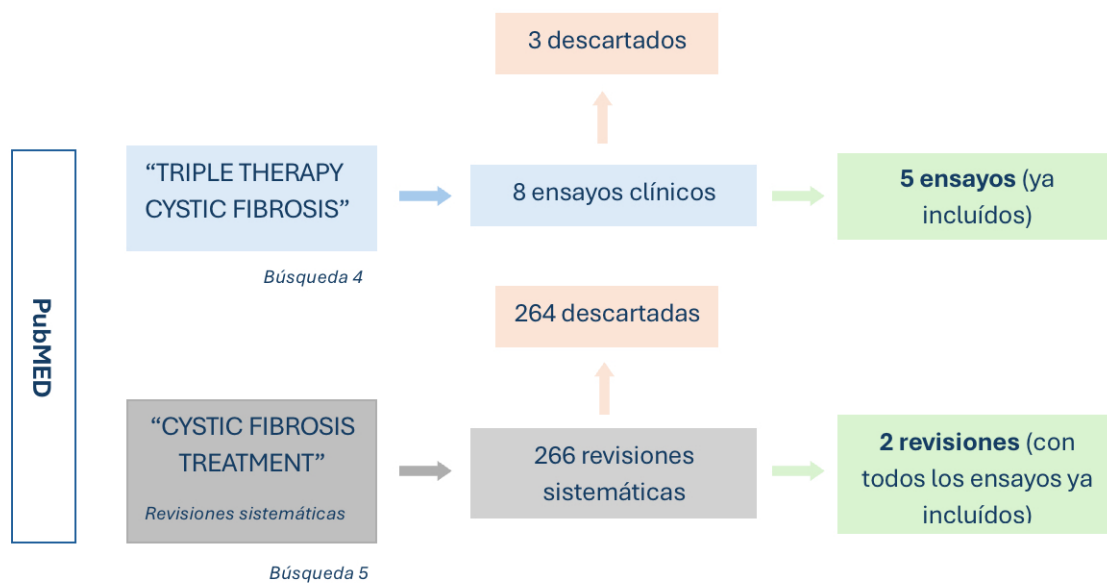


Figura 2. Diagrama de flujo de la selección de publicaciones tras la cuarta y quinta búsqueda.

Los estudios incluidos en la revisión son:

1. **Davies 2018.** Ensayo de fase 2 que evaluó la eficacia de elexacaftor-tezacaftor e ivacaftor vs placebo en personas con fibrosis quística heterocigotas para F508del y una mutación de función mínima de 18 años o más.
2. **Keating 2018.** Estudio de fase 2 aleatorizado cuyo objetivo principal fue determinar la eficacia y seguridad del tratamiento con elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor a distintas dosis vs triple placebo en pacientes con 18 años o más con genotipos F508del-MF o F508del-del.

3. **Heijerman 2019.** Estudio de fase 3 cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de la triple terapia con elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor en personas con fibrosis quística mayores de 12 años homocigotas para la mutación F508del.

4. **Middleton 2019.** Estudio de fase 3 que evalúa la eficacia de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor vs placebo en pacientes con fibrosis quística mayores de 12 años y con heterocigosis para F508del y una mutación de función mínima.

5. **Barry 2021.** Estudio de fase 3 que evalúa el beneficio adicional de añadir la triple terapia de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor vs control activo (con ivacaftor o tezacaftor-ivacaftor) en pacientes con fibrosis quística y un alelo CFTR con una mutación de activación o de función residual ya tratado previamente con otros moduladores.

6. **Sutharsan 2021.** Ensayo de fase 3b cuyo objetivo fue evaluar la magnitud y durabilidad de los efectos de la triple terapia con elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor vs control activo en pacientes con fibrosis quística de 12 años o más homocigotas para la mutación F508del.

7. **Mall 2022.** Estudio multicéntrico aleatorizado que evalúa la eficacia y seguridad de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor vs placebo en niños de 6 a 11 años con fibrosis quística heterocigosis para F508del y una mutación de función mínima.

8. **Uluer 2023.** Estudio de fase 2 cuyo objetivo fue demostrar la superioridad de la triple terapia con vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor vs placebo en pacientes con fibrosis quística de 18 años o más, heterocigotos para F508del y una mutación de función mínima. Por otra parte, el objetivo fue demostrar la superioridad vs control activo con tezacaftor e ivacaftor en pacientes con fibrosis quística homocigotos para F508del.

3.2. RIESGO DE SESGO DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS

Se llevó a cabo un análisis de los diferentes riesgos de sesgos que se resumen en la *Figura 3* para cada uno de los estudios incluidos en la revisión sistemática a juicio de los autores. Posteriormente, se realizó el gráfico de la *Figura 4* donde exponíamos los diferentes riesgos de sesgos mostrados como porcentaje.

	Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultación de la asignación	Enmascaramiento del personal y de los participantes	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
Davies 2018	+	+	+	+	+	+	?
Keating 2018	+	+	+	+	+	+	?
Heijerman 2019	+	+	+	+	+	+	?
Middleton 2019	+	+	+	+	+	+	?
Barry 2021	+	+	+	+	+	+	+
Sutharsan 2021	+	+	+	+	+	+	?
Mall 2022	+	+	+	+	+	+	?
Uluer 2023	+	+	+	+	+	+	?

Figura 3. Resumen del “Risk of Bias”: Evaluación de los riesgos de sesgos de cada estudio a juicio de los revisores.

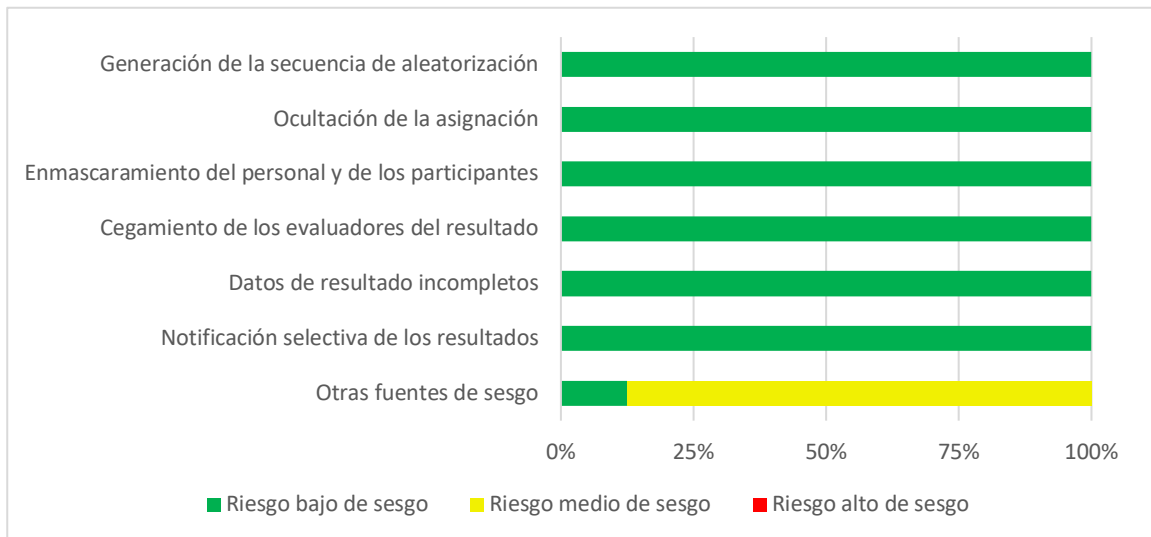


Figura 4. Gráfico de “Risk of Bias”: Evaluación de los riesgos de sesgos de cada estudio a juicio de los revisores mostrado como porcentaje.

3.3. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

ESTUDIOS

Davies 2018

Resumen

Este estudio se trata de un ensayo de fase 2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. El objetivo principal era evaluar la eficacia de la triple terapia (bamocafort-tezacaftor-ivacaftor) en pacientes de 18 años o más con fibrosis quística heterocigóticos para la mutación F508del del CFTR y una mutación de función mínima (genotipos F508del-MF) u homocigotos para la mutación F508del del CFTR (genotipo F508del-F508del).

El ensayo se realizó entre el 18 julio de 2017 y febrero del 2018. En la fase 2, los pacientes pertenecían a 48 sitios en los Estados Unidos el Reino Unido, Irlanda e Israel desde agosto del 2017 hasta febrero del 2018.

El ensayo en fase 2 se subdividió en tres grupos. En el primer grupo, los pacientes con genotipos F508del-MF fueron asignados durante 4 semanas a recibir o bien tratamiento activo en combinación triple con bamocafort (VX-659) oral en dosis de 80, 240 o 400 mg una vez al día con tezacaftor (100 mg una vez al día) e ivacaftor (150 mg cada 12 horas) o bien recibir triple placebo oral en cohortes paralelas. A este período de intervención le siguieron 4 días de solo tezacaftor-ivacaftor (lavado de VX-659) para aquellos que habían recibido una terapia

activa de combinación triple, mientras que al grupo de triple placebo oral le continuaron administrando placebo.

En el segundo grupo del ensayo, se reclutaron pacientes con el genotipo F508del-F508del. Todos los pacientes de este grupo recibieron 4 semanas de tezacaftor-ivacaftor oral durante un período de preinclusión. Seguidamente se realizó una aleatorización 2:1 para recibir 4 semanas de VX-659 oral (400 mg una vez al día) o placebo equivalente en combinación ambos subgrupos con tezacaftor-ivacaftor. A este período de intervención le siguieron 4 semanas de tezacaftor-ivacaftor únicamente (lavado de VX-659) para ambos grupos tanto el que había recibido VX-659 como el que recibió placebo equivalente.

En un tercer grupo del ensayo participaron pacientes con genotipos F508del-MF que recibieron VX-659-tezacaftor-VX-561 o triple placebo. VX-561 es una forma deuterada del potenciador de CFTR ivacaftor que se administra por vía oral una vez al día; la forma no deuterada de ivacaftor se administra dos veces al día.

En total, 117 pacientes con fibrosis quística y genotipos F508del-MF (88 pacientes) o genotipo F508del-F508del (29 pacientes) fueron asignados aleatoriamente para recibir un régimen de combinación triple VX-659 que contenía ivacaftor (71 pacientes) o VX-561 (19 pacientes) o un régimen de control (27 pacientes). No hubo eventos adversos que condujeran a la interrupción del régimen de prueba en ningún paciente que recibió VX-659-tezacaftor-ivacaftor.

En cuanto a los resultados, el criterio de valoración principal fue el cambio absoluto desde el inicio en el porcentaje FEV₁ hasta el día 29. Para nuestra revisión hemos elegido únicamente los valores del primer y segundo grupo mencionados anteriormente con genotipo F508del-MF y F508del-F508del donde se proporcionaba una dosis de VX-659 de 400mg.

Para el grupo con genotipo F508del-MF los resultados del porcentaje de FEV₁ en el día 29 fueron 13,3±1.9 puntos mayor en el grupo activo frente al grupo placebo. También se valoraron otros parámetros para considerar la magnitud del efecto, como fueron la concentración de cloruro en el sudor que fue -51.4±3.2 mmol/L menor en relación con el placebo, y la puntuación del dominio respiratorio CFQ-R mejoró 21.8±4.1 puntos comparándolo con el grupo placebo.

Por otro lado, para el grupo con genotipo F508del-F508del los resultados del porcentaje de FEV₁ en el día 29 fueron 9,7±1.5 puntos mayor en el grupo activo frente al grupo placebo. La concentración de cloruro en el sudor fue -42.2±2.2 mmol/L menor en relación con el placebo,

y la puntuación del dominio respiratorio CFQ-R mejoró 19.5 ± 3.1 puntos comparándolo con el grupo placebo.

En conclusión, la actividad de VX-659-tezacaftor-ivacaftor dirigida a la proteína CFTR F508del se tradujo en mejoras para los pacientes con genotipos F508del-MF o F508del-F508del. Los regímenes de triple combinación de VX-659 tienen el potencial de tratar la causa subyacente de la enfermedad en aproximadamente el 90% de los pacientes con fibrosis quística.

Análisis

En relación con los sesgos clasificados según la revisión de Cochrane (sesgo de selección, realización, detección, desgaste y notificación), todos ellos son bajos.

La calidad de la evidencia del ensayo es de 1++ puesto que corresponde a un ensayo clínico aleatorizado de alta calidad con poco riesgo de sesgo.

Keating 2018

Resumen

Este estudio se trata de un ensayo de fase 2 de tres partes, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo o activo, de grupos paralelos y con rango de dosis, desde julio de 2017 hasta marzo de 2018.

El objetivo principal fue determinar la seguridad y eficacia de 4 semanas de tratamiento con VX-445-tezacaftor-ivacaftor en pacientes con genotipos F508del-MF o F508del-F508del, o VX-445-tezacaftor-VX-561 en pacientes con genotipo F508del-MF.

Los pacientes procedían de 38 sitios diferentes, de Estados Unidos, Países Bajos, Bélgica y Australia. Se inscribieron en el ensayo y se sometieron a aleatorización 123 pacientes con fibrosis quística, 95 con genotipos F508del-MF y 28 con genotipo F508del-F508del.

Los pacientes con genotipos F508del-MF fueron asignados aleatoriamente para recibir 4 semanas de tratamiento activo con VX-445 en dosis de 50 mg (10 pacientes), 100 mg (22 pacientes) o 200 mg (21 pacientes) por vía oral una vez al día en combinación triple con tezacaftor (100 mg por día) e ivacaftor (150 mg cada 12h), o un control triple con placebo (12 pacientes).

Los pacientes con genotipo F508del-F508del recibieron durante un periodo de preinclusión de 4 semanas tezacaftor e ivacaftor y después fueron asignados aleatoriamente 21 pacientes

para recibir 4 semanas de tratamiento con VX-445 (200 mg por día vía oral) más tezacaftor (100 mg por día) y ivacaftor (150 mg cada 12h). Y 7 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir tezacaftor-ivacaftor con placebo durante 4 semanas.

El ensayo también incluía otro grupo de 30 pacientes con genotipos F508del-MF, los cuales fueron asignados aleatoriamente para ser tratados con VX-445 200mg en combinación triple con tezacaftor y VX-561 (22 pacientes); y 8 pacientes fueron asignados para ser tratados con triple placebo.

En cuanto a las pérdidas postaleatorización, hubo una dentro del subgrupo de 22 pacientes con genotipo F508del-MF con VX-445 100 mg + tezacaftor + ivacaftor. Otra dentro del subgrupo de 21 pacientes F508del-F508del tratados con VX-445+tezacaftor+ivacaftor. Y dos pérdidas en el subgrupo de 22 pacientes F508del-MF tratados con VX-445 200 mg + TEZ/VX-561. Tres pérdidas se debieron a efectos adversos y una del último grupo se produce antes de recibir la primera dosis.

En relación con los resultados, la parte del estudio realizado in vitro demostró que VX-445-tezacaftor-ivacaftor mejoró significativamente el procesamiento, el tráfico y el transporte de cloruro de la proteína F508del CFTR en mayor medida que dos de estos agentes en combinación dual. En pacientes con fibrosis quística, VX-445-tezacaftor-ivacaftor tuvo un perfil de seguridad y efectos adversos aceptable. La mayor parte de los efectos adversos fueron leves o moderados. Además, el tratamiento dio como resultado un mayor porcentaje del FEV1 previsto de hasta 13.8 puntos en el grupo F508del-MF ($p < 0.001$). En los pacientes del grupo F508del-F508del, que ya estaban en tratamiento con tezacaftor-ivacaftor, la suma de VX-445 produjo un aumento de 11 puntos en el porcentaje de FEV1 previsto ($p < 0.001$). En los dos grupos, hubo una disminución en las concentraciones de cloruro en el sudor y una mejoría en la puntuación del dominio respiratorio en el Cuestionario de Fibrosis Quística Revisado.

Como conclusiones, la utilización de VX-445-tezacaftor-ivacaftor para atacar la proteína CFTR F508del produjo un aumento de la función CFTR in vitro y se tradujo en mejoras en pacientes con fibrosis quística con uno o dos alelos F508del. Este enfoque tiene el potencial de tratar la causa subyacente de la enfermedad en aproximadamente el 90% de los pacientes.

Análisis

En relación a los sesgos de este ensayo, no existen sesgos dentro de los 5 más importantes que analizamos. Sí que cabría comentar que hubo un desequilibrio en la puntuación inicial del dominio respiratorio del CFQ-R (la diferencia entre el grupo placebo y los grupos VX-445-

tezacaftor-ivacaftor fue de hasta 8,5 puntos). Y se realizó un ajuste de la puntuación CFQ-R inicial. Aunque esto se describe en el ensayo. También existieron pérdidas postaleatorización, pero estas se describen en el anexo y se explica a que se deben.

La calidad de la evidencia del ensayo es de 1++ debido a que se trata de un ensayo clínico de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.

Heijerman 2019

Resumen

Este estudio se trata de un ensayo de fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con activo de elexacaftor en combinación triple con tezacaftor e ivacaftor. Se realizó del 3 de agosto de 2018 al 28 de diciembre de 2018. Su principal objetivo fue evaluar la eficiencia de elexacaftor en combinación triple con tezacaftor e ivacaftor, en comparación con tezacaftor e ivacaftor solo, en personas con fibrosis quística homocigotas para la mutación F508del.

El ensayo se realizó en 44 sitios en 4 países distintos: Bélgica, Países Bajos, Reino Unido y Estados Unidos.

Se inscribieron un total de 113 participantes de los cuales, tras un período de preinclusión, finalmente 107 fueron aleatorizados y completaron el período de tratamiento (55 en el grupo ELX/TZC/IVA y 52 en TZC/IVA). Tanto los que fueron aleatorizados en el grupo experimental como los del grupo control realizaron el mencionado período de preinclusión con 100mg de tezacaftor y 150 mg de ivacaftor durante 4 semanas. Aquellos aleatorizados al grupo experimental recibieron, posteriormente y durante 4 semanas 200mg/24h de elexacaftor, 100mg/24h de tezacaftor y 150mg/12h de ivacaftor todos vía oral. Por otra parte, los del grupo control recibieron otras 4 semanas de TEZ/IVA.

El período de seguimiento consistió en las 4 semanas de tratamiento, así como los 28 días después de la última dosis. No hubo pérdidas post-aleatorización.

El criterio de valoración principal fue el cambio absoluto desde el inicio en el ppFEV1 hasta la semana 4. También se valoraron el cambio absoluto desde el inicio a la semana 4 en la concentración de cloro en el sudor y en el cuestionario CFQ-R. También se evaluaron otros criterios como la seguridad, tolerabilidad, eventos adversos, etc.

La triple terapia fue bien tolerada y no se interrumpió el tratamiento. La mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados. Solo se produjeron eventos adversos graves en 2 de los

participantes que recibieron la triple terapia y en 1 de los 52 que recibieron el placebo o la doble terapia.

