



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
Facultad de Ciencias de la Salud
Departamento de Ciencias Clínicas
Perspectivas actuales en la investigación pediátrica



TESIS DOCTORAL

Fibrosis Quística en la provincia de Las Palmas
Factores epidemiológicos, genéticos y clínicos

Director
Dr. Luis Peña Quintana

Noelia de Jesús Rivero Rivero
2015

**DR. JUAN FRANCISCO LORO FERRER DIRECTOR DEL
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLINICAS DE LA
UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA,**

CERTIFICA,

Que el Consejo de Doctores del Departamento en su sesión de fecha 6 de noviembre de 2015, tomó el acuerdo de dar el consentimiento para su tramitación, a la tesis doctoral titulada "FIBROSIS QUÍSTICA EN LA PROVINCIA DE LAS PALMAS: FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS, GENÉTICOS Y CLINICOS" presentada por la doctorando Dña. Noelia de Jesús Rivero Rivero y dirigida por el Dr. D. Luis Peña Quintana

Y para que así conste, y a efectos de lo previsto en el Artº 6 del Reglamento para la elaboración, defensa, tribunal y evaluación de tesis doctorales de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, firmo la presente en Las Palmas de Gran Canaria, a 6 de noviembre de dos mil quince.

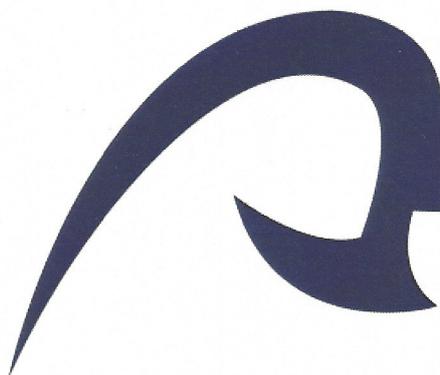


**UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN
CANARIA**

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS

**PROGRAMA DE DOCTORADO PERSPECTIVAS ACTUALES EN
INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA**



FIBROSIS QUÍSTICA EN LA PROVINCIA

DE

LAS PALMAS

FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS, GENÉTICOS Y CLÍNICOS

Tesis doctoral presentada por Dña. Noelia de Jesús Rivero Rivero dirigida por el doctor D. Luis Peña Quintana.

Fdo. El Director

Fdo. La Doctorando

Las Palmas de Gran Canaria, Octubre 2015

D. LUIS PEÑA QUINTANA, Profesor Titular de Pediatría de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria adscrito al Departamento de Ciencias Clínicas, Jefe de Sección de Pediatría y Jefe de la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Las Palmas,

CERTIFICA:

Que Dña. Noelia de Jesús Rivero Rivero, licenciada en Medicina y especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, ha realizado bajo mi dirección y supervisión el trabajo de Tesis Doctoral titulado: “Fibrosis Quística en la provincia de Las Palmas: Factores epidemiológicos, genéticos y clínicos”.

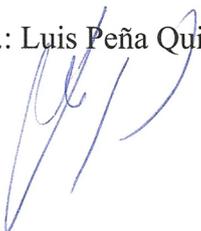
La aportación más relevante de dicho trabajo es su contribución al estudio de la población afecta de Fibrosis Quística de la provincia de Las Palmas, en los aspectos epidemiológicos, genéticos, clínicos, terapéuticos y evolutivos.

En la actualidad, las investigaciones producidas tanto en el conocimiento de la enfermedad como en el diagnóstico y en la terapéutica han generado la mejora en la calidad de vida de estos pacientes y como consecuencia, en su supervivencia, llegando a sobrepasar en la actualidad los 25 años de vida desde el seguimiento.

Los datos de los que se disponen a día de hoy en la provincia de Las Palmas no difieren mucho al realizar la confrontación con los expresados en el resto del estado español y en Europa, presentes en el ECFSPR 2010.

Dado que la presente memoria reúne las condiciones para ser defendida como Tesis Doctoral ante tribunal y, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, firmo el presente certificado en Las Palmas, Octubre de 2015.

Fdo.: Luis Peña Quintana



*“Sanar es una cuestión de tiempo, pero a veces también
es cuestión de oportunidad”*

Hipócrates

AGRADECIMIENTOS

Son tantos los sentimientos y las emociones involucradas en este trabajo, que son difíciles de reflejar en unas simples líneas. Este proyecto se ha configurado gracias a muchas personas, a las cuales agradezco inmensamente su ayuda:

Al Profesor Dr. Luis Peña Quintana, por haber aceptado la dirección de este trabajo, por compartir conmigo toda su experiencia y sabiduría y haber despertado en mí la inquietud científica, por su paciencia y ánimos, por todo su tiempo dedicado para que este estudio llegase a buen puerto.

Al Dr. Jose María Limiñana Cañal, por haberme ayudado en la tediosa tarea de comprender la estadística y hacer de ello algo ameno. Por toda la paciencia y entusiasmo que ha tenido conmigo, por sus buenos consejos que me han hecho progresar en este proyecto.

Al Dr. Jose María Cuyás, Jefe de la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Dr. Negrín de Gran Canaria, por estar siempre ahí cuando le necesitaba haciéndome más fácil la búsqueda de datos y a la vez proporcionándome toda su sabiduría y su tiempo.

Al Dr. Juan Carlos Rodríguez Bermejo, Jefe del Servicio de Neumología del Hospital Insular de Gran Canaria, por apoyarme en esta iniciativa y ofrecerme su autorización para poder realizar este trabajo.

Al Dr. Carlos Vázquez del Servicio de Genética del Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Gran Canaria, por haberme concedido su tiempo y experiencia, por sus consejos y hacer del arduo mundo de la genética algo interesante y agradable.

Al Dr. Alfredo Santana del Servicio de Genética del Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Gran Canaria. Siempre con su buena predisposición a ayudar y aportar su gran experiencia científica. Ha sido todo un placer recibir sus consejos.

A los doctores del equipo de Digestivo del Hospital Materno Infantil de Gran Canaria, Dr. Daniel González y Dr. Juan Carlos Ramos, por facilitarme la recogida de datos y el contacto con los pacientes.

A los doctores del equipo de Neumología del Hospital Materno Infantil de Gran Canaria, Dr. Francisco Machado, Dr. Antonio Aguilar y Dr. Gonzalo Cabrera, que siempre han estado predispuestos a ayudar facilitándome la relación con los pacientes de sus consultas.

A la Dra. Almudena Sánchez, que me ha echado una mano y me ha hecho ver la estadística más fácil con su incondicional apoyo.

A las enfermeras del Servicio de Digestivo del Hospital Materno – Infantil de Gran Canaria, por toda la ayuda, por sus ánimos y por dedicarme cada día una sonrisa con la que afrontar esta difícil tarea.

A Bartolomé y los compañeros del Servicio Archivo y Documentación del Complejo Hospitalario Universitario Hospital Insular Materno-Infantil de Gran Canaria, gracias a ellos la recogida de datos ha podido realizarse de manera más fácil.

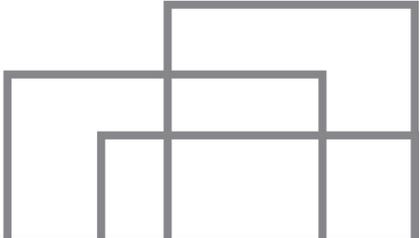
A la Fundación Canaria Oliver Mayor contra la Fibrosis Quística, especialmente a Elsa. En todo momento he tenido su apoyo en esta iniciativa, dedicándome su tiempo y experiencia.

A mi marido, compañero de vida, de tristezas y de alegrías, que ha soportado mis malos ratos y me ha apoyado en todo momento, dándome todo su amor. A mis padres y hermanos, mi gran familia, por todo su cariño, buenos consejos, ayuda y paciencia. A mi familia política, sin su ayuda y amor no hubiese podido emprender esta ardua tarea. A mis abuelos, que desde dónde quiera que estén, han generado en mí la fuerza necesaria para seguir adelante. A mi querida hija, que siempre me ha dado las energías que necesitaba con su sonrisa. Gracias a todos ellos, soy quien soy hoy en día. Hay cosas que no se pueden expresar con palabras.

A Héctor, gran amigo, da gusto tener a tu lado gente tan amable, humilde, generosa y muy profesional. Muchísimas gracias por toda tu ayuda.

A todas aquellas personas que han contribuido a que este estudio se realizase, aunque explícitamente no figure su nombre en estas líneas.

Y por supuesto, a los pacientes, sin los cuales este proyecto no hubiese tenido sentido. Por su amabilidad, cariño, paciencia, por sus sabios consejos y por transmitirme que en esta vida todo es cuestión de lucha por muy mal que se vislumbre el horizonte.



ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL	XVII
ÍNDICE DE TABLAS	XX
ÍNDICE DE FIGURAS	XXV
ABREVIATURAS	XXIX

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. Concepto y epidemiología	3
1.2. Identificación y estructura del gen CFTR	3
1.3. Mutaciones en la FQ. Relación genotipo-fenotipo	6
1.4. Manifestaciones clínicas	8
1.4.1. Patología respiratoria	8
1.4.2. Patología pancreática y otras manifestaciones digestivas	13
1.4.3. Otras manifestaciones	16
1.5. Diagnóstico	18
1.5.1. Historia clínica y exploración física	18
1.5.2. Pruebas complementarias	19
1.5.3. Diagnóstico específico	23
1.6. Seguimiento del paciente	31
1.6.1. Controles evolutivos	32
1.7. Tratamiento	38
1.7.1. Tratamiento respiratorio	39
1.7.2. Tratamiento nutricional y pancreático	51
1.7.3. Tratamiento de la enfermedad hepática	54
1.7.4. Tratamiento de fertilidad	54
1.7.5. Terapia génica	55
1.8. La calidad de vida del paciente y el apoyo psicosocial	56
1.9. Unidades de Fibrosis Quística. Un enfoque global de la enfermedad	57

2. JUSTIFICACIÓN	61
3. OBJETIVOS.....	65
4. PACIENTES Y MÉTODOS	69
4.1. Pacientes y diseño del estudio	69
4.1.1. Población a estudio.....	69
4.1.2. Diseño y desarrollo del estudio.....	69
4.1.3. Consideraciones legales. Consentimiento informado	74
4.2. Métodos	74
4.2.1. Variables analizadas	74
4.2.2. Análisis del estudio	88
5. RESULTADOS	91
5.1. Estudio descriptivo de la población.....	91
5.1.1. Características epidemiológicas, genéticas, clínicas, diagnósticas y de tratamiento de toda la población con FQ estudiada	91
5.1.2. Características antropométricas, clínicas, diagnósticas y de tratamiento de la población con FQ en la actualidad	112
5.2. Estudio comparativo	
5.2.1. Estudio comparativo entre la población total de FQ y los pacientes en la actualidad. Un “antes y un después” en el enfoque de la enfermedad	122
5.3. Supervivencia global.....	134
5.4. Factores o condiciones y riesgo de mortalidad	151
6. REGISTRO EUROPEO DE PACIENTES CON FQ. COMPARATIVA.....	159
6.1. Reseña Histórica	159
6.2. Registro Europeo de pacientes con FQ.....	159
6.3. Comparativa.....	163
6.3.1. Datos demográficos y epidemiológicos	163
6.3.2. Genotipo.....	163
6.3.3. Diagnóstico	164

6.3.4. Función pulmonar.....	165
6.3.5. Microbiología.....	166
6.3.6. Clínica y complicaciones.....	166
6.3.7. Estado nutricional.....	167
6.3.8. Tratamiento	167
6.3.9. Trasplante.....	168
6.3.10. Exitus	169
7. DISCUSIÓN	173
8. CONCLUSIONES	217
9. BIBLIOGRAFÍA.....	221
10. ANEXOS	241
Anexo I. Clínica sugestiva o compatible con la Fibrosis Quística	241
Anexo II. Sistema de puntuación de Shwachman-Kulczycki	242
Anexo III. Sistema de puntuación de Brasfield	243
Anexo IV. Hoja de recogida de datos en el período de seguimiento.....	244
Anexo V. Hoja informativa para el paciente y consentimiento informado	245
Anexo VI. Cuestionario CFQ-R para niños de 6-11 años	250
Anexo VII. Cuestionario CFQ-R para niños de 12-13 años	254
Anexo VIII. Cuestionario CFQ-R para adolescentes mayores de 14 años y adultos ...	258

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Frecuencia de las principales mutaciones identificadas en diferentes regiones de España.....	6
Tabla 2. Mutaciones existentes de Fibrosis Quística según la disfunción de la proteína CFTR	7
Tabla 3. Criterios de exacerbación respiratoria.....	12
Tabla 4. Actitud a seguir según resultados del test del sudor en niños menores de 6 meses	27
Tabla 5. Actitud a seguir según resultados del test del sudor en mayores de 6 meses	27
Tabla 6. Criterios diagnósticos de la FQ clásica y no clásica.....	31
Tabla 7. Periodicidad de realización de pruebas en pacientes estables.....	38
Tabla 8. Tratamiento antibiótico en los patógenos más comunes en la FQ.....	44
Tabla 9. Principales opciones terapéuticas para organismos multirresistentes en las exacerbaciones.....	45
Tabla 10. Constantes C y M para el cálculo de la DC a través de la fórmula de Durnin/Womersley	79
Tabla 11. Edad y distribución de las medidas antropométricas de la población estudiada.....	92
Tabla 12. Antecedentes familiares	93
Tabla 13. Mutaciones más frecuentes en la provincia de Las Palmas.....	94
Tabla 14. Realización y positividad del screening neonatal en la provincia de Las Palmas	95
Tabla 15. Edad del diagnóstico confirmatorio y de la primera clínica (en años).....	95
Tabla 16. Clínica de presentación.....	96
Tabla 17.1. Patología respiratoria desarrollada	97
Tabla 17.2. Patología digestiva y endocrinológica desarrollada.....	98
Tabla 17.3. Patología del estado electrolítico desarrollada.....	98

Tabla 18. Estado nutricional	99
Tabla 19. Hallazgos analíticos	99
Tabla 20.1. Test del sudor. Niveles alcanzados	100
Tabla 20.2. Test del sudor. Características del sudor.....	100
Tabla 21. Parámetros estudiados en las heces	101
Tabla 22. Estado de la función pancreática	101
Tabla 23. Otros parámetros estudiados	101
Tabla 24.1. Microbiología. Patógenos más frecuentes	103
Tabla 24.2. Microbiología. Relación entre patología pulmonar y <i>Staphylococcus aureus</i>	103
Tabla 24.3. Microbiología. Relación entre patología pulmonar y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	103
Tabla 25.1. Radiología. Hallazgos radiológicos en la Rx de tórax	104
Tabla 25.2. Radiología. Presencia de otras pruebas radiológicas	104
Tabla 26.1. Scores de enfermedad y radiológico.....	105
Tabla 26.2. Scores de enfermedad. Severidad de la enfermedad.....	105
Tabla 26.3. Scores de enfermedad. Severidad radiológica	106
Tabla 27. Patrón de función pulmonar	107
Tabla 28. Tratamiento administrado específico.....	109
Tabla 29.1. Características del trasplante. Órgano trasplantado	110
Tabla 29.2. Características del trasplante. Severidad pulmonar	110
Tabla 29.3. Características del trasplante. Relación con la genética.....	110
Tabla 29.4. Características del trasplante. Patógeno colonizante en pacientes vivos trasplantados	111
Tabla 30. Número de ingresos totales	111
Tabla 31.1. Exitus. Causa del exitus	112
Tabla 31.2. Exitus. Correlación con el número de exacerbaciones (ingresos)	112
Tabla 32.1. Estado actual. Estado nutricional	113
Tabla 32.2. Estado actual. Situación nutricional por grupos de edad.....	113

Tabla 33. Estado actual. Clínica actual	114
Tabla 34. Estado actual. Complicación existente	114
Tabla 35.1. Estado actual. Analítica.....	115
Tabla 35.2. Estado actual. Alteraciones analíticas encontradas	115
Tabla 36.1. Estado actual. Función pulmonar. Grado de obstrucción	116
Tabla 36.2. Estado actual. Función pulmonar. Valores espirométricos	116
Tabla 37.1. Estado actual. Hallazgos radiológicos en la Rx de tórax	118
Tabla 37.2. Estado actual. Hallazgos en la ecografía abdominal.....	118
Tabla 37.3. Estado actual. Hallazgos en la TAC de tórax.....	119
Tabla 38. Estado actual. Patógenos presentes en la microbiología actual.....	119
Tabla 39. Estado actual. Tratamiento actual.....	121
Tabla 40. Estado actual. Estado de bienestar	122
Tabla 41.1. Clínica y hallazgos de patología pulmonar presentados entre los pacientes que portan la mutación $\Delta F508$ con otras alteraciones genéticas	123
Tabla 41.2. Clínica y hallazgos de patología digestiva, del estado hidroelectrolítico y nutricional presentados entre los pacientes que portan la mutación $\Delta F508$ con otras alteraciones genéticas.....	124
Tabla 41.3. Hallazgos analíticos en los pacientes que portan la mutación $\Delta F508$	124
Tabla 42.1. Cribado neonatal. Edad diagnóstica y de la primera clínica	125
Tabla 42.2. Cribado neonatal. Mutaciones encontradas en los pacientes con screening neonatal.....	125
Tabla 42.3. Cribado neonatal. Clínica evolutiva encontrada en los pacientes positivos al screening.....	126
Tabla 42.4. Cribado neonatal. Resultados microbiológicos y analíticos.....	127
Tabla 42.5. Cribado neonatal. Resultados espirométricos	127
Tabla 43.1. Estado nutricional entre pacientes fallecidos y pacientes vivos	127
Tabla 43.2. Estado nutricional. Influencia en la función pulmonar. Valoración del total muestral.....	128

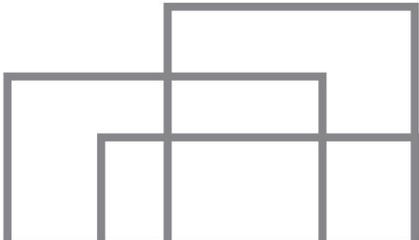
Tabla 43.3. Estado nutricional. Influencia en la función pulmonar.	
Valoración de los pacientes en la actualidad.....	128
Tabla 44. Función pulmonar y radiología	129
Tabla 45.1. Exitus. Edad al diagnóstico y de la primera clínica entre la población fallecida y los pacientes vivos.....	130
Tabla 45.2. Exitus. Nivel de función pulmonar entre la población fallecida y los pacientes vivos	130
Tabla 45.3. Exitus. Relación con el nivel de score de severidad de enfermedad y radiológica.....	131
Tabla 46.1. Calidad de vida. Clínica manifestada	132
Tabla 46.2. Calidad de vida. Analítica presente	132
Tabla 46.3. Calidad de vida . Estado nutricional.....	133
Tabla 46.4. Calidad de vida. Cómo influye el estado de bienestar en la función pulmonar	133
Tabla 46.5. Calidad de vida. Cómo influye la función pulmonar en el estado de bienestar	134
Tabla 46.6. Calidad de vida. Scores de enfermedad	134
Tabla 47. Patrón general de supervivencia.....	135
Tabla 48. Asociación de clínica respiratoria con riesgo de fallecimiento	151
Tabla 49. Asociación de clínica digestiva, endocrinológica, alteración hidroelectrolítica y estado nutricional con riesgo de fallecimiento	153
Tabla 50. Colonización por <i>Staphylococcus aureus</i> vs <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y riesgo de fallecimiento	153
Tabla 51. Asociación de los hallazgos radiológicos y riesgo de fallecimiento.....	154
Tabla 52. Asociación entre los scores presentados y riesgo de fallecimiento	154
Tabla 53. Asociación entre realización de trasplante y oxigenoterapia con riesgo de fallecimiento	155
Tabla 54. Grado de función pulmonar y riesgo de fallecimiento	155

Tabla 55. Asociación entre número de ingresos y edad al ingreso con riesgo de fallecimiento	156
Tabla 56. Comparativa europea con la mutación $\Delta F508$	164
Tabla 57. Comparativa europea con otras mutaciones	164
Tabla 58. Comparativa europea. Realización de screening y presencia de íleo meconial.....	164
Tabla 59. Comparativa europea. Valores espirométricos en pacientes de 6-17 años	165
Tabla 60. Comparativa europea. Valores espirométricos en pacientes de 18-29 años	165
Tabla 61. Comparativa europea. Valores espirométricos en pacientes de 30 años o más.....	165
Tabla 62. Comparativa europea. Patógenos colonizadores más frecuentes en la población con FQ	166
Tabla 63. Comparativa europea de las enfermedades asociadas.....	166
Tabla 64. Comparativa europea del IMC en los pacientes con FQ	167
Tabla 65. Comparativa europea. Tratamientos administrados	168
Tabla 66. Comparativa europea. Prevalencia del trasplante y órgano trasplantado.....	169

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Proteína CFTR.....	4
Figura 2. Estructura propuesta para la proteína CFTR.....	5
Figura 3. Algoritmo diagnóstico partiendo del test del sudor en pacientes con sospecha de FQ	30
Figura 4. Forma de realización de medición del pliegue tricipital	78
Figura 5. Forma de realización de medición del pliegue bicipital.....	78
Figura 6. Forma de realización de medición del pliegue subescapular.....	78
Figura 7. Forma de realización de medición del pliegue suprailiaco	79
Figura 8. Pacientes de la provincia de Las Palmas. Distribución por sexo.....	91
Figura 9. Niveles de Score de Shwachman-Kulczycki en la población estudiada.....	106
Figura 10. Niveles de Score de Brasfield en la población estudiada	107
Figura 11. Nivel de FEV ₁ actual alcanzado por la población estudiada	117
Figura 12. Nivel de FVC actual alcanzado por la población estudiada	117
Figura 13. Curva de supervivencia global de pacientes con FQ.....	135
Figura 14. Comparativa entre sexo y supervivencia global.....	136
Figura 15. Bronquiectasia y supervivencia.....	137
Figura 16. Presencia de neumonía y supervivencia	138
Figura 17. Existencia de atelectasia en Rx de tórax y supervivencia	139
Figura 18. Presencia de cor pulmonale y supervivencia	140
Figura 19. Presencia de pancreatitis y supervivencia.....	141
Figura 20. Presencia de insuficiencia pancreática y supervivencia.....	142
Figura 21. Presencia de enfermedad hepática y supervivencia	143
Figura 22. Presencia de malnutrición y supervivencia.....	144
Figura 23. Función pulmonar FEV ₁ y supervivencia	145
Figura 24. Función pulmonar FVC y supervivencia	146
Figura 25. Score de Shwachman y supervivencia.....	147

Figura 26. Score de Brasfield y supervivencia	148
Figura 27. Tratamiento con oxigenoterapia y supervivencia.....	149
Figura 28. Número de ingresos (exacerbaciones) y supervivencia.....	150



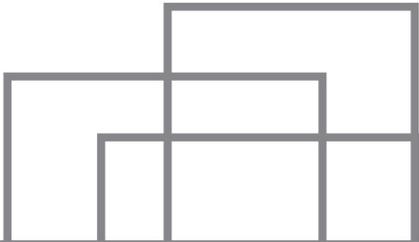
ABREVIATURAS

LISTADO DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
Ca	Calcio
CFTR	Regulador de la Conductancia Transmembrana de Fibrosis Quística (siglas en inglés)
CINa	Cloruro Sódico
CVRS	Calidad de Vida Relacionada con la Salud
DC	Densidad Corporal
DHA	Ácido docosahexaenoico
DRFQ	Diabetes Relacionada con la Fibrosis Quística
E-1	Elastasa fecal
ECFS	Sociedad Europea de Fibrosis Quística (siglas en inglés)
ECFSPR	Registro de Pacientes de la Sociedad Europea de Fibrosis Quística (siglas en inglés)
FDA	Food and Drug Administration
Fe	Hierro
FEV₁	Flujo espiratorio máximo en el primer segundo de la espiración forzada
FQ	Fibrosis Quística
FVC	Capacidad Vital Forzada (siglas en inglés)
HBA1_c	Hemoglobina Glicosilada
IMC	Índice de Masa Corporal
IP	Insuficiencia Pancreática
IR	Insuficiencia Respiratoria
Mg	Magnesio
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Proteína C Reactiva
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
Rx	Radiografía

Abreviaturas

SOI	Síndrome de Obstrucción Intestinal
SOID	Síndrome de Obstrucción de Intestino Distal
SP	Suficiencia Pancreática
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TACR	Tomografía Axial Computarizada de Alta Resolución
TIR	Tripsina Inmunorreactiva
UE	Unión Europea
Zn	Zinc



INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

La Fibrosis Quística (FQ) es una patología hereditaria autosómica recesiva, crónica y potencialmente letal, que afecta aproximadamente a 1 de cada 4.500 recién nacidos vivos entre los caucásicos¹, mientras que a las restantes razas atañe con una incidencia menor y variable.

La variabilidad en la aparición de la FQ en los diferentes países del mundo es muy diferente, al igual que en las diferentes etnias. En Rusia la incidencia es de 1/10.080, en Wisconsin es 1/4.189 y en Finlandia se sitúa en 1/25.000. En los continentes de Asia y África la proporción de la enfermedad parece ser mucho menor².

Se calcula que en España hay aproximadamente 2.300 personas con FQ. La incidencia en las distintas Comunidades Autónomas se establece entre 1/3000 y 1/5000 nacimientos. La implantación de los programas de cribado neonatal de FQ en las distintas Comunidades Autónomas ha determinado que se esté observando un porcentaje menor al estimado previamente. En Cataluña se valora una incidencia de 1/6.496, en Castilla y León de 1/4.500, Aragón 1/4.800, País Vasco 1/6.000, Galicia 1/4.430, Baleares 1/6.189 y Murcia 1/5.376. La incidencia en **Canarias** es de **1/4.880** recién nacidos vivos por año (según datos del año 2012), similar a lo descrito en otras comunidades del territorio español².

La transmisión es de forma autosómica recesiva y esto indica que los padres de un niño afectado son ambos portadores sanos de la enfermedad. La descendencia en una pareja de portadores por lo tanto presenta un riesgo de presentar una proporción de hijos afectados del 25%, mientras que un 50% serán portadores sanos y el otro 25% de los hijos estarán sin enfermedad³.

1.2. IDENTIFICACIÓN Y ESTRUCTURA DEL GEN CFTR

En 1989 se llevó a cabo el clonaje del gen responsable de la FQ, localizado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31). Consta de 250 kb, distribuidos en 27 exones, y codifica una glicoproteína que atraviesa la membrana celular de 1480 aminoácidos,

que funciona como un canal de cloro regulado por el cAMP, y fue denominada “regulador de la conductancia transmembrana FQ” o CFTR. La clonación del gen FQ, marcó una nueva era, en la que la confirmación del diagnóstico en gran parte de los pacientes es posible mediante el descubrimiento de mutaciones en ambas copias de su gen FQ o gen CFTR⁴.

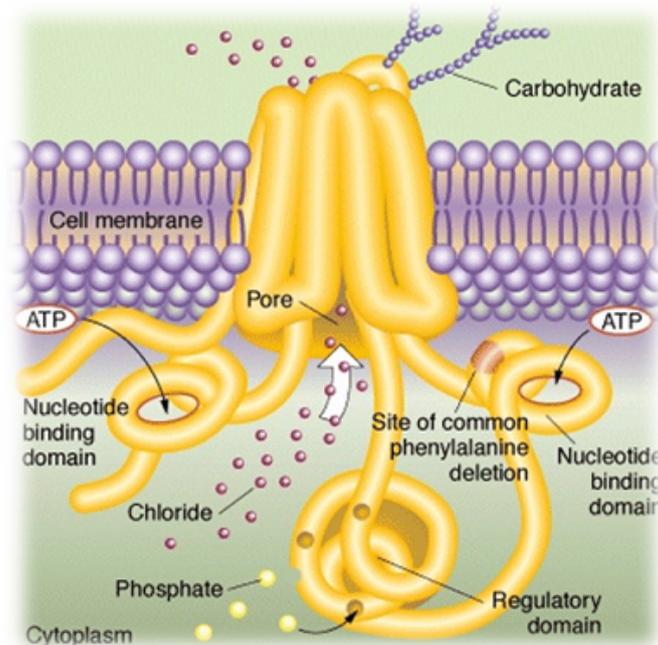


Figura 1. Proteína CFTR⁵

En la membrana plasmática, la doble capa lipídica establece una separación entre el interior celular y el medio extracelular y es impermeable a numerosas sustancias, como por ejemplo, los iones. Además, la célula necesita interactuar con el medio para captar nutrientes, desechar catabolitos y obtener señales que la integren en el medio ambiente. Esto lo consigue gracias a la existencia de estructuras localizadas en la membrana, como son los transportadores, los receptores y los canales. Tanto los transportadores como los canales permiten el paso de elementos en ambas direcciones de la membrana plasmática⁶.

Por lo tanto, podemos definir que CFTR es una proteína inserta a la membrana y está formada por dos estructuras repetidas compuestas cada uno por un dominio hidrofílico que atraviesa el armazón celular (MSD, membrane-spanning domain) que contiene seis hélices y una porción hidrofílica importante de unión a ATP (NBF, nucleotide binding fold). Ambos motivos se encuentran unidos por un dominio citoplasmático (dominio R) codificado por el exón 13 que contiene la mayor parte de los lugares de fosforilación (probablemente sustratos de las proteínquinasas A y/o C)

y varios residuos cargados⁷. Los dominios transmembrana de CFTR son el soporte físico del poro del canal.

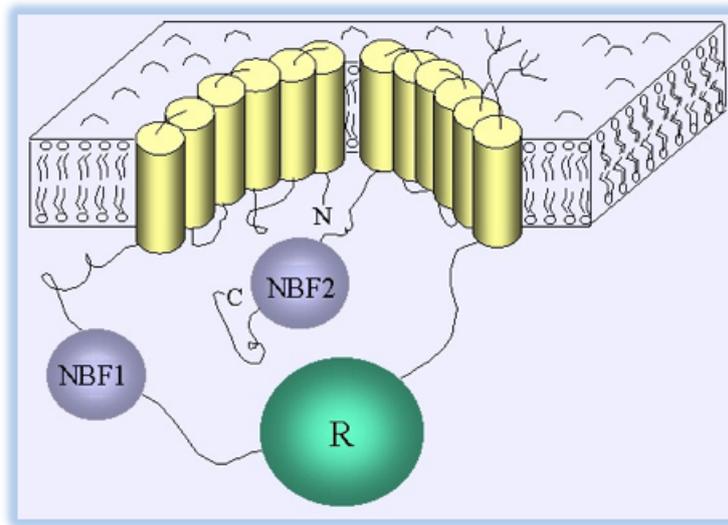


Figura 2: Estructura propuesta para la proteína CFTR, por *Riordan y cols.*, 1989 - *Pascale Fanen* ⁷

En definitiva, la FQ es una patología producida por una mutación en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (CFTR), localizada en la parte superior de las células epiteliales. Esta proteína interviene en el paso del ion cloro a través de las membranas celulares y su deficiencia altera la producción de sudor, jugos gástricos y moco. La enfermedad se desarrolla cuando los dos genes FQ del paciente presentan alteraciones genéticas que hacen que la proteína, bien no exista o tenga alterado su funcionamiento.

CFTR no es solo un canal. Como su nombre indica es un regulador de la conductancia transmembrana de otros canales o transportador de otras moléculas.

En los pacientes con FQ también se genera una disfuncionalidad de la actividad secretora del páncreas para el HCO_3^- , por lo tanto, la proteína CFTR juega también un importante papel en la secreción del mismo ⁶.

El canal de CFTR bajo ciertos factores fisiológicos puede proporcionar más permeabilidad para el HCO_3^- que para el Cl^- , como diversos estudios han soportado siendo uno de ellos el de *Park y cols.* Estos investigadores exponen un estudio que determina como varias quinasas sensibles a la concentración luminal de Cl^- juegan un papel crucial en la secreción pancreática de HCO_3^- incrementando la permeabilidad del canal CFTR al HCO_3^- y simultáneamente, inhibiendo la actividad intercambiadora de $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$ dependiente de CFTR. Tanto si CFTR conduce HCO_3^- directamente como si ayuda con un intercambiador de $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$, la insuficiencia pancreática en

pacientes con FQ con mutaciones graves demuestra que, disminuye el transporte de HCO_3^- generado por la pérdida de funcionalidad de la proteína CFTR ⁶.

1.3. MUTACIONES EN LA FQ. RELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

Según el Registro Europeo de Pacientes de FQ del 2010⁸, el porcentaje total de mutaciones identificadas en Europa es del 90%, siendo en España la identificación de un 88%.

La mutación ΔF508 es la más prevalente en todas las poblaciones a nivel mundial. En Europa del Norte alcanza frecuencias entre 70-75%, mientras que en zonas de Europa del Sur se observan frecuencias más bajas⁹.

La prevalencia de la mutación ΔF508 en España es de un 77%, siendo más alta en el Norte del país¹⁰ (Tabla 1).

Tabla 1. Frecuencias de las principales mutaciones identificadas en diferentes regiones de España¹⁰

MUTACIONES DE CFTR	Castilla y León	Cataluña	I.Baleares	Murcia	Canarias
F508del	60%	53%	51%	50%	55%
G542X	8%	7%	8%	-	21%
N1303K	2%	4%	3%	-	6%
L206W	1%	5%	<1%	11%	-
R117H	1%	<1%	10%	-	-
R334W	-	-	-	-	16%

La mutación ΔF508 fue la primera en localizarse con las investigaciones genéticas. Esta alteración genética está situada en el dominio NBD1 y está determinada por la falta de tres pares de bases en el exón 10, generándose a causa de ello la delección de la fenilalanina en la posición 508 de la proteína. Tras este hallazgo, son muchos los estudios genéticos realizados describiéndose más de 1800 alteraciones genéticas que se clasifican en cinco patrones de afectación según la disfunción molecular del CFTR. Además se han encontrado más de 150 haplotipos⁹. Este hecho determina que un paciente afecto muestre mayor o menor severidad.

La clasificación de las diferentes clases de mutaciones se expone en la Tabla 2.

Tabla 2. Mutaciones existentes de FQ según la disfunción de la proteína CFTR^{9,11}

CLASE	DEFECTO FUNCIONAL	MUTACIÓN ENCONTRADA
I	Defecto de síntesis de proteína	1782delA, Q890X, 1898+3A->G CFTRdele19, 936delTA 394delITT, 1717-1G→A, G542X, 711+1G->T 1609delCA R1162X 1717-8G->A W1282X
II	Defecto en el procesamiento de la proteína	1507del, R1066C, N1303K, ΔF508
III	Defecto en la regulación de la proteína: incapacidad de abrirse al estímulo del AMPc	G551D, D1270N
IV	Defecto en la conductancia de la proteína al cloro, no lo reconoce	R117H, R334W, G85E, R347P, P205S
V	Reducción de niveles de proteína CFTR funcionantes	A455E, 3849+10kbC → T, 2184DA, 3272+26G->A

Las mutaciones I, II y III determinan generalmente la presencia de insuficiencia pancreática (IP) y representan un grupo con enfermedad pulmonar más grave, en la IV existe un flujo reducido a través del canal pero hay actividad como para dar suficiencia pancreática (SP). En la clase IV y V, la enfermedad pulmonar es más leve¹¹. Mutaciones con variable penetrancia respecto a la afectación pancreática son por ejemplo R334W, G85E o 3272-26 A>G⁴.

Si en un paciente afecto de FQ se unen dos alelos, uno de ellos con mutación que determina la IP y otro con alteración para la SP, el segundo es suficiente para dar funcionamiento pancreático aceptable al enfermo¹¹.

La presencia de IP generalmente está determinada desde el nacimiento del individuo afecto o se desarrolla a lo largo de los primeros meses de vida. Existen algunos rasgos establecidos que marcan un “fenotipo severo” en los pacientes IP, ausentes en los pacientes SP como son, un diagnóstico temprano dada la clínica agresiva que manifiestan, generalmente antes de los 2 años de vida (frente a los 10 años aproximadamente de los SP), posibilidad de presentar íleo meconial, existencia de enfermedad hepática, mayor deterioro nutricional, presencia en el sudor de cantidades excesivamente altas de cloro y enfermedad pulmonar de diversa consideración, pero normalmente más grave que en los pacientes SP. La gran mayoría de los pacientes con FQ portan 2 mutaciones severas y manifiestan un fenotipo severo⁴.

Los pacientes homocigotos $\Delta F508$ presentan IP y enfermedad pulmonar generalmente grave pero variable, por lo que se puede decir que la correlación del genotipo con otros rasgos, por ejemplo, con la enfermedad pulmonar, es mala, observándose muy distintos grados de afectación entre pacientes con el mismo genotipo. La correlación entre genotipo e IP es alta, no ocurre lo mismo a la hora de establecer una relación de consecuencia entre genotipo y clínica pulmonar¹¹.

Hay que tener presente que el fenotipo del paciente con FQ no solo viene determinado por la mutación de la proteína CFTR, sino por otros genes moduladores y la implicación de otros factores ambientales y de la precocidad de la administración del tratamiento, así como del cumplimiento del mismo.

1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El modo clásico de presentación en la edad pediátrica es la alteración respiratoria unida a cuadros de malabsorción. No obstante, esta enfermedad puede cursar con diferentes manifestaciones clínicas (Anexo 1).

Se debe diferenciar actualmente un tipo de FQ “Clásica”, que es la que presenta normalmente alteración genética en los dos alelos, niveles del test del sudor aumentados, compromiso pulmonar severo y progresivo de instauración precoz, rinosinusitis, malabsorción y esterilidad masculina. Por el contrario, se ha denominado FQ “no clásica o enfermedad vinculada a FQ” aquella con al menos una mutación del gen de FQ, lo que le confiere una función parcial a la proteína CFTR, generalmente no tienen estados de malabsorción por estar preservada la función exocrina (los pacientes son suficientes pancreáticos) y como consecuencia mejor estado nutricional, con niveles del test del sudor discretamente altos o normales, enfermedad pulmonar de instauración tardía y menor severidad, rinosinusitis y azoospermia, con mejor pronóstico de vida¹¹.

1.4.1. Patología Respiratoria

Aunque la edad de comienzo de la patología respiratoria es muy variable se sabe que desde el nacimiento, el compromiso está presente.

Al inicio de la vida de forma progresiva se produce la inflamación de la vía aérea y el espesamiento de las secreciones bronquiales, por lo que es un hábitat ideal

para que se acumulen gérmenes no habituales de la flora bronquial, que a su vez, aumentan la respuesta inflamatoria. Durante esta respuesta inflamatoria, se generan enzimas proteolíticas y radicales libres que van alterando la estructura pulmonar, ésta va perdiendo su elasticidad, generándose la fibrosis, que lleva al declive de la función pulmonar y la muerte del enfermo.

Pero la enfermedad pulmonar puede desarrollarse en diferentes edades. Algunos empiezan en la etapa neonatal, mientras que otros permanecen asintomáticos hasta la adolescencia o la etapa adulta. Existe una importante cantidad de niños que presenta una patología respiratoria florida en los primeros años de su vida, para posteriormente atravesar un período más o menos amplio libre de síntomas, reapareciendo posteriormente los mismos en diferentes grados de severidad¹².

Durante la lactancia y la etapa preescolar, la clínica que se presenta es de bronquiolitis persistente y recurrente que no responde adecuadamente a los tratamientos habituales, presentándose en muchas ocasiones fuera de la época epidemiológica típica y no estando presente el virus respiratorio sincitial. A la par, también aparecen episodios de bronquitis o neumonías de difícil manejo terapéutico y escasa respuesta a los fármacos empíricos habituales.

Más adelante, en la edad escolar y la adolescencia aparecen episodios de hiperreactividad bronquial y broncoespasmo, generándose una clínica cada vez más importante. La tos se hace más continua y productiva, produciéndose secreciones oscuras y espesas (amarillentas - verdosas) donde se aíslan diferentes microorganismos.

La hiperreactividad bronquial puede estar presente al principio de la enfermedad en un 20-25% de los pacientes, lo que conlleva a confundir la clínica de FQ con la de un asmático con mala evolución¹².

El germen más frecuente desde los primeros años hasta la adolescencia es el *Staphylococcus aureus* (60%). La *Pseudomonas aeruginosa* va incrementándose desde los primeros años hallándose en los cultivos en un 30%, hasta el 60-80% en la etapa adulta, siendo el germen que mayor respuesta inflamatoria desencadena, pasando de repetidas infecciones agudas a infecciones recurrentes y crónicas¹¹.

Otros microorganismos encontrados son el *Haemophilus influenzae*, la *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia*, micobacterias como la *Mycobacterium avium* o *abscessus*, entre otros bacilos gram negativos.

En los pacientes con FQ también acontecen cambios e inflamaciones en la mucosa rinosinusal que llevan a la generación de pólipos, siendo este hábitat un importante foco de acúmulo de gérmenes patógenos. La prevalencia de sinusitis es más alta que en aquella población no afecta de la enfermedad, incluso para los que portan una sola mutación.

Existen otras complicaciones en la FQ como son:

Neumotórax: Se origina como consecuencia de la rotura de una bulla subpleural a través de la pleura visceral. Estas alteraciones son halladas hasta en un 60% en las autopsias de estos enfermos. El 75% de los pacientes presentan un $FEV_1 < 40\%$, siendo la edad de presentación más frecuente los 20 años. En diferentes estudios es considerado un factor de mal pronóstico con una mortalidad atribuible del 6% al 14% y a los 2 años casi del 50%¹³.

Atelectasia: Colapso de una región del pulmón ocasionado por tapones de moco que obstruyen la luz bronquial. La incidencia en la FQ es de un 5-10% y son más frecuentes en el lóbulo superior derecho¹³.

Hemoptisis: La hemoptisis es consecuencia de la erosión de las arterias bronquiales hipertrofiadas y tortuosas que vascularizan las bronquiectasias. La incidencia de hemoptisis en FQ es del 9,1% de los enfermos en un período de 5 años¹⁴.

Existen factores que agravan la hemoptisis en estos pacientes como el descenso y alteración de la serie plaquetaria (determinado por los tratamientos antibióticos o antiinflamatorios no esteroideos) y déficit de vitamina K (originada por el síndrome de malabsorción y la enfermedad hepática).

Habitualmente la hemoptisis suele coincidir con la infección pulmonar y suele ser indicativa de la presencia de la misma. Puede llegar a poner en peligro la vida del paciente, sobre todo si es masiva (240 ml en 24 horas), ya que no solo el enfermo puede morir por una obstrucción de la vía aérea, sino también por un shock hipovolémico generado por la pérdida sanguínea. Se considera que la hemoptisis es también masiva cuando aparecen episodios recurrentes mayores de 100 ml/día durante varios días seguidos.

Los factores asociados a la misma son la infección por *Staphylococcus aureus*, IP y diabetes. La mortalidad atribuida es de 5,8 - 16,1%¹⁴.

Normalmente la mayoría de los episodios de sangrado ceden con el tratamiento, aunque algunos casos precisan de broncoscopia para identificar y esclerosar el punto de sangrado.

Bronquiolitis: Forma común de presentación de la FQ en los primeros años de vida. Suele ser más grave que en el niño con bronquiolitis no afecto de FQ, requiriendo en muchas ocasiones de ventilación mecánica. Los gérmenes encontrados son el virus respiratorio sincitial, enterobacterias y/o *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*¹⁴.

Cor pulmonale: En pacientes con enfermedad pulmonar avanzada con hipoxemia grave ($\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$) se instaura fallo cardíaco derecho crónico, que con el tiempo se acompaña de una disfunción ventricular izquierda ¹⁴.

El manejo de esta complicación incluyen diferentes tipos de estrategias farmacológicas y dietéticas, pero la expectativa de vida en estos pacientes disminuye, siendo la mejor opción de tratamiento final el trasplante de pulmón o pulmón-corazón.

Enfermedad pulmonar asociada al sueño: Los pacientes suelen precisar en ocasiones de ventilación mecánica no invasiva.

Aspergilosis pulmonar: Compleja reacción inmunológica frente a diferentes hongos, el más frecuentemente implicado es el *Aspergillus fumigatus*. Este patógeno provoca reacciones alérgicas y secreta diferentes factores de virulencia y proteasas, ocasionando a su vez una alteración del aclaramiento mucociliar. La prevalencia oscila entre un 6 a 11%, según diferentes estudios¹³.

Es una complicación poco frecuente pero su presentación es similar a la de una exacerbación y produce importante morbilidad, alterando la calidad de vida de los pacientes con FQ.

Exacerbación respiratoria: El espesamiento de las secreciones genera no solamente obstrucción de las vías aéreas superiores e inferiores, sino también inflamación e infección, generando continuas reagudizaciones, empeorando no solo la función pulmonar sino a su vez, la calidad de vida del paciente.

Existen unos criterios para establecer la exacerbación respiratoria (Tabla 3).

Tabla 3. Criterios de exacerbación respiratoria¹²

CRITERIOS CLÍNICOS
Cambios en las características e intensidad de la tos Aumento del volumen y cambio de las características del esputo Pérdida del apetito y descenso del peso Tolerancia al ejercicio disminuida Fiebre >38° Aumento de la frecuencia respiratoria basal Alteración en la auscultación pulmonar habitual basal Presencia de disnea o agudización de la misma
CRITERIOS RADIOLÓGICOS
Presencia de nuevos infiltrados pulmonares
CRITERIOS ANALÍTICOS
Aumento de PCR o VSG Alteración de la gasometría arterial (hipoxemia con/sin hipercapnia) Aparición de microorganismos en esputo
CRITERIOS ESPIROMÉTRICOS
Disminución de al menos un 10% del FEV ₁ respecto a su valor anterior

En los niños, la exacerbación muchas veces se manifiesta en forma de hemoptisis en diferentes estadios, mientras que en los adultos es más frecuente encontrar fiebre y alteración de la serie blanca en el hemograma (leucocitosis).

Existen factores de riesgo que predisponen a la exacerbación como son la mayor edad, presencia de hiperreactividad bronquial, infecciones virales o por *Pseudomonas aeruginosa*, parámetros bajos de FEV₁, bajo nivel socioeconómico y polución medioambiental ¹⁵.

Para el diagnóstico de la exacerbación no hace falta realizar de forma rutinaria pruebas cruentas, siendo la excepción una clínica grave del paciente con mala respuesta al tratamiento.

Hoy en día, los tiempos de aparición de los síntomas respiratorios se han visto afectados en los pacientes diagnosticados por el cribado neonatal, ya que un correcto y precoz diagnóstico conlleva a una instauración rápida y adecuada del tratamiento y cuidados, mejorando así la morbimortalidad de estos enfermos.

1.4.2. Patología pancreática y otras manifestaciones digestivas

Las alteraciones pancreáticas se empiezan a instaurar durante el período gestacional. Las secreciones generadas por el páncreas comienzan a espesarse y se genera un aumento de la presión retrógrada hacia el parénquima que comienza a autodigerirse, induciendo a la aparición de quistes y fibrosis progresiva, produciéndose insuficiente producción y llegada al intestino de enzimas pancreáticas.

La *insuficiencia pancreática (IP)* es una de las afecciones más comunes y está presente en el 85-90% en los enfermos con FQ. Esta manifestación se hace evidente cuando la capacidad funcional del páncreas está por debajo del 10-15% condicionando una malabsorción de grasas con pérdida de nutrientes y riesgo de sufrir una deficiencia de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y de oligoelementos.

Existe disminución de la colipasa, amilasa, fosfolipasa A, tripsina y de la secreción de agua y bicarbonato, lo que provoca una maldigestión de grasas y proteínas. La enzima que más alterada tiene su actividad es la lipasa¹⁶.

Se suele manifestar dolor abdominal a causa del estreñimiento, meteorismo, abdomen distendido, náuseas, vómitos e inapetencia, heces pálidas, voluminosas, con olor fétido y aceitosas por la malabsorción de las grasas. También suele existir por la malabsorción de nutrientes hipocrecimiento y malnutrición.

La *desnutrición crónica* puede manifestarse desde la época del lactante, antes de los seis primeros meses de vida con edema, hipoalbuminemia, anemia y acrodermatitis enteropática, agravado por la falta de ingesta adecuada de alimentos y enzimas pancreáticas por desconocimiento del diagnóstico. Las infecciones pulmonares y el mayor trabajo respiratorio en las exacerbaciones agravan la desnutrición y se ha visto, como estados importantes de malnutrición hacen que el paciente sea más proclive a presentar patología respiratoria condicionando la función pulmonar¹¹.

La *pancreatitis* es una complicación que se da en torno al 15% en los pacientes que son SP, siendo menos común en los que presentan IP. Existe un 10% de los pacientes diagnosticados de pancreatitis en la población general que presentan una mutación de la proteína CFTR, por lo que es clave recalcar que, en todos los pacientes con pancreatitis sin causa justificable debe descartarse la FQ¹⁷.

Esta manifestación ocurre más frecuentemente durante la adolescencia y en la etapa adulta. Se diagnostica a través de la elevación de las enzimas pancreáticas

en las pruebas de laboratorio y por ecografía abdominal, donde se objetiva hiperecogenicidad por engrosamiento de la pared pancreática. El tratamiento es el mismo que el administrado en una pancreatitis en un paciente sin FQ.

La *diabetes relacionada* con la FQ (DRFQ) se produce más en adolescentes y adultos con enfermedad mucho más agravada, con reagudizaciones progresivas, peor función pulmonar y estados de malnutrición y como consecuencia, generan un pronóstico más sombrío¹⁸. Está presente en el 5-10% de los niños, llegando al 25% en los adolescentes, 30-40% en los adultos jóvenes y sobre el 70% a los 50 años de edad¹¹.

Como en todos los pacientes con alteración del metabolismo hidrocarbonado, los que presentan DRFQ se les suma a su condición patológica, las complicaciones micro y macrovasculares características de la misma aunque con menor frecuencia.

En el período de gestación ya se puede apreciar en determinados pacientes obstrucción intestinal con perforaciones visualizados por ecografía. En el recién nacido se puede manifestar como íleo meconial (retraso en la eliminación del meconio) y en niños mayores y adultos como un síndrome de *obstrucción del intestino distal* (SOID).

La nueva definición propuesta por el ESPGHAN CF Working Group para el SOID incompleto es “*corta historia (días) de dolor abdominal y/o distensión y masa fecal íleocecal pero sin signos de obstrucción completa*”¹⁹. El SOID aumenta en prevalencia de forma paralela a la edad, siendo menor del 2% en pacientes menores de 5 años y llegando hasta un 30% en pacientes adultos, pudiendo ser incluso la primera expresión clínica de la enfermedad¹². La causa es multifactorial, desde falta de adecuado funcionamiento pancreático y contenido intestinal espeso hasta alteración del transporte hidroelectrolítico de la pared intestinal con motilidad alterada¹⁹.

Por otro lado, el *íleo meconial* agrava el pronóstico del enfermo y asociado al empeoramiento de la función pulmonar con infecciones repetidas, la mayoría de las veces por *Pseudomonas aeruginosa*, condicionan menor calidad de vida con mayor morbimortalidad al paciente.

La *invaginación intestinal* es una alteración que se caracteriza por la introducción de una porción de intestino en sí misma y en sentido distal. El tipo más frecuente es la íleo-ceco-cólica, originando una obstrucción intestinal.

Ocurre aproximadamente en el 1% de pacientes con FQ, como una complicación del SOID¹⁹.

En los pacientes con FQ también pueden darse manifestaciones de *enfermedad hepática*. El daño hepático se genera por el mismo mecanismo de obstrucción que se inicia desde la infancia, mostrando su pico máximo en la adolescencia.

La lesión típica consiste en inflamación y fibrosis localizada en espacios periportales con aumento del número y tamaño de los canalículos, todo ello generado por la obstrucción de los canalículos biliares por material amorfo eosinófilo²⁰.

La variabilidad en la clínica hepática es muy amplia y presenta varios niveles de gravedad. Puede existir desde hepatopatía asintomática (más frecuente en la etapa de la edad escolar y pubertad), esplenomegalia y esteatosis (hígado graso) hasta la cirrosis biliar focal (típica de la FQ)²¹ y multilobulillar con/sin hipertensión portal, varices esofágicas y hemorragias digestivas con difícil manejo terapéutico, llegando incluso a precisar un trasplante hepático.

La *esteatosis hepática* se manifiesta por hepatomegalia con hígado blando y sin presencia de signos de hipertensión portal, apreciándose en la ecografía como un aumento de la ecogenicidad. Es característica su asociación con la malnutrición grave, aunque puede presentarse también en pacientes bien nutridos²⁰.

El íleo meconial y la IP son antecedentes patológicos que condicionan y predicen la presentación de compromiso hepático¹¹. Por el contrario, hoy por hoy, no está tan clara la correlación del genotipo mutacional con la severidad de la enfermedad hepática.

El *reflujo gastroesofágico* es otra de las patologías que se puede generar en hasta un 30-40% de los pacientes con FQ. Se suele manifestar como pirosis o regurgitación, especialmente en el curso de reagudizaciones respiratorias¹⁷.

Dentro de otras manifestaciones clínicas hay que mencionar la colestasis neonatal (que existe en un 2% aproximadamente, normalmente asociada a íleo meconial y en ocasiones obliga a descartar atresia de las vías biliares), la *colelitiasis* (normalmente cursa asintomática aunque puede dar fiebre, siendo el tratamiento el mismo que para un paciente sin FQ), y la *Enfermedad de Crohn*¹⁷, cuya asociación con la FQ es 17 veces más alta que en otra población.

1.4.3. Otras manifestaciones

1.4.3.1. Afectación cardíaca

La afectación cardíaca en estos pacientes suele generar gran morbimortalidad y sigue siendo una enfermedad letal, a pesar de la mejoría de supervivencia de los enfermos de FQ.

En el niño mayor y en el adulto la muerte se debe a infección respiratoria crónica, insuficiencia respiratoria y a cor pulmonale con hipertensión pulmonar, siendo ésta la causa más importante. En pacientes con enfermedad pulmonar avanzada con hipoxemia grave ($\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$) se instaura fallo cardíaco derecho crónico, que con el tiempo se acompaña de una disfunción ventricular izquierda²².

El manejo de esta complicación incluyen diferentes tipos de estrategias farmacológicas y dietéticas, pero la expectativa de vida en estos pacientes disminuye de forma muy importante, siendo el trasplante pulmonar o pulmonar-cardíaco, el tratamiento más adecuado para estos estados tan avanzados de la enfermedad.

En los años 40-50 la mortalidad de los pacientes con FQ generada por cor pulmonale era muy importante sobre todo en los infantes, pero en la actualidad el panorama ha cambiado y se objetivan casos en menor número y en edades más avanzadas.

Aparte del cor pulmonale, otra afección cardíaca aunque más rara es la fibrosis miocárdica. Se manifiesta como miocardiopatía grave, con la aparición masiva de múltiples zonas de necrosis de predominio ventricular con la alteración y desestructuración de las fibras miocárdicas y escaso infiltrado inflamatorio. Su incidencia varía entre 0-13% de todos los casos de FQ, presentándose la forma grave antes de los dos años de edad en forma de miocardiopatía congestiva con insuficiencia cardíaca de curso fatal²². Existen pacientes en los estadios finales de la enfermedad que presentan deterioro de la función ventricular producida por cierto grado de fibrosis ventricular izquierda.

Otras manifestaciones patológicas que pueden presentarse son las que afectan a grandes vasos, arterias bronquiales, arteriolas y capilares sistémicos.

1.4.3.2. Afectación ósea

La osteopenia y osteoporosis en los pacientes con FQ son complicaciones frecuentes y de etiología multifactorial.

En los adultos la menor densidad mineral ósea está asociada a: sexo masculino (en los que existe menor producción de hormonas sexuales masculinas), enfermedad pulmonar severa y desnutrición, diabetes, IP y uso de glucocorticoides. Está en discusión la asociación de ser portador o no homo o heterocigoto del $\Delta F508$ ¹¹.

En los menores, se debe sospechar y evaluar si hay compromiso severo pulmonar y afectación del estado nutricional, o en caso de abandono o falta de tratamiento adecuado^{11,23}.

Hoy en día, se objetiva mayor riesgo de padecer osteopenia u osteoporosis, debido al mayor grado de supervivencia beneficiado por la disponibilidad de trasplante y la terapéutica precoz e intensiva.

1.4.3.3. Afectación de las glándulas sudoríparas

En los enfermos con FQ existe una mayor cantidad de cloro y sodio en el sudor con alteración por ósmosis del volumen de agua, todo ello generado por el bloqueo de la entrada del cloro a la célula porque se produce a nivel del túbulo de la glándula sudorípara.

En situaciones de gran calor, ejercicio excesivo, situaciones clínicas como por ejemplo, infecciones con fiebre, se produce gran sudoración con pérdida excesiva de cloro y sodio por el sudor y como consecuencia, deshidratación hiponatrémica e hipoclorémica de diferente severidad, que si no se corrige adecuadamente, puede llegar a producir un evento fatal.

1.4.3.4. Afectación genital

La mayoría de los varones afectados de FQ presentan agenesia uni o bilateral congénita de los conductos deferentes. Si solamente se presenta agenesia unilateral la espermatogénesis se encuentra conservada. No ocurre lo mismo en el caso de que falten los dos conductos deferentes, ya que esto produce una oligozoospermia grave. Normalmente esta última condición está asociada a mutaciones severas.

Los varones con FQ y adolescencia tardía manifiestan un déficit de hormonas sexuales, constituyéndose así un hipogonadismo. Esto es un factor contribuyente a la osteoporosis y osteopenia en la FQ masculina. En las mujeres solo se ve dificultad para embarazarse debido al espesamiento de las secreciones en el cuello uterino¹¹.

En muchas pacientes con enfermedad pulmonar avanzada, la infertilidad es debida a una anovulación secundaria a la malnutrición asociada a la enfermedad grave²⁴.

Actualmente, el manejo adecuado de la enfermedad a través de unidades de FQ, la mejora nutricional y como consecuencia de la función pulmonar, ocasiona que la mayoría de las pacientes lleguen a la edad adulta con una calidad de vida y condiciones fisiológicas aceptables, a la par de la mejora indiscutible en lo que se refiere a reproducción asistida, por lo que su fertilidad no se ve muy comprometida.

1.5. DIAGNÓSTICO

1.5.1. Historia clínica y exploración física

La realización de una adecuada historia clínica y exploración física es fundamental para conocer datos sobre el paciente afecto de FQ.

Hay que valorar antecedentes familiares (sobre todo si tienen hermanos o primos hermanos afectados), la historia neonatal (si ha existido prematuridad, expulsión de meconio o no, ictericia, etc.). Se analizará la presencia o no secreciones en el esputo y sus características, la aparición de tos, dolor torácico, disnea, obstrucción nasal, fiebre, dolor abdominal, pirosis, heces voluminosas malientes y aceitosas, pérdida de peso y/o apetito, cansancio, nivel de actividad, absentismo escolar o laboral importante, etc. Hay que valorar todos los aparatos y sistemas, sin olvidarnos de la parte psicosocial del paciente.

En lo referente a la exploración física se debe detallar el peso, la talla e índice de masa corporal (IMC), pliegues cutáneos, porcentaje de grasa corporal y las constantes hemodinámicas (temperatura, tensión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria). Hay que examinar deformidades en el tórax, la actitud postural, si se aprecian signos de dificultad respiratoria realizando una amplia auscultación cardiacopulmonar buscando sibilantes, roncus, crepitantes o soplos cardíacos. Se valorará también la presencia de cianosis.

Se debe examinar cada uno de los aparatos y sistemas; el abdomen, la esfera otorrinolaríngea (en busca de pólipos, sinusitis, otitis, signos de obstrucción nasal, etc.), el estado nutricional (valorando el tejido subcutáneo y la masa muscular), el desarrollo puberal y signos de alteraciones osteomusculares (raquitismo, acropaquias, etc.).

Existen múltiples sistemas de evaluación clínica que estiman la gravedad de la enfermedad y predicen el pronóstico. Actualmente para muchos autores, quizás el sistema de Shwachman-Kulczycki modificado por Doershuk sea el más aceptable²⁵.

Este sistema de puntuación se correlaciona bien con el FEV₁ (volumen de aire que se expulsa durante el primer segundo de la espiración forzada) y el FVC (capacidad vital forzada)²⁶. El score de Shwachman-Kulczycki se expone en el anexo II.

1.5.2. Pruebas complementarias

1.5.2.1. Exámenes generales y por sistemas. Estudios microbiológicos y de imagen

Al paciente con FQ por sistemática se le debe realizar hemograma, PCR, bioquímica completa con perfil lipídico y vitamínico, electrolitos, inmunoglobulinas séricas y coagulación completa.

Para la evaluación pancreática y de la absorción intestinal es necesario evaluar la amilasa y lipasa sérica, Test de Van de Kamer (determinación de grasas en heces), niveles de vitaminas A, D y E, test de tolerancia a la glucosa (especialmente los pacientes con pérdida de peso inexplicable, síntomas atribuibles a diabetes o antecedentes familiares de diabetes y hospitalizados con enfermedad severa)¹¹.

El test de Van de Kamer se realiza con recogida de muestra de heces durante 72 horas.

Cuantifica la esteatorrea y es indicativo de IP pero no mide la reserva pancreática existente. La excreción de grasas en heces normal es hasta 3-4 g/24 horas en el niño y hasta 6g/24 horas en el adulto¹⁶.

Para evaluar la función pancreática también se debe valorar la concentración de enzimas en heces. Normalmente se determinan la elastasa fecal (E-1) y la quimotripsina fecal. Para la quimotripsina se consideran valores patológicos <3U/g de peso seco en heces y puede estar muy disminuida o ausente incluso en casos de malnutrición grave, afectándose a la par por la administración de tratamiento sustitutivo enzimático, por lo que se usa cada vez menos para la evaluación de la función pancreática.

En cambio, la elastasa fecal es la prueba de elección para detectar IP y su seguimiento, siendo sus valores normales >200 $\mu\text{g/g}$ de heces. Esta enzima no se degrada por su paso por el intestino, por lo tanto, su concentración refleja fielmente la función pancreática, no afectándose por la administración de tratamiento sustitutivo con baja variedad intraindividual.¹⁶

Dentro del estudio de afectación del hígado, se solicita enzimas hepáticas (alanina transaminasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina, bilirrubina y tiempo de protrombina. También se realiza ecografía abdominal al inicio del diagnóstico, programándose posteriormente con una periodicidad anual.

Para la evaluación del estado nutricional, aparte de valorar el peso, talla, IMC y niveles de vitaminas, hay que solicitar un estudio proteico amplio (proteíemia y albúmina), iones como el magnesio, zinc, calcio, fósforo y hierro. La deficiencia de hierro es frecuente en los pacientes con FQ, con lo cual, es necesaria la evaluación de los niveles de hemoglobina, hierro plasmático, transferrina y ferritina.

En pacientes con un grave compromiso pulmonar y nutricional con alteraciones importantes de calcio y fósforo, está indicado solicitar densitometría ósea a partir de los 7 años¹¹.

El estudio de la fertilidad masculina se realiza en los varones mayores de 18 años que deseen ser valorados en este aspecto a través de espermograma.

Dentro de la evaluación respiratoria, aparte de la realización de la oximetría de pulso (que se debe realizar en cada control), se debe extraer gasometría arterial en los casos muy severos. Si hay una caída basal en la saturación arterial de oxígeno que se mantiene después de la administración de broncodilatadores y hacer ejercicios respiratorios, se debe pensar en un proceso de exacerbación. Aquellos pacientes que presenten de forma continuada saturaciones $\leq 93\%$ se les debe administrar oxigenoterapia nocturna y con saturaciones $\leq 90\%$ la pauta de oxígeno debe ser de forma permanente¹¹.

En los niños y adultos con FQ se ha comprobado que el atrapamiento aéreo es una de las primeras alteraciones que se producen, seguida posteriormente de las limitaciones de los flujos aéreos.

La espirometría forzada es la prueba de función pulmonar más útil en niños y adultos colaboradores. En diferentes estudios se ha comprobado que, un porcentaje

de niños colaboradores por encima de tres años pueden realizar registros válidos de espirometría, siempre que se sigan correctamente las recomendaciones y se utilicen los valores de normalidad específicos ajustados a las condiciones de su edad ²⁷.

Esta prueba permite tener una evaluación del estado pulmonar y del avance de la enfermedad o el grado de descompensación. El parámetro más utilizado es el FEV₁ que evalúa el grado de obstrucción, la respuesta a los broncodilatadores y la respuesta del tratamiento en las exacerbaciones, así como la evolución del estado pulmonar con el paso del tiempo. Cuando la enfermedad no está muy desarrollada, la función pulmonar puede no variar al inicio, sufriendo períodos de rápido deterioro, sobre todo en épocas de exacerbación.

Existen unos predictores de mayor pérdida de función pulmonar: tener exacerbaciones frecuentes o comorbilidad como la diabetes, tener colonizaciones por *Pseudomonas*, presentar una función pulmonar más elevada, portar dos mutaciones clase I (genera más pérdida de función pulmonar que por ejemplo tener una mutación de clase I y otra IV), o las mutaciones en el gen CFTR que conlleven IP ²⁷.

A pesar de la gran variabilidad, la caída del FEV₁, se correlaciona con la mortalidad y supervivencia, de forma que, cuando es menor del 30% del predicho, la mortalidad a los 2 años alcanza el 50%. Este parámetro de función pulmonar se utiliza junto con otros para indicar el momento a incluir a un paciente en la lista de trasplante pulmonar. Otras condiciones de importancia crucial son la presencia o no de un descenso rápido del FEV₁ en los últimos años y la edad menor de 15 años²⁷.

