

Impacto de la terapia elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor en la enfermedad pulmonar por fibrosis quística: análisis con tomografía computarizada

Susana Hernández Muñiz¹, Diego Suárez Sánchez-Infante¹, Adrián Peláez Laderas², Rosa María Girón Moreno²,
Carmen Benavides Bernaldo de Quirós¹, Javier Collada Carrasco¹, Paloma Caballero Sánchez-Robles¹

¹Servicio de Radiodiagnóstico; ²Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

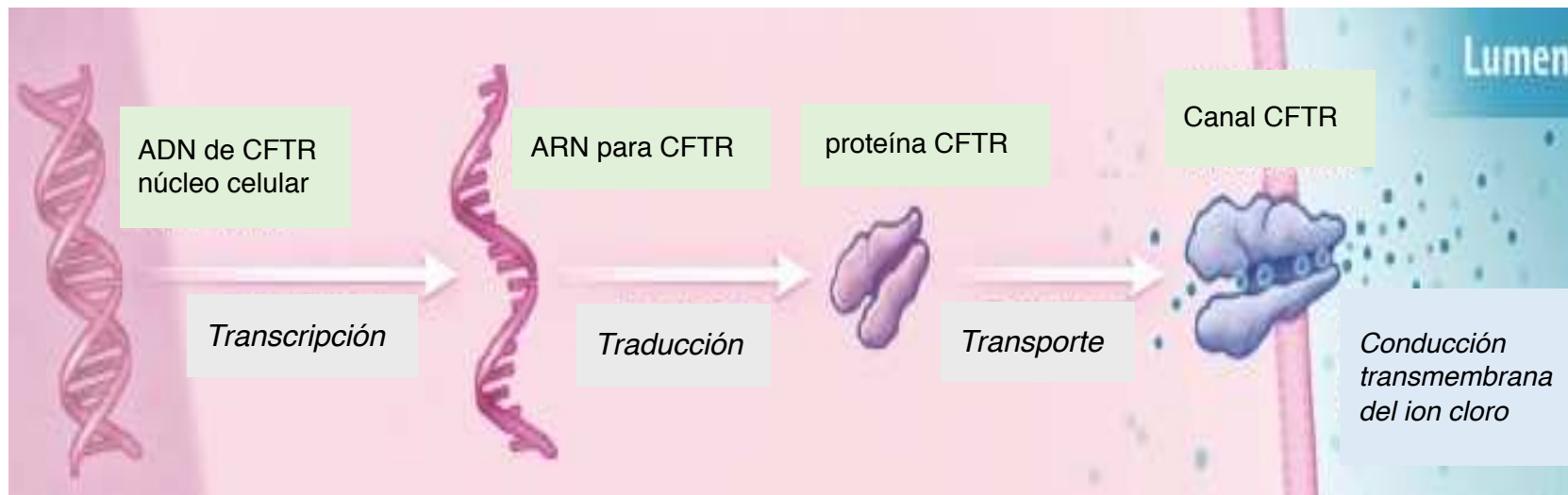
INTRODUCCION

- La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva, con una incidencia en España de aproximadamente 1/5000 nacidos vivos.
 - El gen defectuoso se localiza en el brazo largo del cromosoma 7 y codifica para la proteína CFTR (“regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística”).
 - La disfunción de CFTR ocasiona aumento de la viscosidad de las secreciones glandulares exocrinas, dando lugar a una afectación multiorgánica y progresiva.
 - Las manifestaciones clínicas de la FQ y su gravedad pueden ser muy variables (desde formas muy leves a otras potencialmente letales); la mortalidad viene determinada fundamentalmente por la afectación del aparato respiratorio.
 - El tratamiento multidisciplinar de los enfermos y el desarrollo reciente de nuevas terapias (moduladores de CFTR) han propiciado un aumento progresivo de la supervivencia; de ser una enfermedad pediátrica ha pasado a predominar en la edad adulta.
-

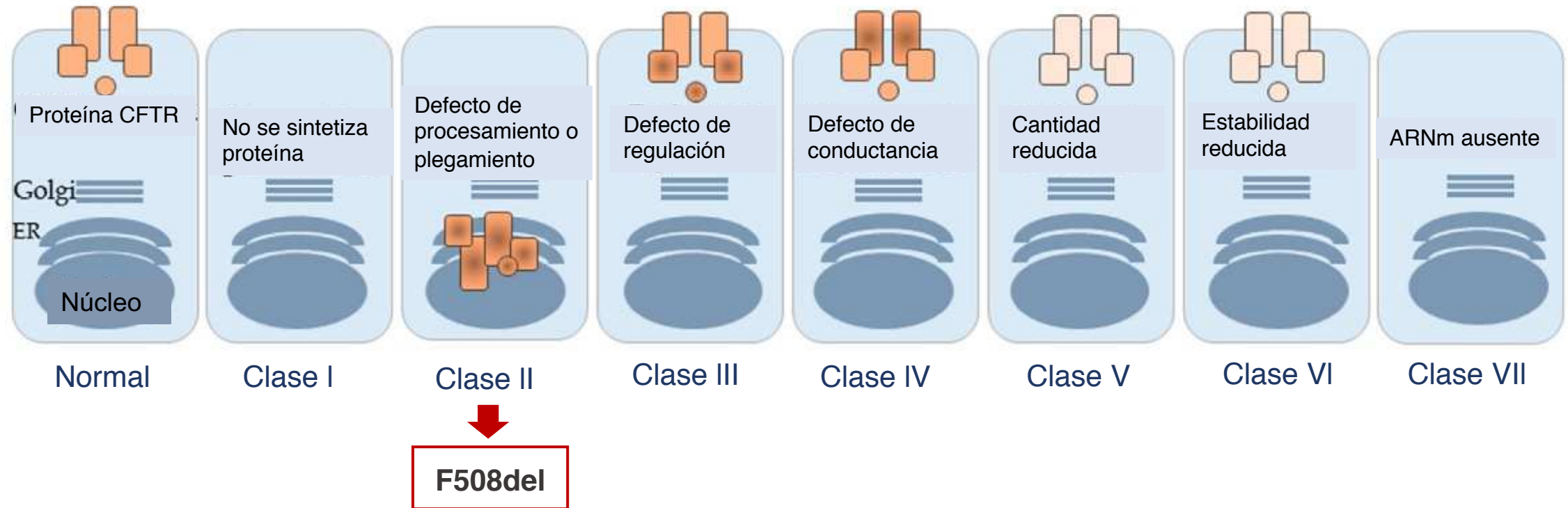
CFTR: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística

CFTR son las siglas en inglés del regulador de la conductancia transmembrana de la FQ, una proteína transmembrana glicosilada compuesta por 1480 aminoácidos. Se localiza en la membrana apical de las células epiteliales. Su función principal es la regulación del transporte iónico, actuando como un canal para el cloro.

En la figura se representa el funcionamiento normal de CFTR en la célula epitelial.



