

***FIBROSIS QUÍSTICA  
CASUÍSTICA ASTURIANA***

**José Cristóbal Paniagua Marrero**

## **AGRADECIMIENTOS.**

*Quiero expresar mi agradecimiento al Dr. Carlos Bousoño García, médico adjunto del Hospital Universitario Central de Asturias y responsable del Servicio para la fibrosis quística, el haberme dado la oportunidad de conocer y dedicarme durante estos meses al apasionante mundo de la fibrosis quística y por el interés que se ha tomado en mi formación. Ha habido muchas dificultades pero el esfuerzo ha merecido la pena.*

*También quiero agradecer a mi tutor, su ayuda en los trámites necesarios para la presentación de este proyecto fin de Máster y a cada miembro del Tribunal por haber accedido a estar en él.*

*Al Dr. Juan José Díaz Martín por su colaboración en la realización de parte del trabajo, por sus consejos y por el tiempo dedicado.*

*A Alicia por compartir también conmigo esta experiencia, por su constante apoyo y su importante ayuda, pero sobre todo por creer en mí. Sin ella todo hubiera sido mucho más difícil.*

*A mi hija Paula.*

## **ÍNDICE.**

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>6</b>
1.1. Antecedentes históricos.....	6
1.2. Definición y prevalencia de la fibrosis quística.....	8
1.3. Método diagnóstico de la fibrosis quística.....	9
1.4. Diagnóstico precoz. Cribado del periodo neonatal.....	10
1.5. Historia y objetivos de la unidad de fibrosis quística europea.....	10
1.6. ¿Qué es el registro de pacientes ECFS?.....	11
1.7. Directrices para el Registro Europeo de Fibrosis Quística.....	13
<b>2. BENEFICIOS DEL PROYECTO.....</b>	<b>14</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>16</b>
4.1. Tipo de estudio.....	16
4.2. Ámbito de estudio.....	16
4.3. Población de estudio.....	16
4.4. Periodo de realización.....	17
4.5. Recogida de datos.....	17
4.5.1. Demográficas.....	17
4.5.2. Genotipo.....	17

4.5.3 Diagnóstico.....	17
4.5.4. Tratamiento.....	18
4.5.5. Seguimiento.....	19
4.5.6. Complicaciones.....	19
4.5.7. Microbiología.....	21
4.5.8. Trasplante hepático o pulmonar.....	21
4.6. Variables estudiadas.....	22
4.7. Análisis de datos.....	24
4.8. Consentimiento informado.....	24
4.9. Comité de Ética e Investigación.....	24
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>25</b>
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>29</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>46</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>47</b>
<b>9. ANEXOS.....</b>	<b>52</b>
9.1. Lista de variables.....	52
9.2. Hoja de Consentimiento informado del paciente/Tutor para el Registro de Fibrosis Quística.....	54
9.3. Confirmación ética y legal para el uso del software EFCR.....	55

## **ABREVIATURAS.**

FQ	Fibrosis Quística
RTFQ	Regulador de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística
ECFS	<i>“European Cystic Fibrosis Society”</i>
CFF	<i>“Cystic Fibrosis Foundation”</i>
TIR	Determinación de la Tripsina Inmunorreactiva
CFE	<i>“Cystic Fibrosis Europe”</i>
ECFSPR	<i>“European Cystic Fibrosis Society Patient Registry”</i>
QPIT	Test Cualitativo de Iontoforesis con Pilocarpina
ABPA	Aspergilosis broncopulmonar alérgica
HUCA	Hospital Universitario Central de Asturias

## **1. INTRODUCCIÓN.**

Durante muchos años se ha considerado a la fibrosis quística (FQ) una enfermedad exclusiva de la edad pediátrica, ya que su diagnóstico se hacía durante los primeros años de vida y los pacientes fallecían antes de llegar a la edad adulta. En la actualidad, la supervivencia de los pacientes diagnosticados en la infancia ha mejorado considerablemente. Se calcula que los pacientes nacidos en la década de los años 90 y diagnosticados en la infancia tendrán una expectativa de vida de 40 años. Por otra parte, el mejor conocimiento de las bases genéticas de la enfermedad ha permitido saber que existen formas fenotípicas con poca o nula traducción clínica durante la infancia, que van a manifestarse en la edad adulta, momento en el que debe realizarse el diagnóstico.

Conocer las características clínicas de estas formas de presentación es importante para establecer los criterios clínicos de sospecha que deben conducir a aplicar los métodos de diagnóstico de FQ en pacientes adultos.

### **1.1. Antecedentes históricos.**

Los primeros informes de niños con cuadro clínico sugestivo de FQ datan de mediados del siglo diecisiete, muchos de ellos son, inclusive, anteriores a la canción infantil alemana fechada en el siglo dieciocho que dice: “El niño a quien al besarle la frente sabe a sal, pronto morirá”.

A principios del siglo veinte se describieron muchos de los síndromes clínicos que caracterizan a la fibrosis quística. En 1905, Landsteiner describió el cuadro de íleo meconial<sup>1</sup>. Garrod en 1912, describió niños con esteatorrea que fallecían por bronconeumonía<sup>2</sup>. El pediatra suizo Fanconi describió en 1936 a niños con “síndrome celiaco” que además tenían anomalías pancreáticas<sup>3</sup>.

El término “fibrosis quística del páncreas” fue acuñado en 1938 por Dorothy Andersen del *Babies Hospital New York*<sup>4</sup> que describió por primera vez la fibrosis quística como una entidad claramente definida. En su estudio refirió un grupo de 49 neonatos con obstrucción intestinal y complicaciones respiratorias, y atribuyó muchas de las anomalías histológicas a la deficiencia de vitamina A. En estudios posteriores sustentó

la teoría de que la deficiencia de vitamina A jugaba un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, apoyó el uso de suplementos de vitamina A en la dieta de los pacientes y postuló que la bronquitis persistente, que complicaba la enfermedad, era el resultado de la mala absorción de vitamina A y posiblemente de otras sustancias liposolubles como consecuencia de la deficiente secreción de enzimas pancreáticas<sup>5,6,7</sup>.

Además, concluyó que la terapia nutricional debería empezar de forma temprana, que la efectividad del tratamiento nutricional dependía del tipo y grado de infección respiratoria, y que cuando ésta se iniciaba con posterioridad al inicio de la bronquitis supurativa, la terapia nutricional podría prolongar la vida pero no cambiaba el pronóstico de la enfermedad<sup>8</sup>.

En 1949, Lowe y colaboradores señalaron que la FQ podría ser causada por un defecto en un gen en base al patrón autosómico recesivo de la enfermedad<sup>9</sup>. Al inicio de la década de los cincuenta, se postuló que una elevada concentración de electrolitos en sudor podría ser un signo característico del diagnóstico. Este signo, descrito por Paul A. di Sant'Agnes durante una onda de calor en Nueva Cork, validó la descripción que se hacía en libros antiguos del "síndrome del bebe salado"<sup>10</sup>. El diagnóstico de la FQ permaneció como un diagnóstico clínico hasta 1959 en que Gibson y Cooke desarrollaron la prueba del sudor en base a la observación de que el choque de calor ocurría con mayor frecuencia en niños con insuficiencia pancreática<sup>11</sup>.

En 1964 Leroy Mathews de la *Case Western Reserve University* en Cleveland, realizó una revisión del conocimiento que se tenía de la enfermedad en esa época y enfatizó el papel que tenía la terapia integral en la mejoría de la supervivencia de los pacientes con FQ<sup>12</sup>. Ellos iniciaron un programa de tratamiento integral que incluía el tratamiento agresivo de las infecciones pulmonares, el uso de suplementos de enzimas pancreáticas, intervenciones nutricionales, hidratación y suplementos orales de sal para prevenir la deshidratación y el choque de calor. Este régimen fue la base de la terapia integral que realizan las unidades de FQ en nuestros días.

A principio de la década de los ochenta, Hopfer presentó un trabajo donde sugería que el defecto fisiológico principal era debido a un transporte anormal de electrolitos a nivel epitelial<sup>13</sup>. En 1981, el Dr. Michael Knowles de la Universidad de Carolina del Norte demostró de manera objetiva esta disfunción epitelial al encontrar una diferencia de potencial nasal anormal<sup>14</sup>. Quinton en 1983 publicó que el transporte anormal de cloro era la causa de la elevación anormal de electrolitos en el sudor de los pacientes con fibrosis quística<sup>15</sup>.

La “era moderna” del estudio y tratamiento de la FQ se inició en 1989 cuando el gen que lo codifica fue clonado por Collins, Riordano, Tsui y colaboradores, en un trabajo conjunto de la Universidad de Michigan y la Universidad de Toronto<sup>16</sup>.

Este descubrimiento dio inicio al conocimiento de la fisiopatología molecular de la enfermedad. Desde entonces se han identificado centenares de mutaciones; se conoce que esta enfermedad puede manifestarse con un amplio espectro de manifestaciones clínicas y se iniciaron una serie de trabajos clínicos con el fin de encontrar una relación entre el genotipo y el fenotipo.

### **1.2. Definición y prevalencia de la fibrosis quística.**

La prevalencia e incidencia de la FQ varía ampliamente dependiendo del grupo étnico y el área geográfica que se estudie. Se estima que esta enfermedad afecta a 30,000 pacientes en los Estados Unidos, a 60,000 pacientes a nivel mundial y que 10 millones de personas son portadores de mutaciones del regulador de la conductancia de la transmembrana de la fibrosis quística (RTFQ)<sup>17</sup>.

Algunos modelos estadísticos concluyen que la incidencia de la enfermedad es de 1 en 3.419 nacidos vivos en blancos y de 1 en 12.163 en no blancos. En los Estados Unidos, se ha publicado que la incidencia de la enfermedad en caucásicos es de 1:3.200, en afro-americanos de 1:15.000 y en asiáticos de 1:31.000.

En España, después de haber estudiado a 12.000 nacidos vivos en el programa de cribado neonatal de fibrosis quística de Cataluña, se sabe que la incidencia de la enfermedad en nuestro medio es de 1 en 5.352 nacidos vivos con gran variabilidad interregional<sup>18</sup>.

En 1989, se identificó que se produce por herencia autosómica recesiva de la mutación del gen “*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*” localizado en el cromosoma 7, que codifica una proteína de 1.480 aminoácidos<sup>19</sup>. Esta proteína se comporta como un verdadero canal del cloro regulado por AMPc; su alteración afecta a las células de origen epitelial y puede producir enfermedad en los senos paranasales, pulmones, tracto gastrointestinal, páncreas, sistema hepatobiliar, glándulas sudoríparas y aparato genital masculino.

En la actualidad, se han descrito más de 1.600 mutaciones. Recientemente, se ha conocido la existencia de genes moduladores que podrían influir en la expresión clínica de



la enfermedad y colaborar, de esta manera, a su amplia variabilidad fenotípica, así como influir en el pronóstico y la supervivencia de los pacientes a largo plazo.

Aunque al nacer todos los pacientes con FQ tienen los pulmones normales, la afectación progresiva sobre las vías respiratorias es la causa de muerte, por insuficiencia respiratoria, en el 95% de los casos.

### **1.3. Método diagnóstico de la fibrosis quística.**

La prueba del sudor continúa siendo hoy la herramienta más útil para el diagnóstico. Los recientes Consensos de la *European Cystic Fibrosis Society* (ECFS) y el de la *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) de Estados Unidos la han puesto de nuevo en el centro, al reconocer las limitaciones del conocimiento sobre la repercusión clínica real de muchas de las más de 1.500 mutaciones asociadas a la FQ.

De acuerdo con el Consenso Europeo, se establece el diagnóstico de “fibrosis quística clásica” en presencia de al menos una característica fenotípica de FQ (enfermedad sinopulmonar crónica, alteraciones digestivas y nutricionales, síndromes de pérdida de sal o ausencia bilateral de conductos deferentes), junto con una concentración de Cl en sudor  $\geq 60$  mmol/l. En estos pacientes generalmente se detectan dos mutaciones causantes de enfermedad en el gen RTFQ, pueden tener o no insuficiencia pancreática y su evolución clínica es variable. Se establece el diagnóstico de “fibrosis quística no clásica o atípica” si se halla al menos una de las características fenotípicas citadas y la prueba del sudor con resultado borderline (Cl 30–60 mmol/l) junto con la detección de dos mutaciones y/o una diferencia de potencial nasal alterado. Estos pacientes generalmente tienen suficiencia pancreática y enfermedad pulmonar más leve que los que sufren una FQ clásica, y la afección clínica puede ser de uno o varios órganos. El Consenso de la CFF no hace la distinción entre FQ clásica y no clásica, pero establece un intervalo de normalidad para las concentraciones de Cl en sudor diferente según la edad. En lactantes, concentraciones  $\leq 30$  mmol/l son normales y las de 30–59 mmol/l, borderline. En pacientes de más edad, considera normales concentraciones de  $\leq 40$  mmol/l; borderline, las de 40–59 mmol/l, e indicio de FQ, las  $\geq 60$  mmol/l<sup>20</sup>.