Las pruebas de función pulmonar no solo ayudan a conocer la evolución de la enfermedad sino que, constituyen uno de los signos más útiles para el diagnóstico de una exacerbación respiratoria y son de los parámetros más eficaces para evaluar la recuperación del enfermo después del tratamiento. Dada la variabilidad intrínseca de la prueba, se considera una caída significativa de la función pulmonar cuando el FEV₁ disminuye al menos un 12%²⁷.

El estudio funcional pulmonar debe hacerse en cada control o al menos cada tres meses, en cada exacerbación y tras el alta del tratamiento de la misma¹¹.

Para la evaluación de patología respiratoria también juegan un importante papel las técnicas de imagen radiológica. La radiografía (Rx) de tórax se realiza al momento del diagnóstico para establecer el grado de severidad como control dos veces por año y

en cada descompensación. Existe un sistema de puntuación que permite establecer la severidad basándose en alteraciones observadas en la Rx de tórax, el score de Brasfield (Anexo III)^{28,29}.

El papel de la Rx está muy acotado, ya que una parte del pulmón no se visualiza bien porque una porción del parénquima está detrás del mediastino o diafragma. Es una prueba más explícita para el diagnóstico de neumotórax o atelectasias pero para una mejor evaluación de la estructura pulmonar se utiliza la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, que hoy por hoy, es la prueba más sensible para evaluar dichas alteraciones.

Las alteraciones de la arquitectura pulmonar visualizadas en la TAC son prematuras e incluso aparecen antes que los cambios en la Rx y de los espirométricos, por lo que es una prueba de gran importancia pronóstica y que permite el estudio de la progresión de la enfermedad¹¹.

Las bronquiectasias son uno de los cambios estructurales más importantes que se pueden apreciar en la TAC en la mayoría de los niños en la primera etapa de la vida. Además, están presentes como componente importante en el estadio final de la patología.

El segundo cambio estructural importante es el atrapamiento aéreo que refleja enfermedad de las vías aéreas pequeñas. Tanto las bronquiectasias como el atrapamiento aéreo pueden constituir hasta un 40% del volumen pulmonar total en enfermos pendientes de trasplante pulmonar³⁰. La TAC debe ser realizada una vez por año en estos pacientes.

Actualmente, la mayoría de los centros utilizan la TAC de tórax para monitorizar la afectación de la estructura pulmonar en los enfermos con FQ en combinación con pruebas de función respiratoria (espirometría).

La resonancia magnética nuclear (RMN) de tórax se ha establecido como alternativa para valorar bronquiectasias, tapones de moco, niveles hidroaéreos, consolidación y destrucción segmentaria. No obstante, la sensibilidad para evaluar la enfermedad de pequeñas vías aéreas es inferior que la de la TAC de tórax, ya que se visualizan mal los bronquios pequeños (tercera y cuarta generación). Hoy en día, el punto fuerte para el uso de la RMN en los pacientes con FQ es el estudio de ventilación, perfusión y hemodinámica pulmonar.

Otro aspecto importante en los pacientes en la evaluación de la enfermedad es el estudio microbiológico. Se debe establecer una rutina a la hora de evaluar la colonización de las secreciones bronquiales y faríngeas por gérmenes patógenos.

La infección-colonización bronquial en los enfermos con FQ suele presentar una determinada cronología. En las fases iniciales de la enfermedad, en los primeros meses de vida, estos enfermos sufren infecciones por *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*. Normalmente, estos patógenos pueden erradicarse con el tratamiento adecuado, si bien es posible que se establezca de forma crónica la infección, como es el caso del *Staphylococcus aureus*. En edades tardías, casi la totalidad de los pacientes presentan colonización por *Pseudomonas aeruginosa* (hasta un 80% a edad igual o superior a los 18 años), la cual se ha correlacionado con el daño progresivo e irreversible de la función pulmonar, siendo la infección endobronquial crónica por este microorganismo, la causa más importante de deterioro de calidad y de morbimortalidad de estos enfermos³¹.

Si el paciente presenta un resultado positivo de un cultivo de esputo o exudado orofaríngeo, es de suficiente valor como para iniciar tratamiento antibiótico, especialmente si se presentan síntomas asociados.

La muestra en niños mayores y adultos puede tomarse por expectoración espontánea y en los que no se logra la recogida de esputo, puede usarse expectoración inducida por nebulización con solución hipertónica al 3% o al 6%. Una muestra es adecuada y válida si contiene menos de 10 células epiteliales por campo¹¹. También se suelen analizar exudados orofaríngeos, especialmente en niños pequeños o pacientes con dificultad para expectorar.

1.5.3. Diagnóstico específico

1.5.3.1. Diagnóstico prenatal

El diagnóstico se determina con un análisis de DNA de las vellosidades coriónicas o de líquido amniótico. Se realiza si los padres son portadores y/o existe un hermano con FQ.

1.5.3.2. Diagnóstico en el recién nacido. Cribado neonatal

Desde hace años, la FQ cumple requisitos aceptables para ser introducida dentro de las enfermedades que se estudian a través de cribado neonatal. Los requisitos

son claros, debe tener una clínica bien establecida y generar una morbimortalidad importante y relativamente elevada como para establecer su necesidad de implantación. Se ha demostrado beneficios de menor morbimortalidad en los pacientes diagnosticados de FQ y de mejor estado nutricional y calidad de vida, dado a que, un diagnóstico precoz permite un adecuado seguimiento y tratamiento y por consiguiente mayor pronóstico de vida.

Los beneficios aportados por el cribado neonatal son los siguientes²:

- 1) A nivel respiratorio, retrasa la colonización crónica y enlentece el daño pulmonar.
- 2) Con respecto al estado nutricional, evita el retraso ponderoestatural y los déficits de los parámetros nutricionales, entre ellos el del estado vitamínico.
- 3) En la esfera familiar, facilita consejo genético precoz y disminuye la ansiedad en los componentes de la familia.
- 4) Facilita el desarrollo cognitivo.
- 5) Aumenta la cantidad de años de vida (supervivencia).
- 6) A nivel económico, hay una óptima relación costo-beneficio en cuanto a diagnóstico y tratamiento.
- 7) Nos permite conocer la incidencia real de la enfermedad en las distintas áreas geográficas.
- 8) Permite la posibilidad de realizar un diagnóstico prenatal o preimplantacional en futuros embarazos.
- 9) Realizar un diagnóstico precoz para realizar un tratamiento temprano y agresivo, con el objetivo de minimizar en lo posible el avance de la enfermedad.

La 5ª europea Conferencia sobre cribado neonatal de la FQ celebrada en Caen, Francia en 1997, apoyó su implementación en Europa basada en los siguientes puntos ⁴:

- 1) Hay un retraso importante desde el nacimiento hasta el diagnóstico a través de los síntomas clínicos.
- 2) Muchos pacientes con FQ desarrollan una sintomatología considerable precozmente.
- 3) El tratamiento anticipado genera ventajas y beneficios a largo plazo.
- 4) Los niños diagnosticados mediante cribado brindan oportunidades para la investigación de nuevos tratamientos.
- 5) Se dispone de un buen método de cribado (TIR/DNA).

- 6) No existen evidencias significativas de daños asociados a la instauración del cribado neonatal de la FQ.

En Europa el cribado está ampliamente extendido, así como en Estados Unidos, donde existen actualmente unos 38 estados que presentan el programa de cribado para la FQ en marcha⁴.

En España, el primer cribado neonatal de FQ se instauró en Cataluña en Septiembre de 1999. En la actualidad en el país, de las 17 Comunidades Autónomas que existen, el programa de cribado neonatal se realiza en todas ellas salvo en 3 que no lo han incorporado aún: Asturias, Navarra y Castilla La Mancha. En la Comunidad Autónoma Canaria, el cribado neonatal se viene realizando desde Enero del año 2009, siendo la octava comunidad del territorio español en implementarlo, y permanece activo en el momento actual².

La técnica de cribado neonatal se basa en el hecho de la elevación de los niveles séricos de tripsina, que puede llegar a ser hasta ocho veces lo normal en los pacientes con insuficiencia pancreática¹¹. En el año 1979 se descubrió que los recién nacidos afectos de FQ, los niveles de la TIR (tripsina inmunorreactiva) se encontraban elevados en la sangre de cordón. En 1983 la Fundación Estadounidense para la FQ recomendó la determinación de la TIR recogiendo una muestra de sangre del talón como método de cribado².

La detección puede realizarse a través de técnicas de radioinmunoensayo (RIA), inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFLIA) o enzimoimmunoensayo (ELISA). Dependiendo del método utilizado, los valores obtenidos se pueden interpretar de diferente forma en cuanto a los valores de normalidad se refiere. Con el método DELFLIA® NEONATAL IRT KIT, que es el que se utiliza en el Programa de Cribado Neonatal en Canarias, se consideran normales las concentraciones inferiores a 60 ng/ml².

Hay varias condiciones o enfermedades que elevan los niveles de TIR aparte de la FQ como por ejemplo, el bajo peso al nacimiento (<1500 gramos), la raza de color o asiática, edad gestacional inferior a 28 semanas, sufrimiento fetal, estrés perinatal, puntuación baja en el test de Apgar, muestras recogidas muy precozmente, hipertripsinemia transitoria del recién nacido, distrés respiratorio, hipoglucemia, infecciones congénitas, trisomías 13 y 18, diabetes insípida nefrogénica, insuficiencia renal, atresia intestinal y alteraciones hepáticas. También pueden obtenerse falsos negativos, como es el caso de los recién nacidos afectos de íleo meconial, estenosis yeyunal o ileal, que pueden dar niveles normales².

Pese a ello, la implantación del cribado neonatal para la FQ es muy favorable, aún reconociendo los inconvenientes referidos, ya que un grupo importante de pacientes que presenten sintomatología meses o años más tarde que puedan tener un diagnóstico temprano y se beneficien de una optimización de su tratamiento, es primordial para mejorar su pronóstico y nivel de calidad de vida y por tanto, su supervivencia.

1.5.3.3. Test del sudor

El test del sudor es en la actualidad una herramienta fundamental para el diagnóstico de la enfermedad, considerado una prueba gold estándar en la FQ.

El único test del sudor válido para confirmar el diagnóstico es el test cuantitativo por iontoforesis con pilocarpina o “Q.P.I.T” establecido por Gibson-Cooke en 1959. Este test determina la concentración de cloro en el sudor, exclusivamente mediante un cloridrómetro para micromuestras mediante coulometría o coulombimetría y en Canarias es el método que se emplea desde que se implantó el cribado².

La estimulación del sudor se realiza mediante iontoforesis con pilocarpina y la recogida de muestra mediante uno de los siguientes procedimientos^{2,4}:

- Papel de filtro o gasa prepesado.
- Método “Macroduct” en el que se utiliza un disco cóncavo y un tubo en espiral de plástico para la recogida del sudor.

En ambos casos se debe determinar la concentración del cloro en el sudor, mediante un cloridrómetro para micromuestras. La medida de la conductividad eléctrica en el sudor in situ únicamente no es aceptable para el diagnóstico. Si la conductividad supera 50 mmol/L, se debe medir la concentración de cloro en el sudor. Para realizar una buena lectura de los resultados es requisito indispensable la realización de una técnica exhaustiva, a la vez que es necesaria una cantidad de sudor adecuada, considerándose en el procedimiento de Gibson-Cooke de 75 mg y como mínimo de 15µl si el método de recogida es el Macroduct. La prueba del sudor es conveniente efectuarla a partir de la segunda o tercera semana de vida y con un peso superior a tres kilos².

Esta cantidad debe obtenerse en media hora de recogida aproximadamente, pues su prolongación para obtener la cantidad de muestra indispensable se asocia a riesgos de falsos negativos, por proceder de glándulas estimuladas subóptimamente.

Nunca se deben combinar muestras obtenidas de lugares diferentes para obtener un volumen suficiente⁴.

La constatación de dos muestras diferentes con niveles de cloro en sudor superiores a 60 mmol/L, es indicativa de FQ. Si los niveles del test del sudor se encuentran en un baremo de 40 a 60 mmol/L, debemos considerarlo como “sospechoso”, solicitando una repetición de la muestra y estudio más amplio para descartar o no la enfermedad.

El Consenso de 1998 sugirió que en lactantes niveles de 40 mmol/L debe sustituir al de 60 mmol/L como límite para efectuar el diagnóstico⁴. Posteriormente diversos estudios que se han realizado con la cuantificación del sudor en niños menores de seis meses, establecen los niveles en negativo <30mmol/L, borderline 30-59 mmol/L y positivo ≥ 60 mmol/L³²⁻³⁴.

Las concentraciones de cloro en el sudor en la población sin FQ, aumentan ligeramente con la edad. No obstante, el límite de 60 mmol/L, es un nivel establecido adecuado, incluso en los adultos⁴. La actitud a seguir según los resultados obtenidos en la prueba se muestra en la Tabla 4 y 5.

Tabla 4. Actitud a seguir según resultados del test del sudor en niños menores de 6 meses²

Actitud a seguir en niños menores de 6 meses		
Cloro	Resultado	Actitud a tomar
< 30 mmol/L	Negativo	Se descarta diagnóstico. Si fuerte sospecha clínica, reevaluar por especialista
30 - 59 mmol/L	Limítrofe	Repetir test. Si fuerte sospecha clínica derivar al especialista
≥ 60 mmol/L	Positivo	Repetir test para confirmar diagnóstico

Tabla 5. Actitud a seguir según resultados del test del sudor en mayores de 6 meses²

Actitud a seguir en mayores de 6 meses		
Cloro	Resultado	Actitud a tomar
≤ 39 mmol/L	Negativo	Se descarta diagnóstico. Si fuerte sospecha clínica, reevaluar por especialista
40 - 59 mmol/L	Limítrofe	Repetir test. Si fuerte sospecha clínica derivar al especialista
≥ 60 mmol/L	Positivo	Repetir test para confirmar diagnóstico

Se debe tener en cuenta una serie de síntomas o enfermedades en las que se debe plantear la realización del test del sudor a partir de la segunda tercera semana de vida del lactante. Se exponen a continuación:

- Tos crónica de causa indeterminada
- Neumonía recurrente
- Desnutrición crónica o retraso en el crecimiento
- Íleo meconial o ictericia neonatal prolongada
- Hipoproteinemia y/o edema en el lactante
- Esteatorrea y/o diarrea crónica
- Prolapso rectal
- Obstrucción de intestino distal
- Hepatomegalia y/o enfermedad hepática inexplicadas
- Esterilidad por azoospermia
- Hipocratismo digital
- Presencia de *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus* en esputo, en cualquier edad
- Imágenes radiológicas intersticiales o reticulonodulares persistentes o crónicas y/o bronquiectasias
- Antecedentes de hermanos con FQ

1.5.3.4. Estudio genético molecular

Desde el año 1989 que se descubrió el gen de la FQ y la primera mutación de la enfermedad, han sido detectadas más de 1800 alteraciones genéticas de la proteína CFTR⁹.

Desde entonces la mayoría de los programas de diagnóstico precoz han incluido su estudio en pacientes con TIR elevado, generándose un aumento en la sensibilidad y especificidad³⁵. La European Concerted Action on Cystic Fibrosis (ECCACF) define y recomienda que el método de detección debe identificar un mínimo de 80% de las mutaciones de la población estudiada, con la finalidad de reducir los falsos negativos³⁶.

Con el estudio genético del paciente podemos conocer las mutaciones que presenta, a que tipo pertenecen y hacer un asesoramiento acerca de la gravedad a la que está expuesto y el pronóstico de supervivencia, puesto que no todas las alteraciones

genéticas son igual de agresivas. En aquellos pacientes en los que la patología no está clara o que el test del sudor es limítrofe o negativo pero existe clínica florida, permite hacer el diagnóstico¹¹.

Actualmente existen diferentes estrategias en los programas de cribado neonatal, teniendo en cuenta la frecuencia existente de las distintas mutaciones en las diferentes áreas geográficas y los estudios costo-beneficio. Se basan principalmente en: Tripsina inmunorreactiva en distintas combinaciones con el ADN, realizando TIR/TIR, o bien TIR/ADN/TIR o TIR/TIR/ADN ².

El intento de identificación de ambas mutaciones es recomendable, incluso en pacientes que ya presentan un diagnóstico muy claro. Nos permite corroborar el diagnóstico, nos da información necesaria para un posterior estudio genético a los miembros de la familia que lo deseen, nos permite realizar el diagnóstico prenatal y valorar los posibles fenotipos que se puedan dar (según mutación, mayor agresividad a nivel pulmonar o pancreática).

1.5.3.5. Consensos de actuación en el diagnóstico de FQ

En el Consenso de la CFF de 1998 se estableció que el diagnóstico de la FQ se debía basar en³⁷ :

- Uno o más rasgos fenotípicos característicos
 - historia de FQ en un hermano o primo hermano
 - cribado neonatal positivo (TIR)
- Y evidencia de disfunción del CFTR mediante uno o más de lo siguiente
 - Concentración de cloro en sudor elevada en 2 ocasiones
 - Existencia de dos mutaciones causantes de la enfermedad
 - Anormalidades características en el transporte iónico a través del epitelio nasal

Posteriormente en el Consenso Europeo del 2006 ^{37,38}, se colocan de nuevo la clínica y el test del sudor en la diana del diagnóstico de la FQ y propone un algoritmo de la metodología a seguir que se expone en la Figura 3.

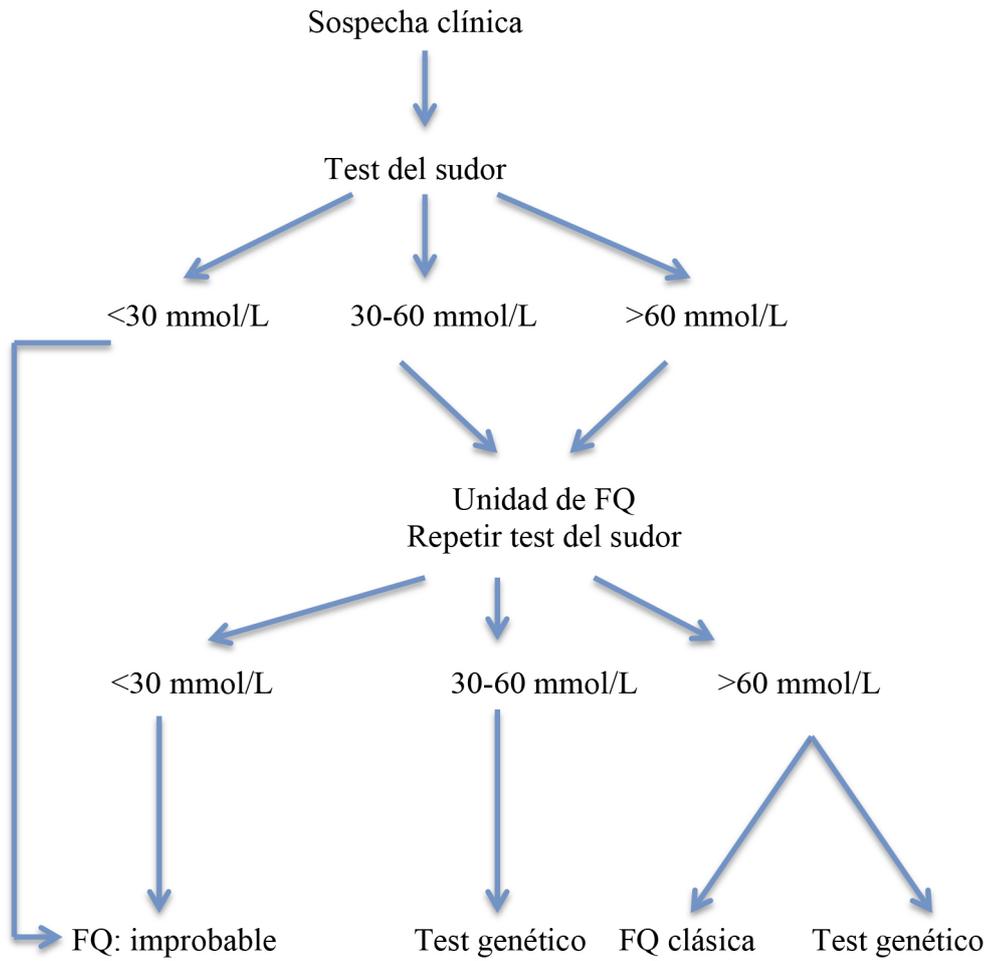


Fig 3. Algoritmo diagnóstico partiendo del test del sudor en pacientes con sospecha de FQ (Consenso Europeo 2006)^{37,38}

Durante el Consenso del 2006, también se establecieron las bases de los criterios diagnósticos de la FQ en su forma “clásica” y de la forma “no clásica o atípica”, que se presentan en la siguiente Tabla 6.

Tabla 6. Criterios diagnósticos de la FQ clásica y no clásica (Consenso ECFS 2006)^{4,37}

Criterios diagnósticos de la FQ Clásica	
≥ 1 característica fenotípica	→ Enfermedad sinopulmonar crónica
+	Alteraciones digestivas y nutricionales
Cloro en sudor ≥60 mmol/L	Síndrome pierde-sal
Otras características	→ Ausencia bilateral de vasos deferentes
	Generalmente dos mutaciones identificadas
	Suficiencia o insuficiencia pancreática
	Evolución clínica variable
Criterios diagnósticos de la FQ no clásica	
≥ 1 característica fenotípica	
+	
Cloro en sudor “dudoso” (30-60 mmol/L) o normal (<30 mmol/L)	
+	
2 mutaciones en el gen CFTR identificadas y/o PD nasal alterado	
Otras características	→ Suficiencia pancreática
	Afectación pulmonar leve
	Afectación de uno o más órganos

En resumen, tanto el cribado neonatal como el estudio genético permiten un adecuado y precoz diagnóstico permitiendo derivar a los enfermos recién nacidos estudiados a las unidades de referencia de FQ. Además el estudio genético permite ofrecer una adecuada información a la familia y al médico que trata al paciente.

1.6. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

La FQ al ser una enfermedad poco frecuente y crónica a la par que compleja, debe estudiarse siguiendo un enfoque integral en unidades especializadas para llevar a cabo un correcto seguimiento y tratamiento del paciente durante toda su vida.

Estos enfermos deben ser atendidos en hospitales especializados en las consultas cada 1-3 meses, dependiendo de su edad y gravedad. Los lactantes recién diagnosticados o los pacientes con enfermedad grave deben acudir más a menudo, mientras que aquellos que presentan fenotipos menos agresivos pueden hacerlo con menor frecuencia, incluso hasta cada 6 meses²⁵.

En cada consulta hay que valorar con un interrogatorio adecuado si ha existido alguna clínica pulmonar, digestiva y nutricional, hay que inspeccionar al enfermo de forma

exhaustiva por órganos y aparatos buscando algún cambio que pudiese existir y se deben realizar las pruebas complementarias que están indicadas. También es imprescindible evaluar el cumplimiento del tratamiento y/o cambios que surjan en el mismo^{25,39,40}.

Además de la exploración física realizada en cada visita, al menos una vez al año se examinará la esfera oftalmológica y se realizará una audiometría, se pasarán unos cuestionarios que puedan evaluar el estado de bienestar de los pacientes, como el *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R)⁴¹⁻⁴³ (Anexos VI-VIII) y se valorará de forma general el estado físico del enfermo, midiendo su estado de salud a través de scores como el de Shwachman-Kulczycki modificado por Doershuk (Anexo II).

Las revisiones periódicas en las unidades de FQ tienen que sincronizarse con las visitas rutinarias al pediatra o al médico de Atención Primaria, manteniendo una comunicación fluida para que éstos supervisen el estado general de salud del paciente y le incluyan en los calendarios rutinarios de vacunación, así como en los programas preventivos de salud vigentes en cada comunidad autónoma²⁵.

A continuación se exponen los aspectos más importantes a estudiar en el diagnóstico y en los seguimientos posteriores, teniendo en cuenta los distintos órganos y aparatos.

1.6.1. Controles evolutivos

1.6.1.1. Clínica y exploraciones

En cada visita se historiará al paciente y se explorará preguntando por las manifestaciones respiratorias, otorrinolaringeas, nutricionales y digestivas entre otras.

Para la valoración de las manifestaciones respiratorias se aconseja interrogar por el número de exacerbaciones que el paciente ha presentado desde la visita anterior, o si ha surgido cambios en los síntomas o signos habituales como la tos, presencia de esputo, cambio de coloración del mismo, si existe o no disnea, si presenta o no tolerancia al ejercicio (su disminución nos puede alertar de un empeoramiento del enfermo). Se debe también insistir en los síntomas de vías respiratorias superiores y del área otorrinolaringea, valorar obstrucción nasal, otitis u otalgia, dolor en los senos paranasales, odinofagia, presencia de rinorrea o halitosis⁴⁴.

Las complicaciones respiratorias son frecuentes y el médico debe estar atento a su aparición: broncoespasmos, atelectasias persistentes, neumotórax, hemoptisis, etc⁴⁵. Menos frecuente es la aspergilosis broncopulmonar alérgica, pero es misión del facultativo diagnosticarla si apareciese clínica abigarrada o similar a la exacerbación pulmonar que no evoluciona adecuadamente con los tratamientos rutinarios.

En cuanto al estado digestivo y nutricional se deben valorar los síntomas abdominales que se puedan presentar como las náuseas, vómitos, estado del apetito, cambios de peso, dolor valorando su localización, frecuencia y si se acompaña de otros síntomas como ictericia, alteración del hábito intestinal, anormalidad en la consistencia y cambios en el color de las heces y si ha existido sangrado intestinal.

En la exploración física se registrarán las constantes vitales y la saturación de oxígeno en reposo, el peso, la talla, el IMC con sus correspondientes percentiles en la edad pediátrica, sin olvidar la medición del perímetro cefálico en los lactantes. Al menos una vez al año se realizarán medidas antropométricas completas, estando entre ellas, los pliegues cutáneos y se valorará la velocidad de crecimiento y desarrollo en los niños^{25,44}.

Se examinará al paciente buscando anomalías en la auscultación pulmonar y/o signos de insuficiencia respiratoria (tórax abombado, cifosis, tiraje y/o cianosis)⁴⁴. Se estudiará la presencia de acropaquias o deformidades óseas, así como la pérdida de masa muscular o de fuerza.

En la exploración abdominal, la inspección, palpación, auscultación y percusión son esenciales y necesarias para evaluar el tamaño y consistencia del hígado, bazo u otras masas palpables. Es necesario reseñar si existe distensión abdominal y la presencia o no de ruidos intestinales para descartar la obstrucción intestinal. La exploración rectal es imprescindible si existe antecedentes de sangrado, dificultad o dolor al defecar o prolapso rectal.

Se recomienda de una forma rutinaria descartar síntomas relacionados con la diabetes (pérdida de peso, poliuria, polidipsia), siendo más frecuente en el adolescente o adulto joven⁴⁶.

A partir de los 10 años se constatará la presencia de los caracteres sexuales secundarios y se clasificará su desarrollo según los criterios de Tanner y Whitehouse. En las niñas se registrará el momento de la menarquia y posteriormente las características de la menstruación. También en la adolescencia se interrogará sobre la actividad sexual y la utilización de métodos anticonceptivos⁴⁷.

La valoración del tratamiento se debe realizar y revisar en cada visita. Objetivar las dosis, la vía y el orden de administración, la frecuencia de las tomas de fármacos, las reacciones adversas o complicaciones presentadas y la adherencia o no al mismo. Se debe valorar la administración de antibióticos, agentes mucolíticos, antiinflamatorios, suplementos nutricionales, enzimas pancreáticos o vitaminas. La valoración del estado nutricional tiene que incluir una historia cuantitativa y cualitativa de la dieta, al menos una vez al año²⁵.

Si el paciente recibe oxigenoterapia domiciliar se registrará la FiO_2 administrada y el número de horas que se administra. Si presenta uso de ventilación mecánica se incluirán los parámetros de la misma y su tolerancia⁴⁸. También debe realizarse un seguimiento de la fisioterapia que realiza el paciente por parte del rehabilitador, así como de los dispositivos que utiliza para la misma.

Anualmente, lo recomendable es que el paciente sea valorado por el psicólogo, para detectar cambios producidos en la estructura familiar, en la escuela o trabajo, evaluar las relaciones sociales, etc, y poder ayudar a los adolescentes a la integración a la vida adulta con los problemas que puede generar su patología^{25,49}.

1.6.1.2. Pruebas de evaluación del estado del paciente, de laboratorio y técnicas de imagen

Para la evaluación de la evolución del estado del paciente uno de los scores más utilizados es el de Shwachman-Kulczycki que se debería realizar anualmente⁴⁴.

Para el estudio rutinario de la esfera respiratoria, el examen de la función pulmonar resulta necesario para valorar la gravedad y el pronóstico de la enfermedad. Por lo tanto, la recomendación en las guías europeas es la realización de espirometría en cada visita a todos los pacientes que sean mayores de 5-6 años y que colaboren²⁵, aunque hay algunos pacientes de 3 y 4 años que han llegado a conseguir patrones aceptables como para realizarle también dicha prueba. Está descrito en muchos estudios la clara asociación existente entre el FEV_1 , el estado del paciente y calidad de vida y la supervivencia, a la par que nos permite este parámetro espirométrico valorar la respuesta a los tratamientos, sobre todo en épocas de reagudizaciones⁵⁰. De forma individualizada, se le realizará al paciente el test de broncodilatación, para comprobar si puede beneficiarse del tratamiento con inhaladores^{25,44}.

Según la gravedad del enfermo, se efectuará la prueba de tolerancia al ejercicio y la medición de gases sanguíneos a través de pulsioximetría o gasometría arterial, aunque esta última se debería realizar si no existen problemas añadidos, al menos una vez al año.

En los que la FEV₁ sea $\leq 50\%$ o una saturación de oxígeno en reposo de 93-94% se aconseja utilizar pulsioximetría nocturna^{1,44,51}. A los niños pequeños no colaboradores y los lactantes, normalmente no se les suele realizar pruebas de función pulmonar, por lo que no se incluyen dentro de los protocolos rutinarios de espirometría en las unidades de FQ.

En la esfera nutricional y digestiva se recomienda solicitar, al menos anualmente, una analítica completa que incluya bioquímica completa con petición de oligoelementos, vitaminas A, D, E y K, hemograma, coagulación completa con tiempo de protrombina y analítica urinaria. También es necesario la monitorización de la función hepática a través de la solicitud de enzimas hepáticas y de ecografías abdominales, al menos una vez al año.

La cuantificación de grasas en heces recogidas durante tres días se debe realizar al menos una vez al año en los pacientes con IP, repitiéndose cuando estuviese indicado. En pacientes con SP, especialmente si son portadores de mutaciones asociadas a la IP, también se evalúan las grasas en heces utilizando además la E-1^{25,52}.

La evaluación de la diabetes mellitus es imprescindible, por lo que se recomienda realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa a partir de los 10 años y repetirlo cada 2 años. En los mayores de 16 años se realizará cada año y lo mismo en el primer trimestre del embarazo. La HBA1c en los diagnosticados de diabetes se realizará cada tres meses y la revisión oftalmológica, así como la analítica de orina cada año⁵³.

El estado de mineralización ósea es necesario determinarlo, sobre todo en los pacientes de alto riesgo con desnutrición importante y los que reciben tratamiento corticoideo. Se tendrá que solicitar la vitamina D, el calcio, fósforo y a los mayores de 10 años valorar la realización de densitometría ósea⁵⁴.

Hay que tener en cuenta que cada paciente tiene unas características especiales y que se deben individualizar tanto los seguimientos, como los tratamientos en función de cómo se encuentre. Los controles anteriormente expuestos deben realizarse con más frecuencia si se producen algunas de las siguientes circunstancias²⁵:

- Pacientes que presenten un estado nutricional pésimo: peso inferior al 90% del IMC, talla por debajo del percentil 5 o falta de ganancia ponderal durante 6 meses, en pacientes menores de 18 años.
- Evidencia clínica de déficit de vitaminas liposolubles.
- Mal control de la IP.
- Cambios en el estado de salud del paciente que den lugar a un incremento de sus necesidades energéticas (infecciones, aumento de la actividad, etc.).

Según el Consenso Europeo, se debe realizar una valoración microbiológica completa del esputo con un antibiograma en cada visita, normalmente cada 1-2 meses y en las reagudizaciones respiratorias⁴⁴. Los pacientes con dificultad para expectorar, se les recogerá la muestra a través de esputo inducido o frotis nasofaríngeo. Aunque el lavado broncoalveolar sería el método ideal, éste solo se practicará en situaciones especiales⁴⁴.

Para el análisis de la aspergilosis broncopulmonar alérgica, sobre todo en aquellos pacientes que presentan un deterioro inexplicable o muy agudo no atribuible a otras causas, se debe cuantificar la IgE total, realizar pruebas cutáneas frente a *Aspergillus fumigatus* aparte de realizar la espirometría, cultivo de esputo y la radiografía de tórax²⁵.

Las técnicas de imagen radiológicas cobran especial importancia en el examen del enfermo fibroquístico, especialmente si presentan exacerbación y deterioro de su estado de salud.

Aunque la radiografía pueda ser normal, se recomienda su realización al diagnóstico para evaluar la severidad del proceso de enfermedad. Posteriormente en los pacientes estables, es suficiente realizar la Rx de tórax cada 2-4 años según la guía americana, y anualmente según la europea^{25,55}.

Hay que destacar que si el paciente sufre un cuadro de reagudización, sospecha de aspergilosis broncopulmonar, empeoramiento de los parámetros de función pulmonar, complicaciones como el neumotórax, etc, se deberá proceder de diferente forma, solicitando la radiología con más asiduidad, teniendo siempre presente los niveles de radiación recibidas.

Los cambios radiológicos deben ser establecidos a través de diferentes scores de puntuación como los de Chrispin-Norman, Northen CF score y Brasfield. El score de Brasfield se expone en el Anexo III.

A medida que la enfermedad avanza y se producen exacerbaciones de la misma, los cambios en la arquitectura pulmonar se van haciendo más evidentes, generándose áreas de consolidación, bronquiectasias o atelectasias, atrapamiento aéreo, etc, por lo que es recomendable la utilización del TAC de tórax. El TAC de tórax nos permite definir mejor la patología pulmonar incluso antes de que aparezca la enfermedad y nos permite realizar el estadiaje de la misma. Es una técnica que genera mejor sensibilidad como especificidad, portando como mayor inconveniente las dosis de radiación que se administran y que a veces es necesario para su realización la sedación en los niños pequeños y en los pacientes no colaboradores.

En diferentes guías está establecido como mínimo su realización al diagnóstico y cada 2-4 años²⁵, aunque hay que puntualizar que hoy por hoy, es razonable tomar la decisión del tiempo en el que se debe realizar de forma individualizada, según el paciente que se esté evaluando, en función de su edad, gravedad de la mutación y la clínica.

No hay que olvidar aquellos pacientes que requieren un seguimiento especial debido a la realización de trasplantes, toma de antibióticos u otros tratamientos nefro u ototóxicos. Por ejemplo, aquellos enfermos que toman prednisona, deben tener un control más exhaustivo debido al efecto supresor que ejerce sobre el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, utilizada durante más de tres meses, provocando a su vez alteraciones en el metabolismo de la glucosa y detención del crecimiento²⁵.

En la Tabla 7 se expone un resumen de los controles que se deben realizar y su periodicidad en pacientes estables.

Tabla 7. Periodicidad de realización de pruebas en pacientes estables²⁵

Aparato respiratorio	
Espujo/ exudado faríngeo	En cada visita
Espirometría	En cada visita
Pletismografía	Anual
Función pulmonar completa	Según gravedad del paciente
Radiografía de tórax	Cada 4 años
TACR tórax	Cada 4 años
Pulsioximetría nocturna	Si FEV ₁ ≤50%
Aparato digestivo y nutricional	
Hemograma	Cada 6 - 12 meses
Bioquímica sanguínea	Cada 6 - 12 meses
Coagulación	Cada 6 - 12 meses
Vitaminas liposolubles	Cada 6 - 12 meses
Zn, Ca, Fe, Mg	Cada 6 - 12 meses
Grasas en heces (IP)	Cada 6 - 12 meses
Elastasa (SP)	Anual
Análisis de orina	Anual
Ecografía abdominal	Cada 1 - 2 años
Otras determinaciones	
Curva de glucemia >10-16 años	Cada 2 años
Curva de glucemia >16 años	Cada año
Densitometría >12 años	Cada 2 - 3 años

1.7. TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con FQ, debe ser individualizado cubriendo todas las necesidades terapéuticas y coordinado por los especialistas de las unidades de FQ.

Durante todas las etapas de la terapéutica, es necesario tomar en consideración la posición familiar frente al mismo y la conciencia y aceptación por el paciente en las distintas etapas de su vida.

El tratamiento se basa en la actuación en cada nivel de complicación.

1.7.1. Tratamiento respiratorio

1.7.1.1. Terapéutica antimicrobiana

Toda la terapéutica antimicrobiana de los pacientes con FQ está dirigida a la prevención, erradicación y control de la infección respiratoria. Sin una adecuada antibioterapia, los lactantes con FQ muestran un mayor riesgo de infección temprana e inflamación, progresando finalmente hacia el fallo respiratorio crónico^{31,56}.

Es imprescindible identificar los gérmenes presentes, utilizando siempre los antibióticos según sensibilidad para no crear resistencias, y si se produjesen, asociar varios antimicrobianos con el fin de potenciar su acción terapéutica en la erradicación del patógeno.

El tratamiento precoz e intensivo de las primeras colonizaciones y las mejoras que se han generado en las estrategias para tratar las exacerbaciones o infecciones cronicadas, ha ocasionado que la morbimortalidad del paciente haya descendido con respecto a los inicios del conocimiento de la patología y se ha producido por lo tanto, un aumento en la supervivencia de estos enfermos.

El hallazgo de un agente colonizador patógeno existente en el cultivo de esputo o exudado nasofaríngeo del paciente, es premisa indiscutible para realizar el tratamiento, sobre todo si el individuo presenta síntomas. Todo ello deriva y se diferencia de la población general sin enfermedad, en que no podemos esperar a que pequeñas infecciones se resuelvan sin antibioterapia, puesto que los pacientes con FQ normalmente tienden a cronificar las infecciones desde etapas muy iniciales de su vida, generándose alteración en la estructura pulmonar y como consecuencia empeoramiento de la función pulmonar.

El tratamiento antibiótico, por tanto, está indicado para las siguientes situaciones³¹:

- Tratamiento precoz e intensivo en el primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*.
- Terapéutica para el control de las reagudizaciones.
- Tratamiento crónico de mantenimiento.

Las vías de administración que se utilizan son muy variadas dependiendo de la situación de cada paciente, del germen y del antibiograma (vía oral, vía intravenosa y/o inhalada).

Es necesario tener presente que los pacientes con FQ tienen una farmacocinética diferente a la población sana, precisando de dosis más altas de antibióticos (hecho que se constata con los betalactámicos y los aminoglucósidos) y durante períodos más extensos de tratamiento, teniendo en cuenta la monitorización de sus niveles séricos, puesto que muchos generan nefro u ototoxicidad ³¹.

La frecuencia y el tipo de microorganismos que generan las infecciones en los pacientes con FQ varían con la edad. Las infecciones virales (*Adenovirus*, *Rhinovirus* y *Coronavirus*), el *Mycoplasma pneumoniae* y la *Chlamydia pneumoniae* son frecuentes al inicio de la vida de estos enfermos. El *Haemophilus influenzae* y el *Streptococcus pneumoniae* marcan su presencia posteriormente, dejando paso enseguida al *Staphylococcus aureus* y a la *Pseudomonas aeruginosa*, dándose esta última en mayor frecuencia en etapas de la adolescencia y de la vida adulta^{57,58}.

En el 2005, en el registro de la fundación americana de FQ se recogía una prevalencia de *Staphylococcus* del 51,8% del total de pacientes³¹ y en el Registro Europeo del año 2010 el porcentaje rondaba el 40%⁸.

No obstante, pese a la evidencia de que el patógeno está colonizando desde edades tempranas, el uso de antibioterapia de manera preventiva está en entredicho⁵⁹. Muchos estudios han valorado el uso profiláctico de tratamiento antibiótico para el *Staphylococcus aureus*, objetivándose una disminución en la adquisición temprana del microorganismo, pero no se observó mejoras en el número de ingresos del paciente o de los parámetros de función pulmonar ^{59,60}. Lo que no es discutible hoy en día, es el tratamiento ante su presencia en los cultivos de las muestras biológicas del enfermo. El tratamiento antibiótico se expone en la Tabla 8 y 9.

Otro patógeno colonizador que cobra importancia en los primeros años de los niños con FQ es el *Haemophilus influenzae*, aunque a partir de los 7-8 años de edad y en la etapa adulta está mucho menos presente. Es muy raro que este patógeno genere cronicidad y cuando se da, sobre todo en infecciones agudas, el tratamiento recomendado es la cloxacilina o la amoxicilina-clavulánico^{11,56}. Hay que tener presente a la hora de administrar la antibioterapia al paciente que el *Haemophilus influenzae* es resistente a los macrólidos.

Si hay un microorganismo característico que marca el estado pulmonar y calidad de vida de los pacientes con FQ y como consecuencia su supervivencia, es la *Pseudomonas aeruginosa*⁶¹. Es el organismo más prevalente en el árbol bronquial

de los pacientes, apareciendo en un 50% en los menores de 18 años y un 80% en los mayores de edad⁵⁷.

Diversos estudios han asociado la colonización de la *Pseudomonas* con mayor morbilidad y disminución de la supervivencia, teniendo en cuenta que, la adquisición en edades tempranas hace que el pronóstico de vida sea peor ^{57,62,63}. Es por ello, que existen acuerdos consensuados en la administración del tratamiento antibiótico desde que se produce el primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*, ya que posteriormente la erradicación de este patógeno no siempre es posible⁶¹. Se sugiere que un tratamiento contra la *Pseudomonas* antes de su primer aislamiento podría tener un efecto profiláctico, aunque actualmente el tratamiento preventivo en ciclos intermitentes no está recomendado³¹.

Normalmente, las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* encontradas en los primeros aislamientos que se producen en los pacientes son de características no mucosas y tienen una alta susceptibilidad a los antibióticos y baja densidad bacteriana. Pero a medida que las infecciones se establecen, las cepas se convierten en mucosas, ocasionando multirresistencias a los antibióticos y generando cronicidad.

Por lo tanto, las indicaciones para el tratamiento antimicrobiano contra la *Pseudomonas aeruginosa* son³¹:

- Tratamiento precoz e intensivo, en el primer aislamiento, con antibióticos inhalados y antibióticos vía oral o endovenosa.
- Tratamiento crónico de mantenimiento con antibióticos inhalados, con o sin antibióticos orales o intravenosos.
- Tratamiento de las reagudizaciones pulmonares con antibióticos orales o intravenosos.

La primoinfección de *Pseudomonas aeruginosa* es la detección del primer cultivo positivo recogido del árbol bronquial, se acompañe o no de síntomas pulmonares infecciosos⁶⁴. Los tratamientos antibióticos que más se usan en la primoinfección en la actualidad son la tobramicina solución para inhalación o colistina^{61,65}.

Al mes debe repetirse el cultivo. Si se presenta de nuevo el patógeno, se administra un nuevo antibiótico, generalmente el ciprofloxacino oral (antibiótico oral más utilizado) durante 21-30 días, siempre manteniendo a la par la antibioterapia inhalada. Se realiza de nuevo otro estudio microbiológico a los dos meses del tratamiento y

si se objetiva aislamiento del germen, se debe instaurar fármacos endovenosos por 14 días. La infección se ha cronificado cuando a pesar de todos estos ciclos de tratamiento, persiste la *Pseudomonas* en las muestras biológicas. Si el cultivo se ha negativizado, se debe mantener la terapia inhalada durante 6-12 meses. Se considera erradicado el patógeno si tras este tiempo siguen las muestras dando negativo, por lo que puede suspenderse el fármaco^{57,66}.

Establecemos que existe una colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* cuando está presente en todos los cultivos de control realizados, o bien, en 3 de ellos (separados por un mes) durante un período de 6 meses^{31,44,61}.

En el tratamiento de la primoinfección por *Pseudomonas aeruginosa* normalmente se utiliza la vía inhalada para la administración del antibiótico. La antibioterapia inhalada tiene la ventaja que permite un mayor depósito local del antibiótico en la vía aérea y disminuye la toxicidad del tóxico al disminuir su exposición. Su inconveniente principal es que su administración genera broncoespasmo, por lo que se recomienda antes de su administración, el empleo de broncodilatadores^{31,67}. Es recomendable siempre controlar la función renal y realizar una audiometría anual debido al efecto nefro y/u ototóxico de los aminoglicósidos³¹.

El tratamiento de mantenimiento tiene como objetivos producir un enlentecimiento de la colonización crónica del árbol bronquial, disminuir el número de exacerbaciones y evitar en lo posible el tándem infección-inflamación que conlleva a una destrucción de la arquitectura pulmonar y como consecuencia de la función pulmonar, creando un daño irreversible⁶⁸. La terapéutica a largo plazo se establece administrando la tobramicina inhalada en ciclos de 28 días o la colistina inhalada de forma continua, ambos 2 veces al día a las mismas dosis que la primoinfección^{31,61}.

Se establece la administración de macrólidos vía oral de forma prolongada, generalmente la azitromicina, cuando se objetivan resistencias antimicrobianas. Diversos estudios han puesto de manifiesto que la azitromicina administrada en tratamientos prolongados, por más de tres meses, mejora los parámetros de función pulmonar⁶⁹.

Cuando se establecen las exacerbaciones pulmonares por *Pseudomonas aeruginosa*, hay que ser más agresivos con los fármacos administrados. La cepa de *Pseudomonas* que genera los episodios de exacerbaciones normalmente es la misma que se puede encontrar en los pacientes en fase estable, por lo que se puede administrar un tratamiento empírico a la espera del antibiograma³¹. A la hora de

evaluar la vía de administración de los antibióticos en las reagudizaciones debemos tener en cuenta la situación de gravedad del enfermo y adhesión del paciente y la familia al tratamiento.

Para la administración vía oral, normalmente utilizada en exacerbaciones leves-moderadas, el antibiótico de elección es el ciprofloxacino, el cual se puede asociar a terapia inhalada (anteriormente expuesta). Se recomienda realizar ciclos de dos o tres semanas que se pueden repetir con intervalos de tres meses evitando así que se generen resistencias³¹.

El tratamiento endovenoso se reserva para los casos más severos. Se puede realizar en el medio hospitalario o por el contrario, en el ámbito domiciliario siempre y cuando se realice una reeducación de la familia y del paciente en la administración del fármaco, y este último se encuentre con vías venosas adecuadas.

Normalmente se utilizan combinaciones de antibióticos que produzcan sinergismo y se potencien, como por ejemplo, un betalactámico como la ceftazidima y un aminoglicósido como la tobramicina, administrándose estos últimos preferiblemente en una sola dosis matinal, generando una buena biodisponibilidad con la menor toxicidad posible. En los casos avanzados de la enfermedad en donde las vías periféricas están deterioradas, la administración de antibioterapia intravenosa se realiza a través de dispositivos venosos centrales, con el inconveniente de que el uso de los mismos debe ser exquisito para evitar las infecciones del catéter.

Con el transcurso de las infecciones, y como consecuencia de los tratamientos antimicrobianos y la alteración del parénquima pulmonar, se produce el aislamiento de otra serie de patógenos bacilos Gram negativos no fermentadores, como son la *Stenotrophomonas maltophilia*, el *Achromobacter spp.* y especies del complejo *Burkholderia cepacia* o micobacterias entre otros^{31,57}.

En la Tabla 8 y 9 se exponen las propuestas de antibioterapia según el patógeno.

Tabla 8. Tratamiento antibiótico en los patógenos más comunes en la FQ ³¹

Microorganismo	Indicación	Antibiótico	Vía administración	Duración
<i>Staphylococcus aureus meticilin sensible</i>	Profilaxis controvertida Inicio desde el diagnóstico, en los niños <2 años	Cefaclor Cloxacilina	Oral	Continuar hasta los 4 años de edad
	Tratamiento solo exacerbaciones	Amoxicilina-clavulánico Cloxacilina	Oral	2-3 semanas
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Primocolonización	Colistina o tobramicina +	Inhalada	6-12 meses (negativo en 3 cultivos mínimo de 2 meses)
	Exacerbación leve	Ciprofloxacino	Oral	3 semanas
	Exacerbación moderada-grave	Ciprofloxacino Ceftazidima o cefepime + Amikacina o tobramicina Meropenem Piperacilina-tazobactam Ciprofloxacino Aztreonam	Oral Intravenoso	2 semanas 2-3 semanas
<i>Haemophilus Influenzae β lactamasa positivo</i>		Amoxicilina-clavulánico	Oral	2 semanas
		Cefotaxima	Intravenoso	2 semanas
<i>Haemophilus Influenzae β lactamasa negativo</i>		Amoxicilina	Oral	2 semanas

Tabla 9. Principales opciones terapéuticas para organismos multirresistentes en las exacerbaciones ³¹

Microorganismo	Antibiótico	Dosis adulto	Dosis niño
<i>Burkholderia cepacia</i>	Cotrimoxazol	160/800 mg/12h v.o.	4-5 mg/Kg/12h v.o. (trimetoprim)
	Doxiciclina*	100 mg/12h v.o.	2,5mg/Kg/12h v.o.
	Meropenem asociado:	2g/8h e.v	40mg/Kg/8h e.v.
	Minociclina*	100mg/12h v.o./e.v.	2mg/Kg/12h v.o./e.v.
	Amikacina	15-20mg/Kg/día e.v.	15-20mg/Kg/día e.v.
	Ceftazidima	2g/8h e.v.	50mg/Kg/8h e.v.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Cotrimoxazol	160/800mg/12h v.o.	4-5 mg/Kg/12h v.o. (trimetoprim)
	Doxiciclina*	100mg/12h v.o.	2,5mg/Kg/12h v.o.
	Levofloxacino	500mg/24h v.o.	No usar en niños
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	Cotrimoxazol	160/800mg/12h v.o.	4-5 mg/Kg/12h v.o. (trimetoprim)
	Doxiciclina*	100mg/12h v.o.	2,5mg/Kg/12h v.o.
	Levofloxacino	500mg/24h v.o.	No usar en niños
	Piperacilina-tazobactam	4g/6h e.v.	100mg/Kg/6h e.v. (piperacilina)
	Meropenem	2g/8h e.v.	40 mg/kg/8h e.v.
<i>Staphylococcus aureus meticilinresistente</i>	Cotrimoxazol	160/800mg/12h v.o.	4-5 mg/Kg/12h v.o. (trimetoprim)
	Vancomicina	1g/12h e.v.	40mg/Kg/día e.v. (en 2-4 dosis)

1.7.1.2. Terapéutica broncodilatadora

Debe valorarse en aquellos pacientes que presentan cuadros de obstrucción bronquial y a su vez presentan reversibilidad de la hiperreactividad. Se usan β -2 agonistas en forma permanente como son¹¹:

- Salbutamol: 2 puff/4 horas.
- Salmeterol solo o asociado con corticoide inhalado cada 12 horas.
- Corticoides inhalados: se usan solo si existe asma asociada a la FQ.

1.7.1.3. Terapéutica antiinflamatoria

El proceso inflamatorio en la FQ es un proceso constante que se pone aún más de manifiesto cuando se producen infecciones.

La llegada de los polimorfonucleares a los bronquios infectados, su daño y liberación radicales libres y enzimas proteolíticas contribuyen a que el moco se condense, aumentando la colonización del mismo por los microorganismos patógenos y a su vez empeorando el parénquima pulmonar¹¹.

Desde el punto de vista antiinflamatorio existen los siguientes medicamentos en los que se ha demostrado su eficacia:

- Ibuprofeno: Se emplea una dosis de 10 a 20 mg/Kg/día cada 8 horas vía oral¹¹. Se ha comprobado por diversos estudios que este tratamiento mejora el estado nutricional y radiológico, genera menor tasa de hospitalizaciones y reducción de la caída de la función pulmonar^{70,71}. Es recomendable tener en cuenta que si se usan aminoglucósidos, los antiinflamatorios deben dejarse de administrar para no aumentar el efecto nefrotóxico. También se debe considerar la monitorización de niveles adecuados, ya que una dosis subóptima lleva a cabo un aumento de la inflamación⁷⁰.
- Azitromicina: Este macrólido independientemente de su efecto antipseudomónico presenta un efecto antiinflamatorio generando una mejoría importante en la función pulmonar y disminución de las reagudizaciones, acompañándose de un incremento de peso y del IMC⁷². La dosis establecida es de 10 mg/Kg/día hasta los 24 kg, 250 mg/día desde los 25 a los 39 Kg y 500 mg/día sobre los 40 Kg, administrado vía oral¹¹.

- Corticoides sistémicos: Diversos estudios apoyan su uso mientras otros los ponen en entredicho por sus efectos adversos a la larga (diabetes, cataratas o retraso en la curva de crecimiento)⁷⁰. Muchos autores establecen su uso en aquellos pacientes con clínica asmática predominante, expectoración escasa, dolor precordial, prueba broncodilatadora positiva en la espirometría, sibilancias o escasa entrada de aire. Se suele usar la prednisona a dosis de 0.5-1.0 mg/Kg/día con un máximo de 40-60 mg/día por 5 días o menos⁷⁰.
- Antagonistas de los receptores de los leucotrienos: Existen muy pocos estudios aún sobre esta terapia pero en alguno de ellos se ha objetivado una mejoría del FEV₁, como ocurre por ejemplo con el montelukast⁷³.

1.7.1.4. Terapéutica que mejora el aclaramiento mucociliar

En los pacientes con FQ, el mecanismo de aclaramiento mucociliar tan importante para la defensa de la vía aérea está alterado, contribuyendo a empeorar el cuadro pulmonar debido al espesamiento de las secreciones. Podemos hablar de varios entre los que destacan:

- rhDNasa (Pulmozyme®): es una enzima que hidroliza las uniones S-S del DNA de los polimorfonucleares que han acudido a los bronquios en respuesta a la inflamación e infección. Debe usarse en pacientes infectados agudos repetidos o en crónicos en forma de administración nebulizada (1 ampolla al día). El éxito del tratamiento lo podemos establecer si se produce una mejora en la cantidad de reagudizaciones del paciente e interrupción en la caída del FEV₁^{11,61}.
- Mucolíticos orales: Se suelen utilizar la carbocisteína y el ambroxol, aunque su uso está discutido en la actualidad⁶¹.
- Solución salina hipertónica: la inhalación de la solución permite la hidratación de las secreciones espesas y la eliminación de las mismas. Se ha demostrado que reduce las exacerbaciones pulmonares. El manitol se ha introducido más recientemente y mejora la función pulmonar⁶¹. Antes de la administración del suero salino es recomendable realizar terapia de broncodilatación para evitar la hiperreactividad bronquial^{11,61}.

1.7.1.5. Terapéutica para la Aspergilosis broncopulmonar alérgica

Es una complicación severa que debe tratarse lo más precozmente posible.⁷⁴ Se produce por una reacción a hipersensibilidad a hongos del género *Aspergillus*. Se estima que su prevalencia en los pacientes con FQ es de 8,5-8,9%^{75,76}.

El tratamiento se basa en la administración de corticoides sistémicos (prednisona 2 mg/Kg/día, máximo 40 mg por 2 semanas y luego, pasar a días alternos durante 2-3 meses). La administración de antifúngico se suele establecer en los casos de mala respuesta al tratamiento corticoideo o en clínica severa ⁶¹, administrándose Itraconazol 10 mg/Kg/día cada 12 horas por 3 - 6 meses (máximo 400 mg/día) ¹¹.

1.7.1.6. Fisioterapia respiratoria

La rehabilitación pulmonar es sin duda hoy por hoy, un pilar fundamental en el tratamiento de los enfermos de FQ. Debe ser diaria e individualizada ³ y aún en la etapa estable del paciente debe realizarse, puesto que se ha comprobado que mejora la musculatura de la caja torácica y despega las secreciones ⁷⁷. Existen muchas técnicas y tratamientos rehabilitadores, pero todos persiguen unos objetivos como son ³: facilitar la limpieza de la vía aérea, mejorar los parámetros de función pulmonar, previene las infecciones broncopulmonares, aumenta la fuerza y resistencia de la musculatura, tanto global como la de los músculos ventilatorios, disminuye la sensación de disnea, incrementa la confianza y reduce la ansiedad. Todo ello a la larga mejora la calidad de vida de los pacientes y disminuye las exacerbaciones y los ingresos hospitalarios, aumentando por consiguiente la supervivencia.

Es básica la educación del paciente y su implicación, así como de los familiares más cercanos, ya que si se realiza de forma correcta el tratamiento rehabilitador, los resultados serán óptimos en su calidad de vida.

1.7.1.7. Tratamiento con oxigenoterapia y ventilación mecánica no invasiva

La causa actual más importante de fallecimiento de la FQ es la insuficiencia respiratoria. Si el paciente presenta estados de hipoxemia solo durante el sueño, está indicada la utilización de oxigenoterapia nocturna, siempre y cuando no haga

episodios de retención de dióxido de carbono. Es conveniente monitorizar al enfermo realizando registros continuos de pulsioximetría y capnografía⁷⁸.

Si por el contrario, presenta hipoxia y disnea diurna o hipertensión pulmonar (vista por ecocardiografía), debe recibir oxigenoterapia de forma continua durante 24 horas para evitar la progresión a la situación de cor pulmonale^{78,79}.

La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) es una terapia eficaz en aquellos enfermos que presentan insuficiencia respiratoria crónica, aumentando la capacidad funcional⁸⁰.

En la actualidad tiene las siguientes indicaciones⁷⁸:

- Situaciones agudas como las reagudizaciones respiratorias, cirugía, neumotórax, hemoptisis o patologías de otros órganos.
- Síndrome de apnea obstructiva del sueño.
- Como puente al trasplante pulmonar.
- Ayuda a la fisioterapia y a la rehabilitación respiratoria.
- En situación de paciente terminal para aliviar la disnea.
- En situaciones de insuficiencia respiratoria crónica con hipoxemia e hipercapnia.

1.7.1.8. Trasplante pulmonar

En los pacientes con FQ a medida que su enfermedad avanza, el estado pulmonar se deteriora cada vez más y un determinado número de ellos fallecen en la segunda o tercera década de vida. En estos enfermos con calidad de vida ínfima y en estadio muy avanzado, el trasplante pulmonar es la opción terapéutica más recomendable.

En el adulto, la segunda causa de trasplante pulmonar es la FQ, mientras que en la edad pediátrica es la primera causa con un 68%. El porcentaje de supervivencia tras el trasplante pulmonar es un poco menor en los adultos que en los niños. Mientras en los adultos la probabilidad de sobrevivir tras ser trasplantado a 1-3 años es del 60% y al tercer mes de la cirugía de un 75.2%, en los niños la supervivencia al año es del 80% y a los tres años de la intervención del 70%. Tanto en el adulto como en la edad pediátrica la causa más frecuente de fallecimiento tras el trasplante es la infección⁸¹.

Tenemos que tener presente que aquel paciente que precise trasplante debe de estar respiratoriamente tan mal como para necesitarlo, pero no esperar a que esté muy deteriorado para ser trasplantado, debiendo preparar al enfermo de forma adecuada para garantizar las mejores condiciones y el éxito de la cirugía.

La derivación del paciente a las unidades de trasplante y la intervención pulmonar se deben plantear cuando aparecen algunas de estas condiciones^{82,83}:

- Para remitir a la unidad de trasplante pulmonar: $FEV_1 \leq 30\%$ del teórico o caída rápida del FEV_1 principalmente en mujeres jóvenes, exacerbación pulmonar que requiera un ingreso en UCI, aumento de la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, neumotórax refractario o recurrente, hemoptisis recurrente no controlada por esclerosis.
- Indicación de trasplante: Insuficiencia respiratoria con hipoxemia e hipercapnia ($PaCO_2 > 50$ mmHg) e hipertensión pulmonar.

Las contraindicaciones que se presentan para el trasplante las podemos dividir en absolutas (enfermedad neoplásica, fallo severo de otro órgano vital, infección por VIH, hepatitis B o C, tuberculosis activa o infección fúngica invasiva, enfermedad psiquiátrica invalidante o deformidad torácica muy importante) y relativas (infección por *Burkholderia cepacia*, infección por bacterias panpersistentes, infección por micobacterias no tuberculosas, no adherencia al tratamiento, ventilación invasiva por su efecto negativo en la supervivencia postrasplante, tratamiento prolongado con corticoides a dosis muy altas, osteoporosis grave y problemas nutricionales graves con un IMC > 25 o < 18)^{3,82}.

Durante los primeros tres meses, sobre todo el primer mes postrasplante, es el período de máxima vigilancia, ya que la mayoría de las infecciones y rechazos del órgano se producen en esta etapa³. La mayoría de los trasplantes se realizan en la adolescencia o edad adulta joven y las complicaciones más comunes son las alteraciones en el crecimiento y los rechazos o infecciones por falta de adherencia al tratamiento⁸¹.

El paciente trasplantado debe seguir un control exhaustivo con un tratamiento de profilaxis antibiótica e inmunosupresor adecuado. En sus revisiones periódicas se debe evaluar los posibles efectos secundarios de la terapéutica, monitorizando los niveles séricos de los fármacos. Con un correcto seguimiento, la mayoría de los pacientes consiguen una calidad de vida relativamente normal, mejorando así sus años de vida.

1.7.2. Tratamiento nutricional y pancreático

Es una cuestión básica que los pacientes enfermos de FQ tengan un estado nutricional óptimo. Muchos estudios documentan que un adecuado estado nutricional tiene una relación directa con la función pulmonar y con la longevidad de los mismos ⁸⁴.

Estos pacientes normalmente presentan disminución del apetito por la ingesta permanente de secreciones espesas y el estado infeccioso, unido a que tienen un vaciamiento gástrico retardado y esofagitis por la presencia de reflujo gastroesofágico¹¹, con lo que son más proclives al empeoramiento del estado nutricional.

Los pacientes con FQ presentan un gasto energético en reposo aumentado por muchos motivos (infecciones, incremento del trabajo respiratorio, etc.). Por otro lado, hay pérdidas digestivas de grasas y vitaminas (por malabsorción por IP, enfermedad intestinal o hepática, etc.), pérdidas pulmonares (pérdida de proteína por el esputo), en el sudor (eliminación de electrolitos) y por la orina (en pacientes diabéticos la presencia de glucosuria). Esto hace que los enfermos tengan unos requerimientos energéticos totales mayores que los de la población general. Es por ello que se debe monitorizar el estado nutricional en cada consulta del paciente, realizando una valoración nutricional completa una vez al año como mínimo ^{84,85}.

En los pacientes con IP el aporte calórico debe estar incrementado en el 110-200% de los requerimientos estimados, mientras que los pacientes con SP, con mínimo o sin compromiso pulmonar y un estado nutritivo normal, los requerimientos son similares a los precisados por las personas sanas de su edad ¹¹.

El aporte proteico debe suponer el 15-20% del valor calórico total, las grasas deben aportar un 35-50% y la cantidad de carbohidratos representará en torno al 45-48% del valor calórico total, teniendo siempre en cuenta, que se debe evitar el uso de azúcares simples favoreciendo el uso de los hidratos complejos y la fibra para evitar así la hiperglucemia⁸⁶.

En los lactantes se establece que si tienen alimentación materna prosigan con ella. Muchos estudios han demostrado que la lactancia materna exclusiva al menos 6 meses, mejora al enfermo y disminuye la necesidad del uso de antibioterapia^{11,87}.

La administración de vitaminas liposolubles (A, E, D y K) está indicada en pacientes con IP. En los pacientes con SP, los aportes se realizarán en función de los

niveles séricos de las mismas, aunque se aconseja la administración sistemática de vitamina E dado su poder antioxidante⁸⁸.

La suplementación de vitamina D también es esencial, ya que su déficit se suele dar entre el 40-90% de la población con FQ y se asocia con alteraciones en el metabolismo óseo e inmunológico. También se ha observado su influencia en los trastornos del metabolismo hidrocarbonado en los pacientes diabéticos. Las guías actuales recomiendan la suplementación con 400 UI en menores de 1 año y 800 UI en mayores de 1 año de vitamina D₂. Si existe déficit el tratamiento a administrar debe ser de 12000 UI de vitamina D₂ una vez por semana para los menores de 5 años y 50000 UI una vez/semana para los >5años durante 8 semanas. Aunque en la actualidad se ha observado que la vitamina D₃, a igualdad de dosis es más eficaz⁸⁹.

La suplementación universal de la vitamina K hoy en día es más controvertida, siendo obligatoria su administración en aquellos enfermos con IP mal controlada, hepatopatía grave, resecciones intestinales importantes, antibioterapia intensiva y prolongada y alteración en las pruebas de coagulación que puedan generar sangrados como la hemoptisis. Las dosis se establecen en función del tiempo de protrombina y los factores condicionantes del enfermo como el uso de antibióticos^{86,90}.

De forma general no existe déficit de vitaminas hidrosolubles en los pacientes con FQ, y solamente se han visto déficit de vitamina B₁₂ en los pacientes con IP y/o resección del íleon terminal debiendo administrar 100 µg/mes vía parenteral⁹¹.

Las enzimas pancreáticas deben ser usadas una vez demostrada la IP. Nos permite controlar y reducir la malabsorción intestinal y mejorar la nutrición del enfermo. Los preparados comerciales provienen de 2 tipos de sustancias: pancreatina y pancreolipasa. No se ven frecuentemente interacciones y efectos adversos salvo la hiperuricosuria, hiperuricemia y alergia a alguno de sus componentes. Pueden llegar a producir dolor abdominal y estreñimiento, aftas bucales e irritación en la zona perianal¹⁶. El tratamiento debe ajustarse en función de la edad del paciente, siendo menor a medida que el individuo crece. Su eficacia se controla según la presencia o no de sintomatología en el paciente (diarrea, dolor abdominal, flatulencia, etc.), según el patrón ponderoestatural y de crecimiento así como, el examen de grasas en heces (a menor cantidad de grasas en heces, menor malabsorción y mayor eficacia del tratamiento enzimático sustitutivo)¹⁶. Los objetivos del tratamiento enzimático aparte de controlar los síntomas son disminuir la esteatorrea normalizando las deposiciones, consiguiendo así una nutrición y desarrollo ponderoestatural óptimos⁹².