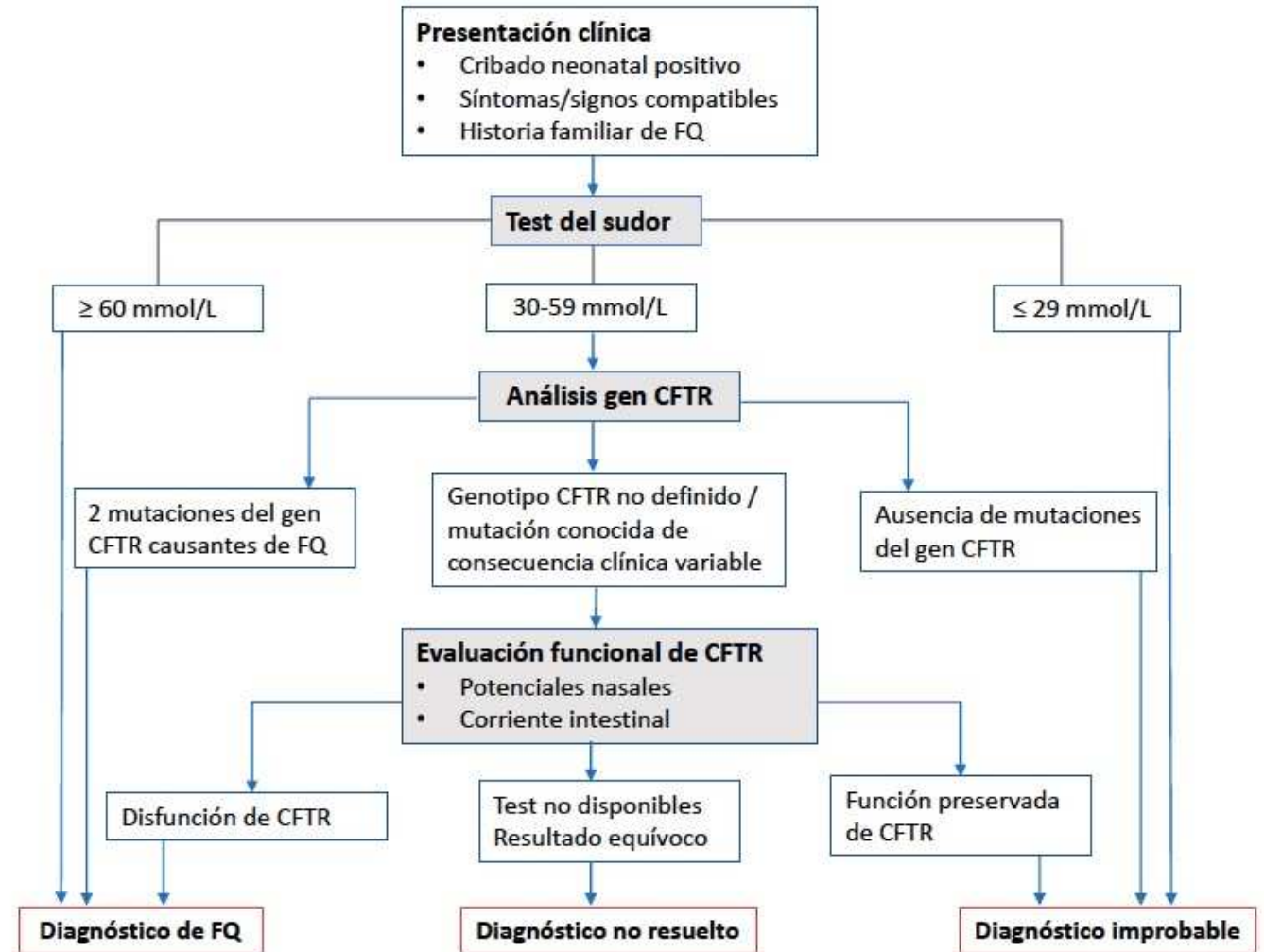
Mutaciones del gen CFTR



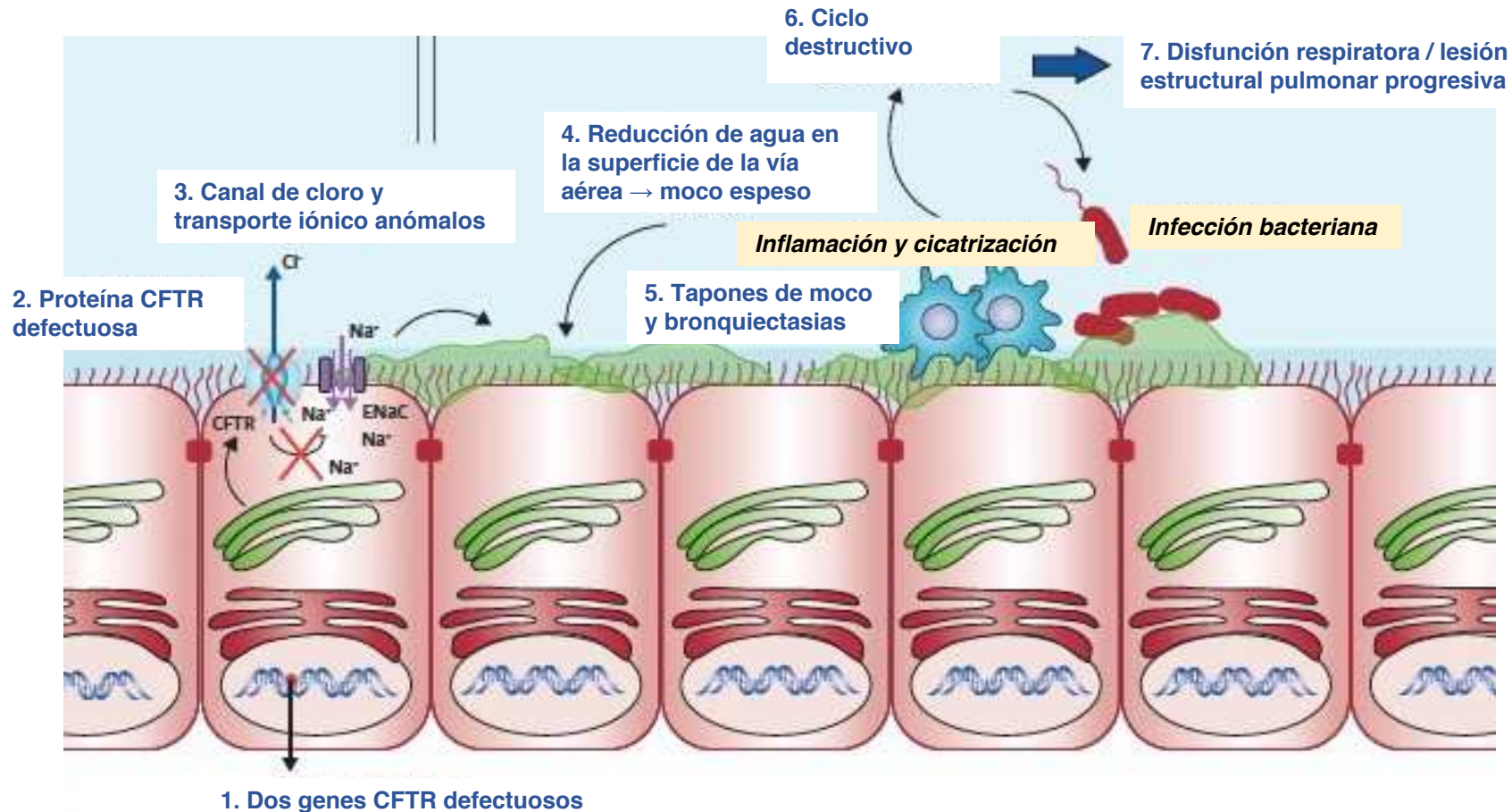
Se han descrito cientos de mutaciones patogénicas del gen CFTR, clasificadas en siete grupos según el efecto que provocan en la función de la proteína CFTR. Las mutaciones de los grupos I a III asocian formas clínicas más graves. La más frecuente es F508del, en la que existe pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508. En España esta mutación está presente en el 74% de las personas con FQ.

Diagnóstico de la fibrosis quística

- Se basa en la presencia de una o más manifestaciones clínicas sugestivas (por ejemplo, enfermedad sinopulmonar crónica, alteraciones digestivas y nutricionales) junto con test del sudor positivo (piedra angular del diagnóstico, que demuestra una eliminación de cloro aumentada) o dos mutaciones patogénicas de CFTR.
- En España se realiza cribado neonatal desde 2015 en todas las comunidades autónomas.
- La figura muestra el algoritmo diagnóstico simplificado para personas con sospecha de FQ.



Patogenia de la enfermedad pulmonar en la FQ



La presencia de dos genes CFTR patogénicos da lugar a una proteína CFTR defectuosa, con el consiguiente trastorno del transporte iónico en la membrana apical. Como resultado, se reduce el contenido de agua en la superficie de la vía respiratoria y las secreciones se espesan. Aparecen tapones mucosos y, con el tiempo, se desarrollan bronquiectasias. Se produce un círculo vicioso destructivo con fases sucesivas de inflamación y cicatrización, junto con infecciones bacterianas repetidas que, finalmente, conducen a la lesión estructural progresiva del pulmón y a la disfunción respiratoria.

Terapia moduladora de CFTR

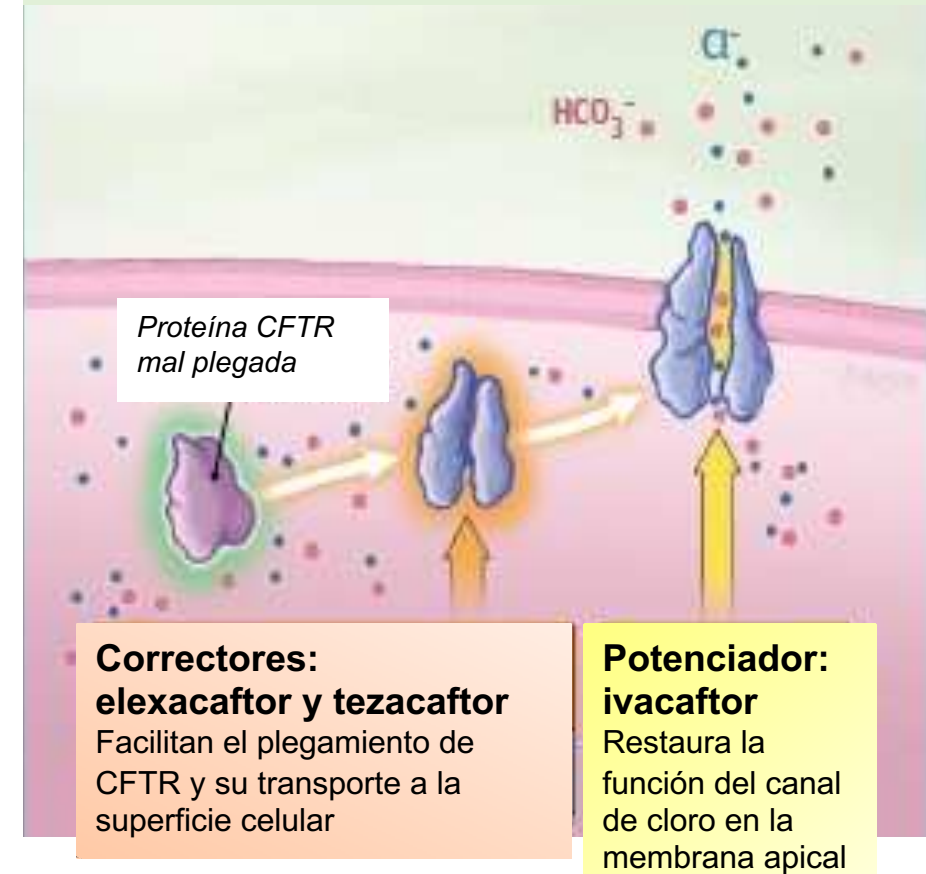
A partir del año 2012 se han aprobado sucesivos fármacos moduladores de CFTR: **ivacaftor**, **lumacaftor**, **tezacaftor**, **elexacaftor**, **vanzacaftor** y **deutivacaftor**, que van dirigidos a restaurar la función de la proteína defectuosa. Actúan mediante dos mecanismos: potenciador y corrector.

En la variante genética más común, F508del, hay un defecto en el plegamiento de la proteína CFTR, por lo que se degrada antes de llegar a la superficie celular.

Los portadores de esta mutación pueden beneficiarse de la combinación de fármacos correctores y potenciadores, como muestra la figura.

Variante F508del

Provoca una proteína CFTR mal plegada que se degrada antes de alcanzar la superficie celular



Triple terapia moduladora de CFTR: elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (ETI)

La triple combinación ETI, aprobada en Estados Unidos en 2019, ha demostrado la mayor mejoría clínica observada con tratamientos moduladores de CFTR hasta la fecha. Se considera una terapia moduladora altamente efectiva para los pacientes con mutaciones susceptibles (aquellos con la variante F508del, ya sea en forma homocigota o heterocigota).

Tanto los ensayos clínicos como los estudios en la vida real han descrito la eficacia de la triple terapia moduladora ETI en cuanto a:

- la sintomatología respiratoria y el número de exacerbaciones
- la función pulmonar
- el estado nutricional
- la calidad de vida

Sin embargo, el impacto de ETI en la evolución radiológica de las lesiones estructurales del pulmón es una faceta menos conocida.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Analizar los cambios anatómicos pulmonares en adultos con fibrosis quística tratados con la triple terapia moduladora de CFTR elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (ETI) durante un periodo mínimo de un año mediante la tomografía computarizada (TC) de tórax.

