

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE SALUD PUBLICA**



**“FIBROSIS QUÍSTICA EN CHILE: PATRÓN DE
MORTALIDAD ENTRE LOS AÑOS 1990 A 2017”**

CAROLINA SURANYI GONZÁLEZ

AFE PARA OPTAR AL GRADO DE MAGISTER EN SALUD PUBLICA

PROFESORA GUÍA: DRA. TANIA ALFARO MORGADO

Santiago, JULIO 2020

Tabla de contenido

Capítulo I: Introducción	6
Capítulo II: Marco Teórico	8
1. Epidemiología Internacional y Nacional.....	8
2. Fisiopatología de la Fibrosis Quística.....	10
3. Cuadro Clínico	11
4. Diagnóstico de Fibrosis Quística.....	13
5. Categorización de Gravedad	15
6. Tratamiento	15
7. Salud Mental y Calidad de Vida.....	18
8. Políticas en Salud Pública para la Fibrosis Quística en Chile.	18
9. Medidas de Supervivencia en Fibrosis Quística	21
10. Justificación	22
Capítulo III: Objetivos	23
1. Objetivo General.....	23
2. Objetivos Específicos	23
Capítulo IV: Metodología	24
1. Tipo de diseño/evaluación.....	24
2. Universo-muestra	24
3. Recolección de la Información.....	24
4. Análisis de la Información	28
5. Aspectos Éticos.....	31
6. Limitaciones.....	32
Capítulo V: Resultados	33

1. Descripción de defunciones por Fibrosis Quística entre los años 1990 – 2017	33
2. Descripción de los casos ingresados al GES por Fibrosis Quística entre los años 2007 – 2017.	40
3. Mortalidad por Fibrosis Quística entre los años 1990 - 2017	44
4. Edad media y mediana de defunción por Fibrosis Quística	46
Capítulo VI: Discusión	48
1. Defunciones y Mortalidad por Fibrosis Quística entre los años 1990 – 2017	48
2. Descripción de los casos ingresados al GES por Fibrosis Quística entre los años 2007 – 2017	54
Capítulo VII: Conclusión.....	58
Capítulo VIII: Bibliografía.....	59
Anexos	69
1. Anexo nº 1	69
Categorización de gravedad en pacientes con Fibrosis Quística para financiamiento de canasta GES.....	69
2. Anexo nº 2	70
Protección financiera en Fibrosis Quística.....	70
Actualización Protección financiera Septiembre 2019.....	71
3. Anexo nº 3	72
Frecuencia y tasas de mortalidad específicas por edad para FQ entre los años 1990 y 2017 pre y post ingreso de la FQ al GES.	72
Frecuencia y tasas de mortalidad específicas por edad para FQ entre los años 1990 y 2017 pre y post creación PNFQ.....	72
Frecuencia de personas que fallecieron con FQ entre los años 1990 y 2017 por región.....	73

Lista de Tablas

Tabla 1. Operacionalización de las Variables base datos DEIS.

Tabla 2. Operacionalización de las Variables base datos FONASA/GES.

Tabla 3. Clasificación internacional de enfermedades CIE 9.

Tabla 4. Clasificación internacional de enfermedades CIE 10.

Tabla 5. Frecuencia absoluta y tasas de mortalidad específica por edad para FQ entre los años 1990 y 2017.

Tabla 6. Frecuencia absoluta y tasas específicas por edad de personas que fallecieron por FQ entre los años 1990 y 2017 por sexo.

Tabla 7. Número de defunciones por FQ entre los años 1990 y 2017, por región.

Tabla 8. Defunciones y tasas específicas de mortalidad por edad para FQ, períodos pre y post ingreso de FQ al GES.

Tabla 9. Frecuencia y tasas de mortalidad específicas por edad para FQ entre los años 1990 y 2017 pre y post creación PNFQ.

Tabla 10. Edad al momento ingreso del caso al GES por FQ.

Tabla 11. Casos FONASA GES de FQ por región.

Tabla 12. Casos vivos FONASA GES de FQ por grupos etarios al 31 diciembre 2017.

Tabla 13. Edad de defunción de casos FONASA GES de FQ, según año de ingreso y sexo.

Tabla 14. Edad al momento de ingreso al GES de los casos de FONASA de FQ según estado del caso y sexo.

Tabla 15. Edad media y mediana de defunción por FQ de fallecimientos entre 1990 – 2017 según cohorte de nacimiento.

Lista de Figuras

Figura 1. Fórmula Tasa Mortalidad bruta por periodo.

Figura 2. Fórmula Tasa Mortalidad específica por grupo etario.

Figura 3. Fórmula Tasa Mortalidad específica por grupo etario y periodo.

Figura 4. Fórmula Tasa Mortalidad ajustada método directo por periodo.

Figura 5. Tasas de mortalidad específica por edad para FQ según períodos pre (1990 – 2006) y post (2007 – 2017) ingreso FQ al GES.

Figura 6. Tasas de mortalidad específicas por edad para FQ pre (1990 – 2001) y post (2002 – 2017) creación PNFQ.

Figura 7. Tasas de mortalidad específicas por edad para FQ (1990 – 2017).

Figura 8. Edad media y mediana de defunción para cada año de la base de datos de defunciones.

Resumen

Antecedentes

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad genética más frecuente en la raza blanca, su progresión lleva a la muerte precoz. En Chile falta información epidemiológica actualizada, especialmente luego de su incorporación a las Garantías Explícitas en Salud (GES). El objetivo fue conocer el patrón de mortalidad por FQ en Chile entre 1990-2017.

Metodología

Estudio observacional-descriptivo. Se utilizaron bases de mortalidad, de población y de GES oficiales. Se calcularon tasas de mortalidad brutas (T_{Mb}) y ajustadas (T_{Ma} método directo) y tasas de mortalidad específicas por edad (T_{Me}) pre y post Programa Nacional de FQ (PNFQ) y GES.

Resultados

Entre 1990 y 2017 se observaron 389 muertes por FQ, de ellas, 40,62% corresponde a mayores de 50 años. Hay una disminución en las T_{Ma} y T_{Me} por edad en los grupos etarios más jóvenes post PNFQ y GES. Al 31 de diciembre 2017 45,9% de los pacientes activos en GES FONASA tenían más de 18 años.

Conclusión

Se observa una tendencia a la disminución de las muertes por FQ en la edad pediátrica, trasladándose a edades adultas. Impresiona una sobrecodificación de muerte por FQ en mayores de 50 años, se sugiere realizar un análisis más exhaustivo de las posibles causas.

Capítulo I: Introducción

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad genética más frecuente en la raza blanca; en Chile estimaciones realizadas tomando en consideración la mezcla racial de nuestra población y las mutaciones predominantes detectadas por Lay – Son y cols. el año 2011 indican que aproximadamente hay 30 casos nuevos al año (1). En el desarrollo de la enfermedad, desde el nacimiento a la adultez, se pueden presentar distintos síntomas y signos sistémicos, siendo el más severo y que lleva generalmente a la muerte la insuficiencia respiratoria crónica, disminuyendo francamente la esperanza de vida de estos pacientes (2).

El año 2007 la FQ concreta su ingreso al listado de patologías incluidas en las Garantías Explícitas en Salud (GES), esta decisión se basó principalmente en que la expectativa de vida en Chile de pacientes con esta enfermedad no superaba la adolescencia, a diferencia de la realidad de países desarrollados donde al año 2007 era por sobre los 30 años (3). Su inclusión se sustenta en que una intervención protocolizada (prevención, tratamiento y rehabilitación) según la severidad progresiva de la enfermedad desde el mismo momento del diagnóstico, ojalá lo más precoz posible, es capaz de mejorar la calidad de vida y sobrevida de estos pacientes (4). De seguir el curso natural de la enfermedad sin intervenciones oportunas, adecuadas a la condición del paciente o sin garantía de apoyo financiero se convierte en una enfermedad devastadora desde el punto de vista clínico, económico, afectivo y social-familiar.

Aunque, a nivel mundial desde mediados de los años ochenta se han registrado datos epidemiológicos, en Chile y en otros países latinoamericanos no existe un registro fiable similar al que existe en América del Norte y Europa para estimar incidencia, mortalidad y sobrevida para FQ.

Luego de su inclusión en las patologías GES no existe información publicada de cuántos y dónde se encuentran los pacientes con FQ en Chile y su perfil por sexo o edad. Además, luego de casi 10 años de incorporación de la enfermedad al GES no hay nueva información sobre mortalidad del periodo, por lo que el objetivo de la

presente AFE es conocer el patrón de mortalidad de los pacientes con FQ en Chile para el período 1990-2017.

Capítulo II: Marco Teórico

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad genética con herencia recesiva que se encuentra presente en todas las etnias, pero es más común en la raza blanca. En Chile no hay datos claros sobre su incidencia, mencionándose distintas estimaciones que varían entre 1:4.000 a 1:10.000 nacidos vivos (2,5). Estas estimaciones han coincidido con un primer estudio piloto de tamizaje neonatal de la enfermedad realizado en las Regiones Metropolitana y de Valparaíso entre los años 2015 y 2017 donde se encontró una incidencia de 1:10.003 recién nacidos vivos (6).

La FQ es una enfermedad crónica de evolución letal con manifestaciones principalmente en sistema respiratorio, páncreas, con desnutrición secundaria e infertilidad. La sobrevida de la enfermedad está ligada al manejo clínico de estos pacientes, el cual debe ser multidisciplinario y coordinado entre los equipos (5), para entregar la atención integral que estos pacientes y sus familias requieren.

1. Epidemiología Internacional y Nacional

A nivel mundial ha existido un cambio epidemiológico importante en los pacientes con FQ. En el año 1992, de los pacientes diagnosticados con esta patología, la proporción de adultos (mayores de 18 años) con FQ era de 18,7% en Francia y 36,3% en Canadá; al año 2014 esos porcentajes han aumentado a un 52,6 y un 59,7%, respectivamente. En cuanto a la mediana de edad de fallecimiento, en el año 2014 bordeaba los 30 años en países desarrollados como Estados Unidos, el Reino Unido y Francia, alcanzando incluso los 37 años en los Países Bajos (7). Al año 2013 la edad media de sobrevida en Estados Unidos era de 40,6 años y en Canadá de 50,9 años (8).

Son diversos los avances en el tratamiento de la enfermedad los que podrían explicar el aumento en la sobrevida de estos pacientes; diagnóstico precoz, manejo nutricional agresivo, nuevos antibióticos inhalados, terapias para la erradicación de la *Pseudomona Aeruginosa*, tratamiento mucolítico y el trasplante pulmonar (9).

Estudios sobre la asociación de los determinantes sociales en salud y su efecto sobre los resultados clínicos en niños con enfermedades crónicas, específicamente FQ, han demostrado que niños pertenecientes a familias con menores ingresos tienen significativamente valores más bajos del Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1) que niños pertenecientes a familias con ingresos superiores, además, de mayores probabilidades de morir por debajo de la edad mediana de muerte para un periodo de años determinado (10,11).

En cuanto a Latinoamérica, durante años se ha presentado el problema del diagnóstico tardío de la enfermedad. En un estudio multicéntrico en diferentes países de Latinoamérica, incluido Chile, se evidenció que para el periodo comprendido entre los años 1989 y 1991 en la región, el promedio de edad de diagnóstico era de 3 años, la edad media de defunción oscilaba entre 8,7 años en Argentina y 3,1 años en Chile, siendo en nuestro país la más baja de la región, y la sobrevida post diagnóstico del 50% de los pacientes era de 6 a 7 años en Argentina, 4-5 años en México y Chile, y 3 años en Brasil (12). En cuanto a la realidad de Argentina, un estudio más reciente demostró que la sobrevida en distintas cohortes de nacimiento de pacientes que se atienden en un centro especializado para FQ ha ido en aumento; en el año 2018 un 80% de los pacientes alcanzaba los 17 años v/s sólo un 45% de los pacientes en el año 1999 (13).

El año 2002 se crea en Chile el Programa Nacional de FQ (PNFQ) para los pacientes pertenecientes a FONASA. En relación a los resultados de este programa hasta el año 2009 se destaca una disminución en el promedio de edad al diagnóstico; al año 2005 era de 6 años y 6 meses y en los diagnósticos realizados del año 2006 en adelante fue de 5 años y 1 mes, además, se destaca un aumento

en la proporción de pacientes mayores de 15 años, de un 25,8% en 2003 a 45,8% en 2009; y también de los pacientes mayores de 18 años, de un 7,7% en 2003 a un 29,1% en 2009 (14). Los resultados reflejan que el plan de intervenciones asociado al PNFQ fue efectivo para mejorar la sobrevida de los pacientes con FQ en Chile.

El único estudio publicado en relación a la mortalidad por FQ en nuestro país comparó las tasas de mortalidad promedio para cinco grupos etarios durante el período 1997-2003, la mortalidad más baja se presentó en los mayores de 15 años y la más elevada en el grupo de pacientes menores de 1 año (0,46 y 9,81 por 1.000.000 habitantes, respectivamente) (15).

2. Fisiopatología de la Fibrosis Quística

La FQ es causada por una alteración en el gen que codifica para la proteína CFTR (encargada del transporte de Sodio y Cloro transmembrana), ubicado en el brazo largo del cromosoma 7, se hereda de manera autosómica recesiva, por lo tanto, los genes mutados provienen de ambos padres, que habitualmente son portadores sanos de la enfermedad; juntos tienen un 25% de probabilidades de tener un hijo con FQ en cada nuevo embarazo. Existen más de 2000 mutaciones del gen que determinan la enfermedad, la más común es $\Delta F508$ (16). Según estimaciones en la población chilena, un 2% sería portador sano de la enfermedad (17).

La alteración de la proteína transmembrana compromete el transporte de cloro y sodio en los epitelios celulares, afectando principalmente el funcionamiento de pulmón, páncreas, hígado, la piel y el aparato reproductor masculino, lo anterior, debido a que producto de la alteración del transporte de electrolitos las secreciones excretadas se espesan de forma considerable (18,19).

3. Cuadro Clínico

Las manifestaciones clínicas varían según la edad del paciente.

a) Compromiso respiratorio

Casi la totalidad de los pacientes con FQ tienen manifestaciones respiratorias, aunque éstas varían entre cada paciente a pesar de que posean la misma mutación genética. El pronóstico de la enfermedad está determinado fundamentalmente por el compromiso respiratorio (18).

Se caracteriza principalmente por bronquiolitis grave, neumonía aguda u obstrucción bronquial recurrente con poca respuesta al tratamiento. Con el paso de los años se va produciendo un daño pulmonar secundario a las reiteradas infecciones respiratorias, habitualmente bronquiectasias con o sin hemoptisis, lo que finalmente determina una insuficiencia respiratoria crónica llegando a la oxígeno-dependencia. Dentro de las infecciones respiratorias, la presencia de *Pseudomonas Aeruginosa* (PA) en el esputo produce la infección pulmonar crónica más severa y se asocia a un deterioro progresivo y más rápido de la función respiratoria y tiene una influencia importante en la sobrevida de la enfermedad (18,19).

b) Manifestaciones Nutricionales y Gastrointestinales

Todos los pacientes con FQ tendrán al menos una manifestación gastrointestinal de la enfermedad a lo largo de su vida tales como: compromiso pancreático, reflujo gastroesofágico, alteración en la motilidad intestinal, enfermedad inflamatoria de la mucosa intestinal, enfermedad hepatobiliar, síndrome de obstrucción intestinal distal, entre otros (20). El compromiso del páncreas ocurre en casi la totalidad de los pacientes con FQ, se inicia en la vida fetal y prosigue a lo largo de la vida llegando a una insuficiencia pancreática. Los pacientes sin

insuficiencia pancreática presentan un mejor pronóstico a largo plazo y se asocian a fenotipos leves de la enfermedad (18,21).

Estas alteraciones, junto a otros factores, se asocian a desnutrición y retraso pondoestatural, por lo tanto, es esencial un estricto manejo nutricional de los pacientes con FQ. El estado nutricional es un importante marcador de sobrevida, ya que existe correlación entre el deterioro nutricional y el grado de compromiso de la función pulmonar (5,20).

c) Manifestaciones Endocrinológicas

La anormalidad endocrina más prevalente es la Diabetes secundaria a insuficiencia pancreática; se presenta entre un 12 a un 25% de los pacientes adultos con FQ (22). Su presencia podría asociarse a mayor riesgo de colonización en vía aérea por PA, menor función pulmonar, exacerbaciones pulmonares más frecuentes y estado nutricional más deficiente versus los pacientes con FQ sin diagnóstico de Diabetes (22,23).

Junto con lo anterior, la FQ se asocia a una menor densidad mineral ósea y mayor riesgo de fractura (24).

d) Aparato Reproductor

Casi la totalidad de los hombres con FQ son infértiles secundario a una azoospermia obstructora por agenesia de los conductos deferentes, por el contrario, la función reproductiva en las mujeres con FQ es normal; de todas formas, ambos deben recibir consejería genética por el carácter hereditario de su enfermedad (2,18,25).

4. Diagnóstico de Fibrosis Quística

a) Test del Sudor

Debe ser solicitado ante la sospecha clínica de la enfermedad; es el gold standard para el diagnóstico de la FQ. El examen consiste en la medición de la concentración de cloro en el sudor del paciente, sus valores diagnósticos son: confirma enfermedad con cloro mayor a 60 mmol/l, indeterminado entre 30-60 mmol/l y descartan enfermedad valores menores a 30 mmol/l (2). Es importante la acreditación de calidad de los laboratorios sobre el cumplimiento de normas de calidad internacionales en relación a la ejecución de la técnica del examen, ya que una mala manipulación de la muestra puede llevar a un alto índice de falsos positivos y negativos (26).

b) Estudio Genético

Es recomendable la realización de estudio genético para predecir posibles escenarios en la evolución clínica y conocer el pronóstico de la enfermedad según la mutación genética encontrada, especialmente desde el punto de vista de las alteraciones pancreáticas que son las que se asocian más directamente al tipo de mutación genética encontrada, a diferencia de las alteraciones respiratorias que se ven condicionadas de forma importante por otros factores, además, permite realizar confirmación diagnóstica en casos dudosos y conocer posibles portadores de la enfermedad en la familia para poder entregar consejo genético, aunque un resultado normal no puede descartar la enfermedad (2). En un estudio realizado en pacientes chilenos con FQ se encontró que la mutación más frecuente se encuentra en el alelo p.F508 (30,3%) (1).

c) Tamizaje Neonatal

Es ampliamente reconocido y aceptado a nivel mundial que el diagnóstico a través de tamizaje neonatal se asocia con una mayor supervivencia de los pacientes afectados con FQ versus aquellos diagnosticados luego de presentar síntomas (16,27). En un reciente estudio donde se comparó la condición clínica de pacientes diagnosticados de forma precoz versus un grupo con diagnóstico tardío se evidenció que los pacientes diagnosticados gracias al tamizaje neonatal se encontraban en mejores condiciones al momento del diagnóstico y presentaban menos complicaciones respiratorias en el curso de su enfermedad (28). Además de mejorar la condición clínica y consecuentemente la sobrevida, el diagnóstico precoz permite entregar consejo genético oportuno a los padres e iniciar atención y educación a la familia mientras el niño se encuentra sin ninguna manifestación de la enfermedad (16).

En Chile el tamizaje neonatal hasta hoy en día no está disponible. Entre los años 2015 – 2017 se desarrolló con éxito un programa piloto financiado por el Ministerio de Salud y llevado a cabo en hospitales públicos y clínicas privadas del país en 110.000 recién nacidos donde se evaluaron distintos protocolos de tamizaje neonatal (6). Actualmente aún no se aprueba en el presupuesto nacional su inclusión en un screening neonatológico ampliado.

d) Elastasa fecal en el recién nacido

El nivel de Elastasa Fecal refleja la función exocrina del páncreas y se determina con un test de ELISA específico. Existen diferencias significativas en sus niveles entre niños sanos y con FQ, en el caso de dar resultados normales debe reevaluarse, especialmente en lactantes menores de dos semanas de vida dependiendo de sus semanas gestacionales al momento de nacer (2,29).

5. Categorización de Gravedad

No existe una categorización estricta sobre la gravedad global de la enfermedad para el manejo clínico de los pacientes con FQ debido a que dos pacientes en un mismo nivel de gravedad, según el puntaje asignado por diferentes escalas, pueden requerir un abordaje terapéutico disímil. Las clasificaciones de gravedad por puntaje que se encuentran disponibles carecen de adecuada sensibilidad y especificidad (18).

En nuestro país la categorización se usa solo con fines de establecer la canasta de prestaciones, costos y presupuestos para las Garantías Explícitas en Salud (GES), ésta se realiza ponderando distintos aspectos de la condición clínica del paciente (Anexo 1); de todas formas, en la Guía Clínica Nacional para el manejo de pacientes con FQ existen algunas recomendaciones de tratamiento asociadas al grado de compromiso de la función pulmonar en niños mayores de 4 - 5 años. (2)

6. Tratamiento

e) Centros de Atención Especializados en Fibrosis Quística

El ideal para el tratamiento de un paciente con FQ y que ha demostrado los mejores resultados en sobrevida, es realizarlo bajo el alero de un Centro Especializado en el manejo de pacientes con este diagnóstico. La clave de estos lugares es que deben estar conformados por profesionales de múltiples especialidades altamente capacitados, experimentados y actualizados en el diagnóstico y manejo de pacientes con la enfermedad: Broncopulmonares, Microbiólogos, Nutricionistas, Gastroenterólogos, Kinesiólogos, Enfermeras, Asistentes Sociales, Psicólogos, Dentistas, Farmacéuticos y Genetistas, entre otros, quienes deben entregar atención y cuidados a través de protocolos desarrollados en base a la mejor evidencia científica disponible. El centro en su ideal debe contar

con servicio de atención ambulatoria, hospitalización, laboratorio, kinesiología y acceso para atención de urgencia de los pacientes, además, debería estar conectado con otros centros nacionales como internacionales para favorecer la investigación en post de avanzar en el manejo de la enfermedad (30,31).

En el año 2014 con asesoría del Centro de Fibrosis Quística del Children's Hospital Birmingham Alabama se inició un programa piloto en el Hospital Clínico San Borja Arriarán para la creación de un centro de referencia nacional en la atención de pacientes con FQ. Entre los resultados más importantes de este trabajo estratégico se cuentan la mejoría del estado nutricional y de la función pulmonar de sus pacientes (30).

f) Kinesiterapia Respiratoria

Consta de ejercicios realizados, asistidos o instruidos por el profesional Kinesiólogo con o sin ayuda de implementos instrumentales con el objetivo de movilizar secreciones que, debido a las características anormales que adquieren producto de la enfermedad, predisponen a obstrucción de la vía aérea, colonización bacteriana e inflamación crónica, lo anterior tanto en periodos de estabilidad clínica como de exacerbación infecciosa respiratoria. Además, incluye la educación al paciente en diversas áreas como prevención de infecciones, aerosolterapia, y rehabilitación pulmonar a través de la prescripción de ejercicio físico (32–34).

g) Asistencia Ventilatoria No Invasiva (VMNI)

El uso de VMNI puede entregar diversos beneficios a pacientes con diagnóstico de FQ, el principal es que su uso en conjunto con oxigenoterapia puede mejorar el intercambio gaseoso durante el sueño en pacientes categorizados como Moderados a Severos y podría ser útil en el manejo de la hipercapnia (35).

En cuanto al drenaje bronquial de secreciones, éste se ve favorecido al ser realizado con el paciente conectado a AVNI, ya sea si es realizado por un Kinesiólogo o cuando es auto aplicado (36,37).

Por último, tiene indicación de uso en pacientes a la espera de trasplante pulmonar y luego en el postoperatorio. De la misma forma se utiliza en exacerbaciones clínicas según indicación del equipo tratante (35).

En Chile, desde el año 2006 existe para pacientes pertenecientes a FONASA, que hayan sido derivados por su Broncopulmonar tratante y que cumplan con los requisitos de ingreso, un programa Nacional de Asistencia de Ventilación Mecánica No Invasiva Domiciliaria (AVNI) que entrega esta prestación, además de visitas de profesionales, en sus respectivos domicilios (38).

h) Trasplante Pulmonar

Los objetivos del trasplante pulmonar son mejorar la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes con FQ que son sometidos al procedimiento debido al estado avanzado de su enfermedad. Según el registro de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (SITCP), la FQ es la primera causa de trasplante bipulmonar en el mundo en los menores de 18 años (69,7% en el grupo de edad entre 11 y 17 años) y la segunda dentro de todos los rangos etarios con una sobrevida promedio de 8,3 años (39). Según las recomendaciones de la SITCP los pacientes con FQ que cumplen con criterios directos de trasplante son aquellos con Insuficiencia respiratoria crónica, VMNI crónica, Hipertensión Pulmonar, hospitalizaciones frecuentes y caída rápida de función pulmonar (40).

En Chile datos de dos centros de trasplante cardiorácico del país, uno público y otro privado, muestran que entre los años 1999 y 2014 se realizaron 15 trasplantes a pacientes con diagnóstico de FQ quienes tenían un promedio de edad de 21,8 años los cuales lograron una sobrevida a 1 y 5 años de 73% y 52%, respectivamente (41).

7. Salud Mental y Calidad de Vida

Tal como en otras enfermedades crónicas de inicio en la infancia, la salud mental y calidad de vida se ve afectada no sólo en el paciente, sino que también en su círculo familiar, especialmente padres y/o cuidadores.

La ansiedad y depresión son síntomas que se presentan con una mayor prevalencia en pacientes y cuidadores afectados por esta enfermedad versus la población general (24). La depresión de los padres puede estar vinculada a una menor adherencia al tratamiento lo que puede afectar en la evolución de la condición clínica del paciente y además, tienen mayor probabilidad de enfrentar dificultades en sus puestos de trabajo (42,43).

En cuanto a la calidad de vida, existe una marcada disminución de ésta en niños y adultos portadores de FQ y va empeorando paulatinamente con la edad en paralelo al avance de la enfermedad (44,45). La calidad de vida de los padres o cuidadores principales también se ve afectada negativamente (46).

8. Políticas en Salud Pública para la Fibrosis Quística en Chile.

i) Programa Nacional de Fibrosis Quística

En el año 2002 desde el Ministerio de Salud, específicamente en la Unidad de Salud Respiratoria, se pone en marcha el PNFQ con recursos permanentes asignados en el presupuesto del país.

Antes de la creación del Programa existía desconocimiento en los equipos médicos sobre la sospecha diagnóstica y manejo de la enfermedad, además de no existir recursos destinados para su atención integral y acompañado de infraestructura y técnicas de laboratorio deficientes para un diagnóstico certero y oportuno, razón por la cual es que las principales estrategias del Programa al momento de su creación fueron: dirección centralizada en MINSAL desde donde se

publican Normas técnicas de diagnóstico y tratamiento, adquisición de equipamiento para diagnóstico en 28 hospitales a nivel nacional, registro nacional único de pacientes clasificados en 3 niveles de gravedad, para optimizar tratamiento y cálculo de costos y garantía de financiamiento para tratamiento y seguimiento. Todo lo anterior con el objetivo de reducir la edad de diagnóstico, aumentar los años de sobrevivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes (14).

j) Garantías Explícitas en Salud

Las Garantías Explícitas en Salud (GES) constituyen un conjunto de beneficios garantizados por Ley para las personas afiliadas al Fonasa y a las Isapres (47).

Las Garantías exigibles son:

- **Acceso:** Derecho por Ley de la prestación de Salud.
- **Oportunidad:** Tiempos máximos de espera para el otorgamiento de las prestaciones.
- **Protección financiera:** Cancelar sólo el copago: 0% Afiliados del Fonasa A y B; 10% grupo C y 20% grupo D y afiliados a Isapres.
- **Calidad:** Otorgamiento de las prestaciones por un prestador acreditado o certificado en la Superintendencia de Salud.

Desde el año 2007, a través del Decreto Supremo N° 44 del Ministerio de Salud, se aprueban 56 nuevas patologías de las ya incluidas en el año 2005 bajo el alero de las Garantías Explícitas en Salud del Régimen General de Garantías en Salud de acuerdo con la Ley 16.667 (Publicado en el Diario Oficial el 31 de enero de 2007), hoy son un total de 85 las patologías incluidas. El año 2007 es cuando la FQ ingresa al GES unificándose los criterios de pesquisa, diagnóstico y de atención tanto en el ámbito público como privado a través de la guía clínica creada para la patología. La FQ no logra ingresar al grupo de patologías GES sino cuando, a través de los esfuerzos de padres y familiares de pacientes con FQ, se logró una mayor

conciencia pública sobre su situación que culminó en su inclusión (48). Dentro de los criterios para ello se ponderó también los años de vida saludables perdidos (AVISA) obtenidos del estudio de carga de enfermedad realizado en nuestro país el año 2007 (49).

A continuación se presentan las “garantías exigibles en FQ actualizadas a través de Decreto del MINSAL n° 3 con fecha 26 de enero del año 2016 “(50):

a) Acceso:

Todo Beneficiario:

Con confirmación diagnóstica tendrá acceso a tratamiento.

En tratamiento tendrá derecho a continuarlo.

b) Oportunidad:

Tratamiento: Inicio inmediato desde la confirmación diagnóstica.

c) Protección Financiera:

Se entregará cobertura para etapificación de la enfermedad y tratamiento, dependiendo de la severidad ya sea leve, moderada o grave (Anexo 2).

d) Calidad

Las prestaciones deben ser entregadas por prestadores acreditados.

Uno de los objetivos manifestados en la Guía Clínica que acompaña a la incorporación de la FQ al GES es permitir una mayor sobrevida y una mejor calidad de vida de estos pacientes (3).

Aunque queda fuera del alcance de esta AFE, en el mes de septiembre del año 2019 se publica un nuevo Decreto donde se amplían garantías de Acceso y Protección financiera para la FQ. Como garantía de Acceso se incluye la “Hospitalización domiciliaria en pacientes estables mayores de 5 años según indicación médica” y en cuanto a la protección financiera se adiciona cobertura para

“accesorios de nebulización, inmunización estacional y diversos tratamientos según la etapificación de la enfermedad” (51).

9. Medidas de Supervivencia en Fibrosis Quística

Existen diferentes medidas que se pueden utilizar para determinar si una población vive más tiempo, por ejemplo, la proporción de adultos que viven con FQ, la tasa de mortalidad, la edad al morir, la edad media de sobrevida o la esperanza de vida (52).

Según la OMS la esperanza de vida se define como “el número promedio de años que se espera viviría un recién nacido, si en el transcurso de su vida estuviera expuesto a las tasas de mortalidad específicas por edad y por sexo prevalentes al momento de su nacimiento, para un año específico, en un determinado país, territorio o área geográfica”. Su estimación se basa en la tabla de vida que presenta una serie de tabulaciones en las que se describen la probabilidad de morir, la tasa de mortalidad y el número de supervivientes por edad o grupo de edad (53).

Se utiliza la edad media de sobrevida cuando, por ejemplo, interesa saber el tiempo que tarda en producirse una defunción desde el diagnóstico de una determinada enfermedad. La variable de interés toma la forma de tiempo transcurrido hasta un suceso, lo que lleva a utilizar la combinación de dos elementos: si se produjo o no el desenlace (muerte, manifestación de un síntoma, recidiva, etc.) y cuánto tiempo ha tardado en producirse ese desenlace o evento. Aunque se llame análisis de supervivencia, el desenlace analizado no tiene que ser la muerte. Aun así, debe tratarse de un acontecimiento que, como la muerte, solo pueda ocurrir una vez y que marque un punto de no retorno (54).

Mediante el uso de registros nacionales se puede comprender la evolución de la población con FQ a lo largo del tiempo. Estos registros son críticos para comprender las tendencias epidemiológicas de la mortalidad por FQ y el curso clínico que permite controlar el impacto de las intervenciones y la implementación

de estrategias para aumentar aún más la longevidad (52). Sin embargo, en Chile no contamos con este tipo de registros para FQ, por lo que el uso de otras fuentes de información, tales como las bases de defunciones y los registros del Sistema de Información para la Gestión de Garantías Explícitas de Salud (SIGGES), es indispensable como aproximación para describir su evolución en el tiempo y acercarse a métodos de evaluación de políticas públicas que han impactado en la enfermedad, tales como el GES. Si bien la base de datos de mortalidad nacional no posee la variable previsión de salud, sí se cuenta con registros SIGGES para FONASA entre los años 2007 y 2017, por lo tanto, es posible analizar este subgrupo para el periodo mencionado.

10. Justificación

En el desarrollo del marco referencial se ha señalado la gravedad de la enfermedad, el alto impacto en la calidad de vida y sobrevida de los pacientes y la falta de datos epidemiológicos en Chile que permitan evaluar los cambios en la morbimortalidad por la inclusión de esta patología al GES. La falta de registros nacionales de esta patología supone un desafío para conocer la evolución de la enfermedad y evaluar políticas públicas destinadas a enfrentarla. Por lo anterior, se justifica el presente estudio ya que, la información recabada permitiría conocer los cambios en la mortalidad y aproximarse a una descripción de cambios en la esperanza de vida por FQ en nuestro país, así como comparar, en alguna medida, nuestra situación actual con otros países. Asimismo, se podrá realizar un primer perfil epidemiológico de los casos FONASA ingresados durante los 10 primeros años de la incorporación de esta patología al GES, para avanzar en el mejor conocimiento de la evolución de la enfermedad en Chile y contar con una primera aproximación a la evaluación de la inclusión de esta patología en el GES.

Capítulo III: Objetivos

1. Objetivo General

Conocer el patrón de mortalidad y edad mediana de fallecimiento de los pacientes con FQ en Chile para el período 1990-2017.

2. Objetivos Específicos

- Describir la distribución geográfica, edad y sexo de los casos fallecidos de Fibrosis Quística entre los años 1990 y 2017.
- Describir la distribución geográfica, edad y sexo de los casos ingresados de Fibrosis Quística al GES entre los años 2007 y 2017 a través de FONASA.
- Estimar la tasa específica de mortalidad por FQ por edad en Chile entre los años 1990 y 2017.
- Estimar la edad mediana de fallecimiento de las personas con FQ en diferentes cohortes de nacimiento que fallecieron entre los años 1990 y 2017.

Capítulo IV: Metodología

La presente Actividad Formativa Equivalente de Tesis (AFE) nos permitió conocer el patrón de mortalidad y edad mediana de fallecimiento de la FQ en Chile para el período 1990-2017, además de conocer el comportamiento particular de los casos FONASA ingresados al GES entre los años 2007 y 2017.

Se utilizó la metodología a continuación descrita en consecuencia con los datos y fuentes de información disponibles, ésta es una forma de aproximarse a la evaluación de los cambios en la esperanza de vida de los pacientes con FQ. Se descarta la estimación de sobrevida ya que no se cuenta con datos claves para su construcción, como los casos incidentes y los escasos años de posible seguimiento para los casos FONASA.

1. Tipo de diseño/evaluación

El diseño del presente estudio corresponde a uno de tipo observacional, descriptivo.

2. Universo-muestra

En este estudio la muestra utilizada se corresponde con el universo de defunciones, ya que se analizarán todas las muertes reportadas en el país.

3. Recolección de la Información

Se utilizaron las siguientes bases de datos secundarias:

- Los datos de mortalidad para los años 1990 – 2017 fueron obtenidos de las bases de defunciones del Departamento de Estadística e Información en Salud (DEIS), de estas bases se utilizaron las siguientes variables: edad al momento de la defunción, año de defunción, región de residencia y diagnóstico 1 (causa básica de defunción). Se descargaron las bases para cada uno de los años agrupándose en una sola base de datos todas las defunciones por FQ.
- Los datos de poblaciones fueron obtenidos del Instituto Nacional de Estadística (INE) según los resultados obtenidos en el CENSO del año 2017. Para los años 1990 y 1991 las estimaciones poblacionales se obtuvieron de los datos censales del año 2002.
- La información de los casos ingresados al GES desde el año 2007 al año 2017 se ha obtenido a partir de la información disponible en el Sistema de Información para la gestión de Garantías Explícitas en Salud (SIGGES) por medio de FONASA. Esta información fue solicitada a través del Portal de Transparencia Chile. Si bien se observa necesario evaluar todos los casos ingresados a SIGGES, no fue posible obtener la información necesaria respecto a los casos ISAPRE; sólo a través de base de datos pública de Superintendencia de Salud se conoce el número total de casos de FQ ingresados entre los años 2007 y 2017 por medio de ISAPRE, sin otra información adicional. La base de datos del SIGGES con la que se trabajó corresponde a los casos de FQ ingresados al GES a través de FONASA desde su inicio hasta el 31 de Diciembre del año 2017 y posee las siguientes variables: año de ingreso del caso GES, sexo, fecha de nacimiento (para el cálculo de edad al 31 de diciembre del 2017), edad al ingreso a GES, comuna de residencia (para determinar región de residencia), estado del caso (activo o cerrado) y, si aplica, fecha de defunción.

En las Tablas nº 1 y nº 2 se operacionalizan las variables de las bases de datos a utilizar.

TABLA N°1: Operacionalización de las Variables base datos DEIS			
Nombre de la Variable	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala
Sexo	Género indicado en base de datos; Hombre, Mujer	Cualitativa	Dicotómica
Residencia	Región del país donde se notificó defunción indicada en la base de datos	Cualitativa	Nominal
Cohorte de Nacimiento	Corresponde a quinquenio según fecha de nacimiento del fallecido	Categórica	Ordinal
Edad al momento de defunción	Edad en años cumplidos al momento de la defunción	Cuantitativa	Discreta
Año de defunción	Año calendario al momento de la defunción	Cuantitativa	Discreta

Fuente: Elaboración propia.

TABLA N°2: Operacionalización de las Variables base datos FONASA/GES			
Nombre de la Variable	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala
Sexo	Género indicado en base de datos; Femenino, Masculino	Cualitativa	Dicotómica
Edad	Edad en años al 31 de diciembre del 2017 del caso activo ingresado a GES	Cuantitativa	Discreta
Año creación caso GES	Año calendario en que caso ingresa a GES	Cuantitativa	Discreta
Edad al ingresar al GES	Edad en años cumplidos al momento de ingresar al GES	Cuantitativa	Discreta
Residencia	Región del país de residencia	Cualitativa	Nominal
Estado del caso GES	Condición actual del caso; activo (paciente beneficiario de FONASA haciendo uso del GES) o cerrado (cuando paciente cumple alguna de las causales de cierre*)	Cualitativa	Nominal
Edad al momento de defunción	Edad en años cumplidos al momento de la defunción	Cuantitativa	Discreta
Año de defunción	Año calendario al momento de la defunción	Cuantitativa	Discreta

Fuente: Elaboración propia.

*Fallecimiento, término de tratamiento, no cumple con criterios de inclusión, exclusión por protocolo, término de tratamiento garantizado, descarte, cambio de previsión o alguna causa atribuible al paciente como inasistencia o rechazo del tratamiento (55).

4. Análisis de la Información

Se realizó un análisis exploratorio de los casos ingresados al GES a través de la base de datos del SIGGES, éstos fueron descritos según año de creación del caso, edad al momento del ingreso, sexo, región de residencia, edad al 31 de diciembre del año 2017 de los casos activos y edad de defunción de los casos fallecidos, por medio de frecuencias absolutas, porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión según correspondiera a la variable.

Para la base de datos del DEIS se describieron las defunciones en base a frecuencias absolutas, porcentajes, medidas de tendencia central y dispersión según correspondía, para las siguientes variables: edad al momento de la defunción, sexo y región al momento de la defunción. Además, se estimó la tasa bruta de mortalidad para todo el periodo y en dos sub – divisiones temporales según los siguientes tramos: pre y post año que fue implementado el PNFQ (1990 – 2001 y 2002 – 2017) y, para un segundo análisis, pre y post año de la incorporación de la FQ al GES (1990-2006 y 2007 – 2017).

Para la estimación de la mortalidad específica por edad se agruparon las defunciones en los siguientes grupos etarios: (0 – 4), (5 – 9), (10 – 14), (15 – 49), (50 y más) y se calculó de forma anual para todos los años comprendidos entre el período 1990 – 2017 y además para las dos sub – divisiones temporales descritas anteriormente. Los resultados fueron descritos a través de tablas y gráficos de barras y de líneas de serie de tiempos según correspondiera.

Para el cálculo de las tasas de mortalidad se utilizó en el numerador el número total de fallecidos en el periodo en estudio (y según grupo etario cuando corresponda) con diagnóstico de FQ y en el denominador la población total del periodo (al 30 de junio) según estimaciones poblacionales del CENSO del año 2017 o 2002 (y según grupo etario cuando corresponda) (Figura 1, Figura 2, Figura 3)

Figura 1. Fórmula Tasa Mortalidad bruta por periodo.

$$TMb\ FQ\ por\ periodo = \frac{\sum\ defunciones\ por\ FQ\ entre\ años\ x - y}{\sum\ población\ nacional\ (30\ de\ junio)\ entre\ los\ años\ x - y} * 1.000.000$$

Figura nº 2. Fórmula Tasa Mortalidad específica por grupo etario.

$$TM\ FQ\ específica\ por\ grupo\ etario = \frac{defunciones\ por\ FQ\ en\ el\ grupo\ etario\ z - w\ en\ el\ año\ x}{población\ nacional\ en\ el\ grupo\ etario\ (30\ junio)\ año\ x} * 1.000.000$$

Figura nº 3. Fórmula Tasa Mortalidad específica por grupo etario y periodo.

$$TM\ FQ\ específica\ por\ grupo\ etario\ y\ periodo = \frac{\sum\ defunciones\ por\ FQ\ en\ el\ grupo\ etario\ z - w\ entre\ los\ años\ x - y}{\sum\ población\ nacional\ (30\ junio)\ en\ el\ grupo\ etario\ z - w\ entre\ los\ años\ x - y} * 1.000.000$$

Para construir el numerador se utilizaron las muertes de la base de defunciones del DEIS con código correspondiente a FQ. Dado que el período incluye dos versiones de la CIE, se utilizó el código CIE-9 277.0 para los años 1990 a 1996 y el código CIE-10 E84 para los años 1997 a 2017 (Tabla nº3 y Tabla nº4).

Tabla nº3. Clasificación internacional de enfermedades CIE9.

277.0	Fibrosis Quística
277.00	Fibrosis Quística sin íleo meconial
277.01	Fibrosis Quística con íleo meconial
277.02	Con manifestaciones pulmonares
277.03	Con manifestaciones gastrointestinales
277.09	Con otras manifestaciones

Fuente: Clasificación Internacional de Enfermedades CIE 9. OMS 2011.

Tabla Nº 4: Clasificación internacional de enfermedades CIE 10.

E840	Fibrosis Quística con manifestaciones pulmonares
E841	Fibrosis Quística con manifestaciones intestinales
E848	Fibrosis Quística con otras manifestaciones
E849	Fibrosis Quística, sin otra especificación

Fuente: Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud CIE10. OPS. 2015.

En las tablas anteriores se refleja que desde CIE 9 a CIE 10 el cambio que se ejecuta entre las dos codificaciones es que se disminuyen dos categorías debido a que se elimina la presencia o ausencia de Íleo Meconial en la FQ como subcategoría; su presencia queda dentro de las manifestaciones intestinales, por consiguiente, no debería haber pérdida de casos codificados (56,57).

Finalmente se realizó un ajuste directo de las tasas de mortalidad por edad usando la fórmula de la Figura nº 4. Para tales efectos se utilizó como población estándar la definida según grupos etarios por la OMS (58).

Por la naturaleza del estudio, al trabajar con información anonimizada contenida en bases de datos disponibles, se protege la individualidad de la persona, y también al buscar ser un aporte positivo para el conocimiento epidemiológico de la enfermedad en nuestro país, se respetan los principios fundamentales de la Bioética: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.

Una vez obtenidos los resultados del estudio se harán llegar a las oficinas responsables dentro del Ministerio de Salud, específicamente al Departamento de Salud Respiratoria dependiente de la Subsecretaría de Redes Asistenciales, para contribuir con información relevante en decisiones de salud pública para los pacientes con FQ.

6. Limitaciones

Dentro de las limitaciones se destaca que no se pudo acceder a la totalidad de casos de FQ ingresados al GES, faltando datos de pacientes pertenecientes a sistema de salud ISAPRE. Se solicitó información a la Superintendencia de Salud, pero no se logró acceso a datos agrupados de los casos que hayan sido tratados en las instituciones privadas. Por otro lado, para estimar la edad mediana de muerte de los pacientes se asume que la codificación de la causa de muerte es correcta. Aún así, bajo ese supuesto, aquellos casos de pacientes con FQ que fallecieron de otra causa no pudieron ser identificados en el estudio.

Al no existir screening neonatal en Chile para FQ, no hay datos de fecha de diagnóstico y por lo mismo de fecha de inicio de tratamiento de los pacientes fallecidos por FQ en la estadística nacional ni en pacientes ingresados a GES en FONASA. Se asume que hay posibles cambios en la mortalidad y en la edad mediana de fallecimiento debido a diferentes tratamientos recibidos de acuerdo, entre otras cosas, al momento del diagnóstico, variable con la que no se cuenta, por lo que esta AFE es una primera aproximación con los datos actualmente disponibles.

Capítulo V: Resultados

1. Descripción de defunciones por Fibrosis Quística entre los años 1990 – 2017

Entre los años 1990 y 2017 se observaron 389 muertes por Fibrosis Quística a lo largo del país, de las cuales el 56,56% corresponden a personas de sexo femenino.

En la Tabla nº 5 se describe la distribución de las muertes en el periodo 1990 – 2017 según grupo etario, estimándose la mayor tasa de mortalidad específica por edad en el grupo etario de 0 – 4 años (2,017 x 1.000.000) y la menor tasa de mortalidad específica por edad en el rango etario entre 15 – 49 años (0,317 x 1.000.000).

De las 74 muertes registradas en el grupo etario de 0 – 4 años, 46 de ellas (24 hombres, 22 mujeres) corresponden a menores de 1 año, lo que equivale a un 11,82% de la totalidad de las defunciones del periodo considerando todos los grupos etarios. Estas defunciones en los menores de un año se produjeron entre los años 1990 y 2005 con una frecuencia de 1 a 7 defunciones por año; entre los años 2006 y 2017 (inclusive) no hay registros de defunciones en menores de un año, excepto 1 defunción registrada el año 2013.

Destaca el importante número de defunciones en el grupo etario de 50 años y más (n= 158, 40,62% de las defunciones registradas por causa de FQ en todo el periodo analizado), no coincidente con lo descrito en la literatura más reciente donde la mediana de edad más alta publicada al momento de la defunción es de 31,9 años en Canadá y con una mediana de supervivencia que supera los 50 años por primera vez estimada para los nacidos entre los años 2009-2013 en igual país (8), es por esta razón que se decidió excluir tales casos de nuestro análisis debido a la alta posibilidad de que no esté correctamente codificada su causa de muerte.

Tabla nº 5. Frecuencia absoluta y tasas de mortalidad específica por edad para FQ entre los años 1990 y 2017.

Grupo Etario	Frecuencia absoluta	Porcentaje	Tasa específica (*)
0 - 4	74	19,02	2,017
5 - 9	47	12,08	1,264
10 - 14	35	9	0,939
15 - 49	75	19,28	0,317
50 +	158	40,62	1,626
Total	389	100	

Fuente: Elaboración propia en base a las bases de datos de mortalidad del DEIS y las proyecciones poblacionales del INE.

**tasas x 1.000.000 hab.*

Al excluir los casos con edades de defunción de 50 años y más y analizar sólo el grupo hasta 49 años inclusive, la mayor proporción de muertes se da en el grupo etario de 15 – 49 años con un 32,46% seguido muy de cerca por el grupo etario de 0 – 4 años con un 32,03%.

En la Tabla nº6 se observa que en el periodo 1990 – 2017 en todos los grupos etarios descritos la mayor cantidad de defunciones se concentra en personas de sexo femenino, excepto entre las edades 5 – 9 años donde la mayor cantidad de defunciones corresponden al sexo masculino (27 fallecidos de sexo masculino vs 20 de sexo femenino), coincidiendo con las tasas específicas por edad donde es solo en este grupo etario que la tasa en los pacientes de sexo masculino supera a la tasa de mortalidad específica por edad en el sexo femenino.

Tabla n° 6. Frecuencia absoluta y tasas específicas por edad de personas que fallecieron por FQ entre los años 1990 y 2017 por sexo.

Grupo Etario	Sexo			
	Masculino	Tasa (*)	Femenino	Tasa (*)
0 - 4	35	1,874	39	2,167
5 - 9	27	1,427	20	1,096
10 - 14	13	0,686	22	1,201
15 - 49	35	0,296	40	0,338

Fuente: Elaboración propia en base a las bases de datos de mortalidad del DEIS y las proyecciones poblacionales del INE.

(*) *tasa x 1.000.000 de hab.*

En la Tabla n°7 se describen las defunciones en el periodo 1990 – 2017 por región; se observa que el mayor porcentaje de éstas se concentraron en la Región Metropolitana (RM) (38,1%), seguida de la región del Biobío (13,85%) y de Valparaíso (10,82%). Durante el periodo se registraron 3 y 2 defunciones en las regiones de Tarapacá y de los Ríos, lo que corresponde al 1,30% y 0,87% del total de defunciones, respectivamente. En las regiones de Arica y Parinacota y de Magallanes y la Antártica Chilena se registró sólo una defunción en cada una de ellas en todo el periodo analizado. En las regiones de Aysén y Ñuble no hay registros de defunciones por FQ entre los años 1990 – 2017.

Tabla n° 7. Número de defunciones por FQ entre los años 1990 y 2017, por región.

Región	Frecuencia absoluta	Porcentaje
De Tarapacá	3	1,30
De Antofagasta	11	4,76
De Atacama	11	4,76
De Coquimbo	13	5,63
De Valparaíso	25	10,82
Libertador Bernardo O'Higgins	12	5,19
Del Maule	16	6,93
Del Biobío	32	13,85
De la Araucanía	10	4,33
De los Lagos	6	2,60
De Magallanes y de la Antártica Chilena	1	0,43
Región Metropolitana de Santiago	88	38,10
De los Ríos	2	0,87
De Arica y Parinacota	1	0,43
Total	231	100

Fuente: Elaboración propia en base a las bases de datos de mortalidad del DEIS.

**se excluyen defunciones de 50 años y más*

Para el cálculo de las tasas de mortalidad se subdividió el periodo analizado en dos escenarios diferentes; primero, pre y post ingreso de la FQ al GES, observándose que las defunciones se distribuyen casi equitativamente en los dos periodos; 50,39% entre los años 1990 – 2006 y 49,61% entre los años 2007- 2017, lo que corresponde a una tasa de 0,78 x 1.000.000 hab. y 1 x 1.000.000 hab., respectivamente. Al excluir las defunciones de 50 años y más se observa que el mayor porcentaje de defunciones se concentra en el periodo 1990 – 2006 (68,83%), estimándose una tasa pre GES de 0,76 x 1.000.000 hab. y post GES de 0,51 x 1.000.000 hab.

En la Tabla nº8 y Figura nº5 se describen los mismos periodos mencionados según grupo etario, observándose que en el periodo 1990 – 2006 la mayor cantidad de defunciones se presentan en la edad 0 – 4 años (69 fallecidos) y en el periodo 2007 – 2017 en la edad de 15 - 49 (51 fallecidos), en este segundo periodo se registraron sólo 5 defunciones en el grupo etario entre 0 – 4 años. Así, se obtienen tasas específicas de mortalidad por edad de 2,98 x 1.000.000 hab. en el rango etario 0 – 4 años pre GES (1990 – 2006) v/s 0,371 x 1.000.000 hab. en el período post GES (2007- 2017).

En la Figura nº5, donde se incluye para efectos de comparación al grupo etario de 50 años y más, se observa un aumento en la tasa de defunción por FQ de este grupo etario comparado con el grupo etario anterior, destacando el periodo post GES (2007 – 2017) donde se observa la tasa más alta del periodo (2,451 x 1.000.000 hab.), al ser incluidos en el análisis.

Tabla nº 8. Defunciones y tasas específicas de mortalidad por edad para FQ, períodos pre y post ingreso de la FQ al GES.

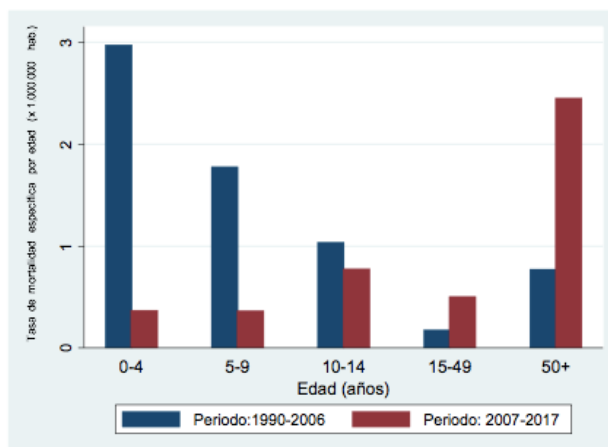
Grupo Etario	Período					
	Frecuencia absoluta	Tasa (*)	Frecuencia absoluta	Tasa (*)	Frecuencia absoluta	Tasa (*)
	1990 - 2006	1990 - 2006	2007 - 2017	2007 - 2017	Total	Total
0 - 4	69	2,98	5	0,37	74	2,02
5 - 9	42	1,78	5	0,37	47	1,26
10 - 14	24	1,04	11	0,76	35	0,94
15 - 49	24	0,18	51	0,5	75	0,32
Total	159	0,76	72	0,51	231	0,66

Fuente: Elaboración propia en base a las bases de datos de mortalidad del DEIS y las proyecciones poblacionales del INE.

**se excluyen defunciones de 50 años y más.*

**tasas x 1.000.000 hab.*

Figura n° 5. Tasas de mortalidad específica por edad para FQ según períodos pre (1990 – 2006) y post (2007 – 2017) ingreso de la FQ al GES.



Fuente: Elaboración propia en base a las bases de datos de mortalidad del DEIS y las proyecciones poblacionales del INE.

En el segundo escenario; al agrupar los datos en dos periodos según la fecha de creación del PNFQ, lo que ocurre el año 2002, se observa que un 34,7% de las defunciones ocurre entre los años 1990 - 2001, pre creación del PNFQ, y un 65,3% entre los años 2002- 2017, post creación del PNFQ, lo que corresponde a una tasa de 0,78 x 1.000.000 hab. y 0,93 x 1.000.000 hab., respectivamente. Al excluir las defunciones de 50 años y más hay un menor porcentaje de defunciones post creación del PNFQ (46,76%), a pesar de corresponder a un periodo de años más prolongado (12 v/s 16 años): la tasa pre PNFQ es de 0,87 x 1.000.000 hab. y la post PNFQ es de 0,53 x 1.000.000 hab.

En la Tabla n°9 y en la Figura n°6 se describen los mismos periodos según grupo etario observándose que en el periodo 1990 – 2001 la mayor cantidad de defunciones se presentan en la edad 0 – 4 años (55 defunciones, correspondiendo a la mayor tasa del periodo: 3,23 x 1.000.000 hab.) y en el periodo 2002 – 2017 continúa siendo el grupo etario con la tasa específica por edad más alta, pero menor al periodo anterior, siendo de 0,97 x 1.000.000 hab.

Tabla nº 9. Defunciones y tasas de mortalidad específicas por edad para FQ entre los años 1990 y 2017 pre y post creación PNFQ.

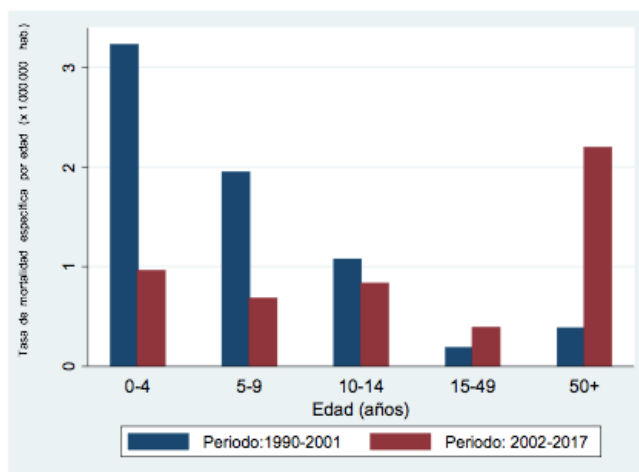
Grupo Etario	Periodo					
	Frecuencia absoluta	Tasa (*)	Frecuencia absoluta	Tasa (*)	Frecuencia absoluta	Tasa (*)
	1990 - 2001	1990 - 2001	2002 - 2017	2002 - 2017	Total	Total
0 - 4	55	3,23	19	0,97	74	2,02
5 - 9	33	1,95	14	0,69	47	1,26
10 - 14	17	1,08	18	0,84	35	0,94
15 - 49	18	1,96	57	0,96	75	0,32
Total	123	0,87	108	0,53	231	0,66

Fuente: Elaboración propia en base a las bases de datos de mortalidad del DEIS y las proyecciones poblacionales del INE.

**se excluyen defunciones de 50 años y más.*

**tasas x 1.000.000 hab.*

Figura nº 6. Tasas de mortalidad específicas por edad para FQ pre (1990 – 2001) y post (2002 – 2017) creación PNFQ.



Fuente: Elaboración propia en base a las bases de datos de mortalidad del DEIS y las proyecciones poblacionales del INE.

2. Descripción de los casos ingresados al GES por Fibrosis Quística entre los años 2007 – 2017.

Entre los años 2007 y 2017 ingresaron 632 casos con diagnóstico de FQ al GES a través de FONASA, cuya media de edad al momento del ingreso fue 10,25 años (d.s. 10,3), con una mediana de 9 años. Del total de casos ingresados, el 55,85% corresponde a personas del sexo masculino. Se registran medianas de edad de ingreso similares para ambos sexos (9 años).

El 50% de los casos se incorporan al GES el año 2007, año en que la FQ ingresa como patología GES; posteriormente van ingresando una media de 32 casos al año (rango de 24 a 41 casos por año). La mediana de edad de los casos incorporados sólo el año 2007 es de 13 años para el sexo femenino y 12 años para el sexo masculino; los casos ingresados posteriormente (2008 – 2017) tienen una mediana de edad en los casos de sexo femenino de 4,5 años y de 3 años para el sexo masculino.

Tabla nº 10. Edad al momento ingreso del caso al GES por FQ.

Grupo Etario creación caso GES	2007 - 2017 (%)	2007 (%)	2008 - 2017 (%)
0 - 4	35,44	18,67	52,22
5 - 9	17,56	18,99	16,14
10 - 14	17,41	23,42	11,39
15 - 49	28,48	38,92	18,04
50 +	1,11	0	2,22
Total	100	100	100

Fuente: Elaboración propia en base a la base de datos del SIGGES.

Tal como se observa en la Tabla nº10, un 35,44% de la totalidad ingresó con una edad entre 0 – 4 años seguido por un 28,48% en el rango entre 15 – 49 años.

De los casos ingresados el año 2007 el mayor porcentaje corresponde al grupo etario 15 – 49 años (38,92%); de los casos ingresados posterior al año 2007 (2008 – 2017) el mayor porcentaje de ellos, un 52,22%, corresponde al rango etario de 0 – 4 años.

En la Tabla n° 11 se observa la distribución geográfica de los casos con diagnóstico de FQ ingresados al GES; el mayor número de casos se concentra en la RM (43,83%) seguida de la región del Biobío y de Valparaíso con igual número de casos ingresados (10,28%). Se registra tan solo un caso ingresado en las regiones de Aysén y Magallanes y la Antártica Chilena, respectivamente.

Tabla n° 11. Casos FONASA GES de FQ por región

Región	Frecuencia absoluta	Porcentaje
De Tarapacá	5	0,79
De Antofagasta	20	3,16
De Atacama	13	2,06
De Coquimbo	29	4,59
De Valparaíso	65	10,28
Libertador Bernardo O'Higgins	16	2,53
Del Maule	40	6,33
Del Biobío	65	10,28
De la Araucanía	30	4,75
De los Lagos	10	1,58
De Aysén G. Carlos Ibáñez del Campo	1	0,16
De Magallanes y de la Antártica Chilena	1	0,16
Región Metropolitana de Santiago	277	43,83
De los Ríos	20	3,16
De Arica y Parinacota	7	1,11
Ñuble	5	0,79
Sin información	28	4,43
Total	632	

Fuente: Elaboración propia en base a la base de datos del SIGGES.

Al 31 de diciembre del año 2017, de los casos FONASA con FQ ingresados al GES, 490 se encuentran activos, los cuales tienen una media de edad de 17,03 años (d.s. 11,21 rango 0 – 69 años) y una mediana de 16,5 años. Se observa una mediana de edad mayor entre los casos activos de sexo masculino de la muestra;

17 años versus una mediana de 16 años en casos de sexo femenino. De los casos activos al 31 de diciembre del 2017 hay 6 casos mayores de 50 años (1,02% del total, 3 de sexo femenino y 2 de sexo masculino). Como se observa en la tabla n°12, el 53,67% de los casos activos tienen 15 años o más y además mencionar que un 45,92% tiene 18 años o más al 31 de diciembre del 2017.

Tabla n° 12. Casos vivos FONASA GES de FQ por grupos etarios al 31 diciembre 2017.

Edad (años) al 31 Dic 2017	Frecuencia absoluta	Porcentaje
0 - 4	64	13,06
5 - 9	82	16,73
10 - 14	81	16,53
15 - 49	257	52,45
50 +	6	1,22
Total	490	

Fuente: Elaboración propia en base a la base de datos del SIGGES.

En la totalidad del periodo se han cerrado 142 casos, de los cuales 88 corresponden a defunciones, hay 54 casos cerrados sin causa notificada. De las defunciones ocurridas el 70,45% de éstas corresponden a casos ingresados el año 2007.

De los casos FONASA con FQ fallecidos ingresados al GES en el período analizado, el 52,27% corresponde a personas del sexo femenino (n = 46). La edad media al momento de la defunción de la totalidad de los casos es 16,59 años (d.s 11,75), con una mediana de 16 años. Al considerar sólo los casos ingresados el año 2007 la media de edad de defunción es de 17,11 años y una mediana de 17 años. Los casos posteriores (2008 – 2017) tienen una media de edad de defunción de 15,34 años y una mediana de 14 años. En la totalidad de los casos ingresados se registra una media y mediana de edad de defunción mayor entre personas del sexo femenino; una media de 18,9 años (d.s. 12,51) y una mediana de 18,5 años para

casos de sexo femenino y una media de 14,04 años (d.s.10,42) y una mediana de 14 años para casos de sexo masculino (Tabla nº13).

Tabla nº 13. Edad de defunción de casos FONASA GES de FQ, según año de ingreso y sexo.

Periodo	Sexo		
	Masculino	Femenino	Total
2007			
media (d.s.)	15,42 (8,09)	18,81 (9,19)	17,11 (8,76)
mediana	15	18	17
n	31	31	62
2008 - 2017			
media (d.s.)	10,18 (15,06)	19,13 (17,95)	15,35 (17,07)
mediana	1	20	14
n	11	15	26
Total			
media (d.s.)	14,05 (10,42)	18,91 (12,51)	16,59 (11,76)
mediana	14	18,5	16
n	42	46	88

Fuente: Elaboración propia en base a la base de datos del SIGGES.

En relación con la edad al momento del ingreso al GES y la condición de fallecido o activo al 31 de diciembre del año 2017, se observa que los casos fallecidos tienen una media de edad y mediana de edad al momento del ingreso al GES mayor en comparación a los casos que continúan activos; media de 12,05 años (d.s. 11,43) y mediana de 10,5 años versus media de 9,73 años (d.s.10,10) y mediana 8 años de los casos vivos al 31 de diciembre de 2017 (Tabla nº14)

Tabla n° 14. Edad al momento de ingreso al GES de los casos de FONASA de FQ según estado del caso y sexo.

Estado	Sexo		
	Masculino	Femenino	Total
Fallecidos			
media (d.s.)	9,83 (9,73)	14,09 (12,57)	12,06 (11,44)
mediana	9,5	13	10,5
n	42	46	88
Vivos			
media (d.s.)	9,49 (9,25)	10,077 (11,19)	9,74 (10,11)
mediana	8	8	8
n	283	207	490
Total			
media (d.s.)	9,53 (9,3)	10,81 (11,53)	10,09 (10,34)
mediana	8	9	9
n	325	253	578

Fuente: Elaboración propia en base a datos SIGGES.

3. Mortalidad por Fibrosis Quística entre los años 1990 - 2017

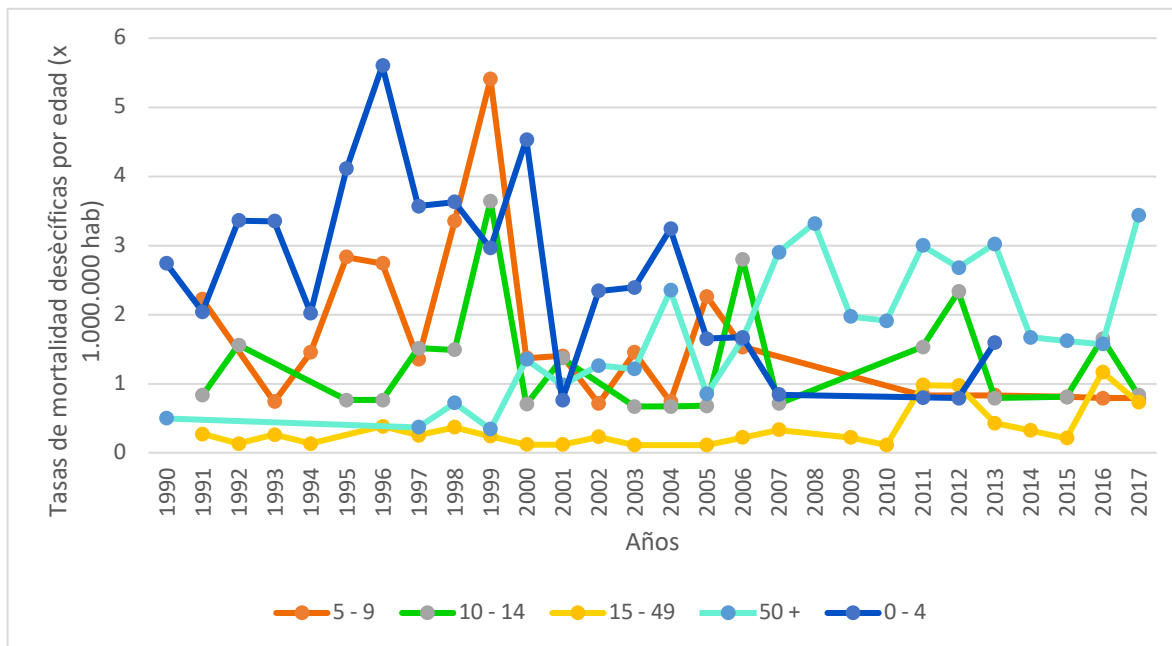
Utilizando los registros de defunciones del DEIS, la tasa bruta de mortalidad para el periodo 1990 - 2017 se estimó en 0,87 x 1.000.000 hab. Al excluir del análisis la población 50 y más años, la tasa bruta de mortalidad es de 0,66 x 1.000.000 hab. y la tasa ajustada de mortalidad es de 0,68 x 1.000.000 hab.

Excluyendo las defunciones de 50 y más años, al analizar las tasas pre y post ingreso de FQ al GES, la tasa bruta de mortalidad pre GES (1990 – 2006) se estimó en 0,78 x 1.000.000 hab. y post GES (2007 – 2017) en 0,51 x 1.000.000 hab. Al ajustar las tasas mediante el método directo y usando como referencia la población estándar por grupos etarios de la OMS, las tasas de mortalidad ajustadas obtenidas para los periodos pre y post GES fueron de 0,77 x 1.000.000 hab. y 0,54 x 1.000.000 hab., respectivamente.

Realizando el mismo análisis, pero en relación con la creación del PNFQ, se obtiene una tasa bruta de mortalidad pre programa (1990 – 2001) de 0,87 x 1.000.000 hab. y post (2002 – 2017) de 0,53 x 1.000.000 hab. Al realizar el ajuste, las tasas se estimaron en 0,83 x 1.000.000 hab. y 0,54 x 1.000.000 hab., respectivamente.

En el siguiente gráfico se muestran las tasas específicas de mortalidad en todos los rangos etarios desde el año 1990 al año 2017. (Figura n°7)

Figura n° 7. Tasas de mortalidad específicas por edad para FQ (1990 – 2017).



Fuente: Elaboración propia en base a las bases de datos de mortalidad del DEIS y las proyecciones poblacionales del INE.

De acuerdo con el gráfico se puede observar que la mayor tasa específica de mortalidad se encontró en el año 1996 para el rango de edad 0-4 años. También destaca la alta tasa de mortalidad observada en el año 1999 para el rango de edad entre 5-9 años. A lo largo del periodo analizado se observan las tasas de defunción más bajas en el grupo etario de 15 – 49 años con excepción de los años 2011, 2012

y 2016. También destaca que, luego del año 2007, las tasas más altas se observan siempre en el rango etario 50 y más años.

4. Edad media y mediana de defunción por Fibrosis Quística

Se analizan las defunciones de las personas nacidas desde el año 1990 en adelante, ya que al contar con las bases de defunción del DEIS disponibles desde ese mismo año se hace factible captar las muertes ocurridas a edades precoces, incluso antes del año de vida, escenario posible en pacientes con FQ.

En la Tabla nº 15 se observa que al excluir del análisis las defunciones de personas de 50 años y más se obtiene que la cohorte de nacimiento con mayor número de defunciones registradas es la comprendida entre los años 1990 – 1994 (n =65) con una media de edad de fallecimiento de 7,5 años y una mediana de 6 años; se esperaría que al año 2017 los nacidos en esta cohorte tuvieran entre 27 y 24 años. La cohorte que le sigue en número de defunciones es la de 1995 – 1999 (n=48) con un promedio de edad de fallecimiento de 6,9 años y una mediana de 5 años.

En la cohorte de los nacidos entre los años 2000 – 2004 se observa la menor edad media y mediana de defunción; 3,5 años y 1 año, respectivamente.

Destaca que en la cohorte de los nacidos entre los años 2010 y 2017 sólo hay registradas 3 defunciones, pero el tiempo de observación no es suficiente para elaborar conclusiones al respecto.

Tabla nº 15. Edad media y mediana de defunción por FQ de fallecimientos entre 1990 – 2017 según cohorte de nacimiento.

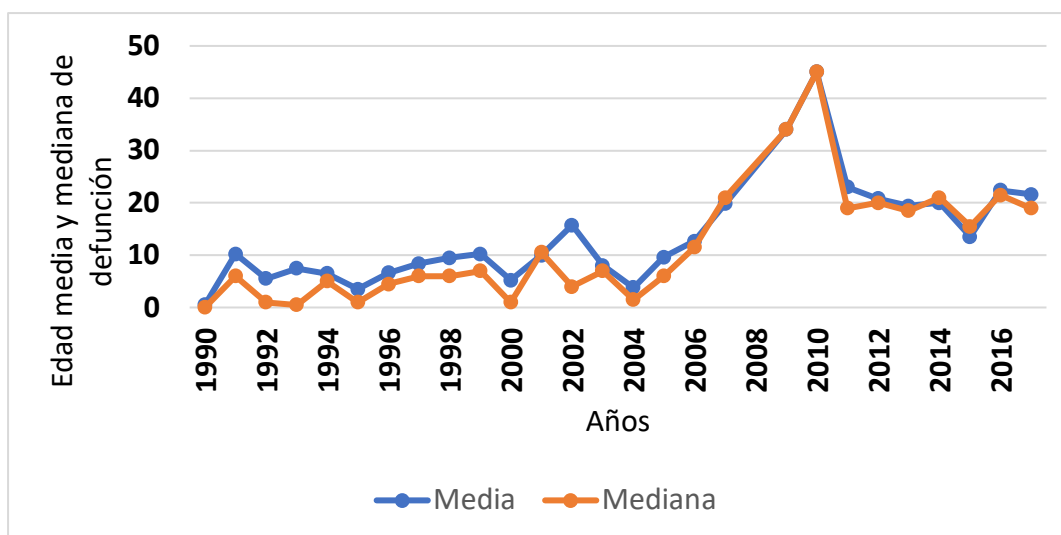
Cohorte nacimiento	Media	Mediana	n
1990 - 1994	7,6	6	65
1995 - 1999	6,9	5	48
2000 - 2004	3,5	1	20
2005 - 2009	5,3	5,5	10
2010 - 2017	2,3	2	3

Fuente: Elaboración propia en base a las bases de datos de mortalidad del DEIS.

**Se excluyen defunciones de 50 años y más.*

En la Figura nº 8 se observa una tendencia en el aumento en la edad media y mediana de defunción de las personas fallecidas por FQ según el año en que éstas se encuentran registradas. En los años 2009 y 2010 es cuando se registran la media y mediana más alta, pero sólo hay 2 y 1 registros de defunciones, respectivamente. Destaca el año 2016 con una edad media de 22,4 años y una mediana de defunción de 21,5 años.

Figura nº 8. Edad media y mediana de defunción para cada año de la base de datos de defunciones.



Fuente: Elaboración propia en base a las bases de datos de mortalidad del DEIS.

**Se excluyen defunciones de 50 años y más.*

Capítulo VI: Discusión

Defunciones y Mortalidad por Fibrosis Quística entre los años 1990 – 2017

Con el objetivo de describir las defunciones por FQ entre los años 1990 – 2017 se analizó el total de las muertes ocurridas a nivel nacional en el periodo mencionado registradas bajo esta causa de muerte, las que en total correspondieron a 389 defunciones.

Del total de las defunciones, 158 registros (40,62% del total) corresponden a personas mayores de 50 años, lo que se contrapone a los registros de mortalidad de otros países de Latinoamérica y de países más desarrollados que poseen mejores resultados de sobrevida de esta enfermedad. Al excluir las defunciones de mayores de 50 años los rangos etarios de 0 – 4 años y 15 – 49 años abarcan el mayor número de defunciones casi en la misma proporción; 32,03% y 32,46% respectivamente.

En América Latina los datos más recientemente publicados provienen de Argentina y Brasil. En Argentina, un análisis de sobrevida publicado el año 2013 por un centro especializado en el manejo de pacientes con FQ registró que tan sólo un 9,5% de las defunciones ocurrió en mayores de 20 años (13). Álvarez y cols. el año 2004 publicaron los resultados del manejo de pacientes con FQ en un centro especializado en Brasil entre los años 1990 – 2000, encontrando que del total de 104 pacientes estudiados 18 fallecieron, los que tuvieron una edad media al momento de la defunción de 9 años y 5 meses y una mediana de 7 años y 4 meses (59).

Quintana-Gallego y cols. en un estudio que incluyó países de la Unión Europea tales como Dinamarca, Grecia, Hungría, Francia, Inglaterra y España,

entre otros, encontraron un aumento en la edad media de defunción de 17,9 a 30,3 años en mujeres y de 21,5 a 29,8 años en hombres desde el año 1994 al 2010 (60).

Estos estudios se contraponen con los resultados encontrados en esta AFE a partir de la base de defunciones: en el caso de Chile la estadística de defunciones nacionales por FQ entre los años 1990 - 2017 registra incluso 102 muertes de personas entre los 70 y 89 años de edad, lo que corresponde al 26,2% del total de las defunciones por FQ, además de haber reportadas 31 defunciones de personas de 90 años y más (8% del total) con el código CIE 9 o CIE 10 correspondiente a FQ. Destaca además un marcado aumento de las defunciones codificadas como FQ en mayores de 50 años a partir del año 2006, reflejándose en un aumento en la tasa de mortalidad por FQ en este grupo etario. Podría pensarse que el cambio de codificación realizado por el DEIS desde CIE 9 a CIE 10 incidió en el aumento de las defunciones registradas bajo los códigos correspondientes, pero este cambio se realizó el año 1997 y los mayores aumentos en las tasas de defunción en este grupo etario empiezan a aumentar marcadamente del año 2006 en adelante.

Es el mismo año 2007 cuando la FQ ingresa al GES. Desde su incorporación se han incluido un total de 778 casos a nivel nacional, de los cuales 82,8% pertenecen a FONASA y 18,2% pertenecen a las diferentes ISAPRES (61), no todos siguen activos al día de hoy. De los pacientes pertenecientes a FONASA, su fecha de defunción queda registrada en la base de datos del SIGGES y a partir de ésta se obtuvo un promedio de edad al momento de la defunción de 16,6 años y una mediana de 16 años, existiendo registro de sólo 1 defunción en una persona mayor de 50 años. En el caso de las bases de datos del DEIS entre los años 2007 y 2017 existe registro de 121 defunciones en personas mayores de 50 años con diagnóstico de FQ. Esta disparidad es muy controversial, ya que aunque las bases de datos no cubren la misma población es esperable que alrededor del 80% de la población con FQ en nuestro país sí esté incluida en el GES de FONASA ya que en un informe de costos asociados al GES y otro que analiza la canasta de tratamiento específicamente para la FQ en el GES, ambos publicados por el MINSAL, se calcula

que al año 2016 la población total de pacientes activos con FQ en el GES (FONASA e ISAPRES) era de 561 pacientes y se estima que en el país eran en total alrededor de 571 personas con este diagnóstico (62,63).

Otro escenario que analizar es el genotipo predominante en la FQ dentro de nuestro país debido a que pueden existir presentaciones más leves de la enfermedad, siendo los pacientes incluso diagnosticados en la adultez, lo que ocurre principalmente en genotipos no asociados a alteraciones pancreáticas. Lay – Son y cols. analizaron las mutaciones genéticas más comunes en pacientes chilenos con FQ encontrando que la mutación más común es en el alelo p.F508 (1), al igual que en el resto de la población mundial que cursa esta enfermedad. Esta mutación es considerada causante de manifestaciones severas de la enfermedad; aunque la asociación genotipo/fenotipo en el componente respiratorio no es directa, sí existe relación clara con alteraciones en la función pancreática y compromiso nutricional severo, resultados también encontrados por Navarro y cols. en un grupo de pacientes chilenos con FQ (64). Por lo anterior, no se debería esperar un perfil epidemiológico con un comportamiento de mortalidad a edades tan tardías como lo reflejan los registros nacionales, y además en discordancia a lo que sucede en el resto del mundo.

En cuanto al trasplante pulmonar y la posibilidad de que éstos expliquen una mayor sobrevida de los pacientes con FQ en Chile, según lo publicado por Melo y cols., aún falta desarrollar políticas para llegar con esta estrategia terapéutica a más pacientes que la requieran; entre los años 1999 y 2014 en dos centros de referencia de trasplante pulmonar en Chile se realizaron 15 trasplantes a pacientes con FQ con un promedio de edad de 21,8 años, quienes tuvieron una sobrevida del 52% a los 5 años, por lo tanto, no explicaría la mortalidad observada a edades que superan los 50 años (41).

Debido a lo descrito, es que para la mayoría de los análisis de las bases de datos del DEIS en la presente AFE se decidió excluir las defunciones en personas

mayores de 50 años ya que la información disponible hace suponer un posible error en la codificación. Se definió ese punto de corte utilizando como referencia la mayor sobrevida observada, que fue reportada en Canadá, como se mencionó en la sección de resultados (8). Una hipótesis de este posible error en la codificación pueden ser las defunciones por Fibrosis Pulmonar idiopática que se presenta en edades adultas con prevalencias más altas en los mayores de 60 años (65).

En cuanto a la distribución geográfica de las defunciones, es concordante con la distribución de la población en el país según los datos del CENSO del año 2017 (66); la RM, que es donde se encuentra aproximadamente el 40% de los habitantes concentra el 38% de las defunciones, seguida de las dos regiones con más habitantes y defunciones, Valparaíso y la región del Biobío. Lo mismo ocurre con la Región menos habitada, Aysén, la cual no cuenta con defunciones registradas y las dos regiones extremas que le siguen en menor cantidad de población: Arica y Magallanes y que sólo registran 1 defunción cada una. Esto podría hacer referencia de forma indirecta a que no existe diferencia de la distribución de la enfermedad a lo largo del país. En cuanto al manejo clínico de los pacientes a nivel nacional, según las orientaciones técnicas del GES, deben ser derivados al Instituto Nacional del Tórax (INT) en la ciudad de Santiago los pacientes mayores de 15 años atendidos en la red pública que se encuentren en una fase avanzada de la enfermedad, quienes serán evaluados y se decidirá si siguen con controles regulares en el INT manteniendo el manejo integral en la región de origen o deben trasladarse definitivamente a controles en Santiago y así evaluar la posibilidad de ingresar a lista de espera para trasplante pulmonar (2). Lo anterior podría influir en la concentración de defunciones de pacientes con FQ en la RM debido a que son trasladados para su manejo los casos que ya han evolucionado a estados más graves de la enfermedad.

En relación con el comportamiento de la mortalidad a lo largo del periodo se analizó en base a dos sucesos: creación del PNFQ el año 2002 e ingreso de la FQ al GES el año 2007. Ambos sucesos suponen un quiebre en el manejo de los

pacientes con FQ en nuestro país, no sólo por la cobertura económica que se le da a su diagnóstico y tratamiento sino por la estandarización de su manejo a través de la publicación de Consensos y Guías Clínicas, siendo el primero publicado en nuestro país el año 2001 (5). Al analizar la tendencia temporal de la mortalidad, excluyendo las defunciones de los mayores de 50 años, se observa un comportamiento de las tasas de mortalidad ajustadas acorde con lo descrito en otros países: una tendencia a la disminución de la tasa de mortalidad por FQ (60).

Los avances en el manejo de esta enfermedad se reflejan en un continuo aumento de la esperanza de vida de los pacientes que la padecen, son múltiples los factores que han influido en disminuir la muerte a edades tempranas e ir aumentando la edad de fallecimiento: diagnóstico precoz, manejo en centros especializados para la FQ, soporte nutricional, manejo de las infecciones respiratorias y el trasplante pulmonar (9). Destaca en nuestros resultados la tendencia temporal a la disminución de los casos de defunciones en menores de 4 años, especialmente notorio al comparar las tasas específicas para este grupo etario pre GES v/s post GES y pre PNFQ v/s post PNFQ. Cerda y cols. describen que la tasa de mortalidad específica por edad más alta por FQ en nuestro país entre los años 1997 – 2003 se encuentra en los menores de 1 año, mientras que en nuestros hallazgos destaca que en los registros de defunciones disponibles desde el año 2006 en adelante no hay casos de menores de un año, a excepción de una defunción registrada el año 2013. Estos resultados que reflejan una disminución en las defunciones a edades muy precoces podría ser un indicio de avances positivos en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad en nuestro país gracias a las políticas públicas establecidas con ese fin (PNFQ e ingreso de FQ al GES).

Según lo descrito por Quintana – Gallego y cols. al analizar la mortalidad en países de la Unión Europea entre los años 1994 – 2010 las tasas de mortalidad específicas por edad más altas se encuentran en el grupo etario entre 20 – 24 años (60). En el periodo post GES la tasa de mortalidad más alta se encuentra en el grupo etario 10 – 14 años (aunque es menor que en periodo pre GES) y en el periodo pre

GES se encuentra en el grupo de 0 – 4 años. Además, se observa un leve aumento en la tasa de mortalidad en el grupo etario de 15 – 49 años post GES v/s pre GES resultando superior a los grupos 0 - 4 y 5 – 9 años; estos resultados podrían ser indicadores de una tendencia que ya se observa en países desarrollados, con disminución de las tasas de mortalidad a edades tempranas y un aumento de las tasas de mortalidad a edades adultas. En Italia al año 2011 se describe que han disminuido las tasas de mortalidad específicas por edad para los menores de 19 años, observándose las más altas en el grupo 20 – 29 años, pero con una tendencia que ha empezado a disminuir específicamente entre los hombres a partir del año 2006; además, se sigue registrando una tendencia en el incremento de las tasas de mortalidad en los mayores de 30 años desde los años 90' (67).

En concordancia a lo descrito por diversos autores (60,68), en nuestro resultados se observan mayores tasas de mortalidad específicas por edad para el periodo analizado en el grupo de mujeres en todos los grupos etarios excepto entre los 5 – 9 años; no se ha descrito la causa de esta diferencia e incluso algunos estudios más recientes en países desarrollados revelan que esta diferencia podría estar eliminándose en las nuevas generaciones (69,70).

En relación con la edad mediana de defunción obtenida a partir de las bases de datos del DEIS, se observa que según cohorte de nacimiento desde el año 1990 éstas van entre los 6 años y 1 año de vida. Específicamente en la última cohorte de nacimiento analizada, que incluye un periodo de 8 años (2010 – 2017) sólo se registran 3 defunciones por FQ, lo que podría sugerir que los pacientes con este diagnóstico nacidos desde el año 2010 en adelante están sobreviviendo más años que las cohortes anteriores. Para poder estimar una edad mediana de defunción más cercana a la realidad por año de nacimiento sería necesario realizar un análisis a futuro para evaluar la mortalidad a medida que vayan envejeciendo los individuos pertenecientes a las diferentes cohortes, ya que es probable, especialmente en las últimas cohortes, que sólo se hayan captado aquellas defunciones producidas a edades más tempranas. En cuanto a la edad media y mediana de defunción según

el año en que ésta se produjo se observa un aumento progresivo en las edades a las cuales se están registrando las defunciones por FQ.

Tanto en países europeos como en EE. UU. y Canadá existen registros nacionales de pacientes con FQ que se encuentran asociados a centros especializados en el manejo de la enfermedad dentro del país, éstos no sólo permiten hacer un seguimiento a los datos epidemiológicos sino también analizarlos en conjunto a los diversos factores clínicos y sociales que los determinan. En Chile no existen centros para el manejo de estos pacientes que permitan captar estos datos para posteriormente agruparlos en una sola base de datos nacional, es por ello que, hoy en día, los únicos datos unificados disponibles de defunciones se encuentran en la base del SIGGES y del DEIS.

Descripción de los casos ingresados al GES por Fibrosis Quística entre los años 2007 – 2017

De los 632 casos FONASA con FQ ingresados al GES la mitad de ellos se incorporaron el primer año, esto se explica porque al ser una enfermedad crónica existían casos prevalentes al momento de la inclusión de la enfermedad. Posteriormente, según la garantía de acceso, los casos van ingresando al momento inmediato de la confirmación diagnóstica, es por esto que la edad al momento de la creación del caso desde el año 2008 en adelante podría ser cercana a la edad al momento del diagnóstico; de ser así, la media y mediana de edad al momento de la creación del caso es superior para las mujeres v/s los hombres, diferencia entre sexos que concuerda con reportes donde se registran desfases en la edad al momento del diagnóstico para las mujeres de entre 4 y 18 meses (71,72). En muchos países tales como EEUU, Canadá, Francia, Italia, Australia, algunas provincias de Argentina y algunos estados de Brasil hoy el screening neonatal permite el diagnóstico dentro de los primeros meses de vida, en etapas pre sintomáticas de la enfermedad (16,73). Tridello y cols., en Italia el año 2018 publicaron que existe un aumento en la sobrevida de aquellos pacientes que fueron

diagnosticados a través de screening neonatal (74), es por esta razón el interés de los especialistas de que este procedimiento sea incluido en Chile.

Al igual que en otros países con los avances en el manejo de la enfermedad en Chile la media y mediana de edad de los pacientes viviendo con FQ ha aumentado, de los casos activos en el GES FONASA al año 2017 se registra una media y mediana de edad de 17,3 y 16,5 años respectivamente, lo que es superior a lo reportado por el MINSAL al año 2009 donde la media y mediana de los pacientes pertenecientes al PNFQ era de 13 años 6 meses y 14 años 1 mes (14). Estas edades también superan a las reportadas en la provincia Argentina de Mendoza al año 2008 por Lentini y cols. donde la mediana de los casos activos controlados en el Centro de FQ de la región era de 12 años con una población mayor de 18 años del 25% (13). De todas formas los resultados de los pacientes GES FONASA son aún inferiores a los reportada en Canadá donde la mediana de edad de los pacientes con FQ al año 2012 es de 20,1 años (9). En cuanto a la proporción de pacientes adultos con FQ, de los casos GES activos al 31 de Diciembre de 2017, un 45,92% tiene 18 años o más, comparado a lo reportado el año 2009 donde un 29,1% de los pacientes pertenecientes al PNFQ tenían 18 años o más (14). Estos valores se acercan a los reportados en países desarrollados; en el año 2015 el 53,7% de los pacientes con FQ tenían 18 años o más en Francia y en el año 2014 un 59,7% en Canadá, además es superior a lo encontrado el año 2014 en Brasil donde un 24,6% de los pacientes con más de 18 años (7). Lo anterior refleja que han existido cambios positivos como resultado de las intervenciones para el aumento de la sobrevida de los pacientes en nuestro país.

En cuanto a la edad de defunción de los pacientes pertenecientes al GES FONASA se observa una media y mediana de edad al momento de la defunción mayor en los casos ingresados el año 2007 versus los ingresados desde el año 2008 en adelante, lo anterior se podría explicar porque en este último grupo de pacientes sólo se han captado las defunciones a más tempranas edades o más próximas a la edad de diagnóstico, pudiendo ser los casos más severos de la

enfermedad. Los pacientes registrados como fallecidos tienen medias y medianas de edad al momento del ingreso al GES mayores en comparación a los que continúan activos, pudiendo sugerir que se beneficiaron de los tratamientos garantizados por el GES a más temprana edad, lo que coincide con los beneficios descritos del diagnóstico lo más precoz posible, que sería por medio del screening neonatal. De todas formas, considerando todas las defunciones la edad mediana de defunción es muy inferior a la reportada en los países con los mejores resultados en el manejo de la enfermedad; al año 2014 es de casi 29 años en EEUU, 31 años en Francia, 32 años en Canadá y al año 2011 de 29 años en Italia (7,67).

Dentro de las limitaciones del análisis está la imposibilidad de incluir los datos de los casos de FQ ingresados al sistema de ISAPRE, de los pacientes afiliados a instituciones de Seguridad Social de las Fuerzas Armadas y Carabineros, de quienes hayan rechazado el beneficio o se atiendan de forma particular, lo que aportaría información en torno a la mortalidad de la totalidad de la población con FQ del país y también permitiría estudiar si existen diferencias en relación al sistema de previsión de salud al que pertenecen.

En cuanto a los datos para la estimación de la mortalidad al usar las bases de datos del DEIS la calidad de los certificados de defunción es muy relevante, a través de éstos se debería captar casi la totalidad de las defunciones de pacientes con FQ en nuestro país, a excepción de alguna defunción por otra causa, por ejemplo, en un accidente traumático. Según los resultados de nuestro análisis se puede pensar que existe en el caso de la FQ una sobre codificación de causas de muerte por esta enfermedad lo que podría ser analizado en futuras investigaciones.

Stephenson y cols. hipotetizan que las diferencias en la sobrevida entre países se puede explicar por las manifestaciones clínicas particulares de cada paciente, la posibilidad de acceder a un trasplante y por las diferencias en los sistemas de salud de los cuales son beneficiarios (8). En Chile múltiples nuevas iniciativas que tengan como objetivo aumentar la esperanza de vida de estos

pacientes, tales como el screening neonatal, pueden influir positivamente en mejorar la sobrevida, con lo que se proyecta a futuro la importancia de seguir estudiando los cambios en la mortalidad por FQ en el país.

Un positivo aporte sería contar con un registro nacional de todos los pacientes del país con FQ que incluyera datos clínicos y sociales, con lo que se podría conocer más certeramente la sobrevida y los factores que la determinan, así como la prevalencia e incidencia de la enfermedad.

Capítulo VII: Conclusión

El presente estudio permitió conocer el comportamiento de la mortalidad desde el año 1990 al año 2017 de las defunciones por FQ en nuestro país, además de entregar información sobre el perfil de los casos ingresados al GES por FQ desde su inclusión al año 2017. Se observa un aumento en la edad media de los pacientes con FQ activos en el GES a través de FONASA y un aumento en la edad mediana de defunción en este mismo grupo de pacientes en comparación a los últimos datos publicados de la realidad nacional, además de un aumento en la proporción de pacientes activos adultos, con 18 años o más. También destaca una tendencia a la disminución en las tasas de mortalidad específicas por edad en los menores de 15 años luego de la creación del PNFQ e incorporación de la FQ al GES y un aumento en la tasa de mortalidad específicas por edad en los mayores de 15 años luego de la incorporación de la FQ al GES. Lo anterior refleja una tendencia en el cambio de la mortalidad por FQ en nuestro país; disminución de las muertes en la edad pediátrica, trasladándose las defunciones a la edad adulta. Es importante seguir avanzando en estrategias que puedan aumentar la esperanza de vida de estos pacientes tales como el trasplante pulmonar y la implementación del screening neonatal. Un avance para obtener datos más concretos en torno al perfil epidemiológico de la enfermedad sería contar con un registro nacional de pacientes con FQ.

Se pesquisa un importante número de defunciones posiblemente mal codificadas como causa de muerte por FQ en mayores de 50 años, es necesario analizar más profundamente las causas de esta situación.

Capítulo VIII: Bibliografía

1. Lay-son G, Puga A, Astudillo P, Repetto GM. Cystic fibrosis in Chilean patients : Analysis of 36 common CFTR gene mutations. J Cyst Fibros. 2011;10(1):66–70.
2. Ministerio de Salud. Orientaciones Técnicas para la atención integral de Fibrosis Quística. Segunda Edición. [Internet]. 2019. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/08/ORIENTACIONES-TÉCNICAS-FIBROSIS-QUISTICA-2019.pdf>
3. Ministerio de Salud. Guía Clínica Fibrosis Quística. 2007; Available from: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/7221a1369a7cb578e04001011f016144.pdf>
4. Grupo Técnico Nacional. Programa Nacional de Fibrosis Quística : Manual técnico de diagnóstico y tratamiento respiratorio. 1995;102–10. Available from: <http://www.neumologia-pediatria.cl/wp-content/uploads/2017/06/ManualTecnico.pdf>
5. Sánchez D. I, Pérez H. MA, Boza C. ML, Lezana S. V, Vila I. MA, Repetto L. G, et al. Consenso nacional de Fibrosis Quística. Rev Chil pediatría [Internet]. 2001 Jul;72(4):356–80. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062001000400013&lng=en&nrm=iso&tlng=en
6. Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica (SOCHINEP). Resumen XIII Congreso SOCHINEP. Neumol Pediatr [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 28];12(4):194–211. Available from: http://www.neumologia-pediatria.cl/wp-content/uploads/2017/10/194-211_resumenes.pdf
7. Stephenson AL, Stanojevic S, Sykes J, Burgel P-R. The changing epidemiology and demography of cystic fibrosis. Presse Med. 2017 Jun;46(6):e87–95.

8. 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*. 2017;166:537–47.
9. 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 [cited 2017 Aug 3];45(3). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/45/3/670.full.pdf>
10. Seear M, Amed S, Dionne J, Yang C, Tourigny K, De Mello A, et al. In support of point-of-care social needs screening: The effects of five social determinants on the health of children with chronic diseases in British Columbia. *Paediatr Child Health*. 2019 May 15;24(3):200–8.
11. Barr HL. Association between socioeconomic status, sex, and age at death from cystic fibrosis in England and Wales (1959 to 2008): cross sectional study OPEN ACCESS. [cited 2019 Jun 17]; Available from: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d4662>
12. Macri CN, Gentile AS De, Manterola A, Tomezzoli S, Reis FC, Garcia IL, et al. Epidemiology of Cystic Fibrosis in Latin America : Preliminary Communication. 1991;253:249–53.
13. Lentini E, López-millán A, Lores A, Pesciullesi M, Ituarte L VT. Fibrosis quística : aumento de la sobrevida en un centro especializado a 10 años de seguimiento. *Rev Chil Pediatr*. 2014;85(3):281–7.
14. Astudillo P. Fibrosis quística en Chile. *Neumol Pediátrica [Internet]*. 2008;42–3. Available from: <https://www.neumologia-pediatria.cl/wp-content/uploads/2017/06/fqChile.pdf>
15. Cerda J, Valdivia G, Guiraldes E SI. Mortalidad por fibrosis quística en Chile (1997-2003). *Rev Med Chil*. 2008;136:157–62.

16. Boza C. ML. Fibrosis Quística y Tamizaje Neonatal. *Neumol Pediatr* [Internet]. 2016 [cited 2019 Aug 25];11(1):10–4. Available from: <https://www.neumologia-pediatria.cl/wp-content/uploads/2017/07/fq-tamizaje-neonatal.pdf>
17. Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica (SOCHINEP). Mini Simposio: Fibrosis Quística en Latinoamérica. *Neumol Pediatría*. 2010;5:1–56.
18. Sánchez Díaz I, Prado A. F. Enfoque clínico de las enfermedades respiratorias del niño [Internet]. Eds. Universidad Católica de Chile; 2007 [cited 2017 Jul 10]. Available from: <http://ediciones.uc.cl/ediciones-uc-medicina-enfoque-clinico-enfermedades-respiratorias-nino-p-273.html>
19. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519–31.
20. Sathe MN, Freeman AJ. Gastrointestinal, Pancreatic, and Hepatobiliary Manifestations of Cystic Fibrosis. Vol. 63, *Pediatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2016. p. 679–98.
21. Fielbaum Ó. Avances en Fibrosis Quística. *Rev Med Clin Condes* [Internet]. 2011 [cited 2019 Sep 3];22(2):150–9. Available from: http://www.clc.cl/clcprod/media/contenidos/pdf/MED_22_2/2_Dr_Fielbaum.pdf
22. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ, et al. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr*. 2005;146(5):681–7.
23. Belle-van Meerkerk G, de Valk HW, Stam-Slob MC, Teding van Berkhout F, Zanen P, van de Graaf EA. Cystic Fibrosis-Related Diabetes with strict glycaemic control is not associated with frequent intravenous antibiotics use for pulmonary infections. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;116:230–6.
24. Savant AP, McColley SA. Cystic fibrosis year in review 2016. *Pediatr Pulmonol*. 2017;(May):1–11.

25. Ahmad A, Ahmed A, Patrizio P. Cystic fibrosis and fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013 Jun;25(3):167–72.
26. Fielbaum Ó. Test del sudor; técnica y errores. *Neumol Pediatr*. 2016;11(1):19–22.
27. Huichuan J. Lai, Yu Chengs PMF. The survival advantage of patients with cystic fibrosis, diagnosed through neonatal screening: Evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr*. 2005;147:57–63.
28. Coffey MJ, Whitaker V, Gentin N, Junek R, Shalhoub C, Nightingale S, et al. Differences in Outcomes between Early and Late Diagnosis of Cystic Fibrosis in the Newborn Screening Era. *J Pediatr*. 2017 Feb;181:137-145.e1.
29. Gullo L, Graziano L, Babbini S, Battistini A, Lazzari R, Pezilli R. Faecal elastase 1 in children with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 1997 Oct;156(10):770–2.
30. Gutiérrez H, Titular P. Implementación de atención multidisciplinaria del paciente con Fibrosis Quística. *Neumol Pediatr* [Internet]. 2016 [cited 2019 Aug 25];11(1):5–9. Available from: <https://www.neumologia-pediatria.cl/wp-content/uploads/2017/07/2016-11-1.pdf>
31. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T, et al. European cystic fibrosis society standards of care: Framework for the cystic fibrosis center. *J Cyst Fibros*. 2014;13(S1).
32. Rojas F. Kinesiología en pacientes con Fibrosis Quística en Atención Primaria en Salud. *Neumol Pediátrica*. 2016;11(1):28–32.
33. Warnock L, Gates A. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. Warnock L, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Dec 21 [cited 2017 Jul 10];(12):CD001401. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6768986/pdf/CD001401.pdf>

34. Moscoso G. Actualización en Kinesiología Respiratoria en pacientes con Fibrosis Quística. *Neumol Pediátrica*. 2017;12(4):182–6.
35. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2017 [cited 2019 Aug 25];2:CD002769. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6464053/>
36. Rodriguez Hortal MC, Nygren-Bonnier M, Hjelte L. Non-invasive Ventilation as Airway Clearance Technique in Cystic Fibrosis. *Physiother Res Int*. 2016 Feb 29;22(e1667):doi: 10.1002/pri.1667.
37. Dwyer TJ, Robbins L, Kelly P, Piper AJ, Bell SC, Bye PTP. Non-invasive ventilation used as an adjunct to airway clearance treatments improves lung function during an acute exacerbation of cystic fibrosis: a randomised trial. *J Physiother* [Internet]. 2015 Jul [cited 2017 Jul 10];61(3):142–7. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1836955315000594?via%3Dihub>
38. Ministerio de Salud. Programa de Asistencia Ventilatoria No Invasiva (AVNI) en APS. Norma Técnica. 2013; Available from:
[http://respiratorio.minsal.cl/PDF/AVNI/PROGRAMA AVNI Norma Tecnica 2013.pdf](http://respiratorio.minsal.cl/PDF/AVNI/PROGRAMA_AVNI_Norma_Tecnica_2013.pdf)
39. Benden C, Goldfarb SB, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Christie JD, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Seventeenth Official Pediatric Lung and Heart - Lung Transplantation Report 2014; Focus Theme: Retransplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2014 Oct;33(10):1025–33.
40. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A

consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Jan;34(1):1–15.

41. Melo J. Trasplante pulmonar en pacientes con Fibrosis Quística. *Neumol Pediátrica*. 2016;11(1):33–7.
42. Neri L, Lucidi V, Catastini P, Colombo C. Caregiver burden and vocational participation among parents of adolescents with CF. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(3):243–52.
43. Barker DH, Quittner AL. Parental Depression and Pancreatic Enzymes Adherence in Children With Cystic Fibrosis. *Pediatrics* [Internet]. 2016;137(2):e20152296–e20152296. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/137/2/e20152296.full.pdf>
44. Uchmanowicz I, Jankowska-Polańska B, Rosińczuk J, Wlekklik M. Health-related quality of life of patients suffering from cystic fibrosis. *Adv Clin Exp Med* [Internet]. [cited 2017 Jul 10];24(1):147–52. Available from: <http://www.advances.umed.wroc.pl/pdf/2015/24/1/147.pdf>
45. Ribeiro Moço VJ, Lopes AJ, dos Santos Vigário P, de Almeida VP, de Menezes SLS, Guimarães FS. Pulmonary function, functional capacity and quality of life in adults with cystic fibrosis. *Rev Port Pneumol (English Ed)*. 2015 Jul;21(4):198–202.
46. Chevreur K, Berg Brigham K, Michel M, Rault G, BURQOL-RD Research Network. Costs and health-related quality of life of patients with cystic fibrosis and their carers in France. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2015 May [cited 2017 Jul 10];14(3):384–91. Available from: [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(14\)00267-7/pdf](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(14)00267-7/pdf)

47. Superintendencia de Salud Gobierno de Chile. Orientación en Salud. Garantías Explícitas en Salud AUGÉ-GES. [Internet]. [cited 2018 Apr 28]. Available from: <http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-printer-6312.html>
48. Gutierrez HH, Sanchez I, Schidlow D V. Cystic fibrosis care in Chile. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15:632–7.
49. P Universidad Católica de Chile (PUC). Informe final Estudio de Carga de Enfermedad y Carga Atribuible. [Internet]. 2008 [cited 2017 Aug 1]. Available from: <https://www.camara.cl/pdf.aspx?prmTIPO=DOCUMENTOCOMUNICACIONCUENTA&prmID=17233>
50. Ministerio de Salud. Decreto 202, de 2014. Núm. 150, 15-12-2015) [Internet]. [cited 2017 Jul 31]. Available from: <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=1086944>
51. Ministerio de Salud D de J. Decreto nº 22, 1 Julio 2019. Aprueba Garantías Explícitas en Salud del regimen general de garantías en salud.
52. Corriveau S, Sykes J, Stephenson AL. Cystic fibrosis survival. *Curr Opin Pulm Med*. 2018 Aug;1.
53. Organización Mundial de la Salud (OMS). Estadísticas Sanitarias Mundiales 2005 [Internet]. [cited 2019 Jan 8]. Available from: <https://www.who.int/healthinfo/statistics/whostat2005es2.pdf>
54. Martínez MiA. Bioestadística Amigable. Tercera Ed. S.A. Elsevier España, editor. 2014.
55. Ministerio de Salud. Subsecretaría de Redes Asistenciales. División de integración de redes. Manual de procedimientos. Sistema de Información para la Gestión de Garantías en Salud. 2009.

56. Organización Panamericana de la Salud (OPS). CIE-10 Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. [Internet]. 2015 [cited 2020 Jan 16]. Available from: <http://ais.paho.org/classifications/Chapters/pdf/Volume1.pdf>
57. Organización Mundial de la Salud (OMS). CIE-9-MC Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión. [Internet]. 2010 [cited 2020 Jan 16]. Available from: https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/E520399C-0612-4C75-A912-B16295014FC3/281429/codigosCIE_9_MC.pdf
58. Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez Christopher AD, Murray JL, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new WHO standard. World Health Organization. 2001.
59. Alvarez AE, Ribeiro AF, Hesselm G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Cystic fibrosis at a Brazilian center of excellence: clinical and laboratory characteristics of 104 patients and their association with genotype and disease severity. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(5):371–9.
60. Quintana-Gallego E, Ruiz-Ramos M, Delgado-Pecellin I, Calero C, Soriano JB, Lopez-Campos JL. Mortality from cystic fibrosis in Europe: 1994-2010. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2016 Feb [cited 2020 Jan 26];51(2):133–42. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ppul.23337>
61. Estadísticas - Biblioteca digital. Superintendencia de Salud. Gobierno de Chile. [Internet]. [cited 2020 Jan 20]. Available from: <http://www.supersalud.gob.cl/documentacion/666/w3-propertyvalue-3724.html>
62. Ministerio de Salud. Informe final estudio de verificación del costo esperado individual promedio por beneficiario del conjunto priorizado de problemas de salud con Garantías Explícitas 2015. [Internet]. [cited 2020 Jan 21]. Available from: http://www.ias.uchile.cl/uploads/investigacion_archivo/db5049adeab55dc684

d0c958553c33b80544ff6a.pdf

63. Ministerio de Salud. Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible Fibrosis Quística [Internet]. [cited 2020 Jan 21]. Available from: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/fibrosis_quistica-OK.pdf
64. Navarro M. H, Kolbach R. M, Repetto L. G, Guiraldes C. E, Harris D. P, Foradori C. A, et al. Correlación genotipo-fenotipo de un grupo de pacientes con fibrosis quística. *Rev Med Chil*. 2002 May;130(5):475–81.
65. Undurraga A, Montecinos L, Florenzano M, Rodríguez JC, Salinas M, Reyes M et al. Primer registro nacional de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) en Chile. Caracterización epidemiológica de 700 pacientes reclutados. *Rev Chil enfermedades Respir*. 2017;33:S 47-S 70.
66. Instituto Nacional de Estadística. Síntesis resultados CENSO 2017 [Internet]. [cited 2020 Jan 21]. Available from: <https://www.censo2017.cl/descargas/home/sintesis-de-resultados-censo2017.pdf>
67. Alicandro G, Frova L, Di Fraia G, Colombo C. Cystic fibrosis mortality trend in Italy from 1970 to 2011. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2014 [cited 2020 Jan 20];14:267–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2014.07.010>
68. Rosenfeld M, Davis R, FitzSimmons S, Pepe M, Ramsey B. Gender gap in cystic fibrosis mortality. *Am J Epidemiol*. 1997 May 1;145(9):794–803.
69. 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 Sep [cited 2020 Jan 27];10(5):313–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514901>
70. 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. [cited 2020 Jan 20]; Available from:
www.atsjournals.org

71. McCormick J, Sims EJ, Mehta A. Delayed diagnosis of females with respiratory presentation of cystic fibrosis did not segregate with poorer clinical outcome. *J Clin Epidemiol*. 2006 Mar;59(3):315–22.
72. Lai H-C, Kosorok MR, Laxova A, Makhholm LM, Farrell PM. Delayed Diagnosis of US Females with Cystic Fibrosis. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2002 [cited 2020 Jan 22];156(2). Available from:
<https://academic.oup.com/aje/article-abstract/156/2/165/101253>
73. Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics*. 2007 Jan;119(1):19–28.
74. Tridello G, Castellani C, Meneghelli I, Tamanini A, Assael BM, Fibrosis Centre C, et al. Early diagnosis from newborn screening maximises survival in severe cystic fibrosis. [cited 2020 Jan 26]; Available from:
<https://doi.org/10.1183/23120541.00109-2017>

Anexos

Anexo nº 1

Categorización de gravedad en pacientes con Fibrosis Quística para financiamiento de canasta GES

Leve	Moderado	Severo
Test de sudor y/o estudio genético positivo sin manifestaciones clínicas de la enfermedad.	FQ con compromiso respiratorio, de manejo ambulatorio.	Antecedente de infección por <i>Pseudomonas</i> , <i>Burkholderia sp</i> o microorganismos multirresistentes.
Enfermedad sin compromiso pancreático ni pulmonar. Desordenes relacionados a disfunción de CFTR Diagnóstico de Fibrosis Quística NO Resuelto	Insuficiencia pancreática. Compromiso hepático moderado.	Presencia de bronquiectasias en TAC de tórax. Diabetes asociada a fibrosis quística. Antecedente de descompensación de la fibrosis quística que haya requerido hospitalización. Desnutrición crónica refractaria a manejo nutricional inicial.
Screening positivo para FQ con diagnóstico inconcluso o Síndrome metabólico relacionado al CFTR		Infección crónica confirmada Antecedente de ABPA Compromiso hepático severo Compromiso respiratorio y pancreático

*Fuente: Orientaciones Técnicas Programáticas para la atención integral de Fibrosis Quística.
Unidad Salud Respiratoria. MINSAL, 2019.*

Anexo nº 2

Protección financiera en Fibrosis Quística

Fonasa A y B Copago = \$ 0 del Valor de Arancel

Fonasa C tiene Copago = 10% del Valor de Arancel

Fonasa D tiene Copago = 20% del Valor de Arancel

TIPO DE INTERVENCIÓN SANITARIA	PRESTACIÓN O GRUPO DE PRESTACIONES	PERIODICIDAD	ARANCEL (\$)	COPAGO %	COPAGO \$
Etapificación	Etapificación pancreática y genética	cada vez	70.930	20%	14.190
Tratamiento	Inmunización de pacientes con fibrosis quística	anual	59.490	20%	11.900
	Tratamiento fibrosis quística leve	mensual	325.490	20%	65.100
	Tratamiento fibrosis quística moderada	mensual	1.156.560	20%	231.310
	Tratamiento fibrosis quística grave	mensual	1.482.770	20%	296.550
	Tratamiento farmacológico con tobramicina para pacientes con fibrosis quística grave y moderada	anual	9.953.250	20%	1.990.650

Fuente: Ministerio de Salud. Decreto 202, del año 2014. Número 150 (15-12-2015)

Actualización Protección financiera septiembre 2019

Nº	Problema de Salud	Tipo de Intervención Sanitaria	Prestación o Grupo de Prestaciones	Periodicidad	Arancel	Copago %	Copago \$
51	Fibrosis quística	Etapificación	Etapificación pancreática y genética	Cada vez	77.210	20%	15.440
		Tratamiento	Inmunización de pacientes con fibrosis quística	Cada vez	52.090	20%	10.420
			Inmunización estacional de pacientes con fibrosis quística	Anual	12.660	20%	2.530
			Tratamiento fibrosis quística leve (consulta, exámenes y procedimientos)	Mensual	242.710	20%	48.540
			Tratamiento fibrosis quística leve (enzimas pancreáticas y vitaminas liposolubles aqua A.D.E.K.)	Mensual	101.480	20%	20.300
			Tratamiento fibrosis quística moderada (consulta, exámenes y procedimientos)	Mensual	438.240	20%	87.650
			Tratamiento fibrosis quística moderada (enzimas pancreáticas, linezolida, nebulización Rh-Dornasa-Alfa y vitaminas liposolubles aqua A.D.E.K.)	Mensual	810.560	20%	162.110
			Tratamiento fibrosis quística grave (consulta, exámenes y procedimientos)	Mensual	752.260	20%	150.450
			Tratamiento fibrosis quística grave (enzimas pancreáticas, linezolida, nebulización Rh-Dornasa-Alfa y vitaminas liposolubles aqua A.D.E.K.)	Mensual	851.600	20%	170.320
			Tratamiento farmacológico con tobramicina para pacientes con fibrosis quística leve, moderada y grave	Mensual	819.600	20%	163.920
			Accesorios para tratamiento de nebulización pacientes con fibrosis quística	Cada vez	124.780	20%	24.960
			Hospitalización domiciliaria para pacientes mayores de 5 años en condiciones estables	Cada vez	1.332.070	20%	266.410

Fuente: Ministerio de Salud. Decreto 22, del año 2019. Número 150 (15-12-2015)

Anexo nº 3

Frecuencia y tasas de mortalidad específicas por edad para FQ entre los años 1990 y 2017 pre y post ingreso de la FQ al GES.

Edad recodificada	Periodo					
	Frecuencia 1990- 2006	Frecuencia 2007- 2017	Frecuencia Total	Tasa 1990-2006	Tasa 2007-2017	Total tasa
0-4	69	5	74	2.976	.371	2.017
5-9	42	5	47	1.777	.369	1.264
10-14	24	11	35	1.04	.775	.939
15-49	24	51	75	.177	.504	.317
50+	37	121	158	.774	2.451	1.626
Total	196	193	389	.775	1.006	.874

Fuente: Elaboración propia en base a las bases de datos de mortalidad del DEIS y las proyecciones poblacionales del INE.

Frecuencia y tasas de mortalidad específicas por edad para FQ entre los años 1990 y 2017 pre y post creación PNFQ.

Edad recodificada	Periodo					
	Frecuencia 1990-2001	Frecuencia 2002-20017	Frecuencia Total	Tasa 1990- 2001	Tasa 2002- 2017	Total tasa
0-4	55	19	74	3.232	.966	2.017
5-9	33	14	47	1.953	.69	1.264
10-14	17	18	35	1.08	.836	.939
15-49	18	57	75	.195	.396	.317
50+	12	146	158	.39	2.199	1.626
Total	135	254	389	.781	.934	.874

Fuente: Elaboración propia en base a las bases de datos de mortalidad del DEIS y las proyecciones poblacionales del INE.

**Frecuencia de personas que fallecieron con FQ entre los años 1990 y 2017
por región.**

Región	Freq.	Percent	Cum.
De Tarapacá	8	2.06	2.06
De Antofagasta	15	3.86	5.91
De Atacama	14	3.60	9.51
De Coquimbo	19	4.88	14.40
De Valparaíso	41	10.54	24.94
Libertador Bernardo O' Higgins	23	5.91	30.85
Del Maule	21	5.40	36.25
Del Biobío	40	10.28	46.53
De la Araucanía	20	5.14	51.67
De los Lagos	11	2.83	54.50
De Magallanes y de la Antártica Chilena	1	0.26	54.76
Región Metropolitana de Santiago	171	43.96	98.71
De los Ríos	3	0.77	99.49
De Arica y Parinacota	2	0.51	100.00
Total	389	100.00	

Fuente: Elaboración propia en base a las bases de datos de mortalidad del DEIS.

*Se incluyen defunciones de 50 años y más.