

**Triple Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance
Regulator (CFTR) Protein Modulators: Bibliographic Review**
**Moduladores de la Proteína Reguladora de la Conductancia
Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR) de Triple Combinación:
Revisión Bibliográfica**
Autores:

Ugsha-Toaquiza, Lisbeth Mercedes
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
Interno Rotativo de Medicina
Ambato- Ecuador



lugsha9771@uta.edu.ec



<https://orcid.org/0000-0002-6396-9201>

Apolo-Loayza, Kerly Yuliana
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
Docente Tutor
Especialista en Cuidados Intensivos
Ambato- Ecuador



ky.apolo@uta.edu.ec



<https://orcid.org/0000-0002-6983-4455>

Fechas de recepción: 24-MAR-2025 aceptación: 24-ABR-2025 publicación: 30-JUN-2025



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>

<http://mqrinvestigar.com/>



Resumen

Introducción: La fibrosis quística es una enfermedad genética autosómica recesiva que afecta la función del canal CFTR. La mutación más común es F508del, que se encuentra en aproximadamente el 90% de los pacientes. Los moduladores CFTR han mejorado significativamente el tratamiento, incrementando la función respiratoria y reduciendo las exacerbaciones, lo que impacta en la sobrevida y la calidad de vida. **Material y Métodos:** Se realizó una revisión sistemática cualitativa mediante búsqueda en bases de datos científicas de artículos sobre los moduladores CFTR de triple combinación. Se incluyeron estudios relevantes publicados en los últimos 5 años en inglés y español. Los artículos seleccionados proporcionaron información sobre la eficacia, seguridad y efectos adversos de los tratamientos. **Resultados:** La fibrosis quística es causada por mutaciones en el gen CFTR, afectando principalmente los pulmones y el sistema digestivo. Los moduladores de triple combinación, como elexacaftor, tezacaftor y ivacaftor, han demostrado mejoras en la función pulmonar y la calidad de vida, especialmente en pacientes con mutaciones comunes como F508del. Los estudios también resaltan la variabilidad en la respuesta al tratamiento, especialmente en subgrupos de pacientes con mutaciones menos comunes. **Conclusiones:** La triterapia con elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor ha mostrado ser efectiva para mejorar la función pulmonar y la calidad de vida en pacientes con fibrosis quística, especialmente en aquellos con la mutación F508del. La seguridad del tratamiento es aceptable, aunque se deben considerar las variaciones en la respuesta de diferentes subgrupos de pacientes.

Palabras clave: Fibrosis quística; CFTR; Triterapia; Exacerbaciones



Abstract

Introduction: Cystic fibrosis is an autosomal recessive genetic disease that affects the function of the CFTR channel. The most common mutation is F508del, found in approximately 90% of patients. CFTR modulators have significantly improved treatment by increasing respiratory function and reducing exacerbations, which impacts survival and quality of life. **Materials and Methods:** A qualitative systematic review was conducted by searching scientific databases for articles on triple combination CFTR modulators. Relevant studies published in the last 5 years in English and Spanish were included. The selected articles provided information on the efficacy, safety, and adverse effects of the treatments. **Results:** Cystic fibrosis is caused by mutations in the CFTR gene, primarily affecting the lungs and digestive system. Triple combination modulators such as elexacaftor, tezacaftor, and ivacaftor have shown improvements in lung function and quality of life, especially in patients with common mutations like F508del. Studies also highlight the variability in treatment response, particularly among subgroups of patients with less common mutations. **Conclusions:** Triple therapy with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor has proven effective in improving lung function and quality of life in patients with cystic fibrosis, especially those with the F508del mutation. The treatment's safety profile is acceptable, although variations in response among different patient subgroups must be considered.