Objetivos específicos:

- Determinar si el tratamiento con ETI produce una mejoría anatómica general, basándose en los cambios en las puntuaciones de dos sistemas de cuantificación para la TC: Bhalla modificado y Brody II.
 - Analizar la evolución de cada lesión estructural del pulmón por separado y determinar si alguna de ellas muestra un restablecimiento más acusado con el tratamiento.
 - Comparar la evolución de las puntuaciones de las escalas de TC en los pacientes que han recibido ETI con la evolución de las puntuaciones de dichas escalas en las personas con FQ que no recibieron la triple terapia.
 - Analizar si los cambios anatómicos del parénquima pulmonar, evaluados mediante TC, guardan relación con la evolución clínica y de las pruebas de función respiratoria.
-

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional, longitudinal, ambispectivo y unicéntrico, que comenzó en diciembre de 2021, momento en el que ETI se aprobó en España.

- La fase prospectiva abarcó hasta febrero de 2024: tras un año continuado de triple terapia ETI se obtuvieron los estudios de TC de tórax (TC1) y pruebas de función respiratoria (PRF) coincidentes.
- En la fase retrospectiva se valoraron las TC de tórax anteriores al inicio del tratamiento (TC0).



Sujetos del estudio

Criterios de inclusión

- ☐ Adultos con diagnóstico de FQ en seguimiento en el HU La Princesa, diferenciando participantes con indicación de ETI por presentar la mutación F508del (grupo de casos) y aquellos sin esta mutación (grupo control)
- ☐ Contar como mínimo con una TC de tórax técnicamente adecuada anterior al inicio del estudio
- ☐ Firma del consentimiento informado para la fase prospectiva del estudio
- ☐ Los participantes que rechacen o suspendan ETI pueden pasar del grupo de casos al grupo control

Criterios de exclusión

- ☐ No disponer de una TC de tórax técnicamente adecuada antes del inicio del estudio o que ésta se hubiera realizado durante una fase de exacerbación respiratoria
- ☐ No aceptar la realización de una nueva TC de tórax tras un año de tratamiento con ETI
- ☐ Para el grupo control, no disponer de dos TC de tórax técnicamente válidas para su análisis comparativo

Procedimiento: protocolos de TC de tórax

Las exploraciones se llevaron a cabo en diferentes equipos de TC.

La tabla recoge los protocolos utilizados en un equipo multidetector de 64 filas y en un equipo de TC espectral.

En todos los pacientes, tras la adquisición volumétrica en inspiración, se obtuvieron entre 3 y 4 cortes secuenciales al final de la espiración.

No se administró contraste intravenoso.

Equipo	TCMD G.E.	TC espectral Philips
Modo de adquisición	Helicoidal de todo el pulmón en inspiración máxima Secuencial al final de la espiración (3-4 cortes)	
Posición del paciente	Decúbito supino con los brazos extendidos por encima de la cabeza	
Detectores	64 filas	128 filas
kV	120	100
mAs	100	200
Tiempo de rotación	0,4 s	0,33 s
Configuración detector / colimación	64 x 0,625	128 x 0,625
Pitch	0.984	1.2
Espesor e intervalo de reconstrucción	1,25 mm cada 1,25 mm	1,5 mm cada 1 mm

Análisis de los estudios de TC de tórax

Para cuantificar el daño estructural pulmonar se aplicaron dos escalas de puntuación validadas para la TC: Bhalla modificada y Brody II. Ambas tienen en cuenta varias alteraciones estructurales, a las que se asigna una puntuación numérica.

- La **escala Bhalla modificada** valora todo el pulmón en conjunto. La puntuación máxima posible es de 25 puntos, que indica una situación anatómica normal.
- El **sistema Brody II** es uno de los más utilizados en la literatura y ha dado lugar a otras escalas. Valora los 6 lóbulos pulmonares por separado (incluyendo la lingula como lóbulo independiente). La máxima puntuación posible es 207, aunque la puntuación global se normaliza de 0 a 100. Una mayor puntuación implica una situación anatómica peor.

A continuación se muestran las dos escalas de puntuación escogidas.

Escala de puntuación Bhalla modificada

Categoría	0	1	2	3
Gravedad de las bronquiectasias	Ausente	Leve (diámetro de luz bronquial discretamente mayor que diámetro de arteria adyacente)	Moderada (diámetro de luz bronquial 2-3 veces mayor que diámetro de arteria adyacente)	Grave (diámetro de luz bronquial >3 veces mayor que diámetro de arteria adyacente)
Engrosamiento peribronquial	Ausente	Leve (espesor parietal igual al diámetro del vaso adyacente)	Moderada (espesor parietal entre 1 y 2 veces el diámetro del vaso adyacente)	Grave (espesor parietal >2 veces el diámetro del vaso adyacente)
Extensión de las bronquiectasias (número de segmentos pulmonares)	Ausente	1-5	6-9	> 9
Extensión de los tapones mucosos (número de segmentos)	Ausente	1-5	6-9	> 9
Abscesos o saculaciones (número de segmentos)	Ausente	1-5	6-9	> 9
Generaciones de divisiones bronquiales afectadas (bronquiectasias/tapones)	Ausente	Hasta la 4ª generación	Hasta la 5ª generación	Hasta la 6ª generación y distal
Número de bullas	Ausente	Unilateral (≤ 4)	Bilateral (≤ 4)	> 4
Atelectasia/consolidación	Ausente	Subsegmentaria	Segmentaria/lobar	
Atrapamiento aéreo (número de segmentos)	Ausente	1-5	> 5	

Escala de puntuación Brody II

Bronquiectasias Puntuación Rango 0-12 Promedio de tamaño de bronquiectasias: <2x = cilíndrica 2x-3x = varicosa >3x = quística	(Extensión bronquiectasias en pulmón central + Extensión bronquiectasias en pulmón periférico) x promedio tamaño bronquiectasias 0 = ninguna 1 = 1/3 del pulmón 2 = 1/3-2/3 del pulmón 3 = >2/3 del pulmón 0 = ninguna 1 = 1/3 del pulmón 2 = 1/3-2/3 del pulmón 3 = >2/3 del pulmón 0,5 = 0 1 = 1 1,5 = 1,25 2 = 1,5 2,5 = 2 (Tamaño bronquio más dilatado + Media de tamaño bronquios dilatados) / 2 1 = <2x 2 = 2x - 3 x 3 = >3x 1 = <2x 2 = 2x - 3 x 3 = >3x
Tapones mucosos Puntuación Rango 0-6	Extensión tapones mucosos en pulmón central + Extensión tapones mucosos en pulmón periférico 0 = ninguna 1 = 1/3 del pulmón 2 = 1/3-2/3 del pulmón 3 = >2/3 del pulmón 0 = ninguna 1 = 1/3 del pulmón 2 = 1/3-2/3 del pulmón 3 = >2/3 del pulmón
Engrosamiento peribronquial Puntuación Rango 0-9	Extensión engrosamiento en pulmón central + Extensión engrosamiento en pulmón periférico + Severidad engrosamiento peribronquial 0 = ninguna 1 = 1/3 del pulmón 2 = 1/3-2/3 del pulmón 3 = >2/3 del pulmón 0 = ninguna 1 = 1/3 del pulmón 2 = 1/3-2/3 del pulmón 3 = >2/3 del pulmón 1 = leve 1,25 = moderado 1,5 = severo
Alteraciones del parénquima Puntuación Rango 0-9	Extensión opacidades densas + Extensión vidrio deslustrado + Extensión bullas o quistes 0 = ninguna 1 = 1/3 del pulmón 2 = 1/3-2/3 del pulmón 3 = >2/3 del pulmón 0 = ninguna 1 = 1/3 del pulmón 2 = 1/3-2/3 del pulmón 3 = >2/3 del pulmón 0 = ninguna 1 = 1/3 del pulmón 2 = 1/3-2/3 del pulmón 3 = >2/3 del pulmón
Atrapamiento aéreo Puntuación Rango 0-4,5	Extensión atrapamiento aéreo x Apariencia atrapamiento aéreo 0 = ninguna 1 = 1/3 del pulmón 2 = 1/3-2/3 del pulmón 3 = >2/3 del pulmón 1 = subsegmentario 1,5 = segmentario o mayor

Variables analizadas en el estudio

Se analizaron tres tipos de variables (enumeradas en la tabla):

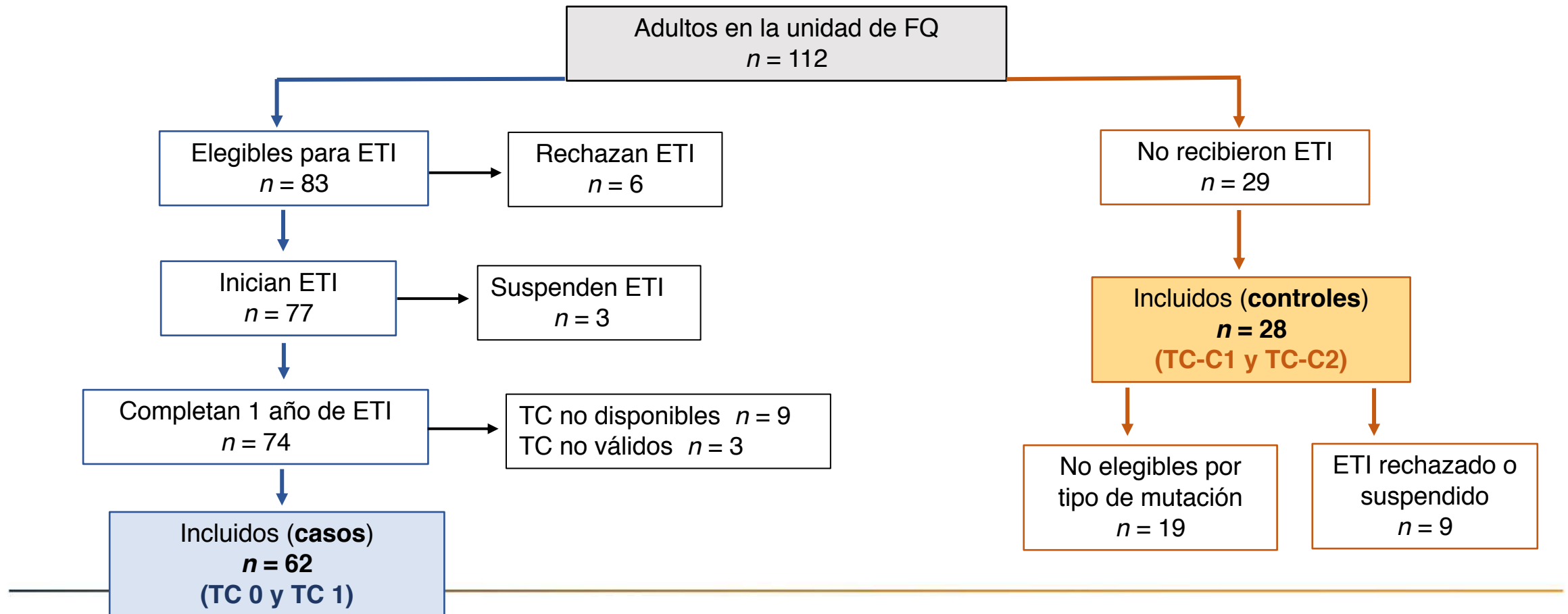
1. Radiológicas: la variable principal fue el cambio experimentado en las puntuaciones globales Bhalla y Brody II entre los estudios TC 0 (anterior al inicio de ETI) y TC 1 (tras un año de tratamiento).
2. Clínicas, recogidas en el grupo de casos.
3. Espirométricas, tanto en el grupo de casos como en el grupo control.