La única prueba del sudor aceptable para la confirmación del diagnóstico es el test cuantitativo de iontoforesis con pilocarpina (QPIT)<sup>21</sup>, entendiéndose por tal, el realizado por personal experto, con estimulación de la sudoración mediante iontoforesis, recogida de la muestra mediante uno de los dos procedimientos validados que se explicarán más adelante.

#### ***1.4. Diagnóstico precoz. Cribado del periodo neonatal.***

Desde hace años se sabe que el diagnóstico precoz de la FQ mejora su pronóstico. La comprobación por Crosley en 1979 de que la tripsina estaba elevada en la sangre de cordón de los recién nacidos con FQ posibilitó la realización de un cribado inicial de esta enfermedad en el periodo neonatal. En 1983, la fundación estadounidense para la FQ recomendó la determinación de tripsina inmunorreactiva (TIR)<sup>22</sup> utilizando una muestra de sangre del talón como método de cribado. Posteriormente se han desarrollado diferentes algoritmos que realizan una o dos determinaciones de TIR y, tras la identificación del gen, además se procede al estudio genético de las mutaciones de FQ más frecuentes en la población de la que procede el individuo. En España el programa de cribado se inició en Cataluña y en la actualidad, 4 comunidades autónomas no lo realizan.

En este protocolo se realiza una doble determinación de TIR en papel secante y, en caso de que ambas sean positivas, se procede al estudio genético de las 32 mutaciones más frecuentes en la zona y una prueba del sudor. En caso de que no se identifiquen las dos mutaciones, se procede a la secuenciación completa del gen. La aplicación de este programa ha permitido conocer la prevalencia de esta enfermedad que se sitúa en 1/5.000 recién nacidos, y detectar síntomas, complicaciones graves y colonizaciones precoces por microorganismos que el tratamiento adecuado y temprano puede evitar o minimizar. Sin embargo, la puesta en marcha de un programa de cribado también conlleva nuevos retos, como el diagnóstico de una enfermedad potencialmente grave en sujetos asintomáticos. Por ello, la información a los padres requiere una estrategia prudente y bien definida.

#### ***1.5. Historia y objetivos de la unidad de fibrosis quística europea.***

El intento de desarrollar un registro europeo FQ paciente comenzó alrededor de 1995 en la reunión de París auspiciada por la Asociación Francesa de la FQ. Sin embargo, se consideró que el intento de construir una base de datos grande y compleja sobre los pacientes europeos con FQ era demasiado ambicioso en ese momento.

Posteriormente, una empresa farmacéutica propuso financiar el proyecto e inicialmente dota de información importante y valiosa. Sin embargo, debido a su alto costo se cierra cuando los fondos tanto privados como públicos son insuficientes. En 2003,

los representantes de los registros nacionales se reunieron para discutir la construcción de un Registro Europeo.

En 2006, bajo el Marco de la Unión Europea<sup>23</sup>, el financiamiento de un registro a nivel europeo dirigido por Anil Mehta (Dundee) fue galardonado en el marco de la Acción de Coordinación Europea para la Investigación en la FQ, *EuroCareCF*. El objetivo era proporcionar un registro para recopilar datos demográficos, clínicos y de forma opcional. *EuroCareCF* y la ECFS han estado trabajando en estrecha colaboración para crear este registro, donde también colaboró la CFF.

En 2008, cuando el proyecto *EuroCareCF* es cancelado, el ECFS es oficial. Por el momento, el registro recoge datos principalmente de los registros nacionales de FQ.

Los objetivos son mejorar la calidad de vida de los pacientes, defender sus intereses, concienciar al público y promover asistencia médica apropiada para los pacientes con FQ de cualquier lugar de Europa.

Por lo tanto, se decidió divulgar información sobre la calidad de asistencia y se programó dirigir actividades en defensa de la enfermedad junto con las autoridades nacionales y europeas. La organización desarrolló materiales de comunicación y metodologías que compartirán en todas las organizaciones de FQ en Europa, para dirigir la campaña en sus propios países.

### **1.6. ¿Qué es el registro de pacientes ECFS?**

El *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry* (ECFSPR)<sup>24</sup> es un registro de datos que contiene datos médicos de los pacientes con FQ en toda la Unión Europea y algunos de los países vecinos durante un período de tiempo.

La FQ es una enfermedad rara, lo que significa que cualquier centro de FQ, incluso los más grandes, sólo se tiene experiencia con un número limitado de pacientes.

En el ECFSPR los datos se recogen por muchas razones: para aumentar el conocimiento de la FQ, para determinar la efectividad clínica de los tratamientos, para comparar y mejorar el nivel de atención a las personas con FQ, para apoyar la atención de la salud y la planificación de servicios con fines de investigación. La recopilación de los datos de muchos países y centros (en el último informe se incluyen de cerca de 19000 pacientes de 20 países) nos da la oportunidad no solo de de comparar entre centros de FQ y de distintos países, sino también de preparar proyectos de los posibles ensayos clínicos de nuevos tratamientos potenciales cuando surjan.

La participación del paciente es el factor clave en el establecimiento de cualquier registro de pacientes. A los efectos de los objetivos mencionados, es necesario tener la mayor cantidad de pacientes en el registro como sea posible para:

1.- Asegurarse de que los datos son representativos de todo el espectro de la enfermedad.

2.- Tener suficientes pacientes con, por ejemplo un genotipo específico, complicación o infección para hacer posible la investigación y avanzar en la mejora del cuidado y los tratamientos y en la investigación de la enfermedad.

Se recopilan entonces, los llamados datos demográficos tales como la edad actual, el sexo, el genotipo, la edad y los síntomas en el momento del diagnóstico, y también datos clínicos, que se actualizan una vez al año, por ejemplo el peso, la función pulmonar, la altura, las infecciones, el tratamiento y las complicaciones. Los datos se recopilan mediante un conjunto común de definiciones y códigos para que los datos sean comparables de un país a otro.

Todo esto en una serie semi-anónima de datos, esto significa por ejemplo, que en el ECFSPR sólo figura el mes y año de nacimiento (para poder calcular la edad actual), el sexo y el centro o país al que pertenece dándosele un código específico, por lo que serán capaces de rastrear de nuevo a cada paciente en caso de encontrarse algún problema con los datos introducidos, pero sólo su centro y su médico puede obtener la identidad a partir de este código.

Para proteger aún más la privacidad, en la base de datos todos los centros tienen asignado un número que no contiene el nombre del Centro.

Todo el almacenamiento y uso de datos del ECFSPR está regulado por las leyes de la Unión Europea de protección de datos. La base de datos se encuentra en Milán, donde los datos de la ECFSPR se almacenan, por supuesto, los datos están protegidos por todos los medios de seguridad, tanto hardware como software. Si los datos son recogidos inicialmente en una base de datos nacional, éstos se almacenan allí de acuerdo con las leyes nacionales. Si el centro está utilizando el software de registro en línea, los datos personales se almacenan en el centro y sólo los datos anónimos descritos anteriormente son los que se envían. Todos los datos están encriptados y protegidos con contraseña.

Hay dos maneras de participar en el registro. Se puede participar a través de un registro nacional de recogida de datos de los centros y el envío de todos los datos de ese país. Este es el caso de Reino Unido, Francia, Alemania, Bélgica, Dinamarca, Países Bajos, Italia, República Checa y Suecia. En estos países casi todos los centros que participan.

En otros países, los centros podrán utilizar el software en línea y por tanto vinculado directamente. Por el momento este es el caso de España, Austria, Portugal, Suiza, Eslovenia, Grecia y Letonia.

El acceso directo a los datos sólo se permite a los centros de FQ. Esto significa que sólo un médico puede introducir y modificar datos. Los estadísticos que están a cargo de la gestión y análisis de datos pueden ver la base de datos pero no pueden modificar los datos y no podrá identificar al paciente porque su identidad está protegida por el código único que solo conoce su centro. En el caso de que los estadísticos tuvieran necesidad de algunas aclaraciones sobre los datos, enviaran una consulta al servicio de asistencia (que es el único capaz de vincular el código del centro que el nombre del centro).

Si los datos se introducen directamente desde un solo centro, los centros de un país puede nombrar un coordinador nacional que tendrá acceso a los datos anónimos de todos los centros en ese país. De esta manera el país también tendrá un registro nacional.

Los investigadores podrán solicitar los datos para proyectos específicos y las solicitudes serán examinadas por un comité científico para asegurar que los datos se utilizan de acuerdo con la legislación y los objetivos del registro como se indica en las directrices recogidas en <http://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/guidelines>. En el comité científico participa un representante designado por la organización de pacientes con FQ. Si se otorga el permiso, los datos serán analizados entre los investigadores y los estadísticos.

### ***1.7. Directrices para el Registro Europeo de Fibrosis Quística.***

Las directrices para el ECFSPR están hechas siguiendo la Normativa 95/46 de la Unión Europea del Parlamento y Consejo Europeos del 24 de Octubre de 1995 sobre la protección de las personas respecto al procesado de sus datos personales y el libre movimiento de tales datos.

## **2. BENEFICIOS DEL PROYECTO.**

La inclusión de los datos obtenidos de los pacientes con FQ del Principado de Asturias, siguiendo los requisitos del registro, otorgará la posibilidad de valorar los resultados de las distintas unidades, produciendo una sensibilización dentro del colectivo de profesionales de la salud que permitirá iniciar una campaña de actuaciones (protocolización de pruebas diagnósticas y tratamientos) destinadas a mejorar la calidad de vida.

Por lo tanto, los objetivos del ECFSPR son los de medir, examinar y comparar diferentes aspectos de la FQ y de su tratamiento en los países participantes, alentando a través de ello el desarrollo de nuevas normativas y protocolos para el tratamiento de la enfermedad.

La ECFS publica un informe anual con la presentación epidemiológica de los datos fundamentales de los distintos países a nivel europeo, suministrando datos para investigaciones epidemiológicas.

Cada Unidad de FQ tiene un Comité Directivo, que recibe un informe específico de los resultados de cada país e identifica pacientes especialmente apropiados para participar en estudios de investigación multicéntricos.

### **3. OBJETIVOS.**

Al ser la FQ una enfermedad multidisciplinar, para su estudio se requiere necesariamente de la información suministrada por el paciente, pero puede ser de gran ayuda para los profesionales la obtención de datos generales así como la comunicación continuada con otros de países diferentes para permitir iniciar acciones correctoras en los protocolos de actuación. Estudios periódicos de seguimiento permitirán observar la efectividad de las acciones emprendidas<sup>27</sup>.

Por lo tanto, los objetivos serán:

1. Realizar un registro de pacientes con FQ en la Comunidad Autónoma del Principado de Asturias.
2. Describir las características clínicas de los pacientes controlados en la unidad de FQ entre los años 2008-2009, siguiendo las directrices de la Sociedad Europea.
3. Comparar las características demográficas, genéticas, microbiológicas, complicaciones y tratamientos, con el registro de pacientes ECFS de los diferentes países participantes.
4. Suministrar datos para ulteriores investigaciones epidemiológicas, que serán almacenados en una base de datos bajo el control del Comité Directivo de los Registros Nacionales.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS.**

### ***4.1. Tipo de estudio.***

Para la realización de este trabajo se llevará a cabo un estudio descriptivo de tipo observacional con una recogida de datos retrospectiva.

### ***4.2. Ámbito de estudio.***

El Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) es un hospital público y de referencia para el Principado de Asturias de los pacientes con FQ. Fundado en el año 1989, a partir de la fusión de los diferentes centros hospitalarios de Oviedo<sup>28</sup>, consta de 1324 camas instaladas con un promedio de 1041 camas activas y 61 pediátricas, según datos recogidos en la normas de gestión de camas en situaciones de ocupación elevada de 2011.

La Unidad de FQ del HUCA desde su creación, ha ido aumentando sus recursos y en el momento actual atiende a niños, adolescentes y adultos de forma multidisciplinaria, en un mismo espacio físico, con dedicación preferente a estos pacientes.

La Unidad está formada por un equipo multidisciplinar de profesionales de diferentes Servicios del hospital: Pediatría, Gastroenterología, Neumología, Endocrinología, Nutrición, Rehabilitación y Fisioterapia, Otorrinolaringología, Psiquiatría y Microbiología, entre otros, así como personal de enfermería propio.