Keywords: Cystic fibrosis; CFTR; Triple therapy; Exacerbations



Introducción

La fibrosis quística (FC) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por disfunción de un canal de cloro llamado proteína reguladora de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) por sus diversos defectos a nivel de la transcripción, tráfico, regulación y función del canal. Una de las mutaciones con mayor frecuencia en FC es la clasificada como F508del que es una delección de tres pares de bases en el gen CFTR. Esta particular anomalía se presenta aproximadamente en el 90% de los pacientes. Es bien conocido que la función de CFTR está sujeta a regulación de tipo estímulo-modulada, misma que permite o refuerza la respuesta de la función del missense CFTR que se conoce como un cambio en el orden de los aminoácidos que conforman la proteína CFTR (Garzón et al, 2024)

Las recientes terapias llamadas moduladores modulan la expresión, función o ambos de los canales CFTR. Se clasifican en correctores y potenciadores, los cuales actúan como la nueva terapia denominada triple combinación, que consiste en un corrector F508del de la proteína F508del-CFTR y el potenciador. Los modelos de tráfico aún deben ser actualizados con la disponibilidad de triple combinación, mientras que los modelos que atraviesan la membrana plasmática apical (PM) siguen estudiándose en presencia de F508del-CFTR y en coordinación con el corrector F508del.

La terapia de modulación ha logrado manejar de mejor manera los síntomas, así como, lograr un impacto en la sobrevivencia de los pacientes, sumado a la publicidad del espectacular aumento en la función respiratoria, la cual hasta ahora parece revertir una enfermedad crónica y con compromiso irreversible, y también demostrar efectos en la disminución del número de reagudizaciones (Orozco & Martínez, 2024).

El objetivo de este estudio es identificar las implicaciones clínicas de los moduladores de la proteína CFTR de triple combinación en la fibrosis quística mediante una revisión actualizada en bases de datos de alto impacto con el fin de optimizar el uso clínico de la terapia, además de establecer sus beneficios terapéuticos, así como sus efectos adversos con el fin de analizar la seguridad clínica de estos moduladores de la proteína CFTR de triple combinación en la fibrosis quística.



Material y métodos

Se trata de una revisión sistemática de carácter cualitativa. Para la recolección de información se utilizó una técnica documental mediante una revisión bibliográfica de artículos y publicaciones de carácter científico, sobre actualizaciones de los moduladores de la Proteína Reguladora de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR) de triple combinación. Se empleó una metodología detallada que garantiza la exhaustividad y la relevancia de la investigación.

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron artículos científicos que brindaron resultados respecto a los moduladores de la Proteína Reguladora de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR) de triple combinación. Se consideraron estudios en *inglés* y español de los últimos 5 años.

