



Factores predictores de supervivencia en personas con Fibrosis quística a partir de un registro español de enfermedades raras

Predictive factors of survival in people with Cystic fibrosis from a Spanish registry of rare diseases

AUTORES

- (1) Senay Rueda-Nieto [ORCID: 0000-0002-3692-8148]
(2) Pedro Mondejar-Lopez [ORCID: 0000-0003-0145-0583]
(3) María-Pilar Mira-Escolano
(4,5) Ana Cutillas-Tolín [ORCID: 0000-0002-8728-9817]
- (3) Luis Alberto Maceda-Roldán
(4,5) Julián Jesús Arene-Gonzalo [ORCID: 0000-0002-9801-1060]
(3) Joaquín A. Palomar-Rodríguez

FILIACIONES

- (1) Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud. Escuela Internacional de Doctorado. Universidad de Murcia. MURCIA, ESPAÑA.
(2) Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. MURCIA, ESPAÑA.
(3) Sistema de Información de Enfermedades Raras. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Consejería de Salud. MURCIA, ESPAÑA.
(4) Sección de Medicina Preventiva y Salud Pública. Departamento de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. MURCIA, ESPAÑA.
(5) Instituto de Investigaciones Biomédicas de Murcia, IMIB-Arrixaca. EL PALMAR (MURCIA), ESPAÑA.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses

CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

DISEÑO: S Rueda-Nieto, MP Mira-Escolano.

RECOPIACIÓN DE DATOS DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y GENÉTICAS, Y DEL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES: P Mondejar-Lopez.

DEPURACIÓN DE LA INFORMACIÓN, GESTIÓN DEL SIERRM: MP Mira-Escolano, JA Palomar-Rodríguez.

ACLARACIÓN DE CONCEPTOS GENÉTICOS, AYUDA

FINANCIACIÓN

Este artículo no ha recibido financiación de ninguna organización o entidad.

CORRESPONDENCIA

Senay Rueda Nieto

Calle Pinares, 6, 3ª planta. CP 30001. Murcia, España.

s.ruedanieto@um.es s.ruedanieto@gmail.com

CITA SUGERIDA

Rueda-Nieto S, Mondejar-Lopez P, Mira-Escolano MP, Cutillas-Tolín A, Maceda-Roldán LA, Arene-Gonzalo JJ, Palomar-Rodríguez JA. Factores predictores de supervivencia en personas con fibrosis quística a partir de un registro español de enfermedades raras. 2025; 99: 12 de agosto e202508042.

RESUMEN

FUNDAMENTOS // En España varios trabajos describen la población con Fibrosis quística (FQ) y analizan tendencias de mortalidad, pero pocos determinan factores que influyen en la supervivencia. El objetivo de este estudio fue analizar la supervivencia en personas con FQ incluidas en un registro poblacional de enfermedades raras y determinar factores que influyen en ella.

MÉTODOS // Se realizó un estudio observacional en personas con diagnóstico confirmado de FQ hasta el 31 de diciembre de 2018 registradas en el Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERRM). Se utilizó el método Kaplan-Meier y la prueba de rangos logarítmicos para estimar y comparar curvas de supervivencia y el modelo de riesgos proporcionales de Cox para calcular los predictores de supervivencia.

RESULTADOS // De 192 pacientes registrados en SIERRM a fecha de estudio, 39 fallecieron, siendo la mediana de edad de supervivencia de 26 años. El genotipo de alto riesgo (HR: 5.8 [IC95%: 1.97-16.94]), la insuficiencia pancreática (HR: 5.4 [IC95%: 1.24-23.48]), la colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (HR: 6.8 [IC95%: 1.21-38.54]), la enfermedad hepática relacionada con FQ (HR: 5.0 [IC95%: 1.61-15.61]) y las anomalías óseas (HR: 6.4 [IC95%: 1.91-21.61]) se asociaron con una disminución de la supervivencia ($p < 0.05$). Ajustando el modelo por genotipo, se mantuvo la asociación con el genotipo de alto riesgo, la enfermedad hepática relacionada con FQ y los cambios óseos ($p < 0.05$).

CONCLUSIONES // Los registros poblacionales son útiles para identificar pacientes con riesgo de enfermedad grave debido a sus características genéticas y clínicas, y que puedan beneficiarse de tratamientos específicos y recursos sanitarios que influyen en factores que disminuyen la supervivencia.

PALABRAS CLAVE // Fibrosis quística; Enfermedades raras; Supervivencia; Epidemiología; Registro de base poblacional.

ABSTRACT

BACKGROUND // In Spain, several studies describe the population with cystic fibrosis (CF) and analyze mortality trends, but few determine factors that influence survival. The objective of this study was to analyze survival in people with CF included in a population-based registry of rare diseases and determine factors that influence it.

METHODS // An observational study was carried out in people with a confirmed diagnosis of CF until December 31, 2018 registered in the Rare Diseases Information System of the Region of Murcia (SIERRM). The Kaplan-Meier method and the log-rank test were used to estimate and compare survival curves, and the Cox proportional hazards model was used to calculate survival predictors.

RESULTS // Of 192 patients registered in SIERRM on the date of the study, 39 died, with the median age of survival being 26 years. The high-risk genotype (HR: 5.8 [95%CI: 1.97-16.94]), pancreatic insufficiency (HR: 5.4 [95%CI: 1.24-23.48]), colonization chronic by *Pseudomonas aeruginosa* (HR: 6.8 [95%CI: 1.21-38.54]), CF-related liver disease (HR: 5.0 [95%CI: 1.61-15.61]), and bone abnormalities (HR: 6.4 [95%CI: 1.91-21.61]) were associated with decreased survival ($p < 0.05$). Adjusting the model for genotype, the association with high-risk genotype, CF-related liver disease, and bone changes remained ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS // Population registries are useful to identify patients at risk of serious disease due to their genetic and clinical characteristics, who may benefit from specific treatments and health resources that influence factors that reduce survival.

KEYWORDS // Cystic fibrosis; Rare disease; Survival; Epidemiology; Population-based registry.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración de todas las fuentes que integran el SIERRM y el trabajo realizado por el personal del Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria encargado de su mantenimiento: Pilar Ciller Montoya; Fernando Cano Candela; Antonio Serrano Pinto; Antonia Sánchez Escámez; Juana María Cayuela Fuentes.

INTRODUCCIÓN

La Fibrosis quística (FQ) [ORPHA: 586; OMIM: 219700] es la enfermedad genética rara y potencialmente mortal más común entre la población caucásica (1). Es un trastorno autosómico recesivo producido por diferentes alteraciones en la secuencia del gen regulador de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR), de las cuales *p.Phe508del* es la más frecuente a nivel mundial (2).

