

Un nuevo soplo de vida: la triple terapia con moduladores CFTR redefine la salud pulmonar en la fibrosis quística

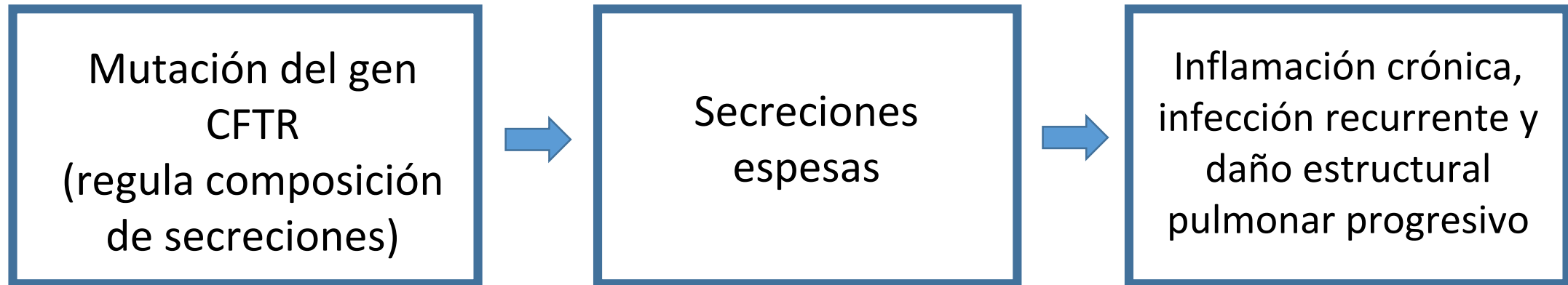
Laura García Albarrán¹, Irene Navas Fernández-Silgado¹,

Carmen Luna Paredes¹, Carmen Gallego Herrero¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

- Objetivo docente: qué es la FQ

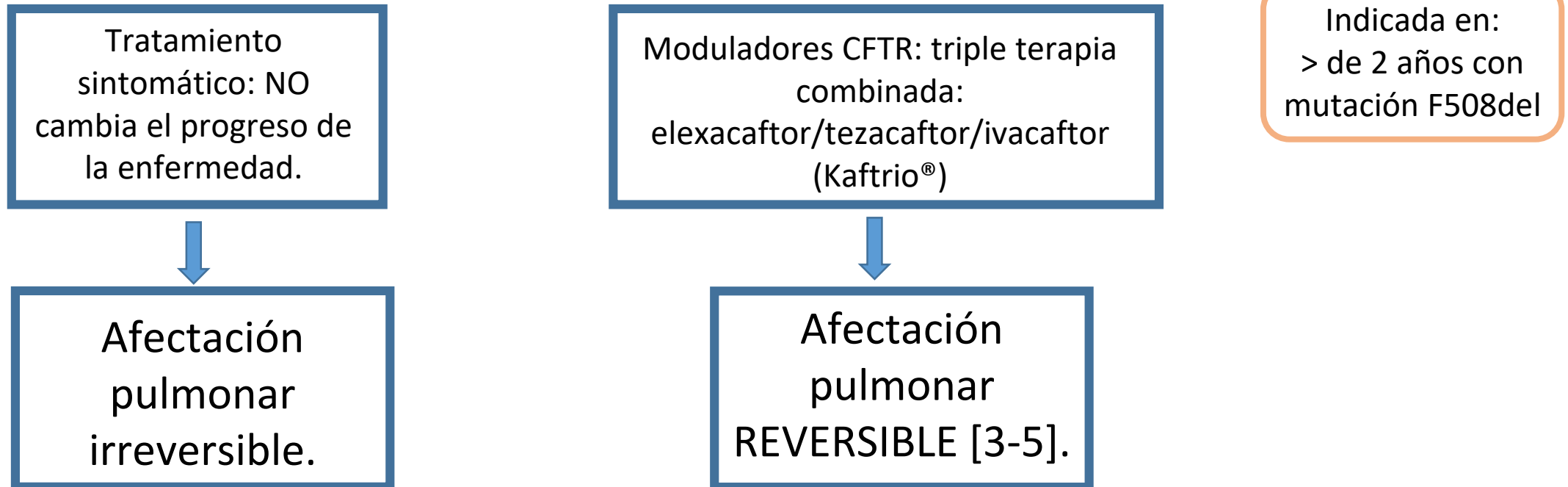
La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva multisistémica.



Afectación respiratoria: principal causa de morbilidad y mortalidad [1,2].

- Objetivo docente: tratamiento

La introducción de la triple terapia combinada de modulares de CFTR ha revolucionado el pronóstico.



- Objetivo docente: evaluación daño pulmonar

Tabla 1. Ítems evaluados en el score Bhalla

Categoría	0	1	2	3
Gravedad de las bronquiectasias	Ausente	Leve (luz bronquial ligeramente mayor que el vaso adyacente)	Moderada (luz 2-3 veces mayor que el vaso adyacente)	Grave (luz >3 veces mayor que el vaso adyacente)
Engrosamiento peribronquial	Ausente	Leve (grosor de la pared similar al vaso adyacente)	Moderado (engrosamiento/doblaje del vaso)	Grave (engrosamiento > 2 veces el vaso)
Extensión de las bronquiectasias (n.º de segmentos pulmonares)	Ausente	1-5	6-9	>9
Extensión de los tapones mucosos (n.º de segmentos pulmonares)	Ausente	1-5	6-9	>9
Abscesos o saculaciones (n.º de segmentos pulmonares)	Ausente	1-5	6-9	>9
Extensión de la afectación bronquial (bronquiectasias/tapones)	Ausente	Más allá de la 4.ª generación	Más allá de la 5.ª generación	Más allá de la 6.ª generación y distal
Número de burbujas	Ausente	Unilateral (≤4)	Bilateral (≤4)	>4
Enfisema (n.º de segmentos pulmonares)	Ausente	1-5	>5	—
Colapso / consolidación	Ausente	Subsegmentario	Segmentario / lobar	—

¿Cómo se evalúa el daño pulmonar?

- Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR)
- Score Bhalla [1,6-8]. Semicuantitativo

Tabla 1. Ítems evaluados en el score Bhalla aplicado a TACAR. La puntuación total oscila entre 0 y 25 puntos, siendo los valores más altos indicativos de menor afectación pulmonar. **Tabla adaptada de Bhalla et al. y Albi et al. **^{5, 6}

- Objetivo docente: objetivo del estudio

Objetivo

Evaluar el impacto del
tratamiento con
Kaftrio® sobre las
manifestaciones
pulmonares
estructurales



SOBRE: cohorte pediátrica con FQ.

MEDIANTE: comparación del
score Bhalla en estudios de TC pre
y post tratamiento.

- Material y métodos: diseño del estudio y técnica de adquisición de TC

Estudio observacional retrospectivo longitudinal en:

- Cohorte pediátrica con FQ en situación clínica estable (sin exacerbación).
- En tratamiento con triple terapia moduladora de CFTR (Kaftrio).



Técnica de adquisición de TC:

- TCAR pre-tratamiento: técnica secuencial de baja dosis (1mm espesor / 10mm en inspiración, cuatro adquisiciones libres de 1mm en espiración) (TOSHIBA AQUILLION 64).
- TCAR post-tratamiento (control): adquisición volumétrica en inspiración +/- espiración con TC de doble fuente (GE APEX REVOLUTION).



TC PRE → Inicio Kaftrio® → Seguimiento (≈2 años) → TC POST → Análisis → Resultados

- Material y métodos: cohorte pediátrica

62 pacientes



39 pacientes

Criterios de exclusión:

- Sin TCAR basal pre tratamiento
- Sin TCAR tras inicio de tratamiento
- Seguimiento clínico irregular
- Documentación incompleta

Total de pacientes	39
Edad media al inicio del tratamiento (años)	14
Sexo masculino	21
Sexo femenino	18
Mutaciones	
F508del / F508del	13
F508del / otra	25
Otras	1
Tiempo hasta TC de control	Media 2 años
Bhalla pre (media $\pm$ DE)	18.33 $\pm$ 5.05
Bhalla post (media $\pm$ DE)	19.77 $\pm$ 5.17

Tabla 2. Características demográficas, clínicas y radiológicas basales y de seguimiento de la cohorte pediátrica.

- Material y métodos: análisis estadístico

- ★ Valorar **normalidad** de la distribución de las diferencias: **Shapiro-Wilk**.
- ★ Una vez normalidad confirmada: **t- de Student** para muestras apareadas.
- ★ Cálculo del **tamaño del efecto: Cohen's d**.
- ★ Descartar **azar: test binomial** (evolución favorable es mejoría o estabilidad del score Bhalla).
- ★ Fiabilidad del score Bhalla (**variabilidad interobservador**): lectura independiente del score Bhalla en 19/39 TCAR por dos radiólogas expertas:
 - Cálculo de concordancia.
 - Diferencia media.
 - Coeficiente kappa: clasificación dicotómica: acuerdo ≤ 2 puntos vs. desacuerdo > 2 puntos.
 - Test binomial.

Programa:
Phyton 3.14



- Resultados:

Evaluación de los ítems radiológicos del score Bhalla en TCAR pre y post tratamiento.

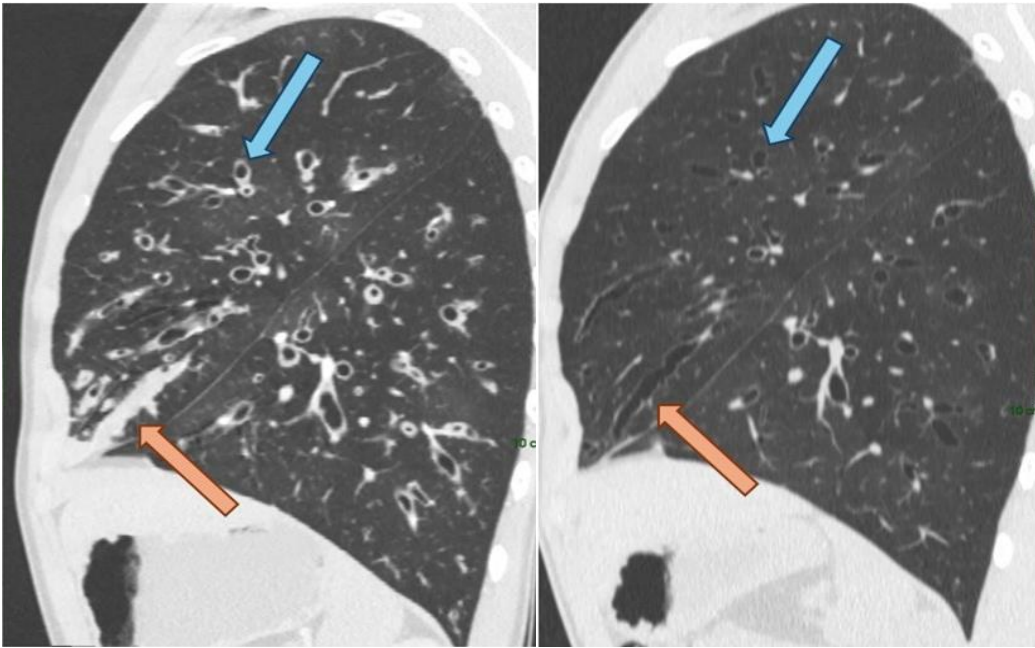


Figura 1. Cortes sagitales de TC antes y tras un año bajo tratamiento con Kaftrio: marcada disminución del engrosamiento de las paredes bronquiales (flecha azul), así como resolución de los tapones de moco (flecha naranja).