Tras la realización del análisis estadístico se observó una rápida mejoría en el ppFEV1 en aquellos que recibieron la triple terapia. La diferencia media de mínimos cuadrados entre ELX/TEZ/IVA y TEZ/IVA en el ppFEV1 absoluto fue de 10 puntos (IC 95%: 7,4 a 12,6 $p < 0,0001$) en la semana 4. Por otra parte, también se observó una mejoría en la concentración de cloruro en el sudor con una diferencia media de mínimos cuadrados de -45,1 mmol/L en la semana 4 (IC 95%: -50,1 a -40,1 $p < 0,0001$) en comparación con el grupo TEZ/IVA. Por último, el cambio en la puntuación CFQ-R RD en comparación con TEZ/IVA fue de 14,7 puntos (IC 95%: 11,8 a 23,0 $p < 0,0001$). En el grupo ELX/TEZ/IVA hubo un aumento medio de mínimos cuadrados en el CFQ-R RD de 16 puntos (IC 95%: 12,1 a 19,9) que supera la mejoría conocida de 4 puntos correspondiente a la diferencia mínima clínicamente importante en personas con FQ con enfermedad estable.

En conclusión, se observó que la triple terapia presentaba un beneficio clínicamente sólido frente a la doble terapia con un perfil de seguridad favorable, así como en la mejora transformadora de la vida de las personas con fibrosis quística homocigotas para F508del.

Análisis

Una posible limitación de este ensayo es que únicamente se realizó durante un período de 4 semanas mientras que la mayoría de ensayos de fase tres similares han utilizado períodos de tratamiento de 24 semanas o más.

No se observan sesgos dentro de los 5 más importantes que analizamos. Concluimos que la calidad de la evidencia del estudio es 1++.

Middleton 2019

Resumen

Este estudio se trata de un ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. El objetivo principal era evaluar la eficacia de la triple terapia (elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor) en pacientes de 12 años o más con fibrosis quística heterocigóticos para la mutación F508del CFTR y una mutación de función mínima (genotipos F508del-MF).

El ensayo se realizó entre junio 2018 y abril 2019 y los pacientes pertenecían a 115 centros de 13 países distintos entre América del norte, Europa y Australia. En total 405 pacientes

fueron aleatorizados y 403 recibieron al menos una dosis del régimen del ensayo (200 en el grupo de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor y 203 en el grupo de placebo). En cuanto a las pérdidas post aleatorización hubo 3 pacientes que abandonaron el estudio, dos debido a efectos adversos y la tercera debido a un embarazo.

El grupo experimental recibió durante 24 semanas una dosis de elexacaftor 200 mg y una dosis de tezacaftor 100 mg una vez al día, en combinación triple con ivacaftor 150 mg cada 12 horas. Por otro lado, el grupo control recibía una dosis de placebo por la mañana y otra por la tarde durante las 24 semanas. Posteriormente, se hizo un período de seguimiento de 28 días.

En cuanto a los resultados, el criterio de valoración principal fue el cambio absoluto desde el inicio en el porcentaje FEV₁ en la semana 4. El cual dio un resultado que fue 13,8 puntos [(12.1-15.4) p<0.001] mayor a las 4 semanas y 14,3 puntos mayor durante las 24 semanas, una tasa de exacerbaciones pulmonares que fue un 63% menor.

También se valoraron otros parámetros para considerar la magnitud del efecto, como fueron la concentración de cloruro en el sudor que fue 41.2 mmol/litro [(-44.0 a -38.5) p<0.001] menor en relación con el placebo, y la puntuación del dominio respiratorio CFQ-R mejoró 20.1 puntos [(16.9 a 23.2) p<0.001] comparándolo con el grupo placebo.

En conclusión, elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor fue seguro y eficaz en pacientes con fibrosis quística con genotipos de función mínima F508del, en quienes los regímenes moduladores de CFTR previos fueron ineficaces.

Análisis

Con relación a los sesgos clasificados según la revisión de Cochrane (sesgo de selección, realización, detección, desgaste y notificación), todos ellos son bajos. Aunque sería conveniente realizar más investigaciones para extender el beneficio de la modulación de CFTR a pacientes con mutaciones de respuesta distintas a la mutación F508del-MF CFTR.

La calidad de la evidencia del ensayo es de 1++ debido a que se trata de un ensayo clínico aleatorizado de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.

Barry 2021

Resumen

Este estudio se trata de un ensayo de fase 3, multicéntrico, de grupos paralelos, doble ciego, aleatorizado y controlado.

El objetivo de este se basó en averiguar cuál es el potencial de beneficio adicional al restaurar la función de la proteína CFTR *F508del* en aquellos pacientes con un alelo CFTR con una mutación de activación o de función residual que ya se han tratado eficazmente con moduladores de CFTR (ivacaftor o tezacaftor-ivacaftor).

El ensayo se llevó a cabo en 96 sitios en América del Norte, Europa y Australia. Y 271 pacientes de 12 años o más con fibrosis quística y genotipos de activación *F508del* o genotipos de función residual *F508del* ingresaron al periodo de preinclusión de 4 semanas.

Todos los pacientes ingresaron a un período de preinclusión de 4 semanas para recibir ivacaftor en una dosis de 150 mg cada 12 horas (103 pacientes con genotipos de activación *F508del*, incluido *F508del-Arg117His*) o tezacaftor en una dosis de 100 mg una vez al día combinada con ivacaftor (168 pacientes con genotipos de función residual *F508del*).

Después del período de preinclusión, 258 pacientes (95 con genotipos de activación *F508del* y 163 con genotipos de función residual *F508del*) que ingresaron al período de tratamiento de 8 semanas fueron asignados aleatoriamente para recibir elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor (132 pacientes) o el régimen que recibieron durante el período de preinclusión (ivacaftor o tezacaftor-ivacaftor) (126 pacientes).

El periodo de seguimiento de los pacientes fue desde el inicio del tratamiento (8 semanas), hasta 28 días después de la última dosis.

En cuanto a las pérdidas, se produjeron 12 pérdidas en el periodo de preinclusión por diversos motivos especificados en el ensayo, pero realmente fueron previas a la aleatorización. Las pérdidas postaleatorización fueron 6, algunos por efectos adversos, por decisión propia o embarazo.

Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor dio como resultado un porcentaje del FEV₁ previsto que fue mayor en 3,7 puntos porcentuales (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 2,8 a 4,6) en relación con el valor inicial y mayor en 3,5 puntos porcentuales (IC del 95 %, 2,2 a 4,7).) en relación con el control activo y una concentración de cloruro en el sudor que fue inferior en 22,3 mmol/

litro (IC del 95 %, 20,2 a 24,5) en relación con el valor inicial e inferior en 23,1 mmol/litro (IC del 95 %, 20,1 a 26,1) en relación con el control activo ($P < 0,001$ para todas las comparaciones). El cambio desde el inicio en el puntaje del dominio respiratorio revisado del Cuestionario de Fibrosis Quística (rango, 0 a 100, donde los puntajes más altos indican una mejor calidad de vida) con elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor fue de 10,3 puntos (IC del 95 %, 8,0 a 12,7) y con el control activo fue de 1,6 puntos (IC del 95 %, -0,8 a 4,1). La incidencia de eventos adversos fue similar en los dos grupos. Los eventos adversos llevaron a la interrupción del tratamiento en un paciente (nivel elevado de aminotransferasas) en el grupo de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor y en dos pacientes (ansiedad o depresión y exacerbación pulmonar) en el grupo de control activo.

Como conclusión, Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor fue eficaz y seguro en pacientes con genotipos de función residual F508del o F508del y confirió un beneficio adicional en relación con los moduladores de CFTR anteriores.

Análisis

No se objetivan sesgos, dentro de los 5 más importantes que analizamos, sí que se produce un número considerable de pérdidas, pero la mayoría son en el periodo de preinclusión previo a la aleatorización. Y todas ellas se especifican en el texto y se explica a que se deben.

La calidad de la evidencia del ensayo es de 1++ debido a que se trata de un ensayo clínico de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.

Sutharsan 2021

Resumen

El estudio realizado en 2021 consistió en un ensayo multicéntrico de fase 3b aleatorizado y doble ciego controlado con activo. Se realizó entre el 3 de octubre de 2019 y el 24 de julio de 2020. Sus principales objetivos consistieron en evaluar la magnitud y durabilidad de los efectos clínicos de la triple terapia en personas con fibrosis quística homocigotas para la mutación más prevalente, la F508del.

El ensayo fue realizado en 35 centros médicos de Australia, Bélgica, Alemania y Reino Unido.

Inicialmente estaban inscritos 176 participantes tras lo que pasaron un periodo de preinclusión abierto de 4 semanas en las que recibieron tezacaftor 100 mg vo 1 vez al día y ivacaftor 150 mg vo cada 12 horas. Tras esto fueron asignados al azar 175 participantes (87 al grupo de elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor y 88 al grupo de tezacaftor más ivacaftor. Los pacientes

que fueron asignados al azar al grupo experimental (triple terapia) recibieron durante 24 semanas 200 mg de elexacaftor vía oral 1 vez al día + 100 mg de tezacaftor vo/1 día + 150 mg de ivacaftor vo cada 12 horas. Por otra parte, aquellos que fueron asignados al azar al grupo control recibieron durante 24 semanas 100 mg de tezacaftor vo/1 día más 150 mg de ivacaftor vo cada 12 horas.

Respecto a las pérdidas, tras el periodo de preinclusión una persona no continuó con la aleatorización. Más tarde, y post aleatorización un participante del grupo experimental interrumpió el tratamiento debido a un evento adverso de ansiedad y depresión. Por otro lado, del grupo control dos participantes interrumpieron el tratamiento por eventos adversos de trastorno psicótico y trastorno obsesivo-compulsivo.

El criterio de valoración principal fue el cambio absoluto en la puntuación del dominio respiratorio del Cuestionario de Fibrosis Quística Revisado (CFQ-R) desde el inicio (post periodo de preinclusión) hasta la semana 24 inclusive. El criterio de evaluación secundario fue el cambio absoluto desde el valor inicial en el porcentaje previsto de FEV1 hasta la semana 24 inclusive. Respecto a otros criterios de valoración encontramos el cambio absoluto desde el inicio en las concentraciones de cloruro en el sudor hasta la semana 24 inclusive, así como la seguridad y la tolerabilidad.

Tras la realización del análisis estadístico se observó un aumento de 17,1 puntos en el CFQ-R en el grupo experimental con un IC al 95% de 14,1 a 20,1. Por otra parte en el grupo control el aumento fue de 1,2 puntos con un IC 95% (-1,7 a 4,2); (diferencia media de tratamiento de mínimos cuadrados 15,9 IC 95% 11,7 a 20,1 $p < 0,0001$). El porcentaje de FEV1 aumentó en el grupo experimental en 11,2 puntos (IC 95%: 9,8 a 12,6) respecto al aumento de 1 punto en el grupo control (-0,4 a 2,4) (diferencia de tratamiento media de mínimos cuadrados 10,2 puntos [8,2 a 12,1] $p < 0,0001$). La concentración media de cloruro en el sudor disminuyó en el grupo experimental -46,2 mmol/L (IC 95%: -48,7 a -43,7) frente a -3,4 mmol/L en el grupo control (-5,8 a -1) (diferencia media de tratamiento de mínimos cuadrados -42,8 mmol/L [-46,2 a -39,3] $p < 0,0001$).

70 participantes del grupo experimental y 74 de grupo control tuvieron eventos adversos de gravedad leve o moderada; se dieron eventos adversos graves en 5/87 participantes de grupo experimental y 14/88 del grupo control.

Tras la realización del ensayo clínico se concluyó que la terapia con elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor fue más segura y mejor tolerada que la terapia del grupo control. Se produjeron mejoras significativas en la calidad de vida en relación a las vías respiratorias y a la función

pulmonar. Por otra parte, también mejoró la función del canal CFTR durante al menos 24 semanas en comparación con la terapia con tezacaftor e ivacaftor.

Análisis

Una limitación del estudio fue la superposición con la pandemia mundial de SARS-CoV-2 que llevó a una implementación de un protocolo adicional global para permitir evaluaciones en el hogar complementando a las realizadas en la clínica. Para el análisis de CFQ-R se incluyeron datos tanto del hogar como de la clínica. Por otra parte, el distanciamiento social y la restricción en las interacciones sociales podrían haber dado lugar a reducciones en la incidencia de exacerbaciones pulmonares relacionadas con la puntuación del dominio respiratorio del CFQ-R.

En el análisis del estudio no se observaron sesgos dentro de los cinco más importantes que analizamos. Por otra parte, la calidad de evidencia fue 1++ por el bajo riesgo de sesgo.

Mall 2022

Resumen

Este estudio se trata de un ensayo multicéntrico de fase 3b, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Se realizó del 19 de junio de 2020 al 17 de mayo de 2021. Su principal objetivo es evaluar más a fondo la eficacia y seguridad de ELX/TEZ/IVA en niños de 6 a 11 años de edad con fibrosis quística heterocigotos para F508del y una mutación CFTR de función mínima (genotipos F/MF).

El ensayo se realizó en 34 sitios en Australia, Canadá, Dinamarca, Francia, Alemania, Israel, Países Bajos, España, Suiza y el Reino Unido.

Participaron un total de 121 niños, de los cuales 60 recibieron ELX/TEZ/IVA. La dosis de ELX/TEZ/IVA administrada se basó en el peso en el momento de selección, los niños con peso menor a 30 kg recibieron 100 mg de ELX una vez al día, 50 mg de TEZ una vez al día y 75 mg de IVA cada 12 horas. Los niños de 30 kg recibieron 200 mg de ELX una vez al día, TEZ 100 mg una vez al día y 150 mg de IVA cada 12 horas (dosis para adultos).

En el grupo control 61 niños recibieron placebo.

Hubo únicamente una pérdida postaleatorización en el grupo experimental debido a un efecto adverso de erupción cutánea.

En cuanto a los resultados, el criterio de valoración principal fue el cambio absoluto en el índice de aclaramiento pulmonar desde el inicio hasta la semana 24. Los niños del grupo experimental tuvieron una disminución media en el índice de aclaramiento pulmonar de 2.29 unidades (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1.97-2.60) en comparación con 0.02 unidades (IC del 95 %, -0,29 a 0,34) en niños que recibieron placebo (diferencia de tratamiento entre grupos, -2,26 unidades; IC del 95 %, -2,71 a -1,81; $P < 0,0001$). El tratamiento con ELX/TEZ/IVA también produjo mejoras en el criterio de valoración secundario de la concentración de cloruro en el sudor (diferencia de tratamiento entre grupos, -51,2 mmol/l; IC del 95 %, -55,3 a -47,1) y en los otros criterios de valoración del porcentaje de FEV1 predicho (diferencia de tratamiento entre grupos, 11,0 puntos porcentuales; IC del 95 %, 6,9–15,1) y puntuación del dominio respiratorio revisado del cuestionario de fibrosis quística (diferencia de tratamiento entre grupos, 5,5 puntos; IC del 95 %, 1,0–10,0) en comparación con placebo desde el inicio hasta la semana 24. Los eventos adversos más comunes en los niños que recibieron ELX/TEZ/IVA fueron dolor de cabeza y tos (30,0 % y 23,3 %, respectivamente); la mayoría de los eventos adversos fueron de gravedad leve o moderada.

Como conclusiones, el tratamiento con ELX/TEZ/IVA produjo mejoras rápidas, estadísticamente significativas y clínicamente significativas en la función pulmonar en comparación con el placebo. Se observaron mejoras en los síntomas respiratorios y la función CFTR, similares a las observadas en adolescentes y adultos, en niños que recibieron ELX/TEZ/IVA en comparación con placebo. ELX/TEZ/IVA fue en general seguro y bien tolerado en esta población pediátrica sin hallazgos de seguridad. En conjunto, estos resultados demuestran la capacidad del tratamiento con ELX/TEZ/IVA para mejorar la enfermedad temprana de las vías respiratorias en la FQ y alterar la trayectoria natural de la enfermedad en los niños.

Análisis

Una posible limitación del estudio, así como de otros estudios clínicos en participantes con mutaciones F508del-CFTR, es la relativa escasez de individuos de grupos minoritarios, una consecuencia de que la mutación F508del-CFTR sea menos común en estas poblaciones y en individuos de grupos minoritarios. Es más probable que los grupos tengan una mutación CFTR desconocida o una mutación por eliminación o duplicación que pueda pasar desapercibida en los paneles de ADN. Hasta el 31.1% de los participantes del grupo control y el 18.3% de los participantes en el grupo experimental procedían de áreas donde no se recopiló información sobre raza y/o origen étnico según las regulaciones locales. Aunque se desconoce, estos participantes pueden haber sido de diferentes orígenes raciales, incluidos grupos minoritarios. Finalmente, parte de este estudio tuvo lugar durante la pandemia de

COVID-19, en la que el distanciamiento social, las limitaciones en las interacciones sociales y el uso de mascarillas podrían haber contribuido a una disminución en la tasa de exacerbaciones pulmonares.

A pesar de estas limitaciones, no existirían sesgos, dentro de los 5 más importantes que analizamos. Existe una pérdida postaleatorización, pero la comentan y explican a qué se debe.

La calidad de la evidencia del ensayo es de 1++ debido a que se trata de un ensayo clínico de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.

Uluer 2023

Resumen

Este estudio consiste en un ensayo clínico de fase 2 aleatorizado, doble ciego y de prueba de concepto controlado con placebo. Consistió en un estudio de varias partes con la 1 y 2 hechas en paralelo. Se realizó del 30 de abril de 2019 al 10 de diciembre de 2019. Su objetivo principal era demostrar la superioridad y eficacia de la terapia con vanzacaftor-tezacaftor y deutivacaftor en personas con fibrosis quística heterocigotas para la mutación F508del y una mutación de función mínima u homocigotas para F508del.

El estudio se dio en 26 sitios en EEUU, Reino Unido, Alemania, Países Bajos y Portugal.

En la primera parte participaron 58 personas con fenotipo del/MF (heterocigotas para F508del y con 1 mutación de función mínima) y tanto el grupo control como experimental pasaron primero por un periodo de screening de 4 semanas. Después el grupo experimental recibió durante 4 semanas bien 5 mg, 10 mg o 20 mg de vanzacaftor en triple terapia con 100mg de tezacaftor y 150mg de deutivacaftor cada 24 horas. Posteriormente recibieron un lavado de 18 días con tezacaftor y deutivacaftor. El grupo control de esta parte recibió triple placebo durante 4 semanas más un periodo de lavado de 18 días con doble placebo.

