



Región de Murcia
Consejería de Salud

Dirección General de Planificación, Investigación,
Farmacia y Atención al Ciudadano

SIER



SISTEMA DE INFORMACIÓN
SOBRE ENFERMEDADES RARAS
DE LA REGIÓN DE MURCIA

IER - 1901

Informes sobre Enfermedades Raras

Fibrosis quística

Abril 2019



EDITA:

SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud. Región de Murcia.

ANÁLISIS Y REDACCIÓN:

Maria Pilar Mira Escolano, Fernando Cano Candela, Luis A. Maceda Roldán, Antonia Sánchez Escámez, Cristina Seiquer de la Peña, Antonio Serrano Pinto, Pilar Ciller Montoya, Joaquín A. Palomar Rodríguez.

REVISIÓN:

Rocío García Pina, Lauro Hernando Arizaleta, M^a Pilar Ros Abellán.

CITA RECOMENDADA:

Mira Escolano MP, Cano Candela F, Maceda Roldán LA, Sánchez Escámez A, Seiquer de la Peña C, Serrano Pinto A, Ciller Montoya P, Palomar Rodríguez JA. Fibrosis quística. Informe sobre Enfermedades Raras, IER 1901. Murcia: Consejería de Salud; 2019.

Puede acceder a información relacionada en www.murciasalud.es/sier.

Si desea suscribirse a otros documentos de la serie; solicítelo por correo electrónico a sier@listas.carm.es.

© Se permite la reproducción parcial o total, siempre que se indique la fuente.

Antes de imprimir este documento, piense si es necesario. Puede imprimirse en blanco y negro.

Agradecimientos: A los profesionales de la salud que han permitido la obtención de la información necesaria para la elaboración de este informe.



Resumen

Introducción: La Fibrosis Quística (FQ) es una Enfermedad Rara (ER) de transmisión autosómica recesiva, más frecuente en población caucásica, y cuya prevalencia en Europa se estima en 1 caso cada 8.000-10.000 personas. Esta enfermedad, causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína Reguladora de Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR), da lugar a secreciones espesas de las glándulas exocrinas que afecta a distintos órganos. El objetivo de este trabajo es estimar la prevalencia de personas con FQ en la Región de Murcia (RM) y conocer sus principales características demográficas, clínicas, el grado de discapacidad y dependencia, la frecuentación hospitalaria y la morbilidad registrada de las personas incluidas.

Métodos: Se realiza un estudio descriptivo a partir de los datos del Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm). La población de estudio comprende las personas registradas en SIERrm con un diagnóstico confirmado de FQ (códigos 277.0 [0-9] de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica) a 31 de diciembre del año 2015. Se excluyen aquellos que a esta fecha hubiesen fallecido o no residieran en la RM. Se revisa la historia clínica electrónica de los pacientes para confirmar el diagnóstico y completar la información de las variables de interés.

Resultados: Hay 136 personas en el SIERrm con un diagnóstico confirmado de FQ (tasa de prevalencia de 0,93 casos por 10.000 habitantes), de los cuales el 58,8% son varones y el 92,6% tienen nacionalidad española. La edad media de los afectados es de 24,4 años y en el momento de la detección de la enfermedad de 11,3 años. La mutación más frecuente es la F508del (53,5% de las personas para las que existe información) y en el 22,1% de los casos estudiados existe constancia de algún familiar afectado por la enfermedad. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las respiratorias (80,1%) y la insuficiencia pancreática (61,0%). Además, el 55,9% de los pacientes tienen reconocida la situación de discapacidad y el 8,1% la de dependencia. Durante el período de años 2011-2015, el 50,0% de los hombres y el 53,6% de las mujeres tuvieron al menos 1 ingreso hospitalario con internamiento por cualquier causa, y el 62,5% de todas las personas con la enfermedad tienen afectado más de un sistema orgánico.

Contenido

1.	Introducción	1
2.	Metodología	3
3.	Resultados	5
3.1.	Prevalencia de fibrosis quística. Análisis por sexo y edad.	5
3.2.	Incidencia de fibrosis quística en recién nacidos.	6
3.3.	Prevalencia de fibrosis quística según área de salud de residencia.	7
3.4.	Antecedentes familiares y mutaciones implicadas.	7
3.5.	Manifestaciones clínicas y comorbilidades registradas más frecuentes.	8
3.6.	Grado de discapacidad y dependencia.	9
3.7.	Frecuentación hospitalaria y causas de ingreso.	11
3.8.	Estratificación según grupos de morbilidad ajustada.	12
4.	Discusión.....	14
5.	Bibliografía.....	17

Abreviaturas

CCAA:	Comunidades Autónomas
CFTR:	Proteína reguladora de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística
CIAP:	Clasificación Internacional de Atención Primaria
CIE9-MC:	Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica
CREM:	Centro Regional de Estadística de Murcia
DASE:	Datos de Asistencia Sanitaria Extrahospitalaria
DE:	Desviación Estándar
DMBD:	Conjunto Mínimo Básico de Datos
ER:	Enfermedad/es Rara/s
FQ:	Fibrosis Quística
GMA:	Grupos de Morbilidad Ajustados
HCUVA:	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
RM:	Región de Murcia
SIERrm:	Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Región de Murcia
SpainRDR:	Red Española de Registros de Enfermedades Raras

1. Introducción

La Fibrosis Quística (FQ) constituye una de las más de 7.000 patologías conocidas como Enfermedades Raras (ER) o poco frecuentes, cuyas principales características son su baja prevalencia (inferior a 5 casos por 10.000 habitantes), cronicidad, alta complejidad, así como su impacto en la calidad y esperanza de vida de las personas afectadas¹⁻³.

La FQ es la enfermedad genética grave, de herencia autosómica recesiva, más frecuente en la raza caucásica^{4,5}. Su incidencia es variable, se estima que 1 caso de cada 2.000-6.000 recién nacidos dependiendo de la región y/o etnia de origen, y aproximadamente 1 de cada 25 personas son portadoras heterocigotas sanas^{5,6}. Respecto a su prevalencia en Europa, se sitúa en torno a 1 caso por cada 8.000-10.000 personas⁷⁻⁹.

Esta enfermedad está causada por mutaciones en un gen, ubicado en el brazo largo del cromosoma 7, que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR por sus siglas en inglés). Ésta se encuentra en la superficie apical de las células epiteliales secretoras, ocasionando su funcionamiento defectuoso una alteración del transporte de cloro y sodio, lo que da lugar a la aparición de manifestaciones clínicas multisistémicas^{4,6,10}. Se han descrito más de 1.500 mutaciones de este gen, siendo la más común la F508del, presente en alrededor del 70% de todos los alelos, aunque con importantes diferencias geográficas y étnicas^{4,6,10,11,12}.

La presentación clínica de esta enfermedad varía según aspectos como el genotipo o la edad de inicio. De hecho, aunque los síntomas suelen manifestarse en la infancia, su amplia variabilidad clínica y la existencia de formas leves pueden conducir al diagnóstico en la edad adulta^{6,12,13}. Entre sus manifestaciones más comunes se encuentran las relacionadas con el tracto respiratorio con afectación pulmonar progresiva, sintomatología digestiva con insuficiencia pancreática y alteración hepatobiliar, deficiencias nutricionales, deshidratación y anomalías hidroelectrolíticas, e infertilidad masculina por atresia o ausencia de los conductos deferentes. Además, alrededor del 10-15% de los recién nacidos afectados debutan con íleo meconial^{4,6,12}.

La FQ constituye, por tanto, una enfermedad multisistémica crónica y de curso progresivo considerada hasta hace unos años como mortal en la infancia. Sin embargo, distintos estudios han mostrado un incremento notable de la supervivencia, viéndose la carga asistencial desplazada cada vez más a la población adulta^{14,15}. Entre los factores que han intervenido en ello figura el diagnóstico precoz de la enfermedad, así como mejoras en los tratamientos y atención de los pacientes.