La administración de oligoelementos también es básica en estos pacientes. En situaciones de incremento de actividad que generen hipersudoración, altas temperaturas o episodios de fiebre, debemos estar atentos a las reposiciones de cloruro sódico. Esto es muy importante, especialmente en pacientes lactantes con lactancia materna exclusiva, ya que son más proclives a realizar alcalosis metabólica hipoclorémica. Las necesidades para menores de 1 año de sodio son de 120 - 200 mg/día y de cloro 180 - 300 mg/día, mientras que para los mayores de un año, las necesidades de sodio son de 225 - 500 mg/día y de cloro 350 - 750 mg/día⁸⁶. La administración de ClNa puede ser a través de suplementación por preparados comerciales o por la toma en la dieta de aportes extras de sal común. Si existiese calor intenso o estados de fiebre que produjesen hipersudoración se debe añadir aportes de sal extra según peso. Si la temperatura es >25 grados: peso <5 Kg +1.5 g/sal/día, peso 5-10 Kg +2g/sal/día y >10Kg +1g/sal/día por c/10Kg. Si la temperatura es >30 grados: peso <5Kg +2.5 g/sal/día, 5-10 Kg +4g/sal/día y >10 Kg +2g/sal/día por cada 10 Kg de peso.

También debemos suplementar y valorar las necesidades de calcio (700 - 1000 mg para niños y 1000 - 1300 mg en adolescentes)⁸⁶, hierro, magnesio y zinc.

En la FQ existe una deficiencia de ácidos grasos esenciales, especialmente de ácido linolénico y ácido docosahexaenoico (DHA), que no solo se debe a la ingesta insuficiente o malabsorción, sino que existe una implicación de la disfunción del gen CFTR, especialmente en los pacientes con fenotipos graves. Varios estudios sugieren que la suplementación con estos ácidos grasos esenciales permiten mejorar la respuesta proinflamatoria que se da en la enfermedad, sin embargo hoy en día no existe consenso en su administración, necesitándose más estudios para poder realizar recomendaciones basadas en la evidencia^{16,90}.

En cuanto a los suplementos orales hipercalóricos, se utilizan como complemento a una dieta variada e hiperproteica para mejorar la situación nutricional del paciente cuando no fuesen suficientes las recomendaciones de la dieta.

En situaciones extremas de malnutrición y déficit del crecimiento en las que las medidas anteriores fracasasen, se puede optar por nutrición enteral a través de sondaje nasogástrico. En casos de cirugía digestiva, gastroenteritis grave, pancreatitis, síndrome del intestino corto o pacientes muy desnutridos a la espera de trasplante, se puede utilizar la nutrición parenteral^{86,93}.

La insulino terapia está indicada para los pacientes con FQ en los que se presenta diabetes o hiperglucemias en ayunas persistentes durante más de 48 horas¹¹.

1.7.3. Tratamiento de la enfermedad hepática

Actualmente se ha introducido el uso del ácido ursodeoxicólico con el objetivo de reducir la enfermedad hepática³. Diversos estudios han corroborado la mejora de la colestasis y de la citolisis⁹⁰. La dosis que se establece es de 20 mg/Kg/día en 2 - 3 dosis durante tres meses²⁰. Si al suprimir el fármaco, los niveles de transaminasas y fosfatasa alcalina vuelven a elevarse, debe continuarse el tratamiento.

Una vez que se establece el patrón de cirrosis hepática, el tratamiento con el ácido ursodeoxicólico es ineficaz³.

La hipertensión portal es una consecuencia de la cirrosis, siendo la hemorragia digestiva por varices esofágicas la complicación más frecuente de la misma. El tratamiento de la hemorragia digestiva se realiza a través de ligadura de las varices cuando sea posible aparte de tratamiento farmacológico, o implantación de shunts intrahepáticos por vía transyugular (TIPS) si son más rebeldes a la terapia³.

La ascitis se trata con restricción de sal, diuréticos (espironolactona y furosemida) y colocación de TIPS. En casos muy severos de hipertensión portal, el paciente debe ser incluido para valoración de trasplante antes de que su estado sea terminal²⁰.

1.7.4. Tratamiento de fertilidad

Hoy en día los avances en reproducción asistida han abierto un nuevo camino para los pacientes con FQ que presentan problemas de fertilidad.

La mayoría de los varones con FQ presenta agenesia uni o bilateral de los conductos deferentes, lo que conlleva a azoospermia y déficit de espermatozoides en el eyaculado. Sin embargo, con los avances médicos implantados en el área de la reproducción asistida, es posible que estos pacientes puedan ser padres biológicos al poder recuperar espermatozoides del testículo o epidídimo y posteriormente realizar fecundación in vitro²⁴.

En la mujer embarazada con FQ es fundamental un control en unidades especializadas, cuidando muy de cerca el estado nutricional, diabético y la función pulmonar⁹⁴. Hay varios estudios que sugieren que las mujeres con buen estado

clínico, buen estado nutricional, con radiografía normal o solo afectación pulmonar obstructiva con FEV₁ de 70% toleran bien el embarazo, sin gran repercusión para ellas y sus hijos²⁴.

Ante cualquier caso siempre hay que prestar un adecuado apoyo e información al paciente⁹⁵.

1.7.5. Terapia génica

Actualmente se está investigando mucho en el defecto genético subyacente de la FQ. La identificación del gen CFTR ha abierto las puertas a nuevos planteamientos terapéuticos de la enfermedad, basados en la transferencia de un gen normal a las células de individuos afectados, que permita revertir las anomalías biológicas derivadas de las mutaciones en los dos genes CFTR parentales³.

En la actualidad, la Agencia de Alimentos y Medicamentos de EEUU (FDA), ha aprobado una combinación de los compuestos lumacaftor (que aumenta la cantidad de proteína CFTR en la superficie celular) y el ivacaftor (encargado de aumentar la función de la proteína una vez alcanza la superficie). Esta combinación está indicada para los pacientes mayores de 12 años que presentan homocigosis de la mutación $\Delta F508$. Aún en Europa se tiene que aprobar su utilización. En España el tratamiento que sí se ha aprobado y que está en uso experimental es el ivacaftor, concretamente para nueve mutaciones del gen CFTR responsables de la FQ (G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R y G551D). Actualmente se está usando en los pacientes con la mutación G551D en el ámbito hospitalario bajo unos controles y cuidados exhaustivos^{96,97}.

Por otro lado, se están realizando ensayos experimentales en el Reino Unido con moléculas de ADN que llevan la copia “sana” del gen CFTR, con el objetivo de mejorar la función pulmonar de los pacientes, obteniéndose resultados discretos pero esperanzadores⁹⁶.

Aunque existe mucho camino por andar, cada vez surgen más investigaciones con el objetivo de llegar en un futuro a una posible curación de la enfermedad.

1.8. LA CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE Y EL APOYO PSICOSOCIAL

La supervivencia de los pacientes de FQ ha mejorado en las últimas décadas debido a un buen diagnóstico y tratamiento. Ha pasado de ser una enfermedad mortal en niños a ser una enfermedad “crónica”.

Pero hoy por hoy, no solo basta con aumentar la vida de estos pacientes, también debemos procurar que sea con “calidad”. La progresión de la enfermedad y los tratamientos que se administran para la misma condicionan al individuo y su estado de bienestar⁹⁸⁻¹⁰⁰.

La medida de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) permite valorar la enfermedad desde la perspectiva del paciente, aportando información tanto para el clínico como para futuros proyectos de investigación. Nos proporciona información adicional sobre el impacto de la enfermedad en el individuo¹⁰¹. Pero hay que tener en cuenta que este parámetro es de difícil medida. Es por ello, que se utilizan cuestionarios validados para así poder cuantificar el estado de salud o bienestar del paciente.

Los cuestionarios más utilizados en la FQ son el SF-36 validado en adolescentes y en adultos y en niños el *Child Health Questionnaire* (CHQ), aunque hoy por hoy, este último no es lo suficientemente sensible para valorar la CVRS en la edad pediátrica^{98,102}.

En cuanto a cuestionarios que miden patología respiratoria, los más utilizados son el *Chronic Respiratory Disease Questionnaire* (CRDQ)^{102,103} y el *St. George Respiratory Questionnaire*^{99,100}. Más específicos para la FQ son: el *Cystic Fibrosis Questionnaire* (CFQ/CFQ-R), *Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire* (CFQoL) con versión para adolescentes y adultos, *Questions on Life Satisfaction* (FLZ-CF)^{98,104-108}.

El CFQ es un cuestionario de CVRS diseñado específicamente para los pacientes con FQ, que creándose inicialmente en Francia⁹⁸ y del que hoy por hoy, disponemos de una versión española validada para adolescentes mayores de 14 años y adultos (*CFQR 14+Spain*), para niños de 6 a 11 años y de 12-13 años⁴¹⁻⁴³.

CFQ evalúa cinco esferas genéricas: síntomas, la actividad, aspecto psicológico/emocional, energía/astenia y dominio social; y cuatro dimensiones específicas: alteraciones alimentarias, imagen corporal, angustia/confusión causados por los síntomas y carga ocasionada por el tratamiento. Las puntuaciones van de 0-100 siendo las mayores las que se corresponden con mejor CVRS⁹⁸.

Existen una serie de factores que influyen en la calidad de vida del paciente. Se ha llegado a determinar que el sexo femenino comunica a través de los cuestionarios una peor calidad de vida, según muchos autores, porque las mujeres tienen una percepción más objetiva de su enfermedad. Los pacientes con mayor edad también expresan peor CVRS, ya que estos son conscientes de sus limitaciones físicas y sociales que se acentúan con la enfermedad y que empeoran su supervivencia⁹⁸. Por lo tanto, tanto el sexo como la edad, son predictores mucho más fuertes de la CVRS que otras variables relacionadas con el estado físico¹⁰⁹. Así todo, los parámetros físicos que influyen en la calidad de vida del paciente como son el estado nutricional y la afectación respiratoria no hay que menospreciarlos. Aquellos pacientes que presentan estados de desnutrición severos y función pulmonar deteriorada, comunican peor calidad de vida que los que presentan estados más leves^{110,111}, así como los que presentan infecciones continuas por *Pseudomonas aeruginosa*, afectación nasosinusal grave, diabetes, alimentación por sondaje nasogástrico o uso continuo de catéteres centrales permanentes⁹⁸.

Los pacientes que muestran síntomas depresivos y/o ansiosos también relacionan su estado de bienestar como penoso⁹⁸. Son pacientes que normalmente su estado de salud no es adecuado, tienen muchas limitaciones y muchas complicaciones, a la par que muchos tratamientos que cumplimentar. Todo ello limita su calidad de vida generando baja autoestima y un estado psicológico malo, lo que a su vez, como un círculo vicioso, empeora su estado de salud (olvidos en el tratamiento y falta de adherencia al mismo, no aceptación de su enfermedad con abandono de las terapias, decaimiento y falta de energía, etc.).

Por el contrario, un mejor soporte familiar y social, es un factor príncipes que se asocia con una CVRS adecuada^{98,112-114}. Tener una familia que ayude y guíe en el proceso de enfermedad (sobre todo a los adolescentes en su transición a la etapa adulta), la presencia de una pareja y tener empleo, produce un soporte social que mejora el estado psicológico del paciente, ayudándole en el afrontamiento de la enfermedad día a día.

1.9. UNIDADES DE FIBROSIS QUIÍSTICA. UN ENFOQUE GLOBAL DE LA ENFERMEDAD

Cada vez son más los especialistas que ven la necesidad de ofertar al paciente con FQ unos cuidados y terapéutica que cubra todas las esferas, no solo la física, sino también la psicológica y emocional.

En el transcurso de la enfermedad existen muchos momentos claves en los que el soporte psicológico es esencial¹¹⁵ (en el diagnóstico, adolescencia, preparación a un trasplante, proceso de infertilidad o cuidado en situación terminal con preparación a la muerte). Pero no solo debemos realizar un buen soporte terapéutico y psicológico al paciente, sino también a la familia, para que estén preparados de forma consciente y adecuada y ayuden a su vez al enfermo. Por lo tanto, todas las medidas que mejoren la CVRS, pueden aportar no solo la adaptación del paciente y los familiares a la patología, sino permitir también al clínico estar atento y detectar los cambios en determinados aspectos de la misma.

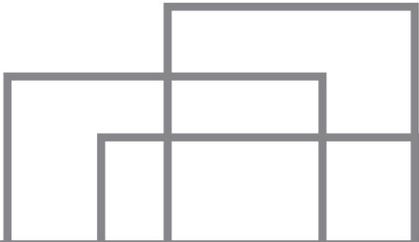
La FQ al ser una enfermedad multisistémica, complicada, con pronóstico de vida aún limitado, debe tratarse desde todos los campos (físico, psicológico y emocional, social y legal). Por ello, la importancia de la creación de unidades especializadas hospitalarias con diferentes profesionales implicados y grupos de trabajo coordinados para llevar a cabo un diagnóstico precoz, así como un correcto tratamiento y seguimiento.

Gracias al establecimiento de protocolos y el manejo en estas unidades especializadas, se ha conseguido un grandioso cambio en la supervivencia de estos pacientes y la mayoría de los recién nacidos con FQ, pueden esperar llegar a la edad adulta¹¹⁶.

Hoy en día es esencial que en las unidades de fibrosis quística existan especialistas en neumología, gastroenterología, rehabilitador y fisioterapeuta, psicólogo, experto en nutrición y trabajador social. A este grupo se le añaden otros profesionales también necesarios como son: genetista, microbiólogo, otorrinolaringólogo, obstetra, reumatólogo, urólogo, endocrinólogo, radiólogo, psiquiatra, cirujano general y especialista en trasplantes, médico y pediatra de atención primaria y médico de hospitalización domiciliaria¹¹⁵.

La comunicación y conexión entre profesionales sanitarios es básica^{117,118}, la organización de la asistencia domiciliaria y la instauración de consultas transicionales de paso a unidades de adultos son cuestiones de extraordinaria importancia¹¹⁶.

Hay que tener presente en todo momento, que ante una enfermedad tan complicada como es la FQ, el objetivo en todo momento es un correcto asesoramiento genético, diagnóstico y manejo terapéutico exquisito del paciente, haciéndole partícipe de su enfermedad tanto a él como a la familia, con la finalidad de que afronte su situación de salud de la mejor manera posible.



JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

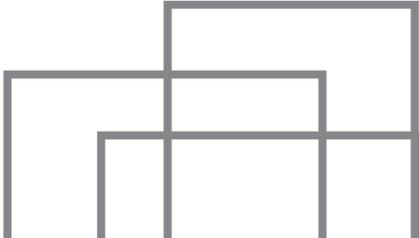
La Fibrosis Quística es una enfermedad multisistémica, crónica, progresiva y letal que puede asociarse a una gran variedad de manifestaciones clínicas.

Hasta mediados del siglo pasado, los niños y adultos jóvenes enfermos de FQ morían debido al empeoramiento del estado nutricional y respiratorio¹¹⁹.

Gracias a los avances de la genética y al conocimiento de su fisiopatología, así como en el campo diagnóstico y terapéutico, se han alcanzado mejoras en la calidad y en la supervivencia de estos pacientes^{119,120}.

No se ha realizado en la actualidad ninguna investigación epidemiológica en la provincia de Las Palmas de los pacientes afectados de FQ.

Por este motivo hemos creído de interés, realizar el presente estudio que nos permita conocer la situación clínica de estos pacientes, las mutaciones más prevalentes, su importante morbimortalidad, su curva de supervivencia con los factores que influyen en la misma, los problemas asociados tanto en la esfera social como en el entorno familiar, así como su estado de bienestar y poder establecer comparaciones con otras poblaciones de España y Europa.



OBJETIVOS

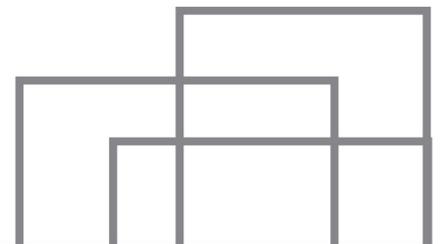
3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Estudio descriptivo de diversas variables (epidemiológicas, genéticas, clínicas, terapéuticas y evolutivas) en los niños, adolescentes y adultos afectados de FQ en la provincia de Las Palmas.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Valorar la importancia del cribado neonatal en el diagnóstico inicial de la enfermedad.
- Describir las mutaciones más frecuentes y su posible correlación clínica.
- Identificar los factores que pudieran generar un riesgo de fallecimiento mayor.
- Evaluar la afección del cor pulmonale y la necesidad de trasplante pulmonar secundario.
- Establecer el estado nutricional y su influencia en la función pulmonar y en la calidad de vida.
- Analizar la calidad de vida así como determinados factores que pudieran influir en la misma.
- Realizar una base de datos de pacientes con FQ para el estudio de futuras líneas de investigación.
- Comparar los resultados obtenidos de la provincia con los globales del estado español y de otros países europeos a través de su análisis con el Registro Europeo de FQ 2010 (ECFSPR).



PACIENTES Y MÉTODOS

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1. PACIENTES Y DISEÑO DEL ESTUDIO

4.1.1. Población a estudio

Se recogieron un total de 78 pacientes con FQ, tanto niños, adolescentes como adultos desde el año 1975 hasta mediados de Septiembre del 2015.

La muestra de enfermos se obtuvo de los hospitales públicos de la provincia de Las Palmas: Complejo Universitario Hospital Insular-Materno Infantil de Gran Canaria, Hospital Universitario Dr. Negrín de Gran Canaria, Hospital General de Fuerteventura Virgen de La Peña y Hospital Doctor José Molina Orosa de Lanzarote.

Los criterios de inclusión fueron:

- Aceptar libremente participar en el estudio y contar con el consentimiento informado firmado y/o verbal vía telefónica (Anexo V).
- Niños, adolescentes y adultos afectos de FQ diagnosticada por clínica, cribado neonatal, test del sudor y /o estudio genético.

Los criterios de exclusión fueron:

Se descartaron todos aquellos pacientes:

- Portadores de la enfermedad de FQ no afectos.
- Pacientes no afectos de FQ.

4.1.2. Diseño y desarrollo del estudio

Este proyecto presenta un diseño epidemiológico, descriptivo y longitudinal con carácter ambidireccional (retrospectivo y prospectivo).

El desarrollo del estudio consta de dos partes:

- En la primera parte se realizó la recogida de datos mediante revisión exhaustiva de todas las historias clínicas, tanto en formato papel como electrónica de todos los casos.

- En la segunda parte se obtuvieron las variables de los pacientes vivos en la actualidad a través de una consulta de seguimiento. Aquellos enfermos que no se pudieron citar personalmente por cuestiones de salud (ingresos) o desplazamiento a otras comunidades o islas, se les hizo la recogida de datos a través de interrogatorio por teléfono. Muchos de ellos nos aportaron sus últimos estudios médicos realizados a través de fax o correo electrónico.

4.1.2.1. Variables recogidas en la primera fase

A) Variables de identificación y demográficas

Identificación por código numérico asignado, sexo, fecha de nacimiento, edad actual, estado actual del paciente (vivo o fallecido), causa del exitus y desplazamiento a otra comunidad.

B) Variables de genotipo

Antecedentes familiares: valoración de la línea paterna y materna con mutación, existencia de consanguinidad de primer grado, abuelos portadores, existencia de hermanos y estado de los mismos (portador sano o afecto, vivo o fallecido). Mutación presentada valorando la existencia de homocigosis o heterocigosis.

C) Variables antropométricas

Estudio ponderal en el nacimiento (medido en kilogramos) y la talla al nacer (valorada en centímetros).

D) Variables clínicas

Se analizaron las siguientes:

- Manifestaciones clínicas al diagnóstico: estreñimiento, vómitos, depleción salina, invaginación intestinal, íleo meconial, colestasis neonatal, diarrea, prolapso rectal, cuadro respiratorio y rechazo de las tomas.
- Patología respiratoria: Dificultad respiratoria (se incluye desde los episodios leves de tos, tiraje intercostal y/o abdominal hasta el distrés respiratorio), dolor torácico, pólipos nasales, tos crónica, expectoración, sinusitis crónica,

hemoptisis, cianosis, bronquiolitis, neumonía, empiema, neumotórax y cor pulmonale.

- Patología digestiva, endocrinológica y del estado hidroelectrolítico: Diabetes, intolerancia a la glucosa, pancreatitis, colecistitis, ulcus péptico, diarrea crónica, esteatosis hepática (diagnosticada por ecografía abdominal), cirrosis, invaginación intestinal, SOID, prolapso rectal, deshidratación hiponatrémica hipoclorémica.
- Estado nutricional: Presencia de malnutrición.
- Estado de la función pancreática: Presencia de insuficiencia pancreática (IP) y suficiencia pancreática (SP).
- Otras manifestaciones clínicas: Presencia de anemia microcítica hipocrómica y reflujo gastroesofágico.
- Parámetros clínicos e ingreso: Edad al diagnóstico confirmatorio (en años), edad de la primera clínica manifestada (en años), tiempo de seguimiento (en años), fin del seguimiento (en años), número de ingresos a lo largo de su vida, edad y motivo del ingreso.

E) Variables diagnósticas

- Cribado neonatal: Hay que destacar que el cribado en la Comunidad Autónoma de Canarias se estableció el 1 de Enero del 2009². Por lo que solo un pequeño número de pacientes presentan el screening neonatal para FQ hecho y positivo.
- Test del sudor: Se recogieron los parámetros nivel de test y cristalización patológica del sudor.
- Variables analíticas: Se recogieron datos de glucemia basal, sodio, potasio, cloro, enzimas hepáticas (AST, ALT y GGT), vitaminas liposolubles (A, D, E, K), Inmunoglobulina E (para valorar el diagnóstico de infección por *Aspergillus*). Para el estudio de la función pancreática se incluyeron las variables de grasas en heces de 72 horas, elastasa fecal (E-1) y quimotripsina fecal.

F) Otros estudios

Se valoró la presencia de realización de Mantoux, test de azoospermia y evolución de enfermedad según el score de Shwachman-Kulczycki (Anexo II).

G) Variables radiológicas

Se analizó la presencia de bronquitis-neumonía, atelectasia y/o bronquiectasia en la Rx de tórax, realización de radiografía de senos, radiografía de muñeca, ecografía abdominal, TAC de tórax, RMN de tórax y score de Brasfield (Anexo III).

H) Variables microbiológicas

Se estudió la existencia en los cultivos de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus Influenzae*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter*, *micobacterias* y otros microorganismos existentes (virus, hongos, etc.).

I) Variables de función pulmonar

Se analizaron los parámetros de FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) y el FVC (capacidad vital forzada), ambos medidos en porcentajes.

J) Variables de tratamiento

Se recogieron datos de dieta y vitaminas, toma de enzimas pancreáticas, administración de sal o ClNa al 20%, suplementos nutricionales, realización de antibioterapia de forma global (oral, intravenosa e inhalada), administración de la vacuna antigripal y antipseudomona, inhalación de broncodilatadores, presencia de oxigenoterapia, realización de fisioterapia respiratoria, administración de otros fármacos (inmunosupresores, ácido ursodeoxicólico, insulina, etc.) y presencia de realización de trasplante, órgano trasplantado y año de la cirugía.

4.1.2.2. Variables recogidas en la segunda fase

Las variables recogidas en el seguimiento se presentan en el Anexo IV. Se analizaron los exámenes médicos realizados en el período comprendido de Mayo a Septiembre del 2015.

A) Variables antropométricas

Se recogieron datos del peso (Kg) y talla (metros) actual, IMC, pliegues cutáneos, porcentaje de grasa corporal y z-score.

B) Variables clínicas y complicaciones que requieran ingreso

Presencia de patología respiratoria o digestiva, infecciosa, alteraciones hidroelectrolíticas o del metabolismo hidrocarbonado, etc.

C) Variables analíticas

Estado actual de analítica (normal/anormal), nivel de grasas en heces (alto/normal) y estado vitamínico (bajo/normal).

D) Nivel de función pulmonar actual

En la última espirometría realizada se recogieron los datos de FEV₁% , FVC% . Se valoró el grado de obstrucción pulmonar actual.

E) Variables radiológicas

Se recogieron datos de realización y hallazgos encontrados en la Rx de tórax, ecografía abdominal y TAC de tórax.

F) Variables microbiológicas

Presencia de colonización microbiológica analizando las últimas muestras recogidas (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Achromobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *micobacterias* y *Streptococcus pneumoniae*).

G) Variables de tratamiento

Se valoró el tratamiento vigente actualmente en los pacientes: dieta y vitaminas, suplementos nutricionales, enzimas pancreáticos, aporte de sal o ClNa, DHA, antibioterapia, broncodilatadores, oxigenoterapia, fisioterapia actual, tratamiento inmunosupresor y corticoideo y otros fármacos como la insulina, inhibidores de la bomba de protones, ácido ursodesoxicólico, hierro y calcio.

H) Variables de calidad de vida

Se ha recogido en la población de pacientes con FQ el estado de bienestar y calidad de vida.

4.1.3. Consideraciones legales. Consentimiento informado

Este estudio contó con la aprobación del Comité Ético del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria tras la presentación y defensa de una memoria. Tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95). Además se cumplen los preceptos éticos formulados en la orden SAS 3470/2009 y la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable para este tipo de estudios.

Durante la segunda fase de seguimiento, antes de comenzar con la revisión, se les explicaba a los pacientes detenidamente en qué consistía el estudio y sus objetivos aportándoles una hoja informativa. También se entregó a los enfermos y a los padres y/o tutores un consentimiento informado, aprobado por el Comité de Bioética del Complejo Universitario Hospital Insular-Materno Infantil de Gran Canaria, garantizando la confidencialidad en la recogida de datos y asegurando un correcto uso de los mismos, obteniendo la conformidad del paciente y de sus padres y/o tutores a través de la firma del documento (Anexo V). A los enfermos que se les hizo la recogida de datos vía telefónica, fax y /o correo electrónico, se les solicitó su conformidad y aceptación de forma verbal previa información del estudio.

4.2. MÉTODOS

4.2.1. Variables analizadas

4.2.1.1. Variables de identificación y epidemiológicas

Estas variables fueron analizadas recogiendo los datos en las historias clínicas de los pacientes, tanto en formato papel como electrónica.

4.2.1.2. Variables de genotipo

Con ayuda del Servicio de Genética se revisaron las historias clínicas con las alteraciones genéticas presentadas y se observó de cada uno de los pacientes el árbol genealógico más directo (padres, hermanos y abuelos) con las mutaciones presentadas.

4.2.1.3. Variables antropométricas

Para la recogida del estudio ponderal en el nacimiento (medido en kilogramos) y la talla al nacer (valorada en centímetros) se revisaron las historias clínicas de los enfermos.

En el seguimiento actual del paciente se volvieron a recoger:

- **Peso:**

Reflejada en kilogramos obtenido con una balanza calibrada antes de cada medición, modelo Asimed MC-250 Nova Plus. Se colocó al paciente en el centro de la misma con la mínima ropa posible y descalzo en posición erecta mirando hacia delante, sin presentar apoyos externos o en la balanza. Se realizaron dos medidas consecutivas.

- **Talla:**

Medida en metros y tomando dos medidas consecutivas. Se obtuvo con el paciente descalzo mirando hacia el explorador en posición erecta con los pies juntos en extensión, los brazos extendidos paralelos al cuerpo y con la cabeza y glúteos apoyados sobre el estadímetro modelo Asimed MC-250 Nova Plus. Se le pide al paciente que contraiga los glúteos y respire hondo y el explorador estando frente a él, coloca ambas manos en el borde inferior del maxilar inferior del sujeto a estudio ejerciendo una mínima tracción hacia arriba. Se desliza la escuadra del estadímetro de arriba hacia abajo hasta topar con la cabeza del sujeto y presionando suavemente para comprimir el cabello y no generar artefactos en la medición, verificando de nuevo la posición del paciente antes de tomar la medida.

- **IMC:**

Se calculó esta variable basándonos en los parámetros de peso y talla utilizando la fórmula de Quetelet.

$$IMC (Kg/m^2) = \frac{\text{Peso del paciente (Kg)}}{\text{Talla elevada al cuadrado (m}^2\text{)}}$$

Se utilizaron las tablas de Hernández 1988 publicadas por la Fundación Orbegozo^{121,122} y varios consensos, entre ellos el consenso europeo^{90,91,123}. Se determinó que existía presencia de:

- Desnutrición si:
 - Niños de 2-18 años con $IMC < P10$.
 - Adultos mayores de 18 años con $IMC < 18.5 \text{ Kg/m}^2$.
- Sobrepeso si:
 - Niños menores de edad (18 años) cuyo IMC superó el punto de corte para su sexo y edad de la clasificación de la International Obesity Task Force. Para la edad de 18 años el valor correspondiente está en 25 Kg/m^2 ¹²⁴.
 - Para los pacientes >18 años, el punto de corte se estableció en un $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$.
- Obesidad si:
 - Niños menores de edad cuyo IMC superó el punto de corte para su sexo y edad de la clasificación de la International Obesity Task Force. Para la edad de 18 años corresponde un valor de 30 Kg/m^2 ¹²⁴.
 - Para los pacientes >18 años, el punto de corte se estableció en un $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$.
- **Pliegues cutáneos:**

Se midieron los pliegues cutáneos tricípital, bicipital, subescapular y suprailiaco en milímetros con un plicómetro calibrado previamente, marca Harpenden, con una graduación y precisión de 0,20 mm, un rango de 0 a 80 mm y una presión de 10 gr/mm^2 constante. Para su realización el paciente se expuso en ropa interior, para no producir artefactos en la lectura de estas variables. La medición fue sobre piel sana sin heridas y seca con la musculatura lo más relajada posible. Todas las mediciones fueron calculadas en el mismo lado del paciente (se escogió el izquierdo). Se tomó el pliegue de piel teniendo en cuenta de no coger musculatura y se colocó el plicómetro perpendicular al pliegue, colocando las pinzas a un centímetro del agarre de los dedos. Se tomó la medida no más de cinco segundos para evitar que la grasa se comprimiera y diese resultados erróneos. Se repitió la prueba en tres ocasiones, siendo el valor final el promedio de los tres valores.

El pliegue tricípital¹²⁵ se midió en vertical sobre el músculo tríceps, cogiendo el punto medio de la línea que va desde la apófisis acromial de la escápula hasta el codo, a nivel de la mitad del húmero. El paciente debía tener el brazo relajado con el

hombro con una mínima rotación externa y el codo extendido paralelo al costado del cuerpo. Se colocó el plicómetro de forma perpendicular al eje del pliegue tomando la medida no más de cinco segundos después de que las ramas del plicómetro comiencen a ejercer la presión sobre el pliegue.

El bicipital ¹²⁵ se calculó midiendo de forma vertical sobre el músculo bíceps, a nivel del punto medio que marca la línea que va desde el hombro (región acromial escapular) al codo, en la mitad del húmero. El paciente se coloca con el brazo relajado, el hombro con una mínima rotación externa y el codo extendido. Se colocó el plicómetro de forma perpendicular al eje del pliegue tomando la medida no más de cinco segundos después de que las ramas del plicómetro comiencen a ejercer la presión sobre el pliegue.

El pliegue subescapular ¹²⁵ se midió en la parte posterior del cuerpo. Se coloca al paciente con los brazos a los costados y con el pulgar hallamos el ángulo inferior de la escápula. Se coge el pliegue a dos centímetros del ángulo inferior del omóplato con el pulgar y el índice izquierdos en dirección diagonal y hacia abajo en 45 grados respecto a la horizontal del cuerpo. Se colocó el plicómetro de forma perpendicular al eje del pliegue tomando la medida no más de cinco segundos después de que las ramas del plicómetro comiencen a ejercer la presión sobre el pliegue.

El pliegue suprailiaco ¹²⁵ se midió en la parte frontal del cuerpo en diagonal unos 45 grados con respecto a la línea horizontal a 3 centímetros de la cresta iliaca sin desplazar la medida hacia el costado. Se colocó el plicómetro de forma perpendicular al eje del pliegue tomando la medida no más de cinco segundos después de que las ramas del plicómetro comiencen a ejercer la presión sobre el pliegue.

Las formas de medición se exponen en la Figura 4, 5, 6, 7.¹²⁶

Se calculó la densidad corporal (DC) con el logaritmo de la suma de los cuatro pliegues (tricipital, bicipital, subescapular y suprailiaco) mediante la fórmula de Durnin y Womersley ¹²⁵. Las constantes utilizadas son diferentes para edad y sexo (Tabla 10).

A partir de la DC y con la fórmula de SIRI ^{122,125}, calculamos el porcentaje de grasa corporal. El z-score de las medidas antropométricas se realizó a través de tabla de aplicación nutricional de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica ¹²².

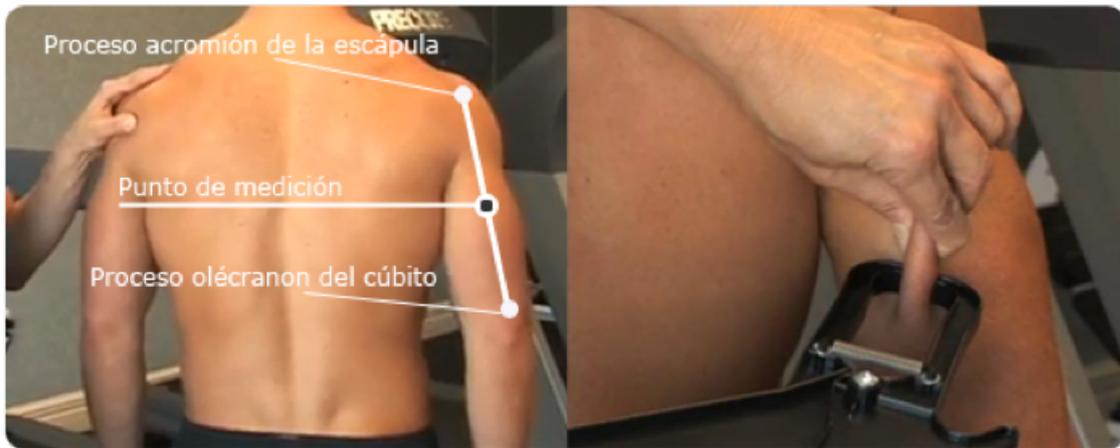


Fig 4. Forma de realización de medición del pliegue tricipital ¹²⁶



Fig 5. Forma de realización de medición del pliegue bicipital ¹²⁶

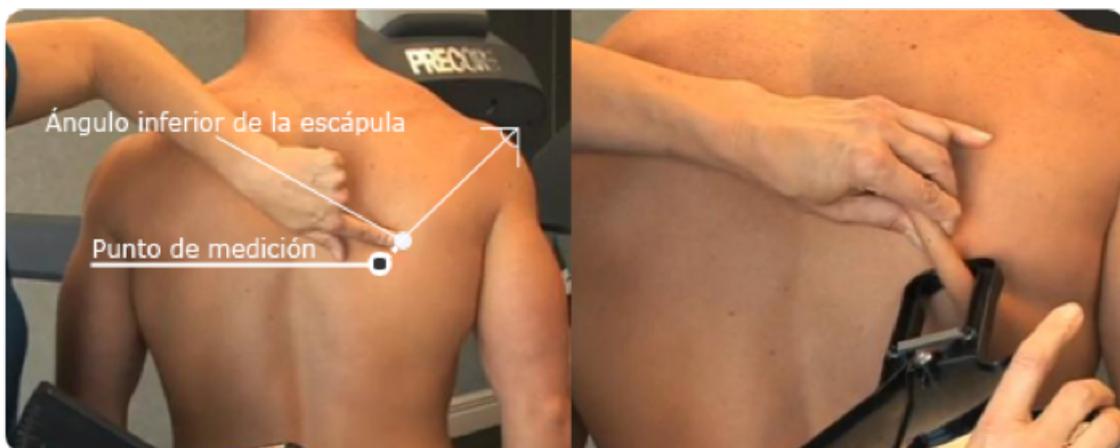


Fig 6. Forma de realización de medición del pliegue subescapular ¹²⁶



Fig 7. Forma de realización de medición del pliegue suprailiaco ¹²⁶

Tabla 10. Constantes C y M para el cálculo de la DC a través de la fórmula de Durnin/Womersley ¹²⁵

Edad	17-19 años	20-29 años	30-39 años	40-49 años	+50 años	17-72 años
C	1.1620	1.1631	1.1422	1.1620	1.1715	1.1765
M	0.0630	0.0632	0.0544	0.0700	0.0779	0.0744
Medición para hombres						
C	1.1549*	1.1599	1.1423	1.1333	1.1339	1.1567**
M	0.0678*	0.0717	0.0632	0.0612	0.0645	0.0717**
Medición para mujeres						

* Constantes en la mujer para las edades de 16-19 años.

** Constantes en la mujer para las edades de 16-68 años.

Cálculo de la DC:

$$DC = C - (M * \log_{10} (\text{suma de los 4 pliegues}))$$

Fórmula de Siri: Cálculo del porcentaje de grasa corporal (%).

$$\% \text{ de grasa corporal} = ((4.95/DC) - 4.5) * 100$$

4.2.1.4. Variables clínicas y de ingreso

Se analizaron las diferentes variables recogiendo los datos en las historias clínicas de los pacientes, tanto en formato papel como electrónica.

4.2.1.5. Variables diagnósticas

Se determinaron las diferentes variables recogiendo los datos en las historias clínicas de los pacientes, tanto en formato papel como electrónica.

- **Cribado neonatal:**

Se obtuvieron los datos de la existencia de screening a través del estudio de la historia clínica de los pacientes y objetivando su ejecución.

El programa de screening en Canarias consiste en realizar de forma rutinaria la extracción de sangre del talón en todos los recién nacidos en la primera semana de vida (concretamente entre el 3º y 5º día desde el nacimiento). Se analizó la determinación del TIR mediante el análisis de la sangre seca recogida en tira de Guthrie con el método de detección DELFIA®NEONATAL IRT KIT (inmunofluorescencia a tiempo retardado).

Se consideró positivo si el resultado era ≥ 60 ng/ml. Si ocurría esta premisa, se llevaba a cabo una segunda determinación de TIR en sangre entre los 20-22 días de vida. Si el resultado de esta segunda muestra era ≥ 40 ng/ml se consideraba anormal, por lo que se derivaba al recién nacido al Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria dónde se realizó el test del sudor y estudio genético ².

- **Test del sudor:**

Los datos fueron recogidos de la historia clínica del paciente.

La realización del test del sudor se hizo determinando la concentración del cloro en el sudor con un cloridrómetro mediante coulometría o coulombimetría.

El procedimiento comenzaba con la colocación del gel de pilocarpina en los electrodos dejando que actuaran durante unos 5 minutos. Posteriormente, se retiraban los electrodos y se dejaba el disco cóncavo que presenta un tubo en espiral de plástico para la recogida del sudor (método “Macroduct”) durante unos 30 minutos. Hasta el año 2009 el procedimiento continuaba de forma que pasado ese tiempo, el recolector de plástico se retiraba del disco cóncavo y se insertaba en el analizador SWEAT-CHECK 3120 Sweat Conductivity Analyzer, donde se introducía el sudor, midiendo la cantidad de cloruro sódico. Como requisito indispensable se necesitaba de una cantidad adecuada de sudor, como mínimo de $15\mu\text{l}$ ².

Desde el año 2009, el procedimiento continuaba de forma que el sudor recogido en el tubo de plástico se expulsaba a un recolector y se introducía para su análisis en el cloridrómetro ya calibrado. Concretamente, en nuestros hospitales se utiliza el cloridrómetro MK Chloride Analyzer 926S.

Los valores de la prueba se establecieron de la siguiente forma ²:

- En menores de 6 meses:
 - ≥ 60 mmol/L: Prueba positiva y se confirmaba el diagnóstico.
 - 30-59 mmol/L : Cifras borderline. Se repetía el test.
 - < 30 mmol/L: Prueba negativa. Si existía fuerte sospecha se repetía el test.
- En mayores de 6 meses:
 - ≥ 60 mmol/L: Prueba positiva y se confirmaba el diagnóstico.
 - 40-59 mmol/L: Cifras borderline. Se repetía el test.
 - ≤ 39 mmol/L: Prueba negativa. Si existía fuerte sospecha se repetía el test.
- **Pruebas analíticas:**

Se recogieron las variables registrando los datos a través de historia clínica electrónica y en formato papel.

A) Glucosa: Su análisis bioquímico se realizó a través del test por radiación ultravioleta, método de referencia enzimático empleando hexoquinasa con el autoanalizador Cobas 6000 Roche Diagnostics, módulo c501.

Se consideró ^{89,127}:

- Intolerancia a la glucosa cuando la glucemia basal era < 126 mg/dl y a las 2 horas de la SOG los valores estaban entre 140-199 mg/dl.
- Diabetes en pacientes con FQ con hiperglucemia en ayunas, cuando la glucemia basal en ayunas era \geq a 126 mg/dl y a las 2 horas de la sobrecarga oral de glucosa era > 200 mg/dl.
- Diabetes en los pacientes con FQ sin hiperglucemia en ayunas, cuando la glucemia en ayunas era < 126 mg/dl y a las dos horas de la sobrecarga oral de glucosa era > 200 mg/dl.

B) Sodio: Su análisis bioquímico se realizó a través del electrodo selectivo de iones con el autoanalizador Cobas 6000 Roche Diagnostics, módulo c501. Se consideró hiponatremia si valores $Na < 135$ mEq/L.

C) Potasio: Su análisis bioquímico se realizó a través del electrodo selectivo de iones con el autoanalizador Cobas 6000 Roche Diagnostics, módulo c501. Se consideró hipopotasemia si valores $K < 3.5$ mEq/L.

D) Cloro: Su análisis bioquímico se realizó a través del electrodo selectivo de iones con el autoanalizador Cobas 6000 Roche Diagnostics, módulo c501. Se consideró hipocloremia si valores $Cl < 97$ mEq/L.

E) Enzimas hepáticas: Se recogieron la AST, ALT y GGT (U/L).

El análisis bioquímico de la AST y ALT se realizó a través del test por radiación ultravioleta, método de referencia enzimático con el autoanalizador Cobas 6000 Roche Diagnostics, módulo c501.

Para el análisis bioquímico de la GGT se utilizó el método enzimático colorimétrico con el autoanalizador Cobas 6000 Roche Diagnostics, módulo c501.

Se establecieron para las enzimas hepáticas los siguientes valores de referencia según edad y sexo:

- AST

1 día :	< 122 U/L
2 a 5 días:	< 110 U/L
6 días a 6 meses:	< 84 U/L
7 a 12 meses:	< 89 U/L
1 a 3 años:	< 56 U/L
4 a 6 años:	< 52 U/L
7 a 12 años:	< 51U/L
13 a 17 años :	< 27 U/L (sexo femenino)
	< 33 U/L (sexo masculino)
>18 años:	≤ 32 U/L (sexo femenino)
	≤ 40 U/L (sexo masculino)

- ALT

1 día:	< 31 U/L
2 a 5 días:	< 52 U/L
6 días a 6 meses:	< 60 U/L
7 a 12 meses:	< 57 U/L
1 a 12 años:	< 39 U/L
13 a 17 años:	< 23 U/L (sexo femenino) < 26 U/L (sexo masculino)
>18 años:	< 33 U/L (sexo femenino) < 41 U/L (sexo masculino)

- GGT

< 1 año:	< 203 U/L
1 a 3 años:	< 87 U/L
4 a 6 años:	< 26 U/L
7 a 12 años:	< 31 U/L
13 a 17 años:	< 29 U/L
> 18 años:	< 40 U/L (sexo femenino) < 60U/L (sexo masculino)

F) Vitaminas: Se realizó el análisis de las vitaminas A, E y K a través de cromatografía líquida de alta resolución y la vitamina D por radioinmunoensayo.

La vitamina A se cuantificó en forma de retinol sérico, la vitamina E en forma de α - tocoferol sérico y la vitamina D en forma de 25-OH-colecalciferol (D₂+D₃).

Los valores que se establecieron como normales fueron:

• Vitamina A	0.30 - 1.0 mg/L
• Vitamina E	3.0 - 15.0 μ g/ml
• Vitamina K	0.13 - 1.50 μ g/L
• Vitamina D	30.0 - 80.0 ng/ml

G) Inmunoglobulina E: El análisis bioquímico de la inmunoglobulina E se realizó a través de procedimiento inmunturbidimétrico con el autoanalizador Architect Abbott.

Los valores normales que se establecieron fueron:

< 1 año:	6-30 UI/ml
1 a 2 años:	10-50 UI/ml
2 a 3 años:	13-45 UI/ml
3 a 9 años:	14-52 UI/ml
>9 años:	20-87 UI/ml

H) Pruebas de función pancreática. Estudio de heces: Se analizó el nivel de grasas en heces, la quimotripsina fecal y la E-1.

El estudio de grasas en heces se realizó sobre muestras recogidas en 72 horas, guardadas previamente en nevera. Las muestras distribuidas en 3 placas se colocaron en un aparato analizador “FENIR 8820” basado en el método de reflexión en la escala de infrarrojos cercanos. Las radiaciones reflejadas por la muestra son cuantificadas por detectores, y esa energía luminosa es transformada en eléctrica y almacenada en procesadores que dan los resultados de grasas en heces en aproximadamente 1 minuto¹²⁸.

Se consideró como límite normal de grasas en heces < 6 g/24h. Para las muestras dudosas, se volvió a repetir el procesamiento solicitando al paciente nueva muestra.

El estudio de la quimotripsina se realizó a través del método por espectrofotometría. Se consideró un nivel bajo de quimotripsina <3U/g de peso seco en heces¹²⁸.

La E-1 se determinó por la técnica ELISA usando 2 anticuerpos monoclonales específicos contra la elastasa humana. Se estableció como valores patológicos indicativos de IP exocrina aquellos situados por debajo de 200 µg/g de peso seco de heces^{16,128,129}.

- **Otros estudios:**

Se valoró también la presencia de realización de Mantoux, test de azoospermia y evolución de enfermedad según el score de Shwachman-Kulczycki (Anexo II) a través de la recogida de datos en las historias clínicas tanto en formato de papel como electrónica.

- **Variables radiológicas:**

Se analizó la existencia de bronquitis-neumonía, atelectasia y/o bronquiectasia en la Rx de tórax, realización de radiografía de senos, radiografía de muñeca, ecografía abdominal, TAC de tórax y RMN de tórax, así como el score de Brasfield recogido a través la revisión de datos de las historias clínicas, tanto en formato papel como electrónica.

- **Variables microbiológicas:**

Se recogieron los datos de la aparición de colonización por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus Influenzae*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter*, micobacterias, otros bacilos gram negativos, hongos, virus, etc, a través de la revisión de las historias clínicas de los pacientes, tanto en formato papel como electrónica.

- **Variables de función pulmonar:**

Se reunieron las variables de FEV₁% y FVC% analizando las historias clínicas de los pacientes y realizando las espirometrías en muchos de ellos.

La espirometría fue realizada a los pacientes (tanto niños, adolescentes como adultos) con el espirómetro MasterScreen® versión 4.0 o superior (v.4.6x) (Jaeger®, Alemania) de acuerdo con las normas de ATS/ERS (American Thoracic Society/ European Respiratory Society)¹³⁰⁻¹³².

Al inicio de la prueba se interrogó a los pacientes por enfermedades los días previos, consumo de tabaco y administración de inhaladores o antileucotrienos que pudieran alterar los resultados espirométricos, y se recogieron datos del peso y talla de los enfermos para ajustar los resultados de la prueba acorde con dichos parámetros.

Al paciente se le pesó ligero de ropa y midió descalzo con la espalda apoyada en el estadímetro (modelo Asimed MC-250 Nova Plus). Se le preguntó su fecha de nacimiento para calcular la edad en el día en que se realizó la prueba.

Se colocó al paciente sentado con el tronco erecto (en el caso de los niños, la espirometría se podía realizar de pie o sentado, indicando la forma en que se efectuó), se le puso la pinza nasal (algunos estudios recomiendan su uso)^{131,133} y, se le solicitó que realizara una inspiración completa hasta la capacidad pulmonar total, posteriormente una

espiración forzada lo más fuerte, rápida y prolongada posible hasta alcanzar su volumen residual y sin sacar la boquilla del espirómetro de la boca, se le pidió que inspirara lo más prolongado y fuerte posible hasta la capacidad pulmonar total. En las pruebas realizadas en los niños se utilizaron programas de animación (velas y/o bolos)¹³¹.

En los ≥ 7 años se estableció como máximo un número de 8 maniobras, mientras que en los < 7 años podían realizar hasta 20 eventos. El número mínimo de maniobras espirométricas se acordó en 3 episodios.

Se definieron una serie de características para que las curvas fueran aceptables y reproducibles ^{131,134}:

- Inicio rápido y sin alteraciones. Se exigía un volumen de extrapolación retrógrado inferior a 0.150 ml de la FVC en >7 años y de < 0.100 ml en preescolares. Como criterio adicional para valorar el inicio de la maniobra se podía utilizar el tiempo en alcanzar el flujo máximo espiratorio, que debía ser inferior a 120 ms². Cuando este tiempo era mayor, se le indicaba al paciente que soplara más rápido al inicio de la prueba.
- La espiración tenía que ser continua, sin artefactos ni interrupciones.
- La finalización de la espiración no debía acabar bruscamente sin ser inferior a 6 segundos. Si los adultos jóvenes presentaban problemas para mantener la espiración más allá de 4 segundos, se valoraba que el final de la maniobra no fuese abrupto. En niños menores de 6 años el tiempo de maniobra no debía ser inferior a 1 segundo, entre 6-8 años igual o superior a 2 segundos y entre los 8-10 años a 3 segundos.
- La repetibilidad se determinó cuando la diferencia entre las dos mejores mediciones de FVC y FEV₁ aceptables era inferior a 0.15L. En los pacientes que presentaban FVC ≤ 1 L, se recomendó usar un criterio de repetibilidad <0.10 L. En los niños, se consideraron repetibles 2 maniobras cuando la diferencia de FVC y FEV₁ era <0.10 L o $<10\%$.

Los parámetros que se consideraron, teniendo en cuenta el valor teórico para edad, talla y peso del enfermo fueron ^{131,134,135}:

- Obstrucción leve: FEV₁ $>70\%$ del valor teórico.
- Obstrucción moderada: FEV₁ 69-60% del valor teórico.

- Obstrucción moderada-grave: FEV_1 59-50% del valor teórico.
- Obstrucción grave: FEV_1 49-35% del valor teórico.
- Obstrucción muy grave: FEV_1 <35% del valor teórico.
- Una espirometría normal se consideró cuando sus valores eran superiores al límite inferior del intervalo de confianza (LIN) que está alrededor del 80% del valor teórico del FEV_1 y FVC.

Aunque el parámetro que establece obstrucción es el FEV_1 , en este proyecto se ha categorizado la FVC con idénticos parámetros con la finalidad de poder crear comparaciones entre la población a estudio.

4.2.1.6. Variables de tratamiento

Todas las variables de tratamiento anteriormente expuestas, tanto del estudio del total de muestra como de los pacientes vivos en la actualidad, se obtuvieron a través del análisis de las historias clínicas, tanto en formato papel como electrónica. Por otro lado, durante la visita de seguimiento se interrogó a los pacientes por su terapéutica actual.

4.2.1.7. Variables de estado de bienestar

Un aspecto novedoso que se ha recogido es el estado de bienestar y calidad de vida. Para evaluarlo hemos utilizado los cuestionarios especializados de CFQ-R específicos para niños de 6-11 años ⁴¹, 12 a 13 años ⁴² y adolescentes mayores de 14 años y adultos versión española⁴³ con actualización en el año 2002. Se analizaron en ellos dimensiones genéricas como son los síntomas, la actividad, esfera psicológica y social y energía/astenia. También se valoraron esferas específicas de la FQ como son los desórdenes alimentarios, la imagen corporal, el malestar causado por los síntomas y la sobrecarga que genera el tratamiento⁹⁸. Concretamente el cuestionario *CFQR14+Spain* (adolescentes de ≥ 14 años y adultos) consta de 50 ítems estructurados en etapas que valoran la CVRS (capacidad física, limitaciones del rol, vitalidad, percepción de la salud, estado emocional, aislamiento social), y específicos de la FQ (imagen corporal, problemas con la alimentación, cargas en el tratamiento, problemas de peso, síntomas respiratorios y síntomas digestivos) ⁹⁸.

Valorando las respuestas a los cuestionarios se ha catalogado el estado de bienestar en dos ítems: estado de calidad de vida bueno o malo.

En los anexos VI, VII y VIII se exponen los cuestionarios CFQ-R para las diferentes edades.

4.2.2. Análisis del estudio

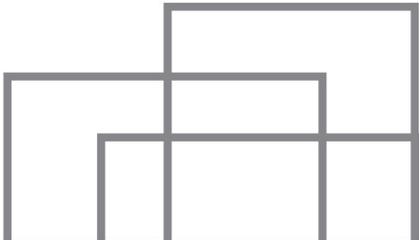
Las variables recogidas se analizaron a través del programa estadístico SPSS versión 20.0. Se aplicaron técnicas básicas para el análisis descriptivo del estudio.

Para comparar variables cualitativas se usó la prueba de Chi Cuadrado y en algunos casos el test estadístico exacto de Fisher.

Para comparar la distribución de las variables cuantitativas se utilizó la T de Student. Aquellas variables que no siguieron una distribución normal, se les aplicó pruebas no paramétricas a través de la U de Mann-Whitney. Se consideró que las diferencias fueron estadísticamente significativas cuando sus niveles de significación presentaron valores de $p < 0.05$.

Se realizó un enfrentamiento de determinados parámetros y se evaluó como afectan éstos a la supervivencia. Para dicho análisis se utilizó el método de Kaplan-Meier, que nos ayudó a describir el proceso y determinar la supervivencia global de la población con FQ estudiada.

Posteriormente se analizó la asociación entre determinadas condiciones y la velocidad de fallecimiento (o riesgo de mortalidad) a través de Log Rank y el modelo de Regresión de COX.



RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN

5.1.1. Características epidemiológicas, genéticas, clínicas, diagnósticas y de tratamiento de toda la población con FQ estudiada

5.1.1.1. Características epidemiológicas y antropometría al nacer

El tamaño muestral con FQ en la Provincia de Las Palmas ha sido de 78 pacientes, de los cuales el 57.7% (n=45) fueron hombres y el 42.3% (n=33) eran mujeres (Figura 8).

La edad media y desviación típica de los pacientes estudiados fue de 19.6 años (12.3) en los varones (rango: 0.5 - 42.0 años) y de 18.4 (14.8) en el sexo femenino (rango: 0.5 - 61 años).

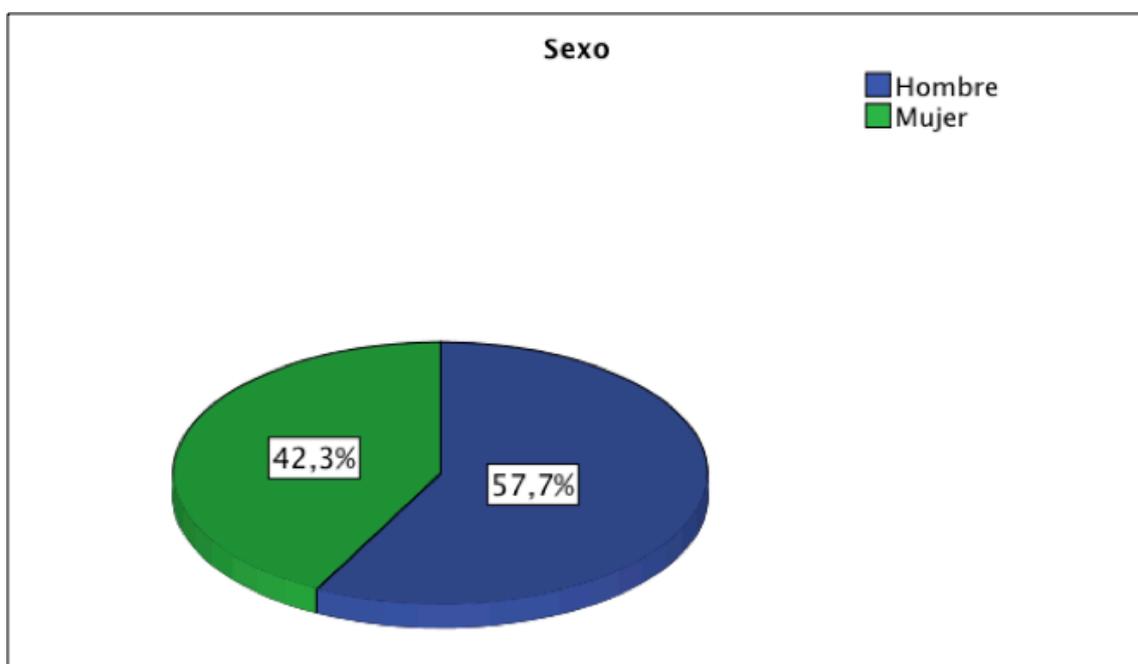


Fig 8. Pacientes de la provincia de Las Palmas. Distribución por sexo

En cuestión del peso y la talla al nacimiento, para el sexo masculino la media y desviación típica se encontraban en 3.2 Kg (0.5) y 50.0 cm (1.5), mientras que para las mujeres los hallazgos fueron de 3.0 Kg (0.4) y 49.0 cm (1.8) respectivamente. Las diferencias fueron estadísticamente significativas para la talla en ambos sexos (Tabla 11).

Tabla 11. Edad y distribución de medidas antropométricas de la población estudiada

	Sexo								p-valor
	Hombre (45)				Mujer (33)				
	Mín	Máx	Media	DT	Mín	Máx	Media	DT	
Edad actual	0.5	42.0	19.6	12.3	0.5	61.0	18.4	14.8	0.706
Peso nacimiento (Kg)	2.2	4.2	3.2	0.5	2.1	3.8	3.0	0.4	0.540
Talla nacimiento (cm)	45.0	53.0	50.0	1.5	44.0	53.0	49.0	1.8	0.040

5.1.1.2. Características del genotipo

En la Tabla 12 se expone el estudio familiar de los pacientes (padres, hermanos y abuelos). El número de progenitores portadores sanos no fallecidos es muy alto (84.6% para la línea paterna y 78.2% para la línea materna). La mayoría de los hermanos de los enfermos afectados eran portadores sanos (53.8%). El porcentaje de hermanos afectados vivos y fallecidos fue similar, del 14.1% para el primero y para el segundo de 12.8%. Solo se observó consanguinidad de primer grado en un 9%.

Tabla 12. Antecedentes familiares

Antecedentes Familiares		n (78)	%
Línea paterna	Portador sano	66	84.6
	Portador fallecido	2	2.6
	Sano no encontrado gen	10	12.8
	Total	78	100.0
Línea materna	Portadora sana	61	78.2
	Portadora fallecida	1	1.3
	Sana no encontrado gen	14	17.9
	Madre y abuela portadora	2	2.6
	Total	78	100.0
Hermanos	Sano portador	42	53.8
	Afecto vivo	11	14.1
	Afecto fallecido	10	12.8
	Sano no mutación	15	19.2
	Total	78	100.0
Consanguinidad grado 1	Si	7	9.0
	No	71	91.0
	Total	78	100.0

De total muestral se encontraron 35 pacientes con mutación en homocigosis (44.8%) y 37 enfermos con alteración genética en heterocigosis (47.4%).

La mutación más frecuentemente encontrada en ambos alelos fue la $\Delta F508$, con un 65.4% para la línea paterna y 44.9% para la línea materna. En un 41% (n=32) de los pacientes se encontró en estado de homocigosis y en heterocigosis del 25.6% (20 pacientes).

Las otras dos mutaciones más frecuentes para ambos alelos fueron la R334W y la G542X. Concretamente, la R334W se objetivó en 14 pacientes (17.9%) dándose en estado de heterocigosis en todos los casos.

La alteración genética G542X ocupó el tercer lugar en frecuencia (n= 5, 6.4%) apareciendo en estado de homocigosis en 1 paciente (1.3%) y en heterocigosis en 4 enfermos (5.1%).

La mutación R553X se observó en mayor cantidad en el alelo procedente de la madre. Para G1244V y G85E se encontró un caso en homocigosis para cada una de ellas.

En 6 enfermos (7.7%) no se encontró mutación en ambos alelos al realizar el estudio genético, aunque presentaban clínica y parámetros diagnósticos compatibles

con FQ y en 19 casos solo se halló alteración genética en uno alelos. Si lo analizamos según líneas de progenitores observamos que en un 14.1% de los alelos paternos y 17.9% de los alelos maternos al realizar el estudio genético no se encontró ningún gen alterado para la CFTR (Tabla 13).

Tabla 13. Mutaciones más frecuentes en la provincia de Las Palmas

Mutación	Línea paterna		Línea materna	
	n	%	n	%
F508del	51	65.4	35	44.9
X*	11	14.1	14	17.9
R334W	6	7.7	8	10.3
G542X	3	3.8	3	3.8
R851L	2	2.6	-	-
G1244V	1	1.3	1	1.3
G85E	1	1.3	1	1.3
R553X	1	1.3	3	3.8
3272-26A>G	1	1.3	-	-
3659delC	1	1.3	-	-
5549N	-	-	1	1.3
F1074L	-	-	2	2.6
G1224E	-	-	1	1.3
K710X	-	-	1	1.3
N1301K	-	-	1	1.3
P205S	-	-	1	1.3
R1162X	-	-	2	2.6
R143W	-	-	1	1.3
V232D	-	-	3	3.8
Total	78	100	78	100

* X= No encontrado el gen

5.1.1.3. Cribado neonatal

Pacientes diagnosticados por cribado neonatal

Del total del tamaño muestral, 11 pacientes (14.1%) fueron diagnosticados por el cribado neonatal, un 11.1% para el sexo masculino y un 18.2% para el sexo femenino, estando todos asintomáticos al diagnóstico. El screening neonatal de la FQ en Canarias se viene realizando desde Enero del 2009, por lo que los pacientes diagnosticados anteriormente a esta fecha lo fueron ante la sospecha clínica de la misma (Tabla 14).

Tabla 14. Realización y positividad del screening neonatal en la provincia de Las Palmas

	Sexo			
	Hombre (45)		Mujer (33)	
TIR	n	%	n	%
SI	5	11.1	6	18.2
NO	40	88.9	27	81.8

5.1.1.4. Edad al diagnóstico y de primera clínica. Patología al diagnóstico

La media de edad diagnóstica del total de enfermos con FQ fue de 5.1 años, siendo para el sexo masculino de 4.9 años y en el sexo femenino de 5.4 años.

La aparición de la primera clínica sucedió a los 1.7 años (2.1 años de media en el sexo masculino y 1.4 años en el género femenino).

Tanto para la edad diagnóstica como para la edad de aparición de los primeros síntomas no se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos (Tabla 15).

Tabla 15. Edad del diagnóstico confirmatorio y de la primera clínica (en años)

	Sexo								p-valor
	Hombre (45)				Mujer (33)				
	Mín	Máx	Media	DT	Mín	Máx	Media	DT	
Diagnóstico	0.1	29.0	4.9	7.3	0.1	38.0	5.4	8.2	0.797
Primera clínica	0.1	10.0	2.1	3.5	0.1	10.0	1.4	2.4	0.332

La clínica al diagnóstico que presentaban los pacientes era de vómitos (57.7%), depleción salina (hiponatremia e hipocloremia 66.7%), diarreas (62.8%), cuadro respiratorio (84.6%) y rechazo de las tomas en la mayoría de los casos (92.3%). En menor proporción aparecieron el estreñimiento (14.1%), íleo meconial (15.4%) invaginación intestinal (7.7%), colestasis neonatal (5.1%) y prolapso rectal (1.3%) como síntomas iniciales al diagnóstico. No se encontraron para ninguna de las

presentaciones clínicas diferencia estadísticamente significativa en cuestión de sexos (Tabla 16).

Tabla 16. Clínica de presentación

	Sexo				p-valor
	Hombre (45)		Mujer (33)		
	n	%	n	%	
Estreñimiento	7	15.6	4	12.1	0.751
Vómitos	25	55.6	20	60.6	0.817
Depleción salina	31	68.9	21	63.6	0.636
Diarreas	31	68.9	18	54.5	0.239
Invaginación intestinal	4	8.9	2	6.1	1.000
Íleo meconial	8	17.8	4	12.1	0.544
Cuadro respiratorio*	37	82.2	29	87.9	0.544
Rechazo de las tomas	41	91.1	31	93.9	1.000
Colestasis neonatal	3	6.7	1	3.0	0.634
Prolapso rectal	1	2.2	0	0.0	0.300

* Definimos cuadro respiratorio desde episodios leves de tos hasta distrés respiratorio.

5.1.1.5. Patología desarrollada a lo largo de la vida del paciente

La clínica establecida a lo largo del seguimiento que se presentó en mayor proporción fue la dificultad respiratoria (en sus diferentes estadios) con un 97.4%. A su vez se encontraron manifestaciones como la tos crónica con un 87.2% y expectoración 78.2%, bronquiolitis 94.9%, neumonía 82.1%, cianosis 64.1%, sinusitis crónica 56.4%, dolor de tórax 24.4%, pólipos nasales 19.2%, hemoptisis 39.7%, neumotórax 5.1% y empiema 6.4%. Se observó que en el cor pulmonale la proporción para el total muestral fue del 21% (en el sexo masculino fue del 13.3% (n=45), mientras que en el género femenino registró datos del 30.3% (n=33) (Tabla 17.1).