En la segunda parte participaron 28 personas con fenotipo homocigoto F508del, el grupo control y experimental de esta parte también pasaron por un periodo de screening de 4 semanas. Después, el grupo experimental tras un periodo de 4 semanas con tezacaftor e ivacaftor recibió 20 mg de vanzacaftor, 100 mg de tezacaftor y 150 mg de deutivacaftor cada 24 horas. El grupo control recibió un control activo enmascarado con tezacaftor e ivacaftor 4 semanas. Ambos, posteriormente recibieron 4 semanas más de tezacaftor e ivacaftor.

En la primera parte hubo 3 pérdidas post aleatorización: 2 por eventos adversos graves (exacerbación pulmonar infecciosa y erupción) y 1 por decisión del médico. En la segunda parte todos completaron el tratamiento.

El criterio de valoración principal fue el cambio absoluto del ppFEV1 desde el inicio a la semana 12. Los criterios de valoración secundaria fueron dos. Por una parte, el cambio absoluto de las concentraciones de cloruro desde el inicio al día 29 y la puntuación del dominio respiratorio revisado por el CFQ-R.

Tras la realización del análisis, se observó (en la primera parte) que los cambios absolutos en cuanto a la línea de base del porcentaje de FEV1 de aquellos participantes que recibieron tratamiento con vanzacaftor (5mg)-TZC-DEU, vanzacaftor (10mg)-TZC-DEU y vanzacaftor (20mg)-TZC-DEU fueron los siguientes respectivamente. Un aumento de 4,6 puntos del porcentaje de FEV1 (para 5mg) (IC 95% -1,3 a 10,6) (diferencia media de mínimos cuadrados 2,7 IC95% -5,9 a 11,3) $p=0,53$ de 14,2 puntos (para 10mg) (IC 95% 10 a 18,4) (diferencia media de mínimos cuadrados 12,3 IC95% 4,9 a 19,6 $p=0,0016$) y de 9,8 (para 20mg) (IC 95% 5,7 a 13,8) (diferencia media de mínimos cuadrados 7,8 IC 95% 0,4 a 15,2 $p=0,038$) respecto al placebo 1,9 puntos (IC 95% -4,1 a 8). La concentración media de cloruro en el sudor disminuyó -42,8 mmol/L (IC 95% -51,7 a -34) (diferencia media de mínimos cuadrados -45,1 IC95% -58,1 a -32,2 $p<0,0001$), -45,8 mmol/L (IC 95% -51,7 a -34,0) (diferencia media de mínimos cuadrados -48,1 IC 95% -59,2 a -37 $p<0,0001$), -49,5 mmol/L (IC 95% -55,9 a -43,1) (diferencia media de mínimos cuadrados -51,8 IC 95% -63,2 a -40,3 $p<0,0001$) para vanzacaftor (5mg)-TZC-DEU, vanzacaftor (10mg)-TZC-DEU y vanzacaftor (20mg)-TZC-DEU respectivamente. Respecto al placebo 2,3 mmol/L (IC 95% -7 a 11,6). Por último, en esta parte se observó un aumento en el CFQ-R de 17,6 puntos (IC 95% 3,5 a 31,6) (diferencia media de mínimos cuadrados 14,3 IC 95% -5,2 a 33,8 $p=0,15$), 21,2 puntos (IC 95% 11,9 a 30,6) (diferencia media de mínimos cuadrados 18 IC 95% 1,7 a 34,3 $p=0,031$) y 29,8 puntos (IC 95% de 21 a 38,7) (diferencia media de mínimos cuadrados 26,6 IC 95% 10,5 a 42,7 $p=0,0017$) para vanzacaftor (5mg)-TZC-DEU, vanzacaftor (10mg)-TZC-DEU y vanzacaftor (20mg)-TZC-DEU respectivamente. Respecto al placebo 3,3 puntos (IC 95% -10,1 a 16,6).

En la parte 2, el porcentaje de FEV1 aumentó en el grupo experimental 15,9 puntos (IC 95% 11,3 a 20,6) (diferencia media de mínimos cuadrados 16,1 IC 95% 8,2 a 23,9 $p=0,0003$) respecto al grupo control -0,1 puntos (IC 95% -6,4 a 6,1). La concentración media de cloruro en el sudor disminuyó en el grupo experimental -45,5 mmol/L (IC 95% -49,7 a 41,3) (diferencia media de mínimos cuadrados -42,9 IC 95% -50 a -35,8 $p<0,0001$) respecto al grupo control -2,6 mmol/L (IC 95% -8,2 a 3,1). Por último, el CFQ-R aumentó en el grupo experimental 19,4

puntos (IC 95% 10,5 a 28) (diferencia media de mínimos cuadrados 24,4 IC 95% 9,5 a 39,3 p=0,0025) respecto al grupo control -5 (IC 95% -16,9 a 7).

La mayoría de los pacientes tuvieron eventos adversos leves o moderados, solo dos tuvieron eventos adversos graves que hicieron que abandonasen el estudio.

Como conclusión, la triple terapia con vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor fue segura, bien tolerada y condujo a mejoras en la función pulmonar los síntomas respiratorios y la función CFTR.

Análisis

Posibles limitaciones del estudio son el bajo tamaño muestral, la corta duración del tratamiento, así como la participación de pacientes de grupos marginados donde la mutación F508del-CFTR no es tan común con mayor probabilidad de tener una mutación CFTR desconocida o una eliminación o duplicación que pudiese ser pasada por alto en un panel de ADN.

Sin embargo, no encontramos sesgos dentro de los 5 principales que estudios y la calidad de evidencia del estudio es de 1++ por el bajo riesgo de sesgo.

3.4. RESULTADOS DE LOS METAANÁLISIS

Una vez recopilados los datos de cada ensayo, llevamos a cabo la realización de tres metaanálisis. En los cuales, analizamos tres parámetros distintos: ppFEV₁, concentración de cloruro en el sudor y CFQ-R.

En cada uno de los diferentes metaanálisis elaborados se incluyeron los 8 ensayos clínicos de los que disponíamos. En el caso de los estudios Davies 2018, Keating 2018 y Uluer 2023 se dividieron los datos extraídos entre los dos genotipos: F508del-MF y F508del-F508del. De tal manera, que los datos de dichos estudios se subdividieron como si se tratasen de dos estudios distintos, nombrándolos así, en cada metaanálisis, como **“nombre del estudio” del-del** para aquellos que utilizaban el genotipo F508del-F508del y **“nombre del estudio” del-MF** para los que hacían servir el genotipo F508del-MF.

Sin embargo, en los estudios de Middleton 2019 y Mall 2022 únicamente poseíamos datos del genotipo F508del-MF, por tanto, no los renombramos. Por otro lado, en los estudios Heijerman 2019 y Sutharsan 2021 se analizaban exclusivamente los datos de los genotipos homocigóticos F508del-F508del. Por último, en el estudio Barry 2021 se extrajeron datos de pacientes con genotipos F508del-gating y F508del-FunciónResidual conjuntamente.

En aquellos estudios en los cuales analizaban datos de distintas dosis, hemos decidido escoger únicamente los datos que pertenecían a las dosis de mayor tamaño y a las cuales el mismo estudio reconocía como más relevantes. Estos estudios fueron: Davies 2018 del-MF, Keating 2018 del-MF y Uluer 2023 del-MF. Escogimos las dosis de 400mg, 200mg y 20 mg, respectivamente. Otra de las razones por las que nos decantamos por estas dosis fue que todas ellas coincidían con la dosis que se había administrado en los pacientes con genotipo F508del-F508del dentro de cada estudio.

Como dato a destacar, el estudio de Mall 2022 es el único que analiza los datos del índice de aclaramiento pulmonar, y, por lo tanto, decidimos no extraer dichos datos para nuestro metaanálisis puesto que no había otro estudio de los aquí presentes para poder compararlo.

A continuación, formulamos las hipótesis nulas de cada uno de los metaanálisis que hemos realizado. En el primer metaanálisis planteamos como hipótesis nula la ausencia de diferencia en la puntuación de ppFEV₁ entre el uso de triple terapia y el placebo o control activo. En el segundo metaanálisis formulamos como hipótesis nula la ausencia de diferencia en la puntuación de la concentración de cloruro del sudor entre el uso de triple terapia y el placebo o control activo. Finalmente, la hipótesis nula del último metaanálisis consiste en la ausencia de diferencia en la puntuación en el cuestionario CFQ-R entre el uso de triple terapia y el placebo o control activo.

El conjunto de todos los metaanálisis busca probar la eficacia que posee la triple terapia frente al placebo o control activo en aquellos pacientes con fibrosis quística que presentaban alguna mutación F508del o de función mínima.

A. METAANÁLISIS ppFEV₁

Después de analizar los datos de los diferentes ensayos clínicos incluidos en este metaanálisis, observamos un incremento del FEV₁ con una DM (diferencia de medias estandarizadas) de 2,31 y un intervalo de confianza al 95% de 0,86-3,77. Por lo tanto, dicho resultado es **estadísticamente significativo**, ya que el intervalo no contiene el valor 0 y presenta un valor de $p < 0,05$.

En cuanto al estudio de heterogeneidad, observamos una I² de 93,20%, esta proporción alta indica que hay heterogeneidad.

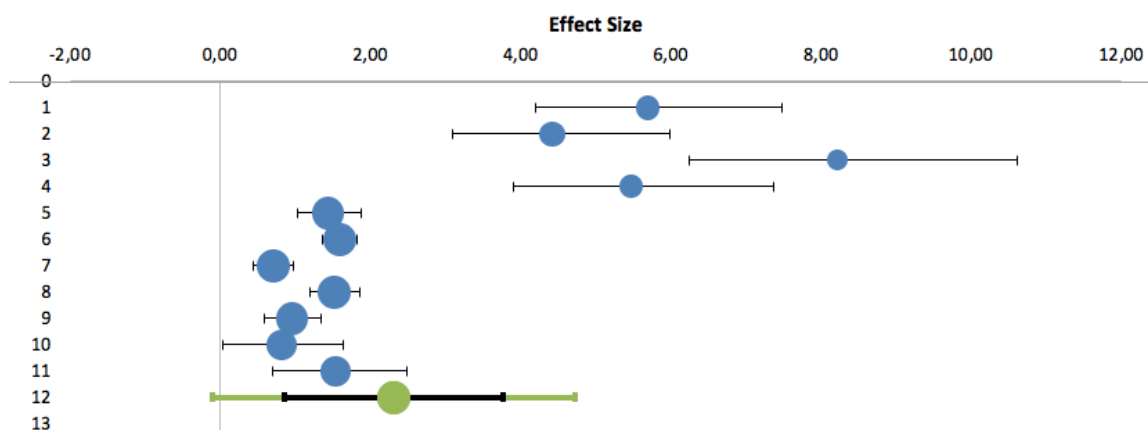
Como podemos observar en el diagrama de forest plot, todos los intervalos de confianza están completamente en el lado positivo de 0 y, por tanto, podemos concluir que todos ellos muestran un efecto positivo estadísticamente significativo.

El intervalo de confianza del tamaño del efecto combinado en el diagrama de forest plot no incluye el valor 0, por tanto, el efecto metaanalítico es estadísticamente significativo. De tal manera, que **podemos rechazar la hipótesis nula**, considerándose más probable la hipótesis alternativa de que existe un efecto (el aumento del valor de ppFEV₁). Concluyendo así la eficacia de la triple terapia frente al placebo o control activo para mejorar los valores de la ppFEV₁.

#	Study name	Hedges' g	CI Lower limit	CI Upper limit	Weight
1	Davies 2018 del-MF	5,69	4,20	7,48	6,33%
2	Davies 2018 del-del	4,41	3,10	5,99	7,09%
3	Keating 2018 del-MF	8,22	6,24	10,61	4,65%
4	Keating 2018 del-del	5,47	3,90	7,37	6,03%
5	Heijerman 2019	1,44	1,02	1,88	11,09%
6	Middleton 2019	1,59	1,36	1,81	11,58%
7	Barry 2021	0,71	0,45	0,98	11,49%
8	Sutharsan 2021	1,52	1,19	1,86	11,33%
9	Mall 2022	0,95	0,58	1,33	11,23%
10	Uluer 2023 del-MF	0,82	0,04	1,65	9,78%
11	Uluer 2023 del-del	1,54	0,69	2,48	9,41%

Combined Effect Size	
Hedges' g	2,31
Standard error	0,65
CI Lower limit	0,86
CI Upper limit	3,77
PI Lower limit	-0,10
PI Upper limit	4,73
Z-value	3,55
One-tailed p-value	0,000
Two-tailed p-value	0,000
Number of incl. subjects	1214
Number of incl. studies	11

Heterogeneity	
Q	147,07
P _Q	0,000
I ²	93,20%
T ²	0,75
T	0,87



B. METANALISIS CLORURO

Mediante la interpretación de los resultados observados respecto a la cantidad de cloruro en el sudor observamos una disminución de este parámetro con una DM de -5,30, con un intervalo de confianza al 95% de -7,96 a -2,65 y un valor de $p < 0,05$. Debido a este valor ($p = 0,000$) y a que el intervalo de confianza no incluye el número 0 podemos decir que el efecto del metaanálisis es **estadísticamente significativo**. Por tanto, **podemos rechazar la hipótesis nula** y decimos que la triple terapia es más efectiva en la reducción de cloruro en el sudor frente a placebo o control activo.

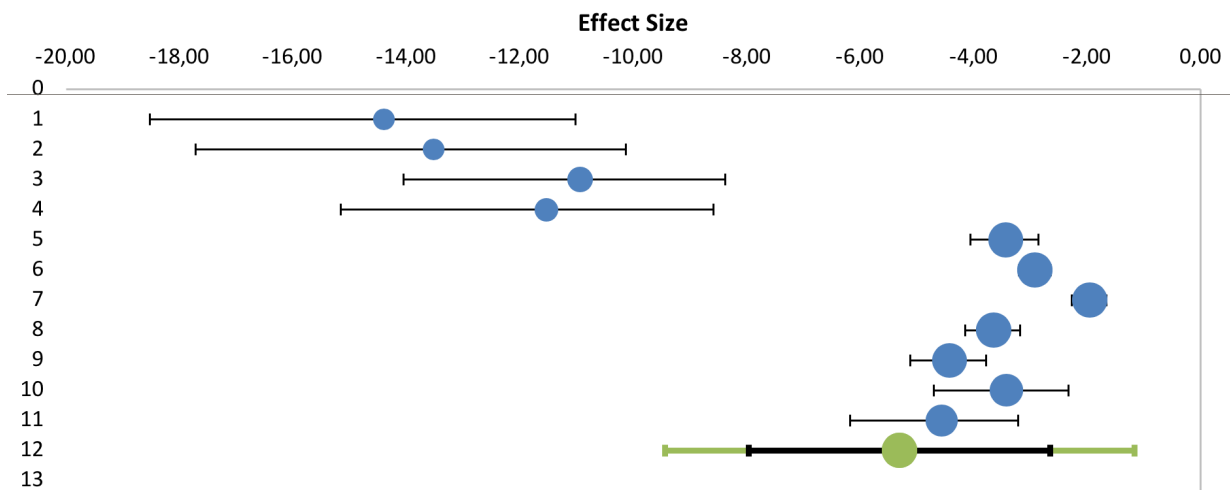
Por otra parte, observamos una alta heterogeneidad (representada en el valor I^2) del 95,20%.

Por último, podemos observar en el forest plot que todos los intervalos de confianza se encuentran en el lado negativo del cero. Hay que tener en cuenta que en el caso de la variable del cloruro todos los valores se muestran en negativo ya que el efecto beneficioso del mismo se da cuanto menor sea dicho valor. Por ello y con los datos anteriormente recogidos podemos concluir que los estudios muestran un efecto negativo estadísticamente significativo.

#	Study name	Hedges' g	CI Lower limit	CI Upper limit	Weight
1	Davies 2018 del-MF	-14,40	-18,52	-11,02	4,57%
2	Davies 2018 del-del	-13,52	-17,72	-10,13	4,54%
3	Keating 2018 del-MF	-10,94	-14,06	-8,38	6,23%
4	Keating 2018 del-del	-11,53	-15,16	-8,59	5,39%
5	Heijerman 2019	-3,43	-4,06	-2,86	11,65%
6	Middleton 2019	-2,92	-3,21	-2,64	12,06%
7	Barry 2021	-1,96	-2,27	-1,65	12,04%
8	Sutharsan 2021	-3,65	-4,15	-3,18	11,83%
9	Mall 2022	-4,42	-5,12	-3,78	11,54%
10	Uluer 2023 del-MF	-3,42	-4,71	-2,33	10,45%
11	Uluer 2023 del-del	-4,56	-6,18	-3,22	9,70%

Combined Effect Size	
Hedges' g	-5,30
Standard error	1,19
CI Lower limit	-7,96
CI Upper limit	-2,65
PI Lower limit	-9,44
PI Upper limit	-1,17
Z-value	-4,45
One-tailed p-value	0,000
Two-tailed p-value	0,000
Number of incl. subjects	1224
Number of incl. studies	11

Heterogeneity	
Q	208,36
p_Q	0,000
I^2	95,20%
T^2	2,03
T	1,42



C. METANALISIS CFQ-R (CUESTIONARIO DE FIBROSIS QUÍSTICA REVISADO)

Se observa un incremento en el CFQ-R con una DM de 1,71 y un intervalo de confianza al 95% de 0,75 a 2,67. Este intervalo de confianza no incluye el cero, es decir, que con un intervalo de confianza del 95%, el p-valor es menor que 0.05, como se puede observar en la tabla (0,000). Esto significa que el efecto metaanalítico es **estadísticamente significativo**. En este caso, el objetivo del metaanálisis es probar la hipótesis de que existe un efecto,

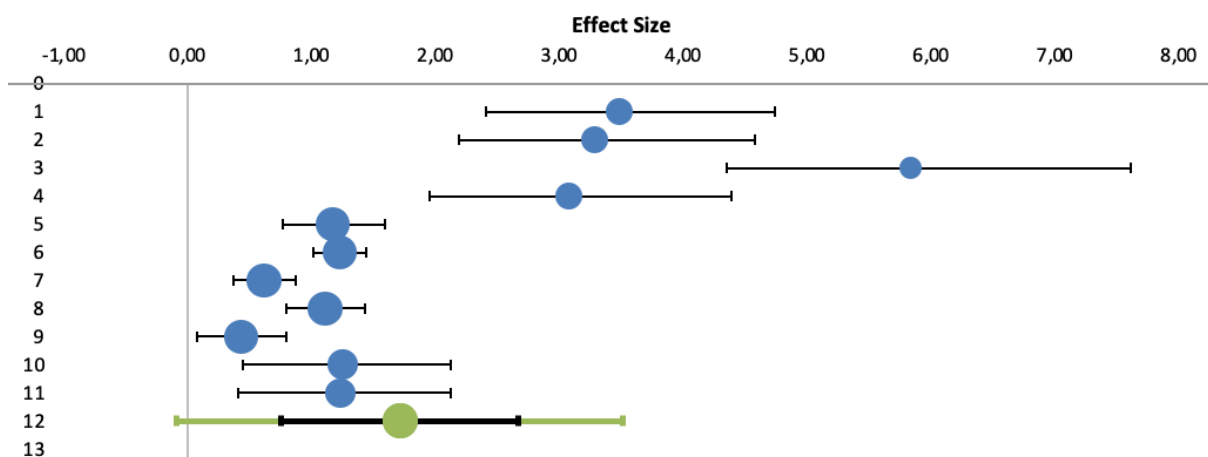
entonces la **hipótesis nula puede rechazarse** y la hipótesis alternativa se considera más probable (que la puntuación del CFQ-R aumenta con la triple terapia).