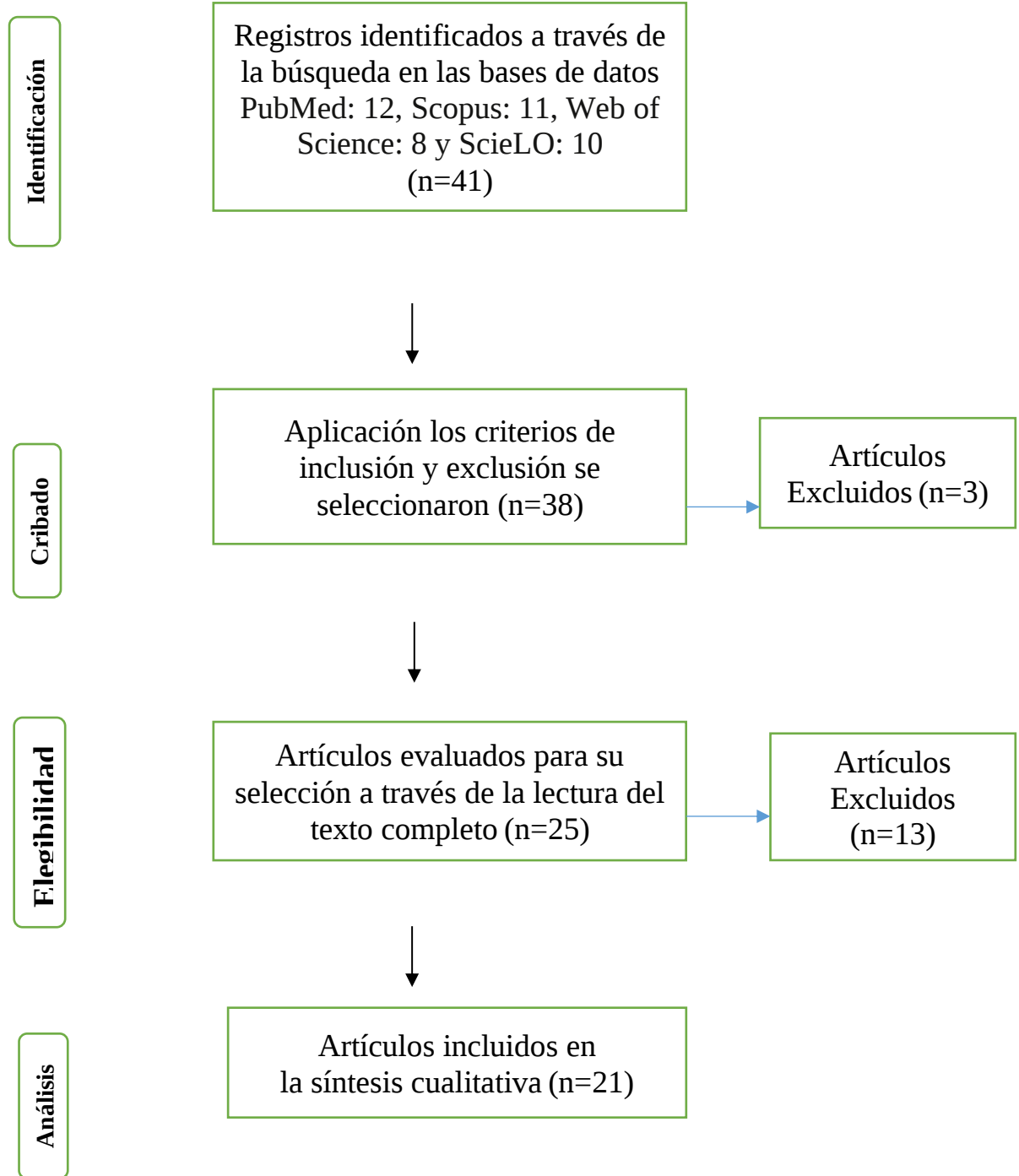
Se excluyeron los estudios que no brindaron resultados con el suficiente soporte científico o que no fueron concluyentes, al igual que comentarios científicos, cartas al editor o cartas de opinión científica.

Estrategias de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda electrónica sistemática de artículos publicados desde el 2019 hasta el 2024 en las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science y ScieLO. Se utilizaron términos MeSH en inglés y español: Triple combination modulators of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) protein; moduladores de la Proteína Reguladora de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR) de triple combinación. Se eligieron artículos científicos como revisiones bibliográficas y artículos originales, los cuales proporcionan el cociente de riesgo instantáneo (HR), intervalo de confianza (IC) y nivel de significancia (p) sobre los moduladores de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística de triple combinación. Finalmente la *extracción y síntesis de resultados* se realizó mediante el uso de un formulario que incluye: autores, año de publicación, diseño del estudio para los CFTR de triple combinación.



figura 1. Diagrama de flujo de selección de los estudios PRISMA



Fuente: Elaboración propia

Resultados

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva originada por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) (Cruz et al, 2024).

Esta enfermedad, que afecta principalmente a los pulmones y al sistema digestivo, ha experimentado una evolución significativa en su tratamiento durante los últimos años, especialmente con la llegada de los moduladores de CFTR, tratamientos de triple combinación, que incluyen tezacaftor, ivacaftor y elexacaftor mismos que han sido aprobados y se han mostrado prometedores para mejorar la función pulmonar y la calidad de vida de los pacientes con FQ (López-Pacheco, 2020).

La epidemiología de la FQ muestra que, a nivel global, su prevalencia varía considerablemente, en Europa y América del Norte la incidencia de la FQ se estima en 1 de cada 2,500 a 3,500 nacimientos en poblaciones de ascendencia europea. Sin embargo, en poblaciones de otras etnias, como los asiáticos y los africanos, esta enfermedad es menos común. En España, la prevalencia es de aproximadamente 1 en 3,500 nacimientos (Barry et al., 2021).