Sus objetivos se enmarcan en tres áreas esenciales: asistencial, docente y de investigación.

### ***4.3. Población de estudio.***

Pacientes controlados en la Unidad de FQ del HUCA entre los años 2008-2009. En ese momento la Unidad atendía a 45 pacientes que fueron los incluidos en el estudio.

Los datos sobre el registro para el estudio, se obtuvieron a través de la información obtenida por medio de las historias clínicas que se encuentran en la Unidad de FQ del HUCA.



Se excluyeron del estudio los pacientes con alguna de las siguientes características:

- Pacientes que no cumplan con los requisitos que exige la ECFS para la recogida de datos.
- Pacientes no diagnosticados a fecha de 31 de diciembre de 2009.
- Pacientes que no perteneciesen a la Unidad o se encontrasen siendo estudiados en otra.

#### **4.4. Periodo de realización.**

Seis meses para la recogida de datos mediante cuestionario estándar.

#### **4.5. Recogida de datos.**

Se realizó la recogida de datos mediante cuestionario individualizado dividido en ocho partes siguiendo la lista de variables a recoger por la ECFS para el registro de los pacientes:

##### **4.5.1. Demográficas.**

Donde se incluirán el año de seguimiento, la fecha de nacimiento, el sexo, la situación del paciente (él / ella está vivo el 31 de diciembre de este año, él / ella murió durante este año), la causa de la muerte (respiratorio, digestivo, trauma, suicidio, trasplante, no relacionada con la FQ) y la fecha de muerte. No se incluyeron en este estudio, el fallecimiento o la causa de este.

##### **4.5.2. Genotipo.**

Siempre y cuando estén presentes, la primera y segunda mutación.

##### **4.5.3. Diagnóstico.**

Cuando esté confirmado (la edad al diagnóstico, tipo de prueba del sudor y valor numérico del resultado, presencia o no de íleo meconial como presentación clínica inicial y detección o no mediante *screening* neonatal).

Los criterios de inclusión dados en el registro, en cuanto al test del sudor, son sólo los pacientes que cumplan los siguientes:

- Cloro en sudor > 60 mmol/l en dos determinaciones: Diagnóstico de FQ aceptado.
- Cloro en sudor > 60 mmol/l en una determinación y estudio genético en el que se identifiquen dos mutaciones causantes de FQ: Diagnóstico de FQ aceptado.
- Cloro en sudor  $\leq$  60: deben cumplirse al menos 2 de los siguientes criterios.
  - Estudio genético en el que se identifiquen dos mutaciones causantes de FQ.
  - Diferencia de potencial transepitelial nasal consistente con diagnóstico de FQ.
  - Presentación clínica característica de FQ.

Si el test del sudor no se realizó en un paciente, registrar no “realizado”. Si el test del sudor no fue realizado, se deben informar con las dos mutaciones del genotipo conocidas.

#### **4.5.4. Tratamiento.**

Realizado durante los años del estudio, recogiendo si recibieron o no inhalación continua de cloruro sódico hipertónico, antibióticos inhalados al menos tres meses, broncodilatadores inhalados, terapia de oxígeno, uso de la rhDNasa, azitromicina u otro macrólido, ácido ursodesoxicólico y uso de enzimas pancreáticas.

#### **4.5.5. Seguimiento (Patología respiratoria).**

Sobre la patología respiratoria: la fecha del mejor espiratorio forzado en 1 segundo registrado, valor del mismo, la capacidad vital forzada, la altura y peso medida en la fecha de la mejor volumen espiratorio forzado en 1 segundo. Estos datos fueron recogidos pero no se incluyeron en el análisis de este trabajo.

#### **4.5.6. Complicaciones.**

Tales como aspergilosis broncopulmonar (ABPA), diabetes con o sin tratamiento con insulina, neumotórax que requiriese drenaje, enfermedad hepática (cirrosis con hipertensión/hiperesplenismo, cirrosis sin hipertensión/hiperesplenismo, cirrosis, enfermedad hepática sin cirrosis). Se valoró también el estado pancreático y la elastasa fecal. En nuestro estudio la enfermedad hepática sólo reflejó si la presentaba o no.

Para la ABPA los criterios diagnósticos<sup>29,30</sup> del registro son:

- Deterioro clínico agudo o subagudo (tos, sibilantes, intolerancia al ejercicio, asma inducido por el ejercicio, cambios en la función pulmonar, aumento en la producción de esputo) no atribuibles a otra causa.
- IgE total > 500 UI/ml.
- Prick test positivo para antígenos de *Aspergillus* (>3 mm) o IgE específica para *A. fumigatus* positiva.

Alguno de los siguientes:

- Precipitinas frente a *A. fumigatus* o demostración in vitro de anticuerpos IgG frente a *A. fumigatus* o alteraciones nuevas o recientes en radiografía de tórax (infiltrados o tapón de moco) o TAC de tórax (cambios característicos) que no hayan mejorado con antibioterapia ni fisioterapia estándar.

Para la enfermedad hepática adoptamos las definiciones de enfermedad hepática usadas por el Registro del Reino Unido. Estas definiciones distinguen entre pacientes con enfermedad hepática severa (con hipertensión portal) y casos menos severos (cirrosis sin hipertensión portal).

- Cirrosis con hipertensión: cicatriz hepática relacionada con FQ subyacente, típicamente en un patrón biliar. La enfermedad hepática severa puede incluir hipertensión portal y/o hiperesplenismo.
- Cirrosis sin hipertensión: Cicatriz hepática relacionada con FQ subyacente.
- Enfermedad hepática sin cirrosis: Incluye hígado graso o hepatitis viral pero sin cirrosis biliar.

En cuanto al estado pancreático<sup>31</sup>, su definición es grasas en heces (test de van de Kamer) > 4-5 g/d en niños < 10 años, > 7 g/d en niños > 10 años y adultos y/o elastasa fecal pancreática < 200 mcg/g.

Son obligadas dos determinaciones. Los valores de excreción de grasa en heces para lactantes menores de 3 meses son controvertidos.

Deben excluirse otras causas de esteatorrea distintas a la pancreática.

El estado pancreático de cara al registro se evaluará de la siguiente manera:

- Insuficiencia pancreática: Elastasa fecal < 200 mcg/g (2 determinaciones) y excreción de grasa en heces elevada.
- Suficiencia pancreática: Elastasa fecal  $\geq$  200 mcg/g (2 determinaciones) y grasa fecal normal.

#### **4.5.7. Microbiología.**

El estado de colonización por gérmenes como la *Burkholderia cepacia*, *Micobacterias* no tuberculosas, *Stenotrophomonas maltophilia*. Colonización crónica por *Pseudomona aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.

La infección crónica por la *Pseudomona aeruginosa* debe ser definida de acuerdo con los criterios de Leeds modificados<sup>32</sup> y/o por la presencia de anticuerpos antipseudomonas. El paciente se definirá como infectado crónicamente si cumple los criterios ahora o en los años recientes y no existe otra razón para pensar que su status haya cambiado.

Criterios de Leeds modificados, infección crónica: > 50% de muestras de esputo positivas, recogidas durante los últimos 12 meses. Al menos 4 muestras de esputo recogidas en ese periodo y/o anticuerpos antipseudomonas significativamente elevados de acuerdo al laboratorio local.

La infección crónica por otras bacterias gram-negativas debe ser registrada según estos mismos criterios.

#### **4.5.8. Trasplante hepático o pulmonar.**

Especificando el año del mismo.

#### **4.6. Variables estudiadas.**

Demográficos:

Sexo: Variable categórica cualitativa dicotómica.

Edad: Variable cuantitativa continua.

Genotipo:

Gen: Subdividiéndolo en homocigoto para el gen con la alteración  $\Delta F$  508, heterocigoto o causado por otros genes. Variable cualitativa politómica.

Diagnóstico:

Diagnóstico mediante test de sudor: Variable categórica cualitativa dicotómica.

Íleo meconial: Presencia o no del íleo meconial a la hora del diagnóstico de FQ. Variable categórica cualitativa dicotómica.

Tratamiento recibido:

Salino hipertónico: Uso al menos tres meses durante el año de estudio. Variable categórica cualitativa dicotómica.

Antibióticos inhalados: Uso al menos tres meses durante el año de estudio. Variable categórica cualitativa dicotómica.

Broncodilatadores: Cualquiera de los aceptados como sustancia con actividad farmacológica B2 agonista. Uso al menos tres meses durante el año de estudio. Variable categórica cualitativa dicotómica.

Terapia con O<sub>2</sub>: Variable categórica cualitativa dicotómica.

rhDNAasa: Uso al menos tres meses durante el año de estudio. Variable categórica cualitativa dicotómica.

Azitromicina o cualquier otro macrólido: Uso al menos tres meses durante el año de estudio. Variable categórica cualitativa dicotómica.

Ácido Ursodesoxicólico: Variable categórica cualitativa dicotómica.

Enzimas pancreáticas: Variable categórica cualitativa dicotómica.

#### Complicaciones:

ABPA: Aspergilosis broncopulmonar alérgica, (al menos un episodio durante el año en estudio). Variable categórica cualitativa dicotómica.

Diabetes insulino dependiente: Requerimientos de insulina. Variable categórica cualitativa dicotómica.

Neumotórax: Variable categórica cualitativa dicotómica.

Enfermedad hepática: Variable categórica cualitativa dicotómica.

Hemoptisis: Variable categórica cualitativa dicotómica.

Esteatorrea: Variable categórica cualitativa dicotómica.

Aparición de neoplasias durante el año de estudio: Variable categórica cualitativa dicotómica.

#### Microbiología:

Burkholderia cepacia: Variable categórica cualitativa dicotómica.

Micobacteria no tuberculosa: Variable categórica cualitativa dicotómica.

Pseudomona aeruginosa: Variable categórica cualitativa dicotómica.

Staphylococcus aureus: Variable categórica cualitativa dicotómica.

Stenotrophomonas maltophilia: Variable categórica cualitativa dicotómica.

#### Trasplantes:

Hepático: Variable categórica cualitativa dicotómica.

Pulmonar: Variable categórica cualitativa dicotómica.

Se adjunta lista de variables y proforma (Anexo 1).

#### **4.7. Análisis de datos.**

Análisis estadístico descriptivo:

Los datos obtenidos de la base de datos se procesaron mediante el programa informático SPSS 15.0 para PC. Se aplicaron técnicas estadísticas básicas del análisis descriptivo para el análisis preliminar de los resultados mediante el cálculo de frecuencias. Para establecer diferencias entre los grupos, se compararon las diferentes variables analizadas con los estadísticos apropiados (pruebas no paramétricas binomiales).

La descripción de las variables se realizó mediante media, desviaciones estándar (DE) y valores mínimos y máximos para variables cuantitativas; la prevalencia se calculó con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

#### **4.8. Consentimiento informado.**

A los pacientes seleccionados para ser incluidos en el estudio se les entregó un consentimiento informado en el que se les suministraba en términos comprensibles, información completa, verbal y escrita sobre el trabajo de investigación en el que iban a participar. (Anexo 2).

#### **4.9. Comité de Ética e Investigación.**

Previamente al inicio del trabajo de investigación, se solicitó autorización al Comité de Ética e Investigación del HUCA para la realización del estudio así como los cumplimientos requeridos por el ECFR siguiendo la Normativa 95/46 EU del Parlamento y Consejo Europeo del 24 de Octubre de 1995 sobre la protección de las personas respecto al procesado de sus datos personales y el libre movimiento de tales datos. (Anexo 3).



## **5. RESULTADOS.**

De los 45 pacientes afectados de FQ controlados en la “Unidad de Fibrosis Quística” del HUCA en el momento del estudio, un 42,2% eran varones y un 57,8% mujeres, con una edad media de 22,8 años + 15,3 (1 mes-79 años), mediana de 20 años. De éstos, la distribución por edades fue de un 42% para pacientes menores de 18 años y de un 58% para la edad adulta.

Los diagnosticados en la edad adulta representaron sólo un 13,3% de todos los pacientes con FQ y del resto un 55,5% fue en el primer año de vida y un 31,1% durante la edad pediátrica.

El diagnóstico de FQ se realizó por una prueba del sudor positiva (concentración de ion cloruro en sudor mayor de 60 mEq/l en dos ocasiones) en 22 de los pacientes estudiados. El resultado de la prueba del sudor no quedó reflejado en la historia clínica de 22 pacientes. En un paciente, con prueba del sudor negativa, el diagnóstico se estableció al detectarse por clínica sugestiva, una mutación  $\Delta 508$  desconociéndose el otro gen.