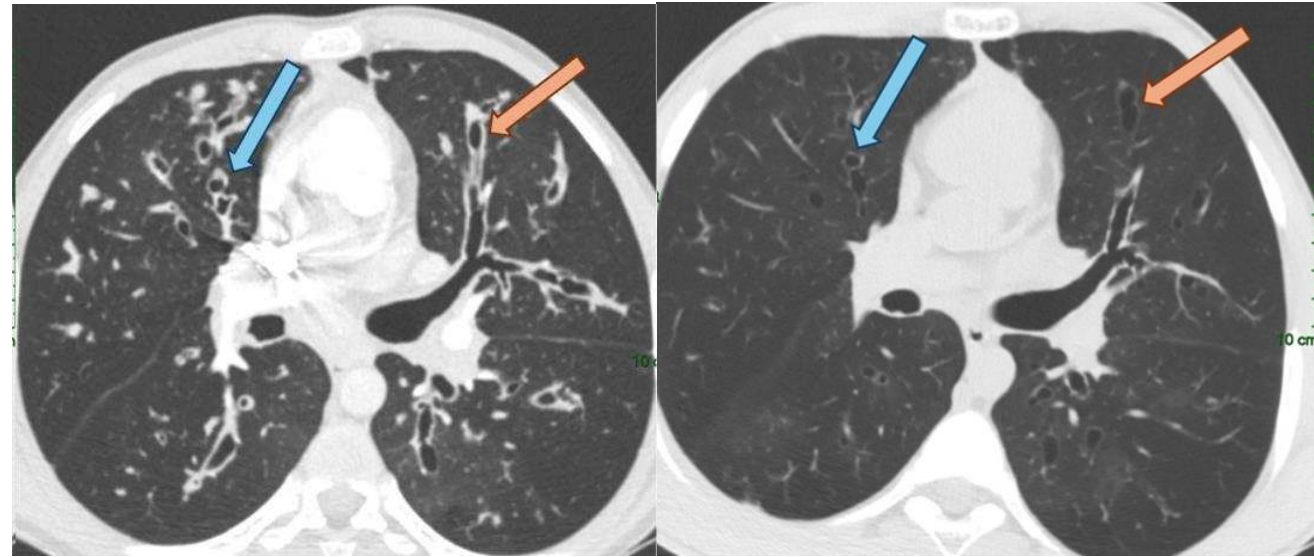


Figura 2. Cortes axiales de antes y tras año bajo tratamiento con Kaftrio: práctica resolución del engrosamiento peribronquial (flecha azul) y resolución completa de los tapones de moco (flecha naranja).

- Resultados:

Evaluación de los ítems radiológicos del score Bhalla en TCAR pre y post tratamiento.