Radiológicas	Clínicas	Espirométricas
Variación de las puntuaciones, globales y de categorías individuales, de las escalas Bhalla modificada y Brody II • en el grupo de casos (TC 0 y TC1) • en el grupo control (TC-C1 y TC-C2)	• Mutación CFTR • Índice de masa corporal • Infección bronquial crónica (patógenos más comunes) • Insuficiencia pancreática • Diabetes / intolerancia a la glucosa • Enfermedad hepática • Ciclos de antibióticos en el año previo a ETI • Modulador de CFTR previo a ETI	• FEV₁ • ppFEV₁ • FVC • ppFVC • FEV₁/FVC

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC: capacidad vital forzada

RESULTADOS

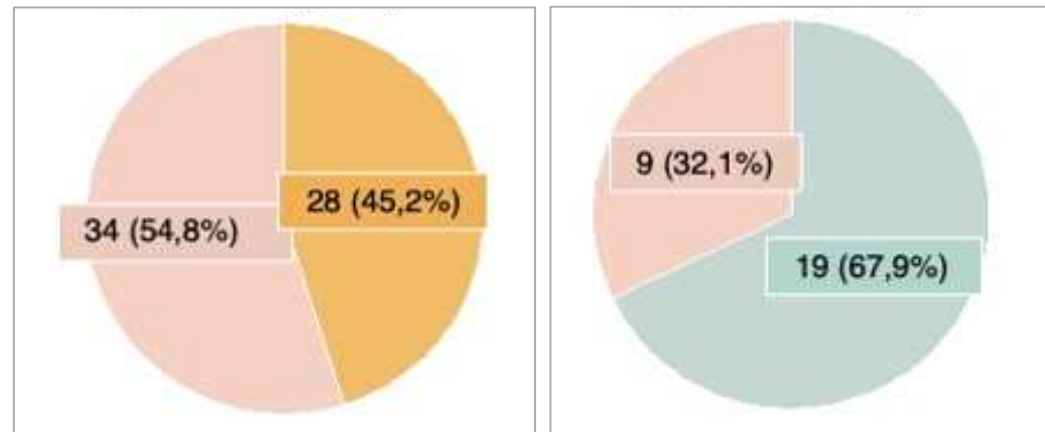
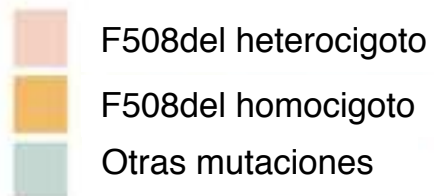
Población estudiada: diagrama de flujo del estudio



Características sociodemográficas y tipo de mutación

	Grupo de casos (<i>n</i> = 62)	Grupo control (<i>n</i> = 28)
Edad media ($\pm$ DE) años	32,3 ($\pm$ 9,2)	33,5 ($\pm$ 11,0)
Sexo		
• Hombre	35 (56,5%)	13 (46,4%)
• Mujer	27 (43,5%)	15 (53,6%)

Tipo de mutación CFTR



Variables clínicas en el grupo de casos

La tabla resume las variables clínicas recogidas en el grupo de casos, incluyendo las comorbilidades y las infecciones bronquiales crónicas más frecuentes.

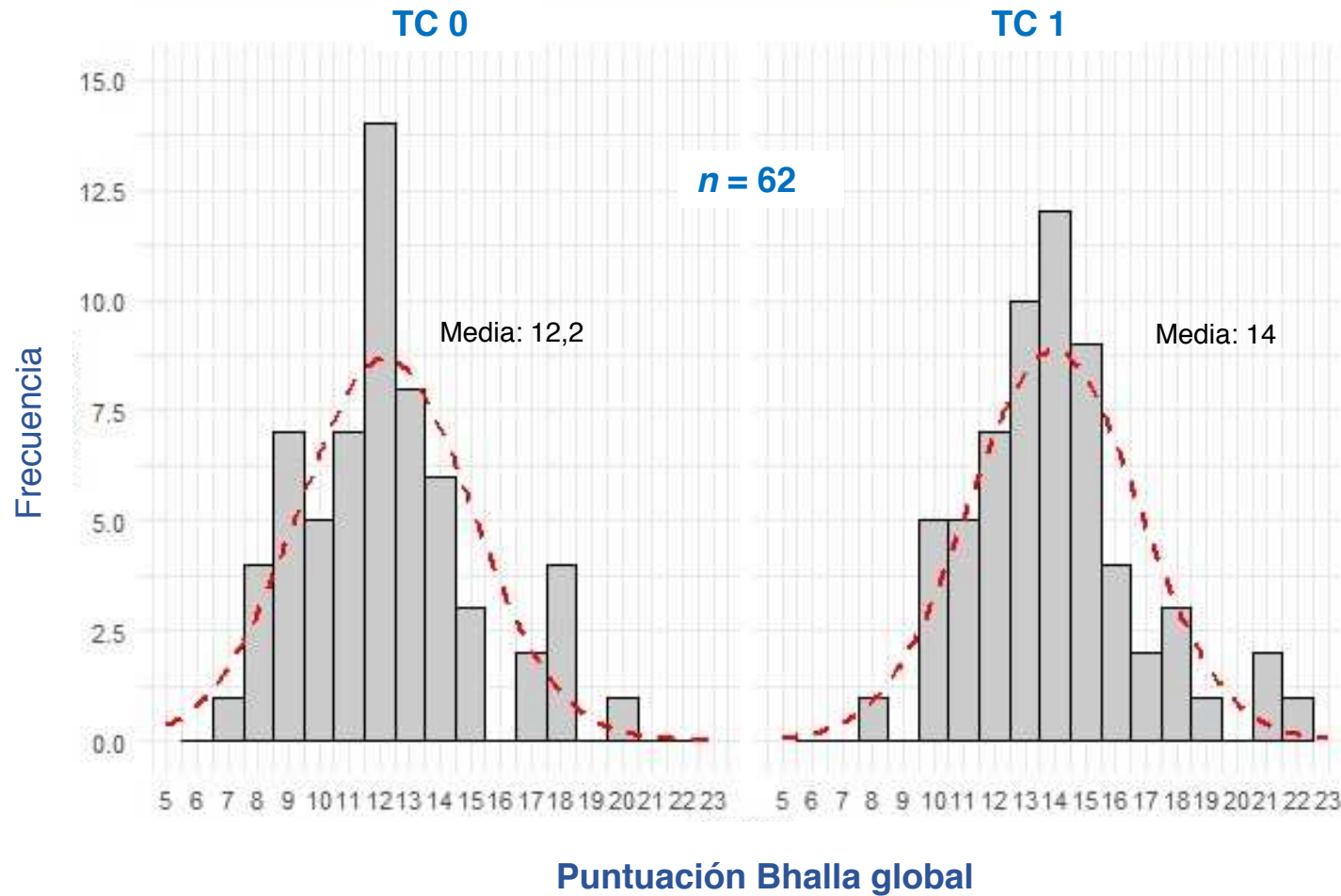
	n = 62	%
Insuficiencia pancreática exocrina	51	82,3%
Intolerancia a la glucosa/diabetes	31	50,0%
Enfermedad hepática asociada a FQ	21	33,9%
Insuficiencia respiratoria que precisa oxigenoterapia	6	9,7%
Infección bronquial crónica	56	90,3%
• SAMS	36	58,1%
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20	32,3%
• SAMR	3	4,8%
• <i>Haemophilus influenzae</i>	3	4,8%
• Micobacterias no tuberculosas	2	3,2%
• Otros	23	37,1%
• Infección combinada	26	41,9%

SAMS: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina
SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