De acuerdo con el Registro Español de Fibrosis Quística hasta el año 2020, se reportan solamente durante este año 2598 pacientes con FQ en España, de los cuales el 74.40 % de las personas con FQ tienen una mutación en el gen F508del en al menos un alelo; la segunda mutación en frecuencia es la G542X sin embargo, no se reportan datos específicos del mismo (Sociedad Española de FQ, 2023). A nivel internacional, se han registrado pacientes con FQ en 69 países, correspondientes a cinco de las seis regiones de la Organización Mundial de la Salud, siendo la Región de las Américas el área con mayor número de pacientes, en Ecuador la relación de pacientes con FQ es de 1:1.252 RN (MSP, 2013).

Más del 95% de los pacientes con FQ presentan mutaciones genéticas en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), estas mutaciones generan variaciones genotípicas que condicionan sintomatología predominante respiratoria o digestiva (Vargas-Roldán et al, 2022). Hasta la fecha existen alrededor de 2500 mutaciones genéticas que afectan a diferentes alteraciones moleculares de la transducción de iones a

través del canal de cloruro. Algunas mutaciones fomentan el transporte insuficiente del ión cloruro, otras conllevan una alteración cualitativa de la proteína CFTR y, por último, otras mutaciones promueven la ausencia prácticamente total de CFTR (Barry et al., 2021).

La CFTR de la FQ es una proteína de membrana epitelial, pertenece a la superfamilia de los transportadores ABC que son proteínas ubicadas en las membranas celulares y que transportan sustancias como aminoácidos, azúcares y metales. La CFTR tiene una extensión de 1480 aminoácidos, pesa entre 170 a 200 kDa y está formada por: 2 topologías tipo ABC, 2 fosforilaciones dependientes de ATP y 5 dominios tipo topología de membrana titular, donde residen unos 3 puentes quísticos de cloruro y la unión a nucleótidos de ATP que se encuentran en su última fosforilación del primer dominio que subyace en la unión al ATP. Es en esta fosforilación del ATP donde sucede una transformación conformacional del canal por donde pasa el cloruro, permitiendo la apertura del dispositivo de puertas, la inserción/conformación de canales por la membrana y la permeación del canal del cloruro ión. Se encuentra en la superficie celular del pulmón, páncreas, glándulas sudoríparas y en el tracto gastrointestinal lugar en donde el canal actúa absorbiendo y secretando iones de cloruro al espacio intestinal. El papel de la proteína es su permisión dentro del marco de la enfermedad de la fibrosis quística, que es el transporte de los iones de cloruro fuera de la célula. Durante el transporte activo, el canal absorbe el trifosfato de adenosina y permite la penetración del anión de cloruro de la célula en la luz del tubo, además de considerarse como una diana terapéutica para ciertos tratamientos moduladores (Cao et al., 2023).

Al producirse la falla a nivel de la CFTR, hay 3 formas de clasificar los defectos: Clase I: No hay producción de proteínas debido a que la mutación origina un antiguo codón de terminación; en este caso, la proteína está ausente de la membrana; Clase II: presente en un 90%, hay un defecto en el plegamiento, la glicosilación y la fosforilación de la proteína que llega a la membrana y, por lo tanto, se degrada por apoptosis; Clase III: el canal de la CFTR no tiene regulación, simplemente no funciona; Clase IV: la proteína en la membrana llega a la membrana, pero es mala; Clase V: impacta en el nivel de degradación de las moléculas de proteínas (Sastre- Mesquida, 2022).