En el diagrama de bosque se puede observar que todos los intervalos de confianza de los estudios incluidos están completamente en el lado positivo del cero. De manera que, todos ellos muestran un efecto positivo en el cuestionario estadísticamente significativo.

En cuanto a la heterogeneidad, para evaluarla nos fijamos en el valor I^2 . En este caso, la I^2 es de 90,65%, lo cual refleja una alta heterogeneidad. Aunque la I^2 es una medida relativa, no es una medida de variación en términos de la escala del parámetro de tamaño del efecto, de manera que su utilidad es limitada.

#	Study name	Hedges' g	CI Lower limit	CI Upper limit	Weight
1	Davies 2018 del-MF	3,48	2,40	4,74	7,04%
2	Davies 2018 del-del	3,28	2,18	4,58	6,94%
3	Keating 2018 del-MF	5,83	4,35	7,61	5,06%
4	Keating 2018 del-del	3,08	1,95	4,38	6,86%
5	Heijerman 2019	1,17	0,77	1,59	10,93%
6	Middleton 2019	1,23	1,01	1,44	11,65%
7	Barry 2021	0,61	0,36	0,87	11,54%
8	Sutharsan 2021	1,11	0,79	1,43	11,31%
9	Mall 2022	0,43	0,07	0,79	11,15%
10	Uluer 2023 del-MF	1,25	0,44	2,12	8,80%
11	Uluer 2023 del-del	1,23	0,41	2,12	8,72%

Combined Effect Size	
Hedges' g	1,71
Standard error	0,43
CI Lower limit	0,75
CI Upper limit	2,67
PI Lower limit	-0,09
PI Upper limit	3,51
Z-value	3,99
One-tailed p-value	0,000
Two-tailed p-value	0,000
Number of incl. subjects	1241
Number of incl. studies	11
Heterogeneity	
Q	106,92
p_Q	0,000
I^2	90,65%
τ^2	0,47
T	0,69



4. DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática analiza la efectividad de los fármacos moduladores de CFTR en pacientes diagnosticados de fibrosis quística con mutaciones F508del y/o de función mínima para el gen CFTR. Concretamente se valora la efectividad de la triple terapia en comparación con placebo y con la doble o monoterapia.

Para ello, se llevaron a cabo tres metaanálisis, en función a tres parámetros. El primero de ellos, el porcentaje previsto de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (ppFEV₁). En este metaanálisis se evaluó el cambio absoluto del valor de ppFEV₁ desde el inicio del tratamiento hasta el final de este. De este metaanálisis se obtienen los resultados de que el uso de la triple terapia aumenta de manera estadísticamente significativa el ppFEV₁ respecto al placebo o la doble o monoterapia, rechazando de esta manera la hipótesis nula inicialmente planteada.

En el segundo metaanálisis se valora el cambio absoluto de la concentración de cloruro en el sudor de los pacientes desde el inicio hasta el final del tratamiento. De este metaanálisis se obtienen los resultados de que el uso de la triple terapia disminuye de manera estadísticamente significativa la concentración de cloruro en el sudor de los pacientes respecto al placebo o la doble o monoterapia, rechazando de esta manera la hipótesis nula inicialmente planteada.

En el tercer metaanálisis se valora el cambio absoluto en la puntuación del Cuestionario de Fibrosis Quística Revisado (CFQ-R). Se trata de un cuestionario para evaluar la calidad de vida del paciente con fibrosis quística. Dentro de este cuestionario se evalúan unos dominios y cada uno se califica con una escala de 100 puntos, donde las puntuaciones más altas indican un menor efecto de los síntomas en la calidad de vida del paciente. De este metaanálisis se obtienen los resultados de que el uso de la triple terapia aumenta de manera estadísticamente significativa la puntuación en el CFQ-R de los pacientes respecto al placebo o la doble o monoterapia, rechazando de esta manera la hipótesis nula inicialmente planteada.

En cuanto a las diferencias de efecto que se observan entre los estudios Davies 2018 y Keating 2018 respecto al resto de estudios, no se ha encontrado explicación para una dispersión tan grande del efecto beneficioso en los 3 metaanálisis.

Si comparamos por ejemplo la triple terapia de moduladores CFTR con el tratamiento con solución salina hipertónica nebulizada (Revisión sistemática Wark 2023), la mejoría del ppFEV₁ es muy superior, siendo la DM de 2,31 en nuestro metaanálisis y de 3,30% (0,033) en la de Wark 2023.

Si lo comparamos con una revisión sistemática (Yang 2021) con dornasa alfa (mucolítico) si nos fijamos en el CFQ-R este parámetro es superior en la triple terapia. Siendo la DM de nuestro metaanálisis de 1,71 y la de la dornasa alfa de 0,84.

Comparando la triple terapia con la doble terapia con Lumacaftor + Ivacaftor (Sagel 2021) en cuanto al ppFEV1, este valor es superior para la triple terapia, siendo la DM para este valor de 2,31 y para Lumacaftor + Ivacaftor de -0,3.

5. LIMITACIONES

En cuanto a las limitaciones que se han ido encontrando durante la realización de esta revisión sistemática, una de ellas podría ser la alta heterogeneidad de los tres metaanálisis. Lo cual podría reflejar que los estudios incluidos en este metaanálisis no pueden considerarse estudios de la misma población. Esto se debe a que las muestras de cada estudio pertenecen a zonas geográficas diferentes, el tamaño de las muestras también es diferente, las edades también varían de un estudio a otro, al igual que otras características de los pacientes. Además, no todos los pacientes de cada estudio presentan las mismas mutaciones del gen CFTR. Aunque todos los estudios incluyen mutaciones F508del y/o de mínima función para el gen CFTR. Sin embargo, cabe destacar que comparten una gran cantidad de criterios de inclusión entre ellos, siendo los criterios de inclusión y de exclusión de algunos estudios muy similares.

También el tratamiento que reciben todos los grupos experimentales y grupos control no es exactamente el mismo. Algunos grupos control reciben placebo, otros placebo + tezacaftor + ivacaftor, otros solo ivacaftor. En algunos estudios reciben tratamiento con alguno de estos fármacos durante un periodo de preinclusión. Las dosis de los fármacos también varían de un estudio a otro. Pero, sí que dentro de los grupos experimentales de todos los estudios el tratamiento es con elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor, o alguna de sus formas deuterizadas, a excepción de un estudio que incluye un fármaco denominado vanzacaftor y otro estudio que incluye bamocaftor en la triple terapia. Y el periodo en el que reciben el tratamiento también difiere de un estudio a otro.

Algunos de los estudios incluidos fueron realizados durante el periodo de pandemia por el COVID-19, de manera que el distanciamiento social, las limitaciones en las interacciones sociales y el uso de mascarillas también podría haber influido en los resultados de los estudios.

Otra posible limitación de la revisión sistemática podría ser el pequeño tamaño muestral de algunos de los estudios incluidos en el metaanálisis.

6. CONCLUSIÓN

Existe una gran evidencia estadísticamente significativa de que la utilización de triple terapia con moduladores CFTR para pacientes con fibrosis quística con mutaciones F508del y/o de función mínima del gen CFTR es efectiva y mejora los parámetros respiratorios y funcionales.

ppFEV₁	La triple terapia con moduladores CFTR mejora significativamente la capacidad pulmonar con una DM de 2,31 y un IC 95% 0,86-3,77 p<0,005	1++
Cloruro en sudor	La triple terapia con moduladores CFTR disminuye la cantidad de cloruro en sudor de forma estadísticamente significativa con una DM de -5,30 y un IC 95% -7,96 a -2,65 p<0,005	1++
CFQ-R	La triple terapia con moduladores CFTR mejora de forma estadísticamente significativa la calidad de vida con una DM de 1,71 y un IC 95% 0-74-2,67 p<0,005	1++

RECOMENDACIÓN	GRADO DE RECOMENDACIÓN
Se recomienda el tratamiento de la FQ en mutaciones seleccionadas con moduladores CFTR en combinación triple	A

En esta revisión sistemática se ha podido comprobar cómo la utilización de la triple terapia con moduladores CFTR mejora de forma estadísticamente significativa tanto el porcentaje de volumen espirado en el primer segundo como el aclaramiento de cloruro y los parámetros de calidad de vida en el cuestionario CFQ-R.

La mayoría de los estudios incluidos enfrentaban la triple terapia con los fármacos elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor frente a placebo o control activo. En todos ellos, como se mencionaba se obtuvo una mejoría estadísticamente significativa.

En el último de los ensayos incluidos, los fármacos de esta triple terapia diferían siendo en su lugar vanzacaftor, tezacaftor y deutivacaftor frente a placebo o control activo. Los resultados arrojados por estos fármacos muestran de nuevo cómo esta combinación mejora significativamente la capacidad pulmonar, así como la calidad de vida de los pacientes. La ventaja de estos nuevos fármacos, vanzacaftor (un corrector) y deutivacaftor (un potenciador) de CFTR son, entre otras cosas, sus mejoras farmacodinámicas que admiten una única dosificación diaria.

Confirmado que, la combinación en triple terapia de moduladores CFTR es superior a la monoterapia, doble terapia o terapia con placebo, abre la posibilidad de comparar diferentes regímenes de tratamiento como el último mencionado frente al más establecido y estudiado: elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Andrade A., Pizarro M. E. Medicina de precisión en fibrosis quística. Revista médica clínica Las Condes [Internet]. 2022 [consultado 19 set 2023]; 33(1): 44-50. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-medicina-precision-fibrosis-quistica-S0716864022000037>
2. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(3):1888-96. DOI: [10.1210/jc.2004-1629](https://doi.org/10.1210/jc.2004-1629)
3. Arlette Andrade, María Ester Pizarro. Medicina de precisión en fibrosis quística El Sevier [Internet]. 2022 [Consultado 19 set 2023] Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-medicina-precision-fibrosis-quistica-S0716864022000037>
4. 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 2021; 385(9):815–825. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100665>
5. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. Journal of Cystic Fibrosis 2018; 17 (2): 153-178.
6. Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Nutrición, Comité Nacional de Gastroenterología, Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. Arch Argent Pediatr 2021;119(1): S17-S35.

7. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, Horsley A, Mall MA, McKone EF, et al. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med* 2018; 379(17), 1599–1611. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807119>
8. Dickinson KM, Collaco JM. Cystic Fibrosis. *Pediatr Rev* 2021; 42 (2): 55-67.
9. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of Pediatrics* 2017; 181S: S4-S15.e1.
10. Fundación Española FQ, Fibrosis Quística Federación Española, Sociedad Española FQ. Comunicado de prensa. 2022 [Consultado 19 set 2023]. Disponible en: https://www.sefq.es/_pdfs/Comunicado%20Dia%20Nacional%20FQ%202022.pdf
11. Gorter RR, Karimi A, Sleeboom C, Kneepkens C, Heij H. Clinical and genetic characteristics of meconium ileus in newborns with and without cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50(5):569-72. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181bb3427.
12. Hak T, Van Rhee HJ, Suurmond R. Cómo interpretar los resultados del metanálisis. (Versión 1.3) Rotterdam, Países Bajos: Instituto de Gestión Erasmus de Rotterdam [Internet]. 2016 [Consultado 27 mar 2024] Disponible en: www.irim.eur.nl/researchsupport/meta-essentials/downloads
13. Hamdan A, Zakaria F, Pormento M, Lawal O, Opiogbe 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* 2023; 19(1):93-110. <https://doi.org/10.2174/2772432818666230201094115>
14. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Braeckel EV, 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* 2019; 394 (10212): 1940-1948.
15. Hoppe B, von Unruh GE, Blank G, Rietschel E, Sidhu H, Laube N, et al. Absorptive hyperoxaluria leads to an increased risk for urolithiasis or nephrocalcinosis in cystic fibrosis. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46(3):440-5. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.06.003.
16. Katkin P. J. Cystic fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate [Internet]. 2023 [Consultado 19 set 2023]. Disponible en: <https://www.google.com/url?q=https://146.219.19.12/contents/cystic-fibrosis-clinical-manifestations-and-diagnosis/print?search%3Dcystic&sa=D&source=apps-viewer-frontend&ust=1694947363077839&usg=AOvVaw3MtoDbV78Tb-Dqe5NaTfHN&hl=es>

17. Katkin P. J. Cystic Fibrosis: Genetics and pathogenesis. UpToDate [Internet]. 2022 [Consultado 19 set 2023]. Disponible en: <https://www.google.com/url?q=https://146.219.19.12/contents/cystic-fibrosis-genetics-and-pathogenesis/print?search%3Dcystic&sa=D&source=apps-viewer-frontend&ust=1694951639248420&usq=AOvVaw1ioZ1t0oW0DGdXppp7sBIC&hl=es>
18. 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 Eng J Med* 2018; 379(17): 1612-1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807120>
19. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front Pharmacol* 2020; 10:1662. doi: 10.3389/fphar.2019.01662.
20. López-Valdez JA, Aguilar-Alonso LA, Gándara-Quezada V, Ruiz-Rico GE, Ávila-Soledad JM, Reyes AA, Pedroza-Jiménez FD. Cystic fibrosis: current concepts. *Bol Med Hosp Infantil Mex* 2021; 78 (6): 584-596.
21. 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* 2022; 206(11): 1361–1369. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0392OC>
22. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones 5.1.0. Parte 2: Métodos generales para las revisiones Cochrane. Capítulo 8: Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos [Internet]. Cochrane.org. 2011. [consultado 27 mar 2024]. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf
23. McCallum TJ, Milunsky JM, Cunningham DL, Harris DH, Maher TA, Oates RD. Fertility in men with cystic fibrosis: an update on current surgical practices and outcomes. *Chest*. 2000; 118(4):1059-62. doi: 10.1378/chest.118.4.1059.
24. 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 Eng J Med*. 2019; 381(19):1809–1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639.
25. Pillarisetti N, Williamson E, Linnane B, Skoric B, Robertson C, Robinson. P, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184(1):75-81. doi: 10.1164/rccm.201011-1892OC.
26. Sagel SD, Khan U, Heltshe SL, Clancy JP, Borowitz D, Gelfond D, et al. Clinical Effectiveness of Lumacaftor/Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for

- F508del-CFTR. A Clinical Trial. *Ann Am Thorac Soc.* 2021; 18(1):75-83. Disponible en: [10.1513/AnnalsATS.202002-144OC](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202002-144OC)
27. Shen Y, Tang X, Liu J, Li H, Zhao S. Pseudo-Bartter syndrome in Chinese children with cystic fibrosis: Clinical features and genotypic findings. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55(11):3021-3029. DOI: [10.1002/ppul.25012](https://doi.org/10.1002/ppul.25012)
 28. Simon RH. Cystic fibrosis: Treatment with CFTR modulators. UptoDate [Internet]. 2023 [consultado 19 set 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-treatment-with-cftr-modulators#H3165565398>
 29. Sismanlar T, Aslan AT, Köse M, Peckcan S, Ezgü FS, Budakoğlu IB, et al. Early severe anemia as the first sign of cystic fibrosis. *Eur J Pediatr.* 2016; 175(9):1157-1163. DOI: [10.1007/s00431-016-2752-4](https://doi.org/10.1007/s00431-016-2752-4)
 30. Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Library* 2020; 2020(12): CD010966. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010966.pub3/>
 31. Sueblinvong V, Whittaker LA. Fertility and pregnancy: common concerns of the aging cystic fibrosis population. *Clin Chest Med.* 2007; 28(2):433-43. doi:10.1016/j.ccm.2007.02.009.
 32. Sutharsan S, McKone E, 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* 2021;10(3): 267-277. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00454-9. Epub 2021 Dec 20.
 33. Suurmond R, Van Rhee H, Hak T. Introducción, comparación y validación de Meta-Essentials: una herramienta sencilla y gratuita para el metanálisis. *Métodos de síntesis de investigación [Internet].* 2017 [Consultado 15 mar 2024]; 8(4):537-553. Disponible en: [10.1002/jrsm.1260](https://doi.org/10.1002/jrsm.1260)
 34. Suwantararat N, Rubin M, Bryan L, Tekle T, Boyle M, Carroll K, et al. Frequency of small-colony variants and antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018; 90(4):296-299. DOI: [10.1016/j.diagmicrobio.2017.11.012](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.11.012)
 35. Turcios NL. Cystic Fibrosis Lung Disease: An Overview. *Respir Care* 2020; 65 (2): 233-251. DOI: <https://doi.org/10.4187/respcare.06697>
 36. Uluer AZ, MacGregor G, Azevedo P, Indihar V, Keating C, Mall MA, et al. Safety and efficacy of vanzacaftor–tezacaftor–deutivacaftor in adults with cystic fibrosis:

- randomised, double-blind, controlled, phase 2 trials. *Lancet Respir Med* 2023;11(6):550–62. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(22\)00504-5](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00504-5)
37. Van Rhee HJ, Suurmond R, Hak T. Manual de usuario para Metaesenciales: Cuadernos de trabajo para metanálisis (Versión 1.4) Rotterdam, Países Bajos: Instituto de Investigación de Gestión Erasmus [Internet]. 2015 [Consultado 15 mar 2024] Disponible en: www.irim.eur.nl/research-support/meta-essentials
 38. Wang Y, Ma B, Li W, Li P. Efficacy and Safety of Triple Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Patients With Cystic Fibrosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*. 2022; 13 (863280): 1-10. doi: 10.3389/fphar.2022.863280. eCollection 2022.
 39. Wark P, McDonald V, Smith S. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023; 6(CD001506): 1-132. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001506.pub5>.
 40. Weinstock MS, Shaffer AD, Stapleton AL. Predictors of sinonasal disease onset, progression, and severity in pediatric cystic fibrosis patients. *Am J Otolaryngol*. 2021; 42(5):1-12. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103016.
 41. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 3(CD001127): 1-92. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub5>.
 42. Yung MW, Gould J, Upton GJ. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002; 111(12 Pt 1):1081-6. doi: 10.1177/000348940211101204.