Evolución de la escala de Bhalla modificada en el grupo de casos

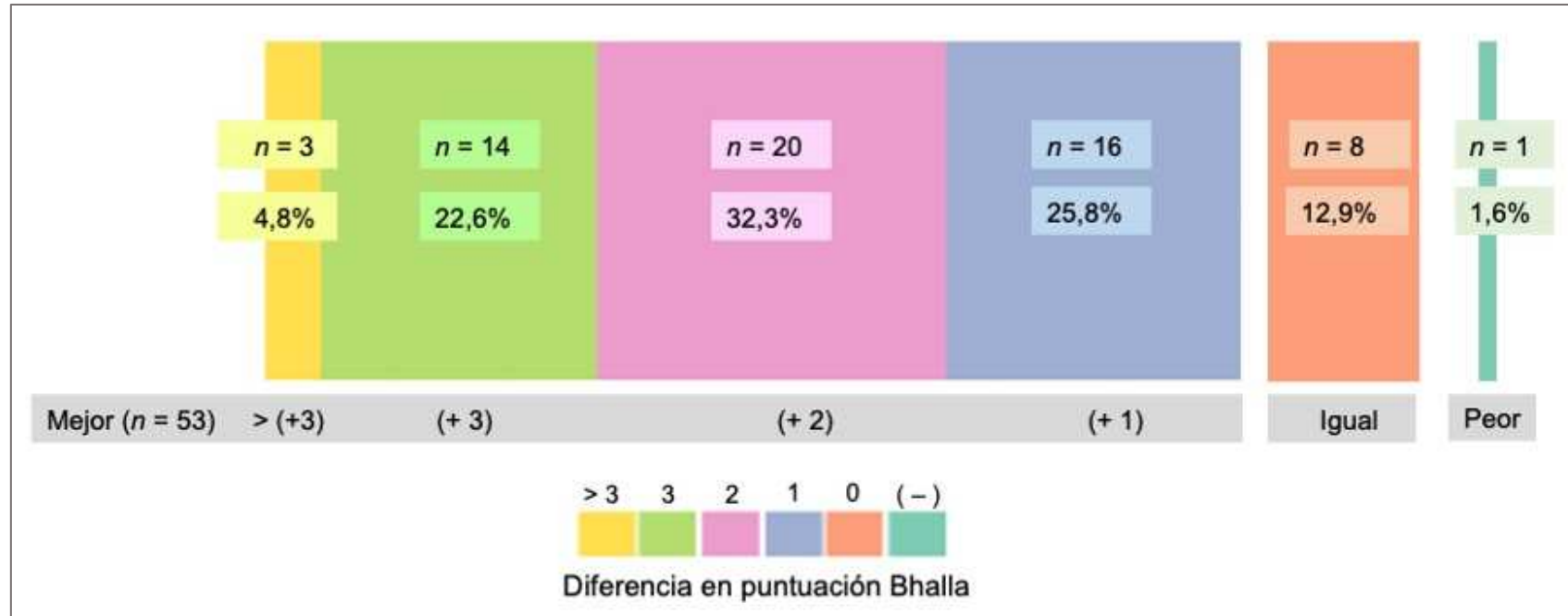
Escala de Bhalla	Antes de ETI (TC 0)	Después de ETI (TC 1)	p-valor
Bhalla global	12,2 (± 2,8)	14,0 (± 2,8)	<0,001
Gravedad de las bronquiectasias	2,0 (± 0,8)	2,0 (± 0,8)	0,824
Engrosamiento peribronquial	1,4 (± 0,6)	1,0 (± 0,4)	<0,001
Extensión de las bronquiectasias	2,9 (± 0,4)	2,8 (± 0,5)	0,234
Extensión de los tapones mucosos	1,6 (± 0,7)	0,8 (± 0,6)	<0,001
Abscesos o saculaciones	0,2 (± 0,5)	0,1 (± 0,3)	0,078
Generaciones bronquiales implicadas	2,4 (± 0,6)	2,3 (± 0,6)	0,306
Número de bullas	0,1 (± 0,3)	0,1 (± 0,3)	0,474
Colapso/consolidación	1,6 (± 0,7)	1,6 (± 0,6)	0,814
Atrapamiento aéreo	0,6 (± 0,7)	0,4 (± 0,7)	0,096

La tabla expone los cambios en la escala de Bhalla modificada al comparar las tomografías anterior a ETI (**TC 0**) y después de al menos un año de tratamiento (**TC 1**). La puntuación Bhalla global y dos categorías individuales, el engrosamiento peribronquial y la extensión de los tapones mucosos, mejoraron significativamente. Las restantes categorías no mostraron variaciones significativas, pero ninguna empeoró tras un año de tratamiento.



La gráfica muestra la distribución de las puntuaciones globales de la escala Bhalla en la **TC 0** (antes de ETI) y la **TC 1** (tras un año de tratamiento). Se aprecia desplazamiento de los valores hacia puntuaciones más altas tras un año de ETI. La media aumentó de 12,2 a 14 puntos (sobre un total posible de 25). Datos que reflejan una mejoría en el daño estructural pulmonar.

Análisis por pacientes de la puntuación Bhalla global en el grupo de casos

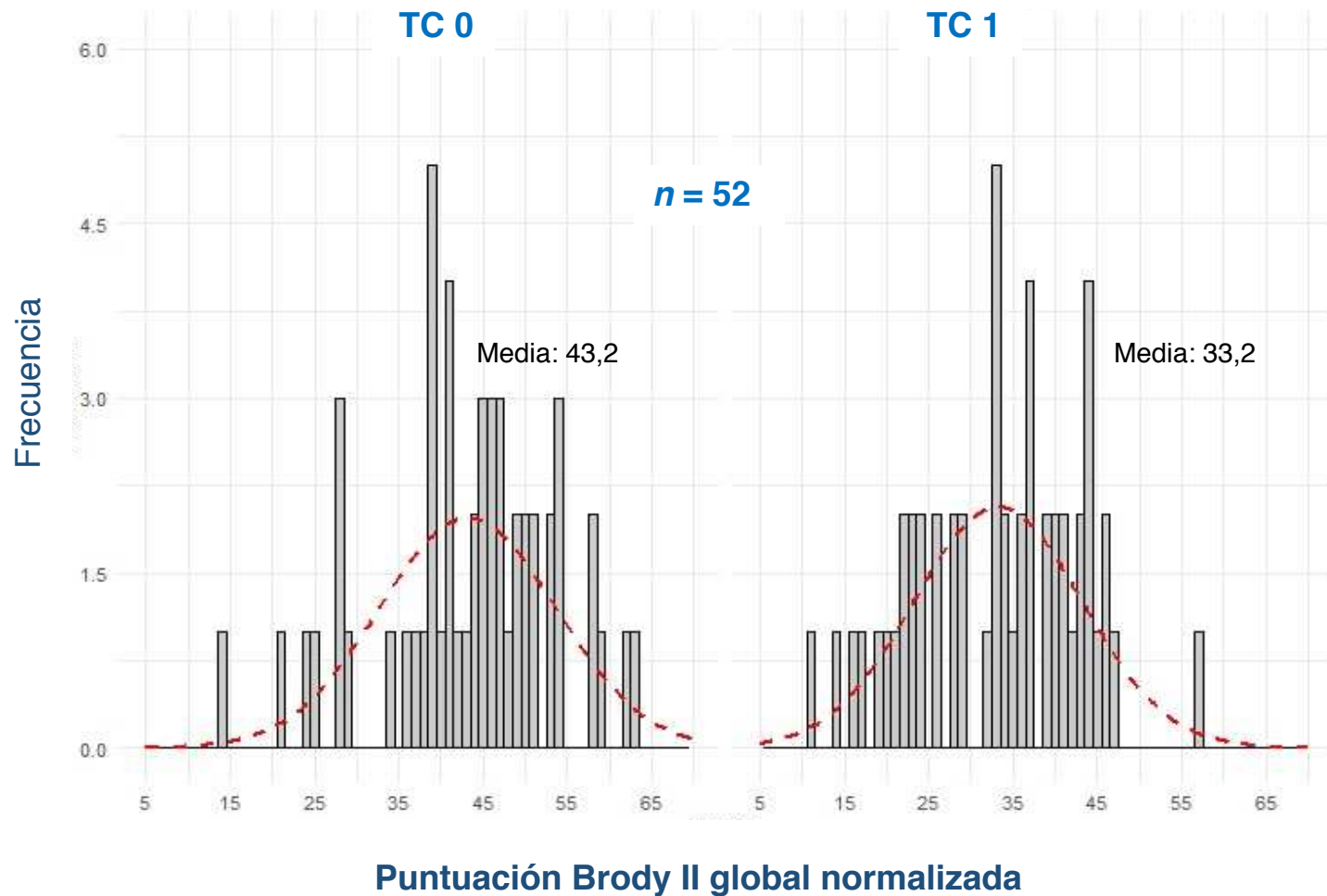


La puntuación Bhalla global tras al menos un año de ETI mejoró en 53 participantes, algo más del 85%. La mejoría fue de 1 punto en 16 casos, de 2 puntos en 20, de 3 puntos en 14 y superior a 3 puntos en 3 pacientes. La puntuación Bhalla global se mantuvo sin cambios en 8 participantes y empeoró en uno.

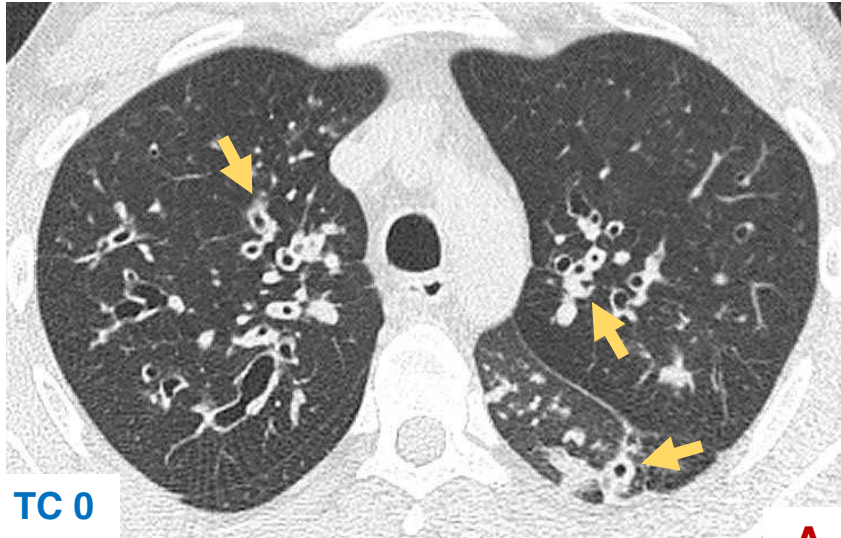
Evolución de la escala de Brody II en el grupo de casos

Escala Brody II	Antes de ETI (TC 0)	Después de ETI TC 1	p-valor
Brody II global normalizado	43,2 ± 10,5	33,2 ± 10,0	<0,001
Bronquiectasias	31,2 ± 8,6	27,8 ± 9,6	0,140
Tapones mucosos	12,0 [8,0 – 14,0]	4,0 [2,0 – 6,0]	<0,001
Engrosamiento peribronquial	26,7 ± 6,5	17,5 ± 6,9	<0,001
Alteraciones del parénquima	2,0 [1,0 – 4,0]	1,5 [0,8 – 3,0]	0,130
Atrapamiento aéreo	19,0 [14,0 – 21,6]	18,5 [13,9 – 21,0]	0,790

En cuanto a la escala Brody II, al comparar el estudio previo a ETI o **TC 0** con el realizado tras un año de tratamiento o **TC 1**, los resultados fueron muy similares a los obtenidos con la escala de Bhalla modificada. Es decir, se detectó una mejoría significativa de la puntuación Brody II global normalizada; igualmente, se redujeron los tapones mucosos y el engrosamiento peribronquial. Los restantes parámetros de la escala presentaron una ligera mejoría, sin alcanzar la significación estadística.