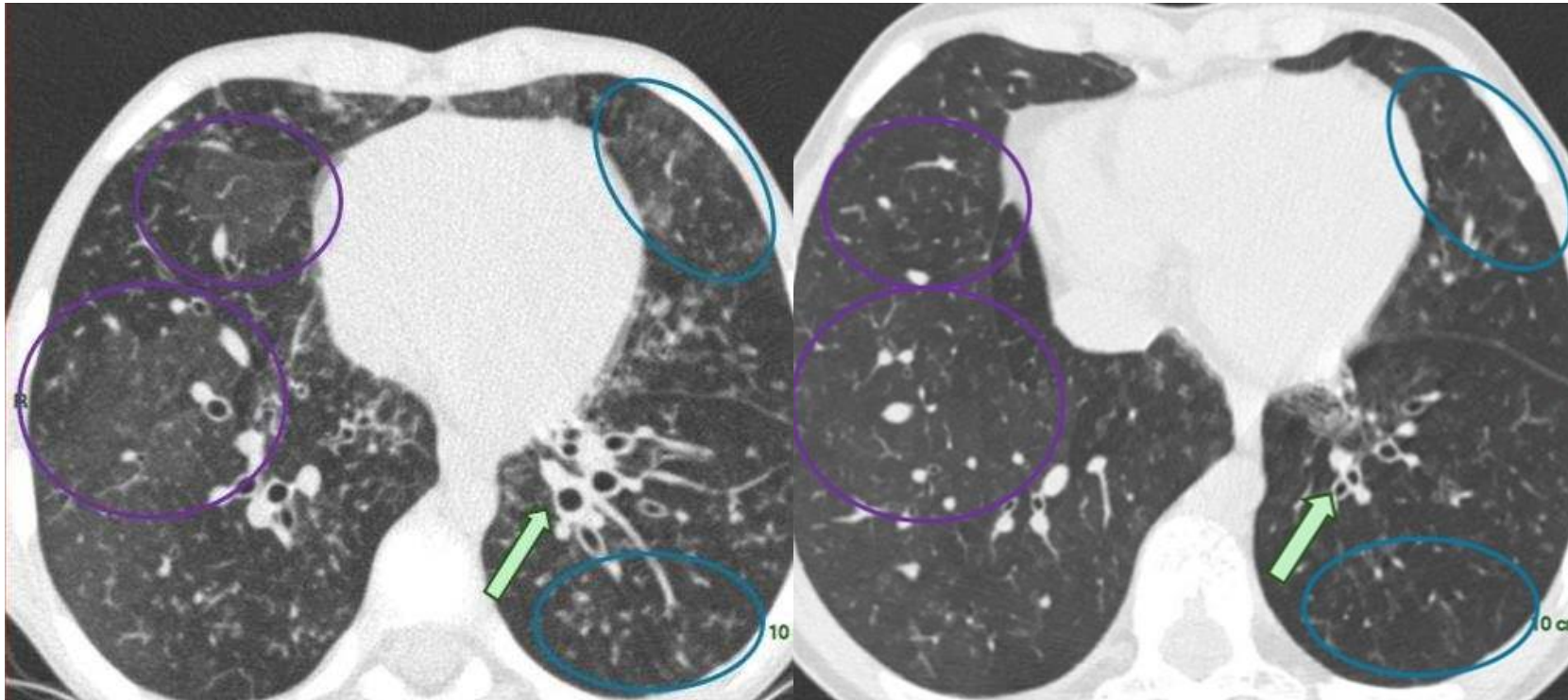


Figura 3. Cortes axiales de TC antes y tras 18 meses bajo tratamiento con Kaftrio: reducción del calibre de las bronquiectasias (flecha verde), con desaparición de las mismas en lóbulo inferior derecho; resolución del patrón de árbol en brote en lóbulo superior derecho y LII como enfermedad de la pequeña vía aérea (círculo azul) y, así mismo, desaparición del patrón de atenuación en mosaico en relación con el atrapamiento aéreo (círculo morado).

- Resultados:

Evaluación de los ítems radiológicos del score Bhalla en pre y post tratamiento.

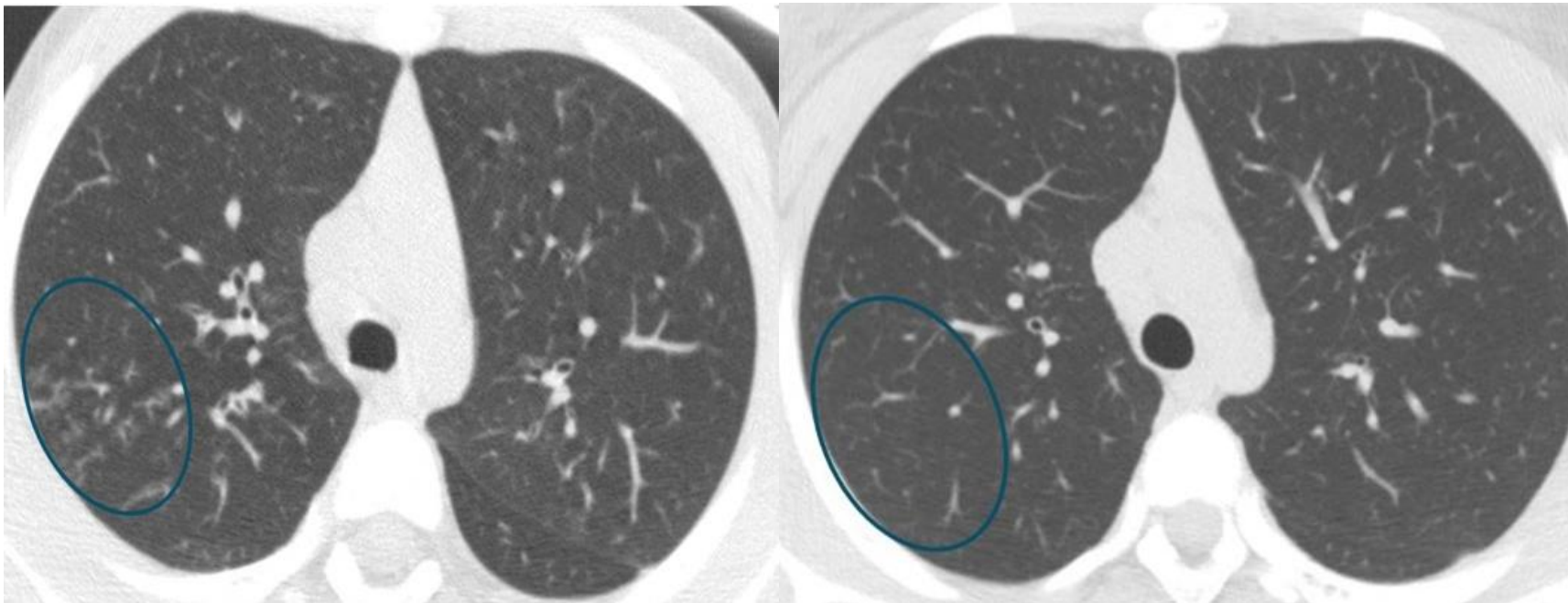


Figura 4. Cortes axiales de TC torácico antes y tras diez meses bajo tratamiento con Kaftrio: resolución del patrón de árbol en brote en relación con enfermedad de la pequeña vía aérea en segmento posterior del LSD.

- Resultados:

Evaluación de los ítems radiológicos del score Bhalla en pre y post tratamiento.