En la esfera digestiva, el síntoma a destacar fue la diarrea crónica que presentó cifras en torno al 53.8% (Tabla 17.2).

La pancreatitis se produjo en un 26.9%, mientras que la diabetes establecida secundaria a FQ obtuvo menor porcentaje (15.4%) (Tabla 17.2).

En cuanto a las manifestaciones de enfermedad hepática, se observó un porcentaje considerable de esteatosis (41%) y cirrosis (2.5%), detectada esta última solamente en el sexo masculino.

Existieron también pacientes que presentaron colecistitis (6.1% en mujeres solamente), invaginación intestinal (7.7%), síndrome de oclusión intestinal distal (SOID) en el 5.1% y 1 enfermo con prolapso rectal a lo largo de su vida (1.3%).

Otras manifestaciones fueron: anemia microcítica hipocrómica (32.8%) y reflujo gastroesofágico (9.4%).

En ninguno de los parámetros respiratorios y digestivos recogidos existió una diferencia estadísticamente significativa por sexos.

Tabla 17.1. Patología respiratoria desarrollada

	Sexo				p-valor
	Hombre (45)		Mujer (33)		
	n	%	n	%	
Dificultad respiratoria*	44	97.8	32	97.0	1.000
Dolor de tórax	12	26.7	7	21.2	0.607
Pólipo nasal	7	15.6	8	24.2	0.391
Tos crónica	38	84.4	30	90.9	0.505
Expectoración	37	82.2	24	72.7	0.407
Sinusitis crónica	26	57.8	18	54.5	0.820
Bronquiolitis	41	91.1	33	100.0	0.133
Neumonía	37	82.2	27	81.8	1.000
Hemoptisis**	17	37.8	14	42.4	0.815
Cianosis	29	64.4	21	63.3	1.000
Cor pulmonale	6	13.3	10	30.3	0.900
Empiema	2	4.4	3	9.1	0.645
Neumotórax	2	4.4	2	6.1	1.000

* La dificultad respiratoria presentada se gradúa desde leve (tos y ligero tiraje) hasta graves con distrés respiratorio.

** Los pacientes recogidos con hemoptisis se clasifican en diferentes grados, desde leve en el esputo con la tos hasta grave (240 ml/día).

Tabla 17.2. Patología digestiva y endocrinológica desarrollada

	Sexo				p-valor
	Hombre (45)		Mujer (33)		
	n	%	n	%	
Diabetes	4	8.9	8	24.2	0.110
Intolerancia glucosa	11	24.4	11	33.3	0.450
Pancreatitis	13	28.9	8	24.2	0.797
Úlcus*	-	-	-	-	-
Diarrea crónica	26	57.8	16	48.5	0.352
Esteatosis**	16	35.6	16	48.5	0.352
Cirrosis	2	4.4	0	0.0	0.505
Colecistitis	0	0.0	2	6.1	0.176
Invaginación intestinal	4	8.9	2	6.1	1.000
SOID	3	6.7	1	3.0	0.634
Prolapso rectal	1	2.2	0	0.0	0.505

* No se presentó ningún caso de úlcus en ninguno de los dos sexos.

** Manifestaciones diagnosticadas por ecografía abdominal.

Muchos pacientes a lo largo de la vida presentaron episodios de deshidratación hiponatémica hipoclorémica por pérdida de electrolitos en el sudor, generalmente asociadas a épocas calurosas (70.5%). Los grados de deshidratación fueron variables, la mayoría de ellos leve. Solo se observó un 2.2% en el sexo masculino formas severas de alteración hidroelectrolítica (alcalosis hipoclorémica hipopotasémica). En uno de los pacientes se produjo una encefalopatía hiponatémica severa con parálisis cerebral generada por grandes pérdidas de electrolitos por el sudor durante la época estival por elevadísimas temperaturas y no suplementación de cloruro sódico.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas por sexos (Tabla 17.3).

Tabla 17.3. Patología del estado electrolítico desarrollada

	Sexo				p-valor
	Hombre (45)		Mujer (33)		
	n	%	n	%	
Deshidratación *	33	73.3	22	66.7	0.618

* La deshidratación producida es hiponatémica hipoclorémica por pérdidas salinas a través del sudor.

5.1.1.6. Estado nutricional

La proporción de malnutrición fue de 57.7% de la población estudiada sin objetivarse diferencias por sexos (Tabla 18).

Tabla 18. Estado nutricional

	Sexo				p-valor
	Hombre (45)		Mujer (33)		
	n	%	n	%	
Malnutrición	26	57.8	19	57.6	1.000

5.1.1.7. Alteraciones en la analítica sanguínea

En cuanto a los hallazgos analíticos revisados, la hiponatremia e hipocloremia se encontró en un importante número de pacientes (67.9% y 61.5%, respectivamente). Para los parámetros de hiperglucemia e hipertransaminasemia, los porcentajes fueron menores, aunque no despreciables (21.8% y 40%, respectivamente), siendo más elevados en el sexo femenino que en el masculino. El estado vitamínico estuvo alterado en el 40% de los enfermos (Tabla 19).

Tabla 19. Hallazgos analíticos

	Sexo				p-valor
	Hombre (45)		Mujer (33)		
	n	%	n	%	
Hiperglucemia	7	15.6	10	30.3	0.166
Hiponatremia	30	66.7	23	69.7	0.811
Hipocloremia	26	57.8	22	66.7	0.485
Hipertransaminasemia	16	35.6	15	45.5	0.483
Estado vitamínico bajo	15	33.3	16	48.8	0.375

5.1.1.8. Prueba del test del sudor

En uno de los casos no se realizó el test del sudor, ya que era un lactante con una clínica muy abigarrada que murió al mes del nacimiento y su diagnóstico de enfermedad se realizó post mortem.

La media de los niveles del cloro en el test del sudor se sitúan en 93.8 mmol/L (95.6 mmol/L para los hombres y en 92.0 mmol/L para las mujeres), siendo altamente positivo y sin objetivarse diferencias significativas entre ambos sexos (Tabla 20.1).

Los datos recogidos para el estudio de la cristalización patológica del sudor fue de 96.1% del total muestral (93.3% para el sexo masculino (n=45) y del 100% para el sexo femenino (n=33) (Tabla 20.2).

Tabla 20.1. Test del sudor. Niveles alcanzados

	Sexo								p-valor
	Hombre (45)				Mujer (33)				
	Mín	Máx	Media	DT	Mín	Máx	Media	DT	
Nivel del test	0.0	130.0	95.6	21.4	58.0	118.0	92.0	15.8	0.415

Tabla 20.2. Test del sudor. Características del sudor

	Sexo				p-valor
	Hombre (45)		Mujer (33)		
	n	%	n	%	
Cristalización patológica del sudor	42	93.3	33	100.0	0.258

5.1.1.9. Pruebas de análisis de función pancreática

El nivel medio de grasas en heces encontrado fue similar en ambos géneros, siendo la desviación típica de 3.8 para los hombres y de 5.1 para las mujeres. En la mayoría de los casos (64.1% n=50) fue positivo (>6 gramos en 24 horas). No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos.

El nivel medio de elastasa fecal fue de 166.8 µg/g heces, siendo en el grupo de varones el promedio de 221.5 µg/g heces y en el de las mujeres 112.1 µg/g heces con una p=0.374.

En los resultados obtenidos de la quimotripsina fecal se objetivó una media de 12.1 U/g heces (17.2 U/g heces para el género masculino y de 7.0 U/g heces para el sexo femenino), sin existir significación estadística (p= 0.081)(Tabla 21).

Tabla 21. Parámetros estudiados en las heces

	Sexo								p-valor
	Hombre (45)				Mujer (33)				
	Mín	Máx	Media	DT	Mín	Máx	Media	DT	
Grasas en heces (g/24h)	2.2	17.7	8.0	3.8	1.2	23.8	8.2	5.1	0.679
Elastasa fecal (µg/g)	15.0	448.0	221.5	239.0	10.0	422.0	112.1	153.8	0.374
Quimotripsina fecal (U/g)	0.1	50.0	17.2	16.0	1.0	29.0	7.0	9.0	0.081

La mayoría de los pacientes presentaron estados de insuficiencia pancreática (IP) apreciándose un porcentaje del 64.1%. La proporción de pacientes con suficiencia pancreática (SP) fue de 35.9%. No se establecieron diferencias estadísticas afectando por igual a ambos géneros (Tabla 22).

Tabla 22. Estado de la función pancreática

	Sexo				p-valor
	Hombre (45)		Mujer (33)		
	n	%	n	%	
Insuficiencia pancreática	27	60.0	23	69.7	0.475
Suficiencia pancreática	18	40.0	10	30.3	

5.1.1.10. Otras pruebas diagnósticas. Mantoux y test de azoospermia

La prueba del Mantoux se realizó en un porcentaje amplio de enfermos (78.2%), siendo en la mayor parte de los casos negativa. No se contemplan diferencias estadísticamente significativas con respecto al sexo (Tabla 23). El test de azoospermia fue recogido solo en tres de los 45 varones existentes el estudio (6.6%).

Tabla 23. Otros parámetros estudiados

	Sexo				p-valor
	Hombre (45)		Mujer (33)		
	n	%	n	%	
Realización de Mantoux	34	75.6	27	81.8	0.587

5.1.1.11. Microbiología

En cuanto al estudio microbiológico, los pacientes presentaron una importante colonización de *Staphylococcus aureus* y de *Pseudomonas aeruginosa*, siendo la proporción parecida en ambos sexos. Para el *Staphylococcus aureus* se produjo una colonización en el 85% del total de los enfermos (86.7% de los hombres (n=45) y en un 81.8% de las mujeres (n=33). La colonización por *Pseudomonas aeruginosa* se dio en el 81% del total muestral, 75.6% de hombres (n=45) y en el 87.9% de las mujeres (n=33).

En tercer lugar, la colonización más frecuente fue por *Haemophilus influenzae* (35%), mientras que solo se encontró un caso de *Pseudomonas cepacia* (*Burkholderia cepacia*) en una paciente (1.3%) (Tabla 24.1).

Otros microorganismos a mencionar que colonizan a los pacientes en menor medida pero que están presentes son: *Aspergillus* (9%), *Stenotrophomonas maltophilia* (7%), *Mycobacterias* (6.4%), y en menor proporción *Streptococcus faecalis*, *Branhamella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Cándidas*, *Legionella pneumophila*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y varios patógenos virales como *Adenovirus*, *Bocavirus* y *Rhinovirus*.

Un importante porcentaje de pacientes colonizados por *Staphylococcus aureus*, sin diferencias con respecto a los sexos, registraron episodios de bronquiolitis (97%), neumonía (84.8%) y atelectasia (68.2%). La colonización por *Staphylococcus aureus* en las bronquiectasias fue del 77.3% del total muestral. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes colonizados con bronquiectasias y los que portaban bronquiectasias y no mostraban el patógeno en los cultivos (p=0.031) (Tabla 24.2).

Un notable número de casos con bronquiolitis (95.2%) y neumonía (85.7%) fueron colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*. También se objetivaron diferencias estadísticamente significativas para los pacientes con bronquiectasias y presencia del patógeno, estando presente el microorganismo en el 79.4% del total de los enfermos (p=0.004). Esta situación es similar para los pacientes con sinusitis crónica, dándose en el 63.5% del total de la serie de casos, encontrándose diferencias significativas entre el grupo de pacientes que presentaban sinusitis y *Pseudomonas* con los que tenían la patología sin presencia del patógeno (p=0.018) (Tabla 24.3).

Tabla 24.1. Microbiología. Patógenos más frecuentes

	Sexo				p-valor
	Hombre (45)		Mujer (33)		
	n	%	n	%	
<i>Staphylococcus aureus</i>	39	86.7	27	81.8	0.752
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	34	75.6	29	87.9	0.247
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	0.0	1	3.0	0.423
<i>Haemophilus influenzae</i>	15	33.3	12	36.4	0.813

Tabla 24.2. Microbiología. Relación entre patología pulmonar y *Staphylococcus aureus*

	<i>Staphylococcus aureus</i>				p-valor
	Si (66)		No (12)		
	n	%	n	%	
Bronquiolitis	64	97.0	10	83.3	0.110
Neumonía	56	84.8	8	66.7	0.212
Bronquiectasia	51	77.3	5	41.7	0.031
Atelectasia	45	68.2	7	58.3	0.521
Sinusitis crónica	39	59.1	5	41.7	0.347
Empiema	5	7.6	0	0.0	1.000
Neumotórax	3	4.5	1	8.3	0.495
Cor pulmonale	14	21.2	2	16.7	1.000

Tabla 24.3. Microbiología. Relación entre patología pulmonar y *Pseudomonas aeruginosa*

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				p-valor
	Si (63)		No (15)		
	n	%	n	%	
Bronquiolitis	60	95.2	14	93.3	1.000
Neumonía	54	85.7	10	66.7	0.129
Bronquiectasia	50	79.4	6	40.0	0.004
Atelectasia	45	71.4	7	46.7	0.125
Sinusitis crónica	40	63.5	4	26.7	0.018
Empiema	5	7.9	0	0.0	0.577
Neumotórax	3	4.8	1	6.7	1.000
Cor pulmonale	13	20.6	3	20.0	1.000

5.1.1.12. Técnicas de imagen radiológicas

Los hallazgos radiológicos de neumonía y/o bronquitis encontrados en la Rx de tórax fueron más del 90% en ambos sexos. Este hecho es similar para la bronquiectasia y atelectasia, observado en más del 50% de la población con FQ (Tabla 25.1)

La realización de ecografía de abdomen como la de TAC de tórax está muy implantada en los hospitales estudiados, por lo que la mayoría de los pacientes aportaban dichas pruebas de imagen (97.4% y 84.6% respectivamente).

En menor medida se realizó la radiografía de senos, aunque en los dos grupos se hizo en más del 50% de la muestra estudiada.

Menos frecuente fue la realización de la radiografía de muñeca y de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de tórax. Este último examen radiológico se practicó en dos pacientes.

No se demostró en ninguno de los grupos recogidos diferencias estadísticamente significativas (Tabla 25.2).

Tabla 25.1. Radiología. Hallazgos radiológicos en la Rx de tórax

	Hallazgo radiológico				
	Hombre (45)		Mujer (33)		p-valor
	n	%	n	%	
Neumonía/bronquitis	44	97.8	31	93.9	0.571
Bronquiectasia	34	75.6	22	66.7	0.450
Atelectasia	30	66.7	22	66.7	1.000

Tabla 25.2. Radiología. Presencia de otras pruebas radiológicas

	Realización de otra radiología				
	Hombre (45)		Mujer (33)		p-valor
	n	%	n	%	
Radiografía de senos	31	68.9	24	72.7	0.804
Radiografía de muñeca	8	17.8	4	12.1	0.544
Ecografía de abdomen	43	95.6	33	100.0	0.505
TAC de tórax	37	82.2	29	87.9	0.544
RMN de tórax	0	0.0	2	6.1	0.176

5.1.1.13. Scores de seguimiento de enfermedad. Shwachman y Brasfield

Los datos analizados sobre los scores de seguimiento de enfermedad fueron los siguientes:

La media del score de Shwachman objetivado fue de 70 (en hombres fue de 72.0 y en el género femenino de 67.0).

Para el score de Brasfield la media de puntuación fue 18 (18.5 para el sexo masculino y de 17.5 para el femenino), situándose en un nivel moderado de la enfermedad (Tabla 26.1). En ninguna de las dos variables se observó diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 26.1. Scores de enfermedad y radiológico

	Sexo								p-valor
	Hombre (45)				Mujer (33)				
	Mín	Máx	Media	DT	Mín	Máx	Media	DT	
Score Shwachman	40.0	100.0	72.0	15.1	30.0	90.0	67.0	16.5	0.165
Score Brasfield	10.0	25.0	18.5	4.2	8.0	25.0	17.5	5.8	0.345

La mayoría de los enfermos presentaron un score de Shwachman bueno con un 37.2% del total, mientras que para el score de Brasfield el nivel fue moderado con un 51.3% (Tablas 26.2 y 26.3). La distribución por nivel de gradación se muestran en la Figuras 9 y 10

Tabla 26.2. Scores de enfermedad. Severidad de la enfermedad

	Score de Shwachman	
	n	%
86-100	8	10.3
71-85	29	37.2
56-70	25	32.1
41-55	10	12.8
≤ 40	6	7.7
Total	78	100.0

Tabla 26.3. Scores de enfermedad. Severidad radiológica

	Score de Brasfield	
	n	%
20-25	35	44.9
10-19	40	51.3
≤ 9	3	3.8
Total	78	100.0

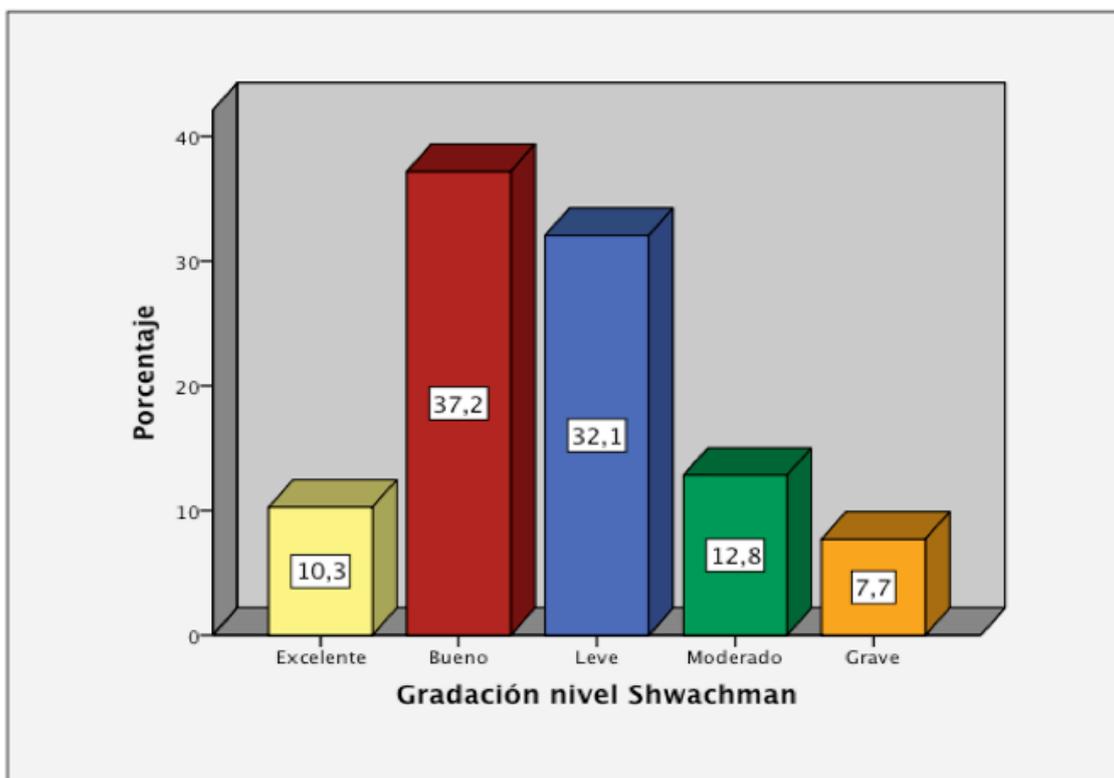


Fig 9. Niveles de score de Shwachman-Kulczycki en la población estudiada

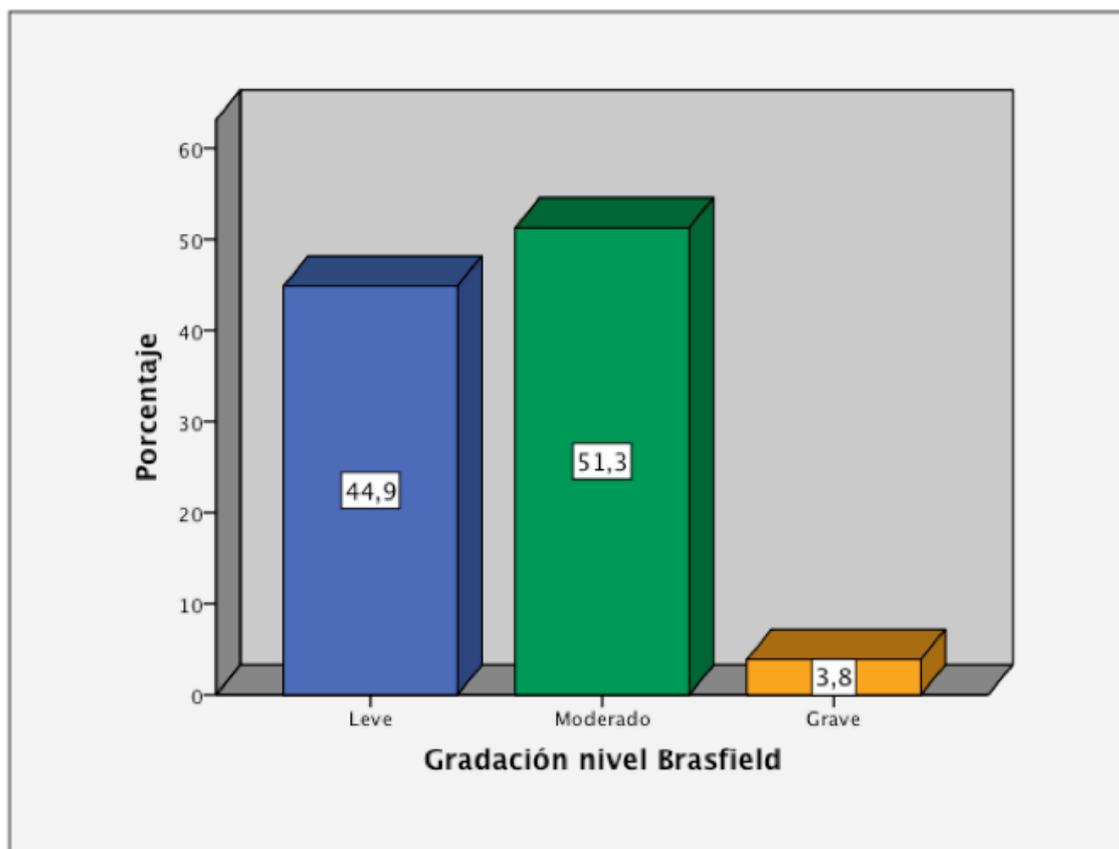


Fig 10. Niveles de score de Brasfield en la población estudiada

5.1.1.14. Función pulmonar.

En el análisis de la función pulmonar se objetivó que ambos géneros presentaban unas medias muy similares de $FEV_1\%$ y $FVC\%$. Concretamente para el parámetro de $FEV_1\%$ el valor promedio fue de 73.2% y para el $FVC\%$ de 83%. En el sexo femenino se alcanzaron niveles mínimos peores que para el sexo masculino (Tabla 27).

Tabla 27. Patrón de función pulmonar

	Sexo								p-valor
	Hombre (45)				Mujer (33)				
	Mín	Máx	Media	DT	Mín	Máx	Media	DT	
$FEV_1\%$	38.0	102.0	72.7	19.9	22.4	145.0	73.6	33.7	0.908
$FVC\%$	43.0	110.0	81.1	17.5	29.5	186.0	84.8	43.8	0.673

5.1.1.15. Terapéutica administrada

Como se muestra en la Tabla 28 la mayoría de los pacientes recibieron una dieta ajustada a sus necesidades energéticas y vitaminas (98.7%), enzimas pancreáticas (si insuficiencia pancreática en un 64.1%), así como tratamiento inhalado (96.2%), antibioterapia (100%) y administración de vacuna antigripal (94.9%) según calendario vacunal.

Se observó que la fisioterapia respiratoria fue cumplimentada en un 85% aproximadamente de los pacientes de ambos sexos. El porcentaje restante pacientes que no la hicieron fue por fallecer en la infancia y sin diagnóstico por lo cual no la tenían pautada o enfermos que se negaban a su realización. Se objetivó que un 39.7% de los enfermos precisaron de oxigenoterapia en algún momento de su vida. Los pacientes que precisaron de administración de oxígeno continuo a través de ventilación mecánica no invasiva fue de aproximadamente un 6%.

La toma de ClNa al 20% fue similar en ambos grupos, siendo el total de 42.3% de la población estudiada. No así con los suplementos aportados de sal que la mayoría de los pacientes lo tomaban (> 70%).

Los datos obtenidos para la administración de la vacuna antipseudomona fue de 37.2% para el total muestral (26.7% para los varones (n=45) y del 51.5% (n=33) para las mujeres). Para esta variable si existió diferencia estadísticamente significativa (p=0.003)(Tabla 28). Actualmente esta vacuna está en desuso para el tratamiento de la FQ.

Otros tratamientos administrados fueron los inhibidores de la bomba de protones (n=52, 66.6%), el ácido ursodeoxicólico en un 43.5% (34 pacientes) y el tratamiento inmunosupresor con corticoides, administrado en 13 pacientes (16.6%).

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas para estos tratamientos con respecto al sexo salvo en la administración de la vacuna antipseudomónica.

Tabla 28. Tratamiento administrado específico

	Sexo				p-valor
	Hombre (45)		Mujer (33)		
	n	%	n	%	
Dietas-vitaminas	44	97.8	33	100.0	1.000
Enzimas pancreáticos	27	60.0	23	69.7	1.000
Aporte de ClNa 20%	19	42.2	14	42.4	1.000
Antibiótico*	45	100.0	33	100.0	-
Inhaladores	45	100.0	30	90.9	0.072
Oxigenoterapia	17	37.8	14	42.4	0.815
Fisioterapia respiratoria	38	84.4	28	84.8	1.000
Vacuna antigripal	42	93.3	32	97.0	0.634
Vacuna antipseudomona	12	26.7	17	51.5	0.003
Inhibidor bomba de protones	30	66.6	22	66.6	0.900
Ácido ursodeoxicólico	17	37.7	17	51.5	1.000
Inmunosupresores	8	17.8	5	15.2	0.289

* En lo referente a antibiótico se recoge de forma general la terapia inhalada, vía intravenosa y oral, por ello la población estudiada tiene el 100% de la administración del tratamiento. No se puede valorar si existe significación ya que es una constante en todos los individuos.

La mayoría de los pacientes recibieron la antibioterapia vía oral. La terapia inhalada se practicó en el 50% de la población aproximadamente.

5.1.1.16. Trasplante

Del total de la muestra con FQ, en 13 enfermos se ha realizado trasplante, siendo el pulmón el órgano más trasplantado (n=12, 92.3%). Solo hubo un trasplante hepático (Tabla 29.1). El rango medio de edad en el que se realizaron las intervenciones fue de 20-29 años.

De la población estudiada con cor pulmonale, el 69.2% se realizó el trasplante pulmonar mientras que no se hizo dicha intervención el 10.8% de los casos. Esta variable fue estadísticamente significativa $p < 0.001$ (Tabla 29.2).

La mayoría de los pacientes trasplantados presentan la mutación genética en homocigosis, destacando por encima de todas la $\Delta F508$ (Tabla 29.3).

Al desglosar las causas del exitus en los trasplantados fallecidos nos encontramos, que de los 6 pacientes trasplantados de pulmón, el 50% lo hicieron en los primeros meses tras la intervención por rechazo del órgano e infección del mismo. El otro 50% de los exitus lo hizo años después del trasplante por insuficiencia respiratoria e infecciones repetidas (concretamente dos pacientes murieron tras tres años del trasplante y uno tras

once años de la intervención). El único paciente con FQ trasplantado de hígado murió tras diez años del trasplante por sepsis e insuficiencia respiratoria.

De los pacientes trasplantados de pulmón que siguen vivos (n=6), un 67% están intervenidos hace más de 8 años y dos casos llevan trasplantados dos y seis años respectivamente.

Como se observa en la Tabla 29.4 la *Pseudomonas aeruginosa* coloniza en un porcentaje alto pero similar a ambos grupos, al igual que el *Staphylococcus aureus* sin presentarse diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 29.1. Características del trasplante. Órgano trasplantado

	Trasplante				p-valor
	Hombre (45)		Mujer (33)		
	n	%	n	%	
Pulmón	7	15.6	5	15.2	1.000
Hígado	1	2.2	0	0.0	

Tabla 29.2. Características del trasplante. Severidad pulmonar

	Trasplante				p-valor
	Si (13)		No (65)		
	n	%	n	%	
Cor pulmonale	9	69.2	7	10.8	<0.001

Tabla 29.3. Características del trasplante. Relación con la genética

	Trasplante (13)	
	n	%
Mutación en homocigosis	7	53.8
Mutación en heterocigosis	6	46.2
Mutación línea materna		
F508del	7	53.8
R344W	3	23.1
R553X	1	7.7
X	2	15.4
Mutación línea paterna		
F508del	12	92.3
R344W	1	7.7

**Tabla 29.4. Características del trasplante.
Patógeno colonizante en pacientes vivos trasplantados**

	Trasplante				p-valor
	Si (6)		No (46)		
	n	%	n	%	
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	83.3	39	84.8	1.000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	83.3	35	76.1	1.000
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	16.7	18	39.1	0.397

5.1.1.17. Ingresos y exacerbaciones

La media de ingresos determinada fue de 7.3 (en el género masculino fue de 7.6 y en el femenino 7.0). No se llegaron a establecer diferencias en cuestión del número de ingresos y sexo (Tabla 30).

Los motivos fueron muy variados:

Infección respiratoria leve-moderada (54%), neumonía (33.3%), depleción salina con deshidratación (57.6%) y pancreatitis (25.6%). En menor porcentaje (1.3%) por cetoacidosis diabética, meningitis e íleo adinámico por sarcoma intestinal.

Tabla 30. Número de ingresos totales

	Sexo								p-valor
	Hombre (45)				Mujer (33)				
	Mín	Máx	Media	DT	Mín	Máx	Media	DT	
Ingresos	1.0	11.0	7.6	3.7	0.0	11.0	7.0	3.5	0.489

5.1.1.18. Exitus

Con fecha de 3 de Septiembre del 2015 se recogieron un total de 26 fallecimientos (33%). Se objetivó que la causa fundamental de la muerte fue la sepsis grave con deterioro de la función respiratoria hasta generar un cuadro de deterioro cardiorrespiratorio con desenlace fatal (Tabla 31.1).

Además de la insuficiencia respiratoria, en uno de los pacientes se sumó una obstrucción intestinal por sarcoma y en otro un deterioro grave progresivo por una neoplasia biliar con carcinomatosis peritoneal.

Tabla 31.1. Exitus. Causa del exitus

	Causa del exitus (26)	
	n	%
IR, sepsis	24	92.4
IR, sepsis, neoplasia biliar	1	3.8
IR, sepsis, SOI	1	3.8

* IR: Insuficiencia respiratoria.

Tal como se aprecia en la Tabla 31.2, la media de ingresos entre la población fallecida fue de 8.6 y en los no fallecidos se generaron de promedio 6.7 hospitalizaciones, aunque esta diferencia no es significativa.

Tabla 31.2. Exitus. Correlación con número de exacerbaciones (ingresos)

	Exitus								
	Si (26)				No (52)				p-valor
	Mín	Máx	Media	DT	Mín	Máx	Media	DT	
Ingresos	3.0	11.0	8.6	2.9	0.0	11.0	6.7	3.8	0.727

5.1.2. Características del estado nutricional, clínicas, diagnósticas y de tratamiento de la población con FQ en la actualidad

Como se expuso anteriormente, del total muestral de 78 pacientes, se produjo el fallecimiento de 26 pacientes (33%), estando 52 sujetos vivos actualmente, de los cuales, 6 se han trasladado a otras comunidades y ha sido imposible establecer contacto con ellos ni con sus hospitales de referencia para conocer su situación de enfermedad.

Por lo tanto, el estudio del estado de salud actual se estableció en una muestra de 46 pacientes como se detalla a continuación.

5.1.2.1. Situación nutricional actual

En la segunda fase del proyecto se determinó el peso, la talla, IMC, z-score, pliegues cutáneos y porcentaje de grasa corporal de los enfermos vivos. Con estos datos y según la clasificación anteriormente expuesta en el apartado de métodos sobre

grado del estado de desnutrición, se analizó el porcentaje del estado nutricional actual de los pacientes.

Se pudo recabar datos antropométricos de un total de 43 enfermos. De ellos, un 27.9% estaban malnutridos, mientras que un 72.1% tenían buena situación nutricional. Se objetivaron similares proporciones en ambos sexos, tanto para el estado de desnutrición como para los sujetos normonutridos (Tabla 32.1).

Al analizar por grupos de edad, objetivamos que del total de 25 enfermos menores de 18 años, el 20% (5 pacientes) desarrollaron estados de nutrición inadecuados frente al 80% bien nutridos.

En el grupo de adultos, de un total de 18 enfermos se estableció una proporción de desnutrición del 38,9% frente al 61.1% con estados nutricionales buenos (11 casos). Si diferenciamos entre grupos (<18 años vs \geq 18 años) nos encontramos mayor porcentaje de bien nutridos entre los niños y adolescentes, hecho que es lógico, puesto que los adultos tienen situaciones de enfermedad más avanzadas (Tabla 32.2).

Tabla 32.1. Estado actual. Estado nutricional

		Sexo			
		Hombre (24)		Mujer (19)	
		n	%	n	%
Malnutrición	Si	8	33.3	4	21.1
	No	16	66.7	15	78.9

Tabla 32.2. Estado actual. Situación nutricional por grupos de edad

	Malnutrición			
	Si		No	
	n	%	n	%
Menor de 18 años*	5	20.0	20	80.0
\geq18 años**	7	38.9	11	61.1

* Datos calculados a partir de 25 enfermos con valoración del estado nutricional.

** Datos calculados a partir de 18 enfermos con valoración del estado nutricional.

5.1.2.2. Clínica actual y complicaciones que conllevan ingreso

La patología más representativa fue la respiratoria con el 35.7% de casos afectados. Una cantidad significativa de pacientes estaba sin clínica en el momento en que se

valoró su estado de salud (aproximadamente un 48%). Los pacientes que tenían previamente diarreas crónicas estaban mejor controlados con la terapia sustitutiva enzimática, no surgiendo ningún caso de reagudización durante la segunda fase del estudio. Dos pacientes durante la fase de seguimiento refirieron dolor abdominal (4.8%). También se observó dos enfermos que manifestaron episodios de pancreatitis y de insuficiencia renal respectivamente (4.8%). Se documentó un caso de hemoptisis leve (2.4%) (Tabla 33).

Tabla 33. Estado actual. Clínica actual

	Sexo			
	Hombre (23)		Mujer (19)	
	n	%	n	%
Dolor abdominal	2	8.7	0	0.0
Hemoptisis	1	4.3	0	0.0
Cuadro respiratorio*	9	39.1	6	31.5
IR e insuficiencia renal	1	4.3	1	5.2
Pancreatitis	2	8.7	0	0.0
Asintomático	8	34.8	12	63.1

* El cuadro respiratorio que presentaron los pacientes en su mayoría era leve con ligero cansancio, algo de tos y mucosidad. Solo dos casos presentaron clínica de IR más acusada

La mayor parte de los casos presentaron reagudizaciones con ingresos por cuadros infecciosos respiratorios (57%) , estando asintomáticos el 41% de los enfermos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos en cuestión de la complicación actual (Tabla 34).

Tabla 34. Estado actual. Complicación existente

	Complicación actual				
	Hombre (25)		Mujer (19)		p-valor
	n	%	n	%	
Asintomático	8	32.0	10	52.6	0.336
Cuadro respiratorio*	16	64.0	9	47.4	
Pancreatitis	1	4.0	0	0.0	

* Cuadro respiratorio leve con tos productiva sin insuficiencia respiratoria.

5.1.2.3. Hallazgos analíticos actuales

Al estudiar las analíticas recientes se objetivaron hallazgos patológicos en más del 50% de los pacientes (Tabla 35.1). Los parámetros analíticos alterados encontrados fueron las grasas altas en heces 60%, hipertransaminasemia 44.4%, vitaminas A, D y E bajas 35.5%, anemia microcítica hipocrómica en 11.1%, hipocloremia e hiponatremia 4.4%, creatinina alta 4.4% y hiperamilasemia 6.6% (Tabla 35.2).

Tabla 35.1. Estado actual. Analítica

	Sexo				p-valor
	Hombre (25)*		Mujer (20)		
	n	%	n	%	
Normal	11	44.0	7	35.0	0.263
Alterada	14	56.0	13	65.0	

* Uno de los pacientes no aportó analítica.

Tabla 35.2. Estado actual. Alteraciones analíticas encontradas

	Parámetros analíticos actuales	
	n (45)	%
Grasas altas en heces	27	60.0
Hipertransaminasemia	20	44.4
Estado vitamínico bajo	16	35.5
Hemoglobina baja*	5	11.1
Hipocloremia-hiponatremia	2	4.4
Amilasa alta	3	6.6
Creatinina alta	2	4.4

* Anemia microcítica hipocrómica.

5.1.2.4. Función pulmonar actual

Al analizar el comportamiento de la función pulmonar, se observó que la mayoría presentaba un nivel de obstrucción leve (65.7%). Para los niveles moderado, moderado-grave y grave los porcentajes hallados fueron de 22.9% y 5.7% (los dos últimos) respectivamente. En la actualidad no se encontró ningún paciente que presentara un nivel obstructivo muy grave ($FEV_1 < 35\%$). Una vez más no se establecieron diferencias entre ambos sexos (Tabla 36.1).

La función pulmonar en gran parte de los casos se encontraba en valores por encima del 70% del FEV₁ y FVC predicho (FEV₁ medio 79% y FVC medio 88.4%). Se establecieron diferencias estadísticamente significativas para el parámetro de FVC% a favor del sexo femenino (Tabla 36.2 y Figura 11 y 12).

Tabla 36.1. Estado actual. Función pulmonar. Grado de obstrucción

	Sexo				p-valor
	Hombre (20)		Mujer (15)		
	n	%	n	%	
Leve	13	65.0	10	66.6	0.935
Moderada	5	25.0	3	20.0	
Moderada-grave	1	5.0	1	6.7	
Grave	1	5.0	1	6.7	
Muy Grave	0	0.0	0	0.0	

Tabla 36.2. Estado actual. Función pulmonar. Valores espirométricos

	Sexo								p-valor
	Hombres (20)				Mujeres (15)				
	Mín	Máx	Media	DT	Mín	Máx	Media	DT	
FEV₁% actual	47.0	120.0	74.2	15.9	45.0	124.0	83.7	25.1	0.182
FVC% actual	65.0	126.0	80.0	12.6	64.0	140.8	96.9	24.1	0.011

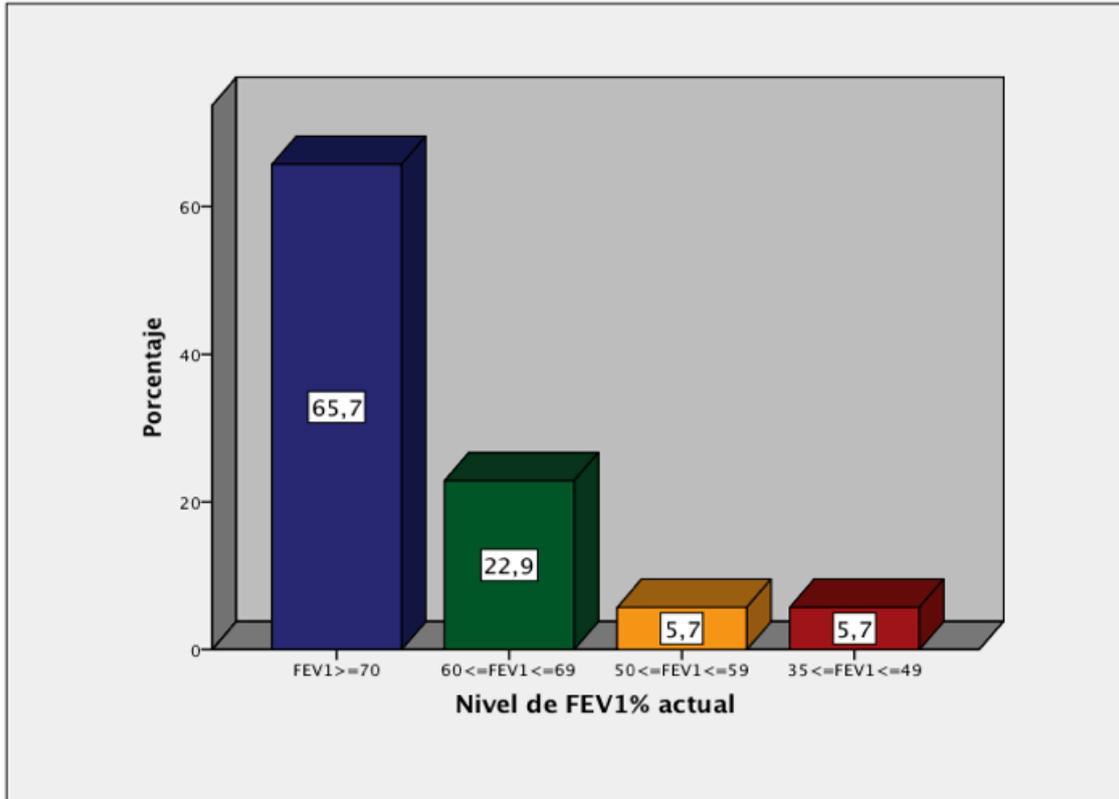


Fig 11. Nivel de FEV₁ actual alcanzado por la población estudiada

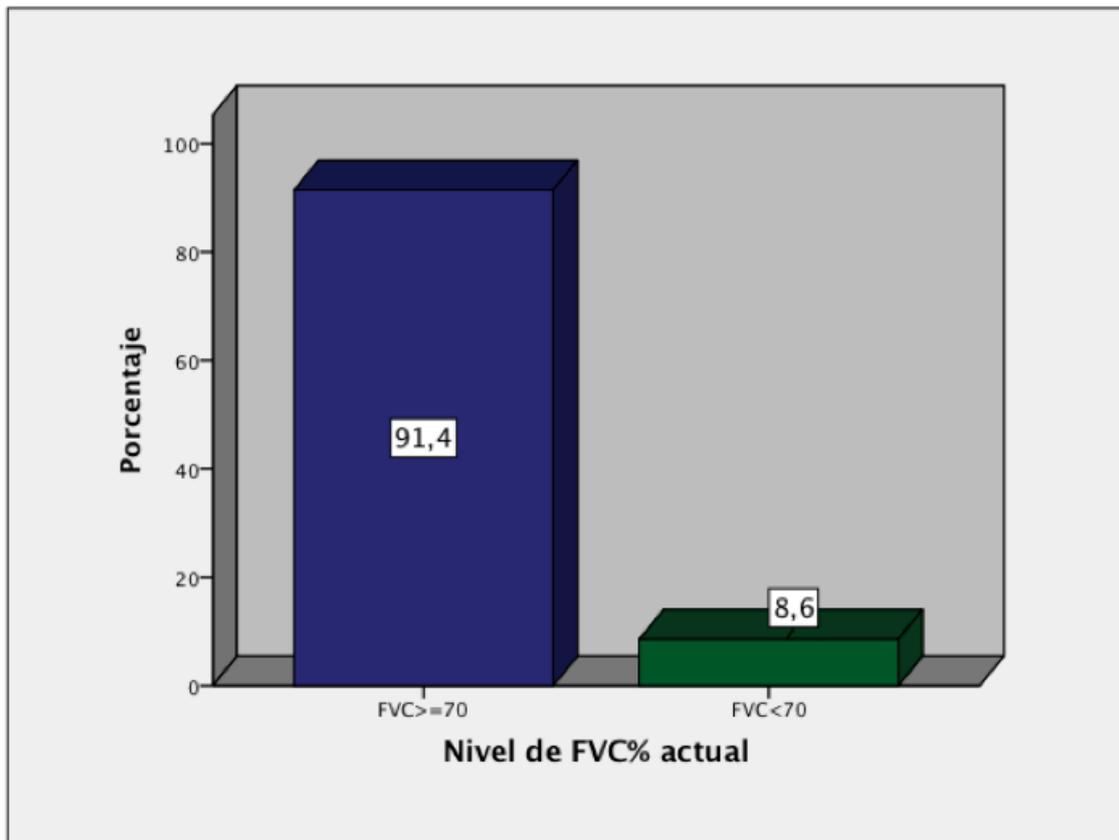


Fig 12. Nivel de FVC actual alcanzado por la población estudiada

5.1.2.5. Estudios radiológicos actuales

Como se muestra en la Tabla 37.1 en cuanto a técnicas de imagen se refiere, podemos apreciar que la mayoría de los pacientes vivos presentaron una radiografía de tórax normal (53.3%) y en un 40% se encontraron hallazgos de bronquiectasias.

En cuanto al estudio radiológico a través de ecografía abdominal, un 86.3% presentó una prueba normal, siendo los episodios de patología mínimos (Tabla 37.2).

Tabla 37.1. Estado actual. Hallazgos radiológicos en la Rx de tórax

	Hallazgos en Rx tórax (45)	
	n	%
Normal	24	53.3
Bronquiectasia*	18	40.0
Atelectasia	2	4.4
Neumonía	1	2.2

* De los pacientes que presentaron bronquiectasias, uno de ellos tenía neumonectomía realizada y otro portaba una prótesis endobronquial

Tabla 37.2. Estado actual. Hallazgos en la ecografía abdominal

	Hallazgos en ecografía abdominal (44)	
	n	%
Normal	38	86.3
Cirrosis-hipertensión	1	2.3
Colelitiasis	3	6.8
Diverticulitis	1	2.3
Pancreatitis	1	2.3

Hoy en día, una de las principales pruebas de imagen realizadas en los enfermos de FQ es la TAC de tórax. Un amplio porcentaje mostró bronquiectasias como hallazgo único en la exploración radiológica (40.4%), mientras que un 16.7% presentó imágenes de atelectasia.

En 17 casos (40.4%) no se observó ningún hallazgo de interés (Tabla 37.3).

Tabla 37.3. Estado actual. Hallazgos en la TAC de tórax

	Hallazgos en TAC de tórax (42)	
	n	%
Normal	17	40.4
Bronquiectasia*	17	40.4
Atelectasia**	7	16.7
Endoprótesis bronquial	1	2.4

* Bronquiectasia como único hallazgo en el TAC.

** En el TAC predomina la atelectasia, pero hay un pequeño componente de bronquiectasia.

5.1.2.6. Estudio microbiológico actual

En cuestión de la presencia de determinados patógenos, no se objetivó diferencias estadísticamente significativas entre ambos géneros. El microorganismo que se ha encontrado en mayor cantidad en los cultivos analizados fue el *Staphylococcus aureus* (50%) y los que menos las *micobacterias*, *Haemophilus* y el *Streptococcus pneumoniae* (4.4% para cada uno de ellos). La colonización actual por *Pseudomonas* se estableció en un 19.6% y la de *Achromobacter* en un 6.5% (Tabla 38).

Tabla 38. Estado actual. Patógenos presentes en la microbiología actual

	Sexo				p-valor
	Hombre (26)		Mujer (20)		
	n	%	n	%	
<i>Staphylococcus aureus</i>	15	57.7	8	40.0	0.373
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	26.9	2	10.0	0.262
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	3.8	1	5.0	1.000
<i>Achromobacter</i>	2	7.7	1	5.0	1.000
<i>Micobacterias</i>	0	0.0	2	10.0	0.184
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	3.8	1	5.0	1.000

5.1.2.7. Scores de enfermedad actual

El score de Shwachman en la actualidad se registró en niveles excelente - bueno en un 63% , siendo la puntuación media 78 (79 puntos de media para el sexo masculino y 76 puntos para el femenino). En el nivel leve se registraron 15 casos (32.6%) y en el moderado-grave un 4.3% (2 enfermos). En cuanto al score de Brasfield actual, la mayoría de los pacientes se situaron en un nivel leve (n=31,

67.3%), mientras que en el moderado-grave se objetivó un 32.6% (15 enfermos). El nivel medio de puntuación de Brasfield actual fue de 20 puntos (20.2 en los hombres y 20.7 en las mujeres).

5.1.2.8. Terapéutica actual

La dieta adecuada a las necesidades energéticas y las vitaminas estaban presentes en la mayoría de los pacientes estudiados (93.3%) y los suplementos nutricionales en un 48.9%. Los enzimas pancreáticos fueron tomados por un 57.7% de los enfermos (en mayor proporción por la población femenina, un 75% frente a un 44% del sexo masculino). Tanto la antibioterapia como los inhaladores se administraron a un porcentaje amplio de pacientes (80% y 86.7%, respectivamente), al contrario que la fisioterapia, que solo se realizó en el 25% de los casos.

De los 36 pacientes que tomaron antibioterapia se observó que un 25% estaban colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* y un 58.3% por *Staphylococcus aureus*. Se registraron datos de nueve pacientes que no tomaban antibióticos en la actualidad. Estos últimos presentaron colonización por *Staphylococcus aureus* de forma permanente en el exudado faríngeo en un 22.2%.

También fueron administrados el inhibidor de la bomba de protones en un 89% (n=40), el ácido ursodeoxicólico en diez casos (22.2%), ClNa al 20% (13.3%), DHA (22.2%), inmunosupresores (13.3%), insulina en tres, oxigenoterapia con ventilación mecánica no invasiva, hierro y calcio oral en 1 paciente cada uno respectivamente.

Como se observa en la Tabla 39, en ninguno de los tratamientos se dio una diferencia estadísticamente significativa para ambos sexos.

Tabla 39. Estado actual. Tratamiento actual

	Sexo				p-valor
	Hombre (25)		Mujer (20)		
	n	%	n	%	
Dietas-vitaminas	22	88.0	20	100.0	0.242
Enzimas pancreáticos	11	44.0	15	75.0	0.067
Aporte de ClNa 20%*	3	12.0	3	15.0	1.000
Antibiótico**	21	84.0	15	75.0	0.482
Inhaladores	22	88.0	17	85.0	1.000
Suplemento nutricional	11	44.0	11	55.0	0.554
DHA***	5	20.0	5	25.0	0.731
Fisioterapia respiratoria	9	36.0	2	10.0	0.079
Inhibidor bomba protones	21	84.0	19	95.0	0.492
Ácido ursodeoxicólico	6	24.0	4	20.0	1.000
Inmunosupresores	3	12.0	3	15.0	1.000

* Ampollas de ClNa al 20%. Casi todos los pacientes tenían aportes de sal en la alimentación.

**La antibioterapia está recogida de forma general. La mayoría de los pacientes tomaban macrólidos vía oral.

*** El ácido docosahexaenoico (DHA) es un ácido graso esencial poliinsaturado de la serie omega-3.

5.1.2.9. Estado de bienestar actual

La distribución del tamaño muestral actual en función del estado de bienestar fue la siguiente:

El porcentaje de pacientes que mostraron buena calidad de vida fue el 76.1% y los que catalogaron su estado de bienestar como malo fue el 23.9%.

Por sexos, el masculino con un 69.2% consideraba que hoy por hoy su calidad de vida era buena frente al 30.8% que la consideraba mala (Tabla 40).

En el género femenino, la mayoría de las pacientes (85%) indicaba que su estado actual era muy bueno o bueno. No se estableció ninguna diferencia estadística entre grupos según calidad de vida y sexo.

Tabla 40. Estado actual. Estado de bienestar

	Calidad de vida*				p-valor
	Hombre (26)		Mujer (20)		
	n	%	n	%	
Buena	18	69.2	17	85.0	0.302
Mala	8	30.8	3	15.0	

* Medida a través del cuestionario CFQ-R (Cuestionario de FQ revisado versión 2002) ⁴¹⁻⁴³.

5.2. ESTUDIO COMPARATIVO

5.2.1. Estudio comparativo entre la población total de FQ y los pacientes en la actualidad. Un “antes y un después” en el enfoque de la enfermedad

El objetivo de este apartado es exponer un análisis comparativo sobre los hallazgos desde el punto de vista clínico, de diagnóstico, tratamiento y calidad de vida encontrados en los pacientes con FQ de antaño con respecto a los enfermos en la actualidad. A su vez se expone qué tipo de clínica se presenta en función de la mutación que se porta y, por otro lado, se analiza cómo determinados factores influyen sobre otros, cambiando así el pronóstico de la enfermedad.

5.2.1.1. Clínica y presencia de alteración del estado vitamínico según mutación

Como se muestra en la Tabla 41.1, los pacientes portadores de la mutación Δ F508 muestran porcentajes importantes de clínica pulmonar, desde diferentes grados de dificultad respiratoria con tos y expectoración, sinusitis crónica hasta bronquiolitis y neumonía, aunque no se establecen diferencias significativas con el grupo de pacientes que no presentan dicha alteración genética.

La presencia de bronquiectasias fue mayor en los que tienen la mutación Δ F508 (78.1% de 32 casos) comparado con los enfermos que tenían otras alteraciones genéticas (67.4% de 46 sujetos).

El porcentaje de $FEV_1 < 70\%$ de los pacientes con la mutación con respecto a los que no la portaban fue similar (36.4% vs 44.1%). El $FVC\% < 70\%$ se objetivó en el 31.8% de los enfermos con la mutación Δ F508 frente al 26.5% de los que no la presentaban.

Tabla 41.1. Clínica y hallazgos de patología pulmonar presentados entre los pacientes que portan la mutación Δ F508 con otras alteraciones genéticas

	Mutación Δ F508				p-valor
	Si (32)		No (46)		
	n	%	n	%	
Dificultad respiratoria	32	100.0	44	95.7	0.510
Dolor de tórax	8	25.0	11	23.9	0.912
Tos crónica	29	90.6	39	84.8	0.513
Expectoración	22	68.8	39	84.8	0.092
Bronquiolitis	31	96.9	43	93.5	0.640
Neumonía	25	78.1	39	84.8	0.451
Sinusitis crónica	19	59.4	25	54.3	0.660
Bronquiectasia	25	78.1	31	67.4	0.300
Cor pulmonale	6	18.8	10	21.7	0.748
Neumotórax	1	3.1	3	6.5	0.640
FEV₁ % < 70%*	8	36.4	15	44.1	0.592
FVC < 70%*	7	31.8	9	26.5	0.765

* FEV₁ y FVC <70% + Δ F508 n=22. FEV₁ y FVC <70% no Δ F508 n=34

La mayor parte de los pacientes con Δ F508 eran insuficientes pancreáticos (78.1% n=25), existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

La pancreatitis se observó en un 18.8% de los enfermos con dicha alteración genética frente al 32.2% existente en las otras mutaciones.

La enfermedad hepática en forma de esteatosis y cirrosis se mostró en mayor proporción en los sujetos con Δ F508. Concretamente la esteatosis se manifestó en casi el 44% de los enfermos frente al 39.1% de las otras mutaciones. La cirrosis se dio solamente en 2 casos, los cuales presentaban la alteración genética Δ F508.

Los porcentajes de pacientes Δ F508 con deshidratación fueron similares frente a los que portaban otras mutaciones (71.9% vs 69.6%), mientras que los porcentajes de malnutrición en dicha alteración genética fueron ligeramente inferiores con respecto a los otros enfermos (Tabla 41.2).

Tabla 41.2. Clínica y hallazgos de patología digestiva, del estado hidroelectrolítico y nutricional presentados entre los pacientes que portan la mutación Δ F508 con otras alteraciones genéticas

	Mutación Δ F508				p-valor
	Si (32)		No (46)		
	n	%	n	%	
IP*	25	78.1	25	54.3	0.031
Pancreatitis	6	18.8	15	32.6	0.175
Esteatosis	14	43.8	18	39.1	0.683
Cirrosis	2	6.3	0	0.0	0.165
Deshidratación	23	71.9	32	69.6	0.826
Malnutrición	16	50.0	29	63.0	0.251

* IP: Insuficiencia pancreática.

Los hallazgos analíticos más representativos encontrados fueron el estado vitamínico bajo que era de un 33.3% de los homocigotos para Δ F508 y la hipertransaminasemia un 40.6% (Tabla 41.3).

No se estableció significación estadística en ninguna de estas variables salvo para la IP donde se manifestó en el sexo masculino en mayor cantidad de pacientes con respecto al sexo femenino.

Tabla 41.3. Hallazgos analíticos en los pacientes que portan la mutación Δ F508

	Mutación Δ F508				p-valor
	Si (32)		No (46)		
	n	%	n	%	
Estado vitamínico bajo*	7	33.3	10	40.0	0.641
Hipertransaminasemia	13	40.6	18	39.1	0.894

* Se eliminan los participantes sin datos n=32

5.2.1.2. Según cribado neonatal

Hay que tener presente que no podemos establecer comparaciones entre el grupo sin screening y el grupo que lo tiene realizado, ya que son colectivos muy heterogéneos.

En Canarias el screening neonatal se empezó a implantar Enero del 2009, por lo que los pacientes del grupo con screening realizado como mucho tienen 6 años de edad, y

de por sí, marcan diferencias en los estados de salud con los que no lo tienen, no siendo objetiva la comparativa que se pueda establecer. Por lo tanto, se expondrá solamente el análisis de cómo influye el cribado en la edad diagnóstica, las frecuencias de genética, enfermedad, pruebas realizadas y calidad de vida de los que han dado positivo.

Como se expone en la Tabla 42.1, se encontraron diferencias estadísticamente significativas tanto en la edad de diagnóstico como la de la primera clínica de acuerdo a la existencia o no de screening neonatal. El 50% de los pacientes con screening recibieron el diagnóstico antes de los 2 meses de vida en contraposición con los pacientes sin screening que lo recibieron antes de los 30 meses. La mediana de edad para la primera clínica fue de 3 meses de vida en los sujetos sin screening (con un rango entre 1 a 24 meses) frente al mes para los sujetos en el grupo de screening positivo.

Tabla 42.1. Cribado neonatal. Edad diagnóstica y de la primera clínica

	Si screening n=11	No screening n=67	p-valor
Edad diagnóstica en meses*	2 (1-2)	30 (3-120)	<0.001
Edad primera clínica en meses*	1 (1-1)	3 (1-24)	0.001

*Prueba de la U de Mann-Whitney. Medianas y rango intercuartílico.

De los 11 pacientes con screening realizado y positivo, la forma de presentación de la mutación en su mayor parte fue en homocigosis, donde la alteración genética que más se repitió fue Δ F508 (Tabla 42.2).

Tabla 42.2. Cribado neonatal. Mutaciones encontradas en los pacientes con screening neonatal

	Screening Positivo (11)	
	n	%
Mutación en homocigosis	8	72.7
Mutación en heterocigosis	3	27.3
Mutación línea materna		
Δ F508	9	81.8
R143W	1	9.1
X	1	9.1
Mutación línea paterna		
Δ F508	10	90.9
X	1	9.1

Los sujetos estudiados con screening neonatal presentaron más clínica respiratoria que digestiva, como se puede observar en la Tabla 42.3.

La presencia de dificultad respiratoria estaba en la mayoría de los pacientes analizados (90%). En segundo lugar, la depleción salina afectó a un número importante de enfermos (54.5%). En cuanto a la clínica pancreática y la alteración del metabolismo hidrocarbonado, no se observó en ninguno de los individuos estudiados. Al nacimiento se dio un caso (9.1%) de colestasis neonatal en el grupo de pacientes con screening realizado.

Tabla 42.3. Cribado neonatal. Clínica evolutiva encontrada en los pacientes positivos al screening

	Screening positivo (11)	
	n	%
Dificultad respiratoria	10	90.0
Sinusitis	1	9.1
Neumonía	2	18.2
Hemoptisis	0	0.0
Bronquiectasia	2	18.2
Atelectasia	2	18.2
Cor pulmonale	0	0.0
Empiema	0	0.0
Neumotórax	2	18.2
Diabetes relacionada con FQ	0	0.0
Intolerancia a la glucosa	0	0.0
Pancreatitis	0	0.0
Depleción salina	6	54.5
Diarrea crónica	1	9.1
Hipertransaminasemia	1	9.1
Esteatosis	1	9.1
Obstrucción intestinal distal	0	0.0
Invaginación intestinal	1	9.1
Prolapso rectal	0	0.0

Más de la mitad de los pacientes estaban colonizados por *Staphylococcus aureus* y/o *Pseudomonas aeruginosa* (63.6% y 54.5%, respectivamente). En cuanto al estudio analítico, se apreció un importante porcentaje de pacientes con grasas en heces altas, aunque no superan el 50%. No es así con el examen vitamínico, el cual está mucho más controlado (Tabla 42.4).

Los parámetros espirométricos de los pacientes positivos al screening neonatal se exponen en la Tabla 42.5. Como se observa son valores muy óptimos, pero hay que tener presente que todos son niños de 6 o menos años sin deterioro de la función pulmonar en la actualidad.

Tabla 42.4. Cribado neonatal. Resultados microbiológicos y analíticos

	Screening positivo (11)	
	n	%
Microbiología		
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	63.6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	54.5
Analítica		
Grasa en heces altas	5	45.5
Nivel vitamínico bajo*	4	36.4

* Se incluyen vitamina A, D, E y K.

Tabla 42.5. Cribado neonatal. Resultados espirométricos

Screening positivo (11)	
Función pulmonar*	
FEV₁ %	108.5 (87.0 - 120.1)
FVC %	121.3 (95.2 - 137.9)

* Estudio estadístico realizado valorando medianas y rango intercuartílico.

5.2.1.3. Según estado nutricional

El estudio comparativo del estado nutricional entre el grupo de fallecidos con respecto al de sujetos vivos determinó, que en el primer colectivo un 73.1% de los pacientes presentó malnutrición frente al 50% de enfermos con FQ actualmente ($p=0.052$), indicándonos como un estado nutricional deficiente, empeora el estado de salud y, por lo tanto, aumenta el riesgo de fallecimiento (Tabla 43.1).

Tabla 43.1. Estado nutricional entre pacientes fallecidos y pacientes vivos

	Vivos (52)	Fallecidos (26)	p-valor*
Malnutrición inicial %	50.0	73.1	0.052

* Valor calculado a través de Chi cuadrado.

En la Tabla 43.2 se reflejan los datos del estado nutricional y su influencia en el grado de función pulmonar del total de pacientes del tamaño muestral. Se objetivó que los que peor estado nutricional presentaban tenían parámetros de función pulmonar más bajos.

La misma conclusión podemos extraer de los pacientes vivos seguidos en la actualidad (Tabla 43.3).

Tabla 43.2. Estado nutricional . Influencia en la función pulmonar. Valoración del total muestral

	Malnutrición inicial (muestra total)		
	Si (30)	No (26)	p-valor
FEV₁%*	69.2 (29.6)	77.6 (23.2)	0.319***
FVC%**	80.0 (48.5 - 92.0)	83.0 (75.0 - 95.0)	0.116****

* Calculadas la media y desviación estándar

** Calculada la mediana y rango intercuartílico

*** Valor de la p obtenido a través de la T de Student

**** Valor de la p obtenido a través de la U de Mann-Whitney (no paramétrica), al ser una variable que no sigue una distribución normal debido al tamaño muestral

Tabla 43.3. Estado nutricional . Influencia en la función pulmonar. Valoración de los pacientes en la actualidad

	Malnutrición inicial (muestra actual)		
	Si (7)	No (27)	p-valor**
FEV₁% actual*	65.0 (60.0 - 77.4)	79.0 (68.2 - 83.4)	0.136
FVC% actual*	77.0 (70.0 - 82.4)	85.0 (77.0 - 99.0)	0.110

* Calculada la mediana y rangos intercuartílicos

** Valor de la p obtenido a través de la U de Mann-Whitney (no paramétrica)

5.2.1.4. Según radiología

Se realizó una comparativa en los enfermos vivos con FQ para conocer la función pulmonar frente a la presencia de bronquiectasias en el TAC. Se dieron diferencias estadísticamente significativas para el FEV₁% $p < 0.001$ y para FVC% $p = 0.003$. Se comprobó que la función pulmonar era superior en los pacientes que no presentaban bronquiectasias en la técnica de imagen (Tabla 44).

Tabla 44. Función pulmonar y radiología

	TAC Bronquiectasias		
	Si (23)	No (12)	p-valor**
FEV₁% actual*	70.0 (60.0 - 76.1)	88.7 (79.0 - 117.5)	<0.001
FVC% actual*	78.0 (70.0 - 87.7)	88.5 (83.1 - 121.3)	0.003

* Calculada la mediana y rangos intercuartílicos.

** Valor de la p obtenido a través de la U de Mann-Whitney (no paramétrica)

5.2.1.5. Exitus

En este apartado se exponen la diferencias existentes entre la muestra total y la población de pacientes vivos en la actualidad con FQ en cuestión de edad al diagnóstico y la primera clínica manifestada y cómo afecta el nivel de función pulmonar y scores de enfermedad en el fallecimiento.

Se observaron diferencias en la media de edad al diagnóstico entre los fallecidos con respecto a los enfermos vivos (7.1 años vs 4.2 años), no siendo tan característica la desigualdad en la variable de edad en la que se objetivan los primeros síntomas. No obstante, no existió una diferencia estadística entre ambos colectivos (fallecidos y vivos) (Tabla 45.1).

Tabla 45.1. Exitus. Edad al diagnóstico y de la primera clínica entre la población fallecida y los pacientes vivos

	Exitus								
	Si (26)				No (52)				p-valor
	Mín	Máx	Media	DT	Mín	Máx	Media	DT	
Diagnóstico	0.3	29.0	7.1	8.3	0.1	38.0	4.2	7.2	0.123
Primera clínica	0.1	10.0	2.0	3.2	0.1	10.0	1.7	3.0	0.658

Al evaluar la alteración de la función pulmonar con el fallecimiento, se determinó una clara diferencia para los parámetros espirométricos en ambos grupos estudiados. Se observó como los pacientes que han muerto presentaban un patrón de FEV₁% y FVC% con carácter más obstructivo y por lo tanto una función pulmonar más deteriorada frente a los enfermos actualmente vivos. También se objetivaron unos valores mínimos y máximos espirométricos mucho peores en el grupo de exitus (Tabla 45.2).