En la Región de Murcia (RM), la detección de la fibrosis quística está incluida en el cribado neonatal desde el año 2007¹⁶, permitiendo con ello un diagnóstico y seguimiento médico temprano. Numerosos trabajos han mostrado su beneficio respecto a aquellos casos en los que la enfermedad es diagnosticada a partir de las manifestaciones clínicas, observándose en los primeros menos complicaciones y una mejor función respiratoria, pancreática o adecuada nutrición¹⁷⁻¹⁹. Además, la Región cuenta desde el año 2002 con la Unidad Regional de Fibrosis Quística ubicada en el Hospital

Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA)²⁰, lo que permite un enfoque integral y atención adecuada de estos pacientes.

Para obtener un mayor conocimiento sobre la epidemiología de enfermedades poco frecuentes, se creó el Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm), como registro de base poblacional²¹. El presente trabajo tiene como finalidad conocer la prevalencia de personas con diagnóstico de FQ en la RM, sus principales características demográficas y clínicas, así como su impacto en términos de discapacidad y dependencia a partir de la información incluida en el SIERrm. También se analiza la frecuentación hospitalaria y el nivel de complejidad individual en función de la morbilidad registrada en la historia clínica de cada una de las personas estudiadas.

2. Metodología

Fecha de estudio/fecha de prevalencia: 31/12/2015.

Población de estudio: Personas registradas en el SIERrm con un diagnóstico confirmado de FQ (códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica, 277.0 [0-9]), y cuya fecha de detección de la enfermedad es igual o anterior a 31 de diciembre del 2015.

Criterios de exclusión: Personas fallecidas o no residentes en la RM en la fecha de estudio.

Funcionamiento del SIER: El registro de ER de la RM tiene entre sus objetivos la identificación de personas con alguna de estas enfermedades, estimar su magnitud en la población regional, su distribución espacio-temporal, así como el impacto que éstas tienen en su calidad de vida.

Para la captación de personas con algún posible diagnóstico de ER (caso sospechoso), el SIER contaba hasta el 1 de enero del 2016 (fecha de incorporación de la codificación CIE10-ES al registro), con más de 40 fuentes de información y un listado de 1.126 códigos de la CIE9-MC. Este listado estaba constituido en su mayoría por códigos incluidos en el SpainRDR (Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación), proyecto liderado por el Instituto de Salud Carlos III para la armonización de la información de los registros autonómicos de ER²².

Tras la incorporación de los casos sospechosos, éstos se someten a un exhaustivo proceso de validación a partir de la revisión de la historia clínica electrónica del paciente, en el que la ER puede ser descartada o confirmada si cumple con los criterios preestablecidos. Para la elaboración de este informe, la consulta de la historia clínica permitió tanto la confirmación del diagnóstico de FQ, como completar información sobre algunas de las variables de análisis.

Fuentes de información: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm), Estratificación poblacional (año 2015), Registro Regional del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), e historia clínica electrónica.

Variables de análisis: Sexo del paciente, edad (a la detección de la enfermedad y a 31 de diciembre del 2015), nacionalidad, área de salud de residencia, antecedentes familiares con diagnóstico de FQ, mutación implicada en la enfermedad, manifestaciones clínicas hasta la fecha de prevalencia, porcentaje y grado de discapacidad y dependencia reconocida a la fecha de estudio, frecuentación hospitalaria (únicamente ingresos hospitalarios con internamiento), y morbilidad registrada.

Discapacidad y dependencia: Esta información se emplea como aproximación a la evaluación del impacto que la enfermedad tiene sobre la calidad de vida del paciente. Siguiendo la normativa vigente, se considera discapacidad reconocida cuando la valoración efectuada alcanza un resultado igual o superior al 33%^{23,24}, diferenciando entre grado 3 (del 33% al 64% de discapacidad), grado 4 (entre el 65% y el 74%) y grado 5 (igual o superior al 75%). En cuanto al análisis de la dependencia, se considera reconocida dicha situación cuando el resultado de la valoración es de grado 1 (dependencia moderada), grado 2 (dependencia severa), o grado 3 (gran dependencia)²⁵.

Frecuentación de ingresos hospitalarios: Se estudia el número de altas tras internamiento por cada 1.000 personas con FQ durante los años 2011-2015. Se contabilizan los ingresos independientemente de su causa, a excepción de aquellos derivados de embarazo y/o parto que son excluidos del análisis para una mejor comparabilidad entre sexos.

Estratificación de la población: Se agrupan las personas estudiadas a partir de la morbilidad registrada en la historia clínica del paciente y su nivel de complejidad. Para ello se emplea la herramienta de estratificación Grupos de Morbilidad Ajustados (GMA V0.6)²⁶.

Para cada individuo se obtuvieron los diagnósticos registrados en la historia clínica de AP (sistema DASE-AP), y en las altas con internamiento y de hospital de día médico-quirúrgico (CMBD) de los últimos 5 años (en este informe período 2011-2015) de los hospitales públicos y privados. La estratificación en Grupos de Morbilidad Ajustados (GMA) clasifica a cada persona en función de su morbilidad (7 grupos) y complejidad (5 niveles) obteniéndose una medida resumen (código GMA) que tiene en cuenta ambos ejes y distribuye a la población en 31 grupos excluyentes entre sí, tal como muestra la tabla siguiente:

Grupo de morbilidad	Nivel de complejidad				
Personas con neoplasias activas	1	2	3	4	5
Personas con patología crónica en 4 o más sistemas	1	2	3	4	5
Personas con patología crónica en 2-3 sistemas	1	2	3	4	5
Personas con patología crónica en 1 sistema	1	2	3	4	5
Personas con patología aguda	1	2	3	4	5
Embarazos y partos	1	2	3	4	5
Población sana	1				

Así mismo, en función del peso específico de cada persona (complejidad individual), se obtienen 4 estratos de riesgo siguiendo el modelo de la pirámide de Kaiser permanente: 1) Población sin patología crónica relevante, 2) Población con patología crónica de bajo riesgo, 3) Población con patología crónica de riesgo moderado y 4) Población con patología crónica de alto riesgo.

Utilizando los diagnósticos registrados y la versión 0.6 del agrupador se estimó la complejidad individual y se asignó a cada paciente un GMA y un estrato de riesgo.

Análisis estadístico: En este informe se muestran el número de casos prevalentes y tasa de prevalencia de FQ por 10.000 habitantes. Se analiza el número y distribución porcentual de afectados según las variables de estudio anteriormente mencionadas. Las diferencias de promedios de edad entre sexos se evalúan con la prueba t-Student, considerándose significativa una $p < 0.05$. Para el cálculo de las tasas de prevalencia se ha utilizado la población a 1 de enero de 2016 del Padrón Municipal de Habitantes, publicado por el Centro Regional de Estadística de Murcia (CREM)²⁷. Los análisis se realizan empleando el paquete estadístico SPSS versión 20.0 (IBM Corporation, Armonk, Nueva York, EE.UU.).

3. Resultados

3.1. Prevalencia de fibrosis quística. Análisis por sexo y edad.

A 31 de diciembre del 2015, el número de personas vivas y residentes en la RM registradas en SIERrm con un diagnóstico confirmado de FQ es de 136, con una tasa de prevalencia de 0,93 casos por 10.000 habitantes. De ellos, el 58,8% son hombres y el 92,6% de nacionalidad española (tabla 1). Se han excluido de este análisis las personas fallecidas con anterioridad a la fecha de estudio (n=14), así como los casos que se encuentran pendientes de confirmación (n=16), aunque estos últimos sí figuraban en la última publicación de prevalencia de ER de la RM²⁸.