El mecanismo principal de la enfermedad que origina la clínica respiratoria es la insuficiente hidratación y consecuente viscosidad alta de la película mucosa, lo que conlleva la dificultad del trasiego ciliar mucociliar y favorece la colonización crónica respiratoria por gérmenes, fundamentalmente estafilococos y pseudomonas (Terlizzi & Farrell, 2024). Esta teoría se sustenta por una baja apertura del canal de cloro, por un aumento de la actividad de la bomba de sodio y por una excesiva actividad inhibidora de la difusión de los aniones enzimática, todo ello en el ambiente de transporte eléctrico sobre el epitelio afectado. A nivel intracelular la falta de CFTR origina una disminución del ion bicarbonato intracelular, lo que conlleva una disminución del funcionamiento de los sistemas de transporte como las anhidrasas carbónicas intracelulares y cotransportadores y las bombas transportadoras de ATP. El resultado de esta insuficiencia también es la formación de moco más espeso, con más carga eléctrica o una hidratación alcalina también defectuosa, lo que favorece el desarreglo de la barrera muco-ciliar (Ramananda et al, 2024).

Los moduladores de triple combinación han cambiado el paradigma del tratamiento para una gran parte de los pacientes. Según datos de estudios clínicos, esta combinación ha demostrado mejoras significativas en la función pulmonar, reduciendo las hospitalizaciones y mejorando la calidad de vida. En un estudio pivotal, en el cual participaron pacientes con varias mutaciones en el gen CFTR, se observó un incremento del 10% en la función pulmonar (Middleton et al., 2019). La aceptación de estos medicamentos ha variado entre distintos grupos poblacionales, sin embargo, aquellos pacientes que portan mutaciones comunes del gen, como $\Delta F508$, tienden a tener una respuesta más favorable a los tratamientos de triple combinación (Barry et al., 2021). Es importante considerar también a los subgrupos más pequeños, quienes podrían no responder de la misma forma, lo que indica la necesidad de tratamientos más personalizados.

Recientemente se ha planteado la importancia de la barrera epitelial que afecta a la dimensión de los iones orgánicos, lo que favorecería la colonización en un ambiente más anóxico. Es decir, todas las células epiteliales secretan en la interfase apical sus secreciones que contienen diferentes elementos y entre ellos potentes mediadores metabólicos, incluyendo a la proteína CFTR (Ramananda et al, 2024). Además de los beneficios clínicos, la implementación de estos tratamientos plantea desafíos epidemiológicos y propone superar ciertas barreras como

combatir la desigualdad en el acceso a estas terapias en dependencia de factores como la región geográfica, políticas de salud pública y recursos económicos. En América Latina, muchos países están aún en proceso de incorporar estos tratamientos a los sistemas de salud pública, lo que limita su disponibilidad y acceso para muchos pacientes, además de brindar una vigilancia continua sobre el uso de estos fármacos con el fin de comprender sus efectos a largo plazo en diversas poblaciones (Guo et al, 2022).

Discusión

En el estudio de Middleton (2019), la triterapia con lexacaftor-tezacaftor-ivacaftor mostró mejoras significativas en varios parámetros clínicos. Se observó un aumento de 13,6 puntos en el pVEF1, reducción en las exacerbaciones pulmonares y una disminución de -42,2 mmol/L en la concentración de cloruro en el sudor. Además, los pacientes experimentaron un aumento de 20,2 puntos en la calidad de vida. En términos de seguridad, el grupo placebo presentó un porcentaje mayor de eventos adversos graves (20,9%) en comparación con el grupo de triterapia (13,9%). El estudio se realizó entre junio de 2018 y abril de 2019 y contó con la participación de 405 individuos mayores de 12 años, todos heterocigotos para la mutación Phe508del con una segunda mutación de función mínima. De estos, 200 pacientes tratados con la terapia mostraron mejoras clínicas significativas a las 24 semanas, con un aumento de +14,3 puntos en el FEV1% y una reducción del 63% en la tasa de exacerbaciones. En el estudio de Heijerman (2019), Se comparó la evolución en 55 pacientes tratados con elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor frente a 52 pacientes con tezacaftor/ivacaftor, la calidad de vida mejoró en 17,4 puntos. En cuanto a la seguridad, el grupo que recibió la triterapia presentó menos eventos adversos graves (4%) en comparación con el grupo de biterapia (2%). A las 4 semanas, la triterapia mostró mejoras significativas en la función pulmonar, con un incremento de +10,0 puntos en FEV1%, una disminución de -45,1 mmol/L en la concentración de cloruro en el sudor y un aumento de +0,60 kg/m² en el IMC. La tasa de exacerbaciones disminuyó un 86,8%, y la mayoría de las exacerbaciones fueron de menor severidad después de un año de tratamiento, con solo el 6,7% requiriendo antibióticos intravenosos. Además, se observó una normalización de los niveles de reactantes de fase aguda (PCR y fibrinógeno) y una reducción en los aislamientos microbiológicos,