El gen CFTR codifica una proteína, situada en la membrana apical de las células epiteliales localizadas en diferentes órganos, que regula el transporte de cloruro y bicarbonato. La alteración en el transporte iónico conduce a la aparición de una serie de manifestaciones clínicas multisistémicas responsables del deterioro crónico y progresivo de los pacientes con FQ que se ha asociado con un alto impacto en su esperanza de vida (3).

El sistema respiratorio y digestivo son los más comúnmente afectados, siendo la comorbilidad respiratoria la principal causa de muerte, fundamentalmente en adultos. La infección bronquial y la inflamación crónicas determinan la pérdida progresiva de la función pulmonar que conduce a una insuficiencia respiratoria en los pacientes con FQ (4). Además, numerosos estudios han analizado otros factores que podrían estar relacionados con una menor supervivencia, y se ha observado que determinados genotipos,

el estado nutricional o la mala función pulmonar son los factores predominantes (5-7). Otros autores también han discutido factores de género y socioeconómicos como posibles causas, obteniendo resultados no concluyentes (8,9).

Actualmente, los avances diagnósticos, la ampliación del cribado neonatal (10), las nuevas terapias dirigidas, las mejoras en los trasplantes (11,12) y la atención multidisciplinar han provocado un aumento progresivo de la supervivencia media, superando los cuarenta años en muchos países (13). De esta manera, la FQ ha pasado de ser una enfermedad letal en niños a convertirse en una patología cada vez más frecuente en adultos, llegando a superar el número de adultos al de niños en algunos países de Europa y Norteamérica (14).

Este aumento de la longevidad ha dado lugar a una mayor frecuencia de complicaciones de la FQ, como diabetes relacionada con la FQ (DRFQ) y enfermedades hepáticas, óseas o renales relacionadas con la FQ, cuyo verdadero impacto aún se desconoce y que pueden contribuir a una mayor morbilidad y mortalidad en estos pacientes (15-17).

En España, la mayoría de los estudios que se han realizado en personas con FQ han abordado los cambios en las tendencias de mortalidad a lo largo de los años (18,19). Sin embargo, existen pocos que analicen la supervivencia de estos pacientes y sus factores asociados (20). Por tanto, el objetivo de este

Este artículo tiene una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional. Usted es libre de Compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) bajo los siguientes términos: Atribución (debe darse el crédito apropiado, proporcionar un enlace a la licencia e indicar si se realizaron cambios. Puede hacerlo en cualquier manera razonable, pero no de alguna manera que sugiera que el licenciente lo respalda a usted o su uso); No comercial (no podrá utilizar el material con fines comerciales); Sin derivados (si remezcla, transforma o construye sobre el material, no puede distribuir el material modificado); Sin restricciones adicionales (no puede aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros hacer cualquier cosa que la licencia permita). <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

estudio fue analizar la supervivencia y determinar los factores asociados a la misma en personas con FQ de la Región de Murcia a partir de la información del registro de enfermedades raras.

SUJETOS Y MÉTODOS

Población de estudio. Se realizó un estudio observacional de las personas registradas en el Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm)⁽²¹⁾ con diagnóstico confirmado de Fibrosis quística hasta el 31 de diciembre de 2018. Se excluyeron del estudio los portadores sanos y aquellos con entidades que no correspondían a enfermedad confirmada, como los trastornos relacionados con CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Disorders* [por sus siglas en inglés, CFTR-RD]) o los diagnosticados como positivo no concluyente en la prueba de detección de FQ (*Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis* [por sus siglas en inglés, CF-SPID]).

El SIERrm es un registro de base poblacional que existe desde 2010 y en el que consta información sobre personas con una enfermedad rara (ER) en la Región de Murcia, comunidad autónoma cuya población a 1 de enero de 2019 era de 1.493.898 personas y que constituía el 3,18% de la población española. Para la inclusión de personas con una ER, se utiliza una lista de códigos seleccionados de la *Clasificación Internacional de Enfermedades* (CIE) e información proveniente de diversas fuentes. Actualmente, el SIER cuenta con alrededor de cincuenta fuentes de información distintas descritas de forma más amplia en un trabajo anterior⁽²²⁾. Respecto a los códigos para la

detección de personas con FQ, hasta el año 2015 se utilizó el código 277.0 (O-9) de la CIE, Novena Revisión, Modificación Clínica (CIE-9-CM), y el código E84 (O-9) de 2016 a 2018 de la décima versión de la Modificación Clínica Española (CIE-10-ES).

Una vez incorporados al registro los posibles casos de ER, se someten a un proceso de validación, confirmando la evidencia del diagnóstico mediante revisión de la historia clínica electrónica del paciente.

El estudio fue presentado al Comité Ético de Investigación Clínica de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia (nº 3376/2021), y fue aprobado el 6 de mayo de 2021. Sin embargo, no se requirió el consentimiento informado individual ya que el SIERrm está incluido entre las excepciones incorporadas en la normativa de protección de datos de carácter personal en acciones de Salud Pública relacionadas con las enfermedades raras, de la *Ley de Salud Pública*, y está autorizado para ello por su propia normativa regulatoria⁽²³⁾.

Recogida de datos. La información demográfica, clínica y genotípica que hubiese tenido lugar en cualquier momento de la vida de los pacientes y estuviera registrada en SIERrm hasta el 31 de diciembre de 2018 se recogió para cada paciente de forma individual.

Obtención de variables demográficas: Las variables recogidas fueron: sexo; edad a 31 de diciembre de 2018; edad al diagnóstico de la enfermedad; diagnóstico mediante cribado neonatal; país de origen de los padres. La variable *edad en el momento del diagnóstico de la enfermedad* se dicotomizó en

menores de dieciocho años y dieciocho años o más para determinar la proporción de pacientes adultos y niños/jóvenes en el estudio. Además, se obtuvieron los pacientes fallecidos y trasplantados, así como el tipo de trasplante (pulmón, hígado o riñón), la fecha del trasplante y la fecha de fallecimiento, en cada caso.

Recopilación y clasificación de información genética: Se obtuvo información sobre las variantes de secuencia de CFTR que conformaban cada uno de los alelos de las personas con FQ. En base a esto, los pacientes se clasificaron en dos genotipos de riesgo. Aquellas personas en las que ambos alelos portaban variantes de *función mínima* (clase I, II, III y VII) fueron clasificadas como *genotipo de alto riesgo*. Por otro lado, aquellos en los que al menos un alelo portaba una *variante de función residual* (clase IV, V y VI) fueron clasificados como *genotipo de bajo riesgo*, con algunas excepciones previamente descritas (22).

Selección de variables clínicas: Se recogieron de cada paciente las alteraciones respiratorias, digestivas, metabólicas y óseas que la literatura considera relevantes para el estudio de la enfermedad.