Las características clínicas principales a la hora de la sospecha diagnóstica fueron en un 85% manifestaciones digestivas y/o nutricionales, siendo el 15% respiratoria. Aunque el 54% del total de pacientes tenían manifestaciones respiratorias en el momento del diagnóstico, éstas no fueron la característica principal. Entre las manifestaciones digestivas, un 55,6% tuvieron como complicación principal el íleo meconial, siendo intervenidos quirúrgicamente un 11,1% (tabla 1).

En cuanto a las alteraciones del gen RTFQ, las mutaciones detectadas con mayor frecuencia fueron la  $\Delta F508$ del y la G542X, que se presentaron en el 64,4% y el 11,1% de los cromosomas respectivamente. En 10 de los pacientes (11,1%) la mutación era desconocida por negativa del propio paciente o por no encontrarse ninguna de las mutaciones características de la enfermedad. De los cromosomas estudiados en los 45 pacientes quedan descritas 8 mutaciones diferentes del RTFQ (tabla 2).

Sobre el tratamiento se valoraron 8 variables que dieron los resultados reflejados en la tabla 3. El suero salino hipertónico prescrito durante un periodo mínimo de 3 meses durante el año de estudio fue usado en un 39,6%. El uso de los antibióticos inhalados así como el de los broncodilatadores mostró respectivamente valores de 71,1% y de 84,1%. Un 2,2% de los pacientes fueron tratados con terapia de O<sub>2</sub>. La terapia con la rhDNAasa fue usada en un 42,2%. El uso de la azitromicina como macrólido, terapia habitual en los pacientes con FQ fue de un 51,1%. Los pacientes fueron tratados con ácido ursodesoxicólico y los enzimas pancreáticos en un 75,6% y el 95,6% respectivamente.

En cuanto a los resultados microbiológicos de las distintas bacterias estudiadas, fueron negativos para infección por Burkholderia cepacia, (no se encontró ningún paciente afecto). En cuanto a las Micobacterias no tuberculosas, se encontraron 2 pacientes afectados que representaron un 2,2%, reseñando que en 21 de los pacientes no quedó reflejada en la historia clínica la búsqueda de tal bacteria. Presentaron infección crónica por Pseudomona aeruginosa, 13 de los pacientes estudiados, representando un resultado de 28,9%. Los cultivos para Stenotrophomona malthophilia fueron positivos en un 6,7%.

Cabe reseñar en nuestro estudio que los resultados por infección crónica de Staphylococcus aureus fueron de un 55,6%, que como veremos más adelante son resultados alarmantes.

De las complicaciones, diferenciadas en cinco grandes apartados, la ABPA y la diabetes son las enfermedades asociadas más frecuentes. Estuvo afectado por ABPA sólo un paciente, que representa un 2,2%, y en cuanto a la diabetes la padecieron un 13,6%. De las tres variables restantes que fueron estudiadas, un 2,2% tuvieron un neumotórax que requirió drenaje, un 2,2% tuvieron hemoptisis y un 37,8% esteatorrea.

En cuanto a los trasplantes, un 2,2% requirió trasplante hepático y 4 de ellos necesitaron un trasplante pulmonar, un 8,9%.

TABLA 1.  
**Características clínicas y demográficas.**

Características	Resultados
Sexo (V/M)	19/26
Edad actual (media [DE]), años	22.8 + 15.3
Diagnóstico ion cloruro en sudor (n [%])	24 (53,3%)
Manifestaciones digestivas iniciales (n [%])	38 (85%)

V: varón; M: mujer; DE: desviación estándar

TABLA 2.  
**Mutaciones del gen CFRT.**

Mutación	N	Porcentaje (%)
$\Delta$ F508	58	64,4
G542X	10	11,1
Q890X	4	4,4
A1507	2	2,2
R1162X	2	2,2
2183AA	2	2,2
R117H	1	1,1
DE278	1	1,1
Desconocido/Otros	10	11,1

TABLA 3.

**Características microbiológicas, complicaciones, trasplantes y del tratamiento.**

	n (%)
Suero salino hipertónico inhalado (n [%])	19 (39,6%)
Antibióticos inhalados (n [%])	32 (71,1%)
Broncodilatadores (n [%])	37 (82,2%)
rhDNAasa (n [%])	19 (42,2%)
Azitromizina (n [%])	23 (51,1%)
Ácido ursodesoxicólico (n [%])	34 (75,6%)
Enzimas pancreáticos (n [%])	43 (95,6%)
Terapia con Oxígeno (n [%])	1 (2,2%)
Colonización bronquial por Pseudomonas aeruginosa (n [%])	13 (28,9%)
Colonización bronquial por Staphylococcus aureus (n [%])	25 (55,6%)
Burkeholdia (n [%])	0 (0%)
Mycobacteria no tuberculosa (n [%])	2 (4,4%)
Stenotrophomona malthophilia (n [%])	3 (6,7%)
ABPA (n [%])	1 (2,2%)
Diabetes mellitus (n [%])	6 (13,3%)
Enfermedad hepática (n [%])*	5 (11,1%)
Hemoptisis (n [%])	2 (4,4%)
Neumotórax (n [%])	1 (2,2%)
Trasplante hepático (n [%])	1 (2,2%)
Trasplante pulmonar (n [%])	4 (8,9%)

ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica; \*Presencia de transaminasas elevadas o de cirrosis hepática.

## **5. DISCUSIÓN.**

Para la realización de este estudio se analizaron los pacientes con FQ en el Principado de Asturias entre 2008-2009 en relación con los pacientes de la ECFS de los mismos años.

En nuestra serie de 45 pacientes, en relación a los 18999 registrados en el programa europeo, constatamos un 42,2% de varones (19) y un 57,8% de mujeres (26) frente a un 52,2% y 47,8% respectivamente. La media de edad fue de 18,6 años para ambos sexos en el registro europeo y una mediana de 17,0, en contraposición al nuestro que fue de 22,8 años + 15,3 (1 mes-79 años), con una mediana de 20 años (tabla 4), (figura 1-2). En cuanto a la edad del diagnóstico, 25 de los pacientes, un 55,5% de ellos fue realizado en el primer año de vida, 14 durante la etapa infantil, lo cual equivale a un 31,1% y 6 en la edad adulta, que representa solamente un 13,3%.

Figura 1.  
**Género.**

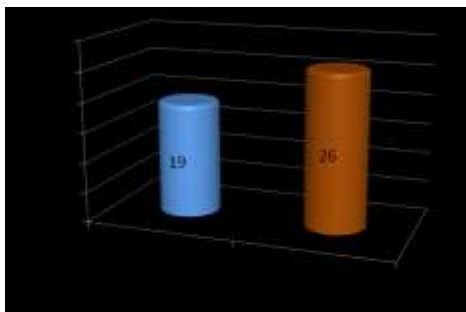


Figura 2.  
**Edad al diagnóstico.**

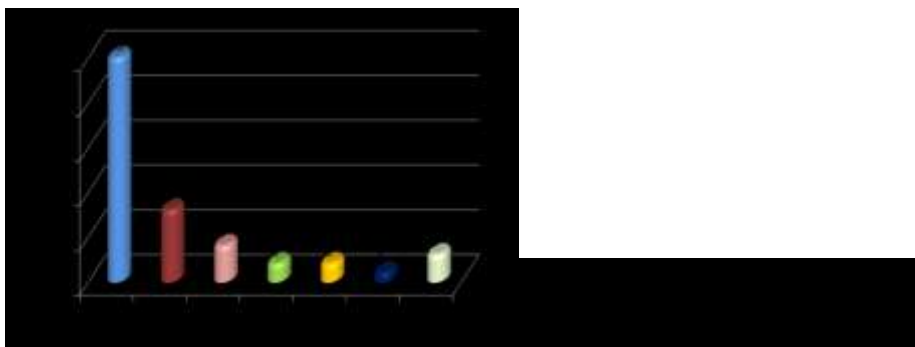


TABLA 4.  
**Características clínicas y demográficas.**

	Asturias	ECFS
<b>Muestra</b>	45	18999
<b>Sexo (V/M)(%)</b>	19/26	9915/9084
<b>Media de edad</b>	22,8	18,6
<b>Mediana</b>	20	17,0

V: varón; M: mujer; DE: desviación estándar

En cuanto a la relación de la FQ con el genotipo, tenemos que señalar la importancia del descubrimiento del gen de la FQ.

En 1985 se identificó y localizó la mutación responsable en el brazo largo del cromosoma 7 humano, concretamente en la región 7q31-32, y cuatro años más tarde, en Agosto de 1989, en un esfuerzo común entre dos grupos de investigadores, coordinados por Lap-Chee-Tsui en Toronto y Francis Collins en Michigan<sup>33,34</sup>, se comunicó el descubrimiento del gen responsable de la enfermedad analizando la secuencia de cADN normal y de pacientes afectados de FQ, demostrando al mismo tiempo que la mutación más frecuente es la delección de tres pares de bases que codifican un único aminoácido (fenilalanina), mutación  $\Delta F508$ <sup>35</sup>.

Las mutaciones en el gen de la FQ se distribuyen a lo largo de todo el gen, aunque se producen con mayor frecuencia en algunas regiones del mismo, presentando considerables variaciones según el grupo étnico y/o el área geográfica estudiada<sup>36</sup>.

La mutación  $\Delta F508$  es la más frecuente, habiéndose descrito en la actualidad más de 1000 mutaciones del gen RTFQ. La identificación del gen y de sus mutaciones ha permitido el estudio de la correlación fenotipo/genotipo mediante el análisis de la relación de las diferentes mutaciones presentes con la expresión clínica de la enfermedad<sup>37</sup>:

- Mutaciones de Clase I: No producción de la proteína RTFQ (la más común: G542X).

- Mutaciones de Clase II: Procesamiento defectuoso de la proteína (DF508, NN1303K).
- Mutaciones de Clase III: Regulación defectuosa del canal de cloro (G551D).
- Mutaciones de Clase IV: Transporte defectuoso de la corriente de Cl (R117H).
- Mutaciones de Clase V: Reducción de la síntesis de ARNm.
- Mutaciones de Clase VI: “*Turnover*” acelerado desde la superficie celular.

Se han sugerido seis mecanismos moleculares por los que una mutación produciría una disfunción del canal RTFQ: las mutaciones Clase I y II suelen asociarse con insuficiencia pancreática (las mutaciones de clase I conducen a una ausencia en la producción de RTFQ, y las de Clase II no permiten que la proteína alcance la membrana epitelial), mientras que las otras cuatro clases de mutaciones (III, IV, V y VI) presentan una gran variabilidad en su expresión clínica.

Sin embargo, no debemos obviar los factores ambientales, que constituyen uno de los factores más importantes en la modificación del desarrollo, progresión y gravedad de la enfermedad pulmonar y digestiva en la FQ. La posibilidad de acceder a centros especializados, estrategias de tratamiento así como el estrato socioeconómico ha demostrado afectar el curso de la enfermedad durante los últimos años. En nuestro estudio, el impacto de esos factores se redujo razonablemente dado que todos los pacientes fueron tratados y seguidos clínicamente en la misma unidad de FQ desde que se estableció su diagnóstico. El sistema nacional salud de España garantiza que todas las personas reciban servicios de salud independientemente de su estrato socioeconómico. Todas las unidades de FQ están integradas en el sistema nacional de salud y los pacientes reciben el tratamiento sin costo alguno y sin ninguna restricción.

El tratamiento efectivo de la enfermedad pancreática, pulmonar y digestiva ha mejorado de manera evidente la supervivencia de los pacientes con FQ en los últimos treinta años. Actualmente, la mayoría de las muertes ocurren en la edad adulta y la progresión del daño pulmonar es su principal causa.

En nuestro estudio el 64,4% de los pacientes tienen el alelo  $\Delta F508$  frente a un 84% del europeo, dando un porcentaje claramente menor. El porcentaje entre homocigotos  $\Delta F508$  para nuestro estudio fue de un 37,8 frente a un 42,6 % del europeo. La relación de heterocigotos fue de 45,7% ante un 47,3% y los no relacionados con tal gen fue de un 13,3% ante un 1,9% (tabla 5).

TABLA 5.  
**Características genéticas.**

	Asturias	ECFS
<b>Homocigoto <math>\Delta F508</math> (n [%])</b>	17 (37,8%)	8093 (42,6%)
<b>Heterocigoto <math>\Delta F508</math> (n [%])</b>	21 (45,7%)	8985 (47,3%)
<b>No definido/ Otros</b>	7 (13,3%)	360 (1,9%)

Como ya se ha mencionado anteriormente en este estudio, se establece un intervalo de normalidad para las concentraciones de Cl en sudor diferente según la edad. En lactantes, concentraciones de 30 mmol/l son normales y las de 30–59 mmol/l, borderline. En pacientes de más edad, se considera normales concentraciones de 40 mmol/l; borderline, las de 40–59-mmol/l, e indicio de FQ, las superiores a 60 mmol/l.