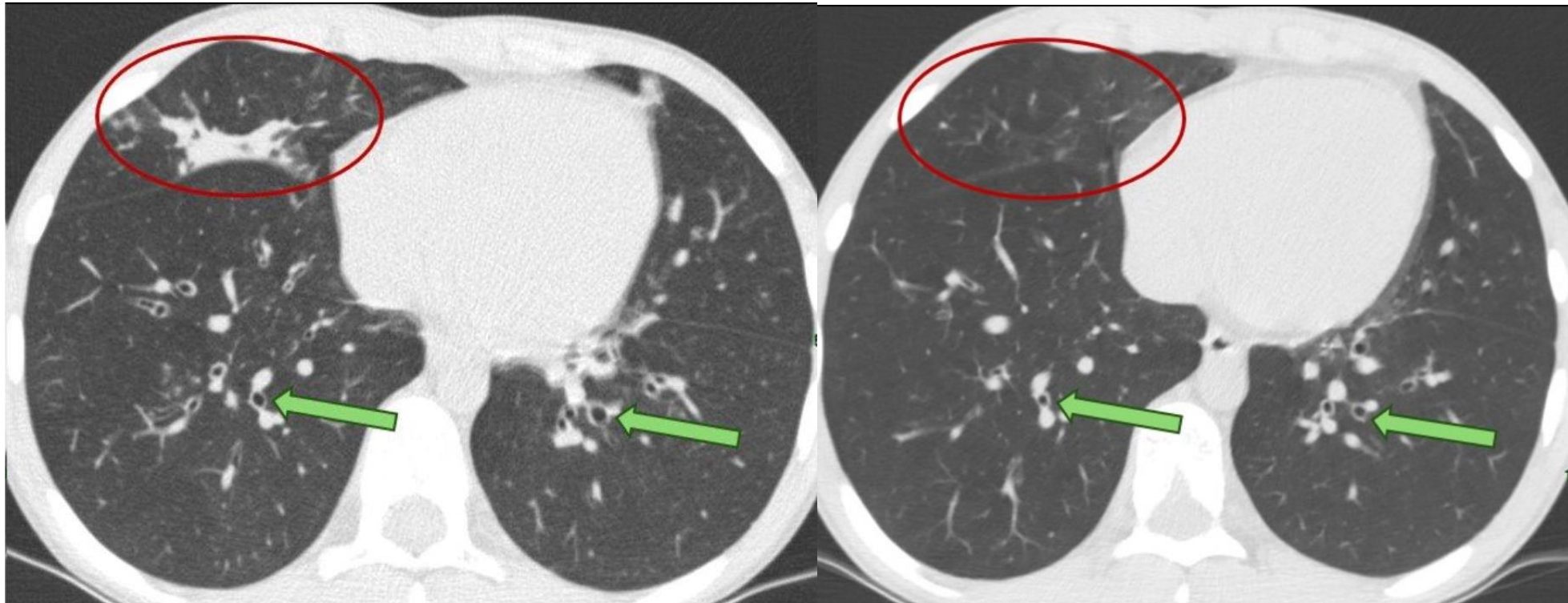


Figura 5. Cortes axiales de TC antes y tras 13 meses bajo tratamiento con Kaftrio. Se observa resolución de la consolidación en lóbulo medio (círculo rojo) y disminución del calibre de las bronquiectasias (flecha verde).

- Resultados:

Evaluación de los ítems radiológicos del score Bhalla en pre y post tratamiento.

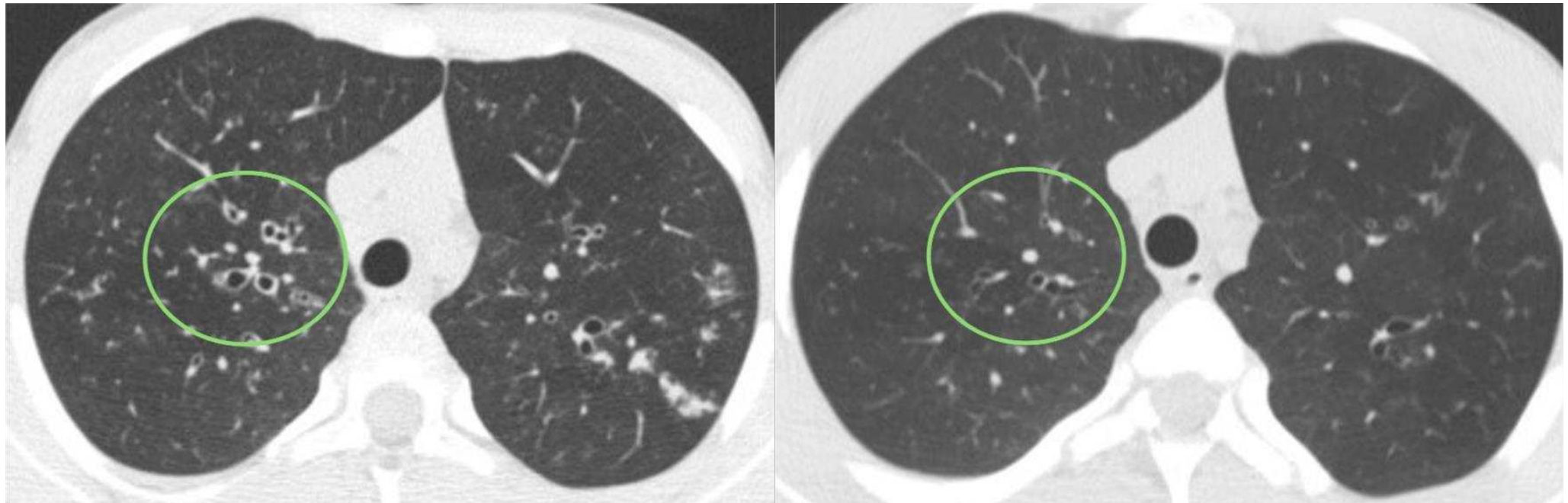


Figura 6. Cortes axiales de TC antes y tras 15 meses bajo tratamiento con Kaftrio: desaparición de las bronquiectasias (círculo verde) en el LSD.