La gráfica muestra la distribución de las puntuaciones globales de la escala Brody II antes (**TC 0**) y después de un año continuado con ETI (**TC 1**). Los valores se desplazan hacia puntuaciones más bajas tras un año de tratamiento. La media pasó de 43,2 puntos a 33,2 (sobre un máximo de 100). Datos que traducen una evolución favorable del daño estructural del pulmón.

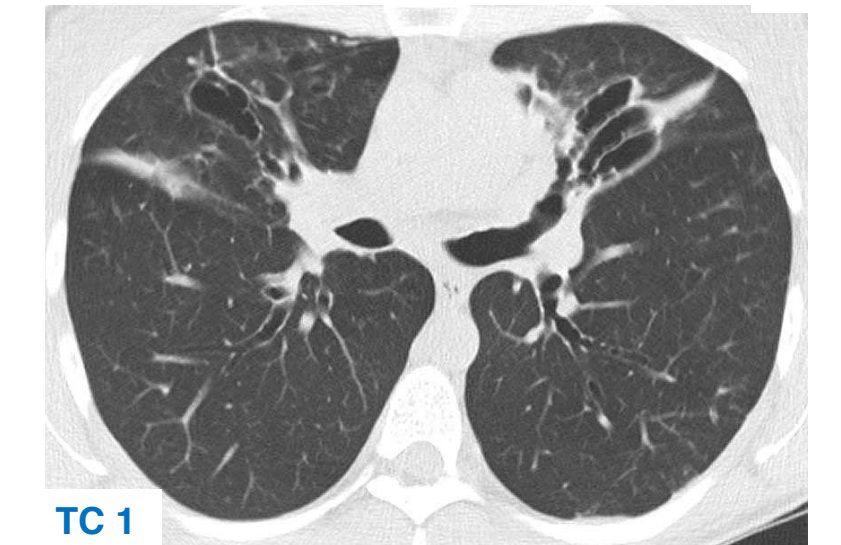
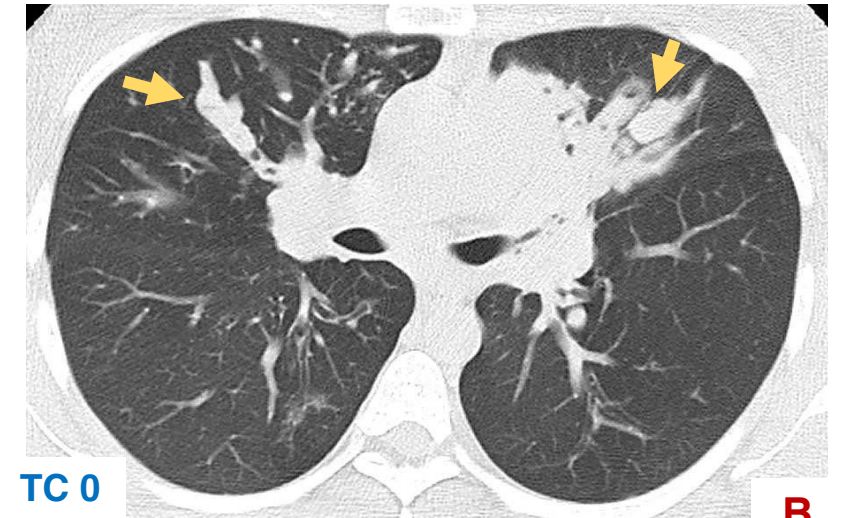


Evolución del engrosamiento peribronquial (A) y de los tapones mucosos (B) en dos de los participantes en el estudio.

A. Se observó una notable mejoría del engrosamiento parietal del árbol bronquial tras un año de tratamiento (TC 1).

B. Los tapones mucosos en los lóbulos superiores (TC 0) se resolvieron después de un año de ETI (TC 1).

En ambos casos persisten las bronquiectasias.



Evolución de las pruebas funcionales respiratorias en el grupo de casos

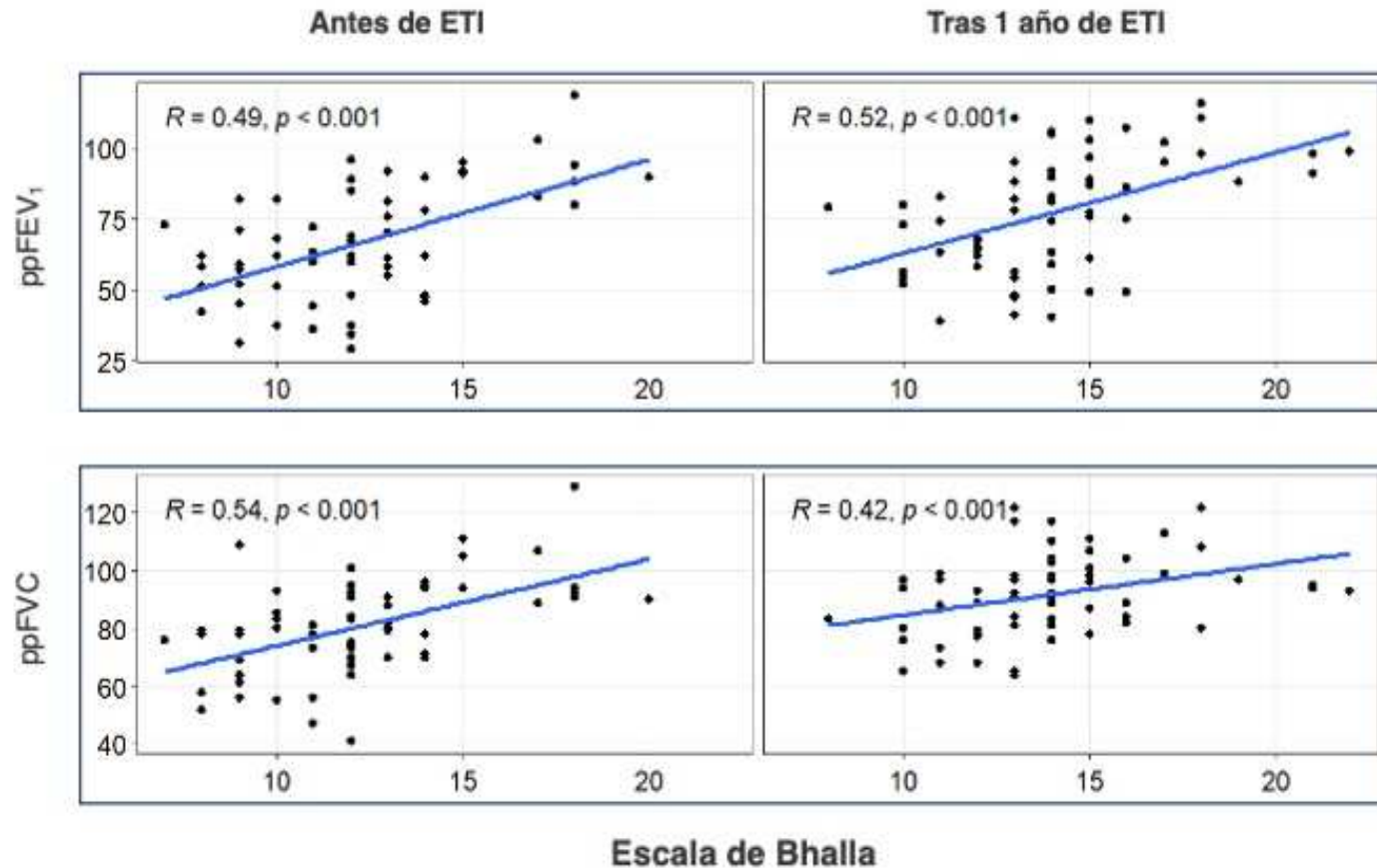
Espirometría	Antes de ETI (TC 0)	Después de ETI (TC 1)	p-valor
ppFEV ₁	66,5 (± 19,8)	77,0 (± 20,4)	0,005
ppFVC	80,6 (± 16,4)	91,6 (± 14,1)	<0,001
FEV ₁ /FVC	67,0 (± 11,5)	69,3 (± 12,3)	0,304
FEV ₁ (ml)	2.270 [1.718 – 2.898]	2.660 [1.932 – 3.632]	0,044
FVC (ml)	3.571 (± 1.055)	4.001 (± 1.077)	0,027

Respecto a la evolución funcional, al comparar los parámetros espirométricos previos al inicio de ETI (coincidentes con la TC 0) con los posteriores al tratamiento (coincidentes con la TC 1), se observó una mejoría significativa de los valores del FEV₁ y de la FVC, tanto expresados en valores absolutos como en porcentajes.