Tabla 45.2. Exitus. Nivel de función pulmonar entre en la población fallecida y los pacientes vivos

	Exitus								
	Si (26)				No (52)				p-valor
	Mín	Máx	Media	DT	Mín	Máx	Media	DT	
FEV₁ %	22.4	94.0	55.0	22.2	31.0	145.0	81.0	25.1	<0.001
FVC %	29.5	98.0	64.8	23.7	43.0	186.0	90.7	32.4	<0.001

Tanto el score de Shwachman como el de Brasfield marcaron un nivel de severidad de enfermedad moderado para el grupo de los fallecidos, con una media para el primero de 54.0 y para el segundo de 13.5, en contraposición al nivel bueno de score de los enfermos vivos en la actualidad. Existe una clara significación estadística, ya que el hecho de presentar scores más patológicos, indican mayor severidad de la enfermedad y como consecuencia mayor probabilidad de fallecimiento ($p < 0.001$) (Tabla 45.3).

Tabla 45.3. Exitus. Relación con el nivel de score de severidad de enfermedad y radiológica

	Exitus								
	Si (26)				No (46)*				p-valor
	Mín	Máx	Media	DT	Mín	Máx	Media	DT	
Shwachman	30.0	80.0	54.0	12.8	50.0	100.0	77.8	10.2	<0.001
Brasfield	8.0	22.0	13.5	3.3	10.0	25.0	20.4	3.9	<0.001

* Datos disponibles en la actualidad.

5.2.1.6. Calidad de vida

A continuación se expone la variable calidad de vida de los pacientes vivos y se analizó como influyen determinados factores en la misma.

Como comentamos anteriormente, de la población de pacientes con FQ vivos estudiados (46 sujetos), un 76.1% consideraban tener una calidad de vida buena, mientras que un 23.9% argumentaban un estado de bienestar malo.

Al realizar el análisis de la clínica que presentan los enfermos y cómo influye en la calidad de vida, objetivamos que la distribución de la misma es diferente. Esto lo podemos observar con la neumonía ($p=0.044$), ya que los que presentaban mala calidad de vida tuvieron el 100% de la patología en contraposición con los enfermos con buena calidad de vida (65.7%). Algo similar ocurre con la sinusitis (90.9% vs 40.0%; $p=0.005$), la atelectasia (90.9% vs 42.9%; $p=0.006$) o la pancreatitis (54.5% vs 17.1%; $p=0,022$). En la Tabla 46.1 se expone la clínica más característica y su distribución en los pacientes según la percepción de bienestar que presentaban.

En cuanto al análisis de las pruebas complementarias sanguíneas y el nivel de grasas en heces, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes de acuerdo a su calidad de vida. Así todo, las estimaciones encontradas en los exámenes analíticos no son nada despreciables. Un 81.8% de los pacientes con alteraciones analíticas manifestaron su estado de salud como malo. (Tabla 46.2).

Tabla 46.1. Calidad de vida. Clínica manifestada

	Estado bienestar				p-valor
	Bueno (35)		Malo (11)		
	n	%	n	%	
Dificultad respiratoria	34	97.1	11	100.0	1.000
Neumonía	23	65.7	11	100.0	0.044
Cor pulmonale*	3	8.6	2	18.2	0.580
Bronquiectasia	20	57.1	10	90.9	0.068
Sinusitis	14	40.0	10	90.9	0.005
Hemoptisis	10	28.6	6	54.5	0.153
Neumotórax	2	5.7	1	9.1	1.000
Empiema	1	2.9	1	9.1	0.425
Atelectasia	15	42.9	10	90.9	0.006
Diabetes	3	8.6	2	18.2	0.580
Intolerancia glucosa	7	20.0	5	45.5	0.124
Pancreatitis	6	17.1	6	54.5	0.022
Depleción salina**	21	60.0	10	90.9	0.074
Esteatosis	10	28.6	6	54.5	0.153
Hipertransaminasemia	10	28.6	7	63.6	0.070
Diarrea crónica	14	40.0	6	54.5	0.494
Obstrucción intestinal	2	5.7	1	9.1	1.000
Invaginación intestinal	3	8.6	1	9.1	1.000
Prolapso rectal	2	5.7	0	0.0	1.000

* Los pacientes con cor pulmonale que indican que presentan buena calidad de vida son pacientes trasplantados de pulmón, frente a los de mala calidad de vida que no están trasplantados.

** Se objetivó pérdidas de sodio y cloro

Tabla 46.2. Calidad de vida. Analítica presente

	Estado de bienestar				p-valor
	Bueno (34)*		Malo (11)		
	n	%	n	%	
Analítica alterada	18	52.9	9	81.8	0.156
Grasas en heces altas	20	58.8	7	63.6	0.403

* Uno de los pacientes con buena calidad de vida no aportó analítica reciente.

El análisis del estado nutricional de los pacientes en la actualidad, determinó que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el parámetro de malnutrición, pero no en el de porcentaje de grasa corporal de acuerdo a la calidad de vida de los participantes. Si se apreció un mayor porcentaje de pacientes malnutridos entre aquellos que catalogaban su estado de bienestar como malo (54.5% vs 18.8%), como se demuestra en la Tabla 46.3.

Tabla 46.3. Calidad de vida. Estado nutricional

	Estado de bienestar		
	Bueno (32)	Malo (11)	p-valor***
Malnutrición*	18.8	54.5	0.047
% de grasa corporal**	17.0 (17.0 - 21.4)	17.0 (12.6 - 21.7)	0.514

* Cálculo realizado en porcentajes.

** Análisis basado en 23 pacientes con buena calidad de vida y 8 pacientes con mala calidad de vida.

*** Valor de la p obtenido a través de la U de Mann-Whitney (no paramétrica)

Al comparar la función pulmonar en la población con FQ estudiada actualmente, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de FEV₁% y FVC% de acuerdo a los niveles de calidad de vida. Los sujetos que presentaron buen estado de bienestar obtuvieron valores significativamente mejores en FEV₁% y FVC% frente a los que no lo presentaban (Tabla 46.4).

A su vez, se analizó qué calidad de vida tenían los enfermos según la función pulmonar que presentaban. Los sujetos que manejaron valores espirométricos de FEV₁% y FVC% mayores demostraron mejor percepción de bienestar y estado de salud frente a los que mostraban valores menores del 70%. Las diferencias que se establecieron fueron estadísticamente significativas para el parámetro de FEV₁% y FVC% (Tabla 46.5).

Tabla 46.4. Calidad de vida. Cómo influye el estado de bienestar en la función pulmonar

	Estado de bienestar		
	Bueno (25)	Malo (10)	p-valor**
FEV₁% actual*	79.0 (70.9 - 98.7)	60.0 (49.3 - 74.1)	0.001
FVC% actual*	86.9 (78.0 - 103.0)	76.5 (66.5 - 79.1)	0.005

* Calculada mediana y rangos intercuartílicos.

** Valor de la p obtenido a través de la U de Mann-Whitney (no paramétrica)

Tabla 46.5. Calidad de vida. Cómo influye la función pulmonar en el estado de bienestar

	FEV ₁ %		FVC%	
	<70%	70% o más	<70%	70% o más
Calidad buena	41.7	87.0	0.0	78.1
Calidad mala	58.3	13.0	100.0	21.9
p-valor	0.026		0.018	

Tanto el score de Shwachman como el de Brasfield nos miden la evolución de la enfermedad. Se sabe que a menores puntuaciones, peor estado a nivel clínico y radiológico y, por lo tanto, mayor declive en el estado de bienestar del individuo.

El 76.1% de los pacientes estudiados con buena calidad de vida presentaban valores de Shwachman en torno a 80 puntos, mientras que los pacientes con calidad de vida mala mostraron una puntuación de 70 o inferior.

Al analizar la calidad de vida en función del score de Brasfield, se observó que los enfermos con FQ con scores de 22 puntos presentaban mejor estado de bienestar que aquellos que reflejaron puntuaciones menores.

Se observaron en ambos parámetros diferencias estadísticamente significativas (Tabla 46.6)

Tabla 46.6. Calidad de vida. Scores de enfermedad

	Estado de bienestar		
	Bueno (35)	Malo (11)	p-valor**
Shwachman*	80 (70 - 80)	70 (60 - 80)	0.005
Brasfield*	22 (19 - 24)	18 (14 - 20)	0.002

* Calculada mediana y rangos intercuartílicos.

** Valor de la p obtenido con el test de la U de Mann-Whitney (no paramétrica)

5.3. SUPERVIVENCIA GLOBAL

En el siguiente apartado se exponen la curva de supervivencia general de la población de pacientes de FQ de la provincia de Las Palmas y los factores más importantes que pueden afectar a la misma.

5.3.1. Curva de supervivencia. Patrón general

Se ha realizado un seguimiento de los pacientes desde el diagnóstico de su enfermedad hasta el fallecimiento y período actual en los vivos. Como se muestra en la Tabla 47 y en la Figura 13, se establece la evolución de los enfermos con FQ hasta la aparición del exitus. El seguimiento realizado en los sujetos presenta una mediana situada en torno a 26.8 años, donde se observa que la supervivencia global de la mayor parte de la muestra al final del período está en torno al 60%.

Tabla 47. Patrón general de supervivencia

Sexo	Mediana de supervivencia (años)			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Hombre	27.2	6.7	14.1	40.3
Mujer	26.8	7.6	11.8	41.7
Global	26.8	3.3	20.2	33.3

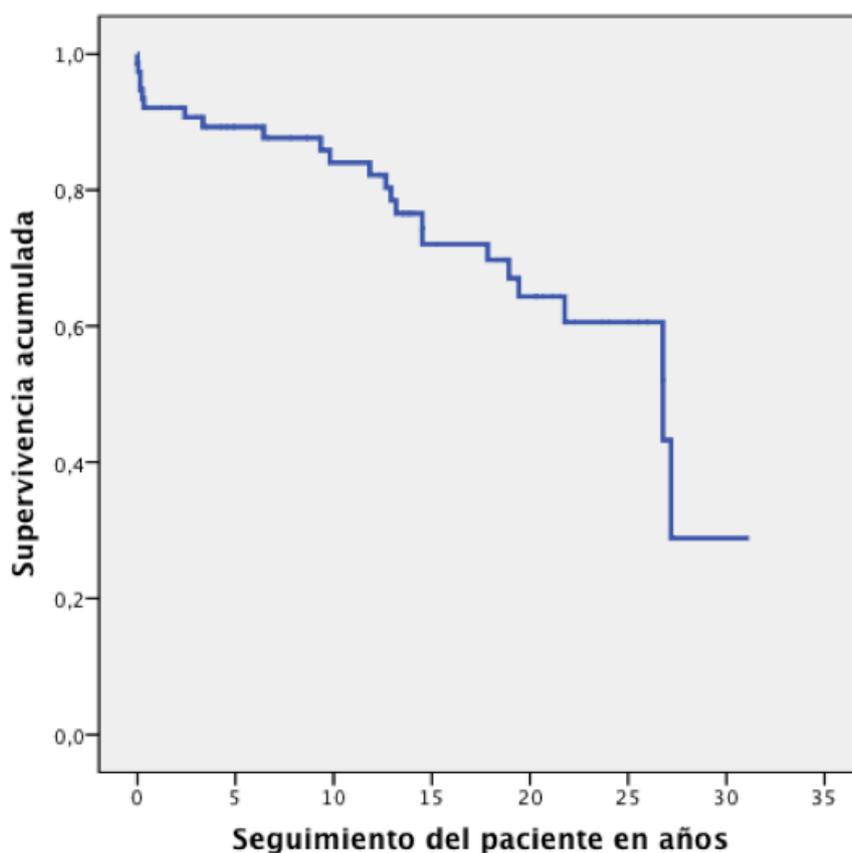


Fig 13. Curva de supervivencia global de pacientes con FQ

5.3.2. Curva de supervivencia. Sexo

La mediana de seguimiento de los varones fue de 27.2 años frente a los 26.8 años de las mujeres. Al principio se observa como el sexo femenino presentó una mayor supervivencia pero posteriormente decae. Se puede apreciar como los años de vida fueron muy parecidos en ambos sexos (Figura 14).

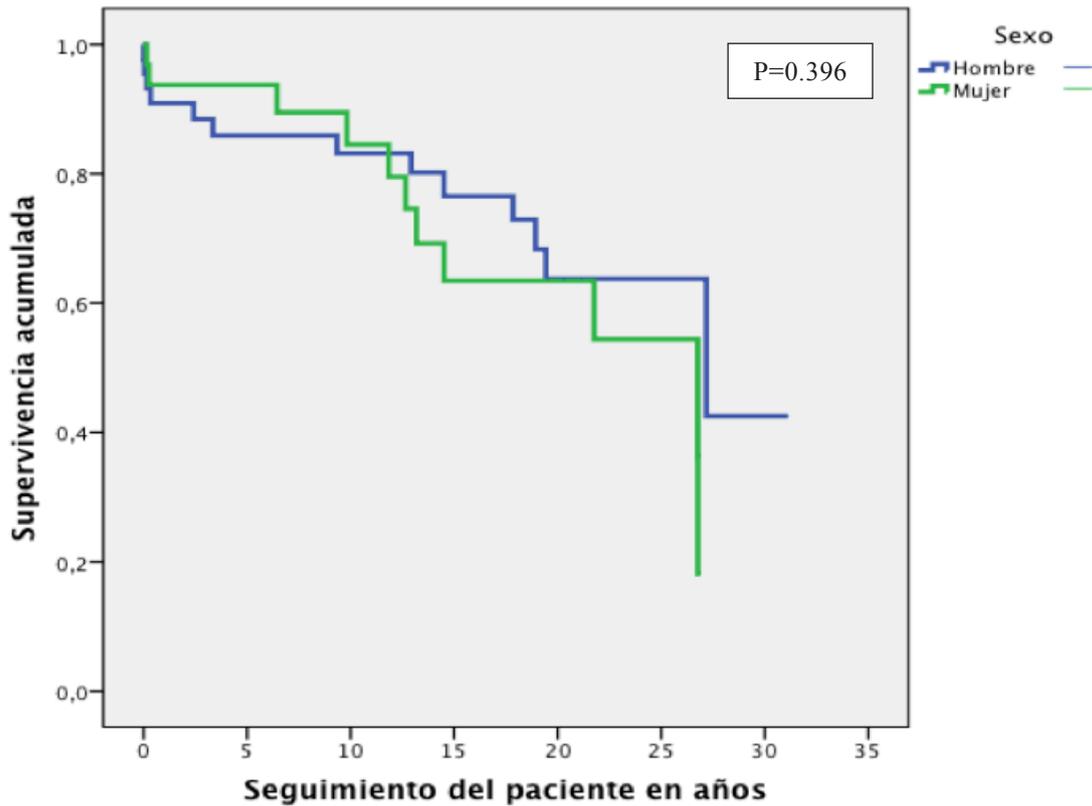


Fig 14. Comparativa entre sexo y supervivencia global

5.3.3. Curva de supervivencia. Bronquiectasia

Los pacientes que no presentan bronquiectasias tienen una supervivencia mayor que los que las desarrollan. Actualmente, el 80% de los casos sin este hallazgo radiológico siguen vivos.

Por otro lado, los enfermos de FQ que desarrollaron bronquiectasias mostraron una mediana de seguimiento de 26.8 años (IC95%=21.3-32,4) encontrándose al final del estudio un porcentaje vivo en torno al 23-24% aproximadamente (Figura 15).

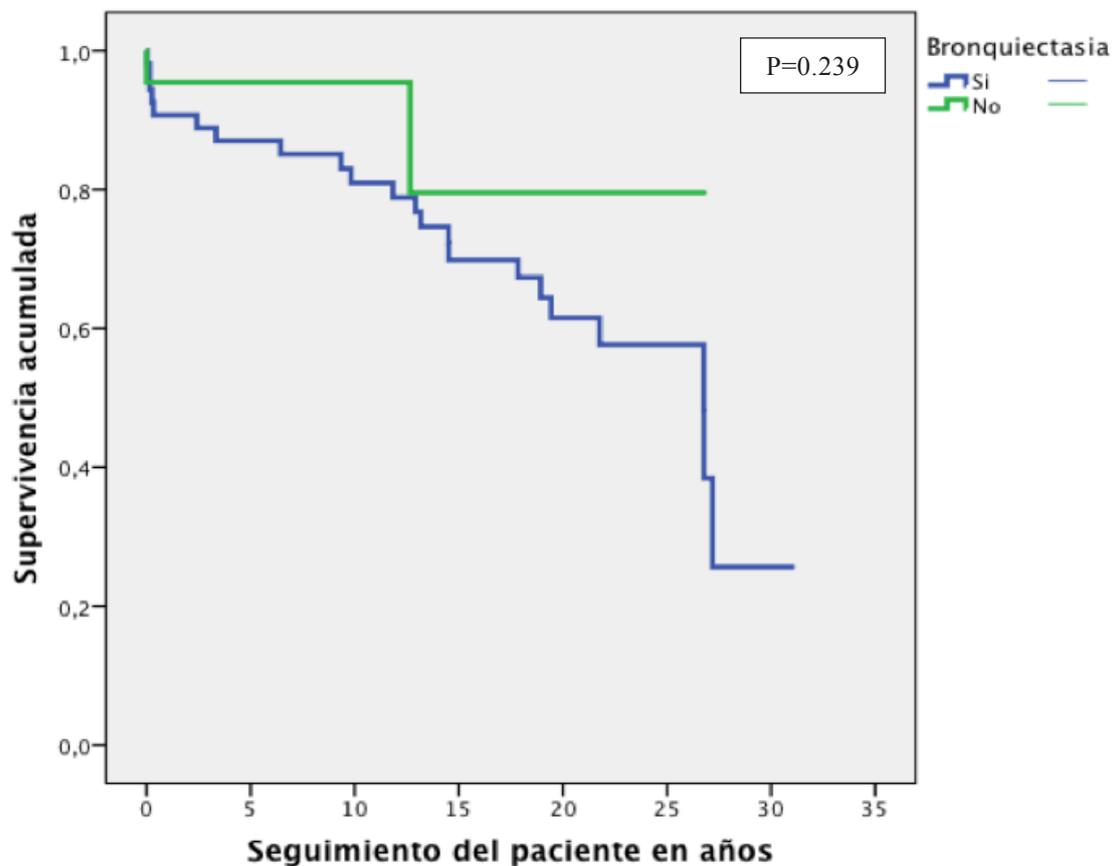


Fig 15. Bronquiectasia y supervivencia

5.3.4. Curva de supervivencia. Neumonía

En la Figura 16 se muestra que los pacientes que presentaron neumonía mostraban un declive en sus años de vida, situándose la mediana en éstos en torno a los 27 años. Al final del período de seguimiento, la supervivencia en los afectados por neumonía fue del 30%. No se han observado ningún caso de fallecimiento en los enfermos sin esta patología, siendo su supervivencia actual del 100%.

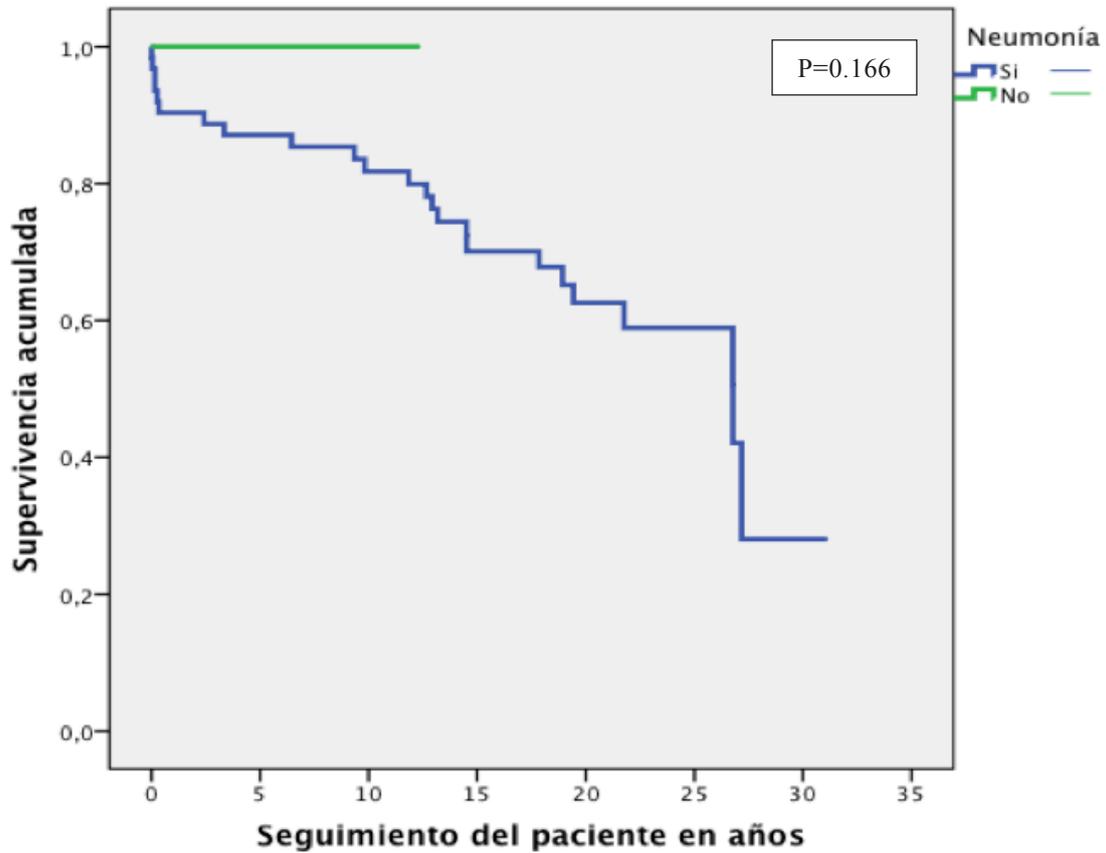


Fig 16. Presencia de neumonía y supervivencia

5.3.5. Curva de supervivencia. Atelectasia

Se objetivó que la supervivencia del grupo de pacientes que no presentaron atelectasias fue mayor, en torno al 100% a los 20 años de vida frente al 60% de los que sí las presentaban en las técnicas de imagen. La mediana en este último grupo de enfermos fue de 26.8 años (IC95%=20.7-32.3) (Figura 17).

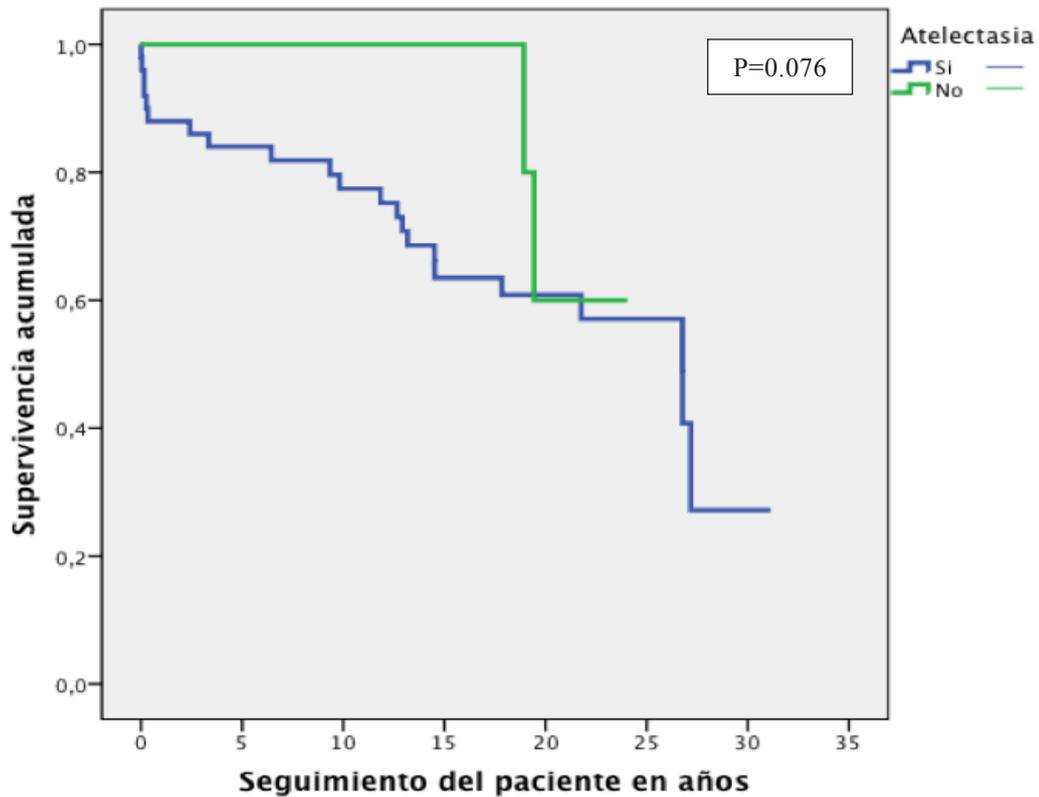


Fig 17. Existencia de atelectasia en Rx de tórax y supervivencia

5.3.6. Curva de supervivencia. Cor pulmonale

Los pacientes con cor pulmonale muestran una mediana de supervivencia de 21.8 años (IC95%=9.5-34.0), mientras que para los que no presentan dicha manifestación se sitúa en torno a los 27.2 años (Figura 18).

Al inicio, ambas curvas son muy similares, pero sobre los 13-14 años de seguimiento, se objetiva una clara mejoría en la longevidad del grupo que no presenta la patología en cuestión con respecto a los que sí la tienen, apreciándose a los 20 años de seguimiento que la diferencia de supervivencia se hace manifiesta, siendo del 70% en el conjunto de sujetos sin cor pulmonale frente al 50% de los que si lo presentan.

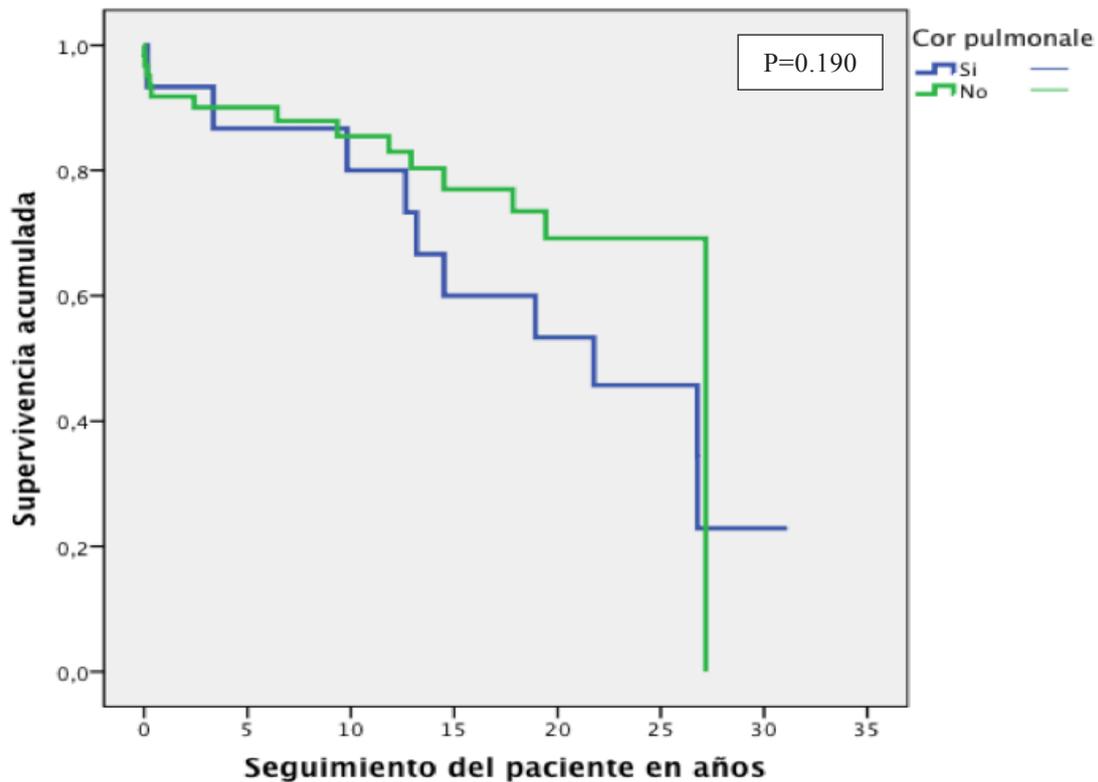


Fig 18. Presencia de cor pulmonale y supervivencia

5.3.7. Curva de supervivencia. Pancreatitis

En la Figura 19 se expone como los pacientes que presentaron episodios de pancreatitis al principio muestran mejor curva que los no afectados, pero posteriormente cae su supervivencia hasta el 20%.

La mediana de seguimiento de los enfermos que presentaron pancreatitis fue de 26.8 años (IC95%=19.0-34.6).

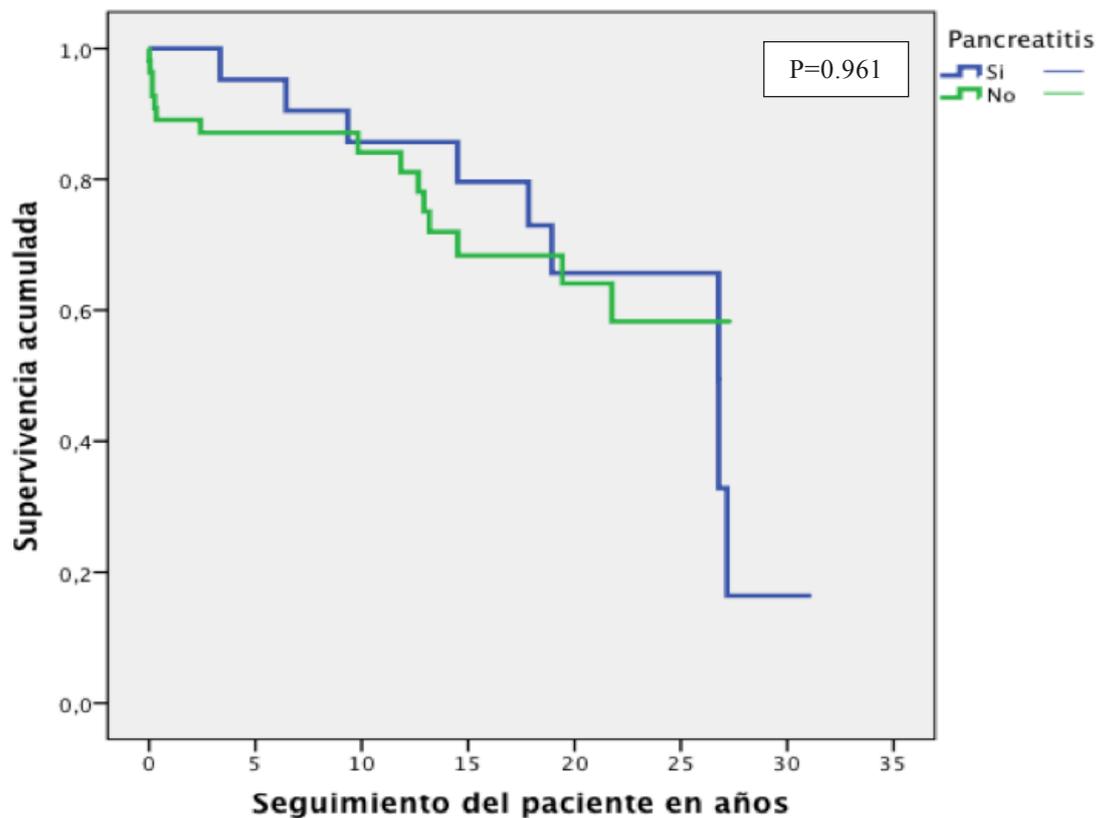


Fig 19. Presencia de pancreatitis y supervivencia

5.3.8. Curva de supervivencia. Insuficiencia pancreática

Los pacientes con FQ que presentaban IP mostraron en el estudio una media de años de vida inferior frente a los SP (20.8 vs 22.6 años). A los 20 años de seguimiento, la longevidad de los enfermos con IP disminuyó encontrándose su supervivencia en torno al 58% frente al 75% aproximadamente de los que tenían SP (Figura 20).

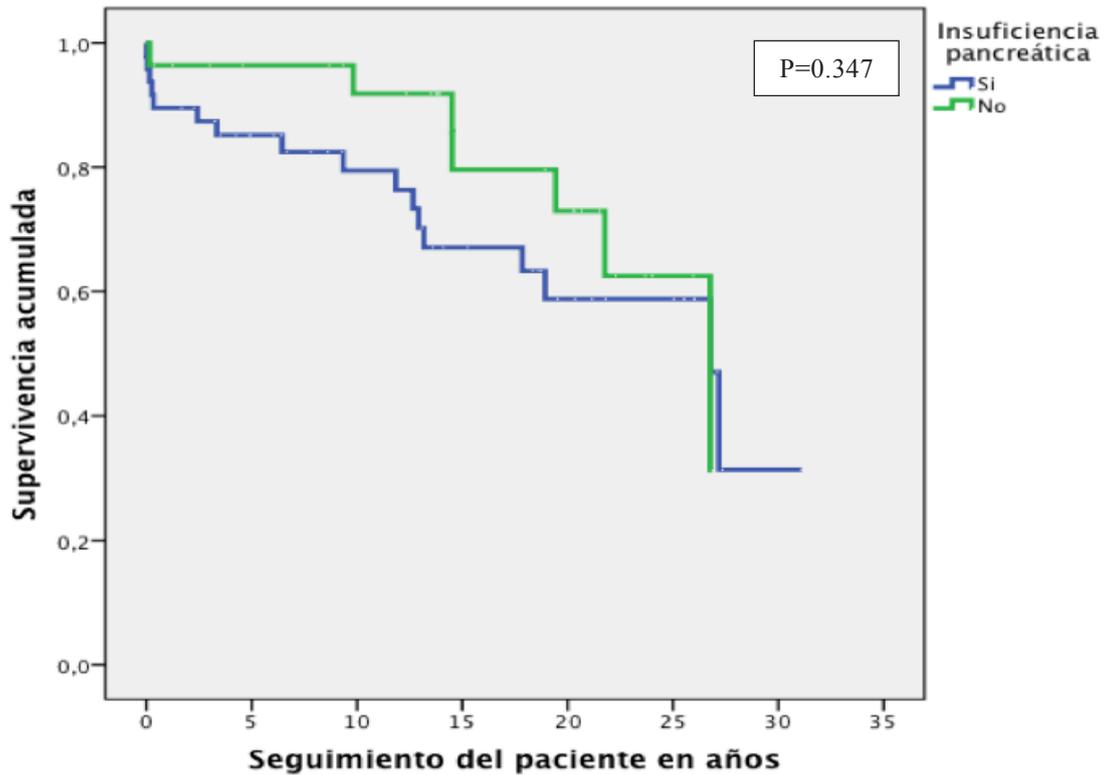


Fig 20. Presencia de insuficiencia pancreática y supervivencia

5.3.9. Curva de supervivencia. Enfermedad hepática

Se objetivó a los 20 años del seguimiento, que aquellos que presentaban alteración hepática encontraban su cantidad de años de vida disminuida frente a los que no la tenían (57% vs 64%) (Figura 21). La media de supervivencia de los enfermos con afectación hepática fue de 20.1 años y para los pacientes con FQ sin afectación hepática de 24.07 años.

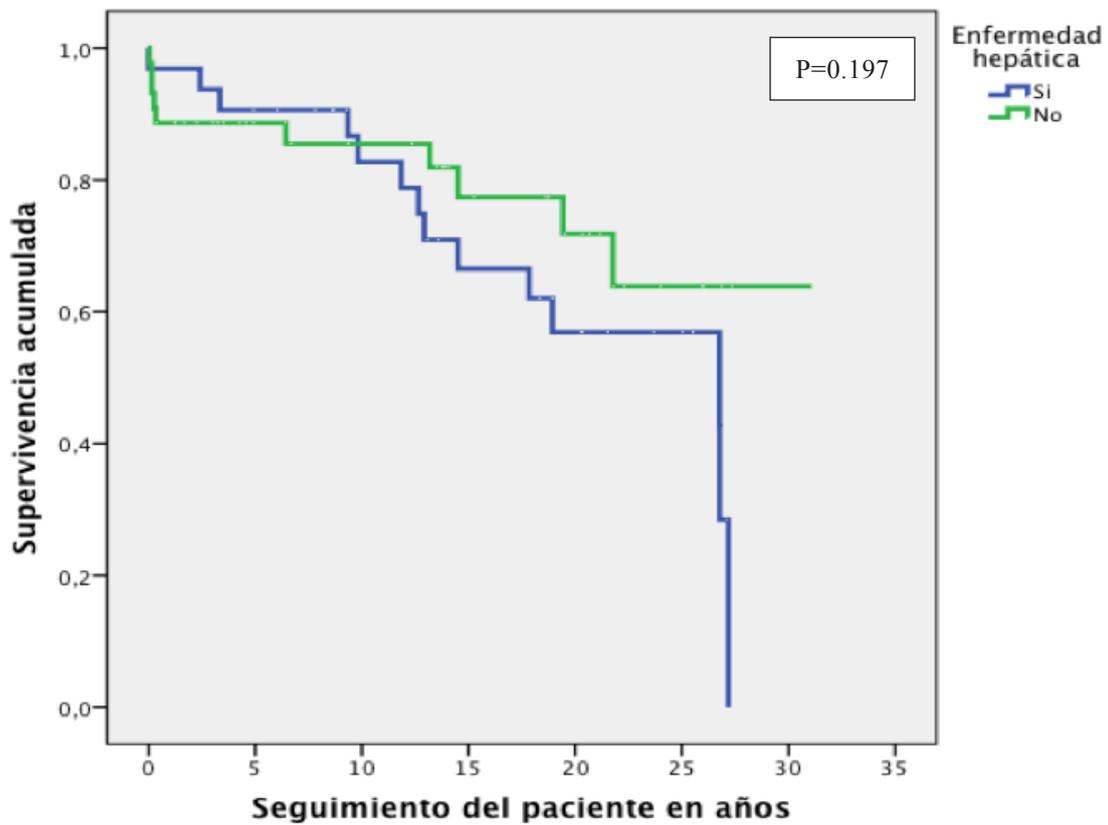


Fig 21. Presencia de enfermedad hepática y supervivencia

5.3.10. Curva de supervivencia. Estado nutricional

Los pacientes con peor estado nutricional presentan una supervivencia menor mostrándose en la Figura 22. La mediana en años de vida en los casos que presentaron malnutrición fue de 26.8 años (IC95% 16.5-37.0).

Aproximadamente a los 15 años se observa que los que portaban un nivel nutricional óptimo tenían una supervivencia del 95% frente a los desnutridos (70%).

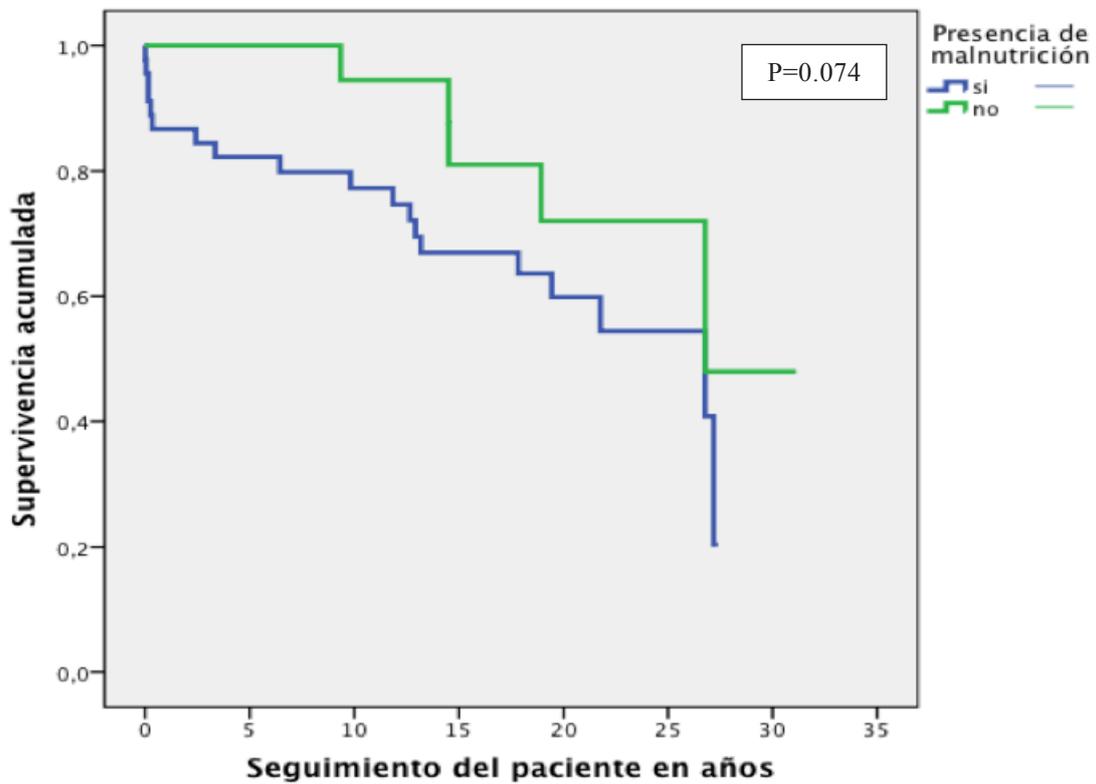


Fig 22. Presencia de malnutrición y supervivencia

5.3.11. Curva de supervivencia. FEV₁%

Los pacientes con una mejor función pulmonar (FEV₁ mayor o igual a 70%), presentaron una mejor supervivencia (Figura 23), estableciéndose a los 10 años de seguimiento en torno al 90%. En el grupo con FEV₁ entre 60-69% se redujo el número de años de vida un 30% a los 15 años de estudio, manteniéndose posteriormente estable. Aquellos con niveles de FEV₁ menor del 50% mostraron longevidades menores.

La mediana de seguimiento de los enfermos con FEV₁ <70% fue de 26.8 años (IC95%=7.9-45.6).

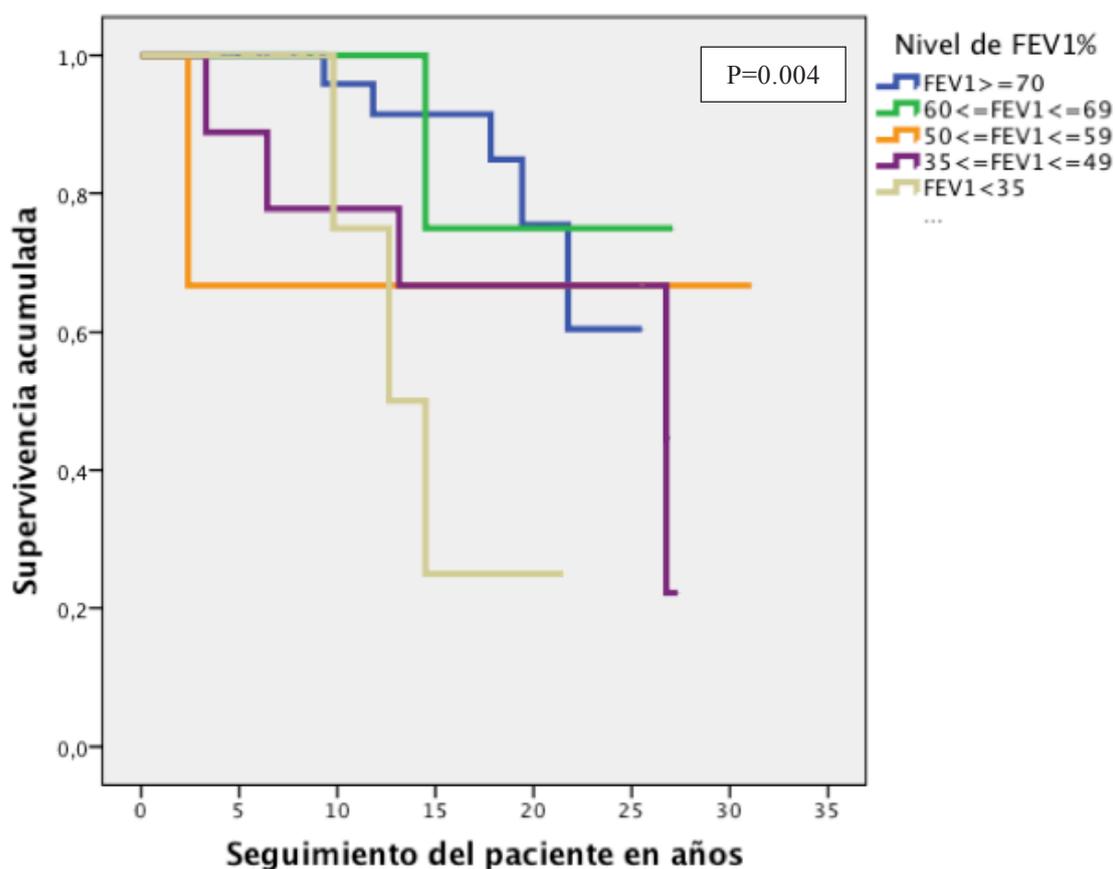


Fig 23. Función pulmonar FEV₁ y supervivencia

5.3.12. Curva de supervivencia. FVC%

Los sujetos en los que se hallaba menor porcentaje de FVC presentaron una supervivencia menor de 13.2 años (IC95%=11.0-15.3), con respecto a los que tenían más del 70% del parámetro a estudiar. La mediana de supervivencia se situó en estos últimos en torno a los 26.8 años. En la Figura 24 se observa como los que presentan FVC mayor o igual a 60% a los 15 años sobreviven un 90% frente a los que tienen niveles más bajos.

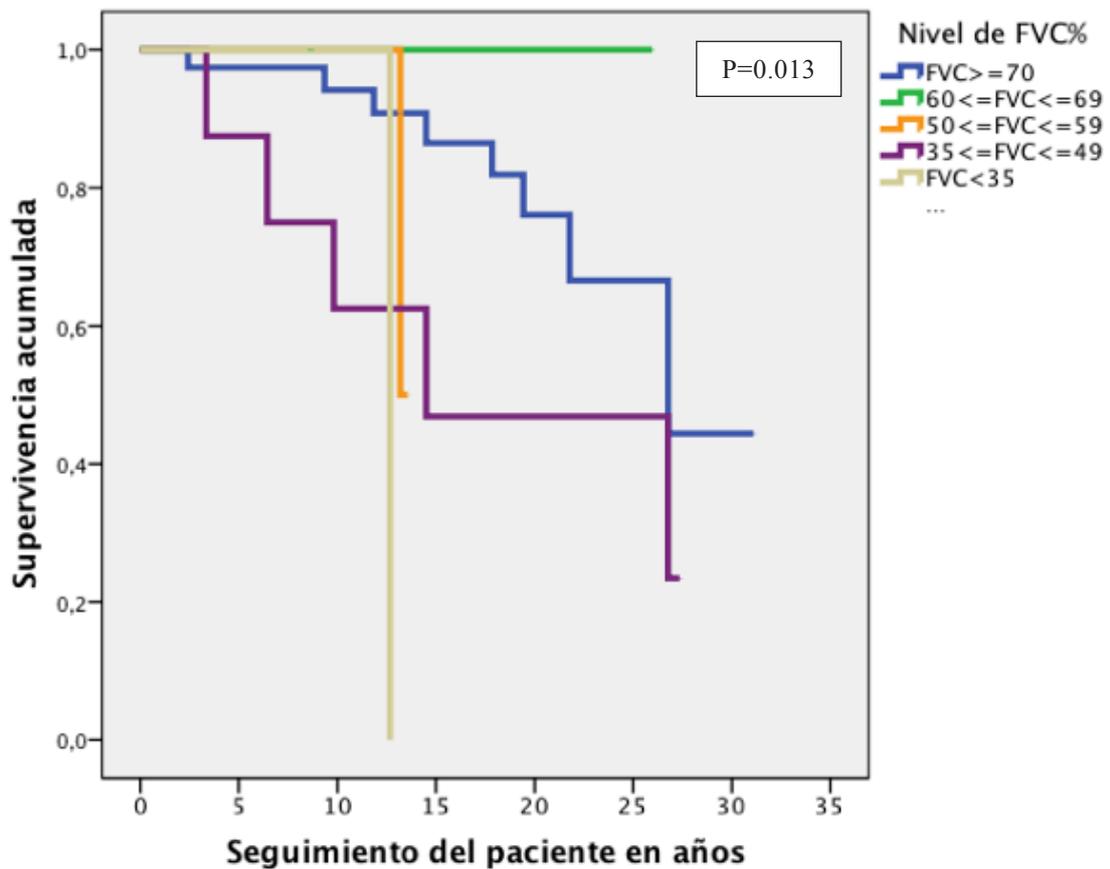


Fig 24. Función pulmonar FVC y supervivencia

5.3.13. Curva de supervivencia. Score de Shwachman

En la Figura 25 se objetiva cómo el nivel de supervivencia en los mejores scores (excelente-bueno y leve) fue mayor que en el moderado-grave, calculándose la mediana de años de vida para estos últimos en torno a 12.7 años (IC95%=0.2-25.1). En el resto de las categorías más del 50% de los pacientes siguen vivos.

A los 10 años de seguimiento para el grupo de score bueno y leve, la supervivencia se situó en un 95% y 80% respectivamente, produciéndose una caída importante en los que el nivel de enfermedad fue moderado-grave (55%).

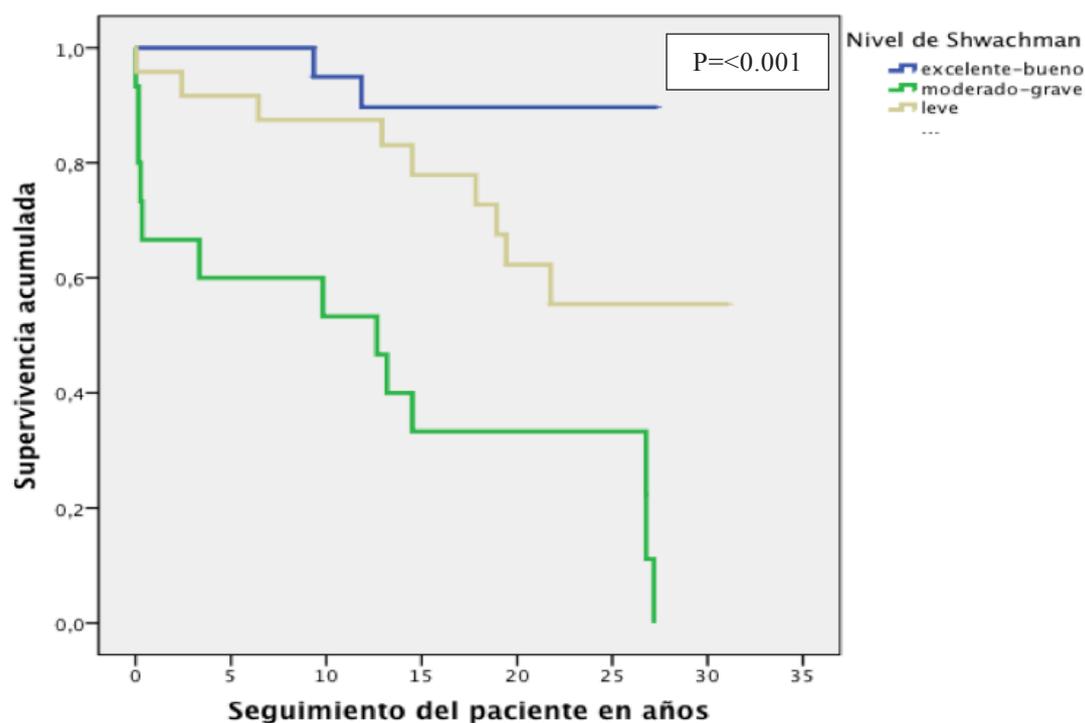


Fig 25. Score de Shwachman y supervivencia

5.3.14. Curva de supervivencia. Score de Brasfield

Los pacientes con score de Brasfield moderado-grave presentaron menor longevidad, mostrándose la mediana en 21.8 años (IC95%=13.1-30.4). A los 15 años de seguimiento la supervivencia de los enfermos con score leve fue del 100%, mientras que en los casos con mayor deterioro radiológico y nivel moderado-grave se situó en torno al 58% (Figura 26).

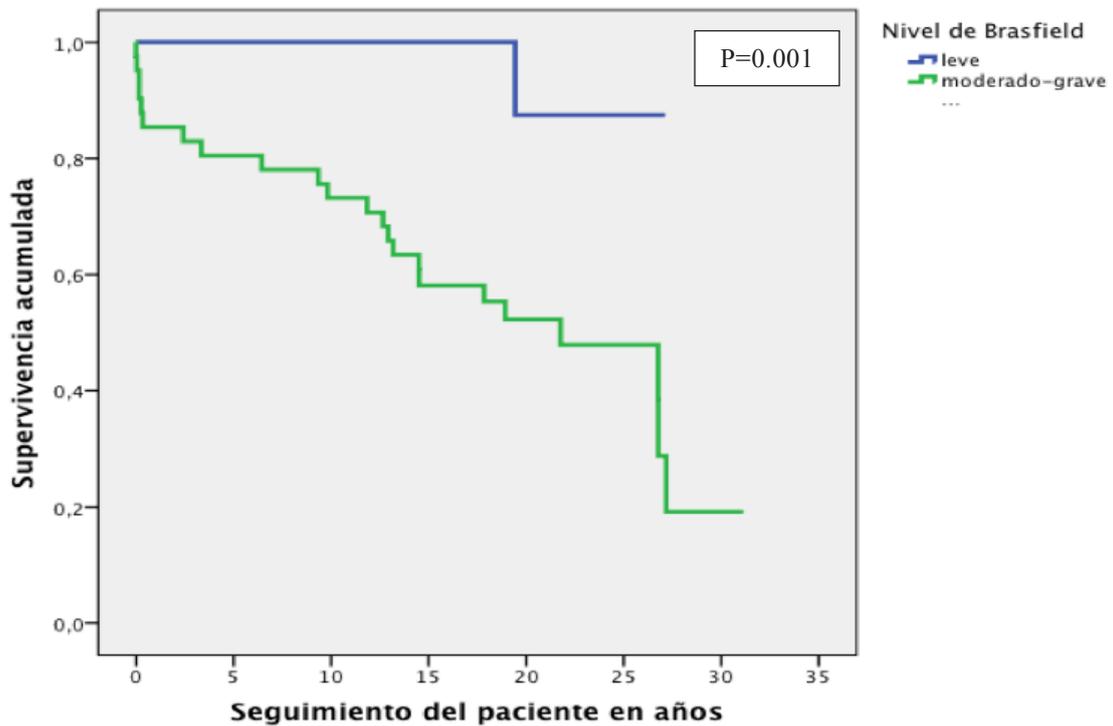


Fig 26. Score de Brasfield y supervivencia

5.3.15. Curva de supervivencia. Oxigenoterapia

Los pacientes que requieren tratamiento con oxigenoterapia, normalmente presentan estados de función pulmonar mucho más alterados.

Desde el inicio del seguimiento hasta los 10 años, el grupo de enfermos sin oxígeno mantuvo una supervivencia casi total, mientras que al conjunto de pacientes que se les aportó la terapéutica, se redujo su cantidad de años de vida hasta en un 20%, siendo constante el declive posteriormente (Figura 27).

La mediana de seguimiento para los sujetos con oxigenoterapia fue de 18.9 años (IC95%=10.0-27.9). El grupo que no presentó dicho tratamiento muestra un nivel de supervivencia en la actualidad del 80%.

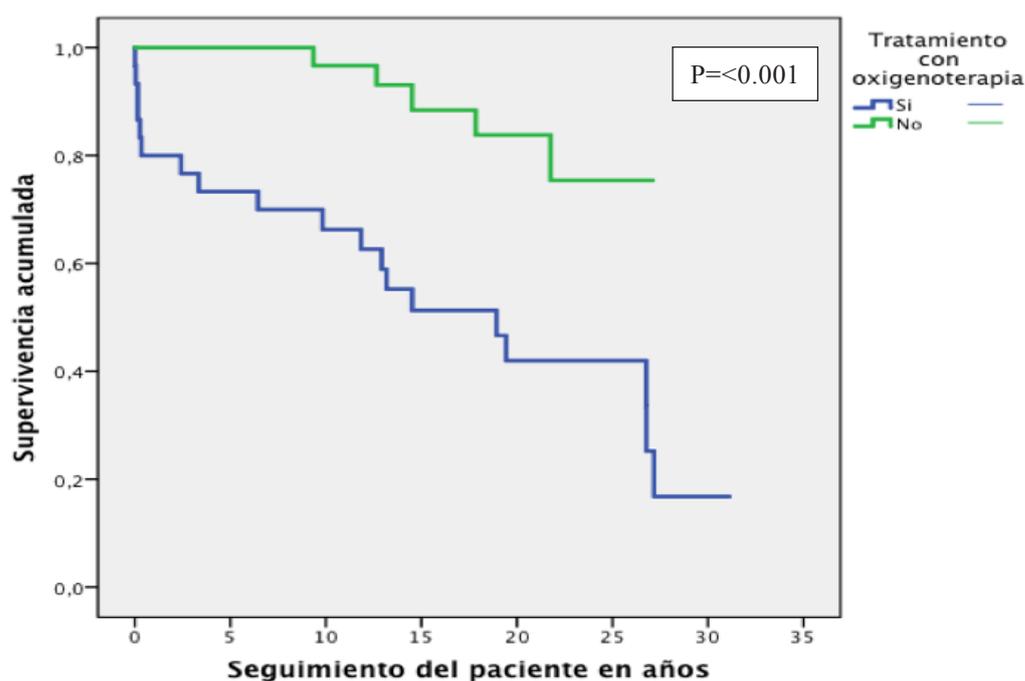


Fig 27. Tratamiento con oxigenoterapia y supervivencia

5.3.16. Curva de supervivencia. Nivel de ingresos

Los casos de FQ que presentaron más de 10 ingresos, mostraron una mejor curva de supervivencia hasta los 25 años de seguimiento. La razón clave es que ingresan más, se les optimiza su estado de salud y por lo tanto sobreviven más. Pero llegado a este punto cayó hasta un 30%, ya que son pacientes con muchas exacerbaciones y en definitiva, peor estado de salud. La mediana para los enfermos con más de 10 ingresos fue de 26.8 años. En la actualidad, en el grupo de sujetos con menos de 10 ingresos a lo largo del estudio sobrevive un porcentaje superior al 50% (Figura 28).

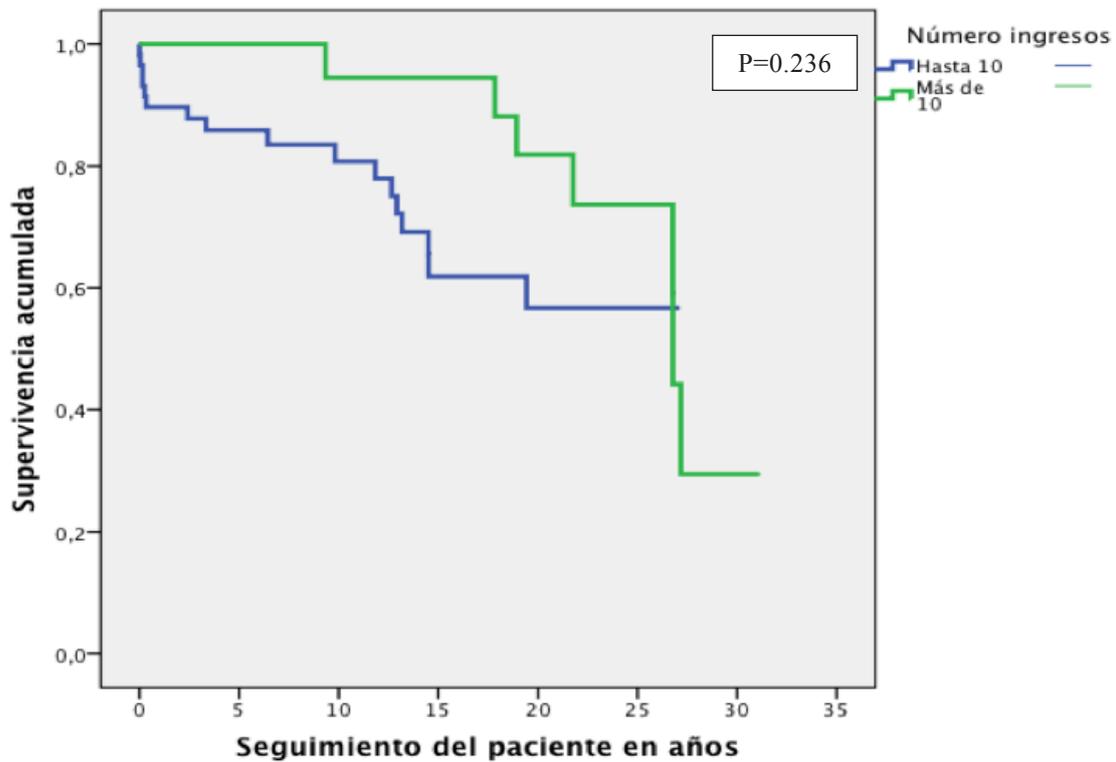


Fig 28. Número de ingresos (exacerbaciones) y supervivencia

5.4. FACTORES O CONDICIONES Y RIESGO DE MORTALIDAD

En las siguientes tablas se exponen cómo determinadas condiciones se relacionan y producen una mayor velocidad de fallecimiento en la población estudiada.

Los factores que condicionan una mayor mortalidad presentan un riesgo relativo mayor a 1. Los que ejercen una acción protectora o preventiva presentan un riesgo relativo menor a 1, como se exponen en las siguientes tablas.

5.4.1. Clínica respiratoria

Los casos con FQ tienen una supervivencia acortada por el deterioro pulmonar, siendo clave la patología respiratoria.

Como se observa en la Tabla 48, los enfermos que padecieron bronquiectasias presentaban un riesgo 4.9 veces superior de fallecer que los que no lo presentaban.

La atelectasia es otro factor que aumenta la velocidad de fallecimiento, ya que los que la tenían vieron su riesgo incrementado en 6.1 veces.

Los sujetos con insuficiencia respiratoria y cianosis, presentaban un riesgo mayor de morir, al igual que los que llegaban a estadios finales de enfermedad respiratoria con cor pulmonale. La presencia de cor pulmonale generó un riesgo de mortalidad 4 veces mayor que los que no lo tenían.

En cuanto a la sinusitis crónica y hemoptisis, no se objetivaron resultados estadísticamente significativos entre la presencia de estas condiciones y el riesgo de fallecer en la población estudiada.

Tabla 48. Asociación de clínica respiratoria con riesgo de fallecimiento

Factor	HR*	IC 95%
Sinusitis crónica	1.9	0.7 - 5.5
Bronquiectasia	4.9	1.1 - 22.1
Atelectasia	6.1	1.4 - 27.2
Cor pulmonale	4.0	1.5 - 10.5
Hemoptisis	2.0	0.8 - 5.0
Cianosis	6.3	1.5 - 27.7

* Ajustado por edad y sexo

5.4.2. Clínica digestiva, endocrinológica, alteración electrolítica y estado nutricional

La velocidad de fallecimiento en función de la clínica digestiva y estado nutricional de los pacientes se expone en la Tabla 49.

El hecho de que el paciente con FQ sea insuficiente pancreático, incrementó su velocidad de morir en torno a 1.3 veces más que el que es suficiente pancreático (0.7 veces) y la pancreatitis generó una velocidad de fallecimiento del 30% frente a los que no la padecieron.

Los pacientes que presentaron diarrea crónica, tenían un riesgo de mortalidad 2.9 veces mayor que los que no tuvieron ese síntoma a lo largo de su vida, ocurriendo lo mismo con la esteatosis hepática (2.6 veces mayor el riesgo).

En el resto de los factores clínicos no se pudieron establecer resultados estadísticamente significativos pero determinadas estimaciones son muy importantes.

Por ejemplo, la presencia de cirrosis multiplica la velocidad de fallecimiento en un 90% y aquellos enfermos que registraron hipertransaminasemia en sus pruebas analíticas sanguíneas incrementaron su velocidad de fallecimiento un 60% más que los que no mostraban esta alteración hepática.

Los pacientes que tenían diabetes presentaron un incremento del riesgo del 70% frente a los que no tuvieron alteración del metabolismo hidrocarbonado.

La presencia de depleción salina aumenta la posibilidad de morir en 2.8 veces y la malnutrición 2.5 veces.

Tabla 49. Asociación de clínica digestiva, endocrinológica, alteración hidroelectrolítica y estado nutricional con riesgo de fallecimiento

Factor	HR*	IC 95%
Diabetes	1.7	0.7 - 4.7
Pancreatitis	1.3	0.5 - 3.2
Depleción salina	2.8	0.9 - 8.5
Insuficiencia pancreática	1.3	0.6 - 3.4
Suficiencia pancreática	0.7	0.3 - 1.8
Diarrea crónica	2.9	1.1 - 7.4
Esteatosis hepática	2.6	1.1 - 6.3
Hipertransaminasemia	1.6	0.7 - 3.8
Cirrosis	1.9	0.2 - 15.5
Malnutrición	2.5	0.9 - 6.7

* Ajustado por edad y sexo

5.4.3. Colonización de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*

Es conocido que la colonización de determinados patógenos alteran la supervivencia. En nuestra población de FQ se objetivó como la colonización de *Pseudomonas aeruginosa* incrementa la probabilidad de morir en 1.2 veces más que la presencia de *Staphylococcus aureus* (Tabla 50).