8. ANEXOS

8.1. TABLAS

Tipo de sesgo	Criterios de clasificación	Clasificación
Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización	Bajo/Indefinido/Alto.
	Ocultación de la asignación	Bajo/Indefinido/Alto
Sesgo de realización	Enmascaramiento del personal y de los participantes	Bajo/Indefinido/Alto.
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado.	Bajo/Indefinido/Alto
Sesgo de desgaste	Datos de resultado incompletos.	Bajo/Indefinido/Alto
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados.	Bajo/Indefinido/Alto

Tabla 1. Clasificación riesgos de sesgo

	Niveles de evidencia
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Tabla 2. Niveles de evidencia de SIGN para estudios de intervención.

	Grados de recomendación
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada de estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada de estudios clasificados como 2+.
√	Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

Tabla 3. Grados de recomendación de SIGN para estudios de intervención.

PICO	PREGUNTA	REVISIÓN
Población	¿Qué grupo de pacientes nos preocupa?	Pacientes ≥ 6 años con fibrosis quística y mutaciones F508del y/o de función mínima de gen CFTR.
Intervención	¿Qué intervención elegiría?	Triple terapia con moduladores CFTR
Comparación	¿Con qué otro tipo de intervención la compararía?	Doble terapia o monoterapia con moduladores CFTR o placebo
Outcome	¿Qué esperaríamos que se cumpliera o que mejorara?	Mejoría en los parámetros ppFEV ₁ , cloruro en el sudor y cuestionario CFQ-R.

Tabla 4. PICO

8.2. RIESGO DE SESGOS

Davies 2018

Tipo de sesgo	Criterios de clasificación	Clasificación	Descripción
Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización	Bajo riesgo	“A randomization ratio of 1:2:2:1 was used...” “...followed by randomization (in a 2:1 ratio)...”
	Ocultación de la asignación	Bajo riesgo	“A randomization ratio of 1:2:2:1 was used...” “...followed by randomization (in a 2:1 ratio)...”
Sesgo de realización	Enmascaramiento del personal y de los participantes	Bajo riesgo	“After the phase 1 trial, a randomized, parallel-track, placebo- or active-controlled, double-blind, multicenter, dose-ranging, phase 2 trial...”
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado.	Bajo riesgo	“After the phase 1 trial, a randomized, parallel-track, placebo- or active-controlled, double-blind, multicenter, dose-ranging, phase 2 trial...” “All the authors had full access to the trial data after the data were unblinded and provided critical review and input on the manuscript. The first draft of the manuscript was written by an author employed by the sponsor with the assistance of medical writers funded by the sponsor. Final decisions regarding the content of the submitted manuscript were made by the first and last authors, and all the authors made the decision to submit the manuscript for publication.”
Sesgo de desgaste	Datos de resultado incompletos.	Bajo riesgo	“Most adverse events were mild or moderate, and none led to interruption or discontinuation of the trial regimen.” “There were no adverse events leading to discontinuation of the trial regimen in any patients who received VX-659–tezacaftor–ivacaftor.”
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados.	Bajo riesgo	“The investigators vouch for the accuracy and completeness of the data generated at their respective institutions, and the investigators and Vertex Pharmaceuticals vouch for the fidelity of the trials to the protocols.”
Otros sesgos			

Keating 2018

Tipo de sesgo	Criterios de clasificación	Clasificación	Descripción
Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización Ocultación de la asignación	Bajo riesgo	<p>“Patients with Phe508del–MF genotypes were randomly assigned to receive 4 weeks of active treatment...”</p> <p>“Patients with the Phe508del–Phe508del genotype received a 4-week run-in with tezacaftor and ivacaftor and were randomly assigned to receive 4 weeks of treatment with either VX-445...”</p>
Sesgo de realización	Enmascaramiento del personal y de los participantes	Bajo riesgo	“After a phase 1 trial involving healthy volunteers (not reported here), a three-part, randomized, double-blind...”
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado.	Bajo riesgo	<p>“After a phase 1 trial involving healthy volunteers (not reported here), a three-part, randomized, double-blind...”</p> <p>“Data gathering and analysis were performed by Vertex in collaboration with the authors and the VX16-445-001 Study Group. All authors had full access to trial data after the data were unblinded and provided critical review of the manuscript.”</p>
Sesgo de desgaste	Datos de resultado incompletos.	Bajo riesgo	“Three patients in the VX-445–tezacaftor–ivacaftor group and 1 patient in the control group discontinued treatment because of adverse events. Adverse events leading to discontinuation in patients receiving VX-445–tezacaftor–ivacaftor included rash, elevated bilirubin level, and chest pain, each of which occurred in a different patient.”
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados.	Bajo riesgo	<p>“The investigators vouch for the accuracy and completeness of the data generated at their respective institutions, and the investigators and Vertex vouch for the fidelity of the trial to the protocol.”</p> <p>“The final analysis included all patients after the last patient visit. Further information on the statistical analysis is available in the accompanying article on VX-659 by Davies et al. and in the Supplementary Appendix of this article.”</p>
Otros sesgos		Riesgo indeterminado	“Because of the imbalance in baseline CFQ-R respiratory domain score (the difference between the placebo group and the VX-445–tezacaftor–ivacaftor groups was up to 8.5 points), an ad hoc analysis for absolute mean change in CFQ-R respiratory domain score without adjusting for baseline score was performed (Table 3).”

Heijerman 2019

Tipo de sesgo	Criterios de clasificación	Clasificación	Descripción
Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización	Bajo riesgo	“After a 4-week tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) run-in, participants were randomised 1:1 via an interactive web response system to 4 weeks of elexacaftor/TEZ/IVA (ELX/TEZ/IVA) versus TEZ/IVA alone. Study sites entered participant demographic information and stratification criteria into the interactive web response system, which established the treatment group and corresponding treatment kit numbers.”
	Ocultación de la asignación	Bajo riesgo	“ELX/TEZ/IVA and TEZ/IVA regimens were distributed via identical treatment kits, which were matched in the appearance and number of tablets.”
Sesgo de realización	Enmascaramiento del personal y de los participantes	Bajo riesgo	<p>“A phase 3, multi-centre, randomised, double-blind...”</p> <p>“Treatment kits were provided to participants in sealed blister cards only when the participants were on site. An independent vendor, which was not involved in any other operational parts of this trial, operated and maintained the system. All participants, investigators, and trial personnel were masked to treatment assignments during the conduct of this trial.”</p>
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado.	Bajo riesgo	<p>“A phase 3, multi-centre, randomised, double-blind...”</p> <p>“All participants, investigators, and trial personnel were masked to treatment assignments during the conduct of this trial.”</p> <p>“Data were collected by local site investigators and analysed by Vertex Pharmaceuticals Incorporated, in collaboration with the authors. All authors had full access to the trial data after the data were unblinded following final database lock and provided critical review and input. The corresponding author had final responsibility for the decision to submit for publication.”</p>
Sesgo de desgaste	Datos de resultado incompletos.	Bajo riesgo	“There were no adverse events that led to discontinuation of trial regimen in either treatment group.”
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados.	Bajo riesgo	<p>“An independent review board or ethics committee for each site approved the trial protocol and informed-consent forms.”</p> <p>“Efficacy analyses included all randomised participants who received at least one dose of ELX/TEZ/IVA or TEZ/IVA in the treatment period.”</p> <p>“The safety analyses included all participants who received at least one dose of</p>

			ELX/TEZ/IVA or TEZ/IVA in the treatment period.”
Otros sesgos		Riesgo indeterminado	“The majority of phase 3 trials assessing the efficacy of CFTR modulators have used treatment periods of 24 weeks or longer, and a potential limitation of this trial is the 4-week duration.”

Middleton 2019

Tipo de sesgo	Criterios de clasificación	Clasificación	Descripción
Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización	Bajo riesgo	“Approximately 360 subjects will be randomized (1:1) to the TC VX-445/TEZ/IVA arm or the triple placebo arm.”
	Ocultación de la asignación	Bajo riesgo	“Approximately 360 subjects will be randomized (1:1) to the TC VX-445/TEZ/IVA arm or the triple placebo arm.”
Sesgo de realización	Enmascaramiento del personal y de los participantes	Bajo riesgo	“We conducted a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial...”
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado.	Bajo riesgo	“We conducted a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial...” “All authors had full access to the trial data after final database lock and critically reviewed the manuscript. The first two authors and last two authors wrote the first draft of the manuscript and made final decisions regarding the content of the submitted manuscript. All authors approved the manuscript for submission..”
Sesgo de desgaste	Datos de resultado incompletos.	Bajo riesgo	“Adverse events leading to discontinuation of the trial regimen occurred in 1% of the patients in the elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor group.”
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados.	Bajo riesgo	“The investigators vouch for the accuracy and completeness of the data generated at their respective sites, and the investigators and Vertex Pharmaceuticals vouch for the fidelity of the trial to the protocol.”
Otros sesgos			“Further research to extend the benefit of CFTR modulation to patients with responsive mutations other than the Phe508del <i>CFTR</i> mutation is imperative.”

Barry 2021

Tipo de sesgo	Criterios de clasificación	Clasificación	Descripción
Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización	Bajo riesgo	“After the run-in period, patients who entered the 8-week treatment period were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either

	Ocultación de la asignación		elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor (elexacaftor, 200 mg once daily) or the regimen they received during the run-in period (ivacaftor or tezacaftor–ivacaftor). Stratification of randomization was determined during the run-in period on the basis of comparator cohort (ivacaftor vs. tezacaftor–ivacaftor)…”
Sesgo de realización	Enmascaramiento del personal y de los participantes	Bajo riesgo	“This phase 3, multicenter, double-blind…”
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado.	Bajo riesgo	“This phase 3, multicenter, double-blind…” “Safety was monitored by an independent data monitoring committee.” “Data collection and analysis were performed by Vertex Pharmaceuticals in collaboration with the authors and the VX18-445-104 Study Group.” “All the authors had full access to the trial data after the final database lock, critically reviewed the manuscript, and approved it for submission.”
Sesgo de desgaste	Datos de resultado incompletos.	Bajo riesgo	“adverse events led to treatment discontinuation in one patient (elevated aminotransferase level) in the elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor group and in two patients (anxiety or depression and pulmonary exacerbation) in the active control group.”
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados.	Bajo riesgo	“The investigators vouch for the accuracy and completeness of data generated at their respective sites, and the investigators and Vertex Pharmaceuticals vouch for the fidelity of the trial to the protocol , available at NEJM.org.”
Otros sesgos		Bajo riesgo	No existe ningún otro sesgo.

Sutharsan 2021

Tipo de sesgo	Criterios de clasificación	Clasificación	Descripción
Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización Ocultación de la asignación	Bajo riesgo	“Participants were randomly assigned (1:1) to receive either elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor or tezacaftor plus ivacaftor”
Sesgo de realización	Enmascaramiento del personal y de los participantes	Bajo riesgo	“All participants, site personnel, and the sponsor’s study team were masked to the treatment codes, and all tablets given to participants were of matched size and appearance to maintain masking. The study drug was dispensed only under supervision

			of the investigator or an authorised designee and only for administration to study participants. Investigators enrolled participants into the trial, third-party vendors generated random code lists, and participants were randomised to groups with an interactive web-response system”
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado.	Bajo riesgo	“All participants, site personnel, and the sponsor’s study team were masked to the treatment codes, and all tablets given to participants were of matched size and appearance to maintain masking. The study drug was dispensed only under supervision of the investigator or an authorised designee and only for administration to study participants. Investigators enrolled participants into the trial, third-party vendors generated random code lists, and participants were randomised to groups with an interactive web-response system”
Sesgo de desgaste	Datos de resultado incompletos.	Bajo riesgo	“One (1%) participant in the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor group who had a clinical history of anxiety and depression discontinued treatment due to an adverse event of anxiety and depression. Two (2%) participants in the tezacaftor plus ivacaftor group discontinued due to mental health-associated adverse events (psychotic disorder [n=1] and obsessive-compulsive disorder[n=1]), neither of which was considered related to study drug by investigator.”
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados.	Bajo riesgo	“Analyses of the primary, key secondary, and secondary efficacy endpoints included all randomly assigned participants who had received at least one dose of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor or tezacaftor plus ivacaftor on the morning of day 1 during the 24-week treatment period”
Otros sesgos		Riesgo indeterminado	“One limitation of our study was its overlap with the global SARS-CoV-2 pandemic, which led to the implementation of a global protocol addendum to enable at-home assessments as a supplement to those completed in the clinic. For the main analysis of the primary endpoint (CFQ-R respiratory domain score), data from both at-home and in-clinic assessments were included. An additional analysis that used CFQ-R respiratory domain data only from in-clinic assessments provided results that were consistent with those from the main analysis (data not shown). In addition, social distancing and restriction on social interactions might have resulted in reductions in the incidence of pulmonary exacerbations, which have been reported to

			be correlated with CFQ-R respiratory domain score”
--	--	--	--

Mall 2022

Tipo de sesgo	Criterios de clasificación	Clasificación	Descripción
Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización Ocultación de la asignación	Bajo riesgo	“Children were randomized (1:1) to receive either ELX/TEZ/IVA or a placebo over a 24-week treatment period”
Sesgo de realización	Enmascaramiento del personal y de los participantes	Bajo riesgo	“This phase 3b, randomized, double-blind...”
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado.	Bajo riesgo	“This phase 3b, randomized, double-blind...” “Vertex Pharmaceuticals performed data collection and analysis in collaboration with the authors and the VX19–445–116 Study Group. Authors had full access to trial data after the final database lock, critically reviewed the manuscript, and approved it for final submission. The investigators vouch for the accuracy and completeness of the data generated at their sites, and the investigators and Vertex Pharmaceuticals vouch for the fidelity of the trial to the protocol.”
Sesgo de desgaste	Datos de resultado incompletos.	Bajo riesgo	“One child (1.7%) had a serious AE of rash that developed on Day 8 of ELX/TEZ/IVA treatment. This AE resolved after study drug discontinuation and treatment with antihistamines and topical steroids.”
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados.	Bajo riesgo	“The investigators vouch for the accuracy and completeness of the data generated at their sites, and the investigators and Vertex Pharmaceuticals vouch for the fidelity of the trial to the protocol.”
Otros sesgos		Riesgo indeterminado	“One potential limitation of the current study, as well as other clinical studies in participants with <i>F508del-CFTR</i> mutations, is the relative paucity of individuals from minority groups, a consequence of the <i>F508del-CFTR</i> mutation being less common in these populations and individuals from minority groups being more likely to have an unknown <i>CFTR</i> mutation or a deletion or duplication mutations that can be missed on DNA panels. In addition, in the current study, up to 31.1% of participants in the placebo group and 18.3% of participants in the ELX/TEZ/IVA group were from areas where race and/or ethnicity information was not collected as per local regulations. Although unknown, these participants may

			<p>have been from different racial backgrounds, including minority groups.”</p> <p>“Finally, part of this study took place during the COVID-19 pandemic, in which social distancing, limitations on social interactions, and mask use could have contributed to a decrease in the background rate of pulmonary exacerbations.”</p>
--	--	--	--

Uluer 2023

Tipo de sesgo	Criterios de clasificación	Clasificación	Descripción
Sesgo de selección	<p>Generación de la secuencia de aleatorización</p> <p>Ocultación de la asignación</p>	Bajo riesgo	<p>“Participants with F/MF genotypes were randomly assigned 1:2:2:1 to receive either 5 mg, 10 mg, or 20 mg of vanzacaftor in combination with tezacaftor–deutivacaftor or a triple placebo for 4 weeks, and participants with the F/F genotype were randomly assigned 2:1 to receive either vanzacaftor (20 mg)–tezacaftor–deutivacaftor or tezacaftor–ivacaftor active control for 4 weeks, following a 4-week tezacaftor–ivacaftor run-in period.”</p>
Sesgo de realización	Enmascaramiento del personal y de los participantes	Bajo riesgo	<p>“A phase 2 randomised, double-blind, controlled.... “</p> <p>“For the phase 2 clinical trials reported here, all participants, site personnel, and the sponsor’s study team were masked to treatment codes, and all tablets given were matched in size and appearance to maintain the masking.”</p>
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado.	Bajo riesgo	<p>“For the phase 2 clinical trials reported here, all participants, site personnel, and the sponsor’s study team were masked to treatment codes, and all tablets given were matched in size and appearance to maintain the masking.”</p> <p>“The study sponsor (Vertex Pharmaceuticals) designed the protocol for the studies in collaboration with the authors. Site investigators collected the data, which were analysed by the sponsor. The data were verified by NN, CC, and YX. All authors had full access to the study data and provided input on drafting the manuscript, with writing assistance from the sponsor. All authors participated in subsequent revisions of the manuscript and approved the final version submitted for publication”</p>
Sesgo de desgaste	Datos de resultado incompletos.	Bajo riesgo	<p>“Two participants in the vanzacaftor–tezacaftor–deutivacaftor group had serious adverse events: infective pulmonary</p>

			exacerbation in one participant and a rash event in another participant that led to treatment discontinuation”
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados.	Bajo riesgo	<p>“For VX18-121-101, safety analyses included all randomly assigned participants who received at least one dose of study drug or control, and safety data were summarised by means of descriptive statistics”</p> <p>“Analyses of primary and secondary efficacy endpoints included all randomly assigned participants who received at least one dose of study drug or control”</p>
Otros sesgos		Riesgo indeterminado	<p>“A limitation of the current studies, similar to other phase 2 proof-of-concept studies, is the small sample sizes, precluding the ability to do multiplicity adjustments or to adjust for centre effects”</p> <p>“In addition, these studies enrolled a small number of participants from marginalised groups. There are several factors that contribute to the disproportionate under-enrolment of people with cystic fibrosis from marginalised groups”</p> <p>“Participation in clinical trials might also be more challenging for marginalised individuals owing to barriers such as mistrust of the medical community, lack of comfort and information on the clinical trial process, time and resource constraints, and lack of trial awareness”</p>

8.3. TABLAS RESUMEN

Davies 2018

REFERENCIA	<p>Cita bibliográfica: Davies, J. C., Moskowitz, S. M., Brown, C., Horsley, A., Mall, M. A., McKone, E. F., Plant, B. J., Prais, D., Ramsey, B. W., Taylor-Cousar, J. L., Tullis, E., Uuer, A., McKee, C. M., Robertson, S., Shilling, R. A., Simard, C., Van Goor, F., Waltz, D., Xuan, F., Young, T., ... VX16-659-101 Study Group (2018). VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. <i>The New England journal of medicine</i>, 379(17), 1599–1611. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807119</p> <p>Periodo de realización: Desde 18 julio 2017 hasta febrero 2018</p>
ESTUDIO	<p>Diseño: Ensayos multicéntricos, aleatorizados, controlados, doble ciego en fase 2.</p> <p>Objetivos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluar la eficacia de VX-659 en combinación triple (TC) con tezacaftor (TEZ) y ivacaftor (IVA) en sujetos con fibrosis quística que son heterocigotos para F508del y una mutación de función mínima (sujetos del/MF). - La seguridad y el perfil de efectos secundarios - El cambio absoluto en el % FEV₁ previsto desde el inicio hasta el día 29.