A nivel respiratorio, la función pulmonar se evaluó mediante la herramienta *Global Lung Function Initiative* (GLI) para calcular el porcentaje del mejor Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (%VEF1) en 2018, normalizado respecto a los valores predichos por sexo, edad, altura y etnia. También se midió la colonización crónica por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, *Burkholderia cepacia* o *Pseudomonas aeru-*

ginosa y al menos un episodio agudo documentado de aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Achromobacter xylosoxidans* y micobacterias no tuberculosas. Además, se registró la presencia de poliposis nasosinusal y uno o más episodios clínicamente relevantes de hemoptisis (más de 200 ml).

Asimismo, se recogió información sobre los siguientes síntomas digestivos: Íleo meconial al nacimiento; prolapso rectal; invaginación intestinal; Síndrome de Obstrucción Intestinal Distal (SOID); insuficiencia pancreática; pancreatitis aguda o crónica recurrente; y enfermedad hepática relacionada con la FQ (enfermedad hepática con o sin cirrosis, incluido el hígado graso).

La osteopenia, la osteoporosis y la artropatía digital fueron las enfermedades óseas seleccionadas como variables de interés.

Finalmente, se consideró que tenían alteraciones metabólicas las personas con diabetes relacionada con la FQ (DRFQ) que requirieron tratamiento con insulina y aquellas que tuvieron al menos un episodio de deshidratación que requirió atención clínica.

Análisis estadístico. Las características demográficas, genéticas y clínicas de las personas con FQ se resumieron mediante estadísticas descriptivas (frecuencias absolutas, porcentajes, mediana, rango intercuartílico [RIC], media y desviación estándar [DE]).

La supervivencia se calculó desde la edad al diagnóstico de FQ hasta la edad en el momento de la muerte o

el trasplante, independientemente de que el paciente sobreviviera o no tras el mismo (evento final), entendiendo estas dos variables como eventos de enfermedad terminal y asumiendo que si el trasplante no se hubiera llevado a cabo el paciente habría fallecido, o hasta el 31 de diciembre de 2018 (censura). La escala de tiempo hasta el evento se midió en años. La variable trasplante se analizó en su conjunto, incluyendo todos los tipos de trasplantes. Los pacientes con datos faltantes o desconocidos sobre la edad al diagnóstico o la edad a la que se realizó el trasplante no se incluyeron en los análisis. Se utilizó el método de Kaplan-Meier y la prueba de rangos logarítmicos para estimar y comparar las curvas de supervivencia.

Los predictores de muerte o trasplante se calcularon utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox, en el que se calcularon los índices de riesgo (HR) crudos y ajustados, así como los intervalos de confianza del 95% (IC95%). El modelo multivariado incluyó aquellas variables con un valor igual o menor a 0,05 en la prueba de rangos logarítmicos y otras variables relevantes según la literatura (por ejemplo, %VEF1 o DRFQ). Cada una de las variables incluidas se ajustó individualmente por sexo, edad al diagnóstico y origen de los padres. Finalmente se realizó un nuevo modelo multivariado añadiendo también el genotipo como variable de ajuste para diferenciar los efectos debidos al genotipo de alto riesgo de los efectos independientes del resto de variables.

Los supuestos de riesgos proporcionales se probaron utilizando el gráfico de supervivencia logarítmica y los residuos de Schoenfeld según el tipo de

variable que se estuviera analizando. Además, se realizó un análisis de sensibilidad para verificar que los pacientes diagnosticados mediante cribado neonatal no implicaron interacción o modificación de los efectos.

El nivel de significación estadística se fijó en igual o menor de 0,05. Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico *IBM SPSS 25.0* (*IBM Corporation, Armonk, Nueva York, EE.UU.*).

RESULTADOS

De los pacientes registrados en el SIERrm a fecha del estudio, 192 fueron casos con diagnóstico confirmado de FQ. En la **TABLA 1** se muestran sus características demográficas, clínicas y genotípicas.

La población con FQ en la Región de Murcia en el momento del estudio estaba compuesta principalmente por niños y adolescentes. Sin embargo, el porcentaje de adultos (con 18 años o más) fue del 41,7%. En el 84,9% de los pacientes el país de origen de sus padres fue España. Del número total de personas estudiadas, 103 eran hombres cuya edad media y desviación estándar (DE) fue de $20 \pm 15,2$ años (mediana: 15; rango intercuartílico [RIC: 7,0-31,0]), y 89 eran mujeres (media y DE: $24,5 \pm 16,2$; mediana: 23; RIC: 10-35). La edad media al diagnóstico \pm DE fue $7,8 \pm 14,4$ años, y la mediana fue 0 años (RIC: 0-7,5), siendo mayor en mujeres ($8,8 \pm 16$ años) que en hombres ($6,9 \pm 12,8$ años), sin diferencias estadísticamente significativas. El 16,1% de las personas (n=31) fueron diagnosticadas tras dar positivo en la prueba del talón mediante el programa de cribado neonatal iniciado en la Región de Murcia en marzo de 2007.

Tabla 1
 Características demográficas, clínicas y genéticas en personas con Fibrosis quística (n=192).

Variables		Nº pacientes/ Nº estudiados (%) ^(*)
Características demográficas	Sexo masculino	103/192 (53,6)
	Edad (años). ^(a) Mediana (25-75) ^(b)	19,0 (8,0-33,0)
	Edad al diagnóstico <18 años	155/185 (83,8)
	VEF ₁ como % del predicho ^(c) Media±DE ^(d)	90,0±21,4
	Poliposis nasosinusal	32/139 (23,0)
	Hemoptisis	30/139 (21,6)
	ABPA ^(e)	15/139 (10,8)
Manifestaciones respiratorias	Infección por: ^(f)	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	79/138 (57,2)
	SARM	10/138 (7,2)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	44/140 (31,4)
	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	16/138 (11,6)
	<i>Burkholderia cepacia</i>	2/138 (1,4)
	Micobacterias no tuberculosas	9/138 (6,5)
	Íleo meconial	17/162 (10,5)
Características clínicas	Insuficiencia pancreática	109/162 (67,3)
	Pancreatitis ^(g)	8/139 (5,8)
	Manifestaciones gastrointestinales	
	Enfermedad hepática relacionada con FQ ^(h)	16/142 (11,3)
	Prolapso rectal	4/139 (2,9)
	Invaginación intestinal	3/140 (2,1)
	SOID ⁽ⁱ⁾	10/139 (7,2)
	Alteraciones metabólicas	
	Diabetes relacionada con la FQ	15/141 (10,6)
	Deshidratación clínicamente relevante	23/139 (16,5)
Alteraciones óseas ^(j)	15/140 (10,7)	
Genotipo ^(k)	Alto riesgo	122/182 (67,0)
	Bajo riesgo	60/182 (33,0)
	Desconocido	10/192 (5,2)
Muerte	39/192 (20,3)	
Trasplante	23/192 (12,0)	

(*) Los valores son presentados como Nº pacientes/Nº estudiados (%) a menos que se especifique lo contrario. Manifestaciones que hayan estado presentes en algún momento de la vida del paciente hasta el 31 de diciembre de 2018.