Tabla 1. Prevalencia de personas con diagnóstico de fibrosis quística. Número de casos y tasa por 10.000 habitantes según sexo. Región de Murcia, 2015.

	Mujeres	Hombres	Total
Nº de casos	56	80	136
Tasa por 10.000 hab.	0,77	1,09	0,93
Españoles (%)	92,8	92,5	92,6
Edad (años) a 31/12/2015			
Media ± DE	25,9±18,0	23,3±16,7	24,4±17,2
Mediana (5-95)	22,5 (4,0-65,2)	21,5 (2,0-50,0)	22,0 (2,0-54,6)
Edad (años) a la detección			
Media ± DE	11,9±17,8	10,9±15,6	11,3±16,5
Mediana (5-95)	3,0 (0,0-50,4)	1,5 (0,0-41,0)	2,0 (0,0-44,6)

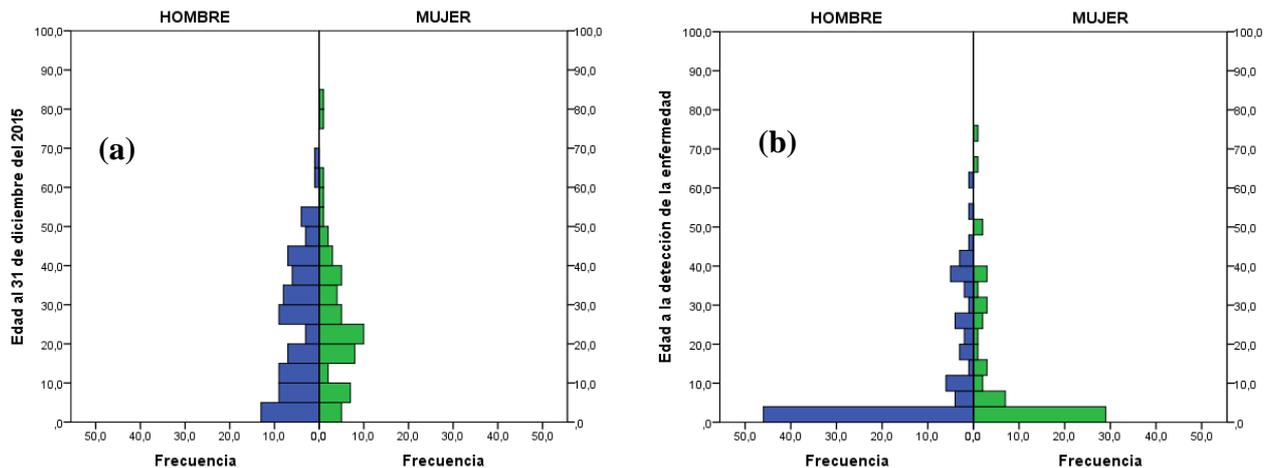
DE = Desviación estándar; 5-95=Percentil 5-95

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

La media de edad de los afectados es de 24,4 años, 23,3 en hombres y 25,9 años en mujeres, sin diferencias significativas entre ambos ($p=0,38$). Los adultos (edad mayor de 17 años) constituyen el 60,3% del total de los casos (tabla 1 y figura 1a).

La edad media en el momento de la detección de la enfermedad fue de 11,3 años (tabla 1), 10,9 años en hombres y 11,9 en mujeres, sin diferencias significativas ($p=0,71$). En el 51,5% de los casos (n=70), la enfermedad fue detectada a los 2 años de edad o antes (tabla 1 y figura 1b).

Figura 1. Distribución de personas con diagnóstico de fibrosis quística en la Región de Murcia según sexo y edad a 31 de diciembre del año 2015 (a) y en el momento de detección de la enfermedad (b).



Fuente: SIERm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

Cabe mencionar que, entre las principales fuentes de información que han permitido la incorporación de los casos estudiados al SIERm, se encuentran la Unidad Regional de FQ, el CMBD de alta hospitalaria, el Centro de Bioquímica y Genética Clínica, la Unidad de Genética Médica, los Registros de dispensación de medicamentos (principalmente medicamentos huérfanos), y el Registro de derivación de pacientes a otras CCAA.

3.2. Incidencia de fibrosis quística en recién nacidos.

De las 136 personas estudiadas, 29 corresponden a diagnósticos en recién nacidos mediante el cribado neonatal durante el período de años 2007-2015 (tabla 2). Esto supone una media de 3,2 diagnósticos anuales y una incidencia anual media de 1,8 casos por cada 10.000 recién nacidos/año.

No se incluyen en el análisis 3 pacientes con resultado positivo al no cumplir con los criterios de caso; 1 de ellos por residir en otra CCAA, otro en el que la enfermedad fue descartada posteriormente, y un último en el que se determinó que el diagnóstico no era concluyente.

Tabla 2. Recién nacidos diagnosticados de fibrosis quística mediante cribado neonatal (período 2007-2015). Número de casos e incidencia anual media según sexo. Región de Murcia.

	Mujeres	Hombres	Total
Nº de casos	11	18	29
Incidencia anual media (10.000 recién nacidos)	1,4	2,2	1,8

Fuente: SIERm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

3.3. Prevalencia de fibrosis quística según área de salud de residencia.

La tabla 3 muestra la distribución según el área de salud de residencia de los afectados en la fecha de prevalencia. Tal como se observa, el mayor número de casos se registran en las áreas con mayor población como Murcia Oeste, Cartagena y Vega Media del Segura. En cuanto a las tasas de prevalencia, oscilan entre la más alta correspondiente a Murcia Oeste con 1,36 casos por 10.000 habitantes, y Noroeste con el dato menor (0,28 casos por 10.000 habitantes).

Tabla 3. Distribución de las personas con diagnóstico de fibrosis quística por área de salud de residencia. Región de Murcia, 2015.

Área de salud	Nº de casos	Tasa de prevalencia*
Área I: Murcia Oeste	35	1,36
Área II: Cartagena	31	1,08
Área III: Lorca	8	0,46
Área IV: Noroeste	2	0,28
Área V: Altiplano	4	0,67
Área VI : Vega Media del Segura	17	0,65
Área VII : Murcia Este	14	0,71
Área VIII: Mar Menor	13	1,25
Área IX: Vega Alta del Segura	2	0,36
No consta	10	-
Total Región de Murcia	136	0,93

*Casos/10.000 habitantes

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

3.4. Antecedentes familiares y mutaciones implicadas.

En el 22,1% de las personas incluidas en el análisis existe constancia en la historia clínica de algún familiar, vivo o fallecido, con diagnóstico de FQ, y en el 94,8% (n=129) se dispone de información sobre el genotipo. De estos 129 pacientes, la alteración genética más frecuente es la F508del, presente en el 53,5% de ellos (41,9% heterocigotos y 11,6% homocigotos). Otras de las mutaciones observadas con mayor frecuencia son la G542X en el 13,2% de los estudiados, A1006E en el 10,9%, L206W en el 10,1%, 2789+5G>A en el 9,3%, y las mutaciones K710X y R334W en el 6,2%. La tabla 4 muestra los principales genotipos encontrados.

Tabla 4. Mutaciones genéticas implicadas en las personas con diagnóstico de fibrosis quística. Región de Murcia, 2015.

Mutaciones genéticas	Nº pacientes (%)
F508del/F508del	15 (11,0)
F508del/Otra	54 (39,7)
Otra/Otra	60 (44,1)
Desconocidas	7 (5,2)
Total	136 (100,0)

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

3.5. Manifestaciones clínicas y comorbilidades registradas más frecuentes.

La tabla 5 presenta algunas de las principales manifestaciones clínicas de la población de estudio hasta la fecha de prevalencia. La afectación respiratoria es la más frecuente (80,1% de los pacientes), destacando entre ellas las infecciones de repetición, bronquiectasias y hemoptisis. El 76,5% de los casos presentan en algún momento colonización-infección por algún patógeno bacteriano, siendo los más frecuentes *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* (tabla 5). Además, en el 7,3% de las personas consta trasplante pulmonar.