particularmente en *Aspergillus* spp. (-92,4%; $p<0,001$), *Staphylococcus aureus* meticilina sensible (SAMS) (-31,3%; $p=0,006$) y *Pseudomonas aeruginosa* (-12,5%; $p=0,219$).

En el estudio de Barry (2021), la triterapia con elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor presentó una mejora significativa en el pVEF1 (+3,7% en la semana 8) en comparación con el grupo control, mostrando una diferencia de medias de 3,5% ($p<0,001$). También hubo una disminución en la concentración de cloruro en el sudor de -22,3 mmol/L en el grupo triterapia, frente a una leve mejora en el grupo control (0,7 mmol/L). La calidad de vida mejoró en 10,3 puntos en el grupo triterapia, en comparación con sólo 1,6 puntos en el grupo control. En cuanto a la seguridad, el 66,7% de los pacientes del grupo triterapia reportaron eventos adversos, en comparación con el 65,9% en el grupo control, con más exacerbaciones pulmonares en este último.

En el estudio de Sutharsan (2022), la triterapia también mostró mejoras destacables en todos los indicadores evaluados. La calidad de vida aumentó 17,1 puntos en el grupo triterapia, frente a 1,2 puntos en el grupo control ($p<0,0001$). El pVEF1 mejoró en 11,2 puntos en el grupo triterapia, en comparación con solo 1 punto en el grupo control. La concentración de cloruro en el sudor se redujo en 46,2 mmol/L en el grupo triterapia, mientras que en el grupo control la disminución fue solo de 3,4 mmol/L. En términos de seguridad, el 89% de los pacientes en el grupo triterapia experimentaron efectos adversos, y el 6% tuvieron eventos graves, principalmente exacerbaciones pulmonares.

En el estudio de Mall (2022), se evaluó la triterapia en pacientes pediátricos con fibrosis quística heterocigotos para F508del. Se observó una mejora significativa en el índice de aclaramiento pulmonar (LCI2.5) con una diferencia de -2,26 a favor del grupo triterapia ($p<0,0001$). La concentración de cloruro en el sudor disminuyó en -51,2 mmol/L en este grupo ($p<0,0001$), y el pVEF1 aumentó en 9,5 puntos porcentuales ($p<0,0001$). Además, la calidad de vida mejoró en 5,5 puntos en el dominio respiratorio del CFQ-R ($p=0,0174$). En cuanto a la seguridad, la incidencia de eventos adversos graves y de interrupción del tratamiento fue baja en ambos grupos.

Conclusiones

las investigaciones sobre la triterapia con elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor en pacientes con fibrosis quística han mostrado resultados positivos significativos. Estos incluyen mejoras en la función pulmonar, reducción de exacerbaciones, disminución de la concentración de cloruro en el sudor y mejoras en la calidad de vida. Además, la seguridad del tratamiento fue generalmente aceptable, con una mayor incidencia de efectos adversos en los grupos de placebo o biterapia. A pesar de las limitaciones en algunos estudios, los resultados sugieren que la triterapia ofrece beneficios sostenidos, especialmente en pacientes con mutación F508del.

Referencias bibliográficas

- Cruz-Garzón, J. M. C., Ortega, R. A. G., & Galarza, C. K. G. (2024). La Fibrosis quística una enfermedad pulmonar: patogenia y objetivos terapéuticos actualizados. *Revista UNIANDÉS de Ciencias de la Salud*, 7(1), 71-86. DOI:<https://doi.org/10.61154/rucs.v7i1.3381>
- Orozco, L. & Martínez-Hernández, A. (2024). Fibrosis quística y el virus SARS-CoV-2: una revisión. *Revista Mesoamericana de Investigación*. 4(5). ISSN: 2683-3093. DOI: <https://doi.org/10.31644/RMI.V4N5.2024.A11>
- Lopes-Pacheco M. (2020). CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1662. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01662>
- Barry, P., Taylor-Cousar, Jennifer, L. (2021). Triple combination cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator therapy in the real world – opportunities and challenges. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 27(6). 554-566. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000819
- Sociedad Española de Fibrosis Quística. (2023). Registro Español de Fibrosis Quística: Informe anual 2020. ISBN: 978-84-09-54931-3. Obtenido de: <https://fibrosisquistica.org/wp-content/uploads/2023/10/Registro-FQ-informe-2020.pdf>



Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2013). Fibrosis quística: Guía práctica clínica y manual de procedimientos. Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización-MSP. ISBN 978-9942-07-461-4. Obtenido de: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2016/09/Gu%C3%ADa-fibrosis-qu%C3%ADstica.pdf>

Middleton, PG., Mall, MA., Dřevínek, P., Lands, LC., McKone, EF., Polineni, D., Ramsey, BW., Study Group. (2019). Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 381(19). 1809-1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639

Orozco, L., & Martínez-Hernández, A. (2024). Fibrosis quística y el virus SARS-CoV-2: una revisión. *Revista Mesoamericana de Investigación*, 4(5), 1-5. DOI: DOI: <https://doi.org/10.31644/RMI.V4N5.2024.A11>

Terlizzi, V. & Farrell, PM. (2024). Update on advances in cystic fibrosis towards a cure and implications for primary care clinicians. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care.* 54(6). 101637. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2024.101637>

Vargas-Roldán, SY., Lezana-Fernández, JL., Cerna-Cortés, JF., Partida-Sánchez, S., Santos-Preciado, JI. & Rosales-Reyes, R. (2022). Fibrosis quística: patogenia bacteriana y moduladores del CFTR (regulador de conductancia transmembranal de la fibrosis quística). *Boletín médico del Hospital Infantil de México.* 79(4). DOI: <https://doi.org/10.24875/bmhim.21000128>

Ramananda, Y., Naren, A. P., & Arora, K. (2024). Functional Consequences of CFTR Interactions in Cystic Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(6), 3384.

Cao, L., Wu, Y., Gong, Y. & Zhou, Q. (2023). Small molecule modulators of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR): Structure, classification, and mechanisms. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 265. 116120. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.116120>

Sastre-Mesquida, M. (2022). Evolución de los pacientes afectados de fibrosis quística tratados con moduladores de la función de la cftr en el Hospital Universitari Son Espases. Universitat de les Illes Balears. Tesis de grado para la obtención del título de médico. Obtenido de:



https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/160074/Sastre_Mesquida_Margalida.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Guo, J., Garratt, A. & Hill, A. (2022). Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 21(3). 456-462. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.01.009>

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). (2023). *Elexacaftor, ivacaftor y tezacaftor combinados para el tratamiento de la fibrosis quística. Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria ETS 2023-027*. Montevideo, Uruguay: AETSU.

Middleton, P. G., et al. (2019). Elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *New England Journal of Medicine*, 381(19), 1809-1819. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31697873/>

Heijerman, H. G. M., et al. (2019). Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: A double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*, 394(10212), 1495-1503. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679946/>

Barry, P. J., et al. (2021). Triple therapy for cystic fibrosis Phe508del–gating and –residual function genotypes. *New England Journal of Medicine*, 385(18), 1711-1723. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34437784/>

Sutharsan, S., et al. (2022). Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respiratory Medicine*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34942085/>

Mall, M. A., et al. (2022). Efficacy and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis heterozygous for F508del and a minimal function mutation: A phase 3b, randomized, placebo-controlled study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 206(1), 52-60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35258677/>



Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.