Tabla 50. Colonización por *Staphylococcus aureus* vs *Pseudomonas aeruginosa* y riesgo de fallecimiento

Factor	HR*	IC 95%
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.7	0.2 - 2.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.2	0.3 - 4.1

* Ajustado por edad y sexo

5.4.4. Hallazgos radiológicos.

Tanto la presencia en la radiografía de tórax de bronquiectasia como de atelectasia incrementaron de forma importante la velocidad de fallecimiento de los enfermos estudiados.

El tener en la técnica de imagen bronquiectasias generó un riesgo incrementado de mortalidad 9.5 veces mayor que los que presentaban una radiografía de tórax normal.

Los pacientes con atelectasias, por muy pequeñas que fueran, vieron incrementada en 16 veces su posibilidad de morir (Tabla 51).

Tabla 51. Asociación de los hallazgos radiológicos y riesgo de fallecimiento

Factor	HR*	IC 95%
Rx tórax bronquiectasia	9.5	1.2 - 76.8
Rx tórax atelectasia	16.2	2.1 - 125.8

* Ajustado por edad y sexo

5.4.5. Scores de enfermedad

Se observa una notable reducción en el riesgo de fallecimiento cuanto más altos son los scores presentados (Tabla 52). Esto se traduce en que los pacientes con niveles de puntuación más elevados presentaron un mejor estado de salud (la mayoría estaban en niveles buenos o leves de enfermedad) con lo cual, esta variable disminuye la velocidad de morir. Estos factores por lo tanto ejercen un efector protector.

Tabla 52. Asociación entre los scores presentados y riesgo de fallecimiento

Factor	HR*	IC 95%
Score Shwachman	0.9	0.8 - 0.9
Score Brasfield	0.7	0.6 - 0.8

* Ajustado por edad y sexo.

5.4.6. Realización de trasplante y tratamiento con oxigenoterapia.

Como se muestra en la Tabla 53, la realización de trasplante (pulmonar y hepático) incrementó la velocidad de fallecimiento en un 50% frente a los que no precisaron del trasplante.

Los pacientes que tenían como tratamiento la oxigenoterapia determinaron un incremento en su riesgo de mortalidad 5.9 veces mayor.

Tabla 53. Asociación entre realización de trasplante y oxigenoterapia con riesgo de fallecimiento

Factor	HR*	IC 95%
Presencia trasplante	1.5	0.5 - 4.5
Oxigenoterapia	5.9	2.2 - 16.2

* Ajustado por edad y sexo

5.4.7. Nivel de función pulmonar

Los enfermos que presentaron mayor riesgo de fallecimiento fueron los que mostraban patrones de $FEV_1 < 35\%$ (Tabla 54).

Se observó que a medida que desciende el nivel de FEV_1 , aumenta la velocidad de fallecimiento siendo el incremento de 0.8 veces para niveles obstructivos moderados y hasta 4.9 veces más para categorías muy graves.

Para el parámetro espirométrico de FVC se objetivó una fuerte asociación en los niveles más bajos ($< 35\%$).

Tabla 54. Grado de función pulmonar y riesgo de fallecimiento

Factor	HR*	IC 95%
FEV₁ (%)		
≥70	1 valor ref**	
60-69	0.8	0.1 - 6.8
50-59	1.1	0.1 - 9.9
35-49	2.1	0.5 - 8.0
<35	4.9	1.2 - 20.5
FVC (%)		
≥70	1 valor ref**	
60-69	0.0	-
50-59	3.9	0.4 - 33.5
35-49	2.7	0.9 - 8.4
<35	9.3	1.1 - 82.1

* Ajustado por edad y sexo

** Valor de referencia al que se analizan las otras variables.

5.4.8. Ingresos

Al analizar la variable número de ingresos con el riesgo de mortalidad, se observó que no se encontraron resultados estadísticamente significativos entre la presencia de esta condición y la posibilidad de fallecer, aunque cabe mencionar que determinadas estimaciones son importantes.

Los pacientes que presenten más de 5 ingresos multiplican su velocidad de fallecimiento en más del 50%.

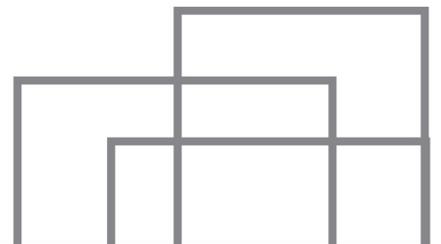
Las edades en las que se producen los ingresos también son muy importantes. Se objetiva un incremento del 20% del riesgo de mortalidad en los ingresos de niños con edades comprendidas entre los 0-5 años. Las hospitalizaciones posteriores al quinto año de vida aumentan la posibilidad de fallecer aunque en menor medida. Los datos se presentan en la Tabla 55.

Tabla 55. Asociación entre número de ingresos y edad al ingreso con riesgo de fallecimiento

Factor	HR*	IC 95%
Según nº ingresos		
1-5	1 valor ref**	
6-9	1.8	0.3 - 5.2
10 o más	1.5	0.4 - 5.6
Edad del ingreso 1		
0-5 años	1.2	0.3 - 4.2
> 5 años	0.9	0.2 - 4.0

* Ajustado por edad y sexo

** Valor de referencia al que se analizan las otras variables.



ECFSPR
COMPARATIVA

6. REGISTRO EUROPEO DE PACIENTES CON FQ. COMPARATIVA

6.1. RESEÑA HISTÓRICA

Los primeros datos de niños con cuadro clínico sugestivo de FQ datan de mediados del siglo diecisiete. Posteriormente han ido surgiendo diversas investigaciones y estudios profundizando en la enfermedad hasta la actualidad.

La “era moderna” del estudio y tratamiento de la FQ se inició en 1989 cuando el gen que lo codifica fue clonado por *Collins, Riordan, Lap Chee Tsui* y colaboradores, en un trabajo conjunto de la Universidad de Michigan y la Universidad de Toronto ¹³⁶.

Han aparecido durante las décadas varios intentos de registrar y datar la enfermedad, surgiendo alrededor del año 1995 el intento de desarrollar un registro europeo promovido por la Asociación Francesa de FQ sin mucho éxito dado a la amplitud y extensión del proyecto ¹³⁷.

Durante el año 2003, los representantes europeos de los registros nacionales se congregaron para discutir la realización de un registro europeo. En 2006, bajo el Marco de la UE, la financiación de un registro a nivel europeo dirigido por Anil Mehta, fue homenajeado en el marco de la Acción de Coordinación Europea para la Investigación en la FQ, “EuroCareCF”. El propósito era proporcionar un registro para recopilar datos de todos los pacientes con FQ. Euro Care CF y ECFS han estado trabajando en estrecha colaboración para crear este registro, donde también colaboró la Sociedad Americana de FQ ¹³⁷.

En 2008, el proyecto “Euro Care CF” desapareció, pero el grupo de trabajo de ECFS continuó con la recopilación de datos en el registro europeo¹³⁷. Actualmente el ECFCPR recoge datos principalmente de los registros nacionales europeos de FQ.

6.2. REGISTRO EUROPEO DE PACIENTES CON FQ

El European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR) es un registro que contiene datos médicos de los pacientes con FQ de toda la Unión Europea y de algunos países vecinos. Los países participantes en la actualidad son:

España, Austria, Bélgica, República Checa, Dinamarca, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Israel, Italia, Letonia, Países Bajos, Portugal, República de Moldovia, Serbia, Eslovenia, República de Eslovaquia, Rusia, Suecia, Suiza y Reino Unido ⁸.

Teniendo en cuenta que la FQ es una enfermedad rara siendo el número de pacientes escaso, el hecho de que diferentes países puedan proporcionar sus datos y se recojan es importante porque permite ¹³⁸:

- Aumentar el conocimiento de la enfermedad.
- Definir la eficacia clínica del tratamiento.
- Confrontar y mejorar el nivel de atención de las personas con FQ.
- Ayudar en la atención de la salud de los enfermos.
- Planificar determinados servicios con fines de investigación .

Las directrices para el Registro Europeo de FQ (ECFR) están elaboradas siguiendo la normativa 95/46 EU del Parlamento y Consejo Europeo del 24 de Octubre de 1995 sobre la protección de personas respecto al procesado de sus datos personales y el libre movimiento de tales datos ^{139,140}.

La participación del enfermo es clave en cualquier registro de pacientes. Para conseguir los objetivos mencionados es necesaria la recopilación en gran cantidad en el registro con la finalidad de ¹⁴¹:

- Que los datos sean fielmente representativos de todo el espectro de la enfermedad.
- Conseguir un número suficiente de pacientes con alguna particularidad determinada para mejorar y optimizar así el diagnóstico y terapéutica como los cuidados en la FQ a través de una investigación adecuada.

Las variables que se recogen en el registro son diversas ⁸:

- Demográficas: Sexo, edad, edad al diagnóstico de la enfermedad.
- Genotipo: Gen mayoritario, porcentaje de homocigosis y heterocigosis para la mutación $\Delta F508$, así como la valoración de otros genes.
- Diagnóstico: Realización de screening y presencia o no de íleo meconial al diagnóstico de la FQ.
- Parámetros de función pulmonar: Se estudia el FEV₁%. El valor esperado se

calcula a través de individuos sanos del mismo sexo, altura y edad (patrón de referencia).

- Microbiología: Se recopilan datos de infecciones por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* y micobacterias no tuberculosas. Se siguen los criterios modificados de Leeds para establecer infección crónica⁸: a) infección crónica en >50% de las muestras de esputos positivos, obtenidos durante los últimos 12 meses. Al menos 4 muestras en ese período; b) Y/o anticuerpos elevados de forma significativa para bacterias específicas de acuerdo a los laboratorios de cada país.
- Clínica y complicaciones: Se valoran los parámetros de diabetes insulino dependiente, presencia de aspergilosis broncopulmonar alérgica, existencia de neumotórax o hemoptisis, enfermedad hepática y aparición de neoplasias durante el año en estudio.
- Estado nutricional: Se estudia el IMC de los pacientes.
- Tratamiento: Se analiza la administración de enzimas pancreáticas, el tratamiento con suero salino hipertónico (usado al menos tres veces durante el año en estudio), uso de broncodilatadores (cualquiera de los aceptados como sustancia con actividad farmacológica β_2 agonista usado al menos 3 meses durante el año), administración de rhDNAasa inhalada (al menos 3 meses durante el año), antibióticos inhalados y azitromicina o cualquier otro macrólido (usado al menos tres meses durante el año en estudio), uso de ácido ursodeoxicólico y administración de oxigenoterapia.
- Trasplante: Se analiza la existencia de trasplante y el órgano trasplantado (pulmón y/o hígado).
- Exitus y causa: Se evalúa la cantidad de exitus presentes y el motivo del fallecimiento.

Los datos de los pacientes son recogidos de forma semianónima. El ECFSPR recoge para poder rastrear al paciente para estudios e investigaciones, el mes y año de nacimiento (así calculan la edad actual), el sexo y centro o país dándosele un código específico. Solamente el centro del paciente y su médico pueden obtener la identidad a través de este código ^{141,142}.

El almacenamiento y uso de todos los datos de ECFSPR está regulado por las leyes de la Unión Europea de protección de datos. En Milán se localiza la base de datos de

ECFSPR, estando protegidos por todos los medios de seguridad tanto hardware como software y todos los datos están encriptados a través de contraseñas ¹⁴².

El acceso directo a los datos solo se permite a los centros que atienden enfermos de FQ. Esto significa que solo un médico puede introducir y modificar datos. Los estadísticos que están a cargo de la gestión y análisis de datos pueden revisar la base de datos pero no pueden modificar o alterar los informes y no podrán conocer al paciente porque su identidad está protegida por el código único que solo conoce su centro^{139,140,142}.

Los informes podrán ser solicitados para proyectos específicos por los investigadores, cuyas peticiones son evaluadas antes por un comité científico ético, para asegurar que los datos son utilizados según la legislación vigente y sigue con los objetivos del registro, los cuales están expuestos en la normativa que se puede encontrar en <http://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/guidelines> ¹⁴⁰.

Actualmente los diferentes países tienen dos maneras de participar en el registro. Una de las formas es a través de un registro nacional de recogida de datos de los hospitales y envío de esas variables de todo el país, como es el caso de Reino Unido, Francia, Alemania, Bélgica, Dinamarca, Países Bajos, Italia, República Checa y Suecia.

Otros países utilizan el software en línea para introducir los datos de sus centros como es el caso de Austria, Portugal Suiza, Eslovenia, Grecia, Letonia y España ^{8,140}.

El registro de pacientes tiene como objetivos el evaluar y comparar aspectos de la FQ y su tratamiento de los países participantes, investigando nuevas líneas para afrontar la enfermedad, ofreciendo datos para estudios epidemiológicos e identificando grupos determinados de pacientes para posibles ensayos multicéntricos ¹³⁸.

Con todos estos datos, la ECFS publica un informe anual con la presentación epidemiológica y datos fundamentales genéticos, clínicos y de tratamiento de los distintos países a nivel europeo. Del último informe del que disponemos es del año 2010 ⁸, a través del cual realizaremos una comparativa con los pacientes de España y la provincia de Las Palmas.

6.3. COMPARATIVA

Para el estudio comparativo de los pacientes europeos con la población de enfermos de la provincia de Las Palmas se utilizó el informe anual de ECFSPR 2010 ⁸.

6.3.1. Datos demográficos y epidemiológicos

El total de pacientes registrados en el ECFSPR en el año 2010 fue de 32.248, contribuyendo España con un 3% de los enfermos (918 sujetos). La población con FQ total registrada en la provincia de Las Palmas fue de 78 pacientes.

En lo referente al sexo, a nivel de toda Europa se registraron casos de FQ en 47.7% de las mujeres y 53.3% de los hombres. En España la proporción fue similar entre ambos géneros y en la provincia de Las Palmas se registró un 57.7% de afectados en el sexo masculino y un 42.3% en el sexo femenino.

La edad media censada de los pacientes con FQ en Europa es de 19.8 años para el género masculino y 19.1 años para el femenino. En España la edad promedio se sitúa entre los 16.9 años, mientras en la provincia la edad media de los enfermos varones es de 19.6 años y la de las mujeres 18.4 años. El paciente más anciano en Europa registrado fue de 79 años y en la provincia de Las Palmas de 61 años. Se observa tanto en el sexo como en la edad unas proporciones muy similares.

En cuanto a la edad en la que se registra el diagnóstico, en Europa se establece una media de 3.4 años, siendo similar en España (3.8 años). En la provincia de Las Palmas la edad promedio de diagnóstico está en torno a los 5.1 años (4.9 años en hombres y 5.4 años en mujeres).

6.3.2. Genotipo

Cuando se analiza el porcentaje de mutaciones identificadas en ambos alelos, en Europa se determinó un total de 84.3%, en España en torno al 80% mientras que la cifra en la provincia fue de un 92.3%.

Teniendo en cuenta que la mutación $\Delta F508$ es la más frecuente en el mundo y representa el 70% de todas las mutaciones en los caucásicos, se analiza la presencia de la misma. Se expone en la siguiente Tabla 56.

Tabla 56. Comparativa europea con la mutación $\Delta F508$

Mutación	Europa %	España %	Las Palmas %
Homocigosis $\Delta F508$	45.0*	28.0	41.0
Heterocigosis $\Delta F508$	38.0	49.0	25.6

* Dinamarca registró la frecuencia más alta: 63.2%

Otras mutaciones que se determinaron se exponen en la Tabla 57.

Tabla 57. Comparativa europea con otras mutaciones

Mutación	Europa %	Las Palmas %
G542X	2.6	6.4
N1303K	2.1	-
G551D	1.2	-
W1282X	1.0	-
R553X	0.9	5.1
R334W	- *	18**

* De las trece mutaciones más frecuentes en Europa, la R334W no se encuentra como alteración genética en alta prevalencia en Europa.

** Se recogen datos en la mutación R334W en heterocigosis, para G542X un caso de homocigosis y el resto son casos de heterocigosis.

La mutación G542X es más frecuente en Grecia, la N1303K en Italia, G551D en el Reino Unido, W1282X en Israel y la G553X en Suiza.

6.3.3. Diagnóstico

En este apartado se analiza la realización o no de screening así como la presencia de íleo meconial al diagnóstico de la FQ (Tabla 58).

Tabla 58. Comparativa europea. Realización de screening y presencia de íleo meconial

	Europa %	España %	Las Palmas %
Realización screening	54.0*	38.0*	14.1**
Íleo meconial al diagnóstico	16.0	14.0	15.4

* Pacientes de 5 años o más jóvenes.

** Cribado neonatal que se realiza desde Enero del 2009. Los pacientes nacidos anteriores a esa edad no presentan screening realizado

6.3.4. Función pulmonar

El parámetro espirométrico que comparamos con el Registro Europeo es el FEV₁% medido en litros. Hay que tener en cuenta que el valor esperado se calcula a partir de individuos sanos del mismo sexo, altura y edad, lo que se denomina población de referencia. Se establecen parámetros actuales de FEV₁ de los pacientes vivos en la actualidad y nunca trasplantados. Se divide en edades entre 6 años a 17, de 18 a 29 años, y ≥ 30 años. Se expone en la Tabla 59, 60 y 61.

Tabla 59. Comparativa europea. Valores espirométricos en pacientes de 6-17 años

FEV ₁ %	Europa %	España %	Las Palmas %*
≥ 80	68.0	75.0	58.8
80-40	29.0	25.0	41.2
<40	5.0	5.0	-

*Cálculo de porcentaje extraído de un total de 17 pacientes vivos entre 6-17 años sin trasplante en la actualidad.

Tabla 60. Comparativa europea. Valores espirométricos en pacientes de 18-29 años

FEV ₁ %	Europa %	España %	Las Palmas %*
≥ 80	29.0	27.0	10.0
80-40	53.0	58.0	90.0
<40	18.0	16.0	-

* Cálculo de porcentaje extraído de 10 pacientes vivos en edades de 18-29 años sin trasplante en la actualidad.

Tabla 61. Comparativa europea. Valores espirométricos en pacientes de 30 años o más

FEV ₁ %	Europa %	España %	Las Palmas %*
≥ 80	20.0	28.0	-
80-40	53.0	58.0	100.0
<40	26.0	15.0	-

* Cálculo de porcentaje extraído de 2 pacientes mayores de 30 años vivos no trasplantados en la actualidad. Destacar que los niveles de FEV₁ de estos 2 pacientes estaban en torno al 45%, enfermos con edades avanzadas (38 y 61 años).

6.3.5. Microbiología

Se analizaron las infecciones más frecuentes en los pacientes con FQ. Se reflejan datos de colonización por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* y micobacterias no tuberculosas. Los datos se exponen en la Tabla 62.

Tabla 62. Comparativa europea. Patógenos colonizadores más frecuentes en la población con FQ

Microorganismo	Europa %*	España %	Las Palmas %**
<i>Staphylococcus aureus</i>	56.2 - 14.5	37.4	85.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	57.0 - 13.0	27.4	81.0
<i>Burkholderia cepacia</i>	13.0 - 0.0	3.0	1.3
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	17.5 - 0.0	6.4	7.0
<i>Micobacterias no tuberculosas</i>	4.4 - 0.0	2.8	6.4

* Rango con máximo y mínimo establecido.

** Si analizamos los parámetros en la población actual de vivos, encontramos datos para *Staphylococcus aureus* del 50%, *Pseudomonas aeruginosa* 19.6%, *B. cepacia* 0%, *S. maltophilia* 0%, *micobacterias no tuberculosas* 4.4%.

6.3.6. Clínica y complicaciones

Las variables analizadas se exponen en la Tabla 63.

Tabla 63. Comparativa europea de las enfermedades asociadas

Clínica	Europa %*	España %	Las Palmas %
Diabetes insulino dependiente	26.8 - 0.0	15.9	6.5
Aspergilosis broncopulmonar	12.4 - 0.0	3.6	-
Neumotórax**	2.0 - 0.0	0.5	2.0
Hemoptisis >250ml/24h	8.0 - 0.4	1.6	2.5
Cirrosis asociada***	7.0 - 0.0	2.0	2.5
Neoplasia maligna asociada	0.8 - 0.0	0.8	1.2

* Rango con máximo y mínimo establecido.

** Neumotórax que requirió tubo de drenaje o solución quirúrgica.

*** Cirrosis sin hipertensión o hiperesplenismo.

6.3.7. Estado nutricional

El parámetro que mejor ilustra el estado nutricional es el IMC. Un índice de 18.5Kg/m² o menos en adultos mayores de 18 años se considera bajo peso⁹¹. Se analizó el IMC en los pacientes mayores de 18 años como se muestra en la Tabla 64 apreciándose datos similares excepto para el valor máximo de IMC.

Tabla 64. Comparativa europea del IMC en los pacientes con FQ

IMC	Europa	España	Las Palmas
Media	20.8	21.8	19.4
Mínimo	14.3	13.8	13.1
Máximo	33.4	37.0	25.4

6.3.8. Tratamiento

Se muestra en la Tabla 65 la prevalencia del uso de enzimas pancreáticos, el tratamiento con suero salino hipertónico (usado al menos tres veces durante el año en estudio), uso de broncodilatadores (cualquiera de los aceptados como sustancia con actividad farmacológica β_2 agonista usado al menos 3 meses durante el año), administración de rDNAasa inhalada (al menos 3 meses durante el año), antibióticos inhalados y azitromicina o cualquier otro macrólido (usado al menos tres meses durante el año en estudio), uso de ácido ursodeoxicólico y administración de oxigenoterapia.

Se puede observar que los tratamientos pautados en nuestros enfermos siguen unas proporciones de administración similares a Europa. La mayoría de los pacientes del estudio tienen pautado el aporte de sal en la dieta de forma sistemática.

Tabla 65. Comparativa europea. Tratamientos administrados

Tratamiento	Europa %*	España %	Las Palmas %***
Enzimas pancreáticos	79.0	77.0	64.1
Salino hipertónico	78.7 - 0.9	42.5	42.3
Inhaladores	96.7 - 14.0	68.0	96.2
rhDNAasa inhalada	92.8 - 0.0	21.2	- ¹
Antibióticos inhalados	55.1 - 7.5**	55.1	50.0
Macrólido	50.0 - 8.7	32.2	- ²
Ácido ursodeoxicólico	96.0 - 16.0	27.0	43.5
Oxigenoterapia	9.4 - 0.6	3.9	6.0

* Rango con mínimo y máximo establecido.

** El país que más antibioterapia inhalada utiliza es España, normalmente tobramicina o colistina inhalada.

*** En la actualidad hay diferencias en la terapéutica en cuanto a los porcentajes en las enzimas pancreáticas 57.7%, suero salino hipertónico 13.3%, inhaladores 86.7%, ácido ursodeoxicólico 22.2% y oxigenoterapia 2%. En cuanto a la antibioterapia en el grupo actual de pacientes vivos, se administró antibiótico inhalado en un 41%, macrólido en un 36% y rhDNAasa en el 17.3%.

1: No disponemos de ese dato en el global del tamaño muestral.

2: Terapia antibiótica recogida de forma global. A la mayoría de los pacientes se les administró antibioterapia vía oral.

6.3.9. Trasplante

La mayoría de los trasplantes realizados son de pulmón.

En el ECFSPR se recogieron durante el 2010 un total de 1306 pacientes con trasplante de pulmón, siendo la edad media de los grupos donde se realizan más cirugías de 25-29 y 30-34 años⁸ (edad crítica donde el patrón de función pulmonar cae bruscamente).

El trasplante de hígado se realiza en menor medida (162 casos) siendo la edad aproximada de intervención de 20-24 años⁸.

En la población de FQ estudiada de la provincia de Las Palmas se objetivaron 13 enfermos trasplantados (1 caso de hígado y 12 sujetos de pulmón). En la actualidad sobreviven 6 pacientes intervenidos.

De los 7 pacientes fallecidos 6 casos eran trasplantes de pulmón. El 50% falleció en los primeros meses por rechazo e infección del órgano y el otro 50% falleció años después por infecciones repetidas e insuficiencia respiratoria.

El otro enfermo fallecido trasplantado hepático murió a los 10 años de la intervención por sepsis e insuficiencia respiratoria.

Como se muestra en la Tabla 66, también en nuestra serie de casos predomina el trasplante pulmonar sobre el hepático.

Tabla 66. Comparativa europea. Prevalencia del trasplante y órgano trasplantado

Trasplante	Europa %	España %	Las Palmas %*
Pulmón	4.0	4.2	0.4
Hígado	0.5	6.1	0.0 (0.6)

* De los pacientes vivos actualmente en la provincia de Las Palmas, existen 6 pacientes trasplantados de pulmón realizado entre los años 2004-2013. El único paciente trasplantado de hígado está fallecido en la actualidad (0.6 es de la muestra total). Los porcentajes se establecen cogiendo como número muestral el total de pacientes trasplantados de pulmón e hígado en Europa (1306 y 162 casos respectivamente).

6.3.10. Exitus

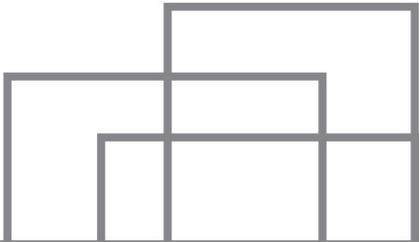
El mayor porcentaje de pacientes fallecidos del sexo masculino en Europa podemos establecerlo en el grupo de edad comprendido entre 21-30 años con el 41.7%, mientras que para el sexo femenino en el mismo rango de edad, el porcentaje es del 39%. Las edades comprendidas entre 0 a los 10 años son las que registran menor número de defunciones estableciéndose de forma similar en ambos sexos.

Si analizamos toda la población de fallecidos con FQ existente en la provincia se objetivó que la edad media de fallecimiento era de 20 años aproximadamente, similar a lo expuesto en el registro europeo. El deceso ocurrió en 14 hombres (53.8%) y 12 mujeres (46.2%).

En nuestra serie, el paciente más joven que falleció fue un menor de 1 año (diagnóstico tardío en los años 80) y el enfermo más longevo lo hizo con 42 años (diagnóstico a los 18 años de edad).

Al comparar nuestros enfermos fallecidos con los datos registrados, se determinó que la causa más frecuente del exitus fue similar a la expuesta en el ECFSPR: insuficiencia/infección respiratoria. En Europa se recogieron datos del 57.1% de muertes por dicho motivo mientras que en las Palmas fue del 96%. Hubo un caso en la provincia que se le añadió a la sepsis y fallo respiratorio un deterioro progresivo por neoplasia biliar.

Cuando analizamos la defunción generada por la misma intervención, se mostraron porcentajes parecidos para Europa y para la provincia de Las Palmas (13.6% y 11.5% respectivamente). Se objetivó en ambos reportes que la causa más importante del fallecimiento en los trasplantados de pulmón fue el rechazo del órgano con infección del mismo. En nuestra serie de casos, el fallecimiento del trasplantado hepático fue por sepsis generalizada muchos años después de la cirugía.



DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

Aunque la Fibrosis Quística (FQ) no es una enfermedad con una alta prevalencia, es importante porque se caracteriza por ser una patología hereditaria, crónica, con afectación multisistémica y letal.

Por su carácter recesivo se transmite de padres a hijos, siendo necesarias las dos copias del gen, paterno y materno, para padecer la enfermedad. Al ser autosómica, determina que el gen defectuoso esté en uno de los primeros 22 cromosomas, los cuales no definen el sexo, por lo que esta patología puede afectar por igual tanto a los hombres como a las mujeres.

Contrariamente a lo expuesto, al evaluar la afección en nuestros pacientes encontramos datos de predominio de la enfermedad en el sexo masculino. Se objetivó que en la población con FQ de la provincia predominaba un 57.7% en el género masculino frente al femenino, siendo el porcentaje en este último de 42.3%, correlacionándose el mismo hallazgo en el resto de Europa (53.3% varones vs 47.7% mujeres). Realmente, para este acontecimiento no hemos podido encontrar respuesta. Podríamos pensar que es porque nacen más varones, pero si analizamos la proporción de hombres y mujeres nacidos en el continente europeo al igual que a nivel mundial, ocurre realmente a la inversa y es mayor el número de nacimientos en el género femenino. No obstante, a pesar de que las estimaciones se decantan a favor del género masculino, no se han conseguido establecer diferencias estadísticamente significativas con respecto al sexo en nuestra serie de casos.

Aunque la supervivencia en los últimos años ha mejorado muchísimo gracias a los avances en la genética, diagnósticos y terapéuticos, sigue siendo una afección que determina el pronóstico de vida de los pacientes. Sin embargo, algunos pacientes logran alcanzar edades longevas. En Europa, según el último registro de FQ, el paciente más anciano registrado fue de 79 años y en la provincia de Las Palmas actualmente sigue vivo un enfermo de 61 años.

Según *Zolin y cols.*⁸, la edad media de los pacientes con FQ censados en Europa es de aproximadamente 20 años, tal y como se recoge en el último reporte europeo del 2010 de pacientes con FQ⁸.

Cuando comparamos estos datos con los de nuestra población de enfermos, se observa que existe una correlación con lo expuesto. Concretamente en la provincia, la edad media se sitúa en torno a los 19 años de edad, siendo ligeramente superior a las cifras que se presentan para el estado español (16.9 años).

La mutación más frecuente a nivel mundial es la $\Delta F508$, representando alrededor del 70% de las alteraciones genéticas de la FQ en las poblaciones de origen europeo^{3,9,11}. *Orozco y cols.*¹⁴³, exponen que dicha alteración genética presenta un claro gradiente de Noroeste a Suroeste, variando su proporción de un 100% en la Islas Feroe de Dinamarca a un 24% en Turquía, mientras que en la población latinoamericana es más baja. Según *Zolin y cols.*⁸, en España se encuentra en torno al 50%. La mutación predominante en los enfermos de la provincia no difiere de los datos que podemos encontrar a nivel mundial, hallándose $\Delta F508$ también en gran proporción, concretamente en un 41% para los dos alelos.

En nuestra población la segunda alteración genética en importancia es la R334W, marcando una diferencia con respecto al estudio europeo⁸, ya que en los datos registrados en el informe del 2010 aparece como minoritaria tanto en Europa como en el estado español. R334W está descrita por muchos autores, entre ellos *Estivill y cols.*¹⁴⁴ como una alteración genética que proporciona un fenotipo de FQ menos severa que la $\Delta F508$ y con diferente expresividad. Según exponen, a nivel mundial su incidencia global es $< 0.1\%$ y en España la frecuencia es aproximadamente del 1%.

En Canarias se ha encontrado en una proporción mucho mayor (16%) que en el resto del continente europeo y España¹⁰ y concretamente en nuestra provincia el porcentaje es del 18% (todos los casos en heterocigosis). *González y cols.*¹⁴⁵, muestran en un estudio donde se analizaron las 6 mutaciones más frecuentes en familias cubanas, la presencia de R334W como alteración genética que destaca en importancia comparando con Europa (5.2% vs $<1\%$).

Es muy probable que esta mutación haya pasado del continente europeo a Latinoamérica, a través de la emigración canaria.

La tercera mutación en frecuencia en nuestra serie fue la G542X en una proporción 3 veces superior a la establecida en Europa (6.4% vs 2.65%, respectivamente) a nivel global. Sin embargo, *Des Georges y cols.*¹⁴⁶, refieren una prevalencia muy considerable en países del mediterráneo. *Zolin y cols.*⁸, determinan en el registro

Europeo del 2010 cifras en Grecia en torno al 8.06% y *Gartner y cols.*¹⁰, describen en España en torno al 7%, similar a nuestra serie.

La mayoría de hermanos de los pacientes estudiados (53.8%), son portadores sanos, como era de esperar por su carácter de herencia recesiva³, de forma que los descendientes de una pareja de portadores del gen de FQ será un 25% afecto, otro 25% sano sin mutación y el 50% sano pero portador de la alteración genética.

7.1. CLÍNICA

La FQ se caracteriza por ser una enfermedad con una amplia gama de manifestaciones clínicas. Se puede presentar como: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, malabsorción intestinal, alteración del contenido de iones en el sudor, íleo meconial al nacimiento o intraútero, falla de medro, cirrosis u otras formas de alteración hepática, insuficiencia pancreática, esterilidad masculina debido a azoospermia, infecciones por diferentes microorganismos en el tracto respiratorio pero, especialmente por *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*, etc¹⁴⁷. La importante morbimortalidad que genera está relacionada principalmente con la afección pulmonar y sus diversas complicaciones que son responsables del 95% de los fallecimientos en estos pacientes¹⁰.

Muchos estudios han puesto de manifiesto que la alteración de la arquitectura pulmonar empieza a generarse en las primeras etapas de vida del paciente, siendo la patología respiratoria una de las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad^{11,148}.

La clínica predominante tanto al diagnóstico como a lo largo del seguimiento en nuestra serie fue la enfermedad respiratoria (en más del 80% de los casos), abarcando estadios desde la tos y expectoración hasta el distrés intenso con cianosis. Al inicio del diagnóstico también se documentó un porcentaje alto de pacientes con rechazo a la alimentación (>90%), asociada a las crisis respiratorias.

Otro síntoma clave al diagnóstico de la enfermedad es la depleción salina. *Orozco y cols.*¹⁴³ expresan que uno de los signos más consistentes de la FQ es la concentración elevada de sodio, potasio y cloro en el sudor secretado por las glándulas sudoríparas. *Donaldson y cols.*¹⁴⁹ aportan que la depleción salina en la FQ es el resultado de un transporte anormal de electrolitos reflejado en concentraciones elevadas de sodio y

cloruros en el sudor de los pacientes. Por otro lado, *Ballester y cols.*¹⁵⁰, exponen que la depleción salina es más frecuente en países calurosos y sobre todo, aquellos en los que la prueba de detección neonatal de FQ no está disponible debido a que la enfermedad al inicio puede ser asintomática o expresar mínimos síntomas durante varios meses e incluso años. Determinan que ante un paciente con episodios de deshidratación inexplicable, el facultativo debe considerar en su diagnóstico diferencial la FQ, sobre todo si aparece alcalosis metabólica con deshidratación hiponatémica. *Param y cols.*¹⁵¹ indican que durante épocas de calor intenso un paciente con FQ puede eliminar por el sudor más de 80 mEq de sodio, 100 mEq de cloro y 90 mEq de potasio por día, dependiendo de la velocidad de sudoración y la superficie corporal, produciéndose además pérdida de líquidos y generándose una hipovolemia, por lo que se recomienda aportes extras de sal a estos enfermos. *Gökçe y cols.*¹⁵² refieren que los episodios de deshidratación intensa generalmente se presentan en meses calurosos, pero se han descrito casos también durante el invierno en el curso de una infección intercurrente o excesivo arropamiento.

En nuestra población se detectó en más de un 60% la depleción salina, siendo principalmente causado por la pérdida de electrolitos por el sudor. La mayoría de los episodios se diagnosticaban en meses calurosos estivales, con lo cual, el enfermo generaba una gran pérdida de iones a través del sudor llegando a cuadros de deshidratación de diferente índole, desde leves con mínima repercusión hasta muy graves con alcalosis hipoclorémica hiponatémica severa.

La mayoría de nuestros pacientes (85.9%) no tenían realizado el screening neonatal debido a que en Canarias su implantación fue en el 2009. Por lo cual, se añaden dos factores condicionantes que favorecieron la deshidratación con la pérdida de electrolitos en nuestra muestra: diagnóstico tardío por falta de cribado y clima caluroso que favorece la sudoración excesiva.

En la provincia se ha dado un porcentaje muy extenso de pacientes con síntomas durante la primera visita diagnóstica de diarreas y vómitos, concretamente más del 50% en ambos parámetros, que unidos a la depleción salina, intensificaron más el estado patológico del enfermo al diagnóstico. No obstante, solo se objetivó en nuestro estudio un enfermo con un estadio muy severo de disminución de consciencia severa con posterior encefalopatía ocasionada por una depleción salina y deshidratación muy grave que le llevó a una importante alcalosis hipoclorémica hipopotasémica, como consecuencia de pérdidas excesivas de electrolitos en el sudor generada por un golpe de calor. Es por ello que, conociendo el peligro de la pérdida de electrolitos al que

están expuestos estos pacientes, es objetivo principal que tengamos siempre presente el aporte correcto de agua e iones (cloro y sodio), especialmente en épocas estivales.

El íleo meconial es característico al diagnóstico de la FQ, siendo una de las manifestaciones más tempranas de la enfermedad. Según *Renteria y cols.*¹⁵³ se presenta entre 10 y 27% de los pacientes fibroquísticos en el período neonatal. *Dupuis y cols.*¹⁵⁴, en un estudio donde evalúan la prevalencia de íleo meconial mostraron cifras que rondaban en torno al 13-21%. En nuestra muestra, se objetivó en torno al 15% de media. Si comparamos los datos existentes recogidos sobre íleo meconial en el reporte europeo realizado por *Zolin y cols.*⁸, objetivamos que nuestros resultados siguen la misma línea con los europeos y los del estado español.

Diferentes series de investigación aportadas, siendo una de ellas la expuesta por *García Novo y cols.*²⁰, indican que existe en torno al 2% de la población con FQ que presenta episodios de colestasis. *Girard y cols.*¹⁵⁵, establecen que la colestasis neonatal es una manifestación clínica primaria característica, aunque rara en la FQ y, lo más frecuente es que se asocie a íleo meconial.

En la provincia las cifras de las que disponemos para la colestasis neonatal como primera clínica al diagnóstico del enfermo son del 5.1%, sin encontrar una explicación al porqué de esta mayor proporción con respecto a las descritas.

La clínica respiratoria es un aspecto principal a tener en cuenta en los pacientes con FQ no solo al diagnóstico sino a lo largo de toda su vida. Como indica *Lago García I.*¹¹, la patología pulmonar afecta a los pacientes de forma muy importante estableciéndose la inflamación de la vía aérea desde épocas muy tempranas en el niño con FQ. El enfermo que hereda la enfermedad presenta en su arquitectura pulmonar cambios degenerativos que al principio son mínimos, pero que posteriormente se intensifican, estableciéndose como una de las manifestaciones más importantes de la FQ a lo largo de toda la vida del enfermo.

La patología pulmonar también se presentó en la mayoría de nuestros pacientes a lo largo de su vida, tanto en la totalidad de la muestra estudiada como en la población de enfermos de FQ que sobrevive en la actualidad mostrando cifras en torno al 97%, similares en ambos sexos. Predominan desde la pequeña dificultad respiratoria, la tos y expectoración, la sinusitis hasta el distrés respiratorio con cianosis (aunque este último en menor medida).

Son característicos los cuadros infecciosos, siendo una lucha continua las diversas exacerbaciones respiratorias infecciosas producidas en los pacientes fibroquísticos¹². Los enfermos estudiados mostraron un alto porcentaje de neumonías (>80%), empiema 6.4% y varios episodios de bronquiolitis (aproximadamente un 90%) en niños pequeños fuera de su período estacional y sin aislarse el virus respiratorio sincitial (lo que hacía pensar en FQ¹²).

En cuanto a las complicaciones respiratorias graves como el neumotórax y la hemoptisis masiva (>240ml/día), no se encontraron grandes porcentajes en los enfermos (5.1% y 2.5% respectivamente). Estos datos son referidos al total de la población estudiada pero si analizamos estos parámetros en la población con FQ viva en la actualidad, detectamos cifras menores en torno al 2%, semejantes a las reflejadas por el registro europeo de *Zolin y cols.*⁸. Los hallazgos del descenso de las cifras pueden deberse a varios motivos, entre los que destacamos el diagnóstico precoz y el mejor manejo terapéutico.

El estado avanzado de la enfermedad pulmonar se manifiesta con el cor pulmonale. La destrucción pulmonar conlleva evolutivamente a una sobrecarga en la circulación pulmonar con fallo de ambos ventrículos cardíacos, generando un estado de insuficiencia respiratoria grave que lleva al fallecimiento si no se corrige. En el manejo de esta complicación incluyen diferentes tipos de estrategias farmacológicas y dietéticas, pero la expectativa de vida en estos pacientes disminuye, siendo la mejor opción de tratamiento el trasplante pulmonar²². *Frias y cols.*¹⁵⁶ mostraron en un estudio realizado en la década de los 90 en niños trasplantados de pulmón en España, que en la edad pediátrica la indicación más frecuente de trasplante pulmonar es la FQ, siendo un tratamiento importante para paliar los síntomas del avanzado deterioro pulmonar.

En nuestra población, el síntoma de cor pulmonale no se expresó en mucha proporción, en torno al 21% (16 pacientes), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas por sexos. Si fue característico ver como muchos de los que tenían este estado pulmonar presentaron claras desigualdades en cuanto a supervivencia (menor en los que presentaban la patología), marcando una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo de enfermos que no presentó a lo largo de su vida cor pulmonale. Los datos en nuestros pacientes, no difieren de la literatura, estableciendo el cor pulmonale como marcador importante de morbimortalidad, llegando a precisar muchos de ellos el trasplante como terapéutica final.

La patología digestiva y nutricional es otro pilar fundamental a tener en cuenta en la FQ. Las manifestaciones clínicas gastrointestinales están relacionadas con el grado de afectación pancreática fundamentalmente, siendo por otro lado, los síntomas más destacados de la misma, la diarrea, retraso en el desarrollo y desnutrición debido a los diferentes grados de malabsorción³.

*Vázquez Cordero C.*⁴, concluye que una de las clínicas fundamentales a la par de la respiratoria, es la insuficiencia pancreática exocrina, que se presenta en más del 80% de los pacientes generando cuadros de malabsorción y diarrea. *Guarner L.*¹⁵⁷, expone que el 80-90% de los pacientes diagnosticados en la infancia de FQ, presentan IP manifestándose en forma de diarrea crónica esteatorreica. Los resultados expuestos en nuestra muestra nos indican la presencia de la insuficiencia pancreática (IP) en un 64.1% de los pacientes, siendo por igual entre ambos sexos. El síntoma predominante encontrado fue la diarrea crónica, hecho que guarda concordancia con lo referido anteriormente, consecuencia de la IP.

*Bousoño García C.*¹⁷ señala que en torno al 15% de los enfermos fibroquísticos se dan episodios de pancreatitis, sobre todo los que presentan suficiencia pancreática. *Durno y cols.*¹⁵⁸, establecen una prevalencia en torno a 1.76%. *Sojo Aguirre y cols.*¹⁵⁹ en un estudio retrospectivo descriptivo de pacientes con FQ que habían padecido pancreatitis encontraron una incidencia del 3.3% y además, esta manifestación no se objetivó únicamente en el grupo de suficientes pancreáticos como se ha descrito clásicamente en otras investigaciones. En nuestra serie se halló un porcentaje considerable, estando en un 26.9%.

Una de las características de esta enfermedad es que el fenotipo que presenta el paciente depende del genotipo (mutaciones presentadas) y de su ambiente externo (cómo asume su enfermedad, si realiza adherencia terapéutica o no, etc.).

*Guarner L.*¹⁵⁷ y *Lago García I.*¹¹ determinan la buena correlación de genotipo con fenotipo y función pancreática. Exponen como la existencia de dos alteraciones genéticas graves dará lugar a IP en la mayoría de los pacientes, mientras que un genotipo con una o dos mutaciones más leves proporcionará en gran parte de los enfermos un páncreas con función conservada.

Una de las mutaciones íntimamente ligada a la alteración pancreática es la $\Delta F508$ ¹⁶. En los pacientes con la mutación $\Delta F508$ de nuestra muestra se objetivó que la clínica predominante era la pulmonar y la existencia de insuficiencia pancreática era

notable (78.1%). Cuando analizamos los episodios de pancreatitis, nos encontramos con una incidencia relativamente alta a lo descrito actualmente. Una de las hipótesis que podemos establecer es que aquellos pacientes con IP pueden tener una mínima función pancreática residual, que aunque no permita llevar a cabo la digestión de manera apropiada, si lo sea para desencadenar episodios inflamatorios con dolor abdominal y elevación de las enzimas pancreáticas.

Desde las primeras descripciones de la patología de FQ, ya se establecía la relación de esta enfermedad con la afectación hepática.

Actualmente diversos autores, como *García Novo y cols.*²⁰, exponen como hallazgo más frecuente de la enfermedad hepática la presencia de esteatosis. *Miralles y cols.*²¹, refieren que la enfermedad hepática en los pacientes con FQ se muestra normalmente como una forma benigna de hepatopatía crónica cursando generalmente de forma asintomática, siendo una alteración frecuente el hígado graso. *Ormeño y cols.*¹⁶⁰, plantean que la lesión hepática típica en los pacientes con FQ es la cirrosis biliar focal, generada por una obstrucción de la bilis y fibrosis periportal de evolución progresiva, pero una gran parte de los enfermos desarrollan alteraciones hepáticas leves con una discreta elevación de las pruebas bioquímicas de forma asintomática y áreas focales de alteración del órgano. Solo una pequeña proporción de los afectados desarrollan una cirrosis multilobular severa que genera hipertensión portal e hiperesplenismo. *Olveira y cols.*¹⁶¹, determinan que aunque las transaminasas deben medirse, no son instrumentos sensibles para identificar pacientes con cirrosis multilobular ni predicen cómo va a ser la progresión a estadios avanzados de la enfermedad, ya que no se corresponden con la histología. Así nos podemos encontrar con pacientes asintomáticos con niveles que pueden aumentar hasta 2.5 veces sus valores habituales, como también podemos ver enfermos con cirrosis y analítica con niveles de enzimas dentro de la normalidad.

En nuestros enfermos se determinó que un 43.5% padecían alteración hepática en diferentes estadios, desde leve con esteatosis visualizada por ecografía (41%) hasta el grado de cirrosis, si bien este último, se dio solamente en dos pacientes (2.5%), guardando correlación nuestros datos con lo observado en el ECFSPR del 2010⁸.

Se objetivó que la hipertransaminasemia se produjo en el 40% de los enfermos, siendo la proporción un poco mayor en el género femenino (45.5%) frente al 35.6% del sexo masculino, sin identificarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. A pesar de esta proporción, solo dos enfermos evolucionaron a estados avanzados de la enfermedad como se dijo anteriormente, con lo que

esto se correlaciona con lo expuesto sobre la poca asociación de nivel enzimático y gravedad de enfermedad hepática. Por tanto, la esteatosis y la elevación de las enzimas hepáticas en la bioquímica sanguínea, son las dos manifestaciones más frecuentemente encontradas en la enfermedad hepática asociada a FQ.

La diabetes relacionada con la FQ es más común en adolescentes y adultos con enfermedad más severa asociada a IP, guardando una correlación con el genotipo. *Brennan y cols.*¹⁶² en su estudio de FQ relacionado con la diabetes, documentan la importancia de la alteración mutacional con la presencia de esta manifestación clínica. Hoy en día, múltiples investigaciones^{18,163} determinan cómo la mutación $\Delta F508$ lleva consigo una peor clínica y existe más asociación con patrones de alteración del metabolismo hidrocarbonado. En los pacientes de nuestros hospitales aunque no se dio un porcentaje muy alto de diabetes (15.4% - 12 casos), la mayoría de ellos eran adolescentes y adultos y en casi el 60% se estableció una correlación con la homocigosis para $\Delta F508$.

Destacar que aparte de clínica respiratoria, pancreática y alteración del metabolismo hidrocarbonado, nuestros pacientes registraron prevalencias muy importantes a lo largo de su vida de depleción salina con deshidratación hiponatémica, en torno al 70.5%, relacionadas la mayoría con pérdidas de iones por el sudor y potenciada por la diarrea crónica, establecidas en un alto porcentaje en época estival.

Manifestaciones en menor porcentaje y no menos importantes en la FQ son la invaginación intestinal, síndrome de oclusión intestinal distal, prolapso rectal, colecistitis y anemia microcítica entre otras. Según datos sobre incidencias a nivel europeo y mundial^{17,19,164,165}, nuestros resultados no se alejan de lo expuesto. En cambio, cuando analizamos la presencia de reflujo gastroesofágico encontramos menos proporción de pacientes afectados que lo establecido¹⁶⁴ (9.4% vs 25%) y ninguno de los enfermos presentó úlcus gástrico. Una razón que pueda explicar este hecho es la presencia en el tratamiento habitual de inhibidores de la bomba de protones en la mayoría de nuestros pacientes (67%), con lo cual mostraron menos síntomas de esofagitis y daño gástrico.

7.2. ESTADO NUTRICIONAL

La nutrición en los pacientes con FQ es otro de los “caballos de batalla” que hay que tener controlado de forma exhaustiva, para proporcionar al enfermo un estado de bienestar completo, desde el punto de vista clínico y de calidad de vida.

Es necesario en estos pacientes un adecuado estado nutricional, sobre todo en la edad pediátrica, donde se establecen los cimientos para un buen desarrollo de los órganos y aparatos, entre ellos el pulmonar. Asimismo, también es necesario un control absoluto de la malnutrición para que ésta no influya negativamente en el desarrollo y velocidad del crecimiento corporal del niño.

Una malnutrición mantenida genera un retraso ponderoestatural claro en los pacientes con FQ. Según *Huichuan J. Lai y cols.*¹⁶⁶ en un estudio de clasificación del estado nutricional en pacientes con FQ, establecen el IMC en los pacientes >18 años y los percentiles en menores de edad, como los parámetros más adecuados y fieles en la actualidad para determinar el grado nutricional de los enfermos.

En nuestra población se analizaron la talla, peso, IMC, z-score, los pliegues cutáneos y el porcentaje de grasa corporal estableciéndose patrones importantes de malnutrición aunque en menor proporción que hace unos años.

En el total de la muestra se objetivó un 57.7% de malnutridos. Si comparamos con los pacientes vivos en la actualidad, distinguimos un descenso considerable (27.9%), dándose de forma similar en ambos sexos (en el masculino 33.3% y en el femenino 21.1%).

Al examinar este parámetro por grupos de edad en la población actual, apreciamos que en el grupo de menores de edad, el 20% desarrollaron estados deficientes de nutrición frente al 80% bien nutridos. En la serie de adultos, se estableció una proporción de desnutrición del 38.9% (7 enfermos) frente al 61.1% normonutridos.

Si diferenciamos entre grupos (<18 años vs \geq 18 años) nos encontramos un porcentaje ligeramente mayor de estados adecuados de nutrición entre los niños y adolescentes, hecho que es lógico, puesto que los adultos tienen situaciones de enfermedad más avanzadas y condiciones de salud más comprometidas.

Al comparar el estado nutricional se señalaron desigualdades entre los pacientes vivos en la actualidad con los pacientes de hace unas décadas. Se observó que si enfrentábamos el grupo de fallecidos malnutridos con respecto al grupo de enfermos vivos, se mostraban claras diferencias en el estado nutricional, siendo mayor el grado de malnutrición en los pacientes del grupo del exitus (73.1% vs 50%) con una diferencia estadística en el límite de la significación ($p= 0.052$).

*Ionescu y cols.*¹⁶⁷, han manifestado que el cuadro de malnutrición asociado a malabsorción por IP, se puede dar desde la edad del lactante, y que cuanta más presencia

de IP no tratada adecuadamente con enzimas pancreáticas, más cuadros de desnutrición y pérdidas energético-proteicas. En nuestra población total se observó que de 78 pacientes, un 60% de los que tenían IP mostraron estados nutricionales bajos.

En la actualidad, en nuestra serie se establecen los mismos porcentajes de malnutrición en los pacientes vivos con IP, pero un signo de que están mejor controlados y tratados es que apenas se encuentran casos de diarrea crónica, gracias a las terapias enzimáticas sustitutivas.

Si comparamos nuestros datos de IMC en >18 años con los presentados en el registro europeo del 2010⁸, no se establece gran disparidad con los datos expuestos. Según *Zolin y cols.*⁸, el nivel de IMC en Europa se establece en torno a 20.8 Kg/m² y en España en 21.8 Kg/m². El IMC en nuestra serie presenta una media que se encuentra en 19.4 Kg/m², por lo que podemos asegurar que actualmente estamos en una misma línea en cuanto a estado nutricional se refiere.

*Thomson y cols.*¹⁶⁸, recalcan la importante relación entre un buen estado nutricional y la FQ, a la par que reflejan como la malnutrición en estos enfermos está directamente asociada con el grado de afectación pulmonar y la supervivencia.

La afección pulmonar en los pacientes malnutridos es casi una constante hoy en día, por lo que uno de los pilares básicos para mejorar la misma es que el individuo tenga unos aportes nutricionales adecuados.

Al evaluar el total muestral de la provincia, se objetivó que aquellos que presentaban un estado nutricional deficiente tenían parámetros de función pulmonar (FEV₁%) bajos con respecto a los que no se encontraban desnutridos (69.2% vs 77.6%). Datos similares si valoramos la muestra de pacientes vivos en la actualidad, hallándose valores de 68% de FEV₁ en aquellos pacientes que portaban malnutrición frente al 79% de los que estaban bien nutridos.

La calidad de vida del individuo fibroquístico también se ve afectada por estados nutricionales pésimos. Muchas son las investigaciones que determinan que un estado de desnutrición conlleva a estado de infecciones y exacerbaciones continuas, peor estado de salud, más ingresos hospitalarios, estados de ánimo depresivos, peor adherencia a los tratamientos y a una alimentación adecuada y por lo tanto, peor calidad de vida^{98,169}. *Bradley y cols.*¹⁰³, explican que aquellos pacientes que presentan estados nutricionales subóptimos expresados en los cuestionarios de calidad de vida, muestran una mala percepción de su estado de bienestar.

Cuando analizamos estos parámetros en nuestros pacientes en la actualidad, se objetivó que existían diferencias estadísticas en el estado de malnutrición, pero no en el porcentaje de grasa corporal de acuerdo a la calidad de vida de los participantes ($p > 0.05$). Se apreció un porcentaje amplio (54.5%) del primer parámetro en los enfermos que catalogan su calidad de vida como mala con respecto a los que argumentaban tener un estado óptimo (18.8%). Es por todo ello que, la malnutrición es un factor crítico en el paciente con FQ y es necesario un adecuado diagnóstico y manejo de la misma para garantizar un mejor estado pulmonar y óptima supervivencia, pero sobre todo, con calidad de vida.

7.3. DIAGNÓSTICO

7.3.1. Cribado neonatal

Las primeras ventajas de un diagnóstico y tratamiento precoz de la FQ fueron descritas por primera vez en 1970¹⁰. Nueve años más tarde se describió que la tripsina se encontraba anormalmente elevada en grupos etarios precoces de la enfermedad, que unido al estudio genético del ADN del gen responsable de la FQ y de la mutación $\Delta F508$, hizo que se mejorase la validez diagnóstica de la enfermedad. Por lo tanto, el screening neonatal a través de la medición de tripsina inmunorreactiva (TIR) es esencial pues permite un estudio y tratamiento precoz, siendo hoy en día una de las pruebas diagnósticas básicas junto con el test del sudor.

A lo largo de estos últimos años han aparecido múltiples trabajos^{10,170} demostrando cómo el diagnóstico precoz a través de screening neonatal seguido de un tratamiento adecuado, mejora la nutrición y el crecimiento, disminuye la intensidad de tratamiento e incluso presenta un impacto en la supervivencia de la enfermedad, como por ejemplo expone *Lai y cols.*¹⁷¹. Estos beneficios nutricionales, funcionales y neurocognitivos se mantienen durante los primeros años y se prolongan generalmente a largo plazo. Una revisión de la Cochrane realizada en el 2009¹⁷² permite concluir que, el cribado neonatal de la FQ en recién nacidos mejora la función pulmonar y el estado nutricional, ya que se diagnostican a edades tempranas. También exponen que la radiografía de tórax realizada en los pacientes cribados muestra mejor arquitectura pulmonar y el tratamiento precoz brinda oportunidades para realizar intervenciones reduciendo el daño pulmonar, mejorando por tanto la longevidad. *Vázquez Cordero C.*¹⁷³, expone las

conclusiones llevadas a cabo en la 5ª Conferencia europea sobre el cribado neonatal de la FQ celebrada en Caen (Francia) en 1997, que determinan el porqué es aconsejable esta prueba diagnóstica. Se define que es necesaria porque hay un retraso desde el comienzo de los síntomas hasta un diagnóstico definitivo, muchos enfermos desarrollan precozmente síntomas importantes, el tratamiento administrado precozmente produce beneficios a largo plazo en los pacientes, los enfermos diagnosticados a través de cribado ofrecen una oportunidad para la investigación de nueva terapéutica y se dispone de buena metodología para realizar el cribado de la FQ.

A la par, *Oliva y cols.*² han referido que es una actuación diagnóstica menos costosa a la larga que el diagnóstico habitual. *Siret y cols.*¹⁷⁴, tras un estudio de cohortes con un grupo diagnosticado solo por clínica y otro diagnosticado por cribado neonatal expusieron que, los resultados en la edad del diagnóstico fueron mayores en el grupo estudiado solo a través de la sintomatología. Por lo tanto, es indudable que el cribado neonatal muestra actualmente más beneficios que desventajas.

En nuestro estudio tenemos que hacer una puntualización importante con respecto al screening neonatal para la FQ. A la mayoría de los pacientes estudiados no se les había realizado un screening neonatal. Como se ha comentado en diferentes puntos de este proyecto, es debido a que la implantación para el cribado neonatal de FQ en Canarias se empezó a realizar a partir del 1 de Enero del 2009, con lo cual, solo un número escaso de pacientes se ha podido beneficiar de esta herramienta diagnóstica (11 enfermos). Esta singularidad hay que tenerla presente a la hora de hacer las comparaciones.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad diagnóstica de acuerdo o no con la existencia del screening neonatal. Los pacientes con realización de la prueba recibieron el diagnóstico confirmatorio (incluido el estudio genético) antes de los dos meses de vida frente a los que no tienen el screening hecho, cuya tardanza se extrapoló hasta 30 meses (2.5 años), ya que se diagnosticaban inicialmente cuando presentaban clínica.

Pero hay que mencionar que no podemos establecer más comparaciones entre el grupo de pacientes con screening y los que no tienen el cribado, puesto que son colectivos muy heterogéneos y nos proporcionarían conclusiones erróneas.

Hay que reflejar que los pacientes del grupo con screening realizado presentan características muy similares genéticas y clínicas a los que no lo tienen hecho. La

mutación más frecuentemente encontrada también es la Δ F508. Con respecto a la clínica, la patología respiratoria también se da en proporciones elevadas (90%) al igual que la depleción salina (54.5%). La proporción de IP se mantiene también igual (63%), pero hay que destacar que presentan menos clínica en la actualidad (menos pacientes con diarrea crónica y estados de malnutrición). Esto lo podemos explicar porque el diagnóstico a edades tempranas permite que se realice una intervención terapéutica precoz y por lo tanto los pacientes están clínicamente más estables.

7.3.2. Estudios de función pancreática

En el estudio de la función pancreática para descartar IP son de gran utilidad la utilización de métodos analíticos indirectos para su evaluación. Los más utilizados son la determinación de grasas en heces con recogida de muestra durante 72 horas y la determinación de quimotripsina fecal y elastasa fecal (E-1).

Según *López - Legarrea y cols.*⁹⁰, para el diagnóstico de la IP una de las pruebas más útiles es la determinación de grasas en heces. Por otro lado, *Sojo Aguirre y cols.*¹⁶, exponen que la quimotripsina se puede encontrar disminuida e incluso ausente en los insuficientes pancreáticos, pero no es la única causa que altera sus niveles. Determinan que una malnutrición muy grave o el tratamiento enzimático sustitutivo pueden modificar sus cifras. En la actualidad, la determinación de quimotripsina fecal, dada su baja sensibilidad, ha quedado obsoleta al disponerse de la Elastasa fecal (E-1). La E-1, según *Borowitz y cols.*¹⁷⁵, es la prueba de elección para detectar IP así como para monitorizar su seguimiento.

En nuestra población se encontró un 64.1% de pacientes con IP los cuales presentaban niveles elevados de grasas (como promedio 8.3 g/24h). Hace años se utilizaba para la determinación de la función pancreática el análisis de quimotripsina en heces además del nivel de grasas, pero en la actualidad se ha dejado de realizar de forma sistemática en nuestros hospitales. Esto es una de las limitaciones que se ha presentado a la hora de realizar la recogida de la quimotripsina, ya que muchos pacientes no la tenían realizada.

Hoy por hoy, la medición de IP en los pacientes de FQ en nuestros centros hospitalarios se realiza con la determinación del nivel de grasas en heces y la E-1.

7.3.3. Otros parámetros analíticos

Las pruebas analíticas en los pacientes con FQ abarcan muchos parámetros y nos permiten evaluar las alteraciones hepáticas, electrolíticas, del metabolismo hidrocarbonado y del estado vitamínico entre otros.

Antiguamente, antes de que se establecieran los avances diagnósticos y terapéuticos en la FQ, la mayoría de los pacientes presentaban parámetros analíticos acorde con datos de enfermedad severa (alcalosis hiponatrémica hipoclorémica, hiperglucemias desorbitantes, enzimas hepáticas que indicaban daño hepático severo, hipovitaminosis importantes, etc.).

Pero las mejoras implantadas en el manejo de la enfermedad, han generado que hoy en día las alteraciones, tanto del metabolismo glucídico como del estado hepático, vitamínico y del medio electrolítico, estén más atenuadas en los enfermos de FQ^{20,84,163}.

Cuando analizamos de forma global la presencia de alteraciones en los parámetros analíticos en el total de la muestra con respecto a los pacientes actualmente vivos se observa una clara reducción a favor de estos últimos (60-65% vs 6-4.4% según parámetros).

En los pacientes con FQ la determinación de las vitaminas liposolubles (A, K, D y E) es muy importante debido a que estas se suelen encontrar disminuidas como consecuencia de la IP y a la malabsorción. Todos los protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la FQ recomiendan hoy en día su adecuada cuantificación y suplementación, para así evitar las patologías secundarias asociadas por su déficit o a su administración excesiva⁸⁹.

Los pacientes con FQ presentan normalmente un déficit de vitamina A en torno 40- 50% y se ha observado cómo su carencia en países subdesarrollados donde su suplementación no está tan establecida, se relaciona con un deterioro en la función pulmonar^{89,176}. La insuficiencia de la vitamina E es bastante común también en los enfermos fibroquísticos, llegando a producir alteraciones neurológicas y/o neuropatía periférica, cuadros de pseudoobstrucción intestinal, miopatía y degeneración retiniana, por lo que se recomienda de forma sistemática su suplementación, según indica López - Legarrea y cols.⁹⁰. El descenso de vitamina D es muy usual, llegando a encontrarse en torno al 40-90% de los pacientes. Se origina por varios motivos: la IP que produce malabsorción vitamínica, disminución de su síntesis por exposición solar escasa, alteraciones en la hidroxilación hepática, etc⁸⁹. La vitamina K se

necesita para la coagulación adecuada de la sangre, algunas funciones metabólicas y la formación ósea, aunque hoy en día su determinación y suplementación de forma sistemática está discutida, administrándose solo en determinados casos de discrasias sanguíneas y/o sangrados importantes. Según *Jagannath y cols.*¹⁷⁷ en una investigación de análisis y suplementación de vitamina K en sujetos con FQ, aportaron que los ensayos clínicos no pudieron determinar conclusiones firmes sobre el estudio bioquímico y administración sistemática y rutinaria de la vitamina K en los pacientes con FQ.

En nuestro análisis de resultados, se observó un nivel vitamínico bajo en los pacientes en la actualidad, sobre todo de vitamina A, D y E, en torno a un 35.5%. La deficiencia de la vitamina K no fue muy frecuente (<6%). Este hecho se correlaciona con lo expuesto anteriormente de la presencia común en estos enfermos de hipovitaminosis, sobre todo los que son insuficientes pancreáticos. No obstante, el porcentaje es inferior al objetivado hace unos años (40%). No se encontraron en nuestra serie diferencias estadísticamente significativas por sexos en cuanto a los parámetros analíticos alterados. Hay que indicar que no podemos establecer muchas más comparaciones porque no se disponen de muchos más datos por las dificultades que ofrece un estudio retrospectivo.

En nuestra población se realizó una comparativa entre estado analítico y calidad de vida del paciente. No se observó significación estadística de las alteraciones analíticas de los enfermos con respecto a la calidad de vida presentada, aunque sí debemos hacer mención que las estimaciones encontradas son importantes. Al analizar el estudio en los pacientes vivos en la actualidad se objetivó, que aquellos que valoraban su calidad de vida como mala presentaban un 81.8% de la analítica alterada frente al 53% del grupo de enfermos con buena calidad de vida.

Esto refleja lo aportado por autores, entre ellos *Koscik y cols.*¹⁰² de la importancia de una precoz y adecuada terapéutica para mejorar el estado malabsortivo y nutricional del paciente y por lo tanto los parámetros analíticos.

7.3.4. Estudio microbiológico

En el diagnóstico de la FQ es esencial el apartado microbiológico. El tratamiento precoz e intensivo de las primeras colonizaciones, la mejoría en la estrategia

terapéutica en infecciones nuevas y crónicas así como en las reagudizaciones, han logrado disminuir la morbilidad y mortalidad de estos pacientes generando así un aumento de la supervivencia³¹. Son múltiples los microorganismos que colonizan a los pacientes con FQ, pero es de vital importancia la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*. Según Pérez y cols.³¹ y Lee y cols.⁶⁷ se establecen frecuencias mundiales en torno al 80% de colonización por este microorganismo.

La colonización-infección de este patógeno se relaciona claramente con una mayor morbimortalidad en el paciente, por lo que el tratamiento adecuado y precoz es esencial ante su primer aislamiento como medida eficaz para evitar el deterioro de la función pulmonar generada por una colonización crónica difícil de erradicar, especialmente en aquellos pacientes que presentan bronquiectasias⁶⁵.