Las manifestaciones digestivas también son comunes. Se ha registrado pancreatitis recurrentes y/o insuficiencia pancreática en el 65,4%. De éstos, el 15,7% han desarrollado diabetes mellitus secundaria a la enfermedad.

Otras afectaciones menos frecuentes son la enfermedad hepatobiliar (11,0%), sinusitis y/o pólipos nasales (19,9%), osteopenia (16,9%), déficit nutricional (27,2%), y deshidratación y anomalías hidroelectrolíticas (11,8%). La azoospermia obstructiva se constató en más del 90% de los varones para los que se disponía de información sobre estudio de fertilidad (16 varones).

Por otro lado, el 6,6% de los casos presentan íleo meconial como primera manifestación de la enfermedad.

Tabla 5. Manifestaciones clínicas más frecuentes en las personas con diagnóstico de fibrosis quística. Región de Murcia, 2015.

Manifestaciones clínicas	Nº pacientes (%)
Clínica respiratoria	
Bronconeumopatía ⁽¹⁾	109 (80,1)
Colonización-infección bacteriana	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	79 (58,1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	58 (42,6)
Clínica otorrinolaringológica	
Sinusitis y/o poliposis nasal	27 (19,9)
Clínica digestiva	
Íleo meconial	9 (6,6)
Insuficiencia pancreática	83 (61,0)
Pancreatitis recurrentes	9 (6,6)
Alteraciones hepatobiliares	15 (11,0)
Diabetes relacionada con FQ	14 (10,3)
Déficit nutricional	37 (27,2)
Osteopenia	23 (16,9)
Deshidratación	16 (11,8)
Azoospermia ⁽²⁾	15 (93,8)

⁽¹⁾ Incluye casos con colonización/infección respiratoria por diferentes gérmenes (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, etc...), tos y expectoración persistente, hemoptisis, bronquiectasias, y/o atelectasias, entre otros.

⁽²⁾ Sólo 16 hombres con información sobre estudio de fertilidad

Fuente: Historia clínica electrónica y SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

La tabla 6 muestra la comparativa de la frecuencia de algunas de las enfermedades crónicas más prevalentes en la población, registradas en la historia clínica de Atención Primaria (AP) y en los diagnósticos al alta de hospitalización, entre las personas con diagnóstico de FQ y en población general. Tal como se observa, para el conjunto de la población regional, enfermedades como la hipertensión arterial (HTA) o la artrosis presentan cifras mayores respecto a la población de estudio (18,9% y 7,3% frente al 5,3% y 2,3% respectivamente). Por el contrario, la proporción de personas con FQ y diagnóstico de EPOC (16,8%) o diabetes (9,9%) es mayor a la registrada para el total de la población de la RM (2,2% y 8,3% respectivamente).

Cabe tener en cuenta que la edad media de la población general es mayor que en los pacientes estudiados (39,4 años respecto a 24,4 años).

Tabla 6. Proporción de población con patologías crónicas más prevalentes registradas en la historia clínica de pacientes con fibrosis quística* y población general según sexo. Región de Murcia, 2015.

Grupo de morbilidad	Mujeres (%)		Hombres (%)		Total (%)	
	Pacientes FQ	Población general	Pacientes FQ	Población general	Pacientes FQ	Población general
Hipertensión arterial (HTA)	5,8	19,9	5,1	17,9	5,3	18,9
Depresión	13,5	13,9	1,3	5,9	6,1	9,9
Diabetes mellitus (DM)	11,5	7,7	8,9	8,9	9,9	8,3
Artrosis	3,8	9,7	1,3	5,0	2,3	7,3
Osteoporosis	3,8	7,5	3,8	0,4	3,8	4,0
Insuficiencia renal crónica (IRC)	0,0	2,3	1,3	2,5	0,8	2,4
EPOC	25,0	1,2	11,4	3,3	16,8	2,2
Cirrosis	0,0	1,3	2,5	2,0	1,5	1,6
Insuficiencia cardíaca (IC)	0,0	1,6	1,3	1,3	0,8	1,4

* No existen datos para 4 mujeres y 1 hombre con diagnóstico de FQ

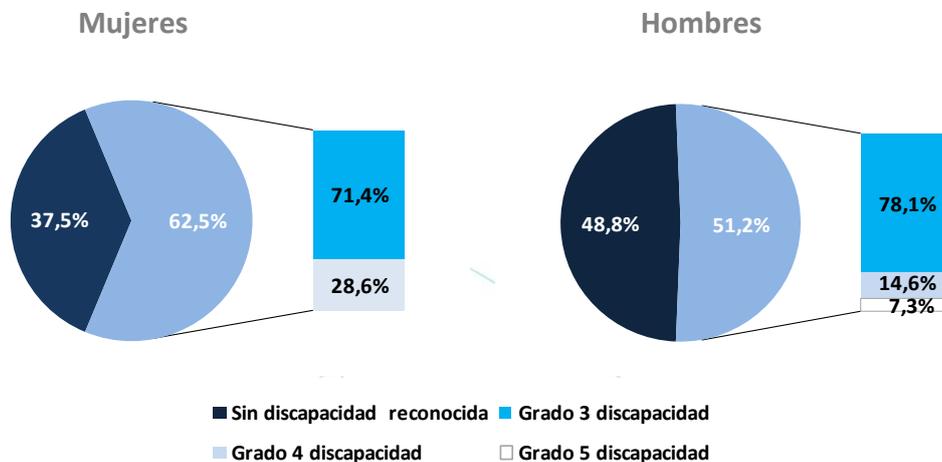
Fuente: Estratificación poblacional (año 2015). Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

3.6. Grado de discapacidad y dependencia.

El 55,9% de las personas incluidas tienen reconocimiento oficial de discapacidad (limitación igual o mayor al 33%). De ellas, el 75,0% presentan un grado 3 (entre el 33-64%), el 21,1% un grado 4 (entre el 65-74%), y el 3,9% el grado 5 o máximo de discapacidad ($\geq 75\%$). La figura 2 muestra la proporción y grado en función del sexo.

De aquellos con discapacidad reconocida, el porcentaje de grado 3 es ligeramente superior en hombres respecto a las mujeres. Además, en los primeros más del 7% (3 afectados) presentan el grado máximo, no existiendo ningún caso en mujeres.

Figura 2. Porcentaje de personas con diagnóstico de fibrosis quística con discapacidad reconocida y grado según sexo. Región de Murcia, 2015.

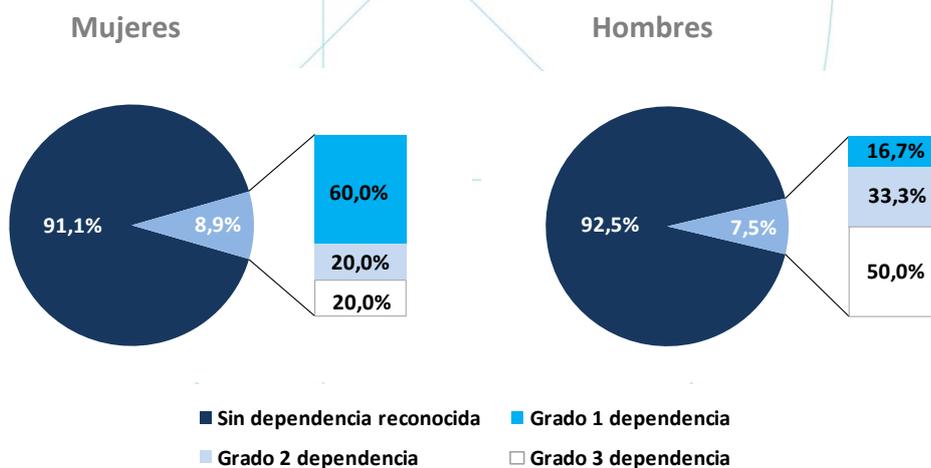


Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria.

En cuanto a la situación de dependencia, el 8,1% disponen de reconocimiento oficial, el 36,4% de ellos con un grado 1 o dependencia moderada, el 27,2% grado 2 o dependencia severa, y el 36,4% grado 3 o gran dependencia. La figura 3 muestra la distribución según sexo.

Tal como se observa, entre las personas con dependencia reconocida, el porcentaje de gran dependencia o grado 3 es mayor en hombres (50%, n=3), que en mujeres (20%, n=1).

Figura 3. Porcentaje de personas con diagnóstico de fibrosis quística con dependencia reconocida y grado según sexo. Región de Murcia, 2015.



Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria.

3.7. Frecuentación hospitalaria y causas de ingreso.

Al analizar la frecuentación hospitalaria durante el quinquenio 2011-2015, se constata que más del 51% de los pacientes registran al menos un ingreso con internamiento por cualquier causa (tabla 7). Además, por cada 1.000 personas afectadas por la enfermedad se producen 291,2 ingresos anuales.

En función del sexo, en el 50,0% de los hombres existe constancia de ingreso hospitalario, similar a las mujeres (53,6%), siendo la frecuentación hospitalaria superior en éstas últimas con 346,4 ingresos anuales por cada 1.000, frente a 252,5 hospitalizaciones anuales por cada 1.000 hombres. Por último, la media del número de ingresos por persona fue de 2,8 (3,2 en mujeres y 2,5 en varones).

Tabla 7. Frecuentación hospitalaria (años 2011-2015) en pacientes con diagnóstico de fibrosis quística. Región de Murcia.

Frecuentación hospitalaria	Mujeres*	Hombres	Total
Número de personas estudiadas	56	80	136
Número de personas con ingreso n (%)	30 (53,6)	40 (50,0)	70 (51,5)
Número total de ingresos	97	101	198
Frecuentación anual media (x 1.000)	346,4	252,5	291,2
Media de ingresos por persona**	3,2	2,5	2,8
Mediana de ingresos por persona **	2,0	2,0	2,0

*Se excluyen los ingresos con código CIE9MC compatibles con embarazo y parto

**Se calcula sólo respecto aquellas personas con algún ingreso durante el período

Fuente: Estratificación poblacional (año 2015). Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

Al estudiar los 5 códigos CIE9-MC más frecuentes correspondientes a los diagnósticos principales de los informes de alta hospitalaria, se constata que corresponden a códigos propios de la enfermedad a estudio, así como manifestaciones características de ésta, tales como bronquiectasias, pancreatitis, o infección respiratoria (tabla 8).

Tabla 8. Diagnósticos principales más frecuentes en los ingresos hospitalarios (años 2011-2015) en pacientes con fibrosis quística. Región de Murcia.

	N (%)	CIE9-MC	Literal código CIE9-MC
Mujeres	32 (33,0%)	277.02	Fibrosis quística con manifestaciones pulmonares
	6 (6,2%)	786.30	Hemoptisis, sin especificar
	5 (5,2%)	277.00	Fibrosis quística sin íleo meconial
	4 (4,1%)	494.1	Bronquiectasia con exacerbación aguda
	3 (3,1%)	560.0	Invaginación intestinal
Hombres	16 (15,8%)	277.02	Fibrosis quística con manifestaciones pulmonares
	7 (6,9%)	577.0	Pancreatitis aguda
	6 (5,9%)	560.9	Obstrucción intestinal no especificada
	5 (4,9%)	277.00	Fibrosis quística sin íleo meconial
	3 (3,0%)	482.1	Neumonía por Pseudomonas

Fuente: Conjunto mínimo básico de datos (CMBD). Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

3.8. Estratificación según grupos de morbilidad ajustada.

La tabla 9 presenta la comparativa de la distribución de la población de estudio y regional menor de 65 años según grupo de morbilidad. Se observa que el 84,4% de las personas con FQ registra una o más enfermedades crónicas prevalentes, dato superior a lo observado para la población general (69,8%). Además, el 62,5% de los pacientes con FQ presentan multimorbilidad, es decir, afectación de más de un sistema orgánico, frente al 44,6% para el total de la población. Por último, el 13,5% de la población regional no registra patologías crónicas prevalentes, siendo este porcentaje del 7,8% en las personas incluidas en el estudio (tabla 9).

Tabla 9. Distribución de la población con fibrosis quística y población regional por grupos de morbilidad ajustada. Región de Murcia, 2015*.

Grupo de morbilidad	Población con FQ		Población regional	
	N	%	N	%
Población sin patología crónica prevalente	10	7,8	162.512	13,5
Patología aguda	8	6,2	162.911	13,6
Embarazo y/o parto	2	1,6	28.102	2,3
Enfer. Crónica en 1 sistema	28	21,9	302.264	25,2
Enfer. Crónica en 2 o 3 sistemas	45	35,2	373.732	31,2
Enfer. Crónica en 4 o más sistemas	35	27,3	160.215	13,4
Neoplasias activas	0	0,0	9.680	0,8
Total	128	100,0	1.199.416	100,0

*Se excluyen las personas con 65 o más años, tanto en la población estudiada (n=3), como en población general (n=218.860). También se excluyen las personas con fibrosis quística que no cumplen criterios de inclusión para la estratificación (n=5)

Fuente: Estratificación poblacional (año 2015). Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

La tabla 10 muestra el promedio del índice de complejidad individual asignado por el agrupador para cada grupo de edad y sexo, tanto en pacientes con FQ como para población general. En todos los grupos etarios y para ambos sexos, el valor medio del índice es superior en la población estudiada respecto a los datos publicados para el total de la población de la RM²⁹. A su vez, entre los pacientes con FQ, los valores en mujeres son ligeramente superiores respecto a los hombres en todas las edades.

Tabla 10. Promedio del índice de complejidad individual asignado en GMA según edad y sexo en población con fibrosis quística y población general. Región de Murcia, 2015*.

Grupo de edad	Índice de complejidad individual asignada en GMA población FQ											
	Mujeres				Hombres				Total			
	Mediana	Media	IC 95%		Mediana	Media	IC 95%		Mediana	Media	IC 95%	
0-14	3,5	5,4	2,5	8,3	3,6	5,2	3,6	6,7	3,6	5,2	3,9	6,5
15-39	6,4	8,5	5,7	11,4	4,0	6,7	3,9	9,5	5,7	7,6	5,6	9,5
40-64	9,8	7,5	2,2	12,8	3,5	6,6	3,2	10,1	4,7	6,9	4,3	9,6

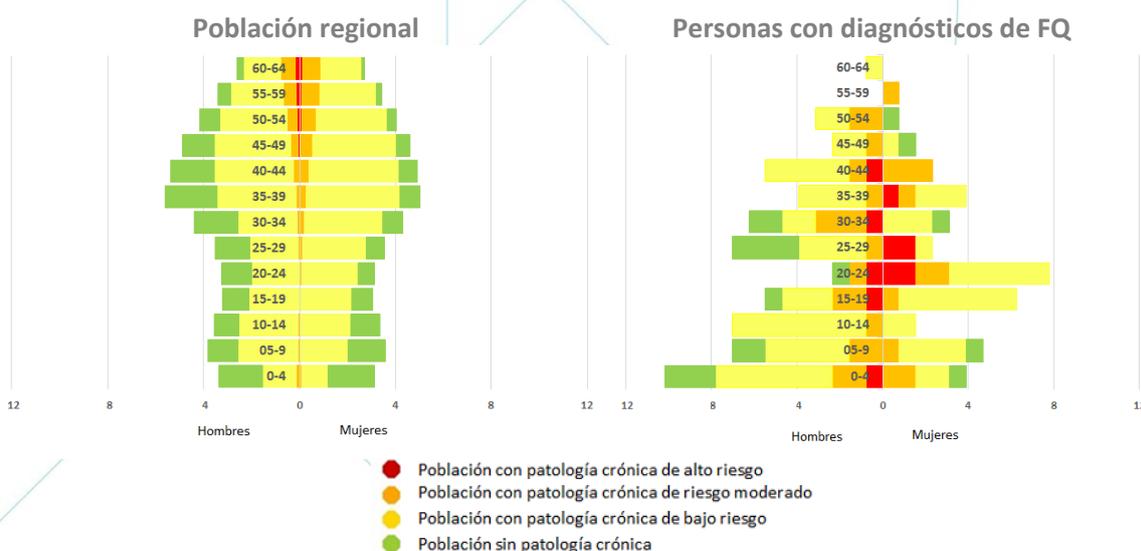
Grupo de edad	Índice de complejidad individual asignada en GMA población regional											
	Mujeres				Hombres				Total			
	Mediana	Media	IC 95%		Mediana	Media	IC 95%		Mediana	Media	IC 95%	
0-14	2,1	2,6	2,6	2,6	2,3	2,7	2,6	2,7	2,2	2,6	2,6	2,6
15-39	2,6	3,1	3,1	3,2	2,0	2,5	2,5	2,5	2,3	2,9	2,8	2,9
40-64	4,3	5,2	5,2	5,2	3,4	4,8	4,8	4,8	3,9	5,0	5,0	5,0

*Se han excluido las personas con 65 o más años, tanto en la población estudiada como en población general. También se excluyen las personas con fibrosis quística que no cumplen criterios de inclusión para la estratificación (n=5)

Fuente: Estratificación poblacional (año 2015). Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

Por último, la figura 4 representa la pirámide poblacional con la distribución porcentual de las personas con FQ y población regional según grupo de edad, sexo y estrato de riesgo asignado. Se observa que en aquellos con diagnóstico de FQ, el porcentaje de población joven es mayor respecto a la población general. Además, la proporción de aquellos con patología crónica de riesgo moderado y alto es mayor respecto a la población total en ambos sexos y para cada uno de los grupos de edad. A su vez, el porcentaje de población de estudio sin patología crónica relevante es menor a la existente para el conjunto de la población regional en cada uno de los estratos de edad.

Figura 4. Distribución porcentual de la población regional y diagnosticada de FQ según edad, sexo y estrato de riesgo. Región de Murcia, 2015*.



*Se han excluido las personas con 65 o más años, tanto en la población estudiada como en población general. También se excluyen las personas con fibrosis quística que no cumplen criterios de inclusión para la estratificación (n=5)

Fuente: Estratificación poblacional (año 2015). Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

4. Discusión

Este informe tiene como finalidad ofrecer información sobre la situación de la FQ en la RM, aportando una descripción de las principales características y aproximación a la calidad de vida de los afectados a partir de un registro de base poblacional como es el SIERrm.

A 31 de diciembre del 2015, la prevalencia de personas con diagnóstico de FQ en la RM fue de 0,93 casos por 10.000 habitantes, algo mayor a lo publicado en trabajos previos^{8,9,30}. Farrell⁹ presentó en el año 2008 un estudio con datos de los 27 países de la Unión Europea (UE) obteniendo una prevalencia media de 7,37 casos por 100.000 habitantes, similar a lo descrito anteriormente por el Registro de Pacientes con FQ de EEUU (7,97 casos por 100.000)³⁰.

La incidencia de diagnósticos a partir del cribado metabólico neonatal fue de 1 por cada 5.555 recién nacidos, muy próximo a lo reportado por otros autores^{5,31}. En un estudio realizado en la Región en el que se incluyeron los casos detectados durante el período de marzo del año 2007 a octubre del 2010, se obtuvo un resultado de 1 afectado por cada 5.507 nacimientos³¹. Estas cifras son, a su vez, similares a las mostradas por otras CCAA como Castilla y León o Islas Baleares con incidencias de 1 caso por cada 5.007 y 5.853 nacimientos, respectivamente³².

La edad media a la detección de la enfermedad fue de 11,3 años, y en el 27,2% de los casos fue diagnosticada en la edad adulta, porcentaje próximo a lo descrito por De Gracia o D'Ascenzo^{33,34}. Sin embargo, estos datos difieren de otros trabajos, como los informes de los Registros de Pacientes de EEUU y Sociedad Europea de FQ, los cuales sitúan la media de edad al diagnóstico entre los 3 y 4 años^{35,36}.

Estas diferencias puede que se expliquen, al menos en parte, por la distinta metodología empleada, ya que mientras los registros de pacientes recopilan y agregan anualmente la información de aquellos que reciben atención en los centros acreditados³⁶, el SIERrm capta todas las personas para las que existe algún informe médico en cualquier hospital de la Región, público o privado, con un diagnóstico de la enfermedad. Existen autores que apuntan a que, aunque el grupo de personas inscritas en el Registro de Pacientes de FQ diagnosticados después de los 18 años ha aumentado en las últimas décadas, estos valores continúan subestimando el valor real³⁷. Un factor que podría estar contribuyendo en ello sería la forma clínica, más sutil o limitada a un número menor de órganos, que aparece con más frecuencia en estos pacientes respecto aquellos en los que la enfermedad es detectada a una edad más temprana^{13,37}.

Como ya se ha señalado en este documento, el pronóstico de las personas con FQ ha mejorado de forma notable en las últimas décadas y la enfermedad ha pasado a ser cada vez más frecuente en población adulta^{15,36}. En este trabajo, la edad media a la fecha de prevalencia fue superior a los 24 años, y más del 60% de los afectados eran mayores de edad. Resultados similares mostró el registro de FQ del Reino Unido en el año 2017 con un 60% de personas mayores de 16 años, o el último informe del Registro Nacional de Pacientes con FQ de EEUU, en el que el 53,5% eran mayores de 17 años y la edad media ascendía a 21,7 años^{38,39}.

En relación al genotipo, del total de personas para las que se disponía de esta información, la mutación detectada con más frecuencia fue la F508del (53,5%). Otros autores han apuntado a ésta como la variante más común a nivel mundial, representando más de dos tercios de los casos de FQ, con una distribución en Europa que muestra un claro gradiente noroeste-sureste^{40,41}. Modolell et al.⁴² revelaron hallazgos similares a nuestro trabajo, con el 56,2% de las personas estudiadas ligados a la mutación F508del.

La segunda alteración genética más común fue la G542X, especialmente frecuente en países del Mediterráneo^{11,40}. Hace años, Estivill et al.⁴⁰ estudiaron la distribución geográfica de 272 mutaciones de la FQ en 29 países europeos y tres de norte de África, concluyendo que la mutación G542X era más común en países mediterráneos con una frecuencia media del 6,1%, y cuya prevalencia más alta se encontró en las Islas Baleares (16,7%). En el SIERrm, esta mutación está presente en el 13,2% de los pacientes, y constituye el 7,4% de los alelos CFTR.

Respecto a las principales manifestaciones clínicas, el íleo meconial fue la presentación de debut en el 6,6% de los pacientes del SIERrm, algo inferior al 10%-15% documentado en estudio anteriores^{6,12}. La clínica respiratoria fue la más común, y al igual que otras publicaciones, los microorganismos que con mayor frecuencia colonizaron-infectaron el tracto respiratorio fueron *Pseudomona aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*^{15,39,43}.

La insuficiencia pancreática (IP) afectó al 61,0% de las personas, porcentaje menor a lo descrito en la bibliografía, donde oscila entre el 85 y el 90%⁶. Sin embargo, aunque la IP presenta estos porcentajes en pacientes diagnosticados durante la infancia, disminuye cuando el diagnóstico tiene lugar en el adulto, siendo en este caso alrededor del 15%^{6,42}. De hecho, según nuestros datos, de 95 personas en las que la enfermedad fue detectada antes de los 14 años, cerca del 75,0% presentaban IP.

También se ha mostrado que las personas portadores de la mutación F508del tienen un mayor riesgo de desarrollar manifestaciones gastrointestinales tales como IP^{42,44}, por lo que cabría esperar un porcentaje menor en nuestro análisis respecto a otras regiones en las que esta mutación es más prevalente. De hecho, el 71,0% de los casos del SIERrm con mutación F508del registraron IP frente al 51,7% reportada en el resto de pacientes.

Por otro lado, la frecuencia de pancreatitis (aguda recurrente o crónica) fue del 6,6%, superior a las cifras de otras publicaciones (1%-3%)^{13,15,34}. Sin embargo, cabe tener en cuenta que la pancreatitis en pacientes con FQ ocurre principalmente durante la adolescencia y la edad adulta joven, y es mucho más común entre los pacientes con suficiencia pancreática (SP)⁴⁵. Por ejemplo, en el estudio de De Boeck et al., la pancreatitis ocurrió en el 10,3% de SP y en el 0,5% de aquellos con IP⁴⁵. En SIERrm, la prevalencia de pancreatitis entre los pacientes con SP fue de 11,3%, mientras que en el resto de los estudiados fue del 2,4%. Cabe la posibilidad que estos últimos casos desarrollaran la IP después de los episodios de pancreatitis, o bien que presenten tejido pancreático residual.

Otras manifestaciones clínicas como la enfermedad hepatoiliar mostraron una proporción algo inferior a lo referido en estudios previos^{6,12,46}. Cabe señalar, no obstante, que la frecuencia de las diferentes manifestaciones se obtuvo a partir de la revisión de la historia clínica electrónica, por lo

que la disponibilidad de esta información podría ocasionar que algunas de las cifras mostradas infraestimen la prevalencia real en la población de estudio.

Otro de los objetivos de este trabajo fue conocer cómo influye la enfermedad en la calidad de vida de los afectados por FQ en la RM. Diferentes autores han descrito cómo estos pacientes evalúan con puntuaciones más bajas su calidad de vida, principalmente en las escalas referentes a la percepción de salud general^{14,47}. Sin embargo, en este estudio no se ha empleado ningún instrumento específico para medir la calidad de vida como el Cuestionario revisado de Fibrosis Quística (CFQ-R)⁴⁸ o el Cuestionario sobre la calidad de vida de la fibrosis quística (CFQoL)¹⁴.

Otros informes han reportado que las personas con alguna ER y mayores grados de discapacidad y dependencia presentan valores más bajos de calidad de vida⁴⁹, por lo que utilizamos esta información como aproximación para conocer el impacto en la calidad de vida que asocia la enfermedad estudiada.

Según nuestros resultados, el 55,9% de los pacientes tienen reconocida la situación de discapacidad al 31 de diciembre del 2015, muy superior al 6,4% del conjunto de la población española o del 10,9% de la población de la RM para la misma fecha²⁴. De igual manera, el 8,1% de afectados tienen reconocido algún grado de dependencia, dato mayor a lo observado en población general, en la que se estima en menos del 3% las personas con dicha condición, tanto a nivel regional como estatal⁵⁰.

Pese a que los porcentajes de hombres con diagnóstico de FQ y grados máximos de discapacidad y dependencia fueron superiores a los observados en mujeres, hay que tener precaución con la interpretación de estos resultados dado el pequeño número de casos. Además, cabe señalar que en el análisis de este trabajo no se ha discriminado en qué medida el grado de discapacidad y dependencia reconocida es atribuible a la ER de estudio.

En cuanto a la frecuentación hospitalaria, se registraron 291 ingresos con internamiento por cada 1.000 personas con FQ, superior a lo publicado para el conjunto de la población regional, situado en 91 por cada 1.000 habitantes en el año 2015⁵¹. Cabe apuntar que, pese a que se incluyeron los ingresos originados por cualquier motivo, al examinar las causas más comunes de éstos se observó que correspondían con manifestaciones clínicas propias de la enfermedad estudiada.

También se analizó la morbilidad registrada y se clasificó a cada uno de los pacientes en un estrato de riesgo, presentando la herramienta utilizada ciertas limitaciones. Así, aunque la FQ es por definición una enfermedad crónica, al constituir una ER, el 14,0% de las personas han sido catalogadas como individuos con patología aguda o sin patología crónica de alta prevalencia. Además, el código CIAP de la FQ (T99, Otros problemas endocrinos/metabólicos/nutricionales), muy inespecífico, no es reconocido como código de enfermedad crónica por el estratificador.

Finalmente, el carácter mutisistémico de la FQ es congruente con la presencia de una mayor proporción de estos pacientes con afectación de más de 1 sistema orgánico (multimorbilidad), respecto al conjunto de la población murciana²⁶.

5. Bibliografía

1. Salud Pública: Enfermedades poco comunes [Internet]. Comisión Europea, Salud Pública. [Consultado 19/11/2018]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/rare_diseases_es
2. Eurordis: Sobre las Enfermedades Raras [Internet]. European Organisation for Rare Diseases [Consultado 19/11/2018]. Disponible en: <http://www.eurordis.org/es/enfermedades-raras>
3. Recomendación del Consejo de 8 de junio de 2009 relativa a una acción europea en el ámbito de las enfermedades raras (2009/C151/02) (DO C151 de 03/07/2009, p.7-10).
4. Barrio Gómez de Agüero MI, García Hernández G, Gartner S; Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística. Protocol for the diagnosis and follow up of patients with cystic fibrosis. *An Pediatr.* 2009;71(3): 250-64.
5. Gartner S, Cobos N. Neonatal screening for cystic fibrosis. *An Pediatr.* 2009;71(6):481-2.
6. Escobar Castro H, Sojo Aguirre A, Gil Ortega D, Nadal Ortega JM. Fibrosis quística. En: SEGHNP-AEP. Protocolos diagnóstico terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 2ª edición. Madrid: Ergón; 2010. p.77-84.
7. Ezquieta B, Ruano ML, Dulín E, Arnao DR, Rodríguez A. Prevalence of frequent recessive diseases in the Spanish population through DNA analyses on samples from the neonatal screening. *Med Clin(Barc).* 2005;125(13):493-5.
8. Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos [Internet]. Informes Periódicos de Orphanet. Serie Enfermedades Raras, Junio 2018, Número 1: Listado por orden alfabético de enfermedades o grupo de enfermedades. [Consultado 19/11/2018]. Disponible en: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia de las enfermedades raras por orden alfabético.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_orden_alfabetico.pdf)
9. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros.* 2008;7:450-3.
10. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005;352(19):1992–2001.
11. Mateu E, Calafell F, Ramos MD, Casals T, Bertranpetit J. Can a Place of Origin of the Main Cystic Fibrosis Mutations Be Identified?. *Am J Hum Genet.* 2002;70(1): 257-64.
12. Aparicio García F, Barranco Moreno MP, Pellitero Santos A, Rodríguez Corbatón R, Calvo Godoy MC, Fernández Cuesta AI. Fibrosis quística atípica: la importancia de un diagnóstico precoz. *Med Gen y Fam.* 2015;4(4):119-22.
13. Sojo Aguirre A, Martínez Esquerra N, Bousoño García C, García Novo MD, Heredia González S, López Manzanares J et al. Pancreatitis en la fibrosis quística: correlación con el genotipo y estado pancreático. *An Pediatr (Barc).* 2011; 75(6):401-8.
14. Uchmanowicz I, Jankowska-Polańska B, Rosińczu J, Wlekklik M. Health related quality of life of patients suffering from cystic fibrosis. *Adv Clin Exp Med.* 2015;24(1):147–52.
15. Asensio de la Cruz O, Bosque García M, Marco Valls MT. Fibrosis quística: Una nueva patología del adulto. *An Esp Pediatr.* 1997;46(1):24-8.
16. José Mª Egea Mellado. Cribado neonatal Murcia (2012). En: XVI Conferencia Nacional de Enfermedades Metabólicas Hereditarias; 14- 16 de Septiembre de 2012; La Manga del Mar Menor. Murcia.
17. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A; Steering Committee of the UK Cystic Fibrosis Database. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr.* 2005;147:42-6.
18. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005;147:37-41.
19. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2009;155:73-93.
20. Revista oficial de la Asociación Murciana de Fibrosis Quística. [Internet]. Número 32. Segundo semestre de 2016. Página 4. [Consultado 19/11/2018]. Disponible en: www.fibrosisquisticamurcia.org/1/upload/revista_aire_na_32_web.pdf

21. Orden de 16 de diciembre de 2009 de la Consejería de Sanidad y Consumo por la que se crean y modifican ficheros con datos de carácter personal gestionados por la Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia. (BORM nº 5, de 08/01/2010).
22. Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación (SpainRDR). [Internet]. Proyecto financiado por el Instituto de Salud Carlos III. [Consultado 25/05/2015]. Disponible en: <https://spainrdr.isciii.es/es/Paginas/default.aspx>
23. Real Decreto 1971/1999, de 23 de diciembre, de procedimiento para el reconocimiento, declaración y calificación del grado de discapacidad (BOE nº 22, de 26/01/2000).
24. IMSERSO. Base Estatal de Datos de Personas con Valoración del Grado de Discapacidad (Informe a 31/12/2015). [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. 30 de diciembre de 2016. [Consultado 19/11/2018]. Disponible en: https://www.imserso.es/InterPresent1/groups/imserso/documents/binario/bdepcd_2015.pdf
25. Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia (BOE núm. 299, de 15/12/2006).
26. Estratificación poblacional según la morbilidad, Región de Murcia 2015. Informes sobre el Sistema Regional de Salud 1608. [Internet]. Murcia: Consejería de Sanidad; 2016. [Consultado 19/11/2018]. Disponible en: http://www.murciasalud.es/publicaciones.php?op=mostrar_publicacion&id=2467&idsec=88
27. Padrón Municipal de Habitantes 2016 [Internet]. Centro Regional de Estadística de Murcia (CREM). [Consultado 19/11/2018]. Disponible en: http://econet.carm.es/web/crem/inicio/-/crem/sicrem/PU_padron/p16/Indice1.html
28. Mira Escolano MP, Cano Candela F, Maceda Roldán LA, Sánchez Escámez A, Seiquer de la Peña C, Serrano Pinto A, et al. Prevalencia de enfermedades raras en la Región de Murcia 2015. [Internet]. Murcia: Consejería de Salud; 2018. [Consultado 19/11/2018]. Disponible en: http://www.murciasalud.es/publicaciones.php?op=mostrar_publicacion&id=2638&idsec=88
29. Estratificación poblacional según la morbilidad, Región de Murcia 2016. Informes sobre el Sistema Regional de Salud 1801. [Internet]. Murcia: Consejería de Sanidad; 2018. [Consultado 19/11/2018]. Disponible en: http://www.murciasalud.es/publicaciones.php?op=mostrar_publicacion&id=2582&idsec=88
30. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry. 2006 Annual Report. Bethesda, Maryland.
31. Juan Fita MJ, Egea Mellado JM, González Gallego I, Moya Quiles MR, Fernández Sánchez A. Cribado neonatal ampliado en la Región de Murcia. Experiencia de tres años. Medicina Clínica. 2012; 139 (13): 566-71.
32. Gartner S, Alonso MJ, Figuerola J, Sirvent J, Mondejar P, Martín C, et al. Newborn screening for cystic fibrosis in Spain. European Respiratory Journal. 2016; 48:1265.
33. De Gracia J, Álvarez A, Mata F, Guarner L, Vendrell M, Gadtner S, et al. Cystic fibrosis in adults: study of 111 patients. Med Clin (Barc).2002; 119(16): 605-9.
34. D'Ascenzo MV, Bosia JD, Girotti CG, Barán E, Granero NR, Hendriksen B, et al. Fibrosis quística como enfermedad en la adultez. Acta Gastroenterol Latinoam. 2018;48(1):29-34.
35. ECFSPR Annual Report 2014, Zolin A, McKone EF, van Rens J, et al., 2016. Disponible en: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports>
36. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2014 Annual Data Report. Bethesda, Maryland. Disponible en: <https://www.cff.org/2014-annual-data-report/>
37. Nick JA and Nichols DP. Diagnosis of Adult Patients with Cystic Fibrosis. Clin Chest Med. 2016;37(1):47-57.
38. National Guideline Alliance. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Cystic Fibrosis: Diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2017.
39. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2017 Annual data Report. Bethesda, Maryland. Disponible en: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
40. Estivill X, Bancells C, Ramos C. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. The Biomed CF Mutation Analysis Consortium. Hum Mutat. 1997;10(2):135-54.
41. Alonso MJ, Heine-Suñer D, Calvo M, Rosell J, Giménez J, Ramos MD, et al. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. Ann Hum Genet. 2007; 71:194-201.

42. Modolell I, Álvarez A, Guarnier L, De Gracia J, Malagelada JR. Gastrointestinal, liver, and pancreatic involvement in adult patients with cystic fibrosis. *Pancreas*. 2001; 22(4): 395-9.
43. Oliver A, Alarcón T, Caballero E, Cantón R. Diagnóstico microbiológico de la colonización-infección broncopulmonar en el paciente con fibrosis quística. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(2):89-104.
44. Oliveira G y Oliveira C. Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo. *Nutr Hosp*. 2008;23:71-86.
45. De Boeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem E. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics*. 2005; 115(4):463-9.
46. Wagener JS, Woo MS, Pasta DJ, Konstan MW, Morgan WJ. Liver involvement in the Hispanic population of North America with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 59(4): 476-9.
47. Britto, TM, Kotagal UR, Hornung RW, Atherton HD, Tsevat J, Wilmott RW. Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2002;121(1):64-72.
48. Ronit A, Gelpi M, Argentiero J, Mathiesen I, Nielsen SD, Pressler T, et al. Electronic applications for the CFQR scoring. *Respir Res*. 2017; 18(1):108.
49. IMSERSO. Los costes socioeconómicos y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedades raras en España. Año 2012. Proyecto de IMSERSO nº 167/10. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. [Consultado 25/05/2015]. Disponible en: http://www.imsero.es/InterPresent2/groups/imsero/documents/binario/010_167idi.pdf
50. IMSERSO. Información estadística del sistema para la autonomía y atención a la dependencia. Situación a 31 de diciembre de 2015. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. [Consultado 25/05/2015]. Disponible en: http://www.imsero.es/imsero_01/autonomia_personal_dependencia/saad/index.htm
51. Flujo de pacientes entre Áreas de Salud. Implicaciones económico-asistenciales y poblacionales. CMBD-AH, 2015. Informes sobre el Sistema Regional de Salud 1609. [Internet]. Murcia: Consejería Sanidad; 2016. [Consultado 19/11/2018]. Disponible en: https://www.murciasalud.es/publicaciones.php?op=mostrar_publicacion&id=2442&idsec=88