- Resultados:

Resultados cuantitativos globales:

- N = 39 pacientes pediátricos con FQ
- Bhalla pre: $18,33 \pm 5,05$
- Bhalla post: $19,77 \pm 5,17$
- Δ medio: $+1,44 \pm 3,12$ puntos
- Spahiro Wilk: $p = 0,0817$
- t de Student pareada: $p = 0,0066$
- Tamaño del efecto: Cohen's $d = 0,46$ (moderado)

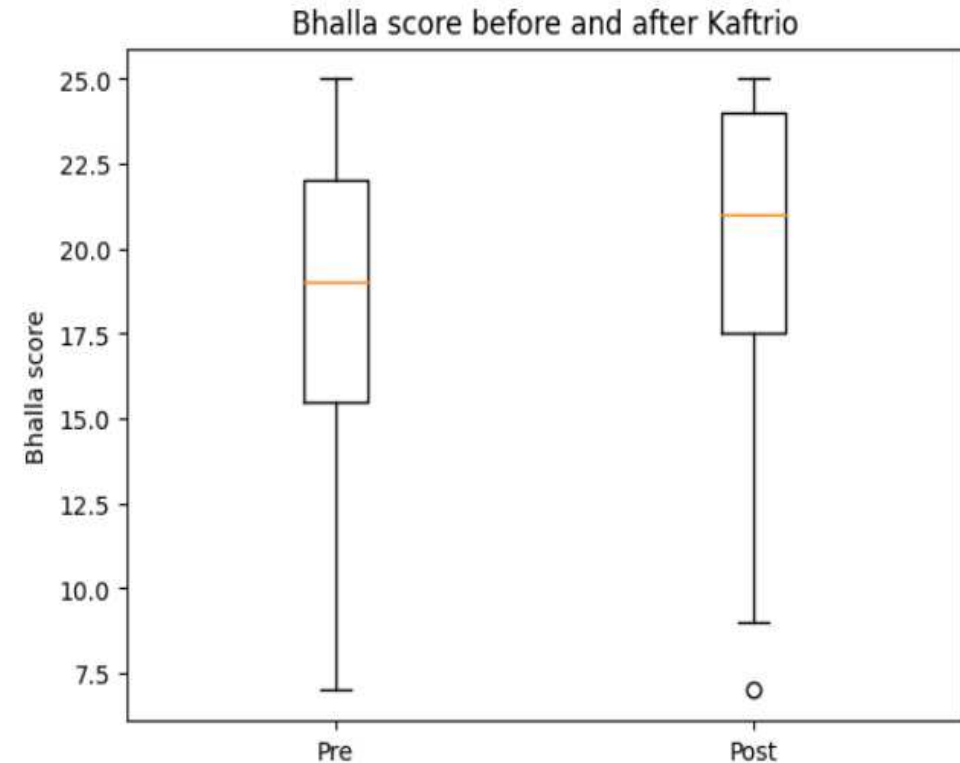


Figura 7. Diagrama de cajas que muestra la distribución del score Bhalla antes y después del inicio del tratamiento con Kaftrio®. Se observa un desplazamiento de la mediana hacia valores más altos en el estudio postratamiento, compatible con una tendencia global a la mejoría estructural pulmonar.

- Resultados:

Resultados individuales:

- Mejoría: 24 pacientes (61,5%)
- Estabilidad: 8 pacientes (20,5%)
- Empeoramiento: 7 pacientes (18%)

Evolución favorable:

- 32/39 pacientes (82,1%)
- Superior al 50% esperado
- Test binomial: $p = 0,004$

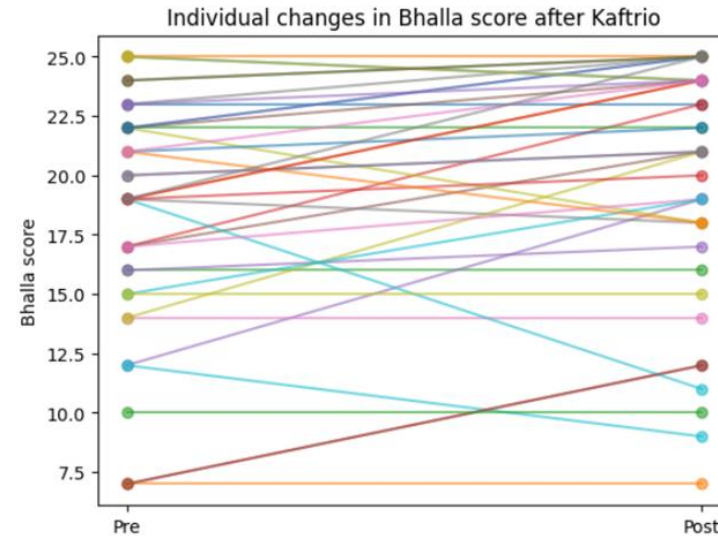


Figura 8. Evolución individual del score Bhalla antes y después del tratamiento con Kaftrio®. Cada línea corresponde a un paciente, mostrando mejoría, estabilidad o empeoramiento del score tras una media aproximada de dos años de tratamiento.

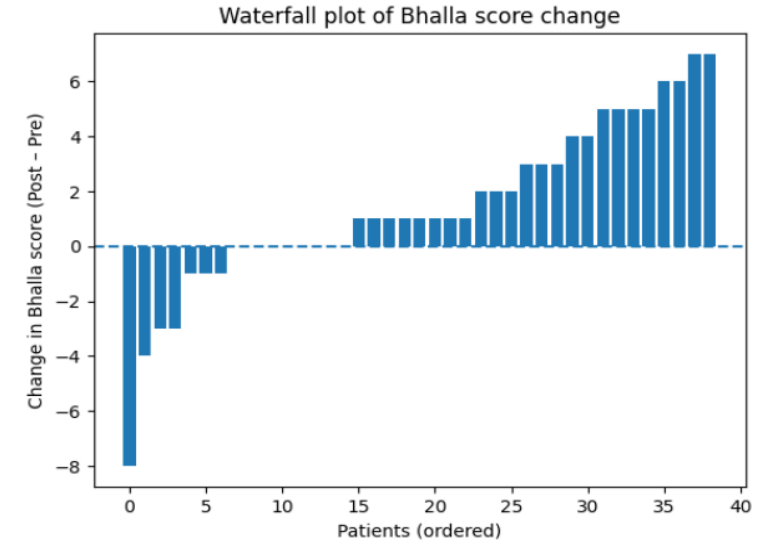


Figura 9. Gráfico waterfall que representa el cambio individual del score Bhalla tras el tratamiento con Kaftrio®, ordenado de mayor a menor variación. Los valores positivos indican mejoría, los valores nulos estabilidad y los valores negativos empeoramiento del score.