En adultos se señala que se necesitan más estudios sobre los límites de la normalidad de la concentración de Cl en sudor ya que, en un reciente estudio en 282 individuos sanos de 5 a 68 años, encontraron a 3 adultos (1%) con Cl  $\geq 60$  mmol/l<sup>20</sup>.

La única prueba del sudor aceptable para la confirmación del diagnóstico es el test (QPIT)<sup>38</sup>, entendiéndose por tal el realizado por personal experto, con estimulación de la sudoración mediante iontoforesis con pilocarpina, recogida de la muestra mediante uno de los dos únicos procedimientos validados (papel de filtro o gasa pre pesados, según la descripción originaria de Gibson y Cooke) o el método “Macroduct”, que utiliza un disco cóncavo y tubo espiral de plástico para la recogida del sudor y, por su sencillez, es el habitualmente realizado y cuyo procedimiento resumiremos.



En ambos casos se debe analizar en el laboratorio la muestra, determinándose la concentración de Cl con un cloridómetro para micro muestras mediante coulombimetría (esto es, la titulación del cloruro de plata que se forma ante la exposición de un electrodo de plata a una solución que contiene cloro, lo que genera una diferencia de potencial) y, si es posible, también la de sodio mediante un fotómetro de llama; no es aceptable analizar únicamente in situ la conductividad eléctrica del sudor.

La muestra mínima de sudor para analizar debe ser de 75 mg con el método de Gibson y Cooke y de 15 ml con el *“Macroduct”*. Esta cantidad debe obtenerse en 30 min de recogida, pues prolongarla para aumentar el tamaño de la muestra se asocia al riesgo de falsos negativos, por proceder de glándulas estimuladas óptimamente. Tampoco es admisible combinar las muestras procedentes de dos recogidas para aumentar el tamaño. Sí se puede obtener dos muestras el mismo día, una de cada antebrazo.

Otros métodos utilizados en los laboratorios de bioquímica para determinar la concentración de cloro, como los colorimétricos o la potenciometría indirecta, aunque muy precisos en otros fluidos corporales, no están adecuadamente validados para los análisis de muestras de sudor, aunque afortunadamente hoy ya podemos disponer de cloridómetros adecuados para este fin, fabricados en la Unión Europea.

De momento, no está validado para efectuar el diagnóstico de FQ, otro sistema (Nanoduct) que mide la conductividad eléctrica del sudor en muestras diminutas.

De entre los pacientes incluidos en nuestro estudio, pudimos constatar que en 25 de ellos (53.3%) fue practicado el test del sudor y que solamente uno de ellos (2.2%) no se hizo dicho test, llegándose al diagnóstico mediante estudio genético tras la sospecha clínica y el genotipo. En 20 pacientes (44.4%) no se encontró registro en la historia clínica acerca de la realización del test del sudor. En el registro del EFCS de 2009 no figuran datos sobre la realización de esta prueba diagnóstica.

El íleo meconial es una obstrucción intestinal intraluminal localizada<sup>39</sup>, en general en la región del íleon terminal. Esta condición representa la manifestación más temprana de la FQ (24-48 horas de vida), afectando según la literatura usada desde un 10 al 20% de los pacientes. El diagnóstico temprano, el manejo clínico, la decisión quirúrgica oportuna, así como el apoyo nutricional posoperatorio han reducido la mortalidad del 50-70% a menos de 10%.

En nuestra muestra encontramos 25 pacientes donde se pudo constatar los datos en la historia clínica. En 5 de los pacientes (11,1%) que presentaron íleo meconial, de los cuales 3 fueron intervenidos quirúrgicamente. El resto, (44,4%), se desconoce si presentaron o no tal patología. En cuanto a los resultados que nos data la ECFS, se comenta que un 16% presentaron íleo meconial, sin constatar si fue o no intervenido quirúrgicamente (tabla 6).

TABLA 6.  
**Características del diagnóstico. Test del sudor e íleo meconial.**

	Asturias	ECFS
Test del sudor (n [%])	24 (53,4%)	
No test del sudor (n [%])	1 (2,2%)	
No valorable (n [%])	20 (44,4%)	
No íleo meconial (n [%])	20 (44,4%)	(16%)
Íleo meconial (n [%])	5 (11,1%)	
Intervención (n [%])	3 (11,1%)	
No valorable (n [%])	20 (44,4%)	

Cabe reseñar en los resultados basados en el tratamiento de esta enfermedad, los distintos fármacos o modalidades estudiadas.

Entre ellos se encuentra la DNAasa. El esputo purulento de los pacientes con FQ contiene grandes cantidades de ADN procedente de la destrucción de neutrófilos y bacterias. La DNAasa<sup>40</sup> actúa destruyéndolo, con lo que reduce la viscosidad de las secreciones y facilita su eliminación. Se ha visto que su empleo mejora la función pulmonar y disminuye las exacerbaciones, la inflamación bronquial y las imágenes de atrapamiento aéreo, aunque el significado clínico de estos hallazgos es dudoso.

Se recomienda en mayores de 6 años, empleando una ampolla de 2,5 mg sin diluir, una vez al día, utilizando un compresor de alto flujo para su nebulización. Dado que la respuesta al tratamiento es variable, se debe valorar su continuación tras su aplicación durante unos meses.

Teniendo en cuenta las limitaciones del estudio debido al tamaño muestral, los resultados de los pacientes que si lo usan de manera continuada al menos más 3 meses fueron un total de 19 pacientes, un 42,2%, frente a 21 que no, siendo un 46,6%. En 5 de los pacientes no se pudo precisar resultado alguno. Los resultados europeos fueron para el uso del medicamento, de un 28,2% y un 70,8% que no lo utilizaron ( $p = 0,015$ ). Cabe reseñar también que los resultados se asemejan a los de las diferentes unidades españolas, pero difieren en el contexto global.

Un número significativo de pacientes con FQ responde a los broncodilatadores, aunque la respuesta es variable y más evidente durante las exacerbaciones. Se pueden usar beta adrenérgicos, que añaden cierto efecto anti inflamatorio y anti adherencia bacteriana, o anti colinérgicos (más efectivos en adultos que en niños). Se pueden emplear, a las dosis habituales, en pacientes que muestren mejoría del volumen espiratorio forzada en 1 segundo tras su inhalación, y luego realizar controles periódicos, pues la respuesta no permanece invariable.

Los datos son significativos ( $p = 0,009$ ). Un 67,1% de los pacientes del EFCS usan de manera habitual tal medicación al menos 3 meses, frente a un 31,7% que no. En contraposición, los resultados de nuestro estudio asturiano muestran un 82,2% frente a un 15,6%.

La suplementación enzimática<sup>41</sup> para conseguir las mínimas pérdidas fecales de grasas, vitaminas, proteínas y ácidos biliares, mejorando así la digestión y la absorción de los alimentos y vitaminas liposolubles, es esencial. El tratamiento incluye la administración de extractos pancreáticos que evitan la inactivación de las enzimas por la secreción clorhidropéptica del estómago y que se disuelven en presencia de  $pH > 5,5$ . Es preciso conseguir la dosificación adecuada, sin olvidar la importancia que tiene tomar las enzimas en el momento y forma adecuados.

El Comité de Consenso de la Fundación Americana de FQ indicó las siguientes recomendaciones para la administración de enzimas pancreáticas: lactantes, 2.000-4.000 unidades de lipasa por cada 120 ml de fórmula o toma de pecho; niños menores de 4 años, 1.000 unidades de lipasa/kg/toma; niños mayores de 4 años y adultos, 500 unidades de lipasa/kg/toma hasta un máximo de 2.500 unidades de lipasa/kg/toma. Se recomienda que con los aperitivos se administre la mitad de la dosis calculada para las comidas principales.

En cualquier caso, la dosificación de enzimas debe ajustarse siempre de forma individualizada en cada paciente, según el grado de esteatorrea y según la ingesta alimentaria. Una dosificación adecuada permite una dieta sin restricciones, variada y con el aporte energético necesario para cubrir todas las necesidades del paciente.

Deben administrarse también vitaminas liposolubles, principalmente A y E, siendo menores las necesidades de vitamina K, salvo en los casos de colestasis, infecciones y toma frecuente de antibióticos. No suelen existir carencias de vitamina D.

Los resultados en nuestros estudios muestran que la prescripción de las enzimas es casi universal en nuestro grupo, solamente un paciente no queda reflejado su uso, representando un 2,2. Un 95,5% usan tal medicación y los resultados europeos son similares, 95%.

Se ha propuesto como tratamiento para aumentar la hidratación de la vía aérea y conseguir un mayor aclaramiento mucociliar al suero salino. Consigue una disminución del número de exacerbaciones y una cierta mejoría de la función pulmonar<sup>42</sup>. Se utiliza la concentración del 7% y volumen de 5–10 ml dos veces al día. Debe de aplicarse con precaución en pacientes con hiperreactividad bronquial. Algunos autores aconsejan su empleo en pacientes mayores de 6 años, individualizando su tolerancia y su eficacia.

Los resultados en el uso del suero salino al menos 3 meses con la muestra europea son similares a la asturiana. Un 35,8% frente a un 39,6% respectivamente lo usaron ( $p = 0,163$ ).

El deterioro progresivo de la función pulmonar en el paciente con FQ se produce por la obstrucción inflamatoria de la vía aérea que causa bronquiectasias, acumulación de moco y destrucción del parénquima pulmonar<sup>43</sup>. A medida que va ocurriendo, los músculos respiratorios se ven obligados a trabajar más para mantener un adecuado intercambio de gases. Cuando la enfermedad está muy avanzada o en las exacerbaciones respiratorias graves, el paciente sufre taquipnea con respiración superficial como mecanismo compensador de la sobrecarga de los músculos respiratorios para vencer las importantes resistencias pulmonares. A pesar de ello, se produce una hipoventilación alveolar progresiva que conduce a hipoxemia y finalmente también a hipercapnia. La oxigenoterapia crónica domiciliar compensa la hipoxemia, pero no corrige la hipercapnia, incluso puede empeorarla si se incrementa rápidamente el aporte de oxígeno, en cuyo caso el paciente sufre signos y síntomas de hipercapnia severa.

Cuando el paciente está hipoxémico sólo durante el sueño, se puede indicar oxigenoterapia nocturna para mantener una SpO<sub>2</sub> normal, siempre y cuando no retenga CO<sub>2</sub>. Mediante un concentrador de O<sub>2</sub> u oxígeno líquido, con un flujo en la cánula nasal de 1–3 l/min, le proporcionaremos el aporte necesario de O<sub>2</sub> para corregir la hipoxemia sin generar hipercapnia. Es conveniente realizar durante una noche un registro con pulsoximetría y capnografía para ajustar el tratamiento. Si el paciente tiene hipoxia o

disnea diurna, se debe indicar oxigenoterapia continua (o tantas horas como sea capaz de tolerar) para evitar o retrasar la situación de cor pulmonar.

La ventilación no invasiva se ha demostrado eficaz en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, fundamentalmente en enfermos con trastornos restrictivos pulmonares. También se ha utilizado en sesiones de fisioterapia respiratoria para evitar la fatiga muscular respiratoria y facilitar la eliminación del esputo. Una revisión Cochrane acerca de la aplicación de VNI para la FQ concluye que podría ser útil como complemento de la fisioterapia respiratoria. En pacientes con enfermedad moderada o grave que precisen oxigenoterapia durante el sueño, utilizada como complemento podría mejorar el intercambio gaseoso en mayor grado que el tratamiento con oxígeno solamente.

Únicamente un 2,2% ( $p = 0,372$ ) frente a un 2,6% del registro europeo usan la terapia con oxígeno.

Resultados similares se recogieron con la azitromizina como macrólido más usado y el uso de los antibióticos inhalados como se muestran en la tabla 7 con respecto a los estudios europeos.

Los antibióticos son uno de los pilares básicos del tratamiento de los pacientes con FQ. Permiten reducir el número de gérmenes patógenos que producen la infección y que desencadenan la respuesta inflamatoria en el tracto respiratorio. El tratamiento antimicrobiano rara vez logra erradicar los gérmenes patógenos, por lo que el objetivo terapéutico ha de ser controlar, más que curar, la infección. El tratamiento oral e inhalado se utiliza en las exacerbaciones leves o moderadas, entendiéndose por ellas las que cursan con aumento de la tos y del volumen de expectoración sin un cambio significativo de la función pulmonar.