ppFEV₁: porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en el primer segundo

ppFVC: porcentaje predicho de la capacidad vital forzada

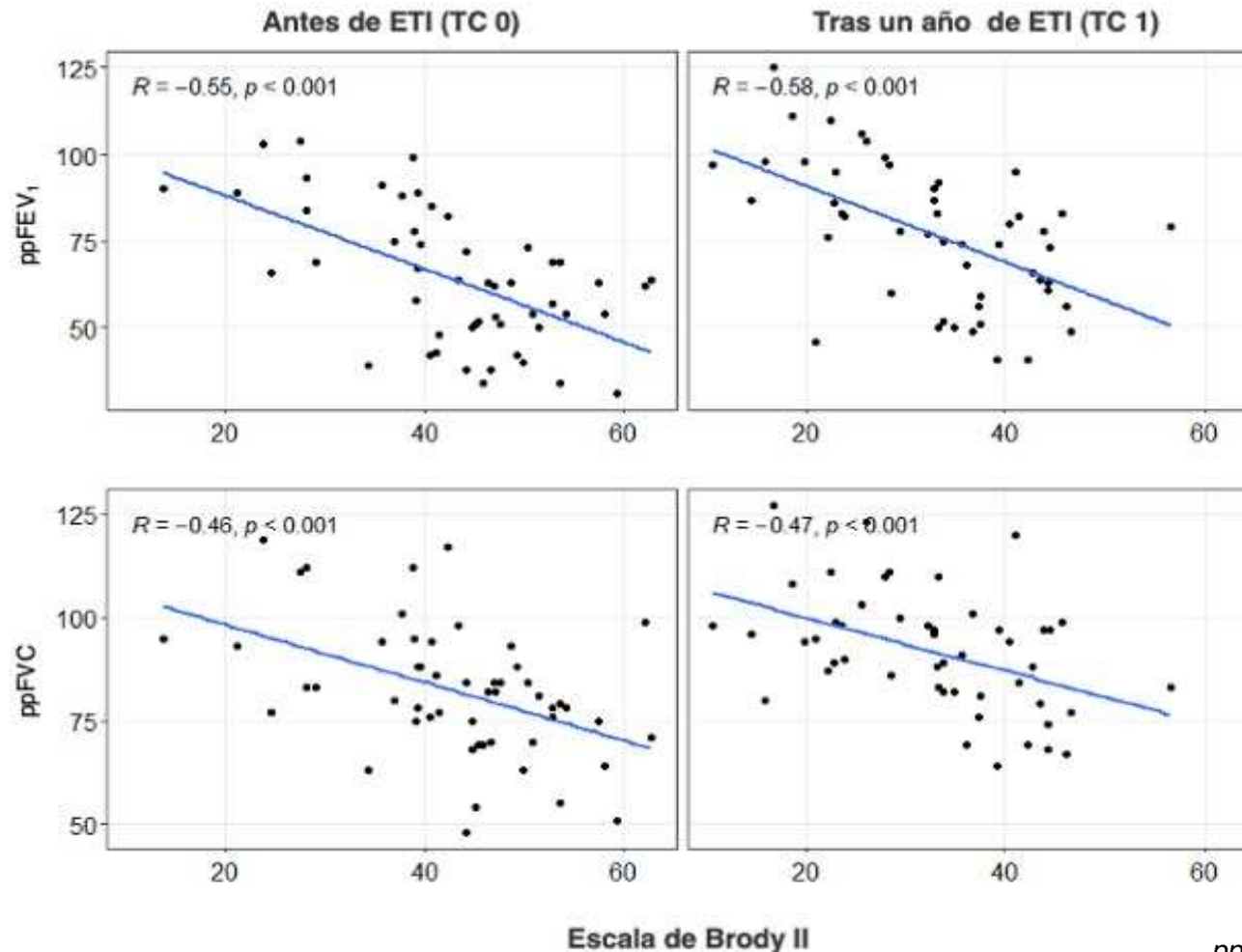
Correlación de la puntuación Bhalla global y la espirometría en el grupo de casos



El análisis de correlación entre la puntuación global de la escala de Bhalla modificada y los valores espirométricos (ppFEV₁ y ppFVC) antes y después del tratamiento con ETI demostró una correlación significativa moderada.

ppFEV₁: porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en el primer segundo
ppFVC: porcentaje predicho de la capacidad vital forzada

Correlación de la puntuación Brody II global y la espirometría en el grupo de casos



El análisis de correlación entre la puntuación Brody II global y los valores espirométricos (ppFEV₁ y ppFVC) antes y después del tratamiento con ETI demostró una correlación negativa significativa.

ppFEV₁: porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en el primer segundo
ppFVC: porcentaje predicho de la capacidad vital forzada

Evolución de la escala de Bhalla modificada en el grupo control

Escala de Bhalla	TC-C1	TC-C2	p-valor
Bhalla global	16,8 ± 4,2	16,1 ± 4,2	0,571
Gravedad de las bronquiectasias	1,0 [1,0 – 2,0]	1,0 [1,0 – 2,0]	1,000
Engrosamiento peribronquial	1,0 [1,0 – 1,0]	1,0 [1,0 – 1,0]	0,466
Extensión de las bronquiectasias	2,0 [1,0 – 3,0]	2,5 [2,0 – 3,0]	0,657
Extensión de los tapones mucosos	1,0 [0,0 – 1,2]	1,0 [0,0 – 2,0]	0,7551
Abscesos o saculaciones	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,489
Generaciones bronquiales implicadas	2,0 [1,0 – 2,0]	2,0 [1,0 – 2,0]	0,742
Número de bullas	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,317
Colapso/consolidación	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,449
Atrapamiento aéreo	1,0 [0,0 – 2,0]	1,0 [1,0 – 2,0]	0,109

En el grupo control, compuesto por 28 participantes que no recibieron la triple terapia moduladora de CFTR ETI, se analizaron dos estudios de TC sucesivos, TC-C1 y TC-C2.

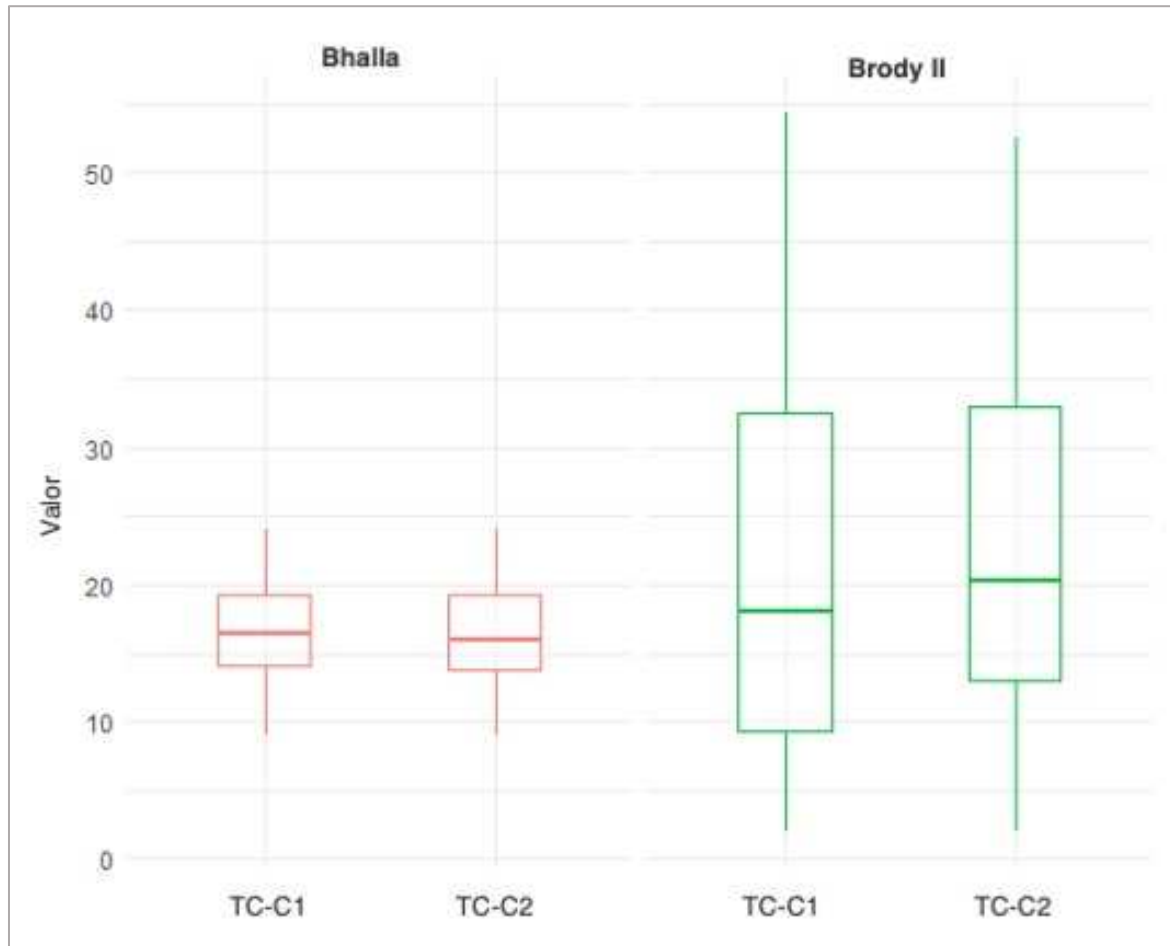
La comparación de ambas tomografías mediante el sistema de Bhalla modificado no reveló diferencias significativas en ninguna de las categorías de la escala.

Evolución de la escala de Brody II en el grupo control

Escala de Brody II	TC-C1	TC-C2	<i>p</i> -valor
Brody II global normalizado	18,1 [9,4 – 32,5]	20,2 [13,0– 32,9]	0,512
Bronquiectasias	12,0 [8,7 – 24,2]	13,6 [9,7 – 24,8]	0,670
Tapones mucosos	4,0 [0,8 – 11,0]	5,5 [0,0 – 10,0]	0,836
Engrosamiento peribronquial	10,0 [6,0 – 20,0]	10,8 [7,8 – 20,0]	0,761
Alteraciones del parénquima	1,0 [0,0 – 1,0]	1,0 [0,0 – 1,0]	0,839
Atrapamiento aéreo	6,2 [2,0 – 13,6]	9,0 [6,4 – 14,6]	0,208

Algo similar ocurrió con la escala de Brody II, en la que no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los parámetros que componen esta escala entre los dos estudios de TC analizados. Se observó una tendencia al empeoramiento de varias categorías en la TC-C2, pero sin alcanzar significación estadística.

Evolución de las puntuaciones globales Bhalla y Brody II en el grupo control



La gráfica muestra la evolución longitudinal de los valores de la mediana y el rango intercuartílico de las puntuaciones globales de las escalas Bhalla modificada y Brody II al comparar los estudios tomográficos TC-C1 y TC-C2.

Se observó un ligero empeoramiento de la puntuación Brody II en la TC-C2, mientras que para la puntuación Bhalla global los cambios fueron mínimos.