	<ul style="list-style-type: none"> - El cambio absoluto en la concentración de cloruro en el sudor desde el inicio hasta el día 29 - El cambio absoluto desde el inicio en CFQ-R en el día 29. <p>Método enmascaramiento: Múlticéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.</p>
POBLACIÓN	<p>Procedencia de la población Fase 2: 48 sitios en los Estados Unidos, el Reino Unido, Irlanda e Israel desde agosto de 2017 hasta febrero de 2018.</p> <p>Número/grupo de participantes 117 pacientes con fibrosis quística:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 63 F508del-MF <ul style="list-style-type: none"> o 10 placebo o 11 VX-659(80mg) + TEZ – IVA o 20 VX-659(240mg) + TEZ – IVA o 22 VX-659(400mg) + TEZ – IVA - 29 F508del-F508del <ul style="list-style-type: none"> o 11 placebo + TEZ – IVA o 18 VX-659(400mg) + TEZ – IVA - 25 F508del-MF <ul style="list-style-type: none"> o 6 placebo o 19 VX-659(400mg) + TEZ – VX-651 <p>Características de los participantes Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - >=18 años - Diagnóstico de fibrosis quística. - Heterocigóticos para F508del y una mutación de función mínima. - Heterocigotos para la mutación F508del CFTR y una mutación de función mínima. - Firmar consentimiento informado. - >= 35kg. - FEV₁ entre 40%-90% de normal previsto. - Cloruro de sudor: >= 60mmol/L <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Historial de cualquier comorbilidad que pueda confundir los resultados del estudio - Historia de cirrosis clínicamente significativa, úlcera péptica, hemólisis, trasplante de órgano sólido o hematológico, de abuso de alcohol o drogas. - Infección pulmonar con organismos asociados con una disminución más rápida del estado pulmonar.
INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	<p>Intervención grupo experimental:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Para los 63 pacientes F508del-MF recibieron: 11 pacientes VX-659(80mg) + TEZ – IVA, 20 pacientes VX-659(240mg) + TEZ – IVA y 22 pacientes VX-659(400mg) + TEZ – IVA durante 4 semanas. Posteriormente, recibieron todos TEZ-IVA durante 2 semanas. - Para los 29 pacientes F508del-F508del todos recibieron durante 2 semanas TEZ – IVA. Para 18 de los cuales recibieron VX-659(400mg) + TEZ – IVA durante 4 semanas. Posteriormente, todos recibieron TEZ-IVA durante 2 semanas. - Para los 25 pacientes F508del-MF recibieron 19 pacientes VX-659(400mg) + TEZ – VX-651 durante 4 semanas. <p>Intervención grupo control:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Para los 63 pacientes F508del-MF recibieron 10 pacientes triple placebo durante 6 semanas. - Para los 29 pacientes F508del-F508del todos recibieron durante 2 semanas TEZ – IVA. Para 11 de los cuales recibieron Placebo + TEZ – IVA durante 4 semanas. Posteriormente, todos recibieron TEZ-IVA durante 2 semanas. - Para los 25 pacientes F508del-MF recibieron 6 pacientes triple placebo durante 4 semanas.

	<p>Periodo de seguimiento: 4 semanas</p> <p>Pérdidas post aleatorización: Ninguna. Un paciente interrumpió el tratamiento con VX-659-tezacaftor-ivacaftor debido a una erupción. La erupción se resolvió y el paciente reanudó el régimen de prueba y completó la prueba sin recurrencia de la erupción.</p>
RESULTADOS	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p)</p> <p>F508del-Minimal Function:</p> <p>Cambio absoluto ppFEV₁ (día 29):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo: Media=0.4; DE=2.8; N = 10; p=0.90 - VX659(80mg) +TEZ+IVA: Media=10.2; DE=2.7; N= 11; p<0.001 - VX659(240mg) +TEZ+IVA: Media=12.0; DE=2.0; N=20; p<0.001 - VX659(400mg) +TEZ+IVA: Media=13.3; DE=1.9; N= 22; p<0.001 <p>Cambio absoluto concentración cloruro del sudor (día 29):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo: Media=2.9; DE=4.6; N = 10; IC 95%= -6.3 to 12.2 - VX659(80mg) +TEZ+IVA: Media=-45.7; DE=4.3; N=11 - VX659(240mg) +TEZ+IVA: Media=-43.8; DE=3.4; N=20 - VX659(400mg) +TEZ+IVA: Media=-51.4; DE=3.2; N= 22 <p>Cambio absoluto CFQ-R (día 29):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo: Media=4.7; DE=6.1; N = 10; IC 95%= -7.5 to 16.8 - VX659(80mg) +TEZ+IVA: Media=24.6; DE=5.8; N=11 - VX659(240mg) +TEZ+IVA: Media=19.8; DE=4.4; N=20 - VX659(400mg) +TEZ+IVA: Media=21.8; DE=4.1; N= 22 <p>F508del-F508del:</p> <p>Cambio absoluto ppFEV₁ (día 29):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo: Media=0.4; DE=2.8; N = 10; p=0.99 - VX659(400mg) +TEZ+IVA: Media=9.7; DE=1.5; N= 18 <p>Cambio absoluto concentración cloruro del sudor (día 29):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo: Media=2.9; DE=4.6; N = 10; IC 95%= -2.8 to 8.9 - VX659(400mg) +TEZ+IVA: Media=-42.2; DE=2.2; N= 18 <p>Cambio absoluto CFQ-R (día 29):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo: Media=4.7; DE=6.1; N = 10; IC 95%= -5.2 to 11.1 - VX659(400mg) +TEZ+IVA: Media=19.5; DE=3.1; N= 18 <p>Efectos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> - La mayoría de los pacientes tuvieron al menos un EA. - EA más frecuentes: tos, exacerbación pulmonar infecciosa de la fibrosis quística, dolor de cabeza, dolor orofaríngeo y aumento de la producción de esputo. - EA más graves: exacerbaciones pulmonares infecciosas de fibrosis quística que requirieron hospitalización. - No se produjeron muertes durante el juicio. - No hubo eventos adversos que condujeran a la interrupción del régimen de prueba en ningún paciente que recibió VX-659-tezacaftor-ivacaftor.
CONCLUSIONES	<p>VX-659-tezacaftor-ivacaftor mejoró significativamente el procesamiento y el tráfico de la proteína F508del CFTR, así como el transporte de cloruro in vitro. Todas las dosis de VX-659-tezacaftor-ivacaftor dieron como resultado una mejora significativa en el porcentaje del FEV₁ previsto en comparación con los valores iniciales respectivos dentro del grupo en pacientes con genotipos F508del-MF o F508del-F508del.</p>
COMENTARIOS SESGOS	<p>Sesgo de selección, realización, detección, desgaste y notificación bajo.</p>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	<p>ALTA (ECA) 1++</p>

Keating 2018

REFERENCIA	<p>Cita bibliográfica: Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. N Inglés J Med. 2018; 379(17): 1612-1620.</p>
------------	---

	<p>Disponible en: 10.1056/NEJMoa1807120</p> <p>Periodo de realización: Desde julio de 2017 hasta marzo de 2018.</p>
ESTUDIO	<p>Diseño: Ensayo de fase 2 aleatorizado, controlado con placebo o activo, de grupos paralelos y con rango de dosis.</p> <p>Objetivos: El objetivo principal fue determinar la seguridad y eficacia de 4 semanas de tratamiento con VX-445-tezacaftor-ivacaftor en pacientes con genotipos F508del-MF o F508del-F508del, o VX-445-tezacaftor-VX-561 en pacientes con genotipo F508del-MF.</p> <p>Método enmascaramiento: Doble ciego.</p>
POBLACIÓN	<p>Procedencia de la población: Pacientes de 38 sitios, de Estados Unidos, Países Bajos, Bélgica y Australia.</p> <p>Número/grupo de participantes: 123 pacientes con FQ, 95 con genotipos F508del-MF y 28 con genotipo F508del-F508del.</p> <p>Características de los participantes</p> <p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 años con genotipos F508del-MF o F508del-F508del. - ppFEV₁ de 40-90% en el momento de la selección. - Enfermedad estable. - Capacidad de firmar y fechar un formulario de consentimiento informado. - Dispuesto y capaz de cumplir con las visitas, el plan de tratamiento, las restricciones del estudio, pruebas de laboratorio, pautas anticonceptivas y otros procedimientos de estudio. - Peso corporal ≥ 35kg. - Dispuesto a permanecer en un régimen de tratamiento estable para la FQ. <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infección respiratoria o cambio de tratamiento para enfermedad sinopulmonar dentro de los 28 días antes de la primera dosis del fármaco del estudio. - Infección pulmonar con organismos asociados con una disminución más rápida del estado pulmonar. - Historial de cualquier comorbilidad que pueda confundir los resultados del estudio o plantear riesgos adicionales. - Historia de cirrosis clínicamente significativa. - Historia de hemólisis. - Historia de trasplante de órgano sólido o hematológico. - Historial de abuso de alcohol o drogas. - Valores de hemoglobina, bilirrubina total, transaminasas y de función renal anormales en el momento del cribado. - Factores de riesgo para la Torsade de Pointes. - Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. - Enfermedad aguda no relacionada con la FQ dentro de los 14 días anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio. - QTc > 450 ms en el cribado. - Participación previa en un estudio de un tratamiento en investigación distinto de un modulador de CFTR dentro de los 28 días. - Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	<p>Intervención grupo experimental:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes con genotipos F508del-MF fueron asignados aleatoriamente para recibir 4 semanas de tratamiento activo con VX-445 en dosis de 50 mg (10 pacientes), 100 mg (22 pacientes) o 200 mg (21 pacientes) por vía oral una vez al día en combinación triple con tezacaftor (100 mg por día) e ivacaftor (150 mg cada 12h). - Los pacientes con genotipo F508del-F508del recibieron durante un periodo de preinclusión de 4 semanas tezacaftor e ivacaftor y después fueron asignados aleatoriamente para recibir 4 semanas de tratamiento con VX-445 (200 mg por día vía oral) más tezacaftor (100 mg por día) y ivacaftor (150 mg cada 12h). → 21 pacientes.

	<ul style="list-style-type: none"> - Otro grupo de pacientes con genotipos F508del-MF tratados con 200 mg de VX-445 en combinación triple con 100 mg de tezacaftor y 150 mg de VX-561 una vez al día durante 4 semanas → 22 pacientes. <p><u>Intervención grupo control:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Un grupo de pacientes con genotipos F508del-MF asignados aleatoriamente recibieron un control triple con placebo (12 pacientes). - Un grupo de pacientes con genotipo F508del-F508del recibieron durante un periodo de preinclusión de 4 semanas tezacaftor e ivacaftor y después fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo más tezacaftor e ivacaftor (7 pacientes). - Otro grupo de pacientes con genotipos F508del-MF tratados con triple placebo durante 4 semanas (8 pacientes). <p><u>Periodo de seguimiento:</u> Durante 29 días desde el inicio del tratamiento.</p> <p><u>Pérdidas post aleatorización:</u> 4 pérdidas postaleatorización. Una dentro del subgrupo de 22 pacientes con genotipo F508del-MF con VX-445 100 mg + tezacaftor + ivacaftor. Otra dentro del subgrupo de 21 pacientes F508del-F508del tratados con VX-445+tezacaftor+ivacaftor. Y dos pérdidas en el subgrupo de 22 pacientes F508del-MF tratados con VX-445 200 mg + TEZ/VX-561. Tres pérdidas se debieron a efectos adversos y una del último grupo se produce antes de recibir la primera dosis.</p>
RESULTADOS	<p><u>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p)</u></p> <p><u>F508del-Minima Función</u></p> <p><u>Cambio absoluto ppFEV₁:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Triple Placebo: Media= 0.0; DE= 2.0; n=12; IC al 95% (-3.9 a 4.0) p valor= 0.99. - VX-445, 50 mg, + TEZ-IVA: Media= 11.1; DE=2.1; n= 10; IC al 95% (7 a 15.3) p valor= <0.001. - VX-445, 100 mg, + TEZ-IVA: Media= 7.9; DE=1.4; n= 22; IC al 95% (5.1 a 10.6) p valor= <0.001. - VX-445, 200 mg, + TEZ-IVA: Media= 13.8; DE=1.4; n= 21; IC al 95% (10.9 a 16.6) p valor= <0.001. <p><u>Cambio absoluto concentración cloruro del sudor (mmol/L):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Triple Placebo: Media= -2.2; DE=3.9; n= 12; IC al 95% (-9.9 a 5.6) - VX-445, 50 mg + TEZ-IVA: Media= -38.2; DE= 4.2; n= 10; IC al 95% (-46.7 a 29.8) - VX-445, 100 mg + TEZ-IVA: Media= -33.2; DE= 2.8; n= 22; IC al 95% (-38.9 a 27.5) - VX-445, 200 mg, + TEZ-IVA: Media= -39.1; DE= 2.9; n= 21; IC al 95% (-44.9 a 33.3) <p><u>Cambio absoluto CFQ-R:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Triple Placebo: Media= 4.2; DE=4.9. N=12; IC al 95% (-5.6 a 14.0) - VX-445, 200 mg, + TEZ-IVA: Media= 25.7; DE= 3.7; n= 21; IC al 95% (18.3 a 33.1) <p><u>F508del-F508del</u></p> <p><u>Cambio absoluto ppFEV₁</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo + TEZ-IVA: Media= 0.4, DE= 2.8; n=7; IC al 95% (-5.4 a 6.2) p valor= 0.89. - VX-445, 200 mg, + TEZ-IVA: Media=11.0; DE=1.5; n= 21; IC al 95% (7.9 a 14.0) p valor= <0.001. <p><u>Cambio absoluto concentración cloruro del sudor (mmol/L)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo + TEZ-IVA: Media= 0.8; DE=4.9. n=7; IC al 95% (-9.3 a 11.0). - VX-445, 200 mg, + TEZ-IVA: Media= -39.6; DE=2.8; n= 21; IC al 95% (-45.3 a 33.8). <p><u>Cambio absoluto CFQ-R</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo + TEZ-IVA: Media= 5.2; DE=7.1; n=7; IC al 95% (-9.5 a 19.9). - VX-445, 200 mg, + TEZ-IVA: Media= 20.7; DE=4; n= 21; IC al 95% (12.5 a 29.0). <p><u>Efectos adversos:</u> Un total de 68 de 74 pacientes que recibieron VX-445-tezacaftor-ivacaftor (92%) informaron al menos un evento adverso, al igual que 12 pacientes que recibieron placebo triple (100%) y 5 de 7 pacientes que</p>

	<p>recibieron tezacaftor-ivacaftor (71%). Entre los 68 pacientes que recibieron VX-445-tezacaftor-ivacaftor y tuvieron un evento adverso, 36 (53%) tuvieron eventos leves, 29 (43%) tuvieron eventos moderados y 3 (4%) tuvieron eventos graves. Se produjeron eventos adversos graves en 3 pacientes (4%) en el grupo de VX-445-tezacaftor-ivacaftor, 2 pacientes (17%) en el grupo de placebo triple y 1 paciente (14%) en el grupo de tezacaftor-ivacaftor. Se produjeron cinco eventos adversos graves en 3 pacientes que recibieron VX-445-tezacaftor-ivacaftor, con dos eventos de exacerbación pulmonar infecciosa de fibrosis quística y dos eventos de síndrome de obstrucción intestinal distal; 1 paciente que tenía síndrome de obstrucción intestinal distal y exacerbación pulmonar infecciosa de fibrosis quística también tuvo un evento adverso grave de trombosis venosa yugular. No se produjeron muertes durante el juicio. Los 3 pacientes del grupo VX-445-tezacaftor-ivacaftor que interrumpieron el tratamiento fue debido a niveles elevados de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y creatina quinasa además de miopatía (todos en el mismo paciente) y un nivel elevado de bilirrubina y estreñimiento (cada uno de los cuales ocurrió en un paciente diferente).</p>
CONCLUSIONES	<p>El uso de VX-445-tezacaftor-ivacaftor para atacar la proteína CFTR F508del dio como resultado un aumento de la función CFTR in vitro y se tradujo en mejoras en pacientes con FQ con uno o dos alelos F508del. Este enfoque tiene el potencial de tratar la causa subyacente de la FQ en aproximadamente el 90% de los pacientes.</p>
COMENTARIOS SESGOS	<p>Sesgo de selección, realización, desgaste, detección y notificación bajo. Sí que cabría comentar que hubo un desequilibrio en la puntuación inicial del dominio respiratorio del CFQ-R (la diferencia entre el grupo placebo y los grupos VX-445-tezacaftor-ivacaftor fue de hasta 8,5 puntos). Y se realizó un ajuste de la puntuación CFQ-R inicial. Aunque esto se describe en el ensayo.</p>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	<p>ALTA (ECA) 1++</p>

Heijerman 2019

REFERENCIA	<p>Cita bibliográfica: <i>Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Braeckel EV, Rowe SM, Tullis E et al.</i> Efficacy and safety of the elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the <i>F508del</i> mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. <i>Lancet</i>. 2019; 394 (10212): 1940-1948. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7571408/</p> <p>Periodo de realización: Del 3 de agosto de 2018 al 28 de diciembre de 2018.</p>
ESTUDIO	<p>Diseño: Ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado y controlado con activo de ELX en combinación triple con TEZ/IVA.</p> <p>Objetivos: El objetivo principal del ensayo fue evaluar la eficacia de ELX en combinación triple con TEZ/IVA, en comparación con TEZ/IVA solo, en personas con FQ homocigotas para la mutación <i>F508del</i>.</p> <p>Método enmascaramiento: Doble ciego.</p>
POBLACIÓN	<p>Procedencia de la población: El ensayo se realizó en 44 sitios en 4 países (Bélgica, Países Bajos, Reino Unido y Estados Unidos).</p> <p>Número/grupo de participantes: 113 participantes se inscribieron, después del período de preinclusión, 107 participantes fueron aleatorizados y completaron el período de tratamiento.</p> <p>Características de los participantes Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Firmar consentimiento informado. - Dispuesto y capaz de cumplir con el plan de tratamiento, pruebas y visitas. - ≥12 años - Diagnóstico confirmado de FQ. - Homocigoto para <i>F508del</i>. - ppFEV₁ ≥40% y ≤90%

	<ul style="list-style-type: none"> - Muestra de sudor válida (en cantidad suficiente). - Enfermedad de FQ estable. - Dispuesto a permanecer en un régimen de tratamiento estable para la fibrosis quística hasta completar la participación en el estudio. <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Antecedentes de cualquier enfermedad o condición clínica que pueda confundir los resultados. - Valores de hemoglobina, bilirrubina total, transaminasas y de función renal anormales en el momento del cribado. - Infección aguda de las vías respiratorias, exacerbación pulmonar o cambio de tratamiento para una enfermedad sinopulmonar dentro de los 28 días anteriores a la primera dosis del periodo de preinclusión. - Infección pulmonar con un patógeno microbiano que se asoció con una disminución más rápida del estado pulmonar. - Una enfermedad aguda no relacionada con la fibrosis quística dentro de los 14 días anteriores a la primera dosis del periodo de preinclusión. - Participación actual o previa en un estudio de un tratamiento en investigación que no sea un modulador de CFTR de Vertex Pharmaceuticals dentro de los 28 días o 5 vidas medias terminales (lo que sea más largo) antes de la selección. - Uso de medicamentos prohibidos, según lo definido en el protocolo. - Pacientes mujeres embarazadas o en período de lactancia. Deben tener test de embarazo negativo. - El paciente o un pariente cercano del paciente era personal directamente involucrado en la realización del estudio en ese sitio.
INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	<p><u>Intervención grupo experimental:</u> Después de un período de preinclusión de TEZ/IVA de cuatro semanas recibieron ELX/TEZ/IVA durante 4 semanas.</p> <p><u>Intervención grupo control:</u> Después de un período de preinclusión de TEZ/IVA de cuatro semanas recibieron un tratamiento de 4 semanas con TEZ/IVA.</p> <p><u>Periodo de seguimiento:</u> Durante las 4 semanas de tratamiento y los 28 días después de la última dosis.</p> <p><u>Pérdidas post aleatorización:</u> No hubo pérdidas postaleatorización.</p>
RESULTADOS	<p><u>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p)</u></p> <p><u>Cambio absoluto ppFEV₁:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Control activo (tezacaftor/ivacaftor): Media= 0.4; DE= 6.99; n=52. - ELX/TEZ/IVA: Media=10.4; DE=6.81; n= 55. - Diferencia entre grupos (IC del 95%): 10.0 (7.4 a 12.6) p<0.0001 <p><u>Cambio absoluto concentración cloruro del sudor (mmol/L):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Control activo (tezacaftor/ivacaftor): Media= 1.7; DE=13.24; n= 52. - ELX/TEZ/IVA: Media= -43.4; DE=12.86; n=55. - Diferencia entre grupos (IC del 95%): -45.1(-50.1 a -40.1) p< 0.0001 <p><u>Cambio absoluto CFQ-R:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Control activo (tezacaftor/ivacaftor): Media=-1.4; DE=14.72; n= 52. - ELX/TEZ/IVA: Media= 16; DE=14.76; n= 55. - Diferencia entre grupos (IC del 95%): 17.4 (11.8 a 23.0) p<0.0001 <p><u>Efectos adversos:</u> ELX/TEZ/IVA fue bien tolerado y no se interrumpió el tratamiento. La mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados; Se produjeron eventos adversos graves en el 4% (n=2) de los participantes que recibieron ELX/TEZ/IVA y en el 2% (n=1) de los que recibieron TEZ/IVA. →52 pacientes en este grupo</p>
CONCLUSIONES	ELX/TEZ/IVA proporcionó un beneficio clínicamente sólido frente a TEZ/IVA solo con un perfil de seguridad favorable y demuestra el potencial de conducir a mejoras transformadoras en las vidas de las personas con FQ homocigotas para <i>F508del</i> .
COMENTARIOS SESGOS	Sesgo de selección, realización, detección, desgaste y notificación bajo.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	ALTA (ECA) 1++

Middleton 2019

REFERENCIA	<p>Cita bibliográfica: Middleton, P. G., Mall, M. A., Dřevínek, P., Lands, L. C., McKone, E. F., Polineni, D., Ramsey, B. W., Taylor-Cousar, J. L., Tullis, E., Vermeulen, F., Marigowda, G., McKee, C. M., Moskowitz, S. M., Nair, N., Savage, J., Simard, C., Tian, S., Waltz, D., Xuan, F., Rowe, S. M., ... VX17-445-102 Study Group (2019). Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. <i>The New England journal of medicine</i>, 381(19), 1809–1819. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31697873/</p> <p>Periodo de realización: 2019</p>
ESTUDIO	<p>Diseño Ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Pacientes elegidos al azar para recibir triple terapia (elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor) o placebo (VX17-445-102) durante 24 semanas.</p> <p>Objetivos Objetivo principal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluar la eficacia de VX-445 en combinación triple (TC) con tezacaftor (TEZ) y ivacaftor (IVA) en sujetos con fibrosis quística que son heterocigotos para F508del y una mutación de función mínima (sujetos del/MF). <p>Objetivos secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluar la seguridad de VX-445 en TC con TEZ e IVA. - Evaluar la farmacodinámica (PD) de VX-445 en TC con TEZ e IVA. - Evaluar la farmacocinética (PK) de VX-445, TEZ e IVA cuando se administran en TC. <p>Método enmascaramiento: Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.</p>
POBLACIÓN	<p>Procedencia de la población: 115 sitios en 13 países desde junio de 2018 hasta abril de 2019.</p> <p>Número/grupo de participantes: 403 participantes (200 en el grupo de VX-445-TEZ-IVA y 203 en el grupo de placebo).</p> <p>Características de los participantes Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - >=12 años - Diagnóstico de fibrosis quística. - Genotipo F508del/función mínima. - Heterocigotos para la mutación F508del CFTR y una mutación de función mínima. - % FEV₁ previsto de 40 a 90 % en la selección. - Enfermedad estable durante el período de selección de 28 días antes de la primera dosis de tratamiento activo o placebo.
INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	<p>Intervención grupo experimental Recibir elexacaftor (200 mg una vez al día) en combinación triple con tezacaftor (100 mg una vez al día) e ivacaftor (150 mg cada 12 horas) durante 24 semanas.</p> <p>Intervención grupo control: Recibir placebos emparejados durante 24 semanas.</p> <p>Periodo de seguimiento: 28 días</p> <p>Pérdidas post aleatorización: 3 pacientes: 2 efectos adversos y 1 embarazo.</p>
RESULTADOS	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p) Cambio absoluto ppFEV₁ (semana 4):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo: Media=-0.2; DE=8.72; N = 203 - ELX/TEZ/IVA: Media=13.6; DE=8.66; N= 200 - Diferencia entre grupos (IC 95%): 13.8 (12.1-15.4) p<0.001 <p>Cambio absoluto concentración cloruro del sudor (mmol/L) (semana 4):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo: Media=0.1 DE=13,82; N = 203 - ELX/TEZ/IVA: Media=-41.2; DE=14.42; N= 200 - Diferencia entre grupos (IC 95%): -41.2 (-44.0 - -38.5) p<0.001

	<p>Cambio absoluto CFQ-R (semana 4):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo: Media=-1.9; DE=15,99; N = 203 - ELX/TEZ/IVA: Media=18.1; DE=16.59; N= 200 - Diferencia entre grupos (IC 95%): 20.1 (16.9-23.2) p<0.001 <p>Efectos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> - 93,1 % grupo de (ELX-TEX-IVA) y 96,0 % grupo placebo al menos 1 E.A. - 92,6 % grupo de (ELX-TEX-IVA) y 93,0 % grupo placebo excluyendo los E.A. de exacerbación pulmonar. - 28 pacientes grupo de (ELX-TEX-IVA) y 42 pacientes grupo de placebo tuvieron E.A. graves. - Erupción cutánea en 1 paciente e hipertensión portal en 1 paciente con cirrosis preexistente. - Niveles elevados de aminotransferasa ocurrieron en 22 pacientes (ELX-TEX-IVA) y en 8 pacientes (placebo). - Se produjeron niveles elevados de alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa que eran más de tres, cinco y ocho veces el límite superior del rango normal. - Se produjo erupción en 22 pacientes (10,9 %) grupo de (ELX-TEX-IVA) y en 13 pacientes (6,5 %) grupo placebo. - Niveles elevados de creatina quinasa y cambios en la presión arterial en el grupo de (ELX-TEX-IVA). - Las presiones arteriales sistólica y diastólica media basales en el grupo de (ELX-TEX-IVA) fueron de 113,4 mm Hg y 69,4 mm Hg, y aumentaron 3,1 mm Hg y 1,9 mm Hg, respectivamente, en la semana 24.
CONCLUSIONES	Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor fue EFECTIVO en <u>pacientes con fibrosis quística con genotipos de función mínima F508del</u> , en quienes los regímenes moduladores de CFTR anteriores no fueron efectivos.
COMENTARIOS SESGOS	Sería conveniente realizar más investigaciones para extender el beneficio de la modulación de CFTR a pacientes con mutaciones de respuesta distintas a la mutación F508del <i>CFTR</i> . Sesgo de selección, realización, detección, desgaste y notificación bajo.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	ALTA (ECA) 1++

Barry 2021

REFERENCIA	<p>Cita bibliográfica: Barry, P. J., Mall, M. A., Álvarez, A., Colombo, C., de Winter-de Groot, K. M., Fajac, I., McBennett, K. A., McKone, E. F., Ramsey, B. W., Sutharsan, S., Taylor-Cousar, J. L., Tullis, E., Ahluwalia, N., Jun, L. S., Moskowitz, S. M., Prieto-Centurion, V., Tian, S., Waltz, D., Xuan, F., Zhang, Y., ... VX18-445-104 Study Group (2021). Triple Therapy for Cystic Fibrosis <i>Phe508del</i>-Gating and -Residual Function Genotypes. <i>The New England journal of medicine</i>, 385(9), 815–825. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100665</p> <p>Periodo de realización: Del 28 de agosto de 2019 al 12 de junio de 2020.</p>
ESTUDIO	<p>Diseño: Ensayo de fase 3, multicéntrico, de grupos paralelos, aleatorizado y controlado.</p> <p>Objetivos: En aquellos pacientes con un alelo CFTR con una mutación de activación o de función residual que ya se han tratado eficazmente con moduladores de CFTR (ivacaftor o tezacaftor-ivacaftor), averiguar cuál es el potencial de beneficio adicional al restaurar la función de la proteína CFTR F508del.</p> <p>Método enmascaramiento: Doble ciego.</p>
POBLACIÓN	<p>Procedencia de la población: El ensayo se llevó a cabo en 96 sitios en América del Norte, Europa y Australia.</p> <p>Número/grupo de participantes: 271 pacientes ingresaron al período de preinclusión de 4 semanas.</p>

	<p><u>Características de los participantes</u></p> <p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Firmar consentimiento informado. - Dispuesto y capaz de cumplir con el plan de tratamiento, pruebas y visitas. - Diagnóstico confirmado de FQ. - Heterocigotos para F508del-CFTR y una función de puerta o una mutación de función residual (F508del-puerta o F508del-genotipos de función residual). - ppFEV₁ ≥40% y ≤90% - Muestra de sudor válida (en cantidad suficiente). - Enfermedad de FQ estable. - Dispuesto a permanecer en un régimen de tratamiento estable para la fibrosis quística hasta completar la participación en el estudio. <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Antecedentes de cualquier enfermedad o condición clínica que pueda confundir los resultados. - Valores de hemoglobina, bilirrubina total, transaminasas y de función renal anormales en el momento del cribado. - Infección aguda de las vías respiratorias, exacerbación pulmonar o cambio de tratamiento para una enfermedad sinopulmonar dentro de los 28 días anteriores a la primera dosis del periodo de preinclusión. - Infección pulmonar con un patógeno microbiano que se asoció con una disminución más rápida del estado pulmonar. - Una enfermedad aguda no relacionada con la fibrosis quística dentro de los 14 días anteriores a la primera dosis del periodo de preinclusión. - Participación actual o previa en un estudio de un tratamiento en investigación que no sea un modulador de CFTR de Vertex Pharmaceuticals dentro de los 28 días o 5 vidas medias terminales (lo que sea más largo) antes de la selección. - Uso de medicamentos prohibidos, según lo definido en el protocolo. - Pacientes mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. - El paciente o un pariente cercano del paciente era personal directamente involucrado en la realización del estudio en ese sitio. <p><u>Criterios de ingreso al periodo de tratamiento:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - No deben haber interrumpido prematuramente el fármaco durante el periodo de preinclusión. - Haber tenido una enfermedad de FQ estable y permanecer en un régimen de tratamiento estable para la FQ durante el período de preinclusión. - Las mujeres deben tener una prueba de embarazo negativa el día 1.
INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	<p>Todos los pacientes recibieron durante un periodo de preinclusión de 4 semanas ivacaftor o tezacaftor-ivacaftor.</p> <p><u>Intervención grupo experimental:</u> Después del período de preinclusión, 258 pacientes (95 con genotipos de activación F508del y 163 con genotipos de función residual F508del) fueron asignados aleatoriamente al grupo de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (132 pacientes)</p> <p><u>Intervención grupo control:</u> 126 pacientes después del periodo de preinclusión recibieron control activo con el régimen que recibieron durante el período de preinclusión, continuaron con el mismo tratamiento (ivacaftor o tezacaftor-ivacaftor).</p> <p><u>Periodo de seguimiento:</u> Desde el inicio del tratamiento (8 semanas), hasta 28 días después de la última dosis.</p> <p><u>Pérdidas post aleatorización:</u> 6 pérdidas postaleatorización, algunos por efectos adversos, por decisión propia o embarazo.</p>
RESULTADOS	<p><u>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p)</u></p> <p><u>Cambio absoluto ppFEV₁:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - -Control activo (ivacaftor o tezacaftor-ivacaftor): Media= 0.2, DE= 4.9; n=114. - -ELX/TEZ/IVA: Media=3.7; DE=4.92; n= 115.

	<ul style="list-style-type: none"> - -Diferencia entre grupos (IC del 95%): 3.5 (2.2, 4.7) $p < 0,001$ <p>Cambio absoluto concentración cloruro del sudor (mmol/L):</p> <ul style="list-style-type: none"> - -Control activo (ivacaftor o tezacaftor-ivacaftor): Media= 0.7; DE=11.69; n= 119. - -ELX/TEZ/IVA: Media= -22.3; DE=11.74; n=120. - -Diferencia entre grupos (IC del 95%): -23,1 (-26.1, -20.1) $p < 0.001$ <p>Cambio absoluto CFQ-R:</p> <ul style="list-style-type: none"> - -Control activo (ivacaftor o tezacaftor-ivacaftor): Media= 1.6; DE=14.32; n= 126. - -ELX/TEZ/IVA: Media= 10.3; DE=13.96; n= 130. - -Diferencia entre grupos (IC del 95%): 8.7 (5.3, 12.1) <p>Efectos adversos: El 66,7% de los pacientes del grupo ELX-TEZ-IVA y el 65,9% de los del grupo control activo tuvieron uno o más efectos adversos, que para la mayoría fueron de gravedad leve o moderada y fueron resueltos durante el ensayo. Hubo efectos adversos graves en 5 pacientes (3,8%) en el grupo experimental y en 11 pacientes (8,7%) del grupo control activo, la diferencia se relacionó con una mayor incidencia de exacerbación pulmonar en el grupo control activo. Un paciente en el grupo experimental abandonó el tratamiento debido a un efecto adverso (nivel elevado de aminotransferasas), y 2 pacientes del grupo control lo abandonaron por efectos adversos (ansiedad o depresión en 1 paciente y exacerbación pulmonar en 1 paciente).</p>
CONCLUSIONES	Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor fue eficaz y seguro en pacientes con genotipos de función residual F508del o F508del y confirió un beneficio adicional en relación con los moduladores de CFTR anteriores.
COMENTARIOS SESGOS	Sesgo de selección, realización, detección, desgaste y notificación bajo.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	ALTA (ECA) 1++

Sutharsan 2021

REFERENCIA	<p>Cita bibliográfica: Sutharsan, S, McKone, E, Downey, DG, Duckers, J, MacGregor, G, Tullis, E, Van Braeckel, E, Wainwright, C. E, Watson, D, Ahluwalia, N, Bruinsma, B. G, Harris, C, Lam, A. P, Lou, Y, Moskowitz, S. M, Tian, S, Yuan, J, Waltz, D, Mall, M. A. Efficacy and safety of elxacaftor 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. <i>The Lancet. Respiratory medicine [Internet]. 2021 [citado el 13 de noviembre de 2023].</i> 10(3): 267-277. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00454-9/fulltext</p> <p>Periodo de realización: Entre el 3 de octubre de 2019 y el 24 de julio de 2020</p>
ESTUDIO	<p>Diseño: Ensayo multicéntrico de fase 3b, aleatorizado, doble ciego.</p> <p>Objetivos: Evaluar la magnitud y durabilidad de los efectos clínicos de la triple terapia en personas con FQ homocigotas para la mutación F508del-CFTR.</p> <p>Método enmascaramiento: Doble ciego.</p>
POBLACIÓN	<p>Procedencia de la población: El ensayo se realizó en 35 centros médicos de Australia, Bélgica, Alemania y Reino Unido.</p> <p>Número/grupo de participantes: 176 participantes inscritos. Después del período de preinclusión de 4 semanas. 175 participantes asignados al azar: 87 ELE/TEZ/IVA y 88 TEZ/IVA.</p> <p>Características de los participantes Pacientes con FQ homocigotos para la mutación F508del-CFTR, de 12 años o más. Con enfermedad estable y un % previsto de FEV1 de 40-90% inclusive.</p>
INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	Los pacientes pasaron por un período de preinclusión de 4 semanas en el que recibieron 100 mg de tezacaftor VO 1 vez/día e ivacaftor 150 mg VO/12h

	<p>Intervención grupo experimental: Los pacientes de grupo experimental, asignados al azar (1:1) recibieron durante 24 semanas 200 mg de elexacaftor VO/1 día + tezacaftor 100 mg VO/1 día + ivacaftor 150 mg/VO cada 12h.</p> <p>Intervención grupo control: Los pacientes del grupo control recibieron tezacaftor 100 mg VO/1 día más ivacaftor 150 mg/VO cada 12h.</p> <p>Periodo de seguimiento: 24 semanas en total</p> <p>Pérdidas post aleatorización: 1 persona interrumpió el tratamiento ELX/TZC/IVZ y 2 personas el TZC/IVZ</p>
RESULTADOS	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p)</p> <p>Cambio absoluto ppFEV₁:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Control activo (tezacaftor-ivacaftor): Media=1; DE=6,7; tamaño muestra = 88; IC95% (-0,4 a 2,4) - ELX/TEZ/IVA: Media=11,2; DE=6,66; tamaño muestra = 87; IC95% (9,8 a 12,6) - Diferencia entre grupos (IC del 95%): 10,2 (8,2 a 12,1) p<0,0001 <p>Cambio absoluto concentración cloruro del sudor (mmol/L):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Control activo (tezacaftor-ivacaftor): Media= -3,4; DE=11,48** ; tamaño muestra = 88; IC95% (-5,8 a -1.0) - ELX/TEZ/IVA: Media= -46,2; DE=11,9; tamaño muestra = 87; IC95% (-48,7 a -43,7) - Diferencia entre grupos (IC del 95%): -42,8 (-46,2 a -39,3) p<0,0001 <p>Cambio absoluto CFQ-R:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Control activo (tezacaftor-ivacaftor): Media=1,2; DE=14,36; tamaño muestra = 88; IC95%(-1,7 a 4,2) - ELX/TEZ/IVA: Media=17,1; DE=14,28; tamaño muestra = 87; IC95% (14,1 a 20,1) - Diferencia entre grupos (IC del 95%): 15,9 (11,7 a 20,1) p<0,0001 <p>Efectos adversos: 70 personas de grupo experimental y 74 del grupo control tuvieron eventos adversos leves o moderados.</p> <p>5 personas del grupo experimental sufrieron eventos adversos graves y 14 del grupo control.</p> <p>1 persona interrumpió el tratamiento de grupo experimental por un EA de ansiedad y depresión.</p> <p>2 personas de grupo control interrumpieron el tratamiento por eventos adversos del trastorno psicótico y TOC</p>
CONCLUSIONES	<p>La terapia de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor fue más segura y mejor tolerada. Se produjeron mejoras significativas en la calidad de vida en relación a las vías respiratorias y función pulmonar.</p> <p>También mejoró la función CFTR durante al menos 24 semanas y más en comparación a la terapia con tezacaftor más ivacaftor</p>
COMENTARIOS SESGOS	<p>No existen sesgos dentro de los 5 más importantes que analizamos.</p> <p>Una limitación del estudio fue la superposición con la pandemia mundial de SARS-CoV-2 que llevó a una implementación de un protocolo adicional global para permitir evaluaciones en el hogar complementando a las realizadas en la clínica. Para el análisis de CFQ-R se incluyeron datos tanto del hogar como de la clínica. Por otra parte, el distanciamiento social y la restricción en las interacciones sociales podrían haber dado lugar a reducciones en la incidencia de exacerbaciones pulmonares relacionadas con la puntuación del dominio respiratorio del CFQ-R</p>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	ALTA (ECA) 1++

Mall 2022

REFERENCIA	Cita bibliográfica: Mall, M. A., Brugha, R., Gartner, S., Legg, J., Moeller, A., Mondejar-Lopez, P., Prais, D., Pressler, T., Ratjen, F., Reix, P., Robinson, P. D., Selvadurai, H., Stehling, F., Ahluwalia, N., Arteaga-Solis, E., Bruinsma, B.
------------	--

	<p>G., Jennings, M., Moskowitz, S. M., Noel, S., Tian, S., ... Davies, J. C. (2022). Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for <i>F508del</i> and a Minimal Function Mutation: A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study. <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i>, 206(11), 1361–1369. Disponible en: https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0392OC</p> <p>Periodo de realización: Del 19 de junio de 2020 al 17 de mayo de 2021.</p>
ESTUDIO	<p>Diseño: Ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y de fase 3b.</p> <p>Objetivos: Evaluar más a fondo la eficacia y seguridad de ELX/TEZ/IVA en niños de 6 a 11 años de edad con FQ heterocigotos para <i>F508del</i> y una mutación CFTR de función mínima (genotipos del/MF).</p> <p>Método enmascaramiento: Doble ciego.</p>
POBLACIÓN	<p>Procedencia de la población: El ensayo se realizó en 34 sitios en Australia, Canadá, Dinamarca, Francia, Alemania, Israel, Países Bajos, España, Suiza y el Reino Unido.</p> <p>Número/grupo de participantes: 121 niños.</p> <p>Características de los participantes</p> <p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niños de 6 a 11 años con FQ con genotipos del/MF. - Consentimiento informado firmado por un padre o tutor legal.
INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	<p>Intervención grupo experimental: 60 niños recibieron ELX/TEZ/IVA</p> <p>La dosis de ELX/TEZ/IVA administrada se basó en el peso en el momento de selección: los niños <30 kg recibieron 100 mg de ELX una vez al día, 50 mg de TEZ una vez al día y 75 mg de IVA cada 12 horas, y los niños de 30 kg recibieron 200 mg de ELX una vez al día, 100 mg de TEZ una vez al día y 150 mg de IVA cada 12 horas (dosis para adultos).</p> <p>Intervención grupo control: 61 niños recibieron placebo.</p> <p>Periodo de seguimiento: 24 semanas.</p> <p>Pérdidas post aleatorización: Un niño (1,7%) suspendió ELX/TEZ/IVA debido a un efecto adverso de erupción.</p>
RESULTADOS	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p)</p> <p>Cambio absoluto ppFEV₁:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo: Media= -1.5, DE= 11.55; n=61 - ELX/TEZ/IVA: Media=9.5; DE=11.46; n=60 - Diferencia entre grupos (IC del 95%): 11.0 (6.9 a 15.1) $p < 0.0001$. <p>Cambio absoluto concentración cloruro del sudor (mmol/L):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo: Media= -0.9; DE=11.55; n=61 - ELX/TEZ/IVA: Media= -52.1; DE=11.46; n=60 - Diferencia entre grupos (IC del 95%): -51.2 (-55.3 a -47.1) $p < 0.0001$ <p>Cambio absoluto CFQ-R:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo: Media= 0.5; DE=12.35; n=61 - ELX/TEZ/IVA: Media= 5.9; DE=12.65; n=60 - Diferencia entre grupos (IC del 95%): 5.5 (1.0 a 10.0) $p = 0.0174$ <p>Cambio absoluto índice de aclaramiento pulmonar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo: Media= -0.02; DE= 1.23.; n=61 - ELX/TEZ/IVA: Media= -2.29; DE=1.26; n=60 - Diferencia entre grupos (IC del 95%): -2.26 (-2.71 a -1.81) $p < 0.0001$. <p>Efectos adversos: 48 niños (80%) del grupo experimental y 57 niños (93.4%) del grupo control tuvieron efectos adversos (EA). Los EA más comunes en el grupo experimental fueron dolor de cabeza (30%) y tos (23.3%) y en el grupo control fueron tos (42.6%), dolor abdominal (27.9%), exacerbación pulmonar infecciosa de la FQ (26.2%), cefalea (19.7%) y dolor orofaríngeo (19.7%). Se produjeron EA graves en 4 niños (6.7%) del grupo experimental y en 9 niños (14.8%) del grupo control. Un niño (1.7%) del grupo experimental tuvo un EA grave de erupción que se resolvió después de la interrupción del tratamiento.</p>
CONCLUSIONES	<p>El tratamiento con ELX/TEZ/IVA produjo mejoras rápidas, estadísticamente significativas y clínicamente significativas en la función pulmonar en comparación con el placebo. Se observaron mejoras en los síntomas respiratorios y la función CFTR, similares a las observadas en adolescentes y</p>

	adultos, en niños que recibieron ELX/TEZ/IVA en comparación con placebo. ELX/TEZ/IVA fue en general seguro y bien tolerado en esta población pediátrica sin hallazgos de seguridad. En conjunto, estos resultados demuestran la capacidad del tratamiento con ELX/TEZ/IVA para mejorar la enfermedad temprana de las vías respiratorias en la FQ y alterar la trayectoria natural de la enfermedad en los niños.
COMENTARIOS SESGOS	Sesgo de selección, realización, detección, desgaste y notificación bajo. Una posible limitación del estudio, así como de otros estudios clínicos en participantes con mutaciones F508del-CFTR, es la relativa escasez de individuos de grupos minoritarios, una consecuencia de que la mutación F508del-CFTR sea menos común en estas poblaciones y en individuos de grupos minoritarios. Es más probable que los grupos tengan una mutación CFTR desconocida o una mutación por eliminación o duplicación que pueda pasar desapercibida en los paneles de ADN. Hasta el 31.1% de los participantes del grupo control y el 18.3% de los participantes en el grupo experimental procedían de áreas donde no se recopiló información sobre raza y/o origen étnico según las regulaciones locales. Aunque se desconoce, estos participantes pueden haber sido de diferentes orígenes raciales, incluidos grupos minoritarios. Finalmente, parte de este estudio tuvo lugar durante la pandemia de COVID-19, en la que el distanciamiento social, las limitaciones en las interacciones sociales y el uso de mascarillas podrían haber contribuido a una disminución en la tasa de exacerbaciones pulmonares.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	ALTA (ECA) 1++

Uluer 2023

REFERENCIA	Cita bibliográfica: Uluer AZ, MacGregor G, Azevedo P, Indihar V, Keating C, Mall MA, et al. Safety and efficacy of vanzacaftor–tezacaftor–deutivacaftor in adults with cystic fibrosis: randomised, double-blind, controlled, phase 2 trials. Lancet Respir Med [Internet]. 2023;11(6):550–62. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00504-5
ESTUDIO	Periodo de realización: Del 30 de abril de 2019 al 10 de diciembre de 2019 Diseño: Ensayo de fase 2 aleatorizado doble ciego y controlado con placebo o control activo de prueba de concepto de vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor (VX18-121-101). Objetivos: Demostrar la superioridad y eficacia de la triple terapia con vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor en personas con fibrosis quística heterocigotas para F508del y 1 mutación de función mínima o bien homocigotas para F508del en el transporte de cloro mediado por CFTR con una dosis al día. Método enmascaramiento: Doble ciego.
POBLACIÓN	Procedencia de la población: Se realizó en 26 sitios en EEUU, Reino Unido, Alemania, Países Bajos y Portugal. Número/grupo de participantes: En la parte 1 participaron 58 personas con el fenotipo F/MF. En la parte 2 participaron 28 personas con fenotipo F/F. Características de los participantes Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> - Firmar consentimiento informado. - Dispuesto y capaz de cumplir con el plan de tratamiento, pruebas y visitas. - ≥18 años - Prueba de embarazo negativa - Diagnóstico confirmado de FQ. - Peso ≥ 35 kg - SwCl ≥ 60 mmol/L - Heterocigoto para F508del con mutación MF u homocigoto para F508del

	<ul style="list-style-type: none"> - ppFEV₁ ≥40% y ≤90% - Muestra de sudor válida (en cantidad suficiente). - Enfermedad de FQ estable. - Dispuesto a permanecer en un régimen de tratamiento estable para la fibrosis quística hasta completar la participación en el estudio. <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Antecedentes de cualquier enfermedad o condición clínica que pueda confundir los resultados. - Cirrosis con o sin hipertensión portal - Factores de riesgo de Torsade de Pointes u otra arritmia ventricular. - Valores de hemoglobina, bilirrubina total, transaminasas y de función renal anormales en el momento del cribado. - Infección aguda de las vías respiratorias, exacerbación pulmonar o cambio de tratamiento para una enfermedad sinopulmonar dentro de los 28 días anteriores a la primera dosis del periodo de preinclusión. - Infección pulmonar con un patógeno microbiano que se asoció con una disminución más rápida del estado pulmonar. - Una enfermedad aguda no relacionada con la fibrosis quística dentro de los 14 días anteriores a la primera dosis del periodo de preinclusión. - ECG con 12 derivaciones y QTcF>450 ms - Historia de trasplante de órgano sólido o hematológico - Historia de alcohol o abuso de drogas - Participación actual o previa en un estudio de un tratamiento en investigación salvo excepciones. - Uso de medicamentos prohibidos, según lo definido en el protocolo. - Pacientes mujeres embarazadas o enfermeras. - El paciente o un pariente cercano del paciente era personal directamente involucrado en la realización del estudio en ese sitio.
INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	<p><u>Intervención grupo experimental:</u> En la parte 1 los participantes con genotipos F/MF recibieron durante 4 semanas 5 mg, 10 mg o 20 mg de vanzacaftor + 100 mg de tezacaftor + 150 mg de deutivacaftor cada 24 horas. Después el grupo experimental recibió un lavado de 18 días con tezacaftor-deutivacaftor.</p> <p>En la parte 2 los participantes con el genotipo F/F tras un período de 4 semanas de tezacaftor-ivacaftor recibieron 20 mg de vanzacaftor + 100 mg de tezacaftor + 150 mg de deutivacaftor cada 24 horas. Después, tanto el grupo experimental como el control recibieron 4 semanas más de tezacaftor-ivacaftor.</p> <p><u>Intervención grupo control:</u> El grupo control del genotipo F/MF recibió triple placebo durante 4 semanas. Después recibieron doble placebo durante un periodo de lavado de 18 días.</p> <p>El grupo control del genotipo F/F recibió un control activo enmascarado con tezacaftor-ivacaftor durante 4 semanas.</p> <p>Todos los participantes (tanto del grupo control como experimental) tuvieron un periodo previo de screening de 4 semanas</p> <p><u>Periodo de seguimiento:</u> el ppFEV₁ y el cambio absoluto en el cloruro se siguieron desde la línea base a la semana 12. Por su parte, la seguridad y tolerabilidad desde la línea base hasta la semana 16.</p> <p><u>Pérdidas post aleatorización:</u> En la parte 1, 1 persona no continuó el tratamiento por decisión del médico y otras dos por eventos adversos graves. En la segunda parte no hubo pérdidas post-aleatorización.</p>
RESULTADOS	<p><u>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p)</u></p> <p><u>F508del-Minimal Function:</u></p> <p><u>Cambio absoluto ppFEV₁:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo: Media= 1,9; DE=9,84; n= 10; IC95%(-4,1 a 8) p=0,52 - Vanzacaftor (5mg)-TZC-DEU: Media= 4,6; DE=9,18; n=9; p=0,13; IC95% (-1,3 a 10,6) - Vanzacaftor (10mg)-TZC-DEU: Media=14,2; DE=9,34; n=19; p<0,0001; IC95%(10 a 18,4) - Vanzacaftor (20mg)-TZC-DEU: Media=9,8; DE=9,13; n=20; p<0,0001; IC95%(5,7 a 13,8).

	<p><u>Cambio absoluto concentración cloruro del sudor (mmol/L):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo: Media= 2,3; DE=15; n= 10; p=0,62; IC95% (-7 a 11,6) - Vanzacaftor (5mg)-TZC-DEU: Media= -42,8; DE=13,47; n=9; p<0,0001; IC95% (-51,7 a -34) - Vanzacaftor (10mg)-TZC-DEU: Media=-45,8; DE=13,57; n=19; p<0,0001; IC95% (-51,9 a -39,7). - Vanzacaftor (20mg)-TZC-DEU: Media= -49,5; DE=14,60; n=20; p<0,0001; IC95%(-55,9 a -43,1) <p><u>Cambio absoluto CFQ-R:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo: Media= 3,3; DE=21,46; n= 10; p=0,63; IC95% (-10,1 a 16,6) - Vanzacaftor (5mg)-TZC-DEU: Media=17,6; DE=21,43; n=9; p=0,015; IC95%(3,5 a 31,6) - Vanzacaftor (10mg)-TZC-DEU: Media=21,2; DE=20,90; n=19; p<0,0001; IC95% (11,9 a 30,6) - Vanzacaftor (20mg)-TZC-DEU: Media=29,8; DE=20,30; n=20; p<0,0001; IC95%(21 a 38,7) <p><u>F508del-F508del:</u></p> <p><u>Cambio absoluto ppFEV₁:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Control (Tezacaftor-Ivacaftor): Media= -0,1; DE=10; n=10; p=0,96; IC95% (-6,4 a 6,1) - Vanzacaftor (20mg)-TZC-DEU: Media=15,9; DE=10,17; n=18 p<0,0001 IC95%(11,3 a 20,6) <p><u>Cambio absoluto concentración cloruro del sudor (mmol/L):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Control (Tezacaftor-Ivacaftor): Media= -2,6; DE=9,2; n= 10; p=0,36; IC95% (-8,2 a 3,1) - Vanzacaftor (20mg)-TZC-DEU. Media= -45,5; DE=9,09; n=18; p<0,0001; IC95% (-49,7 a 41,3) <p><u>Cambio absoluto CFQ-R:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Control (Tezacaftor/Ivacaftor): Media= -5; DE=19,36; n= 10; p=0,4; IC95% (-16,9 a 7). - Vanzacaftor (20mg)-TZC-DEU: Media=19,4; DE=19,27; n=18; p=0,0001; IC95% (10,5 a 28,3) <p><u>Efectos adversos:</u> Por lo general la mayoría de los participantes tuvieron eventos adversos de gravedad leve o moderada. Los más comunes fueron tos, aumento del esputo y cefalea. Dos participantes tuvieron eventos adversos graves: exacerbación pulmonar infecciosa y erupción que condujo a la interrupción del tratamiento. Se produjeron concentraciones elevadas de alanina y aspartato aminotransferasas más de 3 veces y hasta 6 veces el límite superior de la normalidad en tres participantes.</p>
CONCLUSIONES	<p>La triple terapia con vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor fue segura y bien tolerada y condujo a mejoras en la función pulmonar, los síntomas respiratorios y la función CFTR en pacientes con FQ y al menos un alelo F508del. Se observaron reducciones en la concentración de cloruro de sodio en participantes con genotipos F/MF con 10 y 20 mg de vanzacaftor- + tezacaftor y deutivacaftor en comparación a la línea base. También en participantes con el genotipo F/F con 20 mg de vanzacaftor + tezacaftor y deutivacaftor en comparación a la línea base que en pacientes con esos genotipos y terapia con ELX-TZC-IVA</p>
COMENTARIOS SEGOS	<p>No existen sesgos dentro de los 5 principales que estudiamos. Una limitación del estudio es el bajo tamaño de muestra que presenta. Además, los estudios inscribieron un pequeño número de pacientes de grupos marginados donde la mutación F508del-CFTR es menos común y tienen mayor probabilidad de tener una mutación CFTR desconocida o una eliminación o duplicación que pudiesen ser pasadas por alto en un panel de ADN. También su participación en ensayos clínicos podría ser más difícil.</p>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	<p>ALTA (ECA) 1++</p>

8.4. TABLA PRISMA



PRISMA 2009 Checklist (Spanish version - versión española)

Sección/tema	#	Ítem	Presente en página #
TÍTULO			
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.	1
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.	3-7
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.	21
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).	21,58
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.	-
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ejemplo, años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.	22-23, 58
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.	21-22, 26-27
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.	26-27
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo, el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis).	26-28
Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.	-
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.	26-28, 58
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.	23,57
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos o diferencia de medias).	24-25
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.	24-25

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).	59-67
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.	-
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.	26-28
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.	30-44, 58, 67-82
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).	28-30, 59-67
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).	30-44, 67-82
Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.	44-48, 67-82
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).	
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])	-
DISCUSIÓN			
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).	48-50
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).	50
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación.	51-52
FINANCIACIÓN			
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.	-