No se ha demostrado la efectividad del tratamiento de mantenimiento con antibióticos orales para prevenir o retrasar el deterioro de la función respiratoria en los pacientes con FQ.

Los antibióticos aerosolizados<sup>44,45</sup> permiten depositar altas concentraciones del fármaco en el sitio de infección, con baja absorción sistémica, sin que apenas se generen resistencias y con mínimos efectos secundarios. Desde hace décadas se han utilizado en Europa como terapia de mantenimiento; sin embargo, su utilidad ha sido discutida por muchos clínicos, principalmente en EE.UU. Los antibióticos más utilizados son la colistina y los aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina). La utilización de otros antibióticos por esta vía parece prometedora aunque no hay estudios controlados al respecto.

La indicación principal de los antibióticos inhalados es la terapia de mantenimiento. Se piensa que también pueden jugar un papel en el tratamiento de las exacerbaciones agudas leves y moderadas, aunque no existen estudios publicados que lo avalen.

Casi todos los estudios que evalúan el potencial terapéutico de los macrólidos como tratamiento antiinflamatorio en los pacientes con FQ han estudiado la azitromicina, por lo que no pueden extraerse conclusiones sobre otros macrólidos.

Aunque no hay muchos estudios adecuados para poder evaluar con rigor la eficacia y seguridad de los macrólidos en los pacientes con FQ, la evidencia disponible apunta a que el tratamiento de 3 a 6 meses de duración con azitromizina es seguro, bien tolerado y produce una mejoría clínica significativa, al reducir las exacerbaciones pulmonares y mejorar la función pulmonar, por lo que debe considerarse una buena opción terapéutica en los pacientes con FQ que puede añadirse su tratamiento habitual.

Nuestros datos acerca del uso de los antibióticos inhalados al menos tres meses fueron de un 71,1% ( $p = 0,073$ ) frente a un 59,7%. En cuanto a los resultados del uso de los macrólidos fueron de un 51,1% ( $p = 0,110$ ) frente a un 61,2%.

El uso del ácido ursodesoxicólico en las FQ como protector sobre las hepatopatías colestásicas hacen que su uso esté extendido entre la clase médica. En el momento actual, está dirigido a disminuir la viscosidad de la secreción biliar y obtener una bilis más fluida y menos tóxica por ser más rica en ácidos biliares hidrofílicos. Nuestros resultados muestran que un 75,6% ( $p = 0,189$ ) de la muestra asturiana usan tal medicación ante un 72,3% de la europea.

TABLA 7.  
**Características del tratamiento.**

	Asturias			ECFS		
	Sí	No	Desconocido	Sí	No	Desconocido
<b>DNAasa</b>	19 (42,2%)	21 (46,7%)	5 (11,1%)	28,2%	70,8%	1%
<b>Broncodilatador</b>	37 (82,2%)	7 (15,6%)	1 (2,2%)	67,1%	31,7%	1,2%
<b>Enzimas Pancreáticos</b>	43 (95,6%)	1 (2,2%)	1 (2,2%)	95%	3,5%	1,5%
<b>Suero salino</b>	19 (39,6%)	25 (52,1%)	4 (8,3%)	35,8%	64,0%	0,2%
<b>Terapia con O<sub>2</sub></b>	1 (2,2%)	41 (91,1%)	3 (6,7%)	2,6%	96,4%	0,9%
<b>Antibióticos Inhalados</b>	32 (71,1%)	12 (26,7%)	1 (2,2%)	59,7%	39,3%	1%
<b>Macrólidos (Azitromicina)</b>	23 (51,1%)	21 (46,7%)	1 (2,2%)	61,2%	37,9%	0,9%
<b>Ácido ursodesoxicólico</b>	34 (75,6%)	10 (22,2%)	1 (2,2%)	72,3%	26,6%	1,1%

Las complicaciones en las FQ son comunes. Entre las estudiadas para el registro ninguna difiere significativamente a la europea como veremos en la tabla 8.

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) se origina a partir de una hipersensibilidad al hongo ubicuo *Aspergillus fumigatus*<sup>46</sup>. Ocurre en aproximadamente el 1% ó el 2% de los pacientes asmáticos y en un 10% de los pacientes con FQ, cuando la colonización crónica por *Aspergillus fumigatus* de las vías aéreas da lugar a interacciones complejas entre *Aspergillus*, factores del huésped que permiten la colonización, y la respuesta inmune del mismo.

La ABPA, comentada anteriormente, no fue una complicación en un 95,6% ( $p = 0,347$ ) para los pacientes, es decir, sin haberse diagnosticado o tratado el año de estudio, frente a un 94,6% de los estudios presentados en el resumen de EFCS.

La forma más frecuente de diabetes en los pacientes con FQ es la no autoinmune. La alteración hidrocarbonada ocurre exclusivamente en los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina asociada. Suele aparecer en la segunda década de la vida; el pico de edad de comienzo está entre los 15 y los 24 años.

La alteración de la tolerancia a la glucosa y la diabetes se deben a una progresiva fibrosis pancreática y al reemplazo del tejido normal por tejido graso, que lleva a una disminución de las células  $\beta$  y a una disminución de la secreción de insulina responsable de la intolerancia a la glucosa y la dependencia de la insulina.

Un 13,3% ( $p = 0,503$ ) usaban insulina entre los pacientes con FQ de nuestra unidad frente a un 13,5% son los resultados reflejados en el ECFS.

En cuanto a la hemoptisis como complicación en los pacientes con FQ hay que realizar una serie de aseveraciones. Según la cuantía de la hemorragia, se considerará esputo hemoptoico o hemoptisis leve (30 ml/día), hemoptisis moderada (30–150 ml/día), hemoptisis grave (150 ml/día) o hemoptisis masiva, que para el CFF se define como 240 ml/día o que requiera transfusión. La hemoptisis amenazante lo será por el riesgo vital que representa (disnea, signos de hipovolemia) y en función del volumen perdido (460 ml/día).

De los pacientes en nuestro estudio que tuviesen una hemoptisis superior a 240 ml/día, sólo quedó reflejado en las historias clínicas un 4,4% ( $p = 0,195$ ). En los datos de ECFS dan un resultado de 1,7%.

Otra patología respiratoria que se estudió fue el neumotórax, que aparece en el 5–8% de los pacientes con FQ, especialmente en aquellos con afección pulmonar moderada-grave, y la frecuencia llega a ser del 20% de los mayores de 18 años. La causa más frecuente es la rotura de ampollas subpleurales, aunque también podría deberse a los incrementos de volumen y presión alveolar causados por los tapones de moco<sup>47</sup>.

Sólo 1 paciente en nuestro estudio tuvo tal proceso, un 2,2%, sin mostrar datos significativos. Los registros europeos muestran datos menores obviamente con un tamaño de la muestra mayor.

Para este estudio en vistas a la simplificación de los estudios europeos concretamos los resultados de la complicación por enfermedad hepática en pacientes con o sin enfermedad. Los resultados de nuestro trabajo muestran a 5 pacientes que son un 11,1% del total que desarrollaron patología hepática, frente a un 20,4% de la EFCS. Y en cuanto a los datos sobre la esteatorrea hubo 17 pacientes que representan un 37,8% ante un 35,5% del registro europeo.

En cuanto a las neoplasias de reciente aparición, sólo constatar que no fue diagnosticado ningún paciente. Los datos de la EFCS dan un 0,1%.

TABLA 8.  
**Características de las complicaciones.**

	Asturias			ECFS		
	Sí	No	Desconocido	Sí	No	Desconocido
<b>ABPA</b>	1 (2,2%)	43 (96,6%)	1 (2,2%)	3,3%	94,6%	2,1%
<b>Diabetes</b>	6 (13,3%)	38 (84,4%)	1 (2,2%)	13,5%	84,2%	2,3%
<b>Hemoptisis</b>	2 (4,4%)	40 (88,9%)	3 (6,7%)	1,7%	98,2%	0,1%
<b>Neumotorax</b>	1 (2,2%)	41 (91,1%)	3 (6,7%)	1%	97,9%	1,1%
<b>Enfermedad hepática</b>	5 (11,1%)	38 (84,4%)	2 (4,4%)	20,4%	73,6%	6,0%
<b>Esteatorrea</b>	32 (37,8%)	21 (46,7%)	7 (15,6%)	35,5%	48,2%	16,3%
<b>Neoplasias reciente aparición</b>	0 (0%)	42 (93,3%)	3 (6,7%)	0,1%	79,4%	20,5%

ABPA: Aspergilosis bronco-pulmonar alérgica



En el siguiente apartado correspondiente al de microbiología es donde los datos reflejan las mayores diferencias lo cual debería ser motivo de un análisis en profundidad. En especial la correspondiente al germen *Staphylococcus aureus*.

En la fase inicial de la enfermedad, el paciente suele ser colonizado por *Staphylococcus aureus*<sup>48</sup> con o sin clínica de exacerbación respiratoria. Aunque el papel del tratamiento profiláctico con betalactámicos ha mejorado notablemente el pronóstico de estos pacientes, hay controversia respecto al resultado del tratamiento largo e indiscriminado con estos antibióticos, ya que podría favorecer la aparición de *Pseudomona aeruginosa* y acelerar el progreso de la enfermedad. No hay consenso alguno sobre el tratamiento de *Staphylococcus aureus* y la mayoría de los centros tratan sólo las exacerbaciones agudas según el antibiograma.

Nuestros resultados muestran que 25 de los 45 pacientes incluidos en estudio cumplían con los requisitos de los criterios de inclusión, los cuales fueron un 55,6% ( $p = 0,004$ ). en contraposición con los trabajos europeos que sólo muestran un 35,7%. Este es un dato que debería ser valorado debido a su significancia estadística.

Otra bacteria estudiada fue la *Pseudomona aeruginosa*<sup>49</sup>. Esta bacteria una vez “instalada” en las secreciones bronquiales de estos pacientes es prácticamente imposible, pues tras su instauración en la vía aérea produce una matriz (alginato) que, además de permitirle formar colonias, actúa como una barrera que impide a los antibióticos alcanzar una concentración adecuada. Cuando se aísla *Pseudomona aeruginosa* por primera vez, se debe iniciar de inmediato un tratamiento combinado con antibióticos inhalados y orales o intravenosos. El consenso español recomienda efectuar tratamiento desde la primo colonización por *Pseudomona aeruginosa* sin signos de infección con ciprofloxacino oral a la dosis de 15–20 mg/kg/12 h durante 21 días y un antibiótico por vía inhaladora, ya sea tobramicina en solución para inhalación o colimicina.

En la actualidad se dispone de tobramicina inhalada, específica para nebulización, en dosis de 300 mg dos veces al día, administrada en ciclos intermitentes de 28 días de duración. También existe una amplia y prolongada experiencia con la colimicina inhalada, a la dosis de 1–2  $10^6$  U/12 h en régimen continuo, con resultados similares a los obtenidos con los aminoglucósidos y escaso desarrollo de resistencias.

En la situación de colonización crónica en fase estable, el paciente presenta siempre cultivos positivos o cuando durante un periodo de 6 meses presenta por lo menos tres cultivos positivos en muestras separadas entre sí más de 1 mes. El tratamiento de mantenimiento tiene como objetivos prevenir la infección o colonización crónica por *Pseudomona aeruginosa*, disminuir el número y la gravedad de las exacerbaciones pulmonares y enlentecer el círculo infección inflamación que conduce al daño pulmonar irreversible. En algunas unidades se utilizan las denominadas pautas programadas de tratamiento antibiótico intravenoso cada 3-4 meses, incluso asumiendo que la situación

clínica se halla estabilizada. Cada ciclo de tratamiento dura unos 14-21 días y combina generalmente un betalactámico y un aminoglucósido.

Otra modalidad de tratamiento de supresión crónica consiste en la terapia inhaladora antimicrobiana diaria, que dura tanto como persista la colonización bacteriana. En los pacientes con afección pulmonar de base moderadamente grave, puede agregarse al tratamiento inhalado persistente un ciclo de 3-4 semanas de ciprofloxacino oral cada 3-4 meses. En los pacientes con afección grave, se recomienda realizar estos ciclos con antibioterapia intravenosa.

Curiosamente los resultados ante la colonización de esta bacteria son de un 28,9% para la muestra asturiana con un total de 13 pacientes, frente a un 35% de la europea. Hay que reseñar, que los países del este implicados en el estudio dan resultados significativamente altos. ( $p = 0,278$ ).