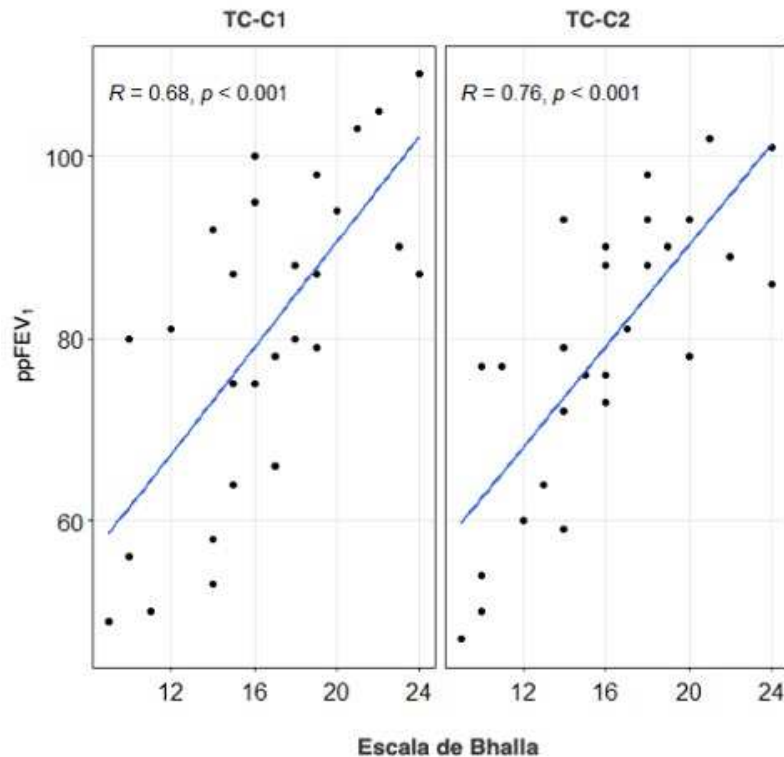
Evolución funcional respiratoria en el grupo control

Espirometría	TC-C1	TC-C2	p-valor
ppFEV ₁	81,0 [70,5 – 93,0]	79,0 [72,5 – 90,0]	0,646
ppFVC	95,0 [85,0 – 99,5]	93,0 [86,0 – 102,0]	0,959
FEV ₁ (ml)	2.550 [2.175 – 3.635]	2.650 [2.260 – 3.480]	1,000
FVC (ml)	3.660 [3.290 – 4.615]	3.600 [3.230 – 4.715]	0,876
FEV ₁ /FVC	72,0 [66,4 – 75,3]	70,6 [65,8 – 77,9]	0,938

De forma paralela a la evolución de los parámetros radiológicos, al evaluar la evolución funcional respiratoria en el grupo control (comparando las espirometrías coincidentes con la TC-C1 y la TC-C2) tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los valores espirométricos.

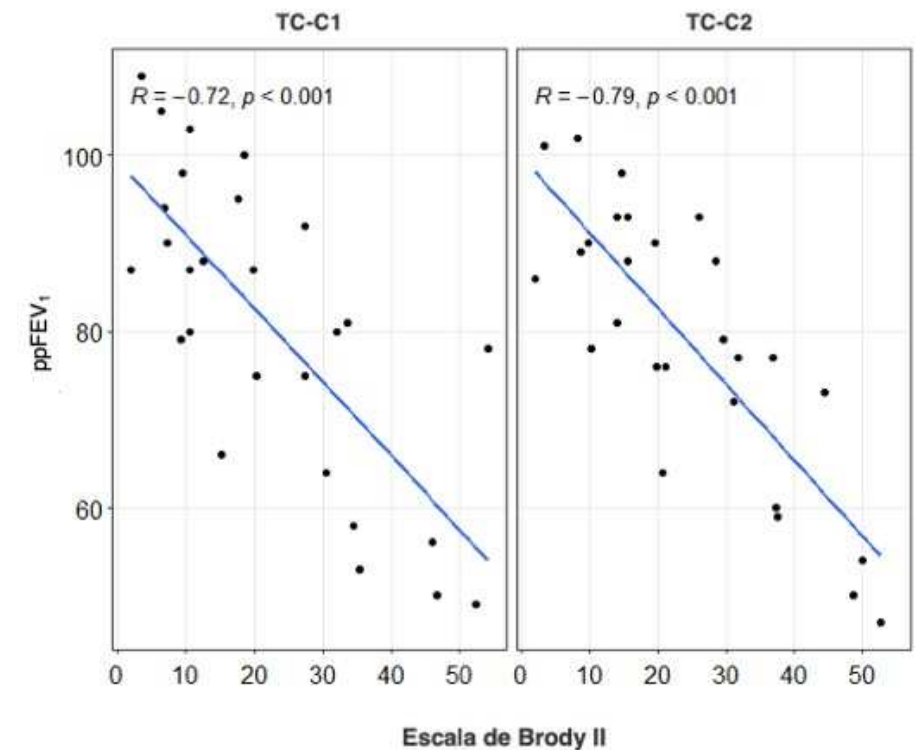
ppFEV₁: porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en el primer segundo
ppFVC: porcentaje predicho de la capacidad vital forzada

Correlación de las escalas radiológicas y el FEV₁ en el grupo control



Las correlaciones entre los valores del FEV₁ y las puntuaciones globales de las escalas Bhalla modificada y Brody II se calcularon mediante el coeficiente de Spearman.

Este análisis reveló una correlación positiva robusta entre el ppFEV₁ y la puntuación Bhalla global, así como una fuerte correlación negativa entre la puntuación Brody II global y el ppFEV₁.



ppFEV₁: porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en el primer segundo

DISCUSION

a) En el **grupo de casos**, nuestro trabajo ha demostrado mejoría significativa de las puntuaciones globales de las escalas Bhalla modificada y Brody II tras al menos un año de triple terapia ETI, así como de dos de sus categorías individuales: el engrosamiento peribronquial y los tapones mucosos.

- Estos resultados son coincidentes con las publicaciones de Bec, Ibrahim y Gushue.
- Otros autores (Aalbers, Tagliati, Dettmer) describieron, además, mejoría de las alteraciones del parénquima pulmonar analizadas con la escala Brody II.
- Cazier detectó, adicionalmente, mejoría de las bronquiectasias cilíndricas en un pequeño porcentaje de pacientes
- La serie de Sermet, que analizó 188 adolescentes con FQ mediante sistemas de cuantificación automática para TC, corroboró la mejoría de las bronquiectasias, poniendo en duda su irreversibilidad. Este hallazgo no se observó en nuestra cohorte, posiblemente por tratarse de adultos con daño pulmonar estructural establecido.

b) Respecto al **grupo control**, nuestra serie no mostró empeoramiento radiológico ni funcional a lo largo del tiempo.

- Otros estudios que analizan la evolución del daño estructural pulmonar mediante TC tras el inicio de la triple terapia ETI no disponen de grupo control.
-

CONCLUSIONES

- En adultos con FQ, tras al menos un año de tratamiento con la triple terapia moduladora de CFTR ETI, las puntuaciones globales de las escalas para la TC de tórax Bhalla modificada y Brody II mejoraron significativamente.
 - En ambas escalas radiológicas, el engrosamiento peribronquial y los tapones mucosos fueron las dos lesiones estructurales del pulmón que mostraron un restablecimiento más pronunciado.
 - En el grupo control, formado por personas con FQ que no recibieron ETI, no hubo cambios significativos en ninguna de las escalas para la TC a lo largo del tiempo.
 - La evolución favorable del daño estructural pulmonar en adultos con FQ tratados con ETI durante al menos un año y la ausencia de cambios relevantes en el grupo control respaldan la eficacia de esta terapia moduladora de CFTR.
 - Los cambios anatómicos del pulmón tras la triple terapia ETI, reflejados en las escalas para la TC, se correlacionaron con la mejoría experimentada por las pruebas de función respiratoria.
-

BIBLIOGRAFÍA

- Turcios NL. Cystic Fibrosis Lung Disease: An Overview. *Respir Care*. 2020; 65(2):233–251. doi: 10.4187/respcare.06697.
 - Bacalhau M, Camargo M, Magalhães-Ghiotto GAV, Drumond S, Castelletti CHM, Lopes-Pacheco M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: A Life-Changing Triple Combination of CFTR Modulator Drugs for Cystic Fibrosis. *Pharmaceuticals*. 2023;16(3):410. doi: 10.3390/ph16030410.
 - Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley I, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*. 1991;179(3):783-788. doi: 10.1148/radiology.179.3.2027992.
 - 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. *J Pediatr*. 2004;145(1):32–38. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.02.038.
 - 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;154:110421. doi: 10.1016/j.ejrad.2022.110421.
 - Ibrahim H, O'Mahony AT, Deasy KF, Waldron M, McCarthy M, Dorgan J, et al. Real-world improvement in ultra-low-dose thoracic computed tomography scores, systemic inflammatory markers and patient-reported outcome measures after elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment. *ERJ Open Res*. 2025;11(3):00897-2024. doi: 10.1183/23120541.00897-2024.
-

- Gushue C, Eisner M, Bai S, Johnson T, Holtzlander M, McCoy K, et al. Impact of Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor on lung disease in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2023;58(8):2308–2316. doi: 10.1002/ppul.26485.
- 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;1(3):100025. [doi:10.1016/j.metrad.2023.100025](https://doi.org/10.1016/j.metrad.2023.100025).
- Aalbers BL, Mohamed Hoessein FAA, Hofland RW, Bronsveld I, Kruijswijk MA, Schotman S, et al. Radiological and long-term clinical response to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2023;58(8):2317-2322. doi: 10.1002/ppul.26486.
- Dettmer S, Weinheimer O, Sauer-Heilborn A, Lammers O, Wielpütz MO, Fuge J, et al. Qualitative and quantitative evaluation of computed tomography changes in adults with cystic fibrosis treated with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: a retrospective observational Study. *Front Pharmacol*. 2023;14:1245885. doi: 10.3389/fphar.2023.1245885.
- Cazier P, Chassagnon G, Dhote T, Da Siva J, Kanaan R, Honoré I, et al. Reversal of cylindrical bronchial dilatations in a subset of adults with cystic fibrosis treated with elexacaftor-tezacaftor- ivacaftor. *Eur Respir J*. 2024;63(3):2301794. doi: 10.1183/13993003.01794-2023.
- Sermet-Gaudelus I, Letierce A, Berteloot L, Bonnel AS, Chen Y, Makani P et al. Effect of elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor on bronchial dilatations in adolescents with cystic fibrosis: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med* 2026; 14: 38–48. Published Online October 22, 2025. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(25\)00248-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(25)00248-6)