Otro microorganismo a destacar en los enfermos de FQ es el *Staphylococcus aureus*, el cual es uno de los gérmenes más frecuentemente aislados en esputos y exudados faríngeos de forma crónica. Smyth y cols.¹⁷⁸ exponen en una revisión de la Cochrane, que la prevalencia de *Staphylococcus aureus* registrado en el año 2005 por la fundación americana de FQ rondaba el 52%, siendo más prevalente en la infancia y la adolescencia.

En menor medida se encuentran en los cultivos de los pacientes patógenos como *Haemophilus influenzae* (30-40%), la *Burkholderia cepacia*, micobacterias no tuberculosas, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter* y virus entre otros microorganismos³¹.

La microbiología que se presenta en la muestra de enfermos fibroquísticos en la provincia es similar a la descrita en la bibliografía mundial sobre FQ.

Encontramos que en el total de la muestra estudiada se aísla un porcentaje muy importante de *Staphylococcus aureus* (85%) en los exudados faríngeos, llegando a cronificarse en un alto porcentaje de pacientes. Este dato establece una colonización mayor que la observada a nivel mundial, sin llegar a poder establecer una hipótesis clara para explicar la diferencia de proporciones.

Se objetivó una importante colonización de *Pseudomonas aeruginosa* (81%), siendo la proporción parecida en ambos sexos.

En tercer lugar la colonización más frecuente fue por *Haemophilus influenzae* (35%), mientras que solo se encontró un caso (1.3%) de *Pseudomonas cepacia* (*Burkholderia cepacia*).

Otros microorganismos a mencionar que colonizan a nuestros pacientes en menor medida pero que están presentes son: *Aspergillus* (9%), *Stenotrophomonas maltophilia* (7%), *micobacterias* (6.4%), y en menor cantidad, *Streptococcus faecalis*, *Branhamella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Cándidas*, *Legionella pneumophila*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y varios patógenos virales como *Adenovirus*, *Bocavirus* y *Rhinovirus*.

No se produjo una diferencia estadísticamente significativa en cuestión de microbiología y sexo, dándose la colonización de todos estos gérmenes por igual en hombres y mujeres afectos de FQ.

Al analizar la microbiología actual de los pacientes vivos, se determinó como patógeno en mayor proporción el *Staphylococcus aureus* (50%), disminuyendo la cantidad de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* si lo comparamos con décadas anteriores (19.6% vs 81%).

Cuando confrontamos nuestros porcentajes recientes con los establecidos en el registro europeo del 2010⁸, se halló una presencia de *Staphylococcus aureus* y *micobacterias* en cifras similares (56.2% y 4.4% respectivamente), pero al estudiar la aparición de *Pseudomonas*, las cifras son mucho más pequeñas que las recogidas en el estado español (27.4%), aunque similares al resto de Europa. Podemos explicar este hecho por la implementación de una mejora terapéutica basada en antibiograma realizando así un adecuado control del patógeno y de las reagudizaciones.

Un importante número de pacientes mostraron manifestaciones clínicas donde el agente patógeno colonizador fue el *Staphylococcus aureus*. Se objetivó que el microorganismo estaba presente en la bronquiolititis en un 97%, en la neumonía en un 84.8%, en los que padecían atelectasia en un 68.2% y los que mostraron sinusitis en un 59.1%. La presencia de este germen en aquellos pacientes que portaban bronquiectasias era importante (77.3%) estableciéndose diferencias significativas con respecto al grupo de enfermos con bronquiectasias sin el patógeno (p= 0.031). Para el resto de las patologías asociadas a la colonización no se observaron datos que marcaran diferencias entre grupos de pacientes.

La colonización por *Pseudomonas aeruginosa* también se encontró de forma importante en determinadas infecciones. En aquellos pacientes que presentaron neumonía se aisló en los cultivos en un 85.7%, los que padecieron bronquiolititis tenían en las muestras microbiológicas el germen en un 95.2% y los que portaban

atelectasia en las técnicas de imagen reportaron la colonización en un 71.4%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para estas manifestaciones y la colonización por *Pseudomonas*. En los pacientes que tenían bronquiectasias se observó que la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* era alta, al igual que los que manifestaron sinusitis, pero en estos casos si se dio diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos a favor de la serie de casos que tenía el microorganismo (bronquiectasias: 79.4% p=0.004, sinusitis: 63.5 % p=0.018). Los pacientes con FQ de la provincia tienen infecciones donde los patógenos más comúnmente aislados son el *Staphylococcus aureus* y la *Pseudomonas aeruginosa*, como se expone en varias publicaciones^{31,178,179}.

7.3.5. Técnicas de imagen

Las técnicas de imagen son un soporte diagnóstico fundamental, siendo la TAC de tórax la herramienta más sensible (más que la Rx de tórax) para diagnosticar cambios pulmonares tempranos como son las bronquiectasias³⁰, las cuales aparecen desde los primeros años de vida de los enfermos. *Vendrell y cols.*⁶⁶, ya hacen referencia sobre la presencia de bronquiectasias en el primer año de vida, documentándose hasta en una quinta parte de los enfermos. Esto es de gran relevancia clínica, puesto que se ha demostrado que la presencia de bronquiectasias produce alteraciones en las zonas adyacentes del pulmón sano, creando una destrucción irreversible del parénquima pulmonar. Por otro lado, son un foco que promueve la infección estando colonizados los pacientes en su mayor parte por *Pseudomonas aeruginosa*, dato que hemos podido documentar en el apartado anterior.

Otra estructura pulmonar que se puede observar en la TAC con una prevalencia de hasta el 51% son los tapones de moco con atelectasias y consolidaciones³⁰, hallazgos que también generan un importante deterioro pulmonar del paciente, de su calidad de vida y supervivencia.

En los pacientes con FQ no solo se realiza TAC de tórax, también se solicita para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes la Rx de tórax, la ecografía abdominal, Rx de senos, Rx de muñeca (proporciona datos sobre la maduración ósea) y RMN de tórax.

Los datos encontrados en nuestro estudio se correlacionan con lo descrito anteriormente. La mayoría de los pacientes con FQ de la provincia, sin discriminar

entre sexos, presentaron hallazgos radiológicos en la placa de tórax compatible con neumonía o con cuadro bronquial (96%). Más del 50%, presentaron bronquiectasias y/o atelectasias, no encontrándose ninguna diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos. Tanto la presencia de la realización de ecografía de abdomen como la de TAC de tórax, están muy implantadas en los hospitales estudiados y, prácticamente la mayoría de los pacientes tenían realizadas estas pruebas, aunque sea una vez en su vida.

En menor medida se realizó la radiografía de senos, aunque en los dos sexos estudiados se manifestó en más del 50%.

Menos característica es la realización de rutina de la radiografía de muñeca (15.4%) y de la RMN de tórax. Este último examen radiológico apenas se hizo (6% en el sexo femenino) y los dos pacientes que lo tenían en su diagnóstico se caracterizaban por cuadros muy abigarrados, en los que la TAC de tórax mostraba imágenes que ofrecían cierto margen de duda al examinador.

Al realizar el seguimiento de los pacientes vivos en la actualidad se objetivó que en la Rx de tórax, la mayoría de los enfermos (53%) presentaban la prueba como normal y un 40% mostraron bronquiectasias. Al analizar los datos sobre los hallazgos encontrados en la TAC de tórax, observamos porcentajes similares entre los que tenían la prueba normal y los que portaban bronquiectasias (40.4%). En cambio, cuando valoramos la presencia de atelectasia se documentó en mayor porcentaje en la TAC que en la Rx de tórax (16.7% vs 4.4%). Corroboramos así lo explicado anteriormente, que la prueba príncips para evaluar de forma más exhaustiva la arquitectura pulmonar en los pacientes con FQ es la TAC, ya que es más sensible que la radiología convencional.

Según exponen *Tiddens y cols.*³⁰ y *Vendrell y cols.*⁶⁶, así como otros muchos investigadores, la bronquiectasia altera la arquitectura pulmonar y como consecuencia la función del órgano. Se examinó en la población de pacientes vivos de FQ si aquellos que presentaban bronquiectasias en la TAC tenían una función pulmonar alterada.

Nuestros datos expresan diferencias estadísticamente significativas a favor de los que no presentaban bronquiectasias, para el FEV₁% $p < 0.001$ y para FVC% $p = 0.003$. Se comprobó que la función pulmonar era mucho mejor en los enfermos que no presentaban en la prueba radiológica esta imagen, tanto en el parámetro de FEV₁% como en el de FVC% (FEV₁%, no tenían bronquiectasias 88.7% vs sí

presentaban bronquiectasias 70% ; FVC% no tenían bronquiectasias 88.5% vs sí tenían bronquiectasias 78%).

7.3.6. Función pulmonar

La principal causa de morbimortalidad en los pacientes con FQ es la patología pulmonar y que se empieza a establecer desde los primeros años de vida. Un objetivo básico que se debe establecer es la de un correcto análisis de la función pulmonar y la instauración adecuada y precoz de un tratamiento multidisciplinar que frene la pérdida de la misma. El atrapamiento aéreo es una de las primeras alteraciones de la función pulmonar detectable de los pacientes y la espirometría forzada es la prueba pulmonar más útil siendo los parámetros más utilizados el FEV₁ y FVC²⁷. En la actualidad, varios estudios entre ellos el expuesto por *Quanjer y cols.*¹⁸⁰, determinan una nueva clasificación del grado de obstrucción basado en las desviaciones estándar respecto a la media (z-scores), evitando así los sesgos proporcionados por la edad, talla y sexo. Aun así, de momento en nuestro estudio hemos utilizado las variables de FEV₁ y FVC, ya que esta clasificación no ha sido validada en estudios prospectivos.

La función pulmonar en nuestra serie, tanto del grupo muestral total como del conjunto de pacientes vivos en la actualidad, se encontró en valores medios de FEV₁% y de FVC% muy similares (FEV₁% medio: total de la población 73.2% y pacientes en la actualidad 79%; FVC% medio: total de la población 83% y pacientes en la actualidad 88.4%). No se objetivaron diferencias significativas para ambos sexos, aunque si cabe mención que, en el sexo femenino se mostraron valores mínimos de FEV₁ y FVC peores que los del sexo masculino, sin poder establecer el porqué de este hallazgo.

En el seguimiento de los pacientes con FQ vivos en la actualidad se pudo observar como la mayoría (65.7%) presentaba una función pulmonar relativamente buena con patrones de obstrucción ligera (niveles de FEV₁ ≥ al 70%).

*Oliva y cols.*², refieren la ventaja que proporciona el cribado neonatal al ofrecer un diagnóstico precoz y, por lo tanto, un tratamiento y seguimiento intensivo desde el nacimiento evitando o enlenteciendo un deterioro de la función pulmonar.

Al analizar en nuestra población el nivel de estado pulmonar en función de la presencia o no del screening, no podemos establecer comparaciones dado el poco

tiempo del mismo en Canarias. Muchos de ellos no han podido realizar la espirometría y los que la presentan, aportan niveles espirométricos excelentes dado que gran parte de los enfermos aún no tiene instaurado un daño pulmonar. Por este hecho no podemos establecer datos entre grupos, ya que se producirían valores erróneos que nos alejaran de la realidad existente. Por el contrario, si podemos asegurar que el deterioro pulmonar es menor porque estos niños son diagnosticados precozmente instaurándoles el tratamiento desde los primeros meses de vida.

*Dijk y cols.*¹⁷⁰, en un estudio seguimiento de un grupo de pacientes en los que se había realizado screening comparándolo con otro conjunto de sujetos diagnosticados por su sintomatología exponen esta hipótesis de forma clara. Tras 19 años de seguimiento observaron que los enfermos diagnosticados por cribado neonatal presentaron un FEV₁ con una diferencia significativa (un 16.7% más) ($p=0.01$) frente a los que no tenían el screening realizado, demostrando que por cada elevación de un 1% del FEV₁ el riesgo de muerte disminuye un 3%. Corroboramos que nuestros resultados no se alejan mucho de lo expuesto en la literatura mundial sobre cribado neonatal en FQ y función pulmonar.

El estado nutricional también está íntimamente ligado a la función pulmonar. Los pacientes con desnutrición presentan niveles de FEV₁ y FVC peores que los que están bien nutridos, influyendo a su vez en la calidad de vida del enfermo y también en la supervivencia.

Existe una similitud de los datos expuestos sobre nutrición-estado pulmonar de nuestros enfermos con los descritos en la actualidad. *Lama y cols.*⁸⁴ detallan que un adecuado estado nutricional influye en la función pulmonar. *Thomson y cols.*¹⁶⁸, establecen la nutrición como un factor crítico en el manejo de los pacientes con FQ, puesto que la presencia de una adecuada situación nutricional está directamente asociada con el grado de afectación pulmonar y con su propia supervivencia. En nuestra serie de casos los datos expresados siguen la misma línea que los reflejados por los anteriores autores. Cuando analizamos todo el tamaño muestral encontramos que los catalogados de peor estado nutricional tenían parámetros de función pulmonar más bajos frente a los que no tenían malnutrición (FEV₁% malnutridos 69.2% vs bien nutridos 77.6%; FVC malnutridos 80% vs bien nutridos 83%).

Durante el seguimiento de los enfermos vivos actualmente pudimos comprobar que se da la misma premisa (FEV₁% mal nutridos 65% vs bien nutridos 79%; FVC% malnutridos 77% vs bien nutridos 85%). Por lo tanto, con los datos de los

que disponemos, podemos asegurar que un buen estado nutricional está íntimamente relacionado con una mejor función pulmonar y, como consecuencia, con una mayor calidad de vida y supervivencia. Los resultados aportados sobre la influencia de la función pulmonar en la calidad de vida y en la supervivencia se expondrán en apartados sucesivos.

7.4. SCORES DE SEGUIMIENTO DE ENFERMEDAD. SHWACHMAN Y BRASFIELD

Hoy en día existen diferentes sistemas de evaluación clínica que estiman la gravedad de la enfermedad así como su evolución radiológica y predicen el pronóstico de la misma. Los más ampliamente utilizados son el Score de Shwachman-Kulczycki que evalúa la severidad de la enfermedad y el Score de Brasfield que determina la severidad radiológica. Diversas investigaciones ponen de manifiesto que niveles bajos de puntuación se correlacionan con peor función pulmonar y estado nutricional, peor calidad de vida y por lo tanto acortamiento de la supervivencia^{12,181}. *Olivo Pallo P.*¹⁸² en un estudio de función pulmonar y scores en pacientes con FQ, establece que existe correlación entre los valores espirométricos de FEV₁ y FVC con los scores de Shwachman y Brasfield y cuanto mejor son estos parámetros, más óptimos son los valores en los sistemas de puntuación de enfermedad y radiológico. *Mora y cols.*¹⁸³ establecen como los pacientes con deterioro en los test de Shwachman y Brasfield, presentan colonización pulmonar, alteración en el peso corporal y el estado nutricional, entre otros parámetros. *Sánchez Solís de Querol y cols.*¹⁸⁴, muestran la importancia de estos scores y su relación con la nutrición, función pulmonar y a su vez, con el estado de bienestar del enfermo con FQ.

Cuando analizamos a los pacientes, una vez más los resultados que demuestra nuestro estudio no difiere de lo expuesto sobre la relación de los scores con la FQ. En el score de Shwachman, tanto en el global de la muestra como en los pacientes vivos en la actualidad, se observó que no se establecieron diferencias significativas entre sexos. Las medias para ambas series fueron muy similares (70 puntos para la muestra total y 78 puntos para el conjunto actual de pacientes vivos), determinándose un nivel excelente- bueno-leve de la enfermedad según puntuación. Para el score de Brasfield, analizando la muestra total de enfermos, el porcentaje más elevado se dio para el nivel moderado (51.3%), generado porque muchos de estos pacientes presentaron alteraciones radiológicas en las técnicas de imagen como se expuso anteriormente.

En el grupo de pacientes en la actualidad ocurre al contrario, situándose la mayoría (67.3%) en un nivel leve con una media de 20 puntos. Esta diferencia puede venir marcada porque al existir hoy en día un diagnóstico y tratamiento precoz y adecuado, permite una menor expresión de la enfermedad y como consecuencia mayor retraso de aparición de signos radiológicos, ofreciendo un mejor puntaje en los sistemas de evaluación de enfermedad.

Lógicamente, ante scores de Shwachman y Brasfield bajos, peor estado de salud del enfermo y, como consecuencia, peor calidad de vida y menor supervivencia. En nuestro proyecto se analizaron cómo niveles bajos de puntuación afectaron al estado de bienestar y a los años de vida del enfermo. Estos datos se exponen en los apartados de calidad de vida y supervivencia respectivamente.

7.5. TRATAMIENTO

Como se ha descrito a lo largo de todo el estudio, en la actualidad la optimización en el tratamiento así como su aplicación precoz en el enfermo, ha conseguido una mejora en la patología pulmonar, digestiva y electrolítica, estado nutricional y vitamínico, en la calidad de vida y en la supervivencia de estos pacientes.

Los avances en el conocimiento de la enfermedad y su fisiopatología, han permitido que durante varias décadas se mejorase en las medidas terapéuticas a aplicar en estos enfermos y así poder alargar su pronóstico de vida. A ello también ha contribuido el trasplante pulmonar, herramienta terapéutica final en los casos de deterioro pulmonar fatal. Por lo tanto, son múltiples las medidas terapéuticas que se implantan cubriendo la esfera pulmonar, digestiva, nutricional y psicológica/social.

En el manejo diario del tratamiento de un enfermo fibroquístico debemos cubrir las necesidades de dieta y vitaminas, la insuficiencia pancreática (si la tuviera) con enzimas, administrar antibioterapia para controlar las infecciones y mejorar la función pulmonar, así como fisioterapia respiratoria y broncodilatadores, entre otros.

Según *Olveira y cols.*¹⁶¹, la ingesta habitual de un paciente con FQ es esencial y debe presentar un aporte entre el 120-150% de las calorías recomendadas y que contenga alto contenido en grasa y aportes extras de sal (ya sea en modo de ampollas de ClNa o sal común). Si con ello no se consiguiera mantener los objetivos nutricionales previstos se deben administrar suplementos artificiales. Por otro

lado, *López-Legarrea y cols.*⁹⁰ establecen que la necesidad de terapia enzimática sustitutiva es indispensable en hasta un 90% de los pacientes con IP, teniendo como objetivo mejorar la esteatorrea y conseguir una mejora en el estado nutricional y en el crecimiento y desarrollo del enfermo. En cuanto a la necesidad de suplementación vitamínica, *González Jiménez y cols.*⁸⁸, afirman que la suplementación vitamínica es esencial en estos pacientes para un correcto funcionamiento pulmonar y del sistema inmunológico, nutricional y óseo, entre otros aspectos, desde el momento del diagnóstico.

*Barrio Gómez de Agüero y cols.*⁴⁴, determinan la necesidad de un adecuado tratamiento antibiótico, puesto que desde los primeros meses de vida algunos pacientes sufren colonizaciones endobronquiales, generándose importante inflamación de la vía aérea, cronificándose muchos de ellos por *Pseudomonas aeruginosa*, causante de una gran morbimortalidad de los enfermos. Por ello, el tratamiento antibiótico debe ser riguroso, siendo el manejo de la infección por este microorganismo una piedra angular para controlar la progresión de la enfermedad.

Con el aumento de la esperanza de vida de los pacientes con FQ, se ha incrementado la atención a otras manifestaciones como la enfermedad hepática. Según *García Peris y cols.*¹⁸⁵, la enfermedad hepática asociada se ha convertido en una patología prevalente en los enfermos con FQ. Teniendo en cuenta que la afectación hepática se puede dar de forma asintomática u oligoasintomática cuando ya ha comenzado la lesión histológica, es necesario un tratamiento para su control, siendo hoy en día el tratamiento empleado el ácido ursodeoxicólico.

En nuestro estudio se exponen estos tratamientos y se pueden establecer diferencias entre un antes y un después en la era terapéutica de la FQ.

Analizando los tratamientos pautados en décadas anteriores, se vio que prácticamente la totalidad de los enfermos recibieron una dieta ajustada a sus necesidades cumplimentada con suplementos vitamínicos (98.7%). También un importante porcentaje presentaban broncodilatadores (96.2%), fisioterapia respiratoria (85%), antibioterapia (intravenosa, oral y/o inhalada: 100% para el control sobre todo de la *Pseudomonas aeruginosa*) y la administración de la vacuna antigripal según calendario vacunal (94.9%). Un 39.7% de los pacientes precisaron de tratamiento con oxigenoterapia (en episodios de exacerbaciones o de forma continua) en algún momento de su vida.

La administración de ampollas de ClNa se dio en proporciones bajas, pero a todos los pacientes se le administraba sal común de forma rutinaria, con mayores concentraciones en épocas estivales o antes situaciones que pudieran generar pérdida importante de electrolitos en el sudor.

No se establecieron diferencias para la mayoría de los tratamientos en relación con el sexo, no siendo así para la administración de la vacuna antipseudomona que se halló en una proporción fuerte en el sexo femenino (51.5% mujeres (n=33) vs 26.7% hombres (n=45) p=0.003). Con los datos de los que disponemos no podemos establecer la causa de esta desigualdad. Actualmente la vacuna antipseudomónica no se administra por no encontrarse beneficio clínico en la profilaxis de las infecciones por este microorganismo.

También se administraron el ácido ursodeoxicólico (43.5%) y tratamiento inmunosupresor aunque en menor medida (16.7%, 13 casos trasplantados).

Si comparamos la “forma de tratar” de años anteriores con la actual encontramos claras diferencias a favor de que los conocimientos son mejores y se racionaliza mucho mejor la terapéutica, especialmente en lo que antibioterapia se refiere, ya que los porcentajes de la misma en la actualidad son del 80% frente al 100% que se administraba anteriormente. Esto lo podemos explicar por dos motivos. Uno de ellos que la población de FQ está mejor controlada y, por lo tanto, tienen menos exacerbaciones. Otra causa que se administran los antibióticos mucho más racionalizados y en función de antibiograma.

En la muestra de pacientes vivos podemos observar datos similares a los registrados hasta ahora para los demás tratamientos, excepto para la fisioterapia que se detecta en menor porcentaje. Actualmente, no hay duda que la rehabilitación pulmonar es uno de los pilares básicos en el tratamiento de estos pacientes. Los objetivos básicos de la rehabilitación van encaminados a mejorar la patología pulmonar, disminuir la incapacidad que se produce con la enfermedad, restablecer la capacidad laboral, escolar y social y, en definitiva, mejorar el estado de bienestar del enfermo y con ello su supervivencia³. *Lago García I.*¹¹, ha determinado las ventajas que ésta aporta en la función pulmonar y calidad de vida del paciente con FQ. No obstante, pese a los conocimientos que se tiene hoy en día sobre este tema, al detallar la presencia de realización de fisioterapia en nuestra serie de enfermos vivos en la actualidad, encontramos que solo un 25% de los pacientes realizan de forma sistemática y a diario la rehabilitación respiratoria (sobre todo los niños). Este hecho puede venir dado porque la mayoría de los sujetos no ven necesaria la fisioterapia al percibir su estado

de salud como bueno con lo cual la abandonan. También nos hemos encontrado casos en los que exponen que no advierten mejoría al realizar los ejercicios y se cansan de hacerlos. Ante ello, es misión básica el alentar al enfermo y hacerle comprender en la necesidad de la ejecución de ejercicios controlados, puesto que se ha demostrado su beneficio en la clínica, calidad de vida y a la larga, en la supervivencia.

El tratamiento con oxigenoterapia se establece normalmente durante los cuadros de exacerbación pulmonar cuando se objetiva que existe una caída importante de la saturación de oxígeno con respecto a las cifras basales. También se contempla su administración con cifras $\leq 93\%$, pautándose con carácter nocturno. Recalcar que si la saturación de oxígeno está de forma continua por debajo de 90%, el paciente lo debe tener de forma permanente¹¹. Por lo tanto, partiendo de esta premisa, consideramos que estos pacientes manejan peor estado pulmonar.

Cuando estudiamos el uso de oxígeno en nuestros pacientes se observó en un 40% (la mayoría de ellos con administración de forma temporal por reagudizaciones). Se objetivó que un 6% precisó esta terapia de manera más continuada a través de ventilación mecánica no invasiva. Al determinar el estado de los enfermos, se demostró como aquellos que presentaban la administración de oxigenoterapia, tenían menor supervivencia con respecto a los que no la usaban y se mostró una asociación muy fuerte entre el uso de oxígeno y riesgo de fallecimiento. Estos datos se reflejarán en el apartado de exitus y supervivencia.

Si comparamos los porcentajes en cuanto al uso de determinados tratamientos en Europa y resto de España según el ECFSPR 2010⁸, se objetivó que nuestra población sigue unas proporciones muy similares en la administración de enzimas pancreáticas, inhaladores, antibioterapia, rhDNAsa, uso de oxigenoterapia y ácido ursodeoxicólico. En la actualidad los porcentajes de administración de suero salino con respecto al resto del estado español son menores. Este hecho podemos explicarlo por la razón de que a muchos de los enfermos se les administran directamente aportes de sal, utilizándose en menor medida la solución salina.

7.6. TRASPLANTE

El trasplante está considerado una de las principales herramientas terapéuticas finales en los casos de deterioro pulmonar y hepático fatal en estos enfermos. Según

*Rivera - Spoljaric y cols.*¹⁸⁶, el trasplante en los pacientes con FQ terminal es una de las únicas opciones hoy por hoy para prolongar la vida. *Román y cols.*⁸³, establecen que tras el trasplante los enfermos fibroquísticos presentan una mejor calidad de vida y ganancia en la supervivencia.

Durante estos 40 años se ha encontrado en nuestra serie que solo 13 pacientes han sido trasplantados. La mayoría han sido de pulmón (12 casos - 92.3%) y solamente ha habido un paciente trasplantado de hígado.

Cuando correlacionamos la presencia de cor pulmonale con el trasplante pulmonar, se vio como la mayoría de los sujetos con este deterioro han precisado de la intervención (69.2%), siendo la proporción de vivos en la actualidad del 46.1% (6 casos).

La mayoría de los pacientes que necesitaron trasplante presentaron la mutación en homocigosis $\Delta F508$. Este hecho se correlaciona con lo descrito a nivel mundial^{9,11}, ya que es considerada una de las mutaciones más agresivas y que genera más deterioro del enfermo y de su función pulmonar.

La presencia de *Staphylococcus aureus* y de *Pseudomonas aeruginosa* es muy similar entre los trasplantados y los que no se han sometido a la cirugía. Si analizamos solo el grupo de pacientes intervenidos, el porcentaje de *Pseudomonas* frente al de *Staphylococcus* es similar (83.3%). Esto sustenta la premisa de que las colonizaciones por *Pseudomonas aeruginosa* son bastante agresivas y se cronifican, tal y como exponen *Cantón y cols.*⁵⁷.

Los pacientes incluidos en lista de trasplante presentan un deterioro importante, por lo cual el riesgo de fallecer es mayor tal y como describen *Christie y cols.*¹⁸⁷. En nuestra población se determinó la asociación de trasplante y riesgo de mortalidad y se observó que aquellos que precisaron de la cirugía tenían incrementada la velocidad de fallecimiento en un 50% más que los que no necesitaron la intervención. Al desglosar las causas de fallecimiento en los trasplantados nos encontramos, que de los 6 pacientes operados de pulmón fallecidos, el 50% lo hicieron en los primeros meses tras la cirugía por rechazo del órgano e infección del mismo. Según describe *Solé y cols.*⁸², la incidencia de rechazo aguda es relativamente frecuente pudiendo afectar hasta el 65% de los receptores.

El otro 50% de los pacientes murieron años después del trasplante por insuficiencia respiratoria e infecciones repetidas. El único paciente con FQ

trasplantado de hígado en nuestra provincia fue exitus tras diez años de la cirugía por sepsis e insuficiencia respiratoria.

En cuanto a los pacientes vivos intervenidos de pulmón, un 67% están operados hace más de 8 años y dos casos llevan trasplantados dos y seis años respectivamente, siendo su calidad de vida relativamente buena gracias a un control y tratamiento exhaustivo.

El patrón de edad en el que se realiza el trasplante en nuestra provincia no difiere mucho con los datos registrados en ECFSPR⁸ situándose en el rango de 20-29 años. Donde si se objetivan diferencias fue en la prevalencia de trasplantados de pulmón, puesto que nuestra serie mostró un 0.4% de trasplantados pulmonares con FQ, diez veces menos que lo registrado en Europa y España. En lo que se refiere al trasplante de hígado mantenemos cifras similares al continente europeo pero menores que en el resto del estado español. Nuestros datos se correlacionan con lo expuesto en la literatura presente, sobre la edad en la que se genera la intervención, las causas de fallecimiento en el seno del trasplante y la importancia de un adecuado control y tratamiento en el paciente para que prolongue sus años de vida^{81,82}.

7.7. NÚMERO DE INGRESOS

La FQ es una enfermedad crónica y multisistémica que genera a lo largo de la vida del paciente muchas exacerbaciones precisando de ingresos, más aún si no se sigue un adecuado tratamiento y seguimiento. La causa más común suele ser la infección respiratoria con el agravamiento de la función pulmonar, siendo un factor importante de morbimortalidad en los enfermos con FQ¹¹. *Antos y cols.*¹⁸⁸, exponen en un estudio que la causa más importante de ingreso fue la infección y descompensación de la función pulmonar.

La media de número de ingresos a lo largo de la vida de nuestros casos fue de 7, no estableciéndose diferencias por sexos. En cuanto a la causa se repite con lo descrito. Más de un 50% de los enfermos fueron hospitalizados por infección leve-moderada y casi un 35% por neumonía importante. La pancreatitis, el íleo adinámico y la alteración del metabolismo hidrocarbonado (cetoacidosis diabética) generaron una prevalencia menor de hospitalizaciones en nuestra población.

Un adecuado control del paciente disminuye el nivel de exacerbaciones e ingresos y cuantas más reagudizaciones, más deterioro del enfermo y, como consecuencia,

menor supervivencia. En este proyecto se refleja la importante relación existente entre el número de ingresos, supervivencia y riesgo de fallecer. Se expone más adelante en el apartado específico para ello.

7.8. CALIDAD DE VIDA

Tradicionalmente la FQ se ha definido en términos de clínica, diagnóstico y terapéutica, morbilidad y mortalidad. Pero desde hace unas décadas, se ha prestado importancia a la esfera biopsicosocial de la enfermedad y se ha considerado ésta desde una perspectiva multidimensional, donde es importante la percepción de la enfermedad por parte del paciente y de su familia y la manera con la que afrontan la patología y su pronóstico⁹⁸.

Diversos estudios se han realizado para medir la calidad de vida, como los presentados por *Szyndler y cols.*¹¹³ o *Hegarty y cols.*¹¹⁴, construyéndose múltiples cuestionarios, siendo hoy por hoy, el CFQ-R el más específico para medir la salud de los pacientes con FQ.

En nuestro estudio como se ha mostrado en apartados anteriores, hemos aplicado este cuestionario en su versión revisada en 2002⁴¹⁻⁴³. Se han extraído resultados que no difieren mucho de lo expuesto sobre calidad de vida en los enfermos con FQ en la literatura científica actual.

*Quittner y cols.*¹⁰⁷ y *Gee y cols.*¹⁰⁸, establecen a través de cuestionarios que miden la esfera física y psicosocial, los factores que condicionan la calidad de vida de los enfermos como son la edad avanzada, el sexo femenino, la afección respiratoria y el estado nutricional. *Olveira y cols.*⁹⁸ entre otros, documentan la correlación existente entre el sexo femenino y peor percepción de la calidad de vida relacionada con la salud. *Padilla y cols.*¹⁰⁰, proponen que las mujeres podrían tener una percepción mucho más objetiva de la gravedad de la enfermedad y la situación pronóstica.

Un importante porcentaje de los pacientes de la provincia de Las Palmas consideran su calidad de vida actualmente como buena (76.1%), siendo la estimación en el sexo femenino mucho mayor la del género masculino (85% vs 69%). Este hallazgo en nuestra población crea disparidad con lo expuesto por autores como *Olveira y cols.*⁹⁸, no encontrando hoy por hoy justificación que explique esta disparidad.

Si analizamos la relación de calidad de vida con la clínica que presentaban los pacientes se encontró la existencia de diferencia estadística significativa entre presentar determinadas condiciones de salud y la percepción de mala calidad de vida. De esta manera, se encuentran significaciones para la neumonía ($p=0.044$), sinusitis ($p=0.005$), pancreatitis ($p=0.022$) y la presencia de atelectasia en las técnicas de imagen ($p=0.006$). Los enfermos que presentaban estas patologías tenían su calidad de vida mucho más limitada.

Aunque no se establecieron claras desigualdades entre los grupos de calidad de vida con respecto a las variables de nutrición, sí se objetivó que aquellos que presentaban un estado de malnutrición catalogaban su vida como mala (54.5%).

Por otro lado, se ha descrito en múltiples estudios¹¹¹⁻¹¹⁴ que tanto la función pulmonar como la calidad de vida están íntimamente relacionados. Según el nivel de función pulmonar que el paciente presente, éste influye en su calidad de vida de forma muy importante. Pero a su vez, es necesario tener un nivel óptimo psicológico y de bienestar para enfocar adecuadamente los tratamientos, entre ellos los que mejoran la función respiratoria.

En nuestra serie actual se encontraron diferencias significativas para los parámetros espirométricos $FEV_1\%$ y $FVC\%$ de acuerdo a los niveles de calidad de vida. Aquellos que consideraban tener buena calidad de vida obtuvieron valores mejores frente a los que catalogaban su estado de bienestar como malo ($FEV_1\%$: buena calidad de vida 79% vs mala calidad de vida 60%; $FVC\%$: buena calidad de vida 87% vs mala calidad de vida 76.5%). A la par se estimó qué calidad de vida presentaban nuestros enfermos según la función pulmonar manejada. Una vez más, las diferencias fueron claras a favor de los que mostraban patrones espirométricos óptimos, puesto que los sujetos que marcaron su calidad de vida como buena presentaban valores de $FEV_1\%$ altos con una clara diferencia estadísticamente significativa, frente a los que tenían peores valores espirométricos, que determinaban su estado de bienestar como malo ($p=0.026$). Todos nuestros resultados encuentran semejanzas por lo descrito por ejemplo por *Padilla y cols.*¹⁰⁰, que indican la analogía de la influencia de la afectación respiratoria y del estado nutricional en la calidad de vida de los pacientes con FQ.

Durante el seguimiento de los enfermos se realizó una comparativa entre calidad de vida y scores de Shwachman y Brasfield. A menores puntuaciones en las escalas, peor estado clínico y radiológico del paciente y, por lo tanto, mayor

deterioro en el estado de bienestar del individuo⁹⁸. Los pacientes de nuestra muestra que determinaron buena calidad de vida, presentaron puntuaciones en torno a 80 en el score de Shwachman (nivel bueno) y 22 en el de Brasfield (nivel leve), frente a los scores más bajos de los que referían mala calidad de vida (70 y 18 respectivamente).

Podemos concluir que nuestro estudio sigue cierto paralelismo con lo expuesto hasta ahora en otras investigaciones acerca de la calidad de vida y los factores que la condicionan.

7.9. EXITUS

FACTORES CONDICIONANTES DE LA SUPERVIVENCIA

En los últimos años, el pronóstico de vida y la supervivencia de los pacientes fibroquísticos ha mejorado. A esto ha contribuido un diagnóstico y tratamiento precoz y adecuado. No obstante, aunque actualmente es más raro contemplar fallecimientos en la edad infantil, todavía ocurre el deceso en etapas precoces de la vida, tal y como exponen *Mitchell y cols.*¹⁸⁹ en un estudio de pacientes con FQ en estado terminal.

*Kerem y cols.*¹⁹⁰ y *Knowles y cols.*¹⁹¹, entre otros investigadores manifiestan que el deterioro progresivo de la función pulmonar condiciona el 95% de los exitus en muchos de estos enfermos.

Los pacientes con FQ de Las Palmas no presentan diferencias en cuanto a otras poblaciones estudiadas con la enfermedad, en cuanto al exitus y las causas que lo rodean. Se objetivó un deceso de un 33% (26 pacientes), siendo la causa principal la infección respiratoria y sepsis (>95%). La mayoría de los pacientes fallecieron con una media de edad de 20 años aproximadamente, evidenciándose un porcentaje en los hombres del 53.8% y en las mujeres del 46.2%. Se objetivó en nuestra serie que el paciente más joven que falleció fue un menor de 1 año (diagnóstico tardío en los años 80) y el enfermo más longevo lo hizo con 42 años (diagnóstico a los 18 años de edad).

Los datos expuestos no se diferencian mucho de los expresados en el ECFSPR del 2010⁸, donde determinan el mayor porcentaje de muertes en el grupo de edad comprendido entre los 20-30 años.

Si analizamos la variable de número de ingresos en nuestra serie, observamos que los fallecidos presentaban de media mayor número de ingresos (8.6) que los que no han muerto (6.7). Pese a ello, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

Otro parámetro digno a mencionar es la diferencia establecida observada en nuestra población en cuanto a la edad diagnóstica y el exitus. *Vázquez Cordero C.*⁴, entre otros autores, indica que un diagnóstico precoz mejora el cuidado del paciente y por lo tanto su supervivencia. Nuestros resultados no se alejan de lo descrito, porque se observaron marcadas diferencias en la media de edad al diagnóstico entre los fallecidos con respecto a los enfermos vivos (7.1 años vs 4.2 años).

En nuestro proyecto se hizo un seguimiento de los pacientes desde la fecha de diagnóstico hasta el período actual (Septiembre 2015), estableciéndose una mediana de seguimiento en torno a los 26.8 años. Se objetivó que en torno al 60% de nuestros enfermos siguen vivos a día de hoy. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo y la supervivencia ($p=0.396$), siendo el período de seguimiento similar para ambos géneros (27.2 años para los hombres y 26.8 años para las mujeres).

7.9.1. Clínica respiratoria y hallazgos radiológicos respiratorios-mortalidad

Según *Salcedo y cols.*¹², los pacientes con FQ presentan los años de vida acortados por el deterioro pulmonar, siendo clave la patología respiratoria. *Lago García I.*¹¹ muestra que un compromiso respiratorio no tratado que se empieza a establecer desde etapas muy precoces, disminuye la supervivencia de estos enfermos.

Cuando analizamos en nuestra serie cómo influye la neumonía en la supervivencia, se objetivó que los que presentaron esta manifestación clínica tenían un declive muy importante en la cantidad de años de vida con respecto a los que no tuvieron la patología y se mostró que al final del período de seguimiento, el porcentaje de supervivencia de los primeros fue un 70% inferior (30% de longevidad en pacientes con neumonía vs 100% en los enfermos sin la infección). Los sujetos con insuficiencia respiratoria y cianosis también obtuvieron un riesgo mayor de morir, al igual que los que llegaban a estadios finales de enfermedad respiratoria con cor pulmonale.

Muchos son los estudios que exponen que la existencia de hipertensión pulmonar con dilatación ventricular crónica, acorta la expectativa de vida en los cinco años

siguientes a su diagnóstico¹⁴. En nuestros pacientes, la presencia de cor pulmonale generó un riesgo de mortalidad 4 veces superior que los que no lo tenían, determinando los años de vida. Se advirtió a los 20 años de seguimiento poblacional, cómo aquellos que presentaron la manifestación asociada a la FQ, mostraban una supervivencia del 20% menor con respecto a los enfermos sin cor pulmonale.

Otros hallazgos clínicos respiratorios que incrementaron la velocidad de fallecimiento fueron la sinusitis (1.9 veces) y la hemoptisis (2 veces).

La presencia de bronquiectasias en las técnicas de imagen radiológica reduce la calidad de vida del paciente con FQ, puesto que empeora la función pulmonar y como consecuencia, la supervivencia. *Lago García I.*¹¹ expone que las bronquiectasias son un componente importante en el estadio final de la enfermedad, siendo un factor crucial que influye en el exitus del paciente. *Loeve y cols.*¹⁹², muestran que las bronquiectasias son una alteración básica de la arquitectura pulmonar que se da en el enfermo fibroquístico y en las etapas avanzadas de la enfermedad llegan a ocupar gran parte de la capacidad del órgano, generando que el paciente a la larga precise de trasplante con lo que empeora su supervivencia.

En nuestros pacientes podemos determinar que aquellos que presentaban en la técnica de imagen estas alteraciones de la estructura pulmonar, tenían una supervivencia menor con respecto a los que no las mostraban. Así para los que portaban bronquiectasias y atelectasias, la longevidad disminuyó hasta en un 40% a los 20 años del seguimiento. En el análisis de los resultados se contempló una asociación nada despreciable y muy importante entre estos factores y la velocidad de fallecimiento. Los sujetos con bronquiectasias en la Rx de tórax vieron incrementado su riesgo de fallecimiento hasta 9.5 veces más con respecto a aquellos que no exponían dichos hallazgos en la técnica de imagen. Lo mismo podemos decir de la presencia de atelectasias que generó un riesgo de hasta 16 veces superior con respecto a los que no las mostraban, correlacionándose todos estos datos con lo descrito a nivel mundial sobre el tema.

7.9.2. Clínica digestiva, endocrinológica, alteración hidroelectrolítica y estado nutricional-mortalidad

El otro pilar básico que influye de forma directa en el paciente y en su longevidad es la clínica digestiva, endocrinológica, electrolítica y estado nutricional, por lo que es objetivo cardinal el realizar un control adecuado y exquisito de estos parámetros.

Según *Rosenfeld y cols.*¹⁹³, la IP es un signo de mal pronóstico, puesto que el mal funcionamiento del páncreas se asocia a un fenotipo más agresivo, generándose estados de malabsorción y desnutrición que conllevan a un empeoramiento de la función pulmonar y la calidad de vida del paciente, afectando como consecuencia a sus años de vida. Por otro lado, *Olveira y cols.*¹⁶¹, establecen que la desnutrición en adultos se comporta como un factor de riesgo de morbimortalidad.

En nuestro estudio se observó que los pacientes que presentaban IP mostraron una mediana de supervivencia inferior frente a los SP (20.8 vs 22.6 años). A los 20 años de seguimiento, la longevidad de los enfermos con IP disminuyó encontrándose su supervivencia en torno al 58% frente al 75% de los que tenían SP.

En cuanto al riesgo de fallecimiento, se determinó que la IP incrementó la velocidad de morir en torno a 1.3 veces más que la SP (0.7 veces) y la pancreatitis produjo una velocidad de fallecimiento del 30% frente a los que no la padecieron.

*Sojo Aguirre y cols.*¹⁹⁴, afirman que la significación pronóstica de la enfermedad hepática asociada a FQ supone un 2.5% de la mortalidad total, siendo una complicación relativamente frecuente.

Nuestra serie mostró que a los 20 años del seguimiento, los que presentaban alteración hepática encontraban su cantidad de años de vida disminuida frente a los que no la manifestaron (57% vs 64% de supervivencia). Se determinó que el hallazgo ecográfico de esteatosis hepática incrementó la velocidad de fallecimiento 2.6 veces y la presencia de cirrosis multiplicó el riesgo de mortalidad en un 90%. Por otro lado, la existencia de hipertransaminasemia en la analítica sanguínea aceleró el riesgo de morir 1.6 veces más.

Los trastornos hidroelectrolíticos también son muy importantes y su alteración afecta a la longevidad del enfermo. Según *Lago García I.*¹¹ en momentos de gran sudoración potenciados por estados de fiebre o épocas muy calurosas, si no se corrige las pérdidas generadas de cloro y sodio, la vida del paciente con FQ corre gran peligro, ya que el riesgo de fallecer es muy importante por la deshidratación hipotónica que se produce.

Nuestros datos no difieren de lo expresado anteriormente. Al analizar el riesgo de fallecimiento de nuestros pacientes en función de presentar alteraciones hidroelectrolíticas, encontramos que aquellos que mostraron depleción salina tuvieron un riesgo de mortalidad 2.8 veces mayor que los que no la manifestaron.

Es determinante que el paciente con FQ tenga un buen estado nutricional y que no presente alteraciones del metabolismo glucémico. Se ha enumerado a lo largo de todo este estudio la importancia de que los pacientes no lleguen a un estado de desnutrición, que afecte directamente a la función pulmonar y, como consecuencia, a su supervivencia. *Sharma y cols.*¹⁹⁵, en investigaciones recientes realizadas en adultos con FQ, han demostrado que la desnutrición se comportó como predictor de mortalidad de forma independiente de la función pulmonar.

Los datos encontrados en nuestro proyecto no se alejan de lo argumentado, pues al evaluar el riesgo de fallecimiento se presenció que los pacientes malnutridos vieron incrementada su velocidad de fallecimiento 2.5 veces más que los que manejaban buen estado nutricional. En cuanto al análisis de supervivencia, se objetivó la clara correlación entre el estado nutricional y la longevidad, ya que aquellos que presentaban un estado nutritivo óptimo sobrevivían a los 15 años del seguimiento un 90%, al contrario de los que estaban desnutridos, cuya supervivencia era menor (< 70%).

En cuanto a la alteración del metabolismo hidrocarbonado, se ha demostrado ampliamente su influencia negativa en la supervivencia del paciente con FQ.

*Finkelstein y cols.*¹⁹⁶ en 1988, definieron en un estudio que la supervivencia a los 30 años era menor en los sujetos fibroquísticos con diabetes (25% vs 60%). *Lewis y cols.*¹⁸ determinaron que los pacientes con FQ que presentaban diabetes tenían un incremento de la mortalidad de 1.8 veces por 100 personas-año, en comparación a 0.5 veces de aquellos que no mostraban alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. *Koch y cols.*¹⁹⁷ evidencian que aquellos enfermos con FQ que manifestaban diabetes tenían un impacto negativo en su supervivencia.

Al analizar el impacto de la alteración del metabolismo glucémico en nuestra serie, se objetivó cómo la presencia de diabetes asociada a la FQ incrementó el riesgo de morir al 70%, frente a los que no tuvieron dicha manifestación.

7.9.3. Estudio microbiológico - mortalidad

Según *Barrio Gómez de Agüero y cols.*⁴⁴, la supervivencia de los pacientes con FQ se ha visto incrementada en los últimos años, gracias al mejor diagnóstico y manejo terapéutico tanto de las reagudizaciones como de las infecciones crónicas.

La prevalencia de infección por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* en los enfermos con FQ es bastante alta, por lo que hay que ser rigurosos a la hora de tratarlos y que esto no influya negativamente en la supervivencia del paciente, sobre todo en lo que se refiere al segundo microorganismo.

Ya exponen *Cantón y cols.*⁵⁷ que la infección por *Pseudomonas aeruginosa* en los pacientes con FQ se relaciona claramente con una mayor morbimortalidad que la de *Staphylococcus aureus*, puesto que genera un deterioro grave de la función pulmonar y su adquisición a edades precoces produce un pronóstico infausto. También establecen que los pacientes colonizados por *Pseudomonas* durante los primeros cinco años de vida presentan una supervivencia acortada y un riesgo de mortalidad de hasta 2.6 veces mayor.

Al analizar nuestro resultados comprobamos que este hecho se ratifica. Aquellos pacientes que contemplaron en sus cultivos colonización por *Staphylococcus aureus*, tenían un riesgo de mortalidad 0.7 veces mayor que los que no lo presentaban. Pero si por el contrario, la infección estaba ocasionada por *Pseudomonas aeruginosa*, el riesgo de fallecer se incrementaba hasta en 1.2 veces.

7.9.4. Función pulmonar - mortalidad

Se ha expuesto durante todo el estudio lo primordial que es una buena función pulmonar en el paciente con FQ y como un deterioro de la misma lleva al fallecimiento. *Salcedo y cols.*¹² detallan que un deterioro de la función pulmonar generada por infecciones repetidas y estados de desnutrición entre otros, conllevan hasta el 95% de los exitus en estos enfermos. *Kerem y cols.*¹⁹⁰ ya establecen en su estudio que el deterioro progresivo pulmonar conlleva a mal pronóstico y descenso en los años de vida del paciente. La interacción encontrada entre deterioro de la función pulmonar - exitus y supervivencia en nuestra población es también muy clara.

En cuanto al deterioro de los parámetros espirométricos se estableció una clara diferencia de los fallecidos (peores valores por patrón más obstructivo) con respecto a los vivos actualmente (FEV₁%; fallecidos 55% vs vivos 81%; FVC%: fallecidos 64.8% vs vivos 90.7%) con una diferencia estadística importante (p<0.001).

Si se analiza el nivel de supervivencia en el grupo de pacientes con FEV₁ y FVC <70%, podemos inferir que demostraron un nivel de supervivencia mucho menor

(13.2 años) que los que tenían mejor función pulmonar (FEV_1 y $FVC \geq 70\%$). También podemos destacar que a medida que la edad avanza empeora la función pulmonar, hecho que se pone de manifiesto al examinar la curva de supervivencia de nuestros pacientes, mostrando nuestros datos similitud con lo expuesto en diversa literatura sobre la relación inversa existente entre la edad y función pulmonar^{27,198}. En nuestra serie se constató que un descenso del nivel de FEV_1 aumentaba la velocidad de fallecimiento, pasando el incremento de 0.8 veces para niveles obstructivos moderados hasta 4.9 veces más para niveles obstructivos muy graves. Para el parámetro espirométrico de FVC, donde se objetivó una fuerte asociación con la mortalidad fue en los niveles muy bajos ($FVC < 35\%$).

7.9.5. Scores de Shwachman y Brasfield - mortalidad

Una puntuación menor en los scores de evaluación de enfermedad indican peor estado del enfermo y, como consecuencia, peor supervivencia¹⁸².

En nuestro estudio se enfrentaron estas variables frente al exitus y se objetivó que tanto el score de Shwachman como el de Brasfield, marcaron un nivel de severidad de enfermedad moderado para el grupo de los fallecidos, con una media para el primero de 54.0 y para el segundo de 13.5, en contraposición al nivel bueno de score de los vivos en la actualidad (Shwachman 77.8 y Brasfield 20.4). Existe una clara significación estadística, puesto que presentar scores más patológicos, indican mayor severidad de la enfermedad¹⁸² y, como consecuencia, mayor probabilidad de fallecimiento ($p = < 0.001$).

La curva de supervivencia a los 10 años de seguimiento mostró para el grupo de score de Shwachman bueno y leve, un 95% y 80% respectivamente de años de vida ganados, produciéndose una caída importante para los pacientes que manejaban niveles moderado-grave (35% a los 15 años de seguimiento).

Lo mismo se determinó con el score de Brasfield. A los 15 años de estudio, la supervivencia de los enfermos con score leve fue del 100%, mientras que aquellos enfermos con mayor deterioro radiológico y menor puntuación en el score se situó en torno al 67% a los 10 años y 58% a los 15 años.

Por lo tanto, con los datos que presentamos podemos inferir que cuanto más altos son los scores presentados, mayor reducción relativa del riesgo de fallecimiento. Los

pacientes con niveles de puntuación más altos presentaron un estado de salud mejor (la mayoría estaban en niveles buenos o leves de la enfermedad), disminuyendo el riesgo del exitus. Estos factores ejercieron un efecto protector frente a la mortalidad en nuestra investigación.

7.9.6. Oxigenoterapia y trasplante - mortalidad

Es evidente que los pacientes con FQ que llegan a precisar de oxigenoterapia y trasplante pulmonar ya presentan un gran deterioro de su salud.

Según *Elphick y cols.*¹⁹⁹, no se ha encontrado una significación importante para indicar la oxigenoterapia de forma rutinaria a los pacientes con FQ, pero sí se estableció como necesaria en los que presentaron patrones pulmonares más bajos debido al riesgo de fallecimiento por insuficiencia respiratoria e hipoxemia.

En los pacientes estudiados en nuestro proyecto, se objetivó que aquellos que precisaron oxigenoterapia vieron incrementado su riesgo de mortalidad en casi 6 veces más.

Al evaluar la curva de supervivencia con respecto al uso de oxigenoterapia, se determinó que desde el inicio del seguimiento hasta los 10 años, el grupo de enfermos sin oxígeno mantuvo una supervivencia casi total, mientras que los pacientes que tenían dicho tratamiento vieron reducida su cantidad de años de vida hasta en un 20%, siendo el declive constante. La mediana de seguimiento para los sujetos con oxigenoterapia fue de 18.9 años, mientras grupo que no precisó de dicha terapéutica mostró un nivel de supervivencia del 80%.

Según *Studer y cols.*²⁰⁰, la mortalidad del trasplante pulmonar por infección no controlada se establece a los 3 años en torno al 59.3%. *Solé y cols.*²⁰¹, en un estudio realizado en pacientes trasplantados de pulmón, observaron una mortalidad global del 28% de los enfermos intervenidos. Comprobaron en los pacientes bien controlados y tratados que la supervivencia al año fue del 82%, mientras que iba descendiendo, siendo a los 5 años del trasplante del 65%, pero determinaron que la presencia de patógenos colonizadores en la vía aérea es un factor de riesgo que favorece las infecciones postrasplante, siendo la causa del 80% de los fallecimientos durante el primer año de la intervención.

Cuando analizamos la asociación de la presencia de realización de trasplante, sobre todo pulmonar, con el riesgo de fallecer en nuestra serie, nos encontramos que la intervención incrementó la velocidad de fallecimiento en un 50% frente a los que no precisaron de la misma.

De los pacientes fallecidos en la provincia tras la realización del trasplante pulmonar, un 50% sucedió en los primeros meses a causa del rechazo de órgano y el otro 50% lo hizo años después del trasplante por insuficiencia respiratoria y sepsis (un 66.6% en los primeros 3 años y el 33.3% restante después de los 5 años). Por lo tanto, nuestros resultados arrojan similitudes a los datos expuestos anteriormente, estableciendo la importante asociación entre realización de trasplante y mortalidad en los enfermos fibroquísticos.

7.9.7. Número de ingresos - mortalidad

Las constantes exacerbaciones y descompensaciones generadas en el paciente con FQ, tanto desde el punto de vista respiratorio como digestivo, electrolítico y nutricional, producen una situación de continuas hospitalizaciones alterando el estado de salud del individuo y su longevidad⁷⁸.

Cabe esperar y es lo más lógico, que a menor número de ingresos del paciente, mejor estado funcional y, por lo tanto, mejor pronóstico con menor mortalidad.

Al examinar en nuestra serie la supervivencia en función del número de hospitalizaciones, se da un dato curioso. Se observa que los pacientes que presentaron más de 10 ingresos, mostraron una mejor curva de supervivencia desde el inicio del seguimiento hasta los 25 años, pero llegado a este punto cayó de forma considerable. Este resultado puede explicarse, porque estos enfermos al presentar mayor número de reagudizaciones, se les optimiza su estado de salud y sobreviven más, pero al final se corrobora la caída de supervivencia que genera un aumento considerable exacerbaciones con la necesidad de hospitalización. El grupo que presentó menos de 10 eventos a lo largo de su vida, obtuvo al principio menor supervivencia pero posteriormente, ésta se mantuvo de forma constante. Cuando medimos la asociación entre esta variable y riesgo de fallecer, no se encontraron resultados significativos, pero hay que hacer mención que las estimaciones generadas no son nada despreciables. En los pacientes con más de 5 hospitalizaciones se incrementó el riesgo de mortalidad en más del 50%.

Por último, destacar que las edades a las que ingresan estos pacientes también son muy importantes. Si las hospitalizaciones se producían entre 0-5 años de edad, se generaba un aumento de la mortalidad de un 20%, mientras que los ingresos posteriores al quinto año de vida, aumentaban la posibilidad de fallecer aunque en menor medida (0.9 veces frente a 1.2 veces en la edad de 0-5). Con este dato se corrobora la importancia del cribado neonatal, diagnóstico y tratamiento precoz para evitar hospitalizaciones, especialmente en estas edades tan tempranas de la vida².

En resumen, podemos establecer como factores importantes en la mortalidad de paciente con FQ las siguientes premisas: la patología respiratoria, especialmente los estados avanzados de cor pulmonale, la presencia de insuficiencia pancreática, la enfermedad hepática, las alteraciones electrolíticas y del metabolismo hidrocarbonado, estados deficientes de nutrición, el deterioro de los parámetros espirométricos, la colonización de *Pseudomonas*, la aparición de bronquiectasia y atelectasia en las pruebas de imagen radiológica, la realización de trasplante, el tratamiento de oxigenoterapia (se presume peor estado pulmonar), el retraso en el diagnóstico y un número mayor de exacerbaciones que requieran incremento en la cantidad de ingresos, especialmente si se generan en edades tempranas del enfermo con FQ.

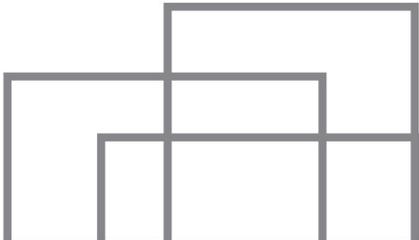
7.10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación que se ha encontrado a la hora de realizar el estudio ha sido el pequeño tamaño muestral. A ello se suma la pérdida durante la segunda fase de seis pacientes por traslado a otras comunidades. Al establecer determinadas comparaciones, el número nos limita y algunos parámetros que supuestamente tendrían que dar una significación estadística, no la presentan por el mero hecho del bajo número de enfermos.

En nuestro proyecto no se ha podido determinar diferencias entre los pacientes en cuanto a la realización o no del screening neonatal, dado el poco tiempo transcurrido desde su instauración en Canarias (2009).

En cuanto a la recogida de datos en la primera fase, al ser un estudio ampliamente retrospectivo, se han presentado limitaciones para determinar algunas variables, sobre todo en pruebas diagnósticas y algunos tratamientos.

Con respecto al estudio prospectivo en la segunda fase, los datos a nivel europeo de los que disponemos en la actualidad son los recogidos en el informe ECFSPR del 2010, no pudiendo realizar la comparación con datos más recientes, al no estar publicados.



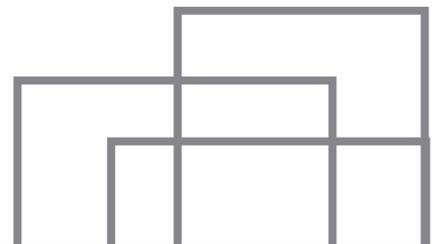
CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de las mutaciones de los pacientes afectados de FQ en la provincia de Las Palmas es muy similar al conjunto europeo y español, salvo por una presencia notable de la R334W, que ocupa el segundo lugar tras la $\Delta F508$. La mutación $\Delta F508$ se comporta con un fenotipo agresivo.
2. La clínica predominante al diagnóstico de la enfermedad fue la respiratoria, seguida de la depleción salina, generalmente producida por pérdidas de iones en el sudor por calor.
3. La clínica que mayormente predomina a lo largo de la vida del paciente es la respiratoria, influyendo de forma importante en el estado de bienestar de los enfermos. Una alta proporción son insuficientes pancreáticos, correlacionándose con la mutación $\Delta F508$.
4. La presencia de bronquiectasias y atelectasias en las técnicas de imagen se correlacionan de forma directa con un peor estado funcional pulmonar y peor supervivencia, aumentando el riesgo de fallecimiento.
5. El estado nutricional de los pacientes influye de forma directa en la función pulmonar, la supervivencia y el riesgo de fallecimiento.
6. La colonización por *Pseudomonas aeruginosa* sigue siendo importante en la actualidad, aunque se presenta en menor porcentaje que en décadas anteriores, gracias a un mejor manejo terapéutico.
7. El cribado neonatal ha implementado el diagnóstico temprano, no pudiéndose establecer otras comparaciones.
8. La mayoría de los pacientes expresan una calidad de vida óptima, más acentuada en el sexo femenino. Factores que condicionan el estado de bienestar son: la clínica, sobre todo respiratoria, la malnutrición, la función pulmonar, el nivel de score de enfermedad y radiológico y el número de exacerbaciones.
9. La supervivencia en la actualidad ha mejorado con respecto a décadas anteriores, sobrepasando los 25 años de vida desde el seguimiento y encontrándose muchos de los enfermos por encima de los 30 años de edad.
10. Los factores que condicionan una menor supervivencia y que aumentan la velocidad de fallecimiento son: retraso en el diagnóstico, clínica exacerbada, especialmente respiratoria, la presencia de estadios pulmonares complicados con cor pulmonale y patrones espirométricos subóptimos, la presencia de insuficiencia pancreática, enfermedad hepática, estados de malnutrición, la realización de trasplante, uso de oxigenoterapia permanente, infecciones

cronificadas por *Pseudomonas aeruginosa*, niveles de score de Shwachman y Brasfield bajos, número incrementado de ingresos (más exacerbaciones) y realización de los mismos en los primeros años de vida (0-5 años).

11. En comparación con el ECFSPR del 2010, los datos son equiparables. Tampoco existen diferencias en la edad del exitus con la muestra total (20 años).



BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Morales Pérez P, Sánchez Zapardiel E. Identificación, estructura y expresión del gen CFTR. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.29-40.
2. Oliva C, Velasco V, Aguilar AJ, Machado F, Callejón A, Cabrera G et al. Cribado neonatal de Fibrosis Quística en la Comunidad Autónoma de Canarias 2009- 2012. *Can Pediatr.* 2013;37:64-72.
3. Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC). Libro blanco de la atención a la fibrosis quística. 2010.
Disponible en: <http://www.fibrosisquistica.org/images/recursos/31.pdf>
4. Vázquez Cordero C. Diagnóstico desde el recién nacido al adulto. Fibrosis Quística [Monografía en Internet]. Madrid [citado 10 Abr 2015].
Disponible en : <http://www.neumologiaysalud.es/descargas/M2/M2-6.pdf>
5. Imagen extraída de Avances en el tratamiento de la fibrosis quística. Enfoque multidisciplinario entre ciencia básica y aplicada.
Disponible en: <http://www.perubiotec.org/Contenido5-Novum/Novedades5.php>
6. Molano J, Barreiro T. El canal de iones cloruro CFTR. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Editorial Justim S.L; 2012. p.41-48.
7. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology [Internet]. France: Jean-Loup Huret. University Hospital of Poitiers; 2012 [actualizado 3 jul 2012; citado 25 Feb 2015].
Disponible en: <http://www.atlasgeneticsoncology.org>
8. Zolin A, McKone EF, van Rens J, Fox A, Iansa P, Prefititsi A, et al. ECFS. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry ECFSPR. Annual Data Report 2010 [Internet]. Denmark: European Cystic Fibrosis Society; 2014 [actualizado ene 2014; citado 26 mar 2015].
Disponible en: https://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/ecfs_registry/ECFSPR_Report10_v12014_final_020617.pdf
9. Cuppens H. Mutaciones en la Fibrosis Quística. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.49-62.
10. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.125-136.

11. Lago García I. Fibrosis Quística. Servicio Salud Metropolitano Norte. Hospital Clínico de niños Roberto del Río. *Rev. Ped. Elec* [Internet]. 2009;6:2-18. Disponible en: http://www.revistapediatria.cl/vol6num1/pdf/2_FIBROSIS_QUISTICA.pdf
12. Salcedo Posadas A, Navarro Merino M. Manifestaciones clínicas. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.149-160.
13. Girón Moreno RM, Gómez Punter RM, Vázquez E. Complicaciones pulmonares no infecciosas en la Fibrosis Quística. En: Solé A, Salcedo A editores. Manual de Urgencias Médicas en Fibrosis Quística [Internet]. Valencia: Federación Española de Fibrosis Quística; 2013.p.35-51 [actualización 21 jul 2013; citado 20 dic 2014]. Disponible en: <http://www.fibrosisquistica.org/images/recursos/194.pdf>
14. Oliva Hernández C, Marco Rived A. Complicaciones. En : Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.209-230.
15. Ferkol T, Rosenfeld M, Milla CE. Cystic Fibrosis pulmonary exacerbations. *J Pediatr*. 2006;148:259-264.
16. Sojo Aguirre A, Heredia González S. Insuficiencia pancreática exocrina, fisiopatología, clínica y tratamiento. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.325-338.
17. Bousoño García C. Dolor abdominal y pancreatitis en la FQ. En: Solé A, Salcedo A editores. Manual de Urgencias Médicas en Fibrosis Quística [Internet]. Valencia: Federación Española de Fibrosis Quística; 2013. p. 75-85. [actualización 21 jul 2013; citado 20 dic 2014]. Disponible en: <http://www.fibrosisquistica.org/images/recursos/194.pdf>
18. Lewis C, Blackman SM, Nelson A, Oberdorfer E, Wells D, Dunitz J, et al. Diabetes- related mortality in adults with cystic fibrosis. Role of genotype and sex. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:194-200.
19. García Romero R, Heredia S. Síndrome de obstrucción intestinal distal. En: Solé A, Salcedo A, editores. Manual de Urgencias Médicas en Fibrosis Quística [Internet]. Valencia: Federación Española de Fibrosis Quística; 2013. p. 55-71. [actualización 21 jul 2013; citado 20 dic 2014]. Disponible en: <http://www.fibrosisquistica.org/images/recursos/194.pdf>
20. García Novo MD, Muñoz Codoceo RA. Enfermedad hepática. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.339-349.