En los últimos años varias especies gram-negativas nuevas, intrínsecamente resistentes, como *Burkholderia cepacia complex* y la *Stenotrophomonas maltophilia*, se han hecho comunes en los pacientes con FQ.

El denominado “síndrome cepacia”, está caracterizado por un rápido deterioro de la función pulmonar, frecuentemente acompañado de bacteriemia, que suele evolucionar hacia insuficiencia respiratoria. Recientes análisis multivariados han identificado su detección como un indicador independiente de mal pronóstico. Suele aislarse junto a *S. maltophilia* y/o *P. aeruginosa*; el pronóstico cuando ambos están presentes suele ser peor que cuando sólo se cultiva *P. aeruginosa*. *B. cepacia complex* presenta un alto perfil de multirresistencias (47%), que incluye cefalosporinas y aminoglucósidos. Es resistente a penicilinas (con sensibilidad variable a su asociación con los inhibidores de las betalactamasas), cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación, pero no por completo aminociclina, meropenem, ceftazidima, cefepima, aztreonam y aminoglucósidos. *B. cepacia* es transmisible tanto dentro como fuera del hospital, por lo que se recomienda aislar a los sujetos colonizados o infectados para evitar la infección cruzada de otros pacientes con FQ.

La *Burkholderia cepacia complex* se aísla hasta en un 7% de los pacientes con FQ en el registro europeo, sin embargo en el estudio realizado en la Unidad del Hospital Universitario Central de Asturias no se encontró ningún paciente.

La *Stenotrophomonas maltophilia*<sup>50,51,52</sup> se detecta hasta en el 15% de los pacientes con FQ. Aunque su significado clínico no está del todo claro, se sabe que por sus propiedades inmunoestimuladoras e inductoras de la producción de factor de necrosis tumoral (TNF) alfa dar lugar a una significativa inflamación bronquial. Su aislamiento es más frecuente en pacientes de mayor edad, generalmente mujeres, con peor función pulmonar y mayor número de exacerbaciones, consultas, hospitalizaciones, ciclos de antibióticos intravenosos y terapia antibiótica a largo plazo. No se ha relacionado con

hospitalizaciones recientes o tener hermanos colonizados por este microorganismo. Es intrínsecamente resistente a la mayoría de los antimicrobianos, pero son buenas opciones terapéuticas las nuevas fluoroquinolonas (moxifloxacino y levofloxacino) y el cotrimoxazol, que se considera de elección, aunque se recomienda combinarlo con otros fármacos como colimicina, ticarcilina, ácido clavulánico o doxiciclina.

Los resultados sobre este germen para la muestra asturiana fueron de 3 pacientes, un 6,7% frente a un 3,1% de la ECFS. ( $p = 0,046$ ).

En cuanto a las Micobacterias no tuberculosas<sup>53</sup>, su prevalencia oscila entre el 4 y el 24%, pero las series que incluyen niños son escasas o utilizan técnicas de identificación o cultivos inadecuados. Los pacientes suelen ser de más edad y frecuentemente están colonizados por *S. aureus* pero no por *P. aeruginosa*. Las especies más comunes son la *Mycobacterium avium* complex y abscessus. Su significación patógena vendría ligada a la existencia de múltiples cultivos positivos, la falta de respuesta al tratamiento antibacteriano convencional y la observación de nódulos pulmonares periféricos y lesiones granulomatosas, confirmada mediante biopsia. En estos casos se recomienda iniciar tratamiento específico, que ha se demostrado que logra la mejoría clínica y la negativización de los cultivos. En el caso de la Micobacteria avium, la combinación son rifampicina, claritromicina y etambutol debe mantenerse 12 meses tras la negativización de los cultivos. La Micobacteria abscessus es particularmente resistente a la terapia y se utiliza imipenem intravenoso o cefoxitima más amikacina durante 1 mes, seguidos de claritromicina oral más etambutol durante al menos 12 meses tras la negativización.

Dos pacientes, un 4,4% dieron positivo en los estudios microbiológicos para micobacterias no tuberculosas, frente a un 2,6% del estudio europeo. ( $p = 0,583$ ).

TABLA 9.  
Características microbiológicas.

	Asturias			ECFS		
	Sí	No	Desconocido	Sí	No	Desconocido
<b>Staphylococcus</b>	25	19	1	35,7%	58,9%	5,4%
<b>Aureus</b>	(55,6%)	(42,2%)	(2,2%)			
<b>Pseudomona</b>	13	31	1	35%	62,7%	2,3%
<b>Aeruginosa</b>	(28,9%)	(68,9%)	(2,2%)			
<b>Burkeholdia</b>	0	44	1	1,7%	98,2%	0,1%
<b>Cepacia</b>	(0%)	(97,8%)	(2,2%)			
<b>Stenotrophomonas</b>	3	24	18	3,1%	68,8%	38,1%
<b>Maltophilia</b>	(6,7%)	(53,3%)	(40,0%)			
<b>Mycobacterium</b>	2	22	21	2,6%	72,3%	26,1%
<b>no tuberculosa</b>	(4,4%)	(48,9%)	(46,7%)			

Para finalizar el estudio, valoraremos el apartado de los trasplantes hepático y pulmonar. En los resultados europeos se constata que dependiendo de los países de la Unión Europea estudiados difieren en gran medida, probablemente por factores estructurales, éticos y sobre todo económicos. Pueden ir desde la nulidad a resultados muy superiores a la asturiana.

El trasplante de hígado ofrece la única posibilidad de tratamiento en pacientes con cirrosis muy avanzada. Sin embargo, se ha realizado en pocas ocasiones, debido a lo difícil de determinar el momento más idóneo para efectuarlo, a los problemas respiratorios que pueden aumentar el riesgo inmediato de la operación, y al temor de que las infecciones respiratorias puedan progresar rápidamente por la inmunosupresión. Cabe destacar que, en general, el estado nutricional de los pacientes mejora notablemente tras el trasplante, la función respiratoria mejora o permanece estable y que, generalmente la inmunosupresión no exacerba las infecciones respiratorias. Los pacientes con FQ suelen requerir dosis más altas de ciclosporina por la insuficiencia pancreática, y quizás por un incrementado aclaramiento del fármaco. Por ello, se han recomendado dosis mayores, a intervalos más frecuentes, y la administración de vitamina E para mejorar su absorción. Puede plantearse tener que decidir entre trasplantar un solo órgano, como el hígado, o efectuar un triple trasplante de pulmón, corazón e hígado.

Nuestros datos sólo 1 paciente, es decir, un 2,2% recibió un trasplante hepático frente a un 0,3% de los resultados de la ECFS. ( $p = 0,011$ ).

La FQ es la indicación más frecuente de trasplante pulmonar en niños<sup>54,55,56</sup>. Representa en el registro internacional el 55% de los trasplantes en el grupo de edad entre 6 y 11 años y el 69% en los niños de 12-17 años.

Hay evidencia firme de que el trasplante pulmonar aumenta la supervivencia de los niños afectados de FQ con enfermedad pulmonar grave. Sin embargo, un estudio reciente ha cuestionado este hecho concluyendo que el trasplante pulmonar no alarga la vida a los niños menores de 18 años afectados de FQ. Las conclusiones de ese trabajo han recibido muchas críticas, ya que el análisis practicado se basa en datos no totalmente adecuados de los pacientes y se realiza una interpretación equivocada.

En cualquier caso, mientras el trasplante no consiga prolongar la vida indefinidamente, es necesario predecir el momento evolutivo en que un paciente afecto de FQ obtendrá el máximo beneficio del trasplante. Esta es una de las decisiones más complicadas a que se enfrentan los equipos de trasplante: valorar el momento adecuado para incluir a un niño con FQ en lista de espera para trasplante. Se considera recomendable hacerlo si pese a estar recibiendo el máximo tratamiento médico su esperanza de vida es 2 años y tiene una mala calidad de vida que puede mejorar con el trasplante.

Tras el trasplante pulmonar se produce una mejoría muy importante en la calidad de vida de los niños trasplantados. El 90% de los niños a los 3 años del trasplante y el 80% a los 7 años no tienen ninguna limitación en su actividad. La mayoría de los receptores de un trasplante pulmonar tienen un desarrollo y una función cognitiva normales, aunque un pequeño porcentaje presenta dificultades psicológicas y una calidad de vida afectada.

En España las cifras de supervivencia al trasplante pediátrico están entre el 60 y el 70% a los 5 años.

Hasta que no se consiga una cura para los niños enfermos de FQ con insuficiencia respiratoria terminal, el trasplante pulmonar es una opción terapéutica efectiva.

De los registrados en nuestra muestra 4 pacientes fueron trasplantados que representa un 9% en contraposición a un 2,96%. Nuestros datos son prácticamente idénticos a los de países de nuestro entorno y similitud económica, aunque en la posición global los resultados sean significativos. ( $p = 0,407$ ).

TABLA 10.  
**Trasplantes.**

	Asturias			ECFS		
	Sí	No	Desconocido	Sí	No	Desconocido
<b>Trasplante hepático</b>	1 (2,2%)	43 (95,6%)	1 (2,2%)	0,3%	97,7%	2%
<b>Trasplante pulmonar</b>	4 (9%)	40 (88,8%)	1 (2,2%)	2,9%	90,6%	6,5%

## **6.- CONCLUSIONES.**

1.- La mutación más frecuente en nuestros pacientes es la  $\Delta F508$ , estando en sintonía con los resultados de la ECFS.

2.- Los pacientes diagnosticados en la edad adulta tienen suficiencia pancreática predominando la enfermedad respiratoria en el momento del diagnóstico.

3.- Más de la mitad de los pacientes tienen manifestaciones respiratorias en el momento del diagnóstico (54%). En nuestra serie, la presencia de bronquiectasias, la colonización bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* y las neumonías de repetición son las formas clínicas de presentación respiratoria más frecuentes.

4.- Los médicos de adultos debemos considerar que la FQ no siempre cursa con manifestaciones digestivas y respiratorias graves desde los primeros años de vida y formas fenotípicas más leves, especialmente de tipo respiratorio, pueden aparecer en la edad adulta. Por tanto los pacientes adultos con bronquiectasias con o sin colonización bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus*, neumonías de repetición, ABPA o pancreatitis aguda recurrente debe de descartarse la existencia de FQ.

5.- Reseñar el número relativamente alto de colonizaciones crónicas por *Staphylococcus aureus*, el cual debería ser motivo de estudio.

## **7.- BIBLIOGRAFÍA.**

- <sup>1</sup> Landsteiner K. Darmverschluss durch eingedicktes Meconium. Pankreatitis. Zentrabl Allg Pathol. 1905; 16: 903-907.
- <sup>2</sup> Garrod AE, Hurley WH. Congenital familial steatorrhoea. Q J Med. 1912; 6: 242-258.
- <sup>3</sup> Fanconi G, Uehlinger E, Knauer C. Das coeliakiesyndrom bei angeborener zystischer pankreasfibromatose und bronchiektasien. Wien Med Wschr. 1936; 86: 753-756.
- <sup>4</sup> Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. Am J Dis Child. 1938; 56: 344-399.
- <sup>5</sup> Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas, vitamin A deficiency and bronchiectasis. J Pediatr. 1939; 15: 763-771
- <sup>6</sup> Andersen DH. Celiac syndrome: Dietary therapy for congenital pancreatic deficiency. Am J Dis Child. 1945; 70: 100-113.
- <sup>7</sup> Andersen DH. Celiac syndrome II: Fecal excretion in congenital pancreatic deficiency at various ages with various diets, with discussion of optimal diet. Am J Dis Child. 1945; 69: 221.
- <sup>8</sup> Andersen DH. Therapy and prognosis of fibrocystic disease of the pancreas. Pediatrics. 1949; 3: 406-417.
- <sup>9</sup> Lowe CU, May CD, Reed SC. Fibrosis of the pancreas in infant and children: a statistical study of clinical and hereditary features. Am J Dis Child. 1949; 78: 349-374.
- <sup>10</sup> Di Sant'Agnes PA et al. Abnormal electrolytic composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas: clinical significance and relationship of the disease. Pediatrics. 1953; 12: 549.
- <sup>11</sup> Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas using pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics. 1959; 23: 545-549.
- <sup>12</sup> Matthews LW, Doershuk CF, Wise M Eddy G, Nudelman H, Spector S. A therapeutic regimen for patients with cystic fibrosis. J Pediatr. 1964; 65: 558-575.
- <sup>13</sup> Hopfer U, Will PC, Dearborn DG. Cystic fibrosis: A secondary endocrine or target tissue sensitivity problem in epithelial electrolyte transport. In Sturgess JM (ed): Perspectives in cystic fibrosis: proceedings of the Eighth International Congress on CF Toronto. Canadian CF Foundation. 1980.