- Resultados:

Fiabilidad del score Bhalla

Variabilidad interobservador:

- Concordancia: 94,7% (18/19 estudios)
- Test binomial: $p < 0.001$ (descarta azar)
- Kappa: 0,89 (IC 95%: 0,70–1,00)
- Diferencia media entre observadores: 1 punto
- Sin sesgo sistemático relevante

ALTA reproducibilidad del score Bhalla

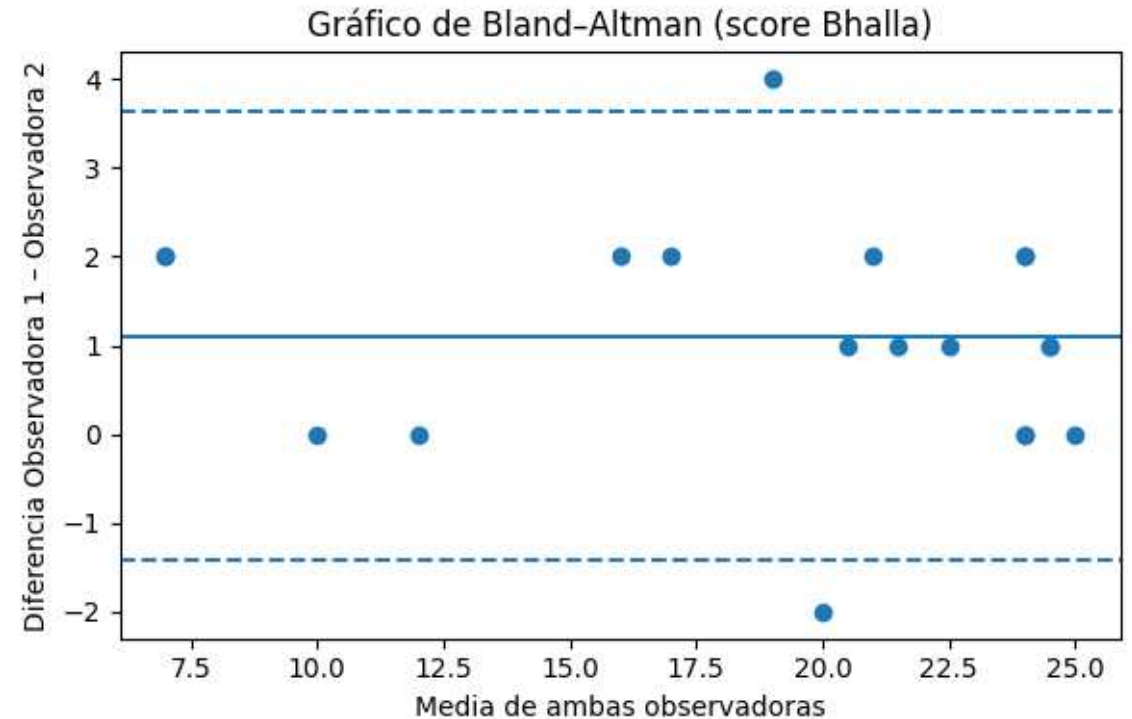
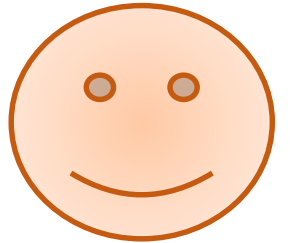


Figura 10. Gráfico de Bland-Altman que muestra la concordancia interobservador en la puntuación del score Bhalla. La línea central representa la diferencia media entre observadoras y las líneas discontinuas los límites de acuerdo al 95%. No se observa sesgo sistemático relevante.

- Discusión:



¿Qué significan estos resultados?

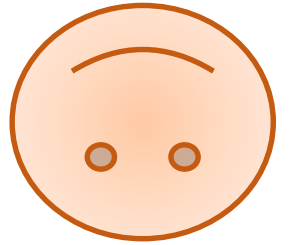
- ❖ El tratamiento con Kaftrio® se asoció a una mejoría significativa del score Bhalla en TC.
 - ❖ La magnitud del cambio fue moderada ($d = 0,46$), sugiriendo relevancia clínica potencial.
 - ❖ Más del 80% de los pacientes mostraron una evolución estructural favorable.
 - ❖ Estos hallazgos respaldan el papel de la TC como herramienta sensible para monitorizar cambios estructurales pulmonares en FQ.
-

- Discusión:

¿Encajan estos resultados con lo publicado?

- ❖ Estudios previos han demostrado mejoría funcional tras Kaftrio® [4,5], pero la evidencia sobre **cambios estructurales en TC pediátrica es limitada** [2,3].
 - ❖ La mejoría moderada del score Bhalla concuerda con la naturaleza progresiva y **parcialmente reversible** del daño pulmonar en FQ.
 - ❖ **La heterogeneidad de respuesta** observada a nivel individual sugiere un impacto variable del tratamiento según el estado basal y la evolución de la enfermedad.
-

- Discusión:



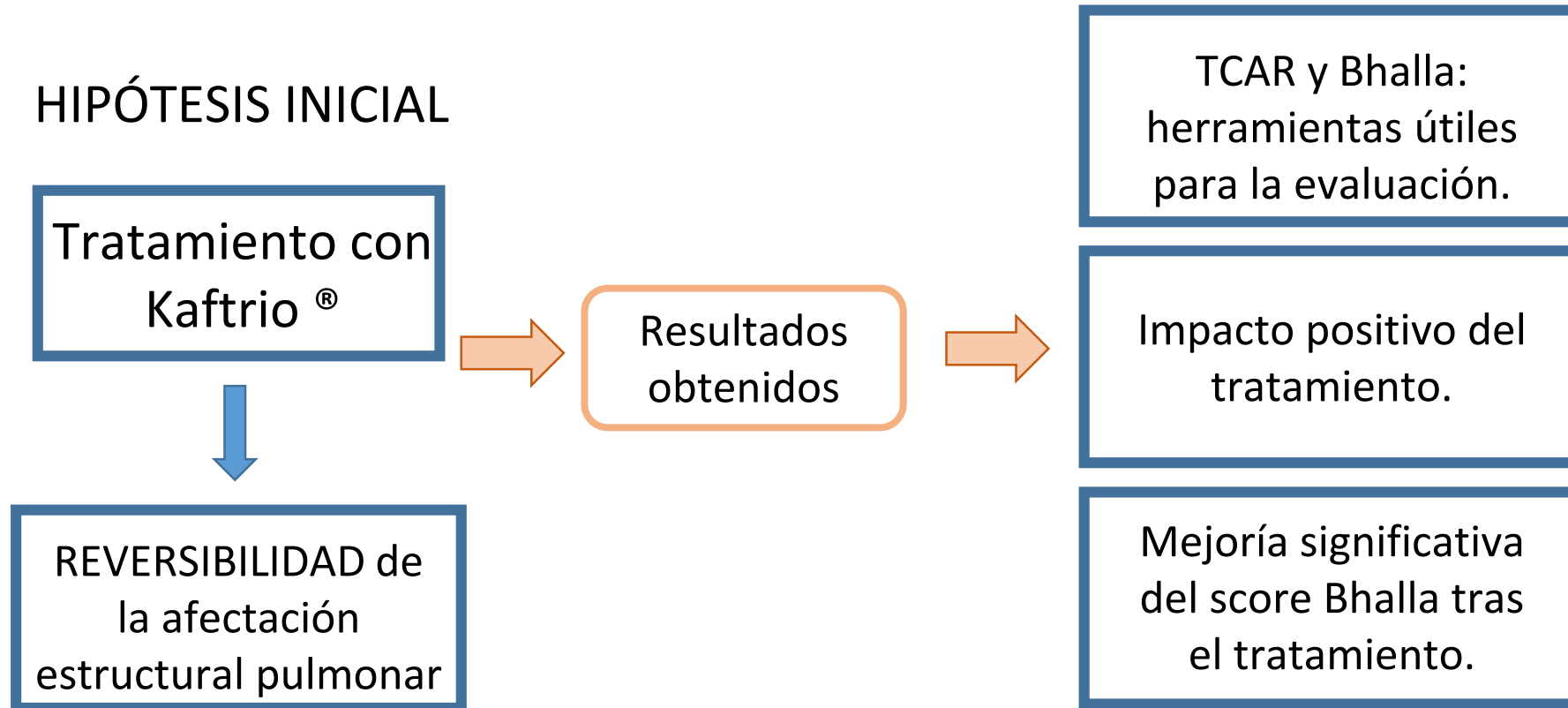
Resultados inesperados:

Subgrupo de pacientes con empeoramiento radiológico podría reflejar:

- ❖ Progresión **natural** de la enfermedad.
 - ❖ **Limitaciones del score Bhalla** para detectar cambios sutiles: necesidad de herramientas cuantitativas objetivas [1,7-9].
 - ❖ Influencia del **intervalo temporal** entre estudios.
-

- Discusión:

¿Se confirma la hipótesis? ¿Qué aportan estos resultados?



- Conclusiones:

Kaftrio® se asocia a una **mejoría** estructural pulmonar **significativa** evaluada con TC en población pediátrica con FQ, con alta reproducibilidad interobservador.

La **estabilidad** debe considerarse un desenlace **favorable** en el contexto de enfermedad progresiva.

Se requiere de estudios **prospectivos y estandarizados**, estandarización de la técnica y aplicaciones cuantitativas objetivas que disminuyan la variabilidad inter-observador de los test semicuantitativos para confirmar esta tendencia.



- Referencias:

1. Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: Distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *Journal of Pediatrics*. 2004 Jul;145(1):32–8.
 2. O'Regan PW, Stevens NE, Logan N, Ryan DJ, Maher MM. Paediatric Thoracic Imaging in Cystic Fibrosis in the Era of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulation. Vol. 11, Children. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
 3. Bec R, Reynaud-Gaubert M, Arnaud F, Naud R, Dufeu N, Di Bisceglie M, et al. Chest computed tomography improvement in patients with cystic fibrosis treated with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: Early report. *Eur J Radiol*. 2022 Sep;154:110421.
 4. Tagliati C, Pantano S, Lanni G, Battista D, Cerimele F, Collini F, et al. Radiological and clinical evaluation of triple combination modulating therapy effectiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Meta-Radiology*. 2023 Nov 1;1(3).
 5. Despotes KA, Donaldson SH. Current state of CFTR modulators for treatment of Cystic Fibrosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2022 Aug;65:102239.
 6. Albi G, Rayón-Aledo JC, Caballero P, Rosado P, García-Esparza E. Fibrosis quística en imágenes. Clasificación de Bhalla para la tomografía computarizada en pacientes pediátricos. *Radiologia*. 2012 May;54(3):260–8.
 7. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*. 1991 Jun;179(3):783–8.
 8. Linnane B, Robinson P, Ranganathan S, Stick S, Murray C. Role of high-resolution computed tomography in the detection of early cystic fibrosis lung disease. Vol. 9, Paediatric Respiratory Reviews. 2008. p. 168–75.
 9. DeBoer EM, Swiercz W, Heltshe SL, Anthony MM, Szeffler P, Klein R, et al. Automated ct scan scores of bronchiectasis and air trapping in cystic fibrosis. *Chest*. 2014;145(3):593–603.
 10. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. Vol. 246, *Radiology*. 2008. p. 697–722.
-