(a) Edad hasta el 31 de diciembre de 2018. **(b)** 25-75=percentil 25-75. **(c)** Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo. El mayor valor del año 2018 fue medido. **(d)** DE=Desviación estándar. **(e)** ABPA=Aspergilosis broncopulmonar alérgica. **(f)** Se incluyó la colonización crónica por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cepacia* y alguna infección aguda documentada por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (SARM), *Achromobacter xylosoxidans* y Micobacterias no tuberculosas. **(g)** Pancreatitis crónica o aguda recurrente. **(h)** Cirrosis o enfermedad hepática sin cirrosis relacionada con la Fibrosis quística, incluido el hígado graso. **(i)** SOID=Síndrome de Obstrucción Intestinal Distal. **(j)** Se incluyeron osteopenia, osteoporosis y artropatía digital. **(k)** El genotipo de alto riesgo consiste en 2 variantes de CFTR de *función mínima* o mutaciones de clase I, II, III, y VII y el genotipo de bajo riesgo consiste en al menos una variante de *función residual* o clase IV, V, and VI.

La información genética fue conocida en el 94,8% de las personas (n=182). De ellos, el 67% (n=122) fueron clasificados como genotipo de alto riesgo.

Al observar las manifestaciones clínicas, el 63% de los pacientes manifestó alguna afección respiratoria y el 53,6% presentó colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* o *Burkholderia cepacia*. Además, el 2% de los pacientes padecieron algún episodio agudo por ABPA, *Achromobacter xylosoxidans*, micobacterias no tuberculosas o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), suponiendo este último el 5,2% de los episodios. En orden de frecuencia le siguen las manifestaciones gastrointestinales, entre las que destaca la insuficiencia pancreática.

Del total de la población del estudio, fallecieron 39 pacientes, y el 53,8% de las muertes ocurrieron en mujeres. La mediana de edad de fallecimiento en este grupo fue de veinte años (RIC: 7-24) frente a veinticuatro años (RIC: 17,3-36,5) en los hombres. A pesar de ello, las diferencias no fueron significativas (p=0,234). Además, 23 pacientes recibieron un trasplante y en 16 de ellos fue después de los dieciocho años. La mediana de edad al momento del trasplante fue de veinticuatro años (RIC: 16,8-28). Veinte pacientes recibieron un trasplante de pulmón, otro recibió un trasplante de hígado y los dos restantes fueron receptores de un doble trasplante, en un caso de hígado y pulmón y en otro de riñón y pulmón.

Para analizar la supervivencia se excluyeron 8 pacientes (4,2% de las personas estudiadas) con datos faltantes o desconocidos relativos a la

edad al diagnóstico o al trasplante. La mediana de años de supervivencia desde el diagnóstico hasta el resultado compuesto de muerte o trasplante fue de 26 años (IC 95%: 22-30). La supervivencia desde el diagnóstico fue del 97,6% al año, del 93,7% a los cinco años y del 87,6% a los diez años.

En la **FIGURA 1** se muestran las curvas de Kaplan-Meier que comparan la influencia de diferentes características de las personas con FQ en la supervivencia. La mediana de edad de supervivencia fue menor en sujetos con genotipo de alto riesgo (23,8 frente a 34,9; p=0,001), presencia de insuficiencia pancreática (28,3 frente a 33,9; p=0,022), la colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (28 frente a 32; p=0,001) y la aparición de complicaciones de la FQ como alteraciones óseas (25,2 frente a 35,7; p=0,001) o bien enfermedad hepática relacionada con la FQ (25,6 frente a 34,4, p=0,005). En el **ANEXO I** se pueden consultar las curvas de Kaplan-Meier del resto de variables, en las que no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

En el modelo multivariado ajustado por las variables sexo, país de origen de los padres y edad al diagnóstico [**TABLA 2**], el genotipo de alto riesgo se asoció con un riesgo seis veces mayor de muerte o trasplante en comparación con el de bajo riesgo (HR: 5,8 [IC 95%: 1,97-16,94]). Del mismo modo, se encontró un mayor riesgo en pacientes que tenían insuficiencia pancreática (HR: 5,4 [IC 95%: 1,24-23,48]), colonización por *Pseudomonas aeruginosa* (HR: 6,8 [IC 95%: 1,21-38,54]), enfermedad hepática relacionada con la FQ (HR: 5,0 [IC 95%: 1,61-15,61]) o anomalías óseas relacionadas con la FQ (HR: 6,4 [IC 95%: 1,91-21,61]), (p<0,05).

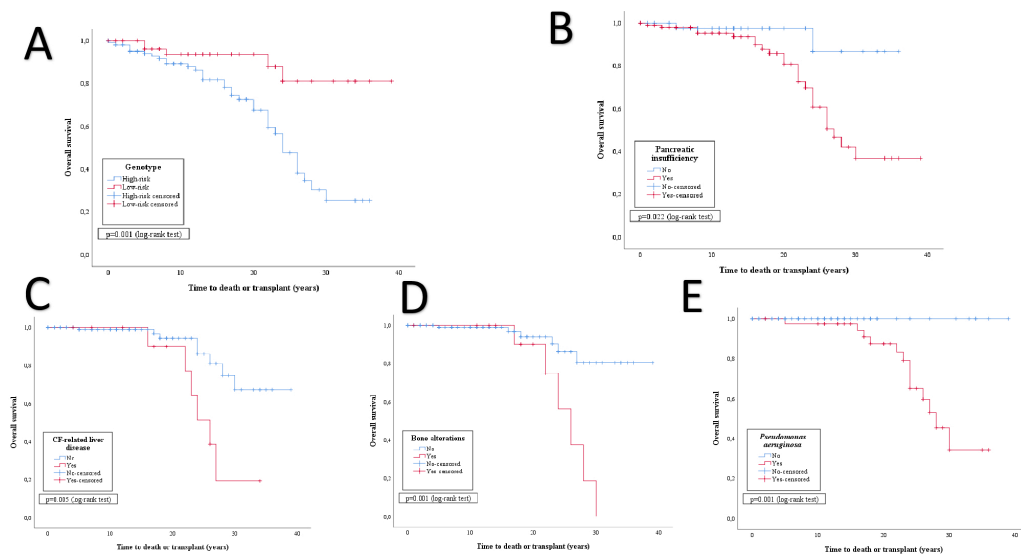
Tabla 2
 Modelo de riesgos proporcionales de Cox para la supervivencia.

Variables	HR^(a) no ajustado (IC95%)^(d)	p-valor	HR^{(a)(b)} ajustado (IC95%)^(d)	p-valor	HR^{(a)(c)} ajustado (IC95%)^(d)	p-valor
Genotipo	Bajo riesgo	Ref.	Ref.	-	Ref.	-
	Alto riesgo	4,1 (1,60-10,47)	5,8 (1,97-16,94)	0,003	5,3 (1,87-15,26)	0,002
%VEF₁^(e)		0,8 (0,52-1,16)	0,5 (0,12-2,51)	0,219	0,7 (0,25-1,77)	0,412
Infección por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sí	6,5 (1,16-36,02)	6,8 (1,21-38,54)	0,033	4,2 (0,74-24,21)	0,106
	No	Ref.	Ref.	-	Ref.	-
Estado Pancreático	Suficiencia pancreática	Ref.	Ref.	-	Ref.	-
	Insuficiencia pancreática	4,5 (1,07-19,26)	5,4 (1,24-23,48)	0,040	2,8 (0,51-15,38)	0,235
Alteraciones óseas	Sí	5,7 (1,81-17,75)	6,4 (1,91-21,61)	0,003	3,6 (1,05-11,99)	0,041
	No	Ref.	Ref.	-	Ref.	-
Enfermedad hepática relacionada con FQ	Sí	4,1 (1,40-11,97)	5,0 (1,61-15,61)	0,010	3,3 (1,10-10,00)	0,035
	No	Ref.	Ref.	-	Ref.	-
DRFQ^(f)	Sí	2,1 (0,68-6,48)	2,2 (0,66-7,59)	0,198	1,6 (0,47-5,62)	0,440
	No	Ref.	Ref.	-	Ref.	-

(a) HR=Hazard Ratio. **(b)** Hazard Ratio ajustado cada variable individualmente por edad al diagnóstico, sexo y origen de los padres. **(c)** Hazard Ratio ajustado cada variable individualmente por edad al diagnóstico, sexo, origen de los padres y genotipo. **(d)** IC=Intervalo de confianza.

Figura 1

Las curvas de Kaplan-Meier mostraron la influencia de la manifestación clínica seleccionada y el genotipo en la supervivencia.



A) Efecto del genotipo. B) Efecto de la insuficiencia pancreática. C) Efecto de la enfermedad hepática relacionada con Fibrosis quística. D) Efecto de las alteraciones óseas. E) Efecto de la infección por *Pseudomonas aeruginosa*.
 (*) El tiempo hasta la muerte o el trasplante se midió a partir de la edad en el momento del diagnóstico de Fibrosis quística.

Por otro lado, se obtuvo un mayor riesgo asociado en mujeres y en aquellas personas con DRFQ. Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Asimismo, se observó que por cada unidad de aumento del %VEF1 se producía una disminución del 50% en el riesgo de muerte o trasplante, aunque estas diferencias tampoco alcanzaron la significación estadística.

Cuando se incorporó la variable genotipo al ajuste del modelo se siguió observando un mayor riesgo de morir o de recibir un trasplante en todas las variables incluidas en el modelo, pero la asociación dejó de ser significativa para todas excepto para el genotipo de alto riesgo (HR: 5,3 [IC 95%: 1,87-15,26]) (p=0,002), desarrollo de enfer-

medad hepática relacionada con la FQ (HR: 3,3 [IC 95%: 1,10-10]) (p=0,035) y los cambios óseos (HR: 3,6 [IC 95%: 1,05-11,99]) (p=0,041). Tras comprobar los supuestos de riesgos proporcionales, no se observaron desviaciones significativas para las variables incluidas en los modelos, y se encontraron asociaciones similares en el grupo de pacientes cribados tras el análisis de sensibilidad.

DISCUSIÓN

Hasta donde nos consta, este es uno de los pocos estudios realizados en España que informan sobre la influencia de las características demográficas, clínicas y genéticas en la supervivencia de las personas con FQ. Además, es el primero que ana-

liza dichas asociaciones a partir de un registro de base poblacional.

Hasta el 31 de diciembre de 2018, en la Región de Murcia los pacientes son mayoritariamente niños y adultos jóvenes. Sin embargo, el porcentaje de adultos se acerca al 42%, cifra similar a la reportada por otros autores (24), aunque todavía inferior a lo descrito en estudios más recientes. Esto puede deberse a la utilización de un registro de base poblacional para realizar nuestro estudio y a la dificultad que existe para comparar las cifras de población adulta con otros estudios que no utilizan la misma metodología. Aun así, esta cifra creciente ofrece una idea del cambio que se está produciendo en la población afectada por esta enfermedad. De hecho, investigadores como Simons *et al.* (25) y Stephenson *et al.* (26) llevan años estudiando a pacientes adultos con FQ para determinar las características que han influido en el aumento de la longevidad. Uno de estos factores es la edad de diagnóstico, que puede influir en el desarrollo de síntomas más graves y una peor evolución de la enfermedad (27). En nuestro estudio, el 84% de los pacientes son diagnosticados antes de los dieciocho años, con una edad media al diagnóstico de 7,8 años; sin embargo, no observamos una asociación entre la edad al diagnóstico y la supervivencia. Además, algunas publicaciones destacan la existencia de una brecha de género durante el diagnóstico infantil, siendo las mujeres de mayor edad cuando son diagnosticadas y teniendo menos probabilidades de llegar a los cuarenta años (28). En este trabajo, aunque se puede observar que las mujeres son diagnosticadas a una edad superior que los varones, no se hallan diferencias significativas a este respecto.

Asimismo, se han realizado investigaciones para determinar la influencia del cribado en estos pacientes, concluyendo que aquellos diagnosticados mediante *screening* neonatal tienen mejores valores nutricionales y respiratorios, lo que demuestra un beneficio de este programa en la supervivencia (29). En la Región de Murcia el cribado neonatal se implantó en el año 2007, por lo que es difícil visualizar sus efectos, ya que sólo el 16,1% de nuestros pacientes fueron diagnosticados mediante cribado, y a fecha de estudio su edad máxima era de once años. Sin embargo, el beneficio del programa de cribado en estos pacientes es un aspecto de gran interés a evaluar en futuros estudios.

Además, el genotipo es reportado como uno de los factores más determinantes tanto en el fenotipo como en la supervivencia de las personas con FQ (30). La Región de Murcia es una de las regiones que describe una menor frecuencia alélica de la variante *p.Phe-508del* tanto a nivel nacional como europeo y con un alto porcentaje de formas heterocigotas (22,31). Este hecho puede explicarse en gran medida porque el 33% de los pacientes de los que se disponía de información genética tienen genotipos de bajo riesgo que se asocian con una mayor supervivencia.

Por otro lado, nuestros datos reflejan una mediana de edad al morir de 25,7 años, en línea con el incremento reportado por Ramalle-Gomara *et al.* (18). Asimismo, se observa una mayor mortalidad en el sexo femenino (53,8%) y una menor edad al morir en comparación con los varones. Esto también ha sido descrito en otras publicaciones (7,26); sin embargo, las diferencias encontradas en nuestros resultados no son estadísticamente significativas.

En este estudio, tomando como evento final la muerte o la recepción de un trasplante y considerando que la mortalidad se mantiene constante en el tiempo, la edad media de supervivencia de los pacientes con FQ es de veintiséis años desde el diagnóstico de la enfermedad. Los datos distan de los reportados por el resto de países europeos y norteamericanos, siendo los pacientes canadienses los que presentan una mediana de edad de supervivencia más alta: 52,1 años (9,32). Esto se debe en gran medida a los criterios de selección de pacientes y a la distribución por edades de la muestra, por ejemplo, la inclusión del trasplante como evento final, debido a que la edad media al trasplante es de veinticuatro años, pudiendo así constituir una limitación a nuestro estudio, ya que tanto la decisión como el momento del trasplante dependen de muchos otros factores además de la propia enfermedad, como podría ser la voluntad del paciente y la disponibilidad de órganos de donantes. Sin embargo, nos parecía importante incluirlo como evento final, ya que la no realización del mismo suponía para estos pacientes una alta probabilidad de morir. Podría ser interesante analizar en estudios futuros el impacto del trasplante en estos pacientes y en su calidad de vida, así como la influencia de llevarlo a cabo en la supervivencia de los mismos. Por otra parte, la baja edad de supervivencia podría justificarse en parte porque el impacto del cribado aún no es visible y la población regional está compuesta principalmente por niños y jóvenes. Sin embargo, la esperanza de vida a los diez años es similar a la reportada por el registro europeo de FQ (8) y por Desai et al. (27) analizando pacientes del Registro Canadiense de Pacientes con FQ. Estas cifras nos dan una idea más

objetiva de la supervivencia de las personas con FQ en la Región de Murcia.

Según nuestros resultados, tanto el genotipo de alto riesgo como la insuficiencia pancreática, la colonización de las vías respiratorias por *Pseudomonas aeruginosa* y el desarrollo de complicaciones de la FQ se asocian con un mayor riesgo de morir o de ser trasplantado y, por tanto, con una desventaja en la supervivencia. Este hecho refuerza investigaciones previas que indican que los pacientes con genotipo de alto riesgo tienen una menor supervivencia que los de bajo riesgo (20,24,33), así como el desarrollo de trastornos respiratorios y digestivos (6,34) o enfermedades relacionadas con FQ (35). Sin embargo, en el modelo ajustado por genotipo, sólo este y el desarrollo de enfermedad hepática y de anomalías óseas relacionadas con la FQ son predictores independientes de mortalidad y trasplante. Estos datos concuerdan con un estudio previo en el que se encontró asociación entre el genotipo de alto riesgo y los síntomas más graves (22), y tiene especial relevancia tras el desarrollo de los nuevos fármacos moduladores de CFTR, que son capaces de modificar significativamente el curso de la enfermedad y mantener excelentes parámetros de salud desde temprana edad (26). Según los datos consultados en el SIERm, actualmente el 16% de las personas estudiadas habían recibido algún tratamiento de este tipo. Podría resultar de interés en futuros estudios tener disponible nuevos datos de terapias aprobadas recientemente, cuántos de los pacientes incluidos en el registro lo reciben o podrían beneficiarse de él, y si este tipo de terapias podría prolongar la supervivencia de las personas con FQ, ya que en el momento de la recogida

de datos y de la realización del estudio, muy pocos pacientes habían sido tratados con algún fármaco modulador de CFTR y esto podría suponer una modificación importante en los resultados de este trabajo.

En cuanto a las limitaciones de nuestro trabajo, la principal podría ser el tamaño de la muestra. A pesar de ello, el tamaño del efecto fue grande y se obtuvieron asociaciones estadísticamente significativas. Aun así, hubo variables en las que no se encontró significación estadística, pudiendo deberse a que el tamaño del efecto no fue lo suficientemente grande o hubo una variabilidad excesiva en los datos.

A pesar de los datos faltantes, es poco probable que se produzca sesgo de información, ya que no hubo diferencias estadísticas significativas entre los participantes con o sin información sobre mortalidad y trasplante. Además de las características clínicas y enfermedades relacionadas abordadas en el presente trabajo, en futuros estudios se podrían incluir variables como el estado nutricional, factores socioeconómicos y otros parámetros respiratorios y microbiológicos, incluidos los tratamientos antimicrobianos utilizados y su repercusión.

Para excluir el cribado neonatal como modificador de asociación, realizamos una prueba de sensibilidad. Las asociaciones fueron similares al analizar ambos grupos por separado, descartándose el efecto modificador del *screening*.

La principal fortaleza de nuestros resultados es la utilización de un registro de base poblacional, que ofrece información actualizada y amplia sobre


estos pacientes y permite conocer la frecuencia, distribución, evolución y necesidades de los pacientes con FQ u otras ER. Además, el SIERRM ofrece datos representativos de los afectados por la enfermedad, constituyendo el registro de referencia para la región. Esto no sólo permite estimar la supervivencia sino también mostrar las características que predicen un mayor riesgo de muerte o de trasplante tomando a la totalidad de la población, y sin tener en cuenta criterios restrictivos de edad, genética u otras características, lo cual es importante para planificar las necesidades sanitarias e implementar una medicina personalizada que influya en estos factores. Pese a ello, sería de gran interés realizar futuros estudios que aborden los aspectos aquí comentados y utilicen la misma metodología en una población más amplia para sustentar los resultados obtenidos.

Conclusiones. Este es el primer estudio regional y nacional en España que analiza los factores que influyen en la supervivencia y aquellos que podrían predecir una disminución de la misma en personas con FQ, y de los pocos trabajos que existen en emplear para ello información de un registro de base poblacional.

En la Región de Murcia, debido a la heterogeneidad genética existente, se describe una mayor proporción de personas con genotipos de bajo riesgo y fenotipos leves. Se observa una ventaja de supervivencia en estos pacientes en comparación con aquellos con genotipo y fenotipo severos.

De hecho, las personas con un genotipo de alto riesgo, presencia de insuficiencia pancreática, de colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*

y desarrollo de complicaciones óseas y hepáticas predican un mayor riesgo de morir o ser trasplantados y, por tanto, una disminución de la supervivencia.

Nuestros resultados son importantes para identificar pacientes con un riesgo elevado de sufrir un curso grave de la enfermedad en función de sus características genéticas y de disfunciones orgánicas, y que puedan ser beneficiarios de tratamientos específicos, así como de identificar recursos sanitarios particulares que influyan en estos factores para aumentar su supervivencia. 

LISTADO DE ABREVIATURAS

DE
SD

CFTR: *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*. Regulador de la conductancia transmembrana de la Fibrosis quística.

CFTR-RDs: *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related disorders*. Desórdenes relacionados con el regulador de la conductancia transmembrana de la Fibrosis quística.

CF-SPID: *Cystic fibrosis screen positive inconclusive diagnosis*. Screening positivo con diagnóstico de Fibrosis quística inconcluyente.

DRFQ: Diabetes relacionada con la Fibrosis quística.

DE: Desviación estándar.

ER: Enfermedad rara.

FQ: Fibrosis quística.

HR: *Hazard ratio*. Cociente de riesgo.

IC: Intervalo de confianza.

RIC: Rango intercuartílico.

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

SIERm: Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Región de Murcia.

VEF1: Volumen Espiratorio Forzado en el Primer Segundo.

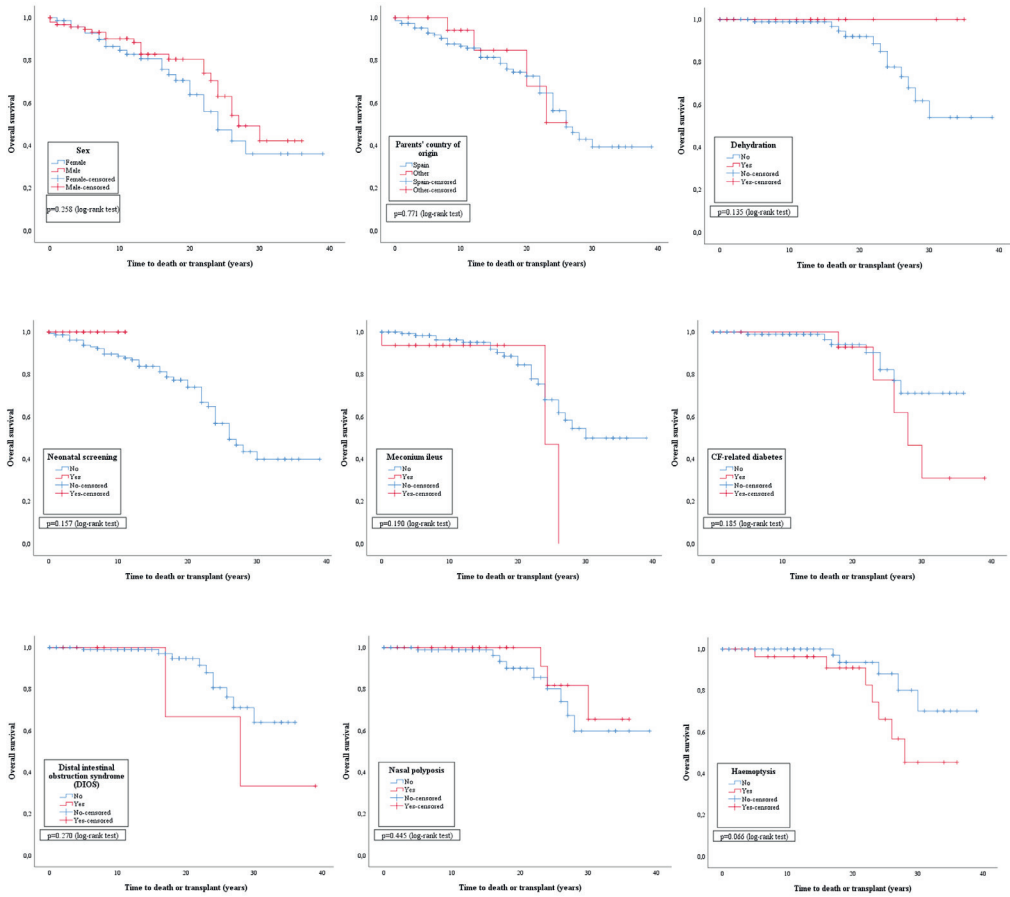
BIBLIOGRAFÍA

1. De Boeck K, Zolin A, Cuppens H, Olesen HV, Viviani L. *The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis*. J Cyst Fibros. 2014;13(4):403-409
2. ECFSPR Annual Report 2018. Zolin A, Orenti A, Naehrlich L, Jung A, Van Rens J *et al.* 2020.
3. Farinha CM. *CFTR and cystic fibrosis: From structure to function*. 1st ed. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2017.
4. Zolin A, Bossi A, Cirilli N, Kashirskaya N, Padoan R. *Cystic fibrosis mortality in childhood. Data from European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2018;15(9). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph15092020>
5. Szwed A, John A, Gozdzik-Spychalska J, Czainski W, Czerniak W, Ratajczak J *et al.* *Survival of patients with cystic fibrosis depending on mutation type and nutritional status*. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2018;1023:65-72. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/5584_2017_66
6. Keating C, Poor AD, Liu X, Chiuzan C, Backenroth D, Zhang Y *et al.* *Reduced survival in adult cystic fibrosis despite attenuated lung function decline*. J Cyst Fibros [Internet]. 2017;16(1):78-84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2016.07.012>
7. McColley SA, Schechter MS, Morgan WJ, Pasta DJ, Craib ML, Konstan MW. *Risk factors for mortality before age 18 years in cystic fibrosis*. Pediatr Pulmonol [Internet]. 2017;52(7):909-915. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.23715>
8. McKone EF, Ariti C, Jackson A, Zolin A, Carr SB, Orenti A *et al.* *Survival estimates in European cystic fibrosis patients and the impact of socioeconomic factors: a retrospective registry cohort study*. Eur Respir J [Internet]. 2021;58(3):2002288. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02288-2020>
9. Viviani L, Bossi A, Assael BM, Italian Registry for Cystic Fibrosis Collaborative Group. *Absence of a gender gap in survival. An analysis of the Italian registry for cystic fibrosis in the paediatric age*. J Cyst Fibros [Internet]. 2011;10(5):313-317. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2011.03.007>
10. Tridello G, Castellani C, Meneghelli I, Tamanini A, Assael BM. *Early diagnosis from newborn screening maximises survival in severe cystic fibrosis*. ERJ Open Res [Internet]. 2018;4(2):00109-2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00109-2017>
11. George PM, Banya W, Pareek N, Bilton D, Cullinan P, Hodson ME *et al.* *Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007*. BMJ [Internet]. 2011;342(feb28 1):d1008. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d1008>
12. Thabut G, Christie JD, Mal H, Fournier M, Brugière O, Lesèche G *et al.* *Survival benefit of lung transplant for cystic fibrosis since lung allocation score implementation*. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2013;187(12):1335-1340. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201303-04290C>
13. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. *Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003*. Eur Respir J [Internet]. 2007;29(3):522-526. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00099506>
14. Burgel P-R, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F *et al.* *Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries*. Eur Respir J [Internet]. 2015;46(1):133-141. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00196314>
15. Hayes D Jr, Patel AV, Black SM, McCoy KS, Kirkby S, Tobias JD *et al.* *Influence of diabetes on survival in patients with cystic fibrosis before and after lung transplantation*. J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]. 2015;150(3):707-13.e2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.06.041>
16. Singh H, Coffey MJ, Ooi CY. *Cystic fibrosis-related liver disease is associated with increased disease burden and endocrine comorbidities*. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2020;70(6):796-800. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000002694>
17. O'Reilly R, Fitzpatrick P, Leen G, Elnazir B, Grealley P. *Severe bone demineralization is associated with higher mortality in children with cystic fibrosis*. Ir Med J. 2009;102(2):47-49.
18. Ramalle-Gomara E, Perucha M, González M-A, Quiñones C, Andrés J, Posada M. *Cystic fibrosis mortality trends in Spain among infants and young children: 1981-2004*. Eur J Epidemiol [Internet]. 2008;23(8):523-529. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-008-9263-1>

- 19.** Villaverde-Hueso A, Sánchez-Díaz G, Molina-Cabrero FJ, Gallego E, Posada de la Paz M, Alonso-Ferreira V. *Mortality due to cystic fibrosis over a 36-year period in Spain: Time trends and geographic variations*. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2019;16(1):119. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph16010119>
- 20.** De Gracia J, Mata F, Alvarez A, Casals T, Gatner S, Vendrell M et al. *Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis*. Thorax [Internet]. 2005;60(7):558-563. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2004.031153>
- 21.** 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.
- 22.** Rueda-Nieto S, Mondejar-Lopez P, Mira-Escolano M-P, Cutillas-Tolín A, Maceda-Roldán LA, Arense-Gonzalo JJ et al. *Analysis of the genotypic profile and its relationship with the clinical manifestations in people with cystic fibrosis: study from a rare disease registry*. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2022;17(1):222. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-022-02373-y>
- 23.** Consejería de Salud RM. *Decreto n. 223/2015, de 16 de septiembre, por el que se establecen los criterios de gestión y funcionamiento del Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia* [Internet]. Murcia: salud.es. [citado el 16 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/legislacion.php?id=331439&idsec=79>
- 24.** Mackenzie T, Gifford AH, Sabadosa KA, Quinton HB, Knapp EA, Goss CH et al. *Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: survival analysis of the Cystic Fibrosis Foundation patient registry*. Ann Intern Med [Internet]. 2014;161(4):233-241. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7326/M13-0636>
- 25.** Simmonds NJ, Cullinan P, Hodson ME. *Growing old with cystic fibrosis - the characteristics of long-term survivors of cystic fibrosis*. Respir Med [Internet]. 2009;103(4):629-635. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.10.011>
- 26.** Stephenson AL, Tom M, Berthiaume Y, Singer LG, Aaron SD, Whitmore GA et al. *A contemporary survival analysis of individuals with cystic fibrosis: a cohort study*. Eur Respir J [Internet]. 2015;45(3):670-679. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00119714>
- 27.** Desai S, Wong H, Sykes J, Stephenson AL, Singer J, Quon BS. *Clinical characteristics and predictors of reduced survival for adult-diagnosed cystic fibrosis. Analysis of the Canadian CF registry*. Ann Am Thorac Soc [Internet]. 2018;15(10):1177-1185. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201801-0370C>
- 28.** Nick JA, Chacon CS, Brayshaw SJ, Jones MC, Barboa CM, St Clair CG et al. *Effects of gender and age at diagnosis on disease progression in long-term survivors of cystic fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2010;182(5):614-626. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201001-00920C>
- 29.** Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. *Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre*. Arch Dis Child [Internet]. 2011;96(12):1118-1123. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2011-300449>
- 30.** McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. *Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study*. Lancet [Internet]. 2003;361(9370):1671-1676. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13368-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13368-5)
- 31.** Spanish Cystic Fibrosis Registry: Report 2018, Spanish Cystic Fibrosis Society Registry Group. Julio 2021.
- 32.** Stephenson AL, Sykes J, Stanojevic S, Quon BS, Marshall BC, Petren K et al. *Survival comparison of patients with cystic fibrosis in Canada and the United States: A population-based cohort study*. Ann Intern Med [Internet]. 2017;166(8):537-546. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7326/M16-0858>
- 33.** McKone EF, Goss CH, Aitken ML. *CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis*. Chest [Internet]. 2006;130(5):1441-1447. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.5.1441>
- 34.** Durda-Masny M, Gozdzik-Spychalska J, John A, Czainski W, Strózewska W, Pawłowska N et al. *The determinants of survival among adults with cystic fibrosis-a cohort study*. J Physiol Anthropol [Internet]. 2021;40(1):19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40101-021-00269-7>
- 35.** Pals FH, Verkade HJ, Gulmans VAM, De Koning BAE, Koot BGP, De Meij TGJ et al. *Cirrhosis associated with decreased survival and a 10-year lower median age at death of cystic fibrosis patients in the Netherlands*. J Cyst Fibros [Internet]. 2019;18(3):385-389. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2018.11.009>

Anexo 1

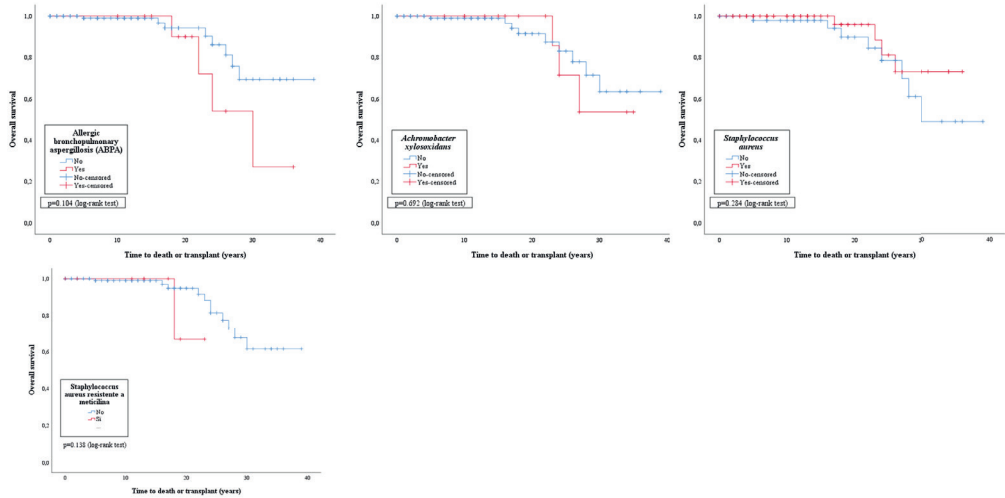
Las curvas de Kaplan-Meier mostraron la influencia de determinadas características de los pacientes en la supervivencia.



(*) El tiempo hasta la muerte o el trasplante se midió a partir de la edad en el momento del diagnóstico de Fibrosis quística.

Anexo 1 (continuación)

Las curvas de Kaplan-Meier mostraron la influencia de determinadas características de los pacientes en la supervivencia.



(*) El tiempo hasta la muerte o el trasplante se midió a partir de la edad en el momento del diagnóstico de Fibrosis quística.