- <sup>14</sup> Knowles MR, Gatzky JT, Boucher RC. Increase bioelectric potential difference across respiratory epithelial in cystic fibrosis. *N Eng J Med*. 1981; 305: 1489-1495.
- <sup>15</sup> Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature*. 1983; 301: 421-422.
- <sup>16</sup> Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL. Identification of the Cystic Fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066-1073.
- <sup>17</sup> Rajan S, Saiman L. Pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Semin Respir Infect*. 2008; 17: 47-56.
- <sup>18</sup> Asensio O, Cobos N, Seculi JL, Casals T, Maya A, Marco MT, y el grupo de estudio de cribaje neonatal en Cataluña. Programa de cribaje neonatal para la Fibrosis Quística en Cataluña. *Actas de VI Congreso Nacional de Fibrosis Quística, Granada, 2001*.
- <sup>19</sup> Wilschanski M, Durie PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut*. 2007; 56: 1153,63.
- <sup>20</sup> Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting 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.
- <sup>21</sup> National Committee for Clinical Laboratory Standards. Sweat testing: sample collection and qualitative analysis; approved guideline. NCCLS document C34-A (ISBN:1-56238-260-8). 2007.
- <sup>22</sup> Comeau AM, Accurso FJ, White TB, Campbell PW, Hoffman G, Parad RD, et al. Guidelines for implementation of cystic fibrosis newborn screening programs: Cystic Fibrosis Foundation Work- shop report. *Pediatrics*. 2007; 119: 495–519.
- <sup>23</sup> ECFS 2012 (Internet). (Consultado 27-05-2012). Disponible en: <http://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/history>
- <sup>24</sup> ECFS 2012 (Internet). (Consultado 27-05-2012). Disponible en: <http://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/guidelines>
- <sup>25</sup> Robinson KA, Saldanha I, McKoy N. Management of infants with cystic fibrosis: A summary of the evidence for the Cystic Fibrosis Foundation Working Group on Care of Infants with Cystic Fibrosis. *J Pediatr* (Insert proper citation for the submitted methodology paper in this supplement).



- <sup>26</sup> Sawaya GF, Guirguis-Blake J, LeFevre M, Harris R, Petitti D. Update on the methods of the US Preventive Services Task Force: estimating certainty and magnitude of net benefit. *Ann Intern Med* 2007; 147: 871-5.
- <sup>27</sup> Borowitz D, Rosenfeld M, Davis S, Sadosky A, Spear S, Michel S, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009; 155: S96-116.
- <sup>28</sup> Hospital Universitario Central de Asturias 2012 (Internet). Oviedo: Hospital Universitario Central de Asturias (Consultado 27-04-2012). Disponible en: [http://www.hca.es/huca/web/main.asp?id\\_pagina=3](http://www.hca.es/huca/web/main.asp?id_pagina=3)
- <sup>29</sup> Stevens DA: Aspergillosis. En: Goldman L, Bennett JC. *Cecil textbook of medicine*. 21st ed. Philadelphia: WB Saunders 2000: 1875-7.
- <sup>30</sup> Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis- State of the Art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (Suppl 3): 225-64.
- <sup>31</sup> Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, et al. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 199.
- <sup>32</sup> Proesmans M, Balinska-Miskiewicz W, Dupont L, et al. Evaluating the "Leeds criteria" for *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis centre. *Eur Respir J* 2006; 27(5): 937-43.
- <sup>33</sup> Rommens J, Iannuzzi M, Kerem B, Drumm M, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Chromosome Walking and Jumping. *Science* 1989; 245: 1059-65.
- <sup>34</sup> Riordan J, Rommens J, 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: 1066-73.
- <sup>35</sup> Rowntree R, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Annals of Human Genetics*. 2003; 67: 471-485.
- <sup>36</sup> Jilling T, Kirk KL. The biogenesis, traffic, and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Int Rev Cytol*. 1997; 172:193-241.
- <sup>37</sup> Rowe SM, Miller A, Sorscher EJ. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1992-2001.

- <sup>38</sup> National Committee for Clinical Laboratory Standards. Sweat testing: sample collection and qualitative analysis; approved guideline. NCCLS document C34-A (ISBN:1-56238-260-8). 1994.
- <sup>39</sup> C Chung, L. Van Hoof, Z. Policova, S Bearry, P. M. Sherman, A. Wilhelm, and P. Durie. Surface Hydrophobicity is increased in the Ileum and proximal colon of Cystic Fibrosis mice. *Pediatr Res* 1999; 46: 174-178
- <sup>40</sup> Yamkaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic Fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*. 2004; 125: 1–39.
- <sup>41</sup> Durie PR. Pancreatic aspects of cystic fibrosis and other inherited causes of pancreatic dysfunction. *Med Clin North Am* 2000; 84: 609-620.
- <sup>42</sup> Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. National Hypertonic Saline in Cystic Fibrosis (NHSCF) Study Group. *N Engl J Med*. 2006; 354: 229–40.
- <sup>43</sup> Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry Annual Data report 2006. Disponible en: <http://www.cff.org>. [Consultada: 27-5-2012].
- <sup>44</sup> Máiz L, Baranda F, Coll R, Prados C, Vendrell M, Escribano A, et al. Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 316-24.
- <sup>45</sup> Nguyen T, Louie SG, Beringer PM, Gill MA. Potential role of macrolide antibiotics in the management of cystic fibrosis lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 521-8.
- <sup>46</sup> Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis, State of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: S225–64.
- <sup>47</sup> Curtis HJ, Bouke SJ, Dark JH, Corris PA. Lung transplantation outcome in cystic fibrosis patients with previous pneumothorax. *J HeartLungTransplant*. 2005; 128: 720–8.
- <sup>48</sup> Barrio Gómez de Agüeroa MI, García Hernández G, Gartner S. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71(3): 250–264
- <sup>49</sup> Canton 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.
- <sup>50</sup> Davies JC, Rubin BK. Emerging and unusual gram-negative infections in cystic fibrosis. *Semin Respir Care Med*. 2007; 28: 312–21.

<sup>51</sup> Nazik H, Ongen B, Erturan Z, Salcioglu M. Genotype and antibiotic susceptibility patterns of *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from cystic fibrosis patients. *J Infect Dis.* 2007; 60: 82–6.

<sup>52</sup> DeBaets F, Schelstraete P, Van Daele S, Haerynck F, Vanechoutte M. *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis: prevalence and clinical relevance. *J Cyst Fibros.* 2007; 6: 75–8.

<sup>53</sup> Razvi S, Saiman L. Non tuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26: 263–4.

<sup>54</sup> Aurora P, Boucek MM, Christie J, Dobbels F, Edwards LB, Keck BM, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: tenth official pediatric lung and heart/ lung transplantation report 2007. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26: 1223–8.

<sup>55</sup> Liou TG, Adler FR, Cox DR, Cahill BC. Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2143–52.

<sup>56</sup> Aurora P, Whitehead B, Wade A, Bowyer J, Whitmore P, Rees PG, et al. Lung transplantation and life extension in children with cystic fibrosis. *Lancet.* 1999; 354: 1591.

## 6. ANEXOS.

### 6.3. Lista de variables / Proforma. (Anexo 1).



#### List of variables to be sent to the ECFS Patient Registry

##### Demographic

CF centre's code	
Patient's code	
Year of follow up	
Date of birth	
Gender	
Status of patient	He/she is alive on 31 <sup>st</sup> Dec of this year He/she died during this year
Cause of death	respiratory liver trauma suicide transplantation non-CF related
Date of death	

##### Genotype

First mutation	Mutation name
Second mutation	Mutation name

##### Therapy

Inhaled continuous hypertonic NaCl this year	no yes
Inhaled continuous antibiotic this year	no yes
Inhaled continuous bronchodilators this year	no yes
In oxygen therapy this year	no yes
Use of rhDNase this year	no yes
Use of continuous Azithromycin (or other macrolide) this year	no yes
Use of ursodeoxycholic acid this year	no yes
Use of pancreatic enzymes this year	no yes

##### Diagnosis

Diagnosis confirmed	no yes diagnosis to be confirmed
Age at diagnosis in year	
Type of sweat test	not done titration conductivity
Electrolytes	not done chloride other
Chloride value	
Meconium ileus	no yes, operated yes, not operated yes, don't know if operated
Neonatal screening	not done performed, positive performed, negative performed, result unknown

##### Follow up

Date of best FEV1 registered this year
Value of best FEV1 registered this year
Value of best FVC registered this year
Height measured at date of best FEV1
Weight measured at date of best FEV1

### Complications

Allergic broncho-pulmonary aspergillosis this year	no ABPA current ABPA
Diabetes: daily insulin treated this year	no yes
Pneumothorax requiring chest drain this year	no yes
Liver disease this year	no cirrhosis with hypertension/hypersplenism cirrhosis without hypertension/hypersplenism cirrhosis, hypertension unknown liver disease without cirrhosis
Hemoptysis major over 250 ml this year	never this year yes, at least once this year
Pancreatic status:	
faecal elastase	not done <200 µg/g once <200 µg/g twice ≥200 µg/g once ≥200 µg/g twice
faecal fat	not done high once high twice normal once normal twice
Occurrence of malignancy: ever in patient's life	no yes

### Microbiology

Chronic Burkholderia cepacia complex	no yes
Nontuberculous mycobacteria this year	never this year yes, at least once this year
Chronic Pseudomonas aeruginosa	no yes
Chronic Staphylococcus aureus	no yes
Stenotrophomonas maltophilia this year	never this year yes, at least once this year

### Transplant

Liver transplant	no yes
Year of latest liver transplant (if occurred before or during this year)	
Lung transplant	no yes
Year of latest lung transplant (if occurred before or during this year)	

## **6.1. Hoja de Consentimiento informado del paciente/Tutor para el Registro de Fibrosis Quística.(Anexo 2).**

Querido paciente y/o padre/madre/tutor:

Para asegurarnos de que la atención médica de los afectados por la fibrosis quística (FQ) continúa mejorando, es esencial que tengamos información detallada sobre el estado de salud y el tratamiento del máximo número posible de pacientes con la enfermedad.

Estamos construyendo un registro de FQ en nuestro país, y solicitamos tu permiso para incluir tus datos. Existen también planes para crear registros de pacientes con FQ a nivel europeo y global para que tengamos una información todavía más adecuada sobre las formas de mejorar el tratamiento de la FQ.

Una breve hoja de información a los pacientes sobre el registro de FQ suministra información adicional sobre el registro y como se utiliza.

Las disposiciones legales recientes, disponen que para incluir tus datos necesitamos tu consentimiento escrito. Esperamos que estés de acuerdo en que tus detalles médicos sean introducidos en este registro. Tu participación es absolutamente voluntaria, y cualquier información que pudiera directa o indirectamente permitir tu identificación será eliminada. También puedes en cualquier momento retirar tu consentimiento.

“Los datos recogidos pueden ser utilizados en el futuro en otros estudios o publicaciones (sin revelar su identidad), pudiendo ser cedidos y tratados conforme a lo que dispone la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal en relación con la finalidad prevista y la legislación aplicables en vigor. Dichos datos podrán ser comunicados a investigadores participantes o autoridades para fines directamente relacionados con el desarrollo del estudio. Vd. podrá ejercer previa acreditación de identidad, sus derechos de información, oposición, acceso, rectificación o cancelación de los datos ó dirigiéndose al investigador, el cual lo pondrá en conocimiento del responsable del fichero”

Si estás de acuerdo en participar, por favor firma en el espacio indicado abajo.

Gracias por su ayuda.

La persona con FQ cuyos datos van a ser introducidos en el registro (Si > 12 años)

Nombre Apellidos.....

Nombre Apellidos.....

Firma.....

Soy un Paciente Padre/Madre Tutor

(Por favor señala poniendo una X sobre lo que sea correcto)

Dr.....

Fecha (Día/Mes/Año) Fecha (Día/Mes/Año)

## 6.2. Confirmación ética y legal para el uso del software EFCR. (Anexo 3).



Confirmation of Legal & Ethical compliance to use the EFCR software

### Confirmation of Legal & Ethical Compliance to use the ECFS Patient Registry Software

(The information below should be given for all centers willing to join the European CF Society Patient Registry)

I confirm that the legal and ethical requirements of my country have been satisfied for using the ECFS Patient Registry software.

Centre name, hospital, city and country	
Name of center director	
Name of Registry administrator for centre (if not the center director):	
Email address of Administrator	
Postal address	
Name of IT Specialist contact person	
Email address of IT Specialist contact person	
FAX number	
Country	

Signature of center registry administrator: \_\_\_\_\_

Date of signature:.....