21. Miralles Molina M, Berrocal Frutos T. Diagnóstico por imagen de la afectación digestiva. En: Salcedo Posadas A, García Nodo MD, editores. Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Díaz de Santos S.A.; 1998. p.291-311.
22. Baño Rodrigo A. Afectación cardíaca. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.375-383.
23. Madruga Acerete D, Girón Moreno RM. Alteración de la densidad mineral ósea. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.385-404.
24. Paisano Felipe Y, Janez Furió M. Fertilidad y embarazo. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.419-430.
25. García Hernández G, Martínez Martínez MT. Protocolo de control y seguimiento. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.139-147.
26. Stollar F, Villac Adde F, Cunha MT, Leone C, Rodrigues JC. Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. *Clinics*. 2011;66:979-983.
27. Sánchez Solís M, Villa Asensi R. Estudio Funcional. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.171-182.
28. Brasfield D, Hick G. Evaluation of scoring system of the chest radiograph in cystic fibrosis: a collaborative study. *Am J Roentgenol*. 1980;134:1195-1198.
29. Cleveland LH, Sawicki GS, Stamoulis C. Similar performance of Brasfield and Wisconsin scoring systems in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol*. 2015;45:1624-1628.
30. Tiddens HA, González Graniel K. Monitorización de la afectación pulmonar mediante técnicas de imagen. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.195-208.
31. Pérez Ruiz E, Cano Aguilera P. Estrategias terapéuticas antimicrobianas. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.255-264.
32. Farrel PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cuttin GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr*. 2008;153:S4-S14.

33. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittel LM, Marshall BC, Mogayzel PJ. Diagnostic sweat testing: The Cystic Fibrosis Foundation Guidelines. *J Pediatr*. 2007;151:85-89.
34. Mayell SJ, Munck A, Craig JV, Sermet I, Brown-lee KG, Schwarz MJ, et al. On behalf of the European Cystic Fibrosis Society neonatal screening working group. A European Consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009;8:71-8.
35. Dequeker E, Cuppens H, Dodge J, Estivill X, Goossens M, Pignatti PF, et al. Recommendations for quality improvement in genetic testing for cystic fibrosis. European Concerted Action on cystic fibrosis. *Eur J Hum Genet*. 2000;8:S2-S4.
36. Dequeker E, Stuhmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M, et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders updated european recommendations. *Eur J Hum Genet*. 2009;17:51-65.
37. Vázquez Cordero C, Baranda García F. Diagnóstico. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.109-122.
38. De Boeck K, Wilshanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006;61:627-635.
39. Ekain MN, Bilderback A, Boyle MP, Mogayzel PJ, Riekert KA. Longitudinal association between medication adherence and lung health in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011;10:258-264.
40. Matterson TL, Wildman BG, Newberry BH, Omlor GJ. Impact of age and gender of adherence to infection control guidelines and medical regimens in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46:295-301.
41. Quittner A, Modi, Watrous and Messer. Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised. CFQ-R Child (Interview Format), Spanish-Spain versión 2.0. 2000. Revised 2002.
42. Quittner A, Modi, Watrous and Messer. Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised. CFQ-R Child (Self-report Format), Spanish-Spain versión 2.0. 2000. Revised 2002.
43. Quittner A, Modi, Watrous and Messer. Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised. CFQ-R Teen/Adult, Spanish-Spain versión 2.0. 2000. Revised 2002.
44. Barrio Gómez de Agüero MI, García Hernández G, Gartner S y Grupo de trabajo de Fibrosis Quística. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de pacientes con Fibrosis Quística. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:250-264.

45. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, Rosenblatt RL, Quittel L, Marshall BC, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:298-306.
46. Lek N, Acerini CL. Cystic fibrosis related diabetes mellitus. Diagnostic and management challenges. *Curr Diabetes Rev*. 2010;6:9-16.
47. Tsang A, Moriarty C, Towns S. Contracepcion, communication and counselling for sexuality and reproductive health in adolescents and young adults with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11:84-89.
48. Faroux B. Noninvasive ventilation in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2010;4:39-46.
49. Besier T, Schitz TG, Goldbeck L. Life satisfaction of adolescents and adults with cystic fibrosis: impact of partnership and gender. *J Cyst Fibros*. 2009;8:104-109.
50. VanDevanter DR, O'Riordan MA, Blumer JL, Konstan MW. Assesing time to pulmonary function benefit following antibiotic treatment of acute cystic fibrosis exacerbations. *Respir Res*. 2010;11:137.
51. Uyan ZS, Ozdemir N, Ersu R, Akpinar I, Keskin S, Cakir E, et al. Factor that correlate with sleep oxygenation in children and adolescents attending a cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:712-716.
52. Weintraub A, Blau H, Mussaffi H, Picard E, Bentur L, Kerem E, et al. Exocrine pancreatic function testing in patients with cystic fibrosis and pancreatic sufficiency: a correlation study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:306-310.
53. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis- related diabetes: a position statement of American Diabetes Association and clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2010;33:2697-2708.
54. Conway SP, Oldroyd B, Brownlee KG, Wolfe SP, Truscott JG. A cross-sectional study of bonemineral density in children and adolescents attending a Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros*. 2008;7:469-476.
55. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standars of care for patients with cystic fibrosis. A European consensus. *J Cyst Fibros*. 2005;4:7-26.
56. Cystic Fibrosis Trust. Antibiotic treatment for Cystic Fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. 3^a ed. London: Cystic Fibrosis Trust; 2009.
57. Cantón R, Cobos N, De Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al. Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch. Bronconeumol*. 2005;41:1-25.

58. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infection associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Revs*. 2002;15:194-222.
59. Pérez Frías J, Pérez Ruiz E, Caro Aguilera P, Moreno Requena L. Enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. En: Jurado Ortiz A, Urda Cardona A, Nuñez Cuadros E, editores. Guía esencial de diagnóstico y terapéutica en pediatría. 1ª ed. Madrid: Panamericana; 2011. p.530-537.
60. Smyth AR, Bhatt J. Once-daily versus multiple daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD002009.
61. Smyth AR, Bell S, Bojcin S, Bryan M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice Guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13:S23-S42.
62. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;15:918-951.
63. De Gracia J, Álvarez A, Mata F, Guarner L, Vendrell M, Gartner S, et al. Fibrosis quística en el adulto: estudio de 111 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:605-609.
64. Gartner S, Moreno Galdó A, Cobos Barroso N. Tratamiento de la enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. En: Cobos N, Pérez – Yarza EG, editores. Tratado de Neumología Infantil. 2ª ed. Madrid: Ergón; 2009. p.849-866.
65. Hansen CR, Pressler T, Hoiby N. Early aggressive eradication therapy for intermittent *Pseudomonas aeruginosa* airway colonization in cystic fibrosis patients: 15 years experience. *J Cyst Fibros*. 2008;7:523-530.
66. Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:629-640.
67. Lee TW. Eradication of early *Pseudomonas* infection in cystic fibrosis. *Chron Respir Dis*. 2009;6:99-107.
68. Rajten F, Brockhaus F, Angyalosi G. Aminoglycoside Therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a review. *J Cyst Fibros*. 2009;8:361-369.
69. Cai Y, Chai D, Wang R, Bai N, Liang BB, Liu Y. Effectiveness and safety of macrolides in cystic fibrosis patients: a meta-analysis and systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:968-978.

70. Escribano Montaner A, Sirvent Gómez J. Otras terapias. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.277-284.
71. Lands LC, Milner R, Cantin AM, Manson D, Corey M. High-dose ibuprofen in cystic fibrosis: Canadian safety and effectiveness trial. *J Pediatr*. 2007;151:249-254.
72. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocervar-Trnka J, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:1707-1715.
73. Stelmach I, Korzeniewska A, Smejda K, Jarosz I, Stelmach W. Effect of Montelukast on lung function and clinical symptoms in patients with cystic fibrosis. *Pneumonol Alergol Pol*. 2004;72:85-89.
74. Van Hoorn JH, Hendriks JJ, Dompeling E, Jobsis Q. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2005;149:594-597.
75. Otero González I, Montero Martínez C, Blanco Aparicio M, Valiño López P, Vereá Hernando H. Aspergilosis broncopulmonar alérgica pseudotumoral. *Arch Bronconeumol*. 2000;36:351-353.
76. Maturu VN, Agarwal R. Prevalence of *Aspergillus* sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: systematic review and meta-analysis [Internet]. *Clin Exp Allergy*. 2015. DOI: 10.1111/cea.12595.
77. Mellwaine MP, Lee Son NM, Richmond ML. Physiotherapy and cystic fibrosis: what is the evidence base?. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20:613-617.
78. Martínez Carrasco MC, Prados Sánchez C. Ventilación no invasiva. Cuidados paliativos y del paciente terminal. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.539-547.
79. Fraser KL, Tullis E, Sasson Z, Hyland RH, Thornley KS, Hanly PJ. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult with cystic fibrosis. Role of hypoxemia. *Chest*. 1999;115:1321-1328.
80. Lima CA, Andrade Ade F, Campos SL, Brandao DC, Fregonezi G, Mourato IP, et al. Effects of noninvasive ventilation on treadmill 6-min walk distance and regional chest wall volumes in cystic fibrosis: randomized controlled trial. *Respir Med*. 2014;108:1460-1468.

81. Coll E, Santos F, Ussetti P, Canela M, Borro JM, De la Torre M, et al. Registro Español de trasplante pulmonar: primer informe de resultado 2006-2010. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:70-78.
82. Solé A, Ussetti P. Trasplante pulmonar. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.303-316.
83. Roman A, Ussetti P, Zurbano F, Borro JM, Vaquero JM, De Pablo A, et al. Normativa para la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:303-309.
84. Lama More RA, Moráis López A. Fisiopatología de la malnutrición. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.351-360.
85. Martínez Costa C, Escribano A, Núñez Gómez F, García Maset L, Luján J, Martínez –Rodríguez L. Intervención nutricional en niños y adolescentes con fibrosis quística. *Nutr Hosp*. 2005;20:182-188.
86. Martínez Zazo A, Pedrón Giner C. Tratamiento dietético. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.361-372.
87. Stallings I, Stark VA, Robinson IJ, Feranchak EK, Quinton AP. Evidence based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2008;108:832-839.
88. González Jiménez D, Bousoño García C, Díaz Martín J, Jiménez Treviño S. Suplementación con vitaminas liposolubles en pacientes con fibrosis quística: ¿es suficiente con Aquadek´s?. *Nutr Hosp*. 2015;34:625-632.
89. González Jiménez D. Estado nutricional y vitamínico y su relación con la función pulmonar en pacientes con fibrosis quística [Tesis doctoral]. Oviedo. Universidad de Oviedo. Facultad de Medicina. 2013.
90. López-Legarrea P, Martínez J. Nutrición en el enfermo con fibrosis quística. *Nutr Clin Diet Hosp*. 2010;30:13-19.
91. Sinaasapel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HGM, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros*. 2002;1:51-75.
92. Baker SS, Borowitz D, Duffy L, Fitzpatrick L, Gyamfi J, Baker JD. Pancreatic enzyme therapy and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis. *JPediatr*. 2005;146:189-193.

93. Martínez-Costa C, Sierra C, Pedrón Giner C, Moreno Villares JM, Lama R, Codoceo R. Nutrición enteral y parenteral en pediatría. *An Esp Pediatr*. 2000;52:1-33.
94. Sawyer SM, Farrant B, Cerritelli B, Wilson J. A survey of sexual and reproductive health in men with cystic fibrosis: a new challenges for adolescent and adult services. *Thorax*. 2005;60:326-330.
95. Papaioannou A, Kennedy CC, Freitag A, Ioannidis G, O'Neill J, Webber C, et al. Alendronate once weekly for the prevention and treatment of bone in Canadian adult cystic fibrosis patients (CFOS trial). *Chest*. 2008;134:794-800.
96. Tolosa A. Tres buenas noticias para la lucha contra la fibrosis quística. *Genética Médica Rews* [Internet]. 2015 [actualizado 8 Jul 2015;citado 4 Sep 2015]. Disponible en: <http://www.revistageneticamedica.com/2015/07/08/novedades-terapeuticas-fibrosis-quistica/>
97. Davies JC. The future of CFTR modulating therapies for cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21:579-584.
98. Oliveira – Fuster C, Oliveira – Fuster G. Calidad de vida y Fibrosis Quística. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.523-538.
99. Abbot J. Health-related quality of life measurement in cystic fibrosis: advances and limitation. *Chron Respir Dis*. 2009;6:31-41.
100. Padilla A, Oliveira G, Oliveira C, Dorado A, Plata AJ, Gaspar I, et al. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire in adults with cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:205-211.
101. Güell Rous R, Morante Velez F. Conceptos generales. En: SEPAR, editor. Manual SEPAR de procedimientos: Herramientas para la medida de la calidad de vida relacionada con la salud. Barcelona: P. Permanyer; 2007. p.5-7.
102. Kosciak RL, Douglas JA, Zaremba K, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A, et al. Quality of life of children with Cystic Fibrosis. *J Pediatr*. 2005;147:S64-S68.
103. Bradley J, Dempster M, Wallace E, Elborn S. The adaptations of quality of life questionnaire for routine use in clinical practice: the Chronic Respiratory Disease Questionnaire in Cystic Fibrosis. *Qual Life Res*. 1999;8:65-71.
104. Gee L, Abbot J, Conway SP, Etherington C, Webb AK. Development of a disease specific health related quality of life measure for adults and adolescents with Cystic Fibrosis. *Thorax*. 2000;55:946-954.
105. Goss CH, Quittner AL. Patient-reported outcomes in Cystic Fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4:378-386.

106. Zemanick ET, Harris JK, Conway S, Konstan MW, Marshall B, Quittner AL, et al. Measuring and improving respiratory outcomes in Cystic Fibrosis lung disease: Opportunities and challenges to therapy. *J Cyst Fibros*. 2010;9:1-16.
107. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. Development and validation of the Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for Cystic Fibrosis. *Chest*. 2005;128:2347-2354.
108. Gee L, Abbot J, Conway SP, Etherington C, Webb AK. Quality of life in Cystic Fibrosis: the impact of gender, general health perceptions and disease severity. *J Cyst Fibros*. 2003;2:206-213.
109. Groeneveld I, Sosa E, Pérez M, Fiuza-Luces C, González Sainz L, Gallardo C, et al. Health-related quality of life of Spanish children with Cystic Fibrosis. *Qual Life Res*. 2012;21:1837-1845.
110. Enright S, Chatman K, Ionescu AA, Unnithan VB, Shale DJ. The influence of body composition on respiratory muscle, lung function and diaphragm thickness in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2007;6:384-390.
111. Britto MT, Kotagal UR, Hornung RW, Atherton HD, Tsevat J, Wilmott RW. Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2002;121:64-72.
112. Goldbeck L, Schmitz TG, Henrich G, Herschbach P. Questions on life satisfaction for adolescents and adults with Cystic Fibrosis. *Chest*. 2003;123:42-48.
113. Szyndler JE, Towns SJ, Van Asperen PP, McKay KO. Psychological and family functioning and quality of life in adolescents with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2005;4:135-144.
114. Hegarty M, MacDonald J, Watter P, Wilson C. Quality of life in young people with Cystic Fibrosis: effects of hospitalization, age and gender, and differences in parent/child perceptions. *Child Care Health Dev*. 2009;35:462-468.
115. Salcedo Posadas A, Sequeiros González A. Organización y funcionamiento de las Unidades de Fibrosis Quística Multidisciplinares. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.493-502.
116. Oliveira Fuster C, Pérez Ruiz E, Pérez frías J, Martín Villasclaras JJ, Domenech A, Valencia A. Transición desde las unidades de fibrosis quística pediátricas a unidades de adultos. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:444-448.
117. Kaslovsky R, Sadof M. How to best deliver care to children with chronic illness: cystic fibrosis as a model. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22:822-828.

118. Grose SD, Schechter MS, Kulkarni R, Lloyd-Puryear MA, Strickland B, Trevathan E. Models of comprehensive multidisciplinary care for individuals in the United States with genetic disorders. *Pediatr.* 2009;123:407-412.
119. Ortigosa L. Fibrosis quística: aspectos diagnósticos. *Colomb Med.* 2007;38:41-49.
120. Borowitz D, Durie PR, Clarke LL, Werlin SL, Taylor CJ, Semler J, et al. Gastrointestinal ontrones and confounders in cystic fibrosis. *J Ped Gastroenterol.* 2005;41:273-285.
121. Hernández M, Castellet J, Narvaíza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E et al. Tablas y curvas de crecimiento. Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre. Bilbao.
Disponible en: http://www.fundacionorbegozo.com/wpcontent/uploads/pdf/estudios_1988.pdf
122. Navas V, Moráis A, Vitoria I, Martín B, Moreno JM, Sánchez Valverde F, et al. Tablas de Aplicación Nutricional [Internet]. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Disponible en: <http://www.gastroinf.es/nutricional>.
123. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35:246-259.
124. Cole TJ, Bellizi MC, Flegal KM. Establishing a estándar definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000;320:1240-1243.
125. Martín Moreno V, Gómez Gandoy JB, Antoranz González MJ. Medición de la grasa corporal mediante impedancia bioeléctrica, pliegues cutáneos y ecuaciones a partir de medidas antropométricas: análisis comparativo. *Rev Esp Salud Pública.* 2001;75:221-236.
126. Imágenes extraídas de “Procedimiento estándar para medir los pliegues cutáneos”.
Disponible en: http://www.nutricionpersonalizada.wordpress.com/2012/08/28/procedimiento_estandar_medir_pliegues_cutaneos/
127. Barrio Castellanos R. Alteración del metabolismo hidrocarbonado en la fibrosis quística. *An Pediatr.* 2004;60:61-66.
128. Castillo M. Protocolo – manual de laboratorio de Digestivo. Servicio de Análisis Clínicos. Complejo Universitario Hospital Insular-Materno Infantil de Gran Canaria. 2015. p.7-28.

129. Lens J, van Biervliet S, Robberocht E. Detection and follow up of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: a review. *Eur J Pediatr*. 2000;159:563-568.
130. Pérez –Yarza EG, Villa JR, Cobos N, Navarro M, Salcedo A, Martín C, et al. Espirometría forzada en preescolares sanos bajo las recomendaciones de la ATR/ERS: estudio CANDELA. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70:3-11.
131. Miller MR, Hakinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. ATS/ERS TASK FORCE: Standardisation of lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26:319-338.
132. Pardos Martínez C, Úbeda Sansano I, Bercedo Sanz A. Grupo de Vías Respiratorias de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Espirometría forzada. El pediatra de Atención Primaria y la espirometría forzada. Protocolo del GVR [Internet]. 2009 [actualización 2009; citado 25 Jul 2015]. Disponible en:
http://www.aepap.org/gvr/pdf/espirometria_forzada_p_gvr_2_2009.pdf
133. Chavasse R, Jolinson P, Francis J, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Bush A. To clip or not to clip? Noseclips for spirometry. *Eur Respir J*. 2003;21:876-878.
134. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Gáldiz JB, et al. Espirometría. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:388-401.
135. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. ATS/ERS TASK FORCE: Standardisation of lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26:948-968.
136. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245:1066-1073.
137. ECFS Patient Registry. History. European Cystic Fibrosis Society [Internet]. Denmark: ECFS; c2003 [citado 20 Sep 2015]. Disponible en: <http://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/history>
138. ECFS Patient Registry. Introduction. European Cystic Fibrosis Society [Internet]. Denmark: ECFS; c2003 [citado 20 Sep 2015]. Disponible en: <http://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro>
139. Sociedad Española de Fibrosis quística. Directrices del Registro Europeo de Fibrosis Quística (ECFR) [Internet]. Sociedad Española de Fibrosis Quística. 2009 [citado 15 Jul 2015]. Disponible en: http://www.sefq.es/REFQ/Registro_FQ-7.pdf

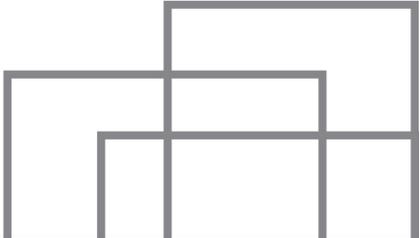
140. ECFS Patient Registry. Guidelines for the ECFSPR. European Cystic Fibrosis Society [Internet]. Denmark: ECFS; c2003 [citado 20 Sep 2015].
Disponible en: <http://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/guidelines>
141. Federación Española de Fibrosis Quística. Información sobre el Registro Europeo de personas con Fibrosis Quística. Sociedad Europea de Fibrosis Quística (ECFS) [Internet]. Valencia: Federación Española de Fibrosis Quística; 2011 [citado 15 Ago 2015]. Disponible en: <http://www.fibrosisquistica.org/index.php?pagina=noticias&esnoticia=313>
142. ECFS Patient Registry. Data security. European Cystic Fibrosis Society [Internet]. Denmark: ECFS; c2003 [citado 20 Sep 2015].
Disponible en: <http://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/data-security>
143. Orozco L, Chávez M, Saldaña Y, Velázquez R, Carnevale A, González-del Ángel A, et al. Fibrosis Quística: la frontera del conocimiento molecular y sus aplicaciones clínicas. *Rev Invest Clin.* 2006;58:139-152.
144. Estivill X, Ortigosa L, Pérez Frías J, Depena J, Ferrer J, Peña L, et al. Clinical characteristics of 16 cystic fibrosis patients with the missense mutation R334W a pancreatic insufficiency mutation with variable age of onset and interfamilial clinical differences. *Hum Genet.* 1995;95:331-336.
145. González L, Collazo T, Clack Y, Gómez M, Reyes L. Caracterización del marcador microsatélite IVS17bTA y seis mutaciones del gen CFTR en 21 familias cubanas con fibrosis quística. *Biotechnol Apl.* 2013;30:257-261.
146. Des Georges, Guittard C, Altiéri JP, Templin C, Sarles J, Sarda P, et al. High heterogeneity of CFTR mutations and unexpected low incidence of cystic fibrosis in the Mediterranean France. *J Cyst Fibros.* 2004;3:265-272.
147. Torres Vela D. Estudio epidemiológico de la Fibrosis Quística en el Instituto de la Salud del Niño, Lima 1991-2001. *Paediatrica.* 2002;4:7-15.
148. Sánchez I, Pérez A, Boza L, Lezana V, Vila MA, Reppeto G, et al. Consenso nacional de fibrosis quística. *Rev Chil Pediatr.* 2001;72:356-380.
149. Donaldson S, Boucher R. Fisiopatología de la fibrosis quística. *Ann Nestlé (Spa).* 2006;64:101-109.
150. Ballesteros Y, Hernández MI, Rojo P, Manzanares J, Nebreda V, Carbajosa H, et al. Hiponatremic dehydration as a presentation of cystic fibrosis. *Pediatr Emerg Care.* 2006;22:725-727.
151. Param T, Aldunate T. Alcalosis metabólica en fibrosis quística de páncreas. *Rev Chil Pediatr.* 1988;59:322-325.
152. Görçe S, Süoğlu OD, Celtik C, Aydoğan A, Sökücü S. Cystic fibrosis and hyponatremia. *Pediatr Emerg Care.* 2007;23:760.

153. Rentería F, Segal E. Íleo meconial como manifestación inicial de la Fibrosis Quística. *Arch Argent Pediatr.* 2001;99:562-564.
154. Dupuis A, Keenan K, Ooi CY, Dorfman R, Sontang MK, Naehrlich L, et al. Prevalence of meconium ileus marks the severity of mutations of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene. *Genet Med.* 2015. DOI: 10.1038/gim.2015.79.
155. Girard M, Lacaille F. Diagnóstico de la colestasis neonatal. *Ann Nestlé [Spa].* 2008;66:109-120.
156. Frías Pérez M, Montero Schiemann C, Ibarra de la Rosa I, Ulloa Santamaría E, Muñoz Bonet J, Velasco Jabalquinto M, et al. Primer programa nacional de trasplante pulmonar infantil: Experiencia en cuidados intensivos pediátricos. *An Esp Pediatr.* 1999;50:581-586.
157. Guarner L. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en el paciente con fibrosis quística. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:29-32.
158. Durno C, Corey M, Zielensky J, Tullis E, Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype correlations in patients with Cystic Fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology.* 2002;123:1857-1864
159. Sojo Aguirre A, Martínez Ezquerro N, Bousoño García C, García Novo MD, Heredia González S, Manzanares López-Manzanares J, et al. Pancreatitis en la fibrosis quística: correlación con el genotipo y estado pancreático. *An Pediatr.* 2011;75:401-408.
160. Ormeño JA, García DC, Sumire UJ, Asato HC. Chronic liver disease associated with cystic fibrosis in the Hospital Alberto Sabogal Sologure, Lima, Perú: report of case. *Rev Gastroenterol Perú.* 2013;33:246-250.
161. Oliveira G, Oliveira C. Nutrición, Fibrosis Quística y aparato digestivo. *Nutr Hosp.* 2008;23:71-86.
162. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Barker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros.* 2004;3:209-222.
163. Barrio Castellano R, Muñoz Calvo MT. Enfermedad pancreática endocrina: fisiopatología, clínica, despistaje y tratamiento. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.405-416.
164. Acuña Quirós MD, Martínez Gómez MJ. Enfermedad intestinal: fisiopatología, clínica y tratamiento. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Editorial Justim S.L; 2012. p.319-324.

165. Cortell I, Figuerola Mulet J. Otras patologías. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. Madrid: Justim S.L; 2012. p.433-437.
166. HuiChuan J Lai. Classification of nutritional status in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2006;12:422-427.
167. Ionescu A, Mickleborough T, Bolton C, Lindley M, Nixon L, Dunseath G, et al. The systemic inflammatory response to exercise in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2006;5:105-112.
168. Thomson MA, Quirk P, Swanson CE, Thomas BJ, Holt TL, Francis PJ, et al. Nutritional growth retardation is associated with defective lung growth in cystic fibrosis: a preventable determinant of progressive pulmonary dysfunction. *Nutrition.* 1995;11:350-354.
169. Abbott J, Morton AM, Hurley MA, Conway SP. Longitudinal impact of demographic and clinical variables on health related quality of life in cystic fibrosis. *BMJ Open.* 2015;5:e007418. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007418.
170. Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child.* 2011;96:1118-1123.
171. Lai HJ, Cheng Y, Farrel PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from United States Cystic Fibrosis Foundation Registry Data. *J Pediatr.* 2005;147:S57-S63.
172. Southern KW, Mérelle MM, Dankert-Roelse JE, Nagelkense AD. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD:001402.
173. Vázquez Cordero C. Beneficios clínicos del diagnóstico precoz de la Fibrosis quística mediante cribado neonatal. *BOL.SVASCO-NAV.Pediatr.* 2011;43:15-18.
174. Siret D, Branger B, Storni V, Bretaudeau G, Dagonne M, Moisan-Petit V, et al. Does neonatal screening of cystic fibrosis affect outcome? Comparative study of two cohorts in Brittany and Loire-Atlantique with follow-up after ten years. *Arch Pediatr.* 2000;7:1154-1162.
175. Borowitz D, Barker S, Duffy L, Barker RD, Fitzpatrick L, Gyamfi J, et al. Use of fecal-elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2004.;145:322-326.
176. Kassaye T, Becklale MR, Receveur O, Hanley JA, Johns T. Association between vitamin A status and lung function level in children aged 6-9 years in Wukro Wereda, Northern Ethiopia. *Int J Epidemiol.* 2001;30:457-464.

177. Jagannath VA, Fedorowicz Z, Thaker V, Chang AB. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD:008482. DOI: 10.1002/14651858. CD008482.pub4.
178. Smyth A, Walters S. Prophylactic anti-staphylococcal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014:CD001912.
179. Lahiri T. Approaches to the treatment of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in children who have cystic fibrosis. *Clin Chest Med.* 2007;28:307-318.
180. Quanjer PH, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW. Grading the severity of airways obstruction : new wine in new bottles. *Eur Respir J.* 2014;43:505-512.
181. Freire ID, Abreu E Silva FA, Araújo MA. Comparison among pulmonary function test results, the Shwachman-Kulczycki score and the Brasfield score in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2008;34:280-287.
182. Olivo Pallo P. Correlación de los valores espirométricos con el puntaje clínico de Shwachman y el puntaje radiológico de Brasfield en la evaluación de los pacientes con diagnóstico de fibrosis quística, atendidos en la consulta externa del servicio de neumología del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo de la Ciudad de Quito, en el período Junio-Agosto del año 2014 [Tesis Doctoral]. Quito. Facultad de Ciencias Médicas. 2015.
Disponibile en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/4700>
183. Mora Gandarillas I, Orejas Rodríguez – Arango G, Bousoño García C, Cue García R, Ramos Polo E, Crespo Hernández M, et al. Valoración del estado nutricional en un grupo de pacientes con fibrosis quística. *An Esp Pediatr.* 1996;44:40-44.
184. Sánchez Solís de Querol M, Pajarón de Ahumada M. Scores de seguimiento. En: Salcedo Posadas A, García Novo MD, editores. *Fibrosis Quística*. 1ª ed. Madrid: Díaz de Santos S.A.;1998. p.315-328.
185. García Peris M, Kninckx C. El ácido ursodesoxicólico y su aplicación en la enfermedad hepática asociada a la fibrosis quística. *Acta Pediatr Esp.* 2009;67:315-318.
186. Rivera – Spoljaric K, Faro A. Fibrosis quística: ¿cuándo referir a un niño para trasplante pulmonar? *Neumol Ped.* 2007;2:84-89.
187. Christie J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Dobbless F, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh oficial adult lung and heart-lung trasplant report 2010. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:1104-1118.

188. Antos NJ, Quintero DR, Walsh-Kelly CM, Noe JE, Schechter MS. Improving inpatient cystic fibrosis pulmonary exacerbation care: two success stories. *BMJ Qual Saf.* 2014;1:i33-i41. DOI: 10. 1136/bmjqs-2013-002367.
189. Mitchell I, Nakielna E, Tullis E, Adair C. Cystic fibrosis. End-stage care in Canada. *Chest.* 2000;118:80-84.
190. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levinson H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992;326:1187-1191.
191. Knowles MR, Friedman KJ, Silverman LM. Genetics, diagnosis and clinical phenotype. En: Yankaskas JR, Knowles MR, editors. *Cystic Fibrosis in the adults.* Philadelphia: Lippcott-Raven; 1999. p.27-44.
192. Loeve M, van Hal PT, Robinson P, de Long PA, Lequin MH, Hop WC, et al. The spectrum of structural abnormalities on CT scans from patients with cystic fibrosis with severe advanced lung disease. *Thorax.* 2009;64:876-882.
193. Rosenfeld M, Davis R, Fitzsimmons S, Pepe M, Ramsey B. Gender gap in cystic fibrosis mortality. *Am J Epidemiol.* 1997;145:794-803.
194. Sojo Aguirre A, Bousoño García C. La fibrosis quística en la actualidad: aspectos digestivos. *Acta Pediatr Esp.* 2010;68:555-560.
195. Sharma R, Florea VG, Bolger AP. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2001;56:746-750.
196. Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR, Warwick WJ, Barbosa J, Wu SC, et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1988;112:373-377.
197. Koch C, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, Hodson ME, Mastella G, et al. Presence of cystic fibrosis related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Paediatr Pulmonol.* 2001;32:343-350.
198. Barja S, Espinosa T, Cerda J, Sánchez I. Growth and pulmonary function in Chilean children and adolescents with cystic fibrosis. *Rev Med Chil.* 2011;139:977-984.
199. Elphick HE, Mallory G. Oxygen therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD003884. DOI: 10. 1002/14651858. CD003884.pub4.
200. Studer SM, Levy RD, Mc Neil K, Orens JB. Lung transplant outcomes: a review of survival, graft function, physiology, health-related quality of life and cost- effectiveness. *Eur Respir J.* 2004;24:674-685.
201. Solé A, Vicente R, Morant P, Salavert M, Santos M, Morales P. Trasplante pulmonar en la fibrosis quística: complicaciones infecciosas. *Med Clin.* 2006;126:255-258.



ANEXOS

Anexo I. Clínica sugestiva o compatible con la Fibrosis Quística

Cualquiera de los siguientes:

- Antecedentes familiares de FQ
- Retraso ponderoestatural
- Acropaquias
- Esteatorrea, niveles bajos de vitaminas A o E sérica o hipoprotrombinemia no explicados por otra causa
- Deshidratación hipoclorémica hipopotasémica o alcalosis hipoclorémica inexplicable
- Pancreatitis recidivante
- Edemas, anemias
- Quimiotripsina fecal y elastasa fecal ausente o baja
- Ileo meconial
- Prolapso rectal de carácter recurrente
- Síndrome de obstrucción intestinal distal tardía (equivalente al íleo meconial)
- Cirrosis biliar multifocal o colelitiasis (edad menor de 30 años)
- Colestasis neonatal prolongada
- Tos recurrente inexplicable especialmente si es con expectoración purulenta
- Bronquitis obstructiva recurrente (lactantes) / Bronquiolitis de tórpida evolución
- Atelectasia prolongada (especialmente en lóbulos superiores)
- Hemoptisis
- Aspergilosis Broncopulmonar alérgica
- Mucocele
- Cuadros respiratorios infecciosos repetitivos
- Pansinusitis / Poliposis nasal
- Ausencia bilateral congénita de conductos deferentes
- Crecimiento en el cultivo de esputo de *Staphylococcus aureus* o de *Pseudomonas aeruginosa mucoide*

Anexo II. Sistema de puntuación de Shwachman-Kulczycki modificada por Doershuk

Grado	Pto	Actividad general	Exploración física	Crecimiento Nutrición	Radiología tórax
Excelente (86-100)	25	Normal Tolerancia ejercicio normal Desarrollo motor normal Personalidad normal Escolarización normal	No tose Pulso respiración normales No enfisema Auscultación normal No cargado de hombros No acropaquias	Peso y talla >P25 Masas muscular tono normal Grasa subcutánea normal. Apetito Heces normales o casi normales Maduración sexual normal	No enfisema No aumento de trama broncovascular No infiltrados No atelectasias
Bueno (71-85)	20	Ligera limitación actividad intensa Cansancio al final del día o con ejercicio prolongado Menos activo Rango bajo de normalidad del desarrollo motor Ocasionalmente irritable o pasivo Buena escolarización	Tos débil ocasional Carraspera Pulso respiración normales Respiración ruda Espiración alargada No cargado de hombros Acropaquias +	Talla y peso >P10 Masa muscular tono normal Disminución ligera de grasa subcutánea Apetito normal Heces frecuenres y ligeramente anormales Retraso leve de maduración sexual	Mínimo enfisema Ligero aumento de trama broncovascular No infiltrados No atelectasias
Leve (56-70)	15	Cansancio tras ejercicio Descansa durante el día Moderadamente inactivo Ligero retraso motor Pasivo o irritable Escasa asistencia al colegio	Tos crónica leve no repetitiva al levantarse, después del ejercicio, con el llanto u ocasionalmente durante el día. No tos nocturna Pulso y respiraciones ligeramente aumentados Aumento diámetro AP tórax Estertores gruesos localizados Roncus sibilantes ocasionales Moderadamente cargado de hombros. Acropaquias +/++	Talla y peso P>3 Peso menor que talla Tono masa muscular algo disminuidos. Disminución grasa subcutánea Abdomen distendido Falta de apetito Heces anormales pero formadas Maduración sexual retrasada	Enfisema moderado Aumento diámetro AP Pulmón más radioluciente Diafragmas moderadamente deprimidos Aumento trama broncovascular Atelectasias localizadas parcheadas Infiltrados transitorios
Moderado (41-55)	10	Actividad física y tolerancia al ejercicio limitadas Disnea tras ejercicio Moderado retraso motor Perezoso apático Quisquilloso irritable Pobre escolarización Profesor particular	Tos crónica frecuente y repetitiva, productiva y rara vez paroxística. Pulso y respiraciones moderadamente elevados Enfisema moderado grave Deformación torácica Estertores, roncus o sibilancias presentes y a menudo generalizados. Cargado de hombros y cabeza adelantada Acropaquias ++/+++	Talla y peso < P3 Peso menor que talla Masa muscular tono escasos Marcada disminución de grasa subcutánea Distensión abdominal moderada Poco apetito Heces poco formadas, voluminosas, grasas y malolientes Fallo de maduración sexual sin brote de crecimiento puberal.	Enfisema marcado Acentuado aumento diámetro AP Marcada depresión diafragmática Silueta cardíaca pequeña Áreas generalizadas de atelectasia Ocasionalmente atelectasias segmentarias o lobares transitorias Foco de infiltrado persistente Quistes localizados Marcado aumento trama broncovascular
Grave (<41)	5	Limitación grave de actividad Disnea y ortopnea Inactivo confinado en cama o silla Retraso motor grave Apático o irritable No puede ir al colegio	Tos grave, paroxística, frecuente y productiva, emetizante y hemoptoica. Tos nocturna Taquipnea, taquicardia Tórax rígido, Enfisema grave Estertores finos generalizados, roncus y sibilantes, espiración audible. Cianosis Inadecuada actitud postural Acropaquias +++/+++	Malnutrición talla baja. Prolapso rectal Musculatura escasa Debilidad muscular Abdomen abultado Ausencia grasa subcutánea Pierde peso Heces voluminosas, malolientes y grasas	Cambios extensos Enfisema grave Atelectasias Infiltrados Quistes generalizados Bronquiectasias Abscesos Atelectasia lobar persistente

Anexo III. Sistema de puntuación de Brasfield

Esta puntuación se utiliza como seguimiento longitudinal de la radiografía de tórax. El puntaje se obtiene restando de 25 puntos, los obtenidos en cada categoría.

Atrapamiento aéreo	Ej. Diafragmas aplanados, cifosis	0 normal 1 2 3 4 5 severo
Imágenes lineares	Líneas paralelas, densidades redondeadas	0 normal 1 2 3 4 severo
Lesiones nodulares quísticas	0,5 cm o mayor	0 normal 1 2 3 4 severo
Lesiones grandes	Atelectasia o condensación lobares segmentarias	0 normal 3 segmentario 4 múltiples
Severidad general	Impresión de severidad general	0 normal 1 2 3 4 5 severo con complicaciones (ej. Neumotórax y cor pulmonale)

Según niveles de afección:

- 20-25 Severidad leve
- 10-19 Severidad moderada
- ≤ 9 Severidad grave

Anexo IV. Hoja de recogida de datos en el período de seguimiento



**COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO
INSULAR-MATerno INFANTIL DE GRAN CANARIA
ESTADO ACTUAL DE LOS PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA**

Paciente número e iniciales:

Peso:

Talla:

IMC:

Z-score:

Pliegues cutáneos:

Bicipital:

Tricipital:

Subescapular:

Suprailiaco:

Porcentaje de grasa corporal:

Clínica actual:

Analítica:

Microbiología:

Función pulmonar:

FEV₁%:

FVC%:

Pruebas de imagen:

Rx de tórax:

Ecografía de abdomen:

TAC torácico:

Otros:

Tratamiento actual:

Estado de bienestar. Cuestionario CFQ-R de calidad de vida:

Sugerencias/aportaciones:

Anexo V. Hoja informativa para el paciente y consentimiento informado



Servicio Canario de la Salud

Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: “Fibrosis Quística en La Provincia de Las Palmas: Factores epidemiológicos, genéticos y clínicos”

Estimado padre, madre/tutor legal, o paciente, le invitamos a tomar parte en un estudio sobre la enfermedad de Fibrosis Quística (FQ).

Antes de decidir si desea tomar parte, es importante que entienda por qué se realiza este estudio y qué es lo que implica si acepta participar.

Por favor, lea con detenimiento la siguiente información y, si hay algo que no está claro o desea más información, no deje de consultarlo, puede solicitar la ampliación de información al investigador principal o sus colaboradores, o bien a su médico responsable. Le concederemos todo el tiempo que necesite para decidirse o no a participar.

IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

El estudio consiste en el análisis de pacientes con la enfermedad de Fibrosis Quística de La Provincia de Las Palmas revisando sus historias clínicas y estudiando diferentes variables medibles como por ejemplo peso y talla actual, estado de salud, seguimiento y tratamiento actual del paciente, etc.

OBJETIVO Y BENEFICIOS QUE SE ESPERAN ALCANZAR

El propósito de esta investigación es el estudio de pacientes con la enfermedad de Fibrosis Quística con la finalidad de evaluar cómo ha evolucionado y actualmente está la enfermedad, mejorar en la atención de dicha patología y la creación de un registro en el Complejo Hospitalario y por ende en La Provincia de Las Palmas, hasta el momento inexistente sobre dicha patología, y realizar la comparativa con registros de pacientes con FQ a nivel nacional y europeo.

La participación es totalmente voluntaria. De ningún modo está obligado a participar y, si decide hacerlo, puede cambiar de opinión en todo momento. Todos los aspectos de este estudio, incluidos los resultados, serán tratados de manera estrictamente confidencial.

Los beneficios son varios tanto para la mejora del tratamiento y estado de salud de los pacientes con FQ como para la mejora del diagnóstico de la enfermedad por parte de los profesionales sanitarios.

Los datos del registro van a poder ser utilizados de muchas maneras. Algunos ejemplos son:

- Para conocer y comparar los resultados de la Unidad de FQ del propio Hospital en relación con los globales del propio país, y los de otros países de Europa y el mundo
- Para valorar que tratamientos pueden ser más beneficiosos, y el grado en que la atención médica a los pacientes está mejorando.
- Para identificar nuevas tendencias de la enfermedad, por ejemplo aumento de un determinado tipo de infección o complicación.
- Para suministrar información con vistas a la planificación de servicios futuros para los pacientes con FQ.
- Para identificar grupos de pacientes, que pudieran ser contactados para tomar parte en determinados estudios de investigación. El contacto solo será posible a través del equipo FQ de tu Hospital, así en todo momento se conservará el anonimato.
- También es posible que se puedan utilizar los datos de manera global para informar a terceras partes sin intereses comerciales, de las características de un determinado grupo de pacientes de manera que éste último pueda establecer

alguna nueva línea de investigación o de tratamiento de la FQ. Todo ello siempre que se hayan cumplido todas las exigencias éticas y legales vigentes.

¿POR QUÉ HA SIDO ELEGIDO?

Usted ha sido elegido debido a que presenta la enfermedad que se estudia en cuestión.

CONFIDENCIALIDAD:

Se garantiza el derecho a la intimidad y a la confidencialidad de todos los datos relativos a su salud, tanto de los obtenidos durante la investigación, como de los que constan en su historia clínica, en los términos establecidos en la Ley 15/1999 de protección de datos de carácter personal y en la Ley 41/2002, reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Para la finalidad expuesta, a Ud. se le identificará con un código y la información personal de sus archivos no será distribuida ni cedida a terceras personas sin su consentimiento previo por escrito. En este sentido, no se le identificará personalmente en las publicaciones escritas o seminarios en los que se pudieran exponer los resultados de este estudio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Este estudio se llevará a cabo siguiendo las reglas de buena práctica clínica, y tienen como exclusiva finalidad establecer el primer registro hospitalario documentado a cerca de la patología de Fibrosis Quística en La Provincia de Las Palmas y dar una información cada vez mejor sobre como mejorar el tratamiento de la misma.

Esto quiere decir que, al participar en este estudio, a Ud no se le someterá a ningún procedimiento innecesario, y tampoco dejará de recibir las atenciones necesarias para tratar su enfermedad si decide no participar.

DURACIÓN PREVISTA DE SU INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO:

El estudio durará dos años aproximadamente.

NÚMERO APROXIMADO Y CARACTERÍSTICAS DE PARTICIPANTES QUE SE PREVÉ INCLUIR EN EL ESTUDIO:

La población a estudiar serán niños y adultos diagnosticados de Fibrosis Quística en los hospitales de la provincia de Las Palmas (Complejo Universitario Hospital Insular-Materno Infantil de Gran Canaria, Hospital Universitario Doctor Negrín de Gran Canaria, Hospital General de Fuerteventura Virgen de La Peña y Hospital General de Lanzarote Dr. José Molina Orosa) desde 1975 hasta la actualidad (2015).

El número de pacientes a estudiar será aproximadamente de 80-100 niños y adultos.

Se estudiarán un número determinado de variables: demográficas, genéticas, diagnósticas, de seguimiento, de tratamiento y complicaciones de la enfermedad.

PREGUNTAS QUE PUDIERAN SURGIRLE DURANTE Y DESPUÉS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

Si alguna vez necesita respuesta a alguna pregunta sobre este estudio, puede contactar con:

Dra. Noelia de Jesús Rivero Rivero

Servicio de Urgencias del Complejo Hospitalario Universitario Materno Infantil de Gran Canaria.

Tf: 928 308 645

Email: noeliariv@hotmail.com

COMPENSACIÓN ECONÓMICA:

Este estudio no tiene ánimo de lucro. Las personas que voluntariamente acepten ser incluidas en este estudio, así como los investigadores que intervienen en el mismo, no recibirán compensación económica alguna por ello.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

He leído y entendido la Hoja de información al paciente. He tenido la oportunidad de discutir las cuestiones relacionadas con esta información. Mis preguntas y dudas han sido respondidas de forma satisfactoria.

Entiendo que mi participación es voluntaria y que soy libre de abandonar el estudio en cualquier momento y sin que esto vaya en detrimento de mis derechos legales.

Entiendo que es posible que los datos puedan ser utilizados en otros documentos y que los detalles personales serán tratados de forma estrictamente confidencial. Doy autorización para que se acceda a mis informes sin que se revele información personal.

Estoy de acuerdo con que la información relativa a mi participación en este estudio sea comunicada a mi facultativo especialista y médico de cabecera si lo solicita.

He leído la información anterior y acepto participar en el estudio.

PARTICIPANTE

Nombre y apellidos:

Firma

Fecha:

REPRESENTANTE LEGAL

Nombre y apellidos:

Firma padre, madre o tutor legal:

Fecha:

INVESTIGADOR

Nombre y apellidos:

Firma

Fecha:

HOJA DE INFORMACIÓN Y CESIÓN DE DATOS PERSONALES

En cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 5 de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, por el que se regula el derecho de información en la recogida de los datos, le informamos que los datos de carácter personal facilitados en el presente formulario, se incluirán y serán tratados con confidencialidad y seguridad en ficheros, responsabilidad de LA DIRECCIÓN GERENCIA DEL COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO INSULAR MATERNO INFANTIL, cuya finalidad es realizar UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, haciendo uso de las nuevas tecnologías.

Anexo VI. Cuestionario CFQ-R para niños de 6 a 11 años

 Niños de 6 a 11 Años de Edad (Formato del Entrevistador) <small>CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE-REVISED</small>
--

Este cuestionario está hecho para el uso de un entrevistador. Por favor use este formato con niños pequeños. Para niños mayores que pueden leer y contestar las preguntas solos, como niños de 12 y 13 años de edad, use el cuestionario en el formato correspondiente.

Hay instrucciones para el entrevistador en cada sección de este cuestionario. Las instrucciones que usted debe seguir están subrayadas y en *itálica*.

Entrevistador: *Por favor haga las siguientes preguntas.*

A. *¿Cuál es tu fecha de nacimiento?*

Fecha

--	--	--	--	--	--	--	--

 Día Mes Año

B. *¿Eres del sexo?*

Masculino Femenino

C. Durante las **dos semanas pasadas**, ¿has estado de vacaciones o faltado a la escuela (colegio) por razones **no** relacionadas a tu salud?

Sí No

D. *¿Cuál de las siguientes alternativas describe tu origen étnico? (por favor seleccione todas las que apliquen)*

- Español
 - Cubano(a)
 - Puertorriqueño(a)
 - Mexicano(a)
 - Colombiano(a)
 - Argentino(a)
 - Venezolano(a)
 - Nicaragüense(a)
 - Salvadoreño(a)
 - Ecuatoriano(a)
 - Otro(a) (especifique)
-

E. *¿Cuál de las siguientes alternativas describe tu raza? (Por favor seleccione todas las que apliquen)*

- Blanco
- Negro
- Mulato
- Indio (Procedente de la India)
- Asiático
- Magrebi
- Otro (especifique) _____

F. *¿En qué curso estás en la escuela (colegio)? (Si ya has acabado los estudios, ¿Qué curso completaste?)*

- Educación infantil (jardín de infancia)
- 1° de primaria
- 2° de primaria
- 3° de primaria
- 4° de primaria
- 5° de primaria
- 6° de primaria
- No estás en la escuela



Niños de 6 a 11 Años de Edad (Formato del Entrevistador)
CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE-REVISED

Entrevistador: *Por favor, lea las instrucciones del cuestionario al niño(a):*

“Estas preguntas son para niños(as) como tú que tienen fibrosis quística. Tus respuestas nos ayudarán a entender cómo te encuentras y cómo los tratamientos te ayudan. Contestar estas preguntas te beneficiará tanto a ti como a otros en el futuro.”

“Para cada una de las siguientes preguntas, selecciona una de las opciones en las tarjetas que te voy a mostrar.”

Muestre la tarjeta naranja a el/la niño(a)

“Mira esta tarjeta y lee conmigo lo que dice: muy cierto / mayormente cierto / algo cierto / nunca cierto (falso)”

“Esto es un ejemplo: Si te pregunto si es **muy cierto, mayormente cierto/ algo cierto/ nunca cierto** que los elefantes pueden volar, ¿cuál de las respuestas en la tarjetas escogerías?”

Muestre la tarjeta azul a el/la niño(a)

“Mira esta tarjeta y lee conmigo lo que dice: siempre / a menudo / a veces / nunca”

“Esto es un ejemplo: Si te puedes ir a la luna: **siempre, a menudo, a veces, o nunca**, ¿cuál de las respuestas en la tarjeta escogerías?”

Muestre la tarjeta naranja al niño(a)

“Ahora te voy a hacer varias preguntas sobre tu vida diaria.”

“Escucha las oraciones que te voy a leer. Escoge una respuesta de las siguientes opciones: **muy cierto, mayormente cierto, algo cierto o nunca cierto.**”

Por favor marque el cuadrado que indique la respuesta del niño(a).

	Muy Cierto	Mayormente Cierto	Algo Cierto	Nunca Cierto
“Durante las dos semanas pasadas: ”				
1. Pudiste caminar tan rápido como los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Pudiste subir escaleras tan rápido como los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Pudiste correr, saltar y escalar como quisiste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Pudiste correr tan rápido y tan lejos como los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Pudiste participar en deportes que te gustan (béisbol, fútbol, baile, baloncesto, natación, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Tuviste dificultad al cargar o levantar objetos pesados como tus libros, tu mochila escolar, o una bolsa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Niños de 6 a 11 Años de Edad (Formato del Entrevistador) CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE-REVISED
---	--

Entrevistador(a): *Muestre la tarjeta azul a el/la niño(a).*

Marque el cuadrado que indique la respuesta de el/la niño(a).

“Y durante las dos semanas pasadas , con qué frecuencia:”	Siempre	A menudo	A veces	Nunca
7. Te sentiste cansado(a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Te sentiste enfadado.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Estuviste de mal humor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Te sentiste preocupado(a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Te sentiste triste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Tuviste dificultad en dormirte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Tuviste malos sueños o pesadillas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Te sentiste bien contigo mismo(a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Te costó trabajo comer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Tuviste que dejar de hacer actividades divertidas para hacer tus tratamientos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Te obligaron a comer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Entrevistador(a): *Presente la tarjeta naranja a el/la niño(a).*

*“Escucha las frases que te voy a leer. Escoge una respuesta de las siguientes opciones: **muy cierto, mayormente cierto, algo cierto o falso.**”*

Por favor marque el cuadrado que indique la respuesta del niño(a).

“Durante las dos semanas pasadas: ”	Muy Cierto	Mayorme nte Cierto	Algo Cierto	Nunca Cierto
18. Pudiste hacer todos tus tratamientos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Disfrutaste con la comida.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Te reuniste con frecuencia con tus amigos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Te quedaste en casa más de lo que hubieses querido.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Te sentiste cómodo (a) pasando tiempo fuera de casa (en casa de amigos, familiares ú otro sitio)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Niños de 6 a 11 Años de Edad (Formato del Entrevistador)
CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE-REVISED

“Durante las dos semanas pasadas .”	Muy Cierto	Mayorme nte Cierto	Algo Cierto	Nunca Cierto
23. Te sentiste excluido(a).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Invitaste amigos(as) a tu casa a menudo.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Pensaste que otros niños(as) se burlaron de ti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Te sentiste cómodo hablando de tu enfermedad con otros (tus amigos, profesores).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Pensaste que eras muy bajo(a) de estatura.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Pensaste que estabas muy delgado(a).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Pensaste que eras físicamente diferente a otros de tu misma edad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Te molestó hacer tus tratamientos.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Entrevistador: *Muestre la tarjeta azul de nuevo.*

Por favor marque el cuadrado que indique la respuesta del niño(a).

“Y durante las dos semanas pasadas , indica con qué frecuencia:”	Siempre	A menudo	A veces	Nunca
31. Tosiste durante el día.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Te despertaste durante la noche porque estabas tosiendo.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Escupiste (expectoraste) mucosidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Tuviste dificultad para respirar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Te dolió la barriga.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Por favor asegúrate que contestaste **todas** las preguntas.*

¡GRACIAS POR TU COOPERACION!

Anexo VII. Cuestionario CFQ-R para niños de 12-13 años



Niños de 12 a 13 Años de Edad (Reporte Independiente)

CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE-REVISED

“Estas preguntas son para niños como tú que tienen fibrosis quística. Tus respuestas nos ayudaran a entender cómo te encuentras y como los tratamientos te ayudan. Contestar estas preguntas te beneficiará tanto a ti como a otros en el futuro.”

Por favor contesta todas las preguntas. ¡No hay respuestas correctas ni incorrectas! Si no estas seguro como contestar, escoge la alternativa que se parezca a tu situación.

Por favor llena la información o marca el cuadrado que indique tu respuesta.

A. ¿Cuál es tu fecha de nacimiento?

Fecha
 Día Mes Año

B. ¿Eres del sexo?

Masculino Femenino

C. Durante las **dos semanas pasadas**, ¿has estado de vacaciones o faltado a la escuela (colegio) por razones **no** relacionadas a tu salud?

Sí No

D. ¿Cuál de las siguientes alternativas describe tu origen étnico (por favor seleccione todas las que apliquen)

- Español
 Cubano(a)
 Puertorriqueño(a)
 Mejicano(a)
 Colombiano(a)
 Argentino(a)
 Venezolano(a)
 Nicaragüense(a)
 Salvadoreño(a)
 Ecuatoriano(a)
 Otro(a) (especifique)

E. ¿Cuál de las siguientes alternativas describe tu raza? (Por favor seleccione todas las que apliquen)

- Blanco
 Negro
 Mulato
 Indio (Procedente de la India)
 Asiático
 Magrebi
 Otro (especifique) _____

F. ¿En qué curso estás en la escuela (colegio)? (Si ya has acabado los estudios, ¿Qué curso completaste?)

- 5° de primaria
 6° de primaria
 1° de educación secundaria obligatoria
 2° de educación secundaria obligatoria
 No estás en la escuela



Niños de 12 a 13 Años de Edad (Reporte Independiente)
CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE-REVISED

Por favor marca el cuadrado que indique tu respuesta.

En las **dos semanas pasadas**:

	Muy Cierto	Mayormente Cierto	Algo Cierto	Nunca Cierto
1. Pudiste caminar tan rápido como los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Pudiste subir escaleras tan rápido como los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Pudiste correr, saltar y escalar como quisiste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Pudiste correr tan rápido y tan lejos como los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Pudiste participar en deportes que te gustan (béisbol, fútbol, baile, baloncesto, natación, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Tuviste dificultad cargando o levantando objetos pesados como tus libros, tu mochila, o una bolsa.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor marca el cuadrado que indique tu respuesta.

Y en las **dos semanas pasadas**, indica con qué frecuencia:

	Siempre	A menudo	A veces	Nunca
7. Te sentiste cansado(a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Te sentiste enojado(a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Estuviste de mal humor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Te sentiste preocupado(a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Te sentiste triste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Tuviste dificultad en dormirte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Tuviste malos sueños o pesadillas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Te sentiste bien con tigo mismo(a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Te costó trabajo comer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Niños de 12 a 13 Años de Edad (Reporte Independiente) CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE-REVISED
---	---

Por favor marca el cuadrado que indique tu respuesta.

Y en las **dos semanas pasadas**, indica con qué frecuencia:

	Siempre	A menudo	A veces	Nunca
16. Tuviste que dejar hacer actividades divertidas para hacer tus tratamientos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

17. Te tuvieron que obligar a comer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
---	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Por favor marca el cuadrado que indique tu respuesta.

Durante las **dos semanas pasadas**:

	Muy Cierto	Mayormente Cierto	Algo Cierto	Nunca Cierto
18. Pudiste hacer todos tus tratamientos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Disfrutaste con la comida.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Te reuniste a menudo con tus amigos.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Te quedaste en casa más de lo que hubieses querido.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Te sentiste cómodo(a) estando fuera de casa (en casa de amigos, familiares ú otro sitio).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Te sentiste excluido(a).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Invitaste amigos(as) a tu casa con frecuencia.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Pensaste que otros niños(as) se burlaron de ti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Te sentiste cómodo hablando de tu enfermedad con otros (tus amigos, profesores)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Pensaste que eras muy bajo(a) de estatura.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Pensaste que estabas muy delgado(a).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Pensaste que eras físicamente diferente a otros de tu misma edad.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Niños de 12 a 13 Años de Edad (Reporte Independiente)
 CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE-REVISED

Durante las **dos semanas pasadas**:

	Muy Cierto	Mayormente Cierto	Algo Cierto	Nunca Cierto
30. Te molestó hacer tus tratamientos.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor marca el cuadrado que indique tu respuesta.

Y durante las **dos semanas pasadas**, indica con qué frecuencia:

	Siempre	A menudo	A veces	Nunca
31. Tosiste durante el día	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Te despertaste durante la noche porque estabas tosiendo.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Escupiste (expectoraste) mucosidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Tuviste dificultad para respirar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Te dolió la barriga.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor asegúrate que todas las preguntas han sido contestadas.

¡GRACIAS POR TU COOPERACION!

Anexo VIII. Cuestionario CFQ-R para adolescentes ≥ 14 años y adultos



Adolescentes y Adultos (Pacientes de catorce años en adelante)
 CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE - REVISED

Entender el impacto de su enfermedad y tratamientos en su vida diaria puede ayudar a los médicos a controlar su salud y ajustar sus tratamientos apropiadamente de ser necesario. Por esta razón, este cuestionario fue específicamente desarrollado para personas que padecen de fibrosis quística. Gracias por completar este cuestionario.

Instrucciones: Las siguientes preguntas son acerca de su estado de salud actual, tal cuál usted lo percibe. Esta información nos ayudará a entender como se siente usted diariamente. Por favor conteste todas las preguntas. ¡No hay respuestas correctas ni incorrectas! Si no sabe que contestar, seleccione la alternativa que más se parezca a su situación.

Sección I. Datos Demográficos

Por favor conteste o seleccione la contestación correspondiente a las siguientes preguntas.

A. ¿Fecha de nacimiento?

Fecha

Día	Mes					Año	

B. Sexo?

Masculino Femenino

C. En las últimas **dos semanas**, ¿ha estado de vacaciones o faltado a la escuela (colegio) o trabajo por razones **no** relacionadas a su salud?

Sí No

D. Estado Civil

- Soltero / nunca casado(a)
 Casado(a)
 Viudo(a)
 Divorciado(a)
 Separado(a)
 Casado(a) de nuevo
 Con un compañero(a)

E. ¿Cuál de las siguientes alternativas describe mejor su origen étnico? (por favor seleccione todas las que apliquen)

- Español
 Cubano(a)
 Mexicano(a)
 Colombiano(a)
 Argentino(a)
 Salvadoreño(a)
 Nicaragüense
 Venezolano(a)
 Ecuatoriano (a)
 Otro(a) (especifique) _____
 Puertorriqueño(a)

F. ¿Cuál de las siguientes alternativas describe su raza? (Por favor seleccione todas las que apliquen)

- Blanco
 Negro
 Mulato
 Indio
 Asiático
 Magrebí
 Otro (especifique) _____

G. Nivel de educación

- Algo de educación básica (Educación General Básica, Educación Primaria o menos)
 Educación secundaria obligatoria (o Bachillerato)
 Algo de universidad
 Título de universidad
 Formación Profesional

H. ¿Cuál de las siguientes opciones describe mejor su nivel de estudios o a qué se dedica?

- Asiste a la escuela / colegio fuera del hogar
 Estudia en casa (formación a distancia)
 Busca trabajo
 Trabaja a tiempo completo o parcial (en el hogar o fuera de éste)
 Ama de casa a tiempo completo
 No estudia o trabaja debido a su estado de salud
 No trabaja por otras razones



Adolescentes y Adultos (Pacientes de catorce años en adelante)
 CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE - REVISED

Sección II. Calidad de Vida

Por favor marque la alternativa correspondiente a su contestación.

Durante las últimas dos semanas, cuanta dificultad ha tenido:

	Mucha dificultad	Alguna dificultad	Un poco de dificultad	Ninguna dificultad
1. Participando en actividades extenuantes como correr o practicar algún deporte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Caminando tan rápido como los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Cargando o levantando cosas pesadas como libros o mochilas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Subiendo escaleras.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Subiendo escaleras tan rápido como los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Y en las últimas dos semanas, indique con qué frecuencia:

	Siempre	A menudo	A veces	Nunca
6. Se sintió bien.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Se sintió preocupado(a).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Se sintió inútil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Se sintió cansado(a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Se sintió con mucha energía.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Se sintió agotado(a).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Se sintió triste.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor rodee con un círculo el número correspondiente a su respuesta. Por favor escoja una sola respuesta para cada pregunta.

Pensando en su estado de salud en las últimas dos semanas:

13. ¿Hasta que punto tiene dificultad al caminar?
1. Pudo caminar por mucho tiempo sin cansarse
 2. Pudo caminar por mucho tiempo pero se cansa
 3. No pudo caminar por mucho tiempo porque se cansa rápidamente
 4. Evita caminar cuando le es posible porque se cansa mucho
14. ¿Cómo se siente con respecto al comer?
1. Sólo pensar en comida le causa malestar
 2. No disfruta al comer
 3. Algunas veces disfruta al comer
 4. Siempre disfruta al comer
15. ¿Hasta qué punto los tratamientos le hacen su vida diaria más difícil?
1. Nada en lo absoluto
 2. Un poco
 3. Moderadamente
 4. Mucho



Adolescentes y Adultos (Pacientes de catorce años en adelante)

CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE - REVISED

16. ¿Cuánto tiempo le dedica cada día a sus tratamientos?
1. mucho tiempo
 2. algo
 3. poco
 4. casi nada
17. ¿Qué grado de dificultad le supone a usted hacer los tratamientos (incluyendo medicamentos) cada día?
1. Nada en lo absoluto
 2. Un poco
 3. Moderadamente
 4. Mucho
18. ¿Cómo piensa que está su salud en este momento?
1. Excelente
 2. Buena
 3. Más a menos
 4. Mala

Por favor marque la alternativa correspondiente a su contestación.

Pensando en su salud durante las últimas dos semanas, indique cómo de verdaderas o falsas son las siguientes frases.

	Muy cierto	Mayormente cierto	Mayormente falso	Muy falso
19. Tengo dificultad en recuperarme después de hacer esfuerzos físicos.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Tengo que limitar mis actividades físicas como correr o practicar deportes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Tengo que obligarme a comer.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Tengo que quedarme en casa más de lo que quisiera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Me siento cómodo hablando sobre mi enfermedad con otros.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Pienso que estoy muy delgado(a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Pienso que me veo diferente en comparación con otros(as) de mi edad.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Me siento mal con respecto a mi apariencia física.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. La gente teme a contagiarse de mí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Me reúno con mis amigos a menudo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Pienso que mi tos molesta a los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Me siento cómodo(a) saliendo por la noche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Me siento solo a menudo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Me siento(a) saludable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Me resulta difícil hacer planes para el futuro (por ejemplo, ir a la universidad, matrimonio, etc.).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Llevo una vida normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE - REVISED

Adolescentes y Adultos (Pacientes de catorce años en adelante)

Sección III. Escuela, Trabajo, Actividades Diarias

Por favor seleccione el número o la alternativa correspondiente a su contestación.

35. ¿Durante las dos últimas semanas, hasta qué punto tuvo dificultad para mantenerse al día en su trabajo escolar, profesional, o en otras actividades diarias?
1. No ha tenido dificultad en mantenerse al día
 2. Ha podido mantenerse al día aunque se le ha hecho difícil
 3. Se ha atrasado
 4. No ha podido hacer estas actividades en absoluto.
36. ¿Durante las últimas dos semanas, con qué frecuencia estuvo ausente de la escuela, trabajo, o no pudo completar sus actividades diarias por culpa de su enfermedad o sus tratamientos?
- Siempre Con frecuencia Algunas veces Nunca
37. ¿Con qué frecuencia le impide a usted la fibrosis quística alcanzar sus metas en los estudios, en el trabajo o respecto a otros objetivos personales?
- Siempre Con frecuencia Algunas veces Nunca
38. ¿Con qué frecuencia le impide la fibrosis quística salir de su casa para hacer actividades cotidianas como, por ejemplo, ir de compras o ir al banco?
- Siempre Con frecuencia Algunas veces Nunca

Sección IV. Dificultades con los Síntomas

Por favor seleccione la alternativa correspondiente.

Durante las últimas dos semanas:

- | | Bastante | Algo | Poco | Nunca |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 39. Ha tenido dificultad para aumentar de peso..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 40. Ha estado congestionado(a)..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 41. Ha tosido durante el día..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 42. Ha tenido que expectorar mucosidad..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Pase a la pregunta 44

43. Su mucosidad ha sido mayormente:

- Transparente Transparente a amarilla Amarillosa-verdosa Verde con muestras de sangre No sé

Indique con qué frecuencia en las últimas dos semanas:

- | | Siempre | A menudo | A veces | Nunca |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 44. Ha presentado pitos al respirar..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 45. Ha tenido dificultad al respirar..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 46. Se ha despertado durante la noche porque estaba tosiendo..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 47. Ha tenido problemas de gases (flatulencia)..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 48. Ha tenido diarrea..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 49. Ha tenido dolor abdominal..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 50. Ha tenido falta de apetito..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Por favor asegúrese que todas las preguntas han sido contestadas.

¡GRACIAS POR SU COOPERACION!



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA