

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

Fibrosis Quística del Adulto: Comorbilidades de una enfermedad crónica y sus factores pronósticos

Tesis presentada para optar al grado de Doctor

Doctoranda:

Almudena Felipe Montiel

Directores:

Dr. Mario Culebras Amigo

Dra. Eva Polverino

Tutor:

Dr. Jaume J. Ferrer Sancho

UAB

**Universitat Autònoma
de Barcelona**

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Programa de Doctorado en Medicina
Departamento de Medicina

Barcelona, 2025

"No te rindas, aún estás a tiempo
de alcanzar y comenzar de nuevo,
aceptar tus sombras,
enterrar tus miedos,
liberar el lastre,
retomar el vuelo.

No te rindas que la vida es eso,
continuar el viaje,
perseguir tus sueños,
destrabar el tiempo,
correr los escombros,
y destapar el cielo.

No te rindas, por favor no cedas,
aunque el frío queme,
aunque el miedo muerda,
aunque el sol se esconda,
y se calle el viento,
aún hay fuego en tu alma
aún hay vida en tus sueños.

Porque la vida es tuya
y tuyo también el deseo,
porque lo has querido
y porque te quiero."

Fragmento del poema "No te rindas"
Autor desconocido

A lo largo del proceso que ha supuesto la escritura de esta tesis doctoral, he tenido la suerte de estar rodeada de un grupo excepcional de personas que han sido esenciales para su desarrollo. A todas ellas, quiero expresarles mi más profundo y sincero agradecimiento.

A **Eva y Mario**, mis directores. Esta tesis ha sido nuestro desafío compartido y, en muchas ocasiones, ha requerido de un salto de fe mutuo. Os agradezco profundamente que hayáis confiado en mí y me hayáis animado a ponerme este reto. Gracias por vuestra dedicación, por esforzaros al máximo para sacar lo mejor de mí y conseguir la mejor versión posible de esta tesis. Vuestra visión clara, precisa e intuitiva, ha sido fundamental para dar forma a cada palabra e idea a lo largo de todos estos años.

A **Jaume**, tutor de esta tesis, y a todo el **Servicio de Neumología del Hospital Vall d'Hebron**. Gracias por enseñarme a ser la neumóloga que soy hoy y por guiarme en el arte de cuidar, escuchar y comprender a los pacientes. Gracias por cada enseñanza compartida y por todas las oportunidades que me habéis brindado para crecer.

Al **Servicio de Neumología del Hospital del Mar**, gracias por haberme permitido formar parte de vuestro equipo, por vuestra cálida acogida y por la gran conexión y simbiosis que hemos logrado juntos.

A **Toni**, por tu dedicación infinita a los pacientes y por darme la oportunidad de trabajar codo a codo contigo. En estos años he aprendido mucho más de lo que jamás imaginé y mucho más de lo que pensaba que era capaz de aprender. Me has sabido transmitir de una forma exquisita todo lo que sé sobre la Fibrosis Quística y me has abierto las puertas a esta gran familia. En cierto modo, has sido mi tercer director de tesis, siempre presente y firme a mi lado, defendiendo este proyecto de tesis con una dedicación y entrega que no tienen igual. Me has acompañado en los proyectos

más complejos y en los que más miedo me dieron y, sin embargo, nunca dejaste que me rindiera. Gracias por confiar en todos y cada uno de nuestros proyectos y por darme alas para volar con ellos. Gracias por comprenderme en mis momentos de incertidumbre y por estar siempre dispuesto a ofrecerme lo mejor de ti. Gracias por ser un apoyo constante, por tu paciencia y por todo lo que has hecho por mí en este recorrido. Gracias por animarme a pensar siempre a lo grande y por mostrarme que no hay límites cuando se tiene el respaldo de quienes creen en ti. Gracias de corazón por haber sido mi mentor.

A **David Clofent**, mi R mayor. Gracias por hacerme sentir siempre parte del equipo, por abrirme las puertas a tus proyectos y por permitirme formar parte de ellos mientras me impulsabas y apoyabas en los míos propios. Por compartir conmigo no solo tus conocimientos, sino también tus inquietudes, tu experiencia y tu visión. Por tu compañerismo inquebrantable, el afecto sincero y el respaldo constante que nunca me ha faltado.

A **Sonia**, porque de tu mano he descubierto y aprendido todo el fascinante mundo de los ensayos clínicos y juntas hemos formado un gran equipo investigador del que me siento profundamente orgullosa. Gracias por enseñarme que la verdadera paciencia no consiste solo en saber esperar, sino en mantener una actitud positiva mientras lo hacemos. Gracias por ayudarme a enfrentar mis miedos y a dejar atrás el pánico que me daba asumir que este proyecto ya había llegado a su fin. Por recordarme que nunca debo abandonar mis pasiones y por mostrarme que, al final, todos esos esfuerzos y pequeños logros se ven reflejados en la mejora de la vida de los pacientes.

A **Flor, David Espejo y Marta**, mis compañeros y amigos en este gran viaje de la tesis doctoral. No tengo palabras suficientes para agradecerlos todo lo que habéis significado para mí en este proceso. Gracias por soportar mis monólogos sobre todas las cosas que no encajaban en esta tesis, por estar siempre a mi lado guiándome con vuestro apoyo y por todas esas ventilaciones emocionales que han conseguido evitar

auténticos *big bangs*. Pero, sobre todo, gracias por todos esos momentos memorables, por las sonrisas que han aliviado los días difíciles y por las lágrimas compartidas.

A **Jordi** y a **Cristina Esquinas**, por su inestimable ayuda en la confección de la base de datos y el análisis estadístico de esta tesis. Vuestra precisión han sido claves para transformar estos datos en conocimiento.

A todas las personas que han sido y continúan siendo el corazón y la esencia de la **Unidad de Fibrosis Quística**. Gracias a todos/as por vuestro apoyo incondicional, por cada esfuerzo, cada gesto y cada día dedicado a hacer de esta unidad algo grande. Sois el alma que la llena de fuerza y esperanza. Juntos hemos logrado mucho y no tengo dudas de que lo mejor está aún por llegar.

Al **equipo de Broncoscopias**, por haberme acompañado en este camino de aprendizaje y por ser parte esencial de mi crecimiento también en el campo del intervencionismo. Por vuestra infinita paciencia al enseñarme, por cada consejo compartido y cada palabra de ánimo que me habéis regalado. Gracias por darme la confianza que necesitaba para creer en mí misma y darme cuenta de que sí podía lograrlo.

A mis padres, **María** y **Antonio**, quienes hicieron posible lo imposible. Gracias por poner tantas veces vuestra vida en pausa para que la mía siguiera avanzando y por sostener mis sueños incluso cuando pesaban demasiado. Gracias por ser apoyo en la duda y luz en la oscuridad. Vuestra fuerza, vuestro amor incondicional y vuestra fe en mí son el motor que me ha impulsado a llegar hasta aquí. Esta meta es tan vuestra como mía.

A mi hermana **Noelia**, la verdadera investigadora y Doctora de la familia, que siempre ha mostrado fuerza, inteligencia y valentía. Has leído y releído esta tesis y los artículos que la acompañan en todas sus versiones, siempre con esa dedicación infinita que te

caracteriza. Te agradezco cada comentario, cada crítica constructiva y cada palabra de apoyo que me has dado.

A **toda mi familia**, porque habéis aprendido Medicina y Neumología a mi lado. Gracias por comprenderme, por apoyarme y por estar siempre ahí a pesar de las dificultades. Todo lo que he logrado es también gracias a vosotros.

Gracias a las **asociaciones de pacientes** y en especial a la **Associació Catalana de Fibrosi Quística y a todos sus miembros**. Gracias por confiar en mí y por ser los verdaderos impulsores de la visibilidad de la investigación en todas sus esferas. Porque me habéis demostrado que el verdadero progreso se construye de forma conjunta, avanzando poco a poco y con esfuerzo. Gracias por aportar tanto a una comunidad que vive gracias a las personas y por permitirme ser parte de ella y contribuir a su crecimiento.

Y, para finalizar, mi mayor agradecimiento a las **personas con Fibrosis Quística, a sus familias, a los investigadores y a todas las unidades de Fibrosis Quística** que habéis formado parte de esta tesis doctoral. GRACIAS, con mayúsculas.

Concluir esta tesis no es solo cerrar un capítulo, sino abrir un abanico de nuevos horizontes llenos de posibilidades. Porque, a veces, los finales son los mejores principios posibles y las caídas, lecciones que te enseñan a caminar y a avanzar con más fuerza. Esta tesis es el reflejo de un esfuerzo compartido donde cada persona que ha estado a mi lado ha dejado una huella imborrable. A todas y todos vosotros, **gracias por ser parte de mi historia**.

LISTADO DE ABREVIATURAS

A

- ABC:** *ATP-Binding Cassette*
- ABCD:** Ausencia Bilateral de Conductos Deferentes
- ABPA:** Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica
- acFQ:** adultos con Fibrosis Quística
- ACV:** Accidente Cerebrovascular
- ADN:** Ácido Desoxirribonucleico
- AOS:** Apnea Obstruktiva del Sueño
- AUC:** *Area Under the ROC Curve (Receiver Operating Characteristic)*. Área bajo la curva ROC

B

- BCa:** *Bias-Corrected and accelerated interval*. Intervalos de confianza corregidos por sesgo y acelerados
- BQ:** Bronquiectasias

C

- CFSPID:** *Cystic Fibrosis Screen Positive Inconclusive Diagnosis*. Diagnóstico inconcluso de cribado positivo para Fibrosis Quística
- CFTR:** *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gen*. Gen de la Fibrosis Quística
- CFTR:** *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Protein*. Proteína codificada por el gen de la Fibrosis Quística
- CFTR-RD:** *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator - Related Disorders*. Enfermedad relacionada con la proteína CFTR
- CFTRm:** modulador del CFTR
- COVID-19:** enfermedad por coronavirus
- CPAP:** *Continuous Positive Airway Pressure*. Presión Positiva Continua en las Vías Aéreas
- CRMS:** *CFTR-Related Metabolic Syndrome*. Síndrome metabólico relacionado con CFTR

D

- DE:** Desviación Estándar
- DLP:** Dislipemia
- DM:** Diabetes Mellitus
- DNAsa:** Dornasa alfa
- DRFQ:** Diabetes Relacionada con la Fibrosis Quística

E

- ECFS:** *European Cystic Fibrosis Society*
- ECFSPR:** *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*. Registro Europeo de Pacientes con Fibrosis Quística
- EE.UU:** Estados Unidos
- EHFQ:** Enfermedad Hepática Relacionada con la Fibrosis Quística
- EMD:** Equipo Multidisciplinar
- EOFQ:** Enfermedad Ósea Asociada a la Fibrosis Quística
- EPID:** Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa
- EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstruktiva Crónica
- ERC:** Enfermedad Renal Crónica
- ERS:** *European Respiratory Society*
- ETI:** Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor

F

FEV₁: *Forced Expiratory Volume in 1 Second*. Volumen Espiratorio en el primer segundo

FQ: Fibrosis Quística

H

HDL: *High-Density Lipoprotein*. Lipoproteína de Alta Densidad

HR: *Hazard Ratio*. Razón de Riesgo

HTA: Hipertensión Arterial

HTP: Hipertensión Pulmonar

I

IC: Intervalo de Confianza

ICC: Índice de Comorbilidad de Charlson

ICM: *Intestinal Current Measurement*. Medida de la Corriente Intestinal

IMC: Índice de Masa Corporal

IP: Insuficiencia Pancreática

L

LCI: *Lung Clearance Index*. Índice de Aclaramiento Pulmonar

LDL: *Low-Density Lipoprotein*. Lipoproteína de Baja Densidad

N

NH: Neumonitis por Hipersensibilidad

O

OR: *Odds Ratio*. Razón de Odds

P

pcFQ: personas con Fibrosis Quística

PDN: Potencial Diferencial Nasal

R

RGE: Reflujo Gastroesofágico

RIC: Rango Intercuartílico

ROC: *Receiver Operating Characteristic Curve*. Curva característica operativa del receptor

RM: Resonancia Magnética

S

SARM: *Staphylococcus Aureus* Resistente a Meticilina

SEFQ: Sociedad Española de Fibrosis Quística

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

SOID: Síndrome de Obstrucción Intestinal Distal

SSH: Suero Salino Hipertónico

T

TC: Tomografía Computarizada

TDH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

TIR: Tripsina Inmunorreactiva

TPSV: Taquicardia Paroxística Supraventricular

V

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

VMNI: Ventilación Mecánica No Invasiva

RESUMEN	12
ABSTRACT	14
1. INTRODUCCIÓN	17
1.1. Historia	19
1.2. Etiopatogenia	20
1.3. Epidemiología en la FQ del adulto	23
1.4. Diagnóstico	25
1.5. Envejecimiento acelerado en la población con FQ	27
1.6. Manejo y tratamiento	29
1.6.1. Tratamiento convencional	30
1.6.2. Terapias emergentes: Moduladores del CFTR	30
1.7. Caracterización de las comorbilidades	32
1.7.1. Definición y evaluación	32
1.7.2. Comorbilidades clásicas	36
1.7.2.1. Afectación respiratoria	36
1.7.2.2. Afectación nasosinusal	36
1.7.2.3. Afectación pancreática	37
1.7.2.4. Afectación digestiva	37
1.7.2.5. Afectación hepática y biliar	38
1.7.2.6. Afectación ósea	39
1.7.2.7. Afectación de la fertilidad	39
1.7.3. Comorbilidades emergentes	40
1.7.3.1. Afectación cardiovascular	40
1.7.3.2. Afectación pancreática	40
1.7.3.3. Afectación renal	41
1.7.3.4. Afectación respiratoria	42
1.7.3.4.1. Hipertensión pulmonar	42
1.7.3.4.2. Apnea obstructiva del sueño y otros trastornos	43
1.7.3.5. Afectación ósea	43
1.7.3.6. Afectación neuropsiquiátrica	44
1.7.3.6.1. Depresión y ansiedad	44
1.7.3.6.2. Otros trastornos	44
1.7.3.7. Afectación neoplásica	45
2. JUSTIFICACIÓN	47
3. HIPÓTESIS	51
4. OBJETIVOS	55
5. PACIENTES Y MÉTODOS	59
5.1. Metodología específica del primer estudio: Desafíos y perspectivas de la atención y formación en las unidades de FQ internacionales	61
5.1.1. Diseño del estudio y participantes	61
5.1.2. Análisis estadístico	61
5.2. Metodología específica del segundo estudio: Perspectiva internacional sobre las comorbilidades y sus factores pronósticos en adultos con FQ	61
5.2.1. Declaración ética	61
5.2.2. Diseño del estudio y participantes	62
5.2.3. Variables del estudio y manejo de datos sobre comorbilidades	62
5.2.4. Análisis estadístico	66

6. RESULTADOS	69
6.1. Resultados del primer estudio: Desafíos y perspectivas de la atención y formación en las unidades de FQ internacionales	71
6.1.1. Actividad asistencial	72
6.1.2. Actividad organizativa	72
6.1.2.1. Recursos y espacio	72
6.1.2.2. Atención ambulatoria y hospitalaria	74
6.1.2.3. Transición y comunicación	75
6.1.3. Formación y educación del personal sanitario	76
6.1.4. Investigación	77
6.2. Resultados del segundo estudio: Perspectiva internacional sobre las comorbilidades y sus factores pronósticos en adultos con FQ	77
6.2.1. Características clínicas	77
6.2.2. Prevalencia de comorbilidades en adultos con FQ	80
6.2.2.1. Análisis de comorbilidades según sexo	88
6.2.2.2. Análisis de comorbilidades según tipo de mutación	89
6.2.2.3. Análisis de comorbilidades según la edad al diagnóstico de FQ	90
6.2.2.4. Análisis de comorbilidades según la edad actual	91
6.2.2.5. Análisis de comorbilidades según el tipo de infección bronquial crónica y su impacto pronóstico en la supervivencia	92
6.2.3. Carga de comorbilidades	93
6.2.4. Comorbilidades y mortalidad: El <i>CF-COMPASS Score</i> y el comorbidoma de la FQ	93
6.2.5. Curvas de supervivencia	102
6.2.5.1. Supervivencia desde el nacimiento	103
6.2.5.2. Supervivencia desde el diagnóstico de FQ	103
7. DISCUSIÓN	105
8. CONCLUSIONES	133
9. LÍNEAS DE FUTURO	137
10. BIBLIOGRAFÍA	143
11. ANEXOS	163
11.1. Anexo I: Publicaciones	165
11.1.1. Publicación 1	165
11.1.2. Publicación 2	174
11.2. Anexo II: Modelo de encuesta	195
11.3. Anexo III: Presentaciones en congresos	199

RESUMEN

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad minoritaria más frecuente en la raza blanca con un pronóstico devastador hasta hace apenas 30 años. Gracias a las mejoras en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad, la mayoría de los pacientes han conseguido alcanzar la edad adulta, lo que ha dado lugar a una población cada vez más envejecida y con una carga de enfermedad significativamente mayor.

Esta tesis se compone de dos estudios cuyo objetivo ha sido analizar la situación actual de la FQ del adulto desde una doble perspectiva.

El primer estudio pretende analizar los estándares de atención y las brechas educativas en las unidades especializadas en FQ a nivel internacional. La encuesta realizada a 44 centros revela que, en el 25% de los centros de atención mixta (adultos y pediatría), los pacientes adultos siguen siendo atendidos por neumólogos pediátricos. Además, un 47.7% de los centros carecen del apoyo de otros especialistas médicos para el diagnóstico, seguimiento y prevención de comorbilidades asociadas a la enfermedad. Por otro lado, un 20.4% de los centros reconoce que no disponen de información actualizada sobre el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad. Estos resultados ponen de manifiesto que muchas de estas unidades todavía presentan carencias importantes y posiblemente no se han adaptado al nuevo perfil de paciente con FQ mucho más añoso y complejo que en el pasado.

El segundo es un estudio multicéntrico que evalúa la prevalencia, el impacto y las implicaciones de las comorbilidades en 1.075 pacientes adultos con FQ de 17 unidades internacionales. Se trata de la cohorte más grande estudiada hasta la fecha con este propósito, cuyos resultados han revelado la presencia de nuevas comorbilidades, previamente no identificadas en esta población, y las cuales aparecen a una edad mucho más temprana de lo esperado en la población general. Estos datos, junto con la aparición de nuevas comorbilidades y otros factores clínicos de la enfermedad, han permitido diseñar una escala pronóstica de riesgo de muerte o trasplante pulmonar

(*CF-COMPASS Score*), permitiendo una visión más global y precisa del pronóstico de la FQ en base a este nuevo perfil de población.

En definitiva, el impacto clínico del envejecimiento en la población con FQ implica la necesidad urgente de revisar y adaptar los modelos de atención actuales, con el fin de identificar de manera precoz las nuevas comorbilidades que, como se ha demostrado en esta tesis doctoral, tienen un alto impacto pronóstico en esta población.

ABSTRACT

Cystic Fibrosis (CF) is the most prevalent rare disease among white population. Until about 30 years ago, it had a severe prognosis. However, improvements in diagnosis, monitoring, and treatment of the disease have enabled most patients to reach adulthood. As a result, the CF population is aging, facing a significantly greater disease burden.

This thesis consists of two studies, both aimed at analysing the current situation of adult CF from a dual perspective.

The first study assesses care standards and identifies educational gaps in 44 specialised CF units at an international level. A survey conducted in the framework of this study revealed that in 25% of mixed-care centres (adults and paediatrics), adult patients are still treated by paediatric pulmonologists. Furthermore, 47.7% of centres lack support from other medical specialists for the diagnosis, monitoring, and prevention of comorbidities associated with the disease. On the other hand, 20.4% of centres report that they do not have updated information on the diagnosis, monitoring, and treatment of the disease. These results underscore that many units under study still have deficiencies and have to adapt yet to the evolving profile of CF patients, who are now older and with a medical profile more complex than in the past.

The second study is a multicentre investigation that evaluates the prevalence, impact, and implications of comorbidities in 1,075 adult CF patients across 17 international units. This is the largest cohort studied for this purpose to date, and its findings have demonstrated the presence of new comorbidities, previously unrecognised in this population, which appear at a much younger age than expected in the general population. These data, along with the emergence of new comorbidities and other clinical factors of the disease, have led to the design of a prognostic scale (*CF-COMPASS Score*) to assess the risk of death or lung transplantation. This scale offers a more comprehensive and accurate view of the CF prognosis based on the evolving profile of CF patients.

Overall, the clinical impact of ageing in the CF population underscores the pressing need to review and adapt current care models to identify new comorbidities at an early stage. As demonstrated in this doctoral thesis, these comorbidities have a significant prognostic impact on the CF population.

Introducción

1.1. HISTORIA

Desde la antigüedad, se le ha atribuido a la sal connotaciones místicas y simbólicas con la creencia de que cuanto más salado fuera el sudor de una persona, más rápida sería su muerte. Estas ideas se reflejan en textos históricos como el "*Codex Latinus Monacensis 849*" en Alemania y el tratado "*Diez privilegios para mugeres preñadas (1606)*" en España, constituyendo algunas de las primeras referencias escritas sobre lo que más tarde se conocería como la enfermedad de la Fibrosis Quística (FQ).

Si bien es difícil determinar cuándo exactamente apareció la FQ debido a su carácter genético, estudios como el del grupo de Xavier Estivill estiman que la mutación más frecuente de la enfermedad, la F508del, pudo haber aparecido en Europa hace al menos 53.000 años¹.

La primera descripción anatomopatológica data de 1595 y fue realizada por Peter Paaw². Sin embargo, el reconocimiento clínico y patológico de la FQ no se consolidó hasta el siglo XX gracias a la investigación de Blackfan y Wolbach (1933)³, Guido Fanconi von Grebel (1934)⁴ y Dorothy Hansine Andersen (1938). A esta última es a la que se atribuye el mayor reconocimiento, al ser la primera que puso nombre a la enfermedad denominándola "fibrosis quística del páncreas"⁵.

Más adelante, en 1946, Dorothy Hansine Andersen y Robert G. Hodges demostraron que la FQ era una enfermedad genética con un patrón de herencia autosómico recesivo⁶.

Dos años más tarde, Paul di Sant'Agnese identificó la eliminación anormal de cloro en el sudor de niños con FQ⁷, lo que llevó al desarrollo del test del sudor en 1952, perfeccionándolo Lewis E. Gibson y Robert E. Cooke en 1959 con la introducción de la pilocarpina como agente inductor del sudor⁸.

Durante las décadas de 1950 y 1960, se establecieron las bases para el tratamiento preventivo de infecciones pulmonares^{9,10}, se desarrollaron técnicas de fisioterapia respiratoria para el drenaje de secreciones¹¹ y se implementaron pautas nutricionales, que incluían una dieta rica en grasas saturadas y suplementos de enzimas pancreáticas¹².

En 1983, Paul Quinton descubrió que había un defecto en la reabsorción del cloro a nivel de las células epiteliales glandulares, lo que explicaba la alteración en la viscosidad del moco y el característico sudor salado de los enfermos¹³.

Las décadas de 1980 y 1990 marcaron una era dorada en la investigación molecular de la FQ. En 1989 se descubrió el gen *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) y la mutación más frecuente asociada con la enfermedad, la F508del, localizada en el brazo largo del cromosoma 7¹⁴⁻¹⁷, y en 1991 se identificó que la proteína CFTR formaba parte de un canal de cloro¹⁸.

Desde finales de los 90 hasta mediados de los 2000 también se desarrollaron los primeros tratamientos para el manejo de secreciones, como la dornasa alfa (DNasa)¹⁹ y el suero salino hipertónico (SSH)²⁰; se introdujeron los primeros antibióticos, incluyendo la tobramicina inhalada²¹ y la azitromicina oral²²; y se avanzó en la formulación de preparados de enzimas pancreáticas.

1.2. ETIOPATOGENIA

La FQ es una enfermedad monogénica resultado de mutaciones en el gen *CFTR*, que codifica para la proteína con el mismo nombre.

La proteína CFTR pertenece a la familia de las proteínas transportadoras ABC (*ATP-Binding Cassette*)²³. Al ser una proteína transmembrana, se ancla a la membrana celular mediante dos dominios, cada uno de los cuales atraviesa la bicapa lipídica en seis ocasiones, formando parte del canal de cloro^{24,25}. Esta proteína desempeña un

papel crucial en la regulación del equilibrio de agua y electrolitos en la membrana apical de las células epiteliales de varios órganos y sistemas, como las vías respiratorias superiores e inferiores, el intestino, el páncreas, los conductos biliares, el útero, los conductos deferentes y las glándulas sudoríparas. La disfunción de este canal puede causar la formación de secreciones espesas que obstruyen los diferentes conductos y dificultan la motilidad ciliar^{23,25}.

La FQ se hereda siguiendo un patrón autosómico recesivo. Sin embargo, las personas portadoras de una sola mutación pueden ocasionalmente desarrollar una afección limitada a un solo órgano, conocida como enfermedad relacionada con la proteína CFTR (*CFTR-RD, Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator - Related Disorders*), la cual tiene criterios diagnósticos y de seguimiento específicos²⁶⁻²⁹.

Actualmente se han descrito más de 2.000 mutaciones del gen *CFTR*. Estas mutaciones se pueden clasificar considerando varios aspectos de la proteína CFTR. La clasificación más común viene determinada por la cantidad de proteína expresada, la cual está influenciada por defectos en su producción, procesamiento y expresión, lo que afectará a su funcionalidad. Estas mutaciones se pueden subdividir en siete clases^{23,30-33} (**Figura 1**).

- ▶ **Clase I:** introducen codones de terminación prematura, impidiendo la transcripción normal de la proteína. La producción de la misma puede ser nula o mínima.
- ▶ **Clase II:** es la clase más frecuente caracterizada por la degradación prematura de la proteína debido a problemas con el plegamiento.
- ▶ **Clase III:** anomalías en la apertura del canal de cloro a pesar de la correcta maduración y expresión en la membrana apical de la célula.
- ▶ **Clase IV:** defecto en el transporte de iones debido a una disminución de la conductividad del canal.

- ▶ **Clase V:** anomalías en la traducción que provocan una disminución de la síntesis de la proteína.
- ▶ **Clase VI:** recambio acelerado en la superficie celular debido a un descenso en la vida media de la proteína.
- ▶ **Clase VII:** grandes deleciones que impiden la formación del mRNA.

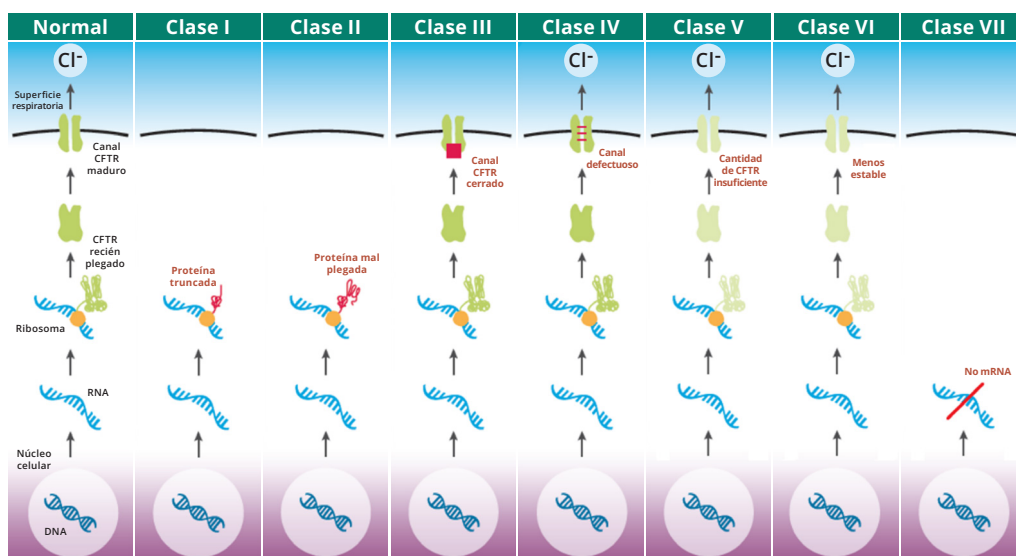


Figura 1: Clases de mutaciones del CFTR. Adaptado de *De Boeck K et al.*³¹

Teniendo en cuenta esto, las mutaciones de clase I, II, III y VII, se conocen como “mutaciones graves”. Por otro lado, las mutaciones de clase IV, V y VI, denominadas “mutaciones leves”, se asocian a cierto grado de función residual de la proteína CFTR y, por tanto, a un fenotipo más leve^{34,35}. Además, es importante considerar que una mutación específica puede inducir múltiples defectos moleculares por lo que asumir ciertos fenotipos, características clínicas o pronósticos únicamente en función de las mutaciones puede no ser completamente exacto. La epigenética, los genes modificadores y los factores ambientales pueden influir en estos resultados, provocando manifestaciones diversas incluso en mutaciones similares³⁶⁻³⁸.

La mutación más frecuente de todas es la F508del, que conduce a la pérdida de la fenilalanina en la posición 508 y se clasifica como clase II. Aunque es la variante predominante en América y Europa, su distribución presenta algunas diferencias cuando se compara con España y otros países de la cuenca del Mediterráneo³⁹⁻⁴¹ (**Tabla 1**).

	América	Europa	España
Individuos con F508del (n,%)	27.699 (85.4%)	40.749 (80%)	1.787 (74.46%)
Heterocigotos F508del (n,%)	41.4%	40%	48.63%
Homocigotos F508del (n,%)	44%	40%	25.83%

Tabla 1: Número de individuos con F508del en América, Europa y España. Elaboración propia según los datos del registro Americano, Europeo y Español de FQ³⁹⁻⁴¹

1.3. EPIDEMIOLOGÍA EN LA FQ DEL ADULTO

La FQ es la enfermedad minoritaria más frecuente en la población de raza blanca, aunque su incidencia y prevalencia varían según la región geográfica. En Europa, la incidencia se estima en 1 por cada 4.500-6.000 nacidos vivos y la prevalencia en 0.80 casos por cada 10.000 habitantes. En España, según datos de los programas de cribado neonatal, la incidencia se sitúa entre 1 de cada 5.000-7.000 nacidos vivos, con un total de 3.500-4.000 personas afectadas. Aproximadamente, 1 de cada 35 personas son portadoras sanas de la enfermedad.

Tradicionalmente, la FQ se consideraba una enfermedad infantil debido a su alta y precoz mortalidad, con expectativas de vida que no superaban los 18 años^{42,43}. Sin embargo, los avances en el diagnóstico y en el tratamiento, junto con el manejo multidisciplinar en unidades especializadas, han mejorado significativamente la supervivencia de los pacientes^{44,45}. A pesar de estos avances, continúan existiendo factores de mal pronóstico en esta población, como factores demográficos (origen étnico, género femenino, mayor edad al diagnóstico); factores socioeconómicos (estatus socioeconómico bajo); factores clínicos (menor FEV₁, genotipos más severos, infecciones por micobacterias, número de exacerbaciones respiratorias, mal estado

nutricional, insuficiencia pancreática)^{46,47}. La mortalidad, por tanto, sigue siendo considerable, con una edad media de fallecimiento de 34 años.

La actual supervivencia prolongada de estos pacientes ha hecho que la población adulta con FQ supere desde hace años a la población pediátrica⁴⁸⁻⁵⁰. Según datos del Registro Europeo de Pacientes con Fibrosis Quística (ECFSR), así como del Registro de Fibrosis Quística del Reino Unido y del Registro Español de Fibrosis Quística, el número de pacientes mayores de 18 años se sitúa en torno al 54-58% de toda la población con FQ.

Entre 2008 y 2022, los datos del ECFSR muestran un aumento considerable en el número de adultos con FQ (acFQ), pasando de 8.550 (45%) a 28.364 (52%) respectivamente (**Figura 2**). Actualmente, la media de supervivencia de estos pacientes se estima en torno a los 60 años.

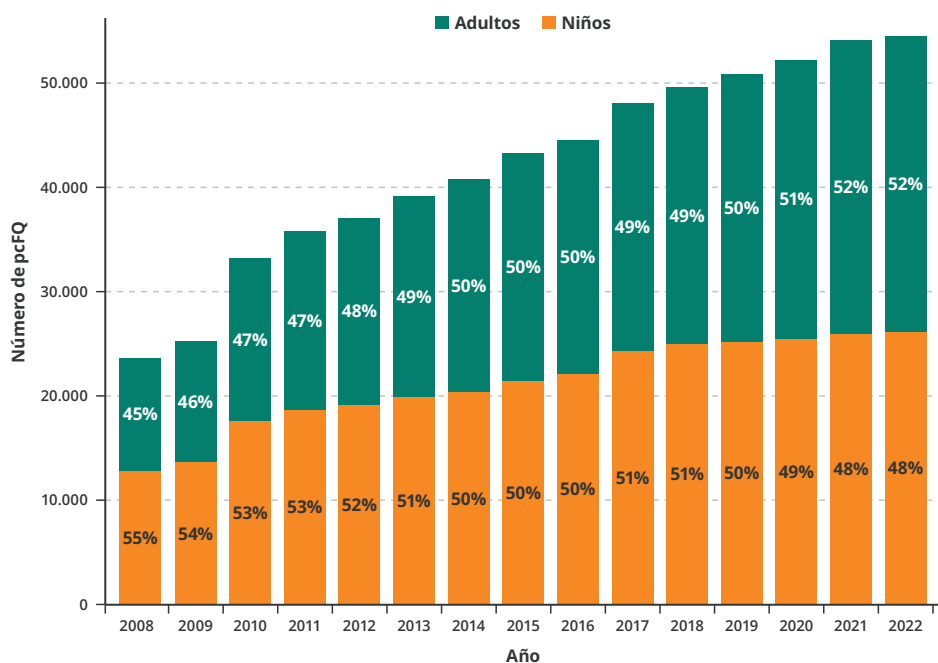


Figura 2: Evolución del porcentaje de adultos y niños con FQ desde 2008 hasta 2022. Figura adaptada según los datos del Registro Europeo de Pacientes con Fibrosis Quística (ECFSR)⁴⁰

pcFQ: Personas con FQ

1.4. DIAGNÓSTICO

Los primeros criterios diagnósticos para la FQ se publicaron en 1998⁵¹ y han permanecido vigentes hasta su revisión y actualización en 2017^{52,53}. Para establecer el diagnóstico, es necesario cumplir al menos un criterio clínico y un criterio de disfunción del CFTR.

Los criterios clínicos abarcan manifestaciones clínicas compatibles con la enfermedad, una historia familiar de FQ (afectación en hermanos o familiares cercanos) o un cribado neonatal positivo (positividad de la tripsina inmunorreactiva, TIR) (*Tabla 2*).

Generales (cualquier edad)	
▶ Historia familiar de Fibrosis Quística ▶ Piel con sabor salado ▶ Acropaquias ▶ Tos con producción de esputo ▶ Aislamiento en vía respiratoria de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ▶ Alcalosis metabólica hipoclorémica	
Neonatal	Infancia
▶ Íleo meconial ▶ Ictericia prolongada ▶ Calcificaciones abdominales o escrotales ▶ Atresia intestinal	▶ Infiltrados pulmonares persistentes ▶ Fallo de medro ▶ Anasarca o hipoproteinemia ▶ Diarrea crónica ▶ Distensión abdominal ▶ Colestasis ▶ Neumonía por <i>Staphylococcus aureus</i> ▶ Hipertensión intracraneal idiopática ▶ Anemia hemolítica
Infancia tardía	Adolescencia y edad adulta
▶ Pansinusitis crónica o poliposis nasal ▶ Esteatorrea ▶ Prolapso rectal ▶ Síndrome de obstrucción intestinal distal ▶ Pancreatitis crónica idiopática ▶ Enfermedad hepática	▶ Aspergilosis broncopulmonar alérgica ▶ Pansinusitis crónica o poliposis nasal ▶ Bronquiectasias ▶ Hemoptisis ▶ Pancreatitis recurrente idiopática ▶ Hipertensión portal ▶ Pubertad retrasada ▶ Azoospermia secundaria a ABCD

Tabla 2: Signos y síntomas compatibles con FQ. Adaptado de O’Sullivan BP et al.³⁰
ABCD: Ausencia Bilateral de Conductos Deferentes

Los criterios de disfunción del CFTR incluyen la positividad de la prueba del sudor en dos o más determinaciones, la identificación de dos mutaciones causantes de FQ en *trans* o la presencia de alguna prueba fisiológica alterada, como la curva de potencial diferencial nasal (PDN) o la medida de la corriente intestinal (ICM). Las pruebas para evaluar la función del CFTR no siempre se realizan en un orden específico, sin embargo, generalmente se sigue un enfoque jerárquico: primero se considera la prueba del sudor, seguida del análisis genético y, posteriormente, las pruebas fisiológicas (PDN e ICM).

En España, los paneles de pruebas genéticas más comunes abarcan entre 21 y 68 mutaciones, dependiendo de la comunidad autónoma, lo que permite una tasa global de detección aproximadamente del 87.4% de las mutaciones presentes en la población española⁵⁴. Por lo tanto, es un error asumir que un resultado negativo en un estudio genético es suficiente para descartar el diagnóstico de FQ. En el contexto del diagnóstico en adultos, si el análisis genético inicial no detecta las dos mutaciones conocidas, se debe proceder con un estudio más detallado mediante la secuenciación completa del gen *CFTR*. Esta ampliación del estudio genético permite identificar variantes intrónicas que no habrían sido detectadas por los métodos convencionales^{55,56}.

Tras esto, es posible encontrarse con casos ambiguos de pacientes que se clasifican bajo el nombre de "FQ no resuelta". Dentro de este grupo encontraríamos los términos de "enfermedad relacionada con la proteína CFTR" (*CFTR-RD, Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator - Related Disorders*) y "diagnóstico positivo de cribado de FQ no concluyente" (en EE.UU conocido como *CRMS, CFTR-Related Metabolic Syndrome* y en Europa como *CFSPID, Cystic Fibrosis Screen Positive Inconclusive Diagnosis*). La distinción precisa entre CFTR-RD, CFSPID y FQ puede ser particularmente desafiante y debe realizarse en centros especializados, debido a las importantes implicaciones clínicas asociadas con cada diagnóstico. Las pautas actuales recomiendan un seguimiento continuo de estos pacientes hasta la edad adulta, ya que el 20% podría cumplir posteriormente con los criterios diagnósticos de FQ^{57,58}.

A continuación, se muestra el algoritmo diagnóstico de la FQ (**Figura 3**).

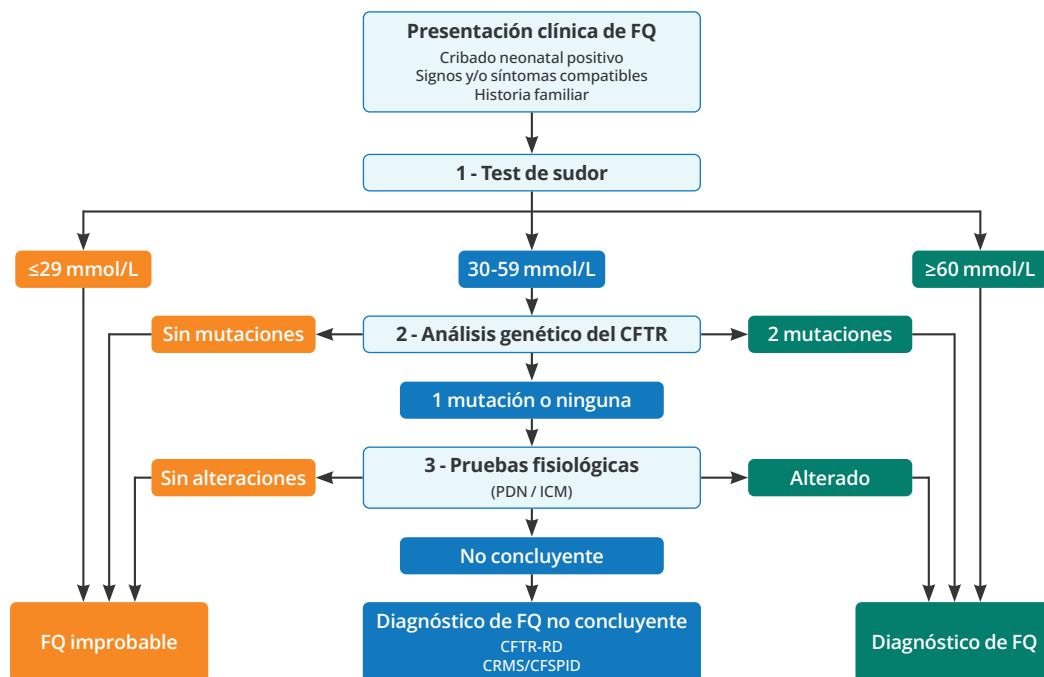


Figura 3: Algoritmo diagnóstico de la FQ. Adaptado de Farrel P et al.⁵²

PDN: Potencial Diferencial Nasal; **ICM:** *Intestinal Current Measurement*. Medida de la Corriente Intestinal; **CFTR-RD:** *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator - Related Disorders*. Enfermedad relacionada con la proteína CFTR; **CRMS:** *CFTR-Related Metabolic Syndrome*. Síndrome metabólico relacionado con CFTR; **CFSPID:** *Cystic Fibrosis Screen Positive Inconclusive Diagnosis*. Diagnóstico inconcluso de cribado positivo para Fibrosis Quística

1.5. ENVEJECIMIENTO ACELERADO EN LA POBLACIÓN CON FQ

El envejecimiento es un proceso biológico e inevitable de la vida, marcado por grandes cambios fisiológicos, funcionales y mentales. Para las personas con FQ (pcFQ), convivir con esta enfermedad desde el diagnóstico implica enfrentar desafíos adicionales que complican y, a menudo, aceleran este proceso natural. Se han identificado varios factores claves que favorecen el envejecimiento prematuro en esta población:

► Inestabilidad genómica⁵⁹⁻⁶¹

Diversos factores exógenos y endógenos contribuyen tanto al envejecimiento natural como al patológico. Como resultado, los organismos han desarrollado

una compleja serie de mecanismos de reparación para mantener la estabilidad genómica. Sin embargo, con el paso del tiempo, la eficacia de estas redes de reparación disminuye.

► **Inflamación crónica y estrés oxidativo**⁵⁹⁻⁶¹

La inflamación crónica, secundaria principalmente a infecciones recurrentes, junto con la acumulación de estrés oxidativo en los tejidos a lo largo del tiempo, contribuyen a la disfunción orgánica precoz. Este deterioro se manifiesta a través del daño a las células madre, la disfunción mitocondrial, las alteraciones en diversas vías de señalización celular y la alteración de la matriz extracelular. Estos factores contribuyen al desarrollo de múltiples comorbilidades, como enfermedades cardiovasculares, renales y pulmonares, además de neoplasias en los sistemas respiratorio, digestivo y reproductivo.

► **Acortamiento de los telómeros**⁶²

Un estudio publicado en 2021 sugirió que la longitud de los telómeros podría estar relacionada con la salud general y la gravedad de la enfermedad en pcFQ. Los investigadores observaron telómeros más cortos en pcFQ que presentaban marcadores potenciales de enfermedad más grave, como el uso crónico de corticosteroides inhalados, el uso de antibióticos, más hospitalizaciones y comorbilidades.

► **Alteraciones epigenéticas**⁵⁹⁻⁶¹

Se ha demostrado que la metilación del ADN (ácido desoxirribonucleico) desempeña un papel crucial en el envejecimiento prematuro. Investigaciones recientes han revelado que el gen *CFTR* también está regulado epigenéticamente, lo que sugiere que alteraciones en sus patrones de metilación podrían contribuir al desarrollo de diversas comorbilidades. Sin embargo, este campo de estudio todavía está en sus primeras etapas de desarrollo.

► **Desregulación de la proteostasis**⁵⁹⁻⁶¹

La proteostasis, también conocida como equilibrio proteico, es el mecanismo biológico que asegura el correcto funcionamiento y equilibrio de las proteínas

dentro de una célula. Este proceso previene el daño celular, mantiene la funcionalidad celular y regula el metabolismo. En la FQ, la proteína CFTR puede sufrir alteraciones en diferentes etapas de su ciclo, desde su síntesis hasta su plegamiento y transporte hacia la membrana celular. Por lo tanto, el gen CFTR es en parte responsable de esta homeostasis proteica. Sin un equilibrio proteico adecuado, las células pueden experimentar disfunciones que aceleran el envejecimiento y aumentan el riesgo de comorbilidades.

► Otros factores

No podemos pasar por alto la importancia de la microbiota intestinal, y más específicamente del eje intestino-pulmón, en la regulación del sistema inmunológico⁶³⁻⁶⁶. Alteraciones en esta dinámica, ya sea por el uso de antibióticos, cambios en el estado nutricional o, potencialmente, por la influencia de nuevos moduladores del CFTR (CFTRm), podrían predisponer al desarrollo prematuro de enfermedades. Asimismo, el uso de CFTRm ha empezado a mostrar avances significativos en la mejora de la inflamación y la infección en las vías respiratorias^{67,68}. Aunque esta inflamación mejora, no desaparece por completo⁶⁹. El diagnóstico temprano y la administración de terapias moduladoras a edades cada vez más tempranas están transformando el panorama de la enfermedad. Por un lado, el inicio temprano de estos tratamientos debería reducir el tiempo de exposición a la inflamación y ralentizar la progresión de la enfermedad. Por otro lado, el aumento en la esperanza de vida que esto conlleva también podría contribuir a una mayor carga de comorbilidades en las pcFQ.

1.6. MANEJO Y TRATAMIENTO

Como suele ocurrir con la gran mayoría de las enfermedades minoritarias, la FQ no tiene actualmente ningún tratamiento curativo. No obstante, las mejoras en el tratamiento, impulsadas por el desarrollo de nuevas terapias emergentes y la optimización de tratamientos convencionales a lo largo de los años, han sido factores clave para aumentar la supervivencia de los pacientes.

1.6.1. Tratamiento convencional

El tratamiento de la FQ es principalmente sintomático y se centra en cinco pilares fundamentales: el drenaje de secreciones, el uso de antibióticos, la administración de macrólidos, la suplementación nutricional y, en casos avanzados, el trasplante pulmonar.

La fisioterapia respiratoria se considera una estrategia prioritaria desde el nacimiento⁷⁰. Antes de iniciarla, se suelen utilizar soluciones nebulizadas que ayudan a fluidificar las secreciones, como el SSH al 7%, con o sin ácido hialurónico, manitol o mucolíticos como la DNAsa^{71,72}.

El uso de antibióticos, ya sean orales, intravenosos o nebulizados, forma parte fundamental del enfoque terapéutico. Siempre que sea posible se recomienda combinar dos clases de antibióticos endovenosos y mantener el tratamiento durante al menos 14 días, aunque no existe evidencia clara que determine la duración óptima⁷³.

Los macrólidos, especialmente la azitromicina, poseen propiedades antibióticas, inmunomoduladoras y antiinflamatorias. La administración crónica de estos fármacos ha demostrado reducir el número de exacerbaciones pulmonares en pcFQ⁷⁴.

La fuerte correlación entre el estado nutricional y la función pulmonar destaca la importancia de la suplementación con enzimas pancreáticas para combatir la desnutrición significativa en estos pacientes, un hecho respaldado por numerosos estudios^{75,76}.

A pesar de este arsenal de tratamientos, el trasplante bipulmonar sigue siendo necesario para algunos pacientes con enfermedad pulmonar avanzada.

1.6.2. Terapias emergentes: Moduladores del CFTR

Los CFTRm tienen el objetivo de restaurar la función de la proteína CFTR, facilitando el adecuado aclaramiento mucociliar. La introducción en 2012 de Ivacaftor, el primer

CFTRm, supuso una revolución importante en el tratamiento de las pcFQ. Esta molécula actúa como un potenciador del canal CFTR, aumentando el tiempo de apertura del canal para permitir el transporte de iones cloruro a través de la membrana epitelial. Con Ivacaftor, se logró un aumento del 10% en el FEV₁, una reducción del 55% en el riesgo de exacerbaciones pulmonares, una disminución en el test de sudor, un aumento significativo del peso y una mejora en la calidad de vida^{77,78}. Posteriormente, se desarrollaron correctores del canal CFTR, como Lumacaftor, Tezacaftor y Elexacaftor, para mejorar la síntesis de la proteína CFTR, promover su correcto plegamiento y evitar así su degradación antes de que alcanzara la membrana epitelial. La combinación de potenciadores y correctores ha dado lugar a terapias moduladoras revolucionarias y altamente efectivas, como Lumacaftor/Ivacaftor (2015)⁷⁹⁻⁸¹, Tezacaftor/Ivacaftor (2018)⁸²⁻⁸⁷ y Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) (2020)⁸⁸⁻⁹⁴. Estas combinaciones han demostrado buenos perfiles de eficacia, efectividad y seguridad tanto en ensayos clínicos como en estudios en vida real, con un impacto significativo en la función pulmonar, reduciendo las infecciones respiratorias y mejorando la calidad de vida.

Cada CFTRm está indicado para mutaciones específicas y su disponibilidad puede variar según el país. En España las indicaciones serían las que se muestran en la **Tabla 3**.

Actualmente, los CFTRm disponibles cubren aproximadamente el 90-95% de los genotipos asociados con la FQ. Sin embargo, en algunas regiones con menor prevalencia de ciertos genotipos, como la mutación F508del en España, esta cobertura se reduce al 70%^{40,41}. La aparición de nuevos CFTRm, futuras combinaciones, la ampliación de la cobertura para mutaciones distintas a la F508del en los moduladores existentes y la terapia génica, ofrecen esperanza para aquellas pcFQ que aún no puedan beneficiarse de las terapias vigentes.

CFTRm	Tipo de modulador	Nombre comercial	Año de aprobación	Indicaciones
Ivacaftor	Potenciador	Kalydeco®	2012	Edad ≥4 meses
				Al menos una de estas mutaciones: R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R
Lumacaftor + Ivacaftor	Corrector Potenciador	Orkambi®	2015	Edad ≥1 año
				Homocigotos F508del que no se puedan beneficiar de la triple terapia
Tezacaftor + Ivacaftor	Corrector Potenciador	Symkevi®	2018	Edad ≥6 años
				Homocigotos F508del o al menos una copia de F508del y algunas de estas mutaciones: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G, 3849+10kbc→T
Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor	Corrector Corrector Potenciador	Kaftrio®	2020	Edad ≥2 años
				Al menos una copia de F508del

Tabla 3: Moduladores del CFTR aprobados en España. Elaboración propia.

1.7. CARACTERIZACIÓN DE LAS COMORBILIDADES

1.7.1. Definición y evaluación

En la actualidad, es ampliamente reconocido que, vivir más tiempo conlleva una mayor carga de enfermedades crónicas y comorbilidades⁹⁵. En el caso de la FQ esta tendencia se observa claramente, ya que la enfermedad está evolucionando hacia una condición crónica que presenta nuevos desafíos en el manejo de la salud de los pacientes.

La definición de “comorbilidad” en las enfermedades crónicas no ha experimentado grandes cambios desde que fue propuesta en 1970 por Alvan Feinstein⁹⁶. Él la definía como “cualquier entidad clínica adicional distinta que haya existido o que pueda ocurrir durante el curso clínico a un paciente con una enfermedad índice a estudio”.

El concepto de “multimorbilidad” surgió posteriormente y en la actualidad se define como la coexistencia de dos o más enfermedades crónicas en una misma persona⁹⁷. Hoy en día, este concepto ha sido objeto de críticas debido a que se pueden englobar en él combinaciones de enfermedades leves, no letales o bien controladas.

Esto ha llevado a la definición del concepto de “multimorbilidad compleja”, que se refiere a la coexistencia de tres o más enfermedades crónicas que afectan a tres o más sistemas orgánicos distintos en un mismo individuo⁹⁸. Sin embargo, esta definición aún no ha sido ampliamente adoptada en la práctica clínica.

En el contexto de la FQ, a veces resulta difícil distinguir entre las manifestaciones sistémicas extrapulmonares de la enfermedad y las comorbilidades asociadas, debido a que la frontera entre ambas no siempre es evidente.

En términos generales, podríamos decir que las manifestaciones extrapulmonares de la FQ serían las alteraciones directamente causadas por la propia enfermedad secundarias a la disfunción del CFTR. Por otro lado, las comorbilidades en la FQ serían enfermedades adicionales que estos pacientes desarrollan, a menudo como consecuencia del envejecimiento.

Hasta la fecha, no disponemos de un índice o escala específica para evaluar la carga de morbilidad y la complejidad en pcFQ. Aunque el índice de comorbilidad de Charlson (ICC) es una de las más empleadas en la práctica clínica general, no está adaptada a esta enfermedad y, por lo tanto, no contempla algunas comorbilidades comunes en esta población.

El ICC, en su versión original, incluía 19 ítems a los que se les asignaba una puntuación entre 1 y 6, según la patología⁹⁹. Años más tarde, se validó la combinación de comorbilidad y edad en esta escala, otorgando 1 punto adicional por cada década de más a partir de los 50 años, dando un peso particular a la edad del paciente en la puntuación final. Esta modificación dio lugar a la versión de la escala que conocemos hoy en día, la cual correlaciona de manera efectiva la comorbilidad del paciente con la mortalidad a largo plazo¹⁰⁰ (**Tablas 4 y 5**). En general, se considera que no hay comorbilidad con una puntuación de 0-1 puntos, comorbilidad baja con 2 puntos, y comorbilidad alta con más de 3 puntos.

Grupo de edad	Puntos
0-49 años	0
50-59 años	1
60-69 años	2
70-79 años	3
80-89 años	4
90-99 años	5
Comorbilidad	Puntos
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardíaca congestiva (Sintomática a pesar de tratamiento)	1
Enfermedad vascular periférica (Claudicación intermitente, bypass arterial periférico, gangrena, insuficiencia arterial aguda, aneurisma no tratado ≥ 6 cm)	1
Enfermedad vascular cerebral (excepto hemiplejía) (Historia de accidente isquémico transitorio con o sin secuelas)	1
Demencia (Deterioro cognitivo crónico)	1
Enfermedad pulmonar crónica (Disnea sintomática debido a condiciones respiratorias crónicas)	1
Enfermedad del tejido conectivo (Lupus eritematoso sistémico, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimialgia, artritis reumatoide)	1
Enfermedad ulcerosa (Historia de enfermedad ulcerosa que haya requerido tratamiento)	1
Enfermedad hepática leve (Cirrosis sin hipertensión portal, hepatitis crónica)	1
Diabetes sin complicaciones (Diabetes en tratamiento)	1
Diabetes con complicaciones (Historia de retinopatía, neuropatía o nefropatía)	2
Hemiplejía o paraplejía	2
Enfermedad renal moderada o severa (Creatinina >3 mg/dL, diálisis, trasplantados renales, síndrome hemolítico urémico)	2
Tumor sólido no metastásico (Tratados en los últimos 5 años. Excluye el cáncer de piel y carcinoma de cérvix in situ)	2
Leucemia (Leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia aguda mieloide, leucemia aguda linfoblástica, policitemia vera)	2
Linfoma o mieloma múltiple (Linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenström)	2
Enfermedad hepática moderada o severa (Cirrosis con hipertensión portal con o sin varices esofágicas)	3
Tumor sólido metastásico	6
Sida	6

Tabla 4: Índice de comorbilidad de Charlson. Adaptado de *Charlson ME et al.* ^{99,100}

Interpretación de la puntuación total y edad	Riesgo relativo estimado (IC 99%)
0	1.00
1	1.45 (1.25-1.68)
2	2.10 (1.57-2.81)
3	3.04 (1.96-4.17)
4	4.40 (2.45-7.90)
5	6.38 (3.07-13.24)
6	9.23 (3.84-22.20)
7	13.37 (4.81-37.22)
≥8	19.37 (6.01-62.40)

Tabla 5: Estimación del riesgo relativo de muerte. Adaptado de *Charlson ME et al.*¹⁰⁰
IC: Intervalo de Confianza

Para obtener una visión más global de las pcFQ, es fundamental comprender e integrar claramente cómo se relacionan entre sí los conceptos de manifestaciones sistémicas extrapulmonares, comorbilidad, multimorbilidad, carga de morbilidad y complejidad del paciente¹⁰¹ (**Figura 4**).

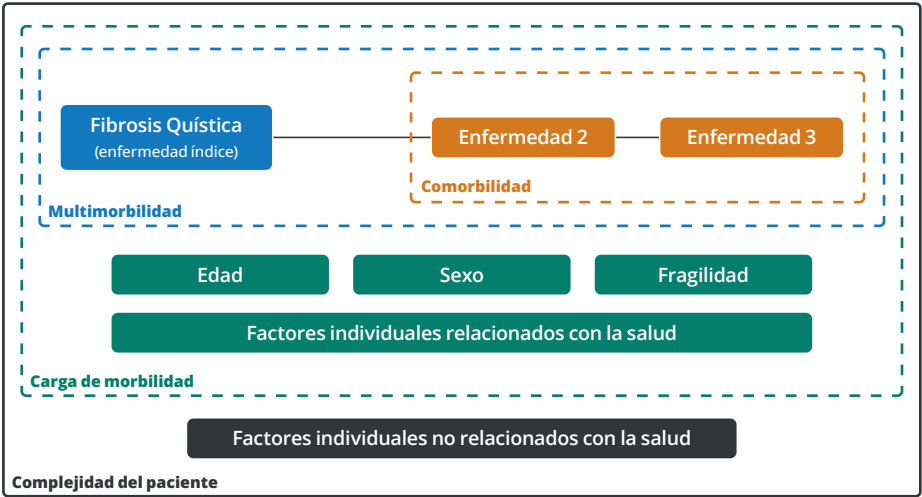


Figura 4: Dimensiones de comorbilidad. Adaptado de *Valderas JM et al.*¹⁰¹

1.7.2. Comorbilidades clásicas

1.7.2.1. Afectación respiratoria

Las comorbilidades respiratorias siguen siendo la principal causa de muerte en las pcFQ y contribuyen en gran medida a su calidad de vida. Entre ellas se incluyen la aparición de bronquiectasias, la infección bronquial crónica, la aspergilosis bronco-pulmonar alérgica (ABPA), la hipertensión pulmonar (HTP), el neumotórax, la hemoptisis y la insuficiencia respiratoria hipoxémica y/o hipercápnica^{102,103}. Estimar la prevalencia de estas comorbilidades por separado resulta difícil, pero se estima que más del 50% de los pacientes presentan alguna de ellas en el momento del diagnóstico y son la principal causa de sospecha inicial de la enfermedad.

Con los actuales CFTRm se ha observado una marcada disminución de los síntomas respiratorios y de las exacerbaciones pulmonares así como una mejoría de aproximadamente un 12% en el FEV₁⁸⁹. Con respecto a la microbiología de las secreciones respiratorias también se ha registrado una disminución de la cantidad de unidades formadoras de colonias de los diferentes microorganismos. Sin embargo, según los datos disponibles actualmente, la gran mayoría de pacientes continúan teniendo los mismos aislamientos que tenían antes de iniciar el tratamiento^{104,105}. Además, en algunos acFQ se ha llegado a observar reversibilidad de las bronquiectasias de carácter cilíndrico¹⁰⁶.

1.7.2.2. Afectación nasosinusal

La rinosinusitis crónica, que incluye la poliposis, la inflamación de los senos paranasales y los síntomas nasosinusales, afecta al 50% de las pcFQ, mostrando hallazgos patológicos en la primera prueba de imagen que se realiza¹⁰⁷.

Los CFTRm han conseguido mejorar significativamente el cuadro rinosinusal en unos pocos meses de tratamiento, a excepción de la hiposmia^{108,109}.

1.7.2.3. Afectación pancreática

El páncreas es uno de los órganos más afectados en la FQ y desempeña un papel crucial tanto en la función exocrina como en la endocrina.

La función exocrina del páncreas implica la producción y liberación de enzimas digestivas como la amilasa, la lipasa y la tripsina. En el 85% de las pcFQ con formas graves de la enfermedad, la obstrucción de los conductos pancreáticos provoca insuficiencia pancreática (IP)¹¹⁰. Sin embargo, las pancreatitis recurrentes se presentan solo en el 10% de las pcFQ, generalmente en aquellos con suficiencia pancreática y formas menos severas de la enfermedad, pudiendo ser la única manifestación de la enfermedad en algunos adultos^{111,112}.

La función endocrina del páncreas involucra la producción y liberación de hormonas, principalmente insulina y glucagón. La diabetes relacionada con la FQ (DRFQ) es una de las comorbilidades no respiratorias más comunes en las pcFQ, con una prevalencia del 50% en la población adulta¹¹³. El principal factor fisiopatológico es la deficiencia endógena de insulina secundaria a la destrucción fibrosa de las células beta de los islotes pancreáticos. Esta forma de diabetes comparte características tanto de la diabetes tipo 1 (por déficit de insulina) como de la diabetes tipo 2 (por resistencia a la insulina), pero su manejo y tratamiento requieren estrategias específicamente adaptadas a las necesidades de las pcFQ.

Los CFTRm han ayudado a mejorar la función exocrina y endocrina del páncreas al aumentar la fluidez de las secreciones, reducir los requerimientos de insulina y a optimizar el control glucémico, sin conseguir revertir la IP ya establecida^{114,115}.

1.7.2.4. Afectación digestiva

Las manifestaciones digestivas de la FQ son diversas, siendo las más comunes la malnutrición, el síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID) y el reflujo gastroesofágico (RGE).

La malnutrición está asociada a un aumento en la mortalidad y un mayor deterioro de la función pulmonar, lo que subraya la importancia de la prevención, diagnóstico, seguimiento y tratamiento para mantener un índice de masa corporal (IMC) adecuado¹¹⁶.

El SOID es mucho más frecuente en recién nacidos, pero también afecta al 15-18% de los adultos¹¹⁷. Este síndrome suele estar asociado con formas más graves de la enfermedad.

El RGE puede afectar hasta al 90% de los acFQ^{118,119}. Las microaspiraciones secundarias al RGE pueden provocar síntomas respiratorios como tos crónica y agravar el deterioro de la función pulmonar, el estado nutricional y la calidad de vida.

Los resultados del estudio PROMISE-GI sobre el efecto de los CFTRm en el tracto gastrointestinal han mostrado una mejora en los síntomas gastrointestinales y en la inflamación tras seis meses de tratamiento¹¹⁵.

1.7.2.5. Afectación hepática y biliar

La enfermedad hepática relacionada con la FQ (EHFQ) se caracteriza por una amplia variedad de manifestaciones, que incluyen enfermedades del tracto biliar (colangiopatías, colestasis y enfermedad de la vesícula biliar), así como cirrosis biliar focal o multifocal y alteraciones en la función hepática que van desde la esteatosis hasta la cirrosis, con o sin hipertensión portal. En los acFQ, la prevalencia alcanza el 40%¹²⁰ y constituye la tercera causa de muerte en esta población por detrás de las manifestaciones pulmonares y las complicaciones del trasplante pulmonar¹²¹.

Hasta la fecha, se desconoce el impacto de los CFTRm en la EHFQ¹²². Se plantea la hipótesis de que podrían tener efectos beneficiosos al corregir los defectos en el transporte de iones y la secreción de fluidos en las células hepáticas, mejorando la viscosidad de las secreciones biliares y previniendo la obstrucción de los conductos, y así la posterior progresión a la cirrosis hepática.

1.7.2.6. Afectación ósea

La enfermedad ósea asociada a la FQ (EOFQ) presenta una prevalencia variable que oscila entre el 35-65%¹²³. Este grupo no solo incluye la osteoporosis y la osteopenia, sino que también está asociado a un conjunto complejo de artropatías¹²⁴.

La osteoporosis y la osteopenia se caracteriza por una pérdida de densidad mineral ósea secundaria a varios factores, siendo el principal la malnutrición, aunque también se ha visto que la disfunción del CFTR se asocia con una disminución en la formación y maduración de osteoblastos¹²⁵. En la edad adulta, la prevalencia de osteoporosis es del 23.5% y la de osteopenia del 38%, aunque es probable que estas cifras aumenten a medida que la población envejezca¹²⁶.

Dentro del grupo de EOFQ, también se encuentran la artritis reactiva, la artritis inducida por autoinmunidad y las artralgiás¹²⁴. Aunque su fisiopatología no se comprende completamente, parece haber una interacción compleja entre los sistemas óseo, articular e inmunológico^{125,127}.

Se espera que el uso de los CFTRm reduzca la incidencia de EOFQ al mejorar la absorción de nutrientes y disminuir la frecuencia de exacerbaciones, lo que conllevará una reducción de la inflamación sistémica¹²⁸.

1.7.2.7. Afectación de la fertilidad

El 98% de los hombres con FQ son infértiles debido a azoospermia obstructiva secundaria a la ausencia bilateral de conductos deferentes (ABCD) y a la atrofia o ausencia de las vesículas seminales o partes del epidídimo¹²⁹. Por su parte, las mujeres no presentan alteraciones orgánicas que comprometan su potencial fértil, pero pueden experimentar ciclos anovulatorios y amenorrea debido a malnutrición o IP, así como alteraciones del moco cervical que pueden dificultar el embarazo hasta en un 35% de las mujeres^{130,131}.

1.7.3. Comorbilidades emergentes

1.7.3.1. Afectación cardiovascular

Las enfermedades comúnmente asociadas con el síndrome metabólico, como la obesidad, la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia (DLP) y la diabetes mellitus (DM), incrementan significativamente el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

Desde la introducción de los CFTRm, se ha observado un aumento considerable de la obesidad, aunque los factores genéticos, socioeconómicos y las tradiciones dietéticas locales también pueden influir en el peso¹³². La ganancia progresiva de peso no controlada en esta población eleva el riesgo de HTA, DLP y DM, lo que exige ajustes importantes en las pautas nutricionales tradicionales^{133,134}.

Los datos sobre la seguridad cardiovascular en relación al uso de los CFTRm son limitados. En la literatura se han reportado casos de incremento en los niveles de colesterol total, LDL (lipoproteína de baja densidad) y HDL (lipoproteína de alta densidad)^{135,136}, así como el desarrollo de HTA¹³⁷ o infartos agudos de miocardio en presencia de otros factores de riesgo cardiovascular^{138,139}.

1.7.3.2. Afectación pancreática

Las complicaciones microvasculares, como la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía, están estrechamente relacionadas con la duración de la DRFQ y el control del nivel glucémico. Aunque en el momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes no presentan estas complicaciones, varias cohortes han mostrado que, a lo largo de 10 años, entre el 16-27% desarrolla retinopatía, del 7-13% presenta microalbuminuria y el 51% sufre neuropatía^{113,140-142}.

Estos mismos estudios indican que la prevalencia y la gravedad de la retinopatía en pacientes con DRFQ puede ser menor en comparación con la DM tipo 1 o la DM tipo 2 debido a una hiperglucemia menos severa y a la variabilidad en la secreción de insulina

entre los pacientes. En cambio, los niveles de microalbuminuria suelen ser mayores en la DRFQ debido a la afectación renal por otros factores específicos de esta población. Por último, las manifestaciones neuropáticas son similares en los tres tipos de diabetes.

Las complicaciones macrovasculares, como la enfermedad cardiovascular, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica, son menos comunes¹⁴³, aunque se han documentado casos de infarto de miocardio y otras cardiopatías isquémicas en la literatura¹⁴⁴.

1.7.3.3. Afectación renal

Los factores que afectan a la función renal en pcFQ son diversos y complejos¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. Las exacerbaciones respiratorias recurrentes pueden contribuir significativamente al deterioro renal, ya que favorecen la sepsis, la hipovolemia, la pérdida de sal y una disminución en la función pulmonar, lo que puede provocar lesiones renales agudas. El uso de aminoglucósidos o inmunosupresores en el trasplante también puede afectar la función renal, debido a su potencial nefrotóxico. Además, la DRFQ y los desequilibrios metabólicos, como la hiperoxaluria, la hiperuricosuria y la hipercalcemia, pueden favorecer el desarrollo de cálculos renales, deteriorando aún más la función renal¹⁴⁸. Estas lesiones renales agudas, con el tiempo, pueden causar daños irreversibles, lo que a su vez puede predisponer al desarrollo de insuficiencia renal crónica.

La edad es otro factor relevante, debido a la pérdida gradual de nefronas¹⁴⁹. Además, se han identificado nuevas complicaciones renales asociadas con el envejecimiento en pcFQ, como lesiones glomerulares (glomerulonefritis, glomerulosclerosis, amiloidosis, nefropatía por IgA, nefropatía diabética), microalbuminuria, proteinuria, y lesiones tubulointersticiales^{145,147,149}. De todas ellas, la nefropatía por IgA es la glomerulonefritis más frecuente.

Los CFTRm podrían tener efectos beneficiosos indirectos sobre la función renal al mejorar la función pulmonar y reducir la frecuencia de exacerbaciones respiratorias, lo que podría disminuir la necesidad de ciertos fármacos nefrotóxicos. En cuanto a los efectos directos y a corto plazo, el tratamiento con ETI no parece tener un impacto significativo sobre la función renal. Sin embargo, se ha observado una corrección del hiperaldosteronismo secundario y una disminución de la magnesuria tras siete meses de tratamiento¹⁵⁰. A pesar de estos hallazgos, se necesitan estudios adicionales para entender plenamente estos efectos y evaluar su relevancia clínica.

1.7.3.4. Afectación respiratoria

1.7.3.4.1. Hipertensión pulmonar

La HTP en FQ se da en etapas muy avanzadas de la enfermedad. Se sabe que el CFTR también se expresa en las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos, por lo que su ausencia puede causar disfunción endotelial al disminuir la producción de óxido nítrico (vasodilatador). Esto, a su vez, puede llevar a inflamación crónica, remodelación vascular, engrosamiento de la pared de los vasos y aumento de la resistencia vascular. Además, los desequilibrios iónicos dificultan la contractilidad y provocan vasoconstricción hipóxica, contribuyendo todos estos factores al desarrollo de HTP¹⁵¹.

En esta población la prevalencia de la HTP es muy variable (14-63%) y depende principalmente de las características clínicas de los pacientes y del método de estudio utilizado para medirla (ecografía transtorácica o cateterismo cardíaco derecho)^{152,153}.

Aunque esta HTP se clasifica generalmente en el grupo III, también es importante considerar la posible disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, especialmente en los pacientes de edad avanzada, donde la pérdida de elasticidad de la pared vascular es una característica del envejecimiento normal¹⁵¹.

Los CFTRm han demostrado ser eficaces para mejorar rápidamente la función endotelial sin prácticamente efectos secundarios¹⁵⁴.

1.7.3.4.2. Apnea obstructiva del sueño y otros trastornos

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno en gran medida desconocido en las pcFQ. Aunque las series publicadas hasta la fecha indican una incidencia de AOS muy baja en acFQ (3-7%)^{155,156}, esta cifra probablemente esté infraestimada dado que muy pocas unidades de FQ realizan el cribado de esta enfermedad¹⁵⁷.

La combinación de la inflamación crónica, alteraciones estructurales de la orofaringe (hipertrofia amigdalina), obstrucción crónica de las vías respiratorias superiores (rinosinusitis y pólipos), junto con el aumento de la obesidad y la debilidad muscular asociada con la FQ, puede predisponer a los pacientes al desarrollo de AOS^{156,158}.

La relación entre la AOS y otras comorbilidades cardiovasculares (obesidad, HTA, DLP)¹⁵⁵ sugiere que la prevalencia de la AOS pueda aumentar a medida que estas comorbilidades se agraven. La información sobre cómo los CFTRm afectan a la AOS es limitada.

Otros trastornos del sueño, como la hipoxemia nocturna, la somnolencia diurna excesiva, el síndrome de piernas inquietas o el insomnio también están presentes en este grupo poblacional, aunque los datos disponibles aún no son concluyentes ni generalizables¹⁵⁹. Los estudios actuales sugieren la incorporación de cribados para AOS e hipoxemia nocturna mediante polisomnografía, independientemente de la gravedad de la enfermedad^{155,156}.

1.7.3.5. Afectación ósea

La pérdida de densidad ósea, la deficiencia de vitaminas y minerales (sobre todo vitamina D, K y calcio), el deterioro general de la salud, el sedentarismo y el impacto de tratamientos prolongados contribuyen a un mayor riesgo de fracturas¹⁶⁰.

Además, la susceptibilidad de las pcFQ a desarrollar osteopenia y osteoporosis provoca que estas fracturas ocurran a edades mucho más tempranas.

Las fracturas más comunes en esta población afectan la columna vertebral, particularmente en la región torácica, así como las costillas y los huesos largos. La tasa de fracturas general oscila entre el 15% y el 25%¹²³. La prevalencia de fracturas vertebrales es del 14%, mientras que las fracturas no vertebrales alcanzan el 19.7%¹²⁶. Es fundamental tener en cuenta que las fracturas en la caja torácica pueden afectar la capacidad pulmonar al dificultar el manejo de secreciones y provocar cifosis¹²³.

1.7.3.6. Afectación neuropsiquiátrica

1.7.3.6.1. Depresión y ansiedad

La depresión y la ansiedad son los trastornos psiquiátricos más frecuentes en pcFQ, con una prevalencia aproximada del 13-33% y del 30-33%, respectivamente¹⁶¹. A pesar de esto, suelen estar infradiagnosticados, por lo que el cribado es fundamental¹⁶¹.

Estos trastornos afectan negativamente a la evolución de la enfermedad y a la calidad de vida, y pueden ser desencadenados por la incertidumbre sobre el futuro y las preocupaciones relacionadas con el deterioro de la salud¹⁶².

A día de hoy se desconoce el efecto que puedan tener los CFTRm sobre estas comorbilidades.

1.7.3.6.2. Otros trastornos

La incidencia de problemas neurocognitivos, como la demencia y los déficits de memoria, tiene un impacto significativo en la salud física y mental de la población a medida que envejece. Sin embargo, no existen estudios específicos que evalúen la prevalencia de estos trastornos en pcFQ. Hasta ahora, solo se han observado cambios estructurales significativos en la resonancia magnética (RM) en áreas del

cerebro relacionadas con funciones cognitivas, autonómicas y del estado de ánimo, como el cerebelo y el hipocampo¹⁶³. Aunque la fisiopatología exacta de estas alteraciones no está completamente clara, se sugiere que la hipoxia y la inflamación crónica podrían desempeñar un papel importante en su desarrollo¹⁶³.

Los trastornos alimentarios, los problemas de conducta y la ideación suicida también están en aumento¹⁶⁴⁻¹⁶⁷. La mejora del IMC secundaria a los CFTRm, junto con la dieta hipercalórica en una población acostumbrada a mantener un peso bajo, ha contribuido al incremento de estos casos.

1.7.3.7. Afectación neoplásica

El riesgo de cáncer incrementa con la edad y se acentúa si estamos expuestos a factores de riesgo¹⁶⁸.

El papel del gen *CFTR* como inductor o supresor de tumores también ha sido objeto de estudio. Los estudios han demostrado que su sobreexpresión puede favorecer la progresión de ciertos cánceres ginecológicos, como el de ovario¹⁶⁹ y el de cérvix¹⁶⁹. Sin embargo, la sobreexpresión a nivel colorrectal^{170,171} y prostático^{172,173} parece ser un factor protector.

En las pcFQ trasplantadas de órgano sólido, este riesgo de cáncer también está aumentando. En el caso específico del trasplante pulmonar, el riesgo de desarrollar cualquier tipo de cáncer alcanza casi el 10%, siendo los cánceres más prevalentes el linfoma no Hodgkin y el cáncer colorrectal¹⁷⁴. En pcFQ no trasplantadas, el cáncer colorrectal es la neoplasia más común, motivo por el cual se han concentrado los esfuerzos preventivos en la creación de un protocolo específico para esta población¹⁷⁵.

El papel de los CFTRm en el riesgo de cáncer aún se desconoce, pero es probable que el proceso de envejecimiento, junto con la inmunosenescencia, contribuya a aumentarlo.

Justificación

En las últimas décadas, la FQ ha experimentado un cambio significativo en su perfil epidemiológico, principalmente debido a los avances en el diagnóstico precoz (cribado neonatal) y al desarrollo de nuevos tratamientos. Estos progresos han permitido un aumento notable en la supervivencia de los pacientes, lo que ha dado lugar a un crecimiento sustancial de la población de acFQ.

A medida que estos pacientes alcanzan edades más avanzadas, no solo se enfrentan a complicaciones crónicas directamente relacionadas con su enfermedad, sino también a comorbilidades asociadas al envejecimiento natural, como las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Asimismo, en el contexto de una enfermedad genética y compleja como la FQ, el envejecimiento puede manifestarse de forma precoz en determinados órganos o sistemas. Este cambio en el perfil de las pcFQ exige que las unidades de FQ y los profesionales de la salud se adapten rápidamente a esta nueva realidad, adquiriendo nuevas competencias en el manejo, control y tratamiento de estas comorbilidades.

Este nuevo escenario plantea la necesidad de un conocimiento exhaustivo de estos dos grandes grupos de comorbilidades (clásicas y emergentes) ya que éstas pueden aumentar la complejidad y la fragilidad de los pacientes. Además, esta situación puede generar potenciales disparidades en la atención médica, ya que no todos los sistemas de salud tienen la misma capacidad para gestionar eficazmente las necesidades emergentes y crecientes de esta población de acFQ.

Esta tesis doctoral está compuesta por dos estudios:

- El primero analiza los estándares de atención sanitaria y las brechas educativas en las diferentes unidades o centros especializados de FQ, a nivel internacional, a través de una encuesta. Este análisis se realiza en el contexto de un cambio de paradigma que está transformando a esta población de pacientes, caracterizándola cada vez más como una población adulta en lugar de pediátrica. Dicho estudio ha sido publicado en una revista con alto factor de impacto (**Anexo I**).

- ▶ El segundo tiene como objetivo analizar la prevalencia, el impacto y las implicaciones de las comorbilidades en la población acFQ, así como identificar los factores pronósticos que aumentan el riesgo de desarrollarlas. Además, se propone la creación de una escala pronóstica de mortalidad y trasplante pulmonar en función de las comorbilidades presentes. Para todo ello, se llevó a cabo un estudio multicéntrico a nivel internacional que está en vías de publicación.

Hipótesis

Hipótesis 1

A nivel europeo existen disparidades en la atención sanitaria, así como limitaciones en el conocimiento y la formación médica entre los profesionales de las unidades de FQ.

Hipótesis 2

El incremento en la esperanza de vida en la población con FQ se asocia con una elevada prevalencia de comorbilidades, algunas de las cuales pueden manifestarse a edades relativamente tempranas y tener importantes implicaciones pronósticas.

Hipótesis 3

En la población con FQ coexisten comorbilidades tradicionalmente relacionadas con la enfermedad y otras más propias de la población general, lo que podría reflejar un cambio en el perfil clínico de esta población.

Hipótesis 4

La diversidad y frecuencia de comorbilidades en la población con FQ evidencian una complejidad clínica que puede no quedar adecuadamente representada por escalas genéricas como el ICC.

Objetivos

Objetivo principal

Analizar la prevalencia, el impacto y las implicaciones de las comorbilidades en la población de acFQ.

Objetivos secundarios

- ▶ Evaluar la adecuación de las unidades de atención especializadas en FQ para gestionar las necesidades emergentes y crecientes de la población adulta.
- ▶ Investigar la relación entre las comorbilidades y la FQ, con el fin de distinguir entre comorbilidades directamente relacionadas con la FQ y aquellas vinculadas de manera indirecta, principalmente con el envejecimiento de la población.
- ▶ Identificar los factores pronósticos asociados a la mortalidad o al trasplante pulmonar, analizando el peso específico de las comorbilidades dentro del modelo multivariable.
- ▶ Evaluar la capacidad del ICC para captar de forma adecuada la carga de comorbilidades y su impacto en el pronóstico de pcFQ, identificando posibles limitaciones y proponiendo alternativas específicas que reflejen de manera más precisa la complejidad multifactorial de esta población.

Pacientes y métodos

5.1. METODOLOGÍA ESPECÍFICA DEL PRIMER ESTUDIO: DESAFÍOS Y PERSPECTIVAS DE LA ATENCIÓN Y FORMACIÓN EN LAS UNIDADES DE FQ INTERNACIONALES

5.1.1. Diseño del estudio y participantes

Se realizó una encuesta en línea promovida por el grupo de trabajo de FQ del adulto de la *European Respiratory Society* (ERS). La encuesta estuvo dirigida a todos los miembros de la sociedad científica con alguna implicación profesional con la FQ.

La participación fue completamente voluntaria, y los participantes fueron invitados a través de una carta que incluía el enlace a la encuesta. Ésta constaba de 36 preguntas cerradas de opción múltiple que abordaban diversos aspectos relacionados con la atención, organización, formación e investigación en FQ (*Anexo II*). La recolección de datos se realizó entre diciembre de 2021 y noviembre de 2022.

5.1.2. Análisis estadístico

Los resultados obtenidos de la encuesta fueron registrados en una base de datos y se realizó un análisis descriptivo tanto de los centros participantes como de las respuestas a la encuesta utilizando el programa SPSS versión 27 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). Todas las variables eran categóricas y se presentaron en términos de frecuencias absolutas y relativas.

5.2. METODOLOGÍA ESPECÍFICA DEL SEGUNDO ESTUDIO: PERSPECTIVA INTERNACIONAL SOBRE LAS COMORBILIDADES Y SUS FACTORES PRONÓSTICOS EN ADULTOS CON FQ

5.2.1. Declaración ética

La aprobación ética fue obtenida antes del inicio del estudio por el Comité de Ética Médica del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona, España [PR(AG)458/2019]. Aunque se trataba de un estudio observacional que no requería

modificaciones en las directrices establecidas en cada centro participante, se obtuvo la autorización de los comités éticos correspondientes de los hospitales para permitir la inclusión en el estudio. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio o habían otorgado previamente su consentimiento para el uso de sus datos en el Registro Español de Fibrosis Quística o el ECFSPR para futuros fines de investigación.

5.2.2. Diseño del estudio y participantes

Estudio observacional, ambispectivo y multicéntrico dirigido a todas las unidades de FQ que formaban parte del grupo de trabajo de comorbilidades del acFQ de la ERS y de la Sociedad Española de Fibrosis Quística (SEFQ). Aunque el protocolo fue aprobado en 2019, se permitió la inclusión de datos clínicos previamente recogidos de forma retrospectiva, por lo que el periodo de inclusión abarca datos desde 1990 hasta 2024, en función de la disponibilidad de información en cada centro participante. La extracción de los datos se realizó en diciembre de 2024 por lo que el tiempo medio de seguimiento por paciente fue definido como el intervalo comprendido entre la primera visita registrada en la unidad de FQ hasta el cierre de la base de datos. Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de FQ.

5.2.3. Variables del estudio y manejo de datos sobre comorbilidades

Se recogieron datos demográficos, clínicos, microbiológicos y espirométricos de todos los pacientes mediante una revisión exhaustiva de sus historias médicas. La presencia de estas comorbilidades fue determinada por los investigadores del estudio, quienes se aseguraron que cada diagnóstico registrado en la historia clínica se hubiera realizado de manera precisa según las pruebas diagnósticas requeridas para cada comorbilidad.

Para los análisis estadísticos, las comorbilidades fueron clasificadas en dos categorías: aquellas relacionadas con la propia FQ (comorbilidades clásicas) y aquellas asociadas al

envejecimiento (comorbilidades emergentes). Es importante destacar que, dentro de los grupos de comorbilidades respiratorias, digestivas/metabólicas, renales y reumatológicas, se identifican tanto comorbilidades clásicas como emergentes (comorbilidades con grupo mixto). En contraste, los demás grupos no presentan esta distinción y se clasifican exclusivamente como comorbilidades clásicas o emergentes (*Tabla 6*).

		Comorbilidades clásicas	Comorbilidades emergentes
Comorbilidades con grupo mixto	Respiratorias	Bronquiectasias Neumonía Hemoptisis ABPA Neumotórax Hipertensión pulmonar	Asma EPOC AOS NH EPID
	Digestivas y metabólicas	Insuficiencia pancreática DRFQ sin complicaciones Reflujo gastroesofágico Litiasis biliares Hígado graso Íleo meconial Pancreatitis SOID Esplenomegalia Cirrosis Hipertensión portal Trasplante hepático	DRFQ con complicaciones Obesidad Colesterol Dislipemia Hernia de hiato Virus de la hepatitis C Virus de la hepatitis B Enfermedad ulcerosa Colitis ulcerosa Enfermedad de Crohn Otros trastornos digestivos
	Renales	Insuficiencia renal aguda Litiasis renales	Insuficiencia renal crónica Glomerulonefritis Nefropatía por IgA Trasplante renal
	Reumatológicas	Osteopenia Osteoporosis Artropatía	Artritis reumatoide Vasculitis Lupus eritematoso sistémico
	Esfera otorrinolaringológica Sinusitis Rinosinusitis crónica Poliposis nasal Otitis crónica	Cardiovasculares	
		Psiquiátricas	
		Neurológicas	
		Neoplásicas	
		Tiroideas	
		Hematológicas	
		Inmunológicas	

Tabla 6: Clasificación de las comorbilidades

ABPA: Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica; **EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; **AOS:** Apnea Obstructiva del Sueño; **NH:** Neumonitis por Hipersensibilidad; **EPID:** Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa; **DRFQ:** Diabetes Relacionada con la Fibrosis Quística; **SOID:** Síndrome de Obstrucción Intestinal Distal

La *carga objetiva* de comorbilidad fue evaluada utilizando el ICC. Según este índice, una puntuación de 0-1 punto indica ausencia de comorbilidad, 2 puntos corresponden a una carga baja de comorbilidad, y una puntuación de 3 puntos o más refleja una carga alta de comorbilidad.

Para los *datos espirométricos*, se seleccionó la primera espirometría registrada a los 18 años en pacientes cuyo diagnóstico de la enfermedad ocurrió en la infancia. Esto aseguró una medición adecuada y comparable con aquellos pacientes cuyo diagnóstico ocurrió en la edad adulta.

El *nivel de actividad física* se evaluó mediante una entrevista estructurada durante la visita clínica, en función de la frecuencia semanal de práctica de ejercicio físico referida por los participantes. La intensidad de la actividad física se clasificó en dos categorías: baja y alta intensidad. La actividad física de baja intensidad incluyó a los pacientes que no realizaban ejercicio o realizaban actividades ligeras, como caminar, hacer tareas domésticas ligeras o llevar a cabo actividades diarias que no aumentaban significativamente la frecuencia cardíaca. Por otro lado, la actividad física de alta intensidad abarcó dos subcategorías: actividad moderada, que incluyó a los pacientes que caminaban a paso ligero, corrían a baja intensidad, iban al gimnasio o practicaban deportes, y actividad intensa, que involucraba ejercicios más exigentes, como correr a alta velocidad o entrenamientos de alta intensidad.

Con respecto a la *microbiología del esputo*, los microorganismos causantes de infecciones crónicas de las vías respiratorias fueron estratificados según su impacto pronóstico en la supervivencia de los pacientes, diferenciando entre patógenos de bajo impacto y de alto impacto³⁹⁻⁴¹, como se muestra en la **Tabla 7**.

Para el *análisis predictivo de mortalidad* se incluyó como evento tanto a los pacientes que fallecieron como a aquellos que se sometieron a un trasplante

de pulmón durante el periodo de seguimiento. La inclusión de los pacientes trasplantados está justificada bajo la suposición de que, en ausencia de trasplante, su condición clínica habría resultado en un desenlace fatal a corto plazo. En consecuencia, fueron considerados parte del mismo grupo de riesgo para reflejar con mayor precisión el impacto de las variables en la predicción de la mortalidad. Para este análisis, solo se incluyeron los centros que aportaron datos sobre mortalidad o trasplante pulmonar, por lo que el tamaño muestral final se redujo a 489 pacientes, en lugar de los 1.075 inicialmente recogidos.

Bajo impacto pronóstico sobre la supervivencia	Alto impacto pronóstico sobre la supervivencia
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Scedosporium</i> <i>Nocardia</i> Otras bacterias Otros hongos	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (SARM) <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i> <i>Burkholderia</i> spp <i>Mycobacterium abscessus</i> Complejo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) Otras micobacterias no tuberculosas

Tabla 7: Clasificación de los microorganismos causantes de infección bronquial crónica en adultos con Fibrosis Quística

La relación entre las distintas comorbilidades y su impacto en el riesgo de muerte o trasplante pulmonar se representó gráficamente mediante dos comorbidomas. En términos generales, un *comorbidoma* es una representación gráfica del conjunto de comorbilidades que coexisten en una patología concreta, teniendo en cuenta las interacciones que hay entre ellas y el impacto que puedan tener en la evolución del paciente. Ambos gráficos muestran la asociación con estos desenlaces, utilizando las odds ratios (OR) como medida de asociación.

Además, se creó el CF-COMPASS Score (*Cystic Fibrosis - Comorbidities, Prognostic, Assessment & Survival Score*), con cada una de las variables pronósticas incluidas en el modelo multivariado. Los valores β se transformaron en puntuaciones enteras, que posteriormente se ponderaron para calcular la puntuación final de la escala. A las variables con

efecto protector se le asignaron puntuaciones negativas, mientras que aquellas que influían negativamente en el pronóstico recibieron puntuaciones positivas.

5.2.4. Análisis estadístico

Las variables categóricas se presentan como porcentajes, mientras que las variables continuas se presentan como medias y medianas, desviaciones estándar (DE) o rangos intercuartílicos (RIC), según corresponda. La normalidad de las distribuciones se evaluó mediante la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*.

Las características sociodemográficas y clínicas se compararon según algunas variables de interés. En el caso de las variables cuantitativas, se aplicaron las pruebas *ANOVA* o *Kruskal-Wallis*. Se utilizó la prueba de *Chi-cuadrado* (*prueba de Fisher* para frecuencias <5%) para la comparación de variables categóricas.

La concordancia entre la presencia de comorbilidades y las categorías del ICC se evaluó mediante la construcción de una tabla de contingencia y el cálculo del índice de concordancia kappa.

Se desarrolló un modelo multivariado utilizando un modelo de regresión de Cox por pasos hacia atrás (*backward-stepwise*), considerando la mortalidad o el trasplante pulmonar como variable dependiente. Se incluyeron como variables independientes aquellas con una significación <0.2 en el análisis univariante. Los resultados se expresaron mediante hazard ratio (HR), intervalos de confianza (IC) del 95% y valores p. Para evaluar el ajuste global del modelo, se realizó la prueba de bondad de *Hosmer-Lemeshow*¹⁷⁶. Además, se calculó la curva característica operativa del receptor (ROC) para este enfoque.

La combinación de los predictores del modelo final se utilizó para calcular las probabilidades de muerte o trasplante pulmonar a partir de los coeficientes obtenidos en

la ecuación final de regresión. También se desarrolló una puntuación final, en la que se asignaron puntos utilizando un sistema de valores enteros que oscilaba entre -61 y 49. Los puntos individuales reflejan la magnitud relativa de los coeficientes de regresión en el modelo.

La validación interna del modelo de predicción se realizó mediante *bootstrapping* no paramétrico ordinario con 1.000 muestras *bootstrap* y se calcularon IC del 95% corregidos por sesgo y acelerados (BCa, *bias-corrected and accelerated interval*).

Adicionalmente se analizó el impacto de los grupos de comorbilidades y de aquellas comorbilidades con una prevalencia superior al 5% sobre el riesgo de muerte o trasplante pulmonar mediante la elaboración de dos comorbidomas, visualizando las OR en cada caso.

Para los análisis de supervivencia, se utilizó la prueba de *Kaplan-Meier*.

Finalmente, para todas las pruebas, se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$. Todos los análisis se realizaron utilizando la versión 4.2.1 de R (*R Foundation for Statistical Computing*).

Resultados

6.1. RESULTADOS DEL PRIMER ESTUDIO: DESAFÍOS Y PERSPECTIVAS DE LA ATENCIÓN Y FORMACIÓN EN LAS UNIDADES DE FQ INTERNACIONALES

La encuesta recibió respuestas de un total de 44 centros, de los cuales 34 eran unidades de referencia hospitalarias especializadas en FQ y 10 correspondían a hospitales sin un centro específico para esta enfermedad. Estos centros estaban distribuidos en 13 países diferentes (35 centros de la Unión Europea y 9 fuera de la Unión Europea) (*Tabla 8*).

Número de centros	
Países de la Unión Europea (9 países, 35 centros)	
España	20
Alemania	5
Italia	3
Macedonia	2
Bulgaria	1
Moldavia	1
Portugal	1
Rumanía	1
Turquía	1
Países no pertenecientes a la Unión Europea (4 países, 9 centros)	
Reino Unido e Irlanda del Norte	6
Australia	1
Chile	1
Malasia	1

Tabla 8: Distribución de las respuestas por país y centro

Se hizo una distinción entre los centros especializados en el cuidado de niños con FQ, acFQ y aquellos que combinan la atención de ambos grupos (centros mixtos).

Para evitar la duplicación de datos, se descartaron cuidadosamente las respuestas de centros repetidos. La tasa de respuesta por centro osciló entre el 90% y el 95%, y todos los participantes eran médicos.

6.1.1. Actividad asistencial

El 72.7% (n=32/44) de los centros encuestados proporcionó atención tanto a niños como a acFQ, mientras que el 15.9% (n=7/44) solo proporcionó atención pediátrica y el 11.4% (n=5/44) solo atención a adultos.

El número anual de pacientes atendidos varió entre los centros. Solo el 27.7% (n=10/44) atendió a más de 250 pacientes. La mayoría de los centros atendieron entre 101 y 250 pacientes (29.6%; n=13/44), seguidos por los centros que atendieron a menos de 50 pacientes (27.3%; n=12/44), y, finalmente, los que atendieron entre 50 y 100 pacientes (20.5%; n=9/44).

En más del 80% de los centros encuestados (n=32/40), la experiencia en el manejo de pacientes adultos y pediátricos con FQ era superior a 10 años.

6.1.2. Actividad organizativa

6.1.2.1. Recursos y espacio

La mayoría de los centros contaban con personal especializado tanto a nivel ambulatorio como hospitalario (**Tabla 9**).

El equipo multidisciplinar (EMD) era bastante completo en la mayoría de los centros, aunque con algunas excepciones. Entre ellas, la falta de otros especialistas médicos para el diagnóstico, seguimiento y prevención de comorbilidades asociadas a la enfermedad en el 47.7% de los centros. Además, se observaban diferencias notables en cuanto a la disponibilidad de gestores de casos de enfermería y farmacéuticos en centros pediátricos y mixtos, genetistas en centros de adultos y mixtos, y personal de investigación, como enfermeras de investigación y coordinadores de ensayos clínicos, en centros pediátricos y mixtos.

		Centros pediátricos (n=7)	Centros adultos (n=5)	Centros mixtos (n=32)	Total (n=44)
Equipo multidisciplinar de FQ (n,%)	Neumólogo pediatra	7 (100)	0 (0)	30 (93.8)	37 (84.1)
	Pediatra general	5 (71.4)	0 (0)	11 (34.4)	16 (36.4)
	Neumólogo adulto FQ	3 (42.9)	5 (100)	24 (75)	32 (72.7)
	Otros especialistas	2 (28.6)	3 (60)	18 (56.3)	23 (52.3)
	Microbiólogo	6 (85.7)	5 (100)	22 (68.8)	33 (75)
	Soporte médico	3 (42.9)	4 (80)	16 (50)	23 (52.3)
	Enfermero especializado	5 (71.4)	5 (100)	23 (71.9)	33 (75)
	Enfermero de casos	3 (42.9)	3 (60)	6 (18.8)	12 (27.3)
	Enfermero investigador	1 (14.3)	4 (80)	7 (21.9)	12 (27.3)
	Fisioterapeuta	7 (100)	5 (100)	24 (75)	36 (81.8)
	Dietista/Nutricionista	5 (71.4)	5 (100)	22 (68.8)	32 (72.7)
	Psicólogo	5 (71.4)	5 (100)	20 (62.5)	30 (68.2)
	Trabajador social	7 (100)	5 (100)	16 (50)	28 (63.6)
	Farmacéutico	4 (57.1)	4 (80)	19 (59.4)	27 (61.4)
	Genetista	6 (85.7)	1 (20)	16 (50)	23 (52.3)
	Coordinador bases datos	0 (0)	3 (60)	9 (28.1)	12 (27.3)
	Coordinador de estudios	1 (14.3)	4 (80)	9 (28.1)	14 (31.8)
Recursos (n,%)	Test de sudor	6 (85.7)	4 (80)	31 (96.9)	41 (93.2)
	Test de glucosa	7 (100)	5 (100)	31 (96.9)	43 (97.7)
	Genética	7 (100)	4 (80)	29 (90.6)	40 (90.9)
	Cribado neonatal	4 (57.1)	3 (60)	26 (81.3)	33 (75)
	Microbiología	7 (100)	5 (100)	32 (100)	44 (100)
	Espirometría	7 (100)	5 (100)	32 (100)	44 (100)
	Pletismografía	5 (71.4)	3 (60)	27 (84.4)	35 (79.5)
	LCI	1 (14.3)	3 (60)	12 (37.5)	16 (36.4)
	Prueba de esfuerzo	4 (57.1)	5 (100)	22 (68.8)	31 (70.5)
	Test de los 6 minutos de marcha	6 (85.7)	5 (100)	28 (87.5)	39 (88.6)
	Polisomnografía	5 (71.4)	5 (100)	29 (90.6)	39 (88.6)
	VMNI	5 (71.4)	5 (100)	29 (90.6)	39 (88.6)
	CPAP	6 (85.7)	5 (100)	26 (81.3)	37 (84.1)
	Medicina Nuclear	3 (42.9)	5 (100)	26 (81.3)	34 (77.3)
	Radiología intervencionista	4 (57.1)	5 (100)	24 (75)	33 (75)
	Broncoscopia	6 (85.7)	5 (100)	29 (90.6)	40 (90.9)
	Endoscopia digestiva	6 (85.7)	5 (100)	28 (87.5)	39 (88.6)
	Audiometría	5 (71.4)	4 (80)	18 (56.3)	27 (61.4)
	Otros (oscilometría)	0 (0)	1 (20)	1 (3.1)	2 (4.5)

Tabla 9: Equipo multidisciplinar y recursos según centro

LCI: Lung Clearance Index. Índice de Aclaramiento Pulmonar; *VMNI:* Ventilación Mecánica No Invasiva; *CPAP:* Continuous Positive Airway Pressure. Presión Positiva Continua en las Vías Aéreas

En cuanto a los recursos, la cobertura era amplia, con la excepción del cribado neonatal (<60%) y la disponibilidad de pruebas del índice de aclaramiento pulmonar (LCI) (<14%) en los centros pediátricos. Solo el 58.1% (n=25/43) y el 53.5% (n=23/43) tenían acceso a programas de trasplante hepático y pulmonar, respectivamente, ya sea en el mismo centro o en un centro asociado.

El acceso y financiación de los diferentes medicamentos era variable. La tobramicina y la DNAsa fueron los medicamentos más financiados, con un 97.7% (n=42/43) y un 93% (n=40/43), respectivamente. Al momento de completar la encuesta, la triple terapia con CFTRm (ETI) no estaba disponible en el 13.9% de los centros (n=6/43) debido a diversas razones, como la falta de aprobación o reembolso. Ivacaftor fue el modulador más financiado (83.7%; n=36/43), seguido de la combinación Luma-caftor/Ivacaftor (78.6%; n=33/42) y Tezacaftor/Ivacaftor (76.7%; n=33/43). Es importante destacar que entre el 2% y el 7% de los centros solo tenían financiación parcial para uno o más CFTRm. De manera similar, entre el 2% y el 4% de los centros tenían financiación parcial para el manitol (28.6%; n=12/42), levofloxacino (27.9%, n=12/43) y aztreonam inhalado (20.9%, n=9/43).

6.1.2.2. Atención ambulatoria y hospitalaria

A nivel ambulatorio, el 56.8% (n=25/44) de los centros disponían de espacios específicos para el tratamiento exclusivo de pcFQ, mientras que, a nivel hospitalario, solo el 43.2% de los centros encuestados (n=19/44) ofrecían instalaciones hospitalarias dedicadas exclusivamente a la atención de pcFQ. En el resto de los casos, la atención se compartía con otros pacientes no afectados por FQ.

Asimismo, el 72.1% de los centros (n=31/43) disponían de un servicio de urgencias, y más de la mitad de los centros (56.8%; n=25/44) tenían atención proporcionada por un médico especialista en FQ las 24 horas del día, todos los días de la semana.

El 95.3% de los centros encuestados (n=41/43) practicaron una política de segregación microbiológica durante la hospitalización tanto dentro como fuera de la unidad de FQ. En el caso de los pacientes ambulatorios, el 51.2% (n=22/43) de los centros no segregaron a los pacientes independientemente del estado microbiológico, y el 37.2% (n=16/43) solo aplicaron la segregación para ciertos aislamientos microbiológicos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y micobacterias no tuberculosas).

A nivel hospitalario, la mayoría de los pacientes tenían acceso a habitaciones individuales (60.5%; n=26/43) y el 34.9% (n=15/43) compartían habitaciones con otros pacientes con los mismos aislamientos microbiológicos.

Más de la mitad de los centros encuestados (55.8%; n=24/43) visitaban a sus pacientes al menos cuatro veces al año (aproximadamente cada tres meses), aunque en el 39.5% de los casos (n=17/43) las visitas podían superar las seis al año.

La mayoría de los centros tenían acceso a espirometría el mismo día de la visita, así como a los diversos recursos considerados necesarios para el manejo agudo de las pcFQ (**Tabla 10**).

Espirometría el mismo día de la consulta	81.4% (n=35/43)
Tratamiento antibiótico nebulizado	74.4% (n=32/43)
Tratamiento antibiótico intravenoso	72.1% (n=31/43)
Colocación y mantenimiento de acceso venoso	72.1% (n=31/43)

Tabla 10: Recursos in situ en los centros para tratar las exacerbaciones en FQ

6.1.2.3. Transición y comunicación

El programa de transición entre pediatras y neumólogos estaba disponible en el 69% de los centros (n=29/42). La disponibilidad de EMD en el momento de la transición era del 81.4% (n=35/43).

En cuanto a la disponibilidad de información escrita para los pacientes, el 59.5% de los centros (n=25/42) ofrecían folletos informativos. Todos los centros encuestados (100%) disponían de un canal de comunicación entre el médico y el paciente en caso de necesidad. En concreto, el teléfono fijo (80.9%; n=34/42) era el canal de comunicación más utilizado, seguido del correo electrónico (78.6%; n=33/42) y los mensajes de texto a través de aplicaciones de teléfono (33.3%; n=14/42). Algunos centros (11.9%; n=5/42) confirmaron que utilizaban aplicaciones móviles, redes sociales o teléfonos personales de los diferentes profesionales de la salud para comunicarse.

La gran mayoría de los centros (95.3%; n=41/43) informaron colaborar con asociaciones y sociedades locales y/o nacionales.

6.1.3. Formación y educación del personal sanitario

Uno de los ítems de la encuesta fue la formación y educación del personal sanitario involucrado en las unidades de FQ. Un total del 79.5% (n=35/44) de los centros encuestados afirmó contar con formación suficiente para el manejo de las pcFQ, pero solo el 53.5% (n=23/43) de los centros tenían rotaciones específicas obligatorias u opcionales de FQ para los residentes durante su formación académica. Los centros que declararon tener formación insuficiente en FQ (20.4%; n=9/44) identificaron la necesidad de mejorar los conocimientos sobre los nuevos CFTRm (66.7%; n=6/9), la investigación actual sobre la fisiopatología (55.5%; n=5/9), el tratamiento antibiótico (55.5%; n=5/9), los programas de trasplante de pulmón y hepático (44.4%; n=4/9) y, finalmente, el seguimiento (33.3%; n=3/9) y diagnóstico (22.2%; n=2/9).

El formato elegido para la formación de personal sanitario por la mayoría de los centros fue el curso mixto en línea y presencial (84.9%; n=8/9), seguido de documentos de revisión tipo monografía en formato papel y/o en línea (55.5%; n=5/9). Los cursos únicamente presenciales o en línea fueron los menos solicitados por los encuestados, con un 33.3% (n=3/9) en ambos casos.

6.1.4. Investigación

Casi el 70% de los centros (69.8%; n=30/43) participaban en el ECFSPR. Cerca del 32% de los centros (31.8%; n=14/44) tenían un coordinador de estudios y el 27.3% (n=12/44) tenían un enfermero de investigación y un encargado de la entrada de datos, siendo más frecuentes en los centros de adultos que en los pediátricos.

La mayoría de los centros (85.7%; n=36/42) contaban con la posibilidad de incluir pacientes en ensayos clínicos; sin embargo, solo el 19.1% (n=8/42) habían participado en entre 5 y 10 ensayos clínicos en los últimos 5 años, mientras que la gran mayoría (66.7%; n=28/42) indicaron haber participado en menos de 5 ensayos clínicos. Solo el 30.2% (n=13/43) de los centros habían publicado o contribuido en más de 5 artículos científicos sobre FQ al año.

6.2. RESULTADOS DEL SEGUNDO ESTUDIO: PERSPECTIVA INTERNACIONAL SOBRE LAS COMORBILIDADES Y SUS FACTORES PRONÓSTICOS EN ADULTOS CON FQ

6.2.1. Características clínicas

Se incluyeron un total de 1.075 acFQ de 17 centros de referencia de FQ procedentes de tres países europeos diferentes (España, Italia y Alemania) y un país fuera de la Unión Europea (Israel).

Las características demográficas y clínicas se muestran en la **Tabla 11**, y las características microbiológicas en la **Tabla 12**.

Características demográficas	
Género	
Hombre (n,%)	588 (54.7)
Mujer (n,%)	487 (45.3)
Edad (media,DE)	36.9 (13.0)
IMC (kg/m ²) (media,DE)	23.1 (4.1)
IMC 18.5-24.9 (rango normal)	670 (62.7)
IMC ≥25 (sobrepeso)	283 (26.5)
Cribado neonatal (n,%)	102 (9.7)
Diagnóstico en la edad adulta (n,%)	349 (32.5)
Edad al diagnóstico (media,DE)	13.2 (17.1)
<18 años (n,%)	733 (68.2)
18-24 años (n,%)	62 (5.8)
25-31 años (n,%)	76 (7.1)
32-39 años (n,%)	101 (9.4)
≥40 años (n,%)	103 (9.6)
Características clínicas	
Tipo de mutación	
I-III / I-III (n,%)	495 (46.0)
I-III / IV-VI-desconocida (n,%)	473 (44.0)
IV-VI-desconocida / IV-VI-desconocida (n,%)	107 (10.0)
Test de sudor (mmol/L) (media,DE)	89.6 (28.2)
FEV ₁ al inicio (%) (media,DE)	77 (26.1)
FEV ₁ último valor (%) (media,DE)	72.7 (27.9)
Seguimiento (años) (media,DE)	14.5 (11.8)
Tratamiento antibiótico oral (n,%)	672 (62.5)
Tratamiento antibiótico inhalado (n,%)	692 (64.4)
Tratamiento con CFTRm (n,%)	565 (52.6)
Actividad física (días por semana,DE)	2.7 (1.9)
Baja intensidad física (n,%)	289 (27.1)
Alta intensidad física (n,%)	779 (72.9)
Trasplante pulmonar (n,%)	97 (9.0)
Éxito (n,%)	58 (5.4)
Edad de fallecimiento (años) (media,DE)	31.2 (11.6)

Tabla 11: Características basales de la población del estudio

DE: Desviación Estándar; **IMC:** Índice de Masa Corporal; **FEV₁:** *Forced Expiratory Volume in 1 Second*. Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; **CFTRm:** moduladores del CFTR

		Infección bronquial crónica inicial	Infección bronquial crónica final
Bajo impacto pronóstico sobre la supervivencia (n,%)	<i>Staphylococcus aureus</i>	517 (49.0)	394 (36.7)
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	85 (8.0)	70 (6.5)
	<i>Haemophilus influenzae</i>	67 (6.3)	45 (4.2)
	Otras bacterias	34 (3.2)	39 (3.6)
	Otros hongos	21 (2.0)	86 (8.0)
	<i>Scedosporium</i>	17 (1.6)	19 (1.8)
	<i>Nocardia</i>	5 (0.5)	0 (0.0)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (0.2)	1 (0.1)
	Global*	246 (29.6)	262 (35.7)
Alto impacto pronóstico sobre la supervivencia (n,%)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	492 (46.6)	358 (33.3)
	SARM	62 (5.9)	46 (4.3)
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	60 (5.7)	32 (3.0)
	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	58 (5.5)	59 (5.5)
	<i>Burkholderia spp</i>	34 (3.2)	38 (3.5)
	<i>Mycobacterium abscessus</i>	10 (0.9)	13 (1.2)
	<i>Mycobacterium avium complex</i>	7 (0.7)	7 (0.7)
	Otras micobacterias no tuberculosas	3 (0.3)	0 (0.0)
	Global*	585 (70.4)	471 (64.3)

Tabla 12: Características microbiológicas de la población del estudio

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina

*Calculado en los 831 pacientes con infección crónica inicial o
733 pacientes con infección bronquial crónica final

6.2.2. Prevalencia de comorbilidades en adultos con FQ

Se identificaron un total de 145 comorbilidades. En total, el 96.5% de la cohorte de pcFQ tenía al menos una comorbilidad, mientras que solo el 3.5% no tenía ninguna. En general, el 65.3% de todos los pacientes presentaba tres o más comorbilidades. El número promedio de comorbilidades por paciente fue de tres, de las cuales dos eran comorbilidades clásicas y una era una comorbilidad emergente (**Figura 5**).

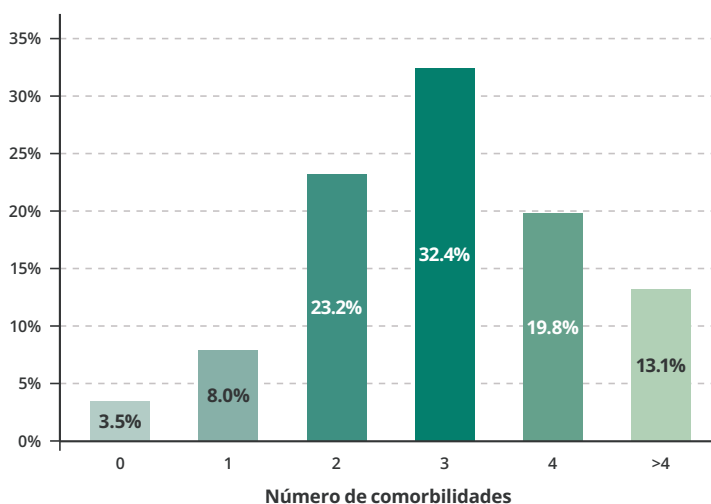


Figura 5: Número de comorbilidades

La **Tabla 13**, la **Figura 6** y la **Figura 7** presentan la prevalencia general de todas las comorbilidades estudiadas, así como la edad media de aparición. La prevalencia general de cada grupo de comorbilidades se ha estimado considerando a los pacientes que presentan al menos una comorbilidad dentro de ese grupo.

Grupo de comorbilidad			Prevalencia (n,%)	Edad media de aparición (años)	
				Media,DE	Mediana, RIC
Respiratorias			936 (88.7)	24.8 (13.1)	22 (15.8-33)
Comorbilidades clásicas (n,%)	763 (81.5)	Bronquiectasias	862 (80.4)	24.8 (13.4)	22 (15-33)
		Neumonía	353 (33.4)	23.9 (17.1)	20.5 (10-36)
		Hemoptisis	318 (29.6)	27.2 (10.7)	25 (19-34)
		ABPA	175 (16.3)	17.4 (10.9)	15 (11-20)
		Neumotórax	45 (4.2)	22.6 (8)	21 (19-27)
		Hipertensión pulmonar	11 (1)	45.8 (20.1)	41.5 (30.5-53)
Comorbilidades emergentes (n,%)	173 (18.5)	Asma	123 (11.5)	21.5 (14.6)	18 (9-33)
		EPOC	38 (3.5)	32.2 (20.4)	25.5 (14.5-47.5)
		Apnea obstructiva del sueño	17 (1.6)	45.5 (13.4)	50 (36-53)
		Neumonitis por hipersensibilidad	3 (0.3)	27 (12.1)	20 (20-41)
		EPID	2 (0.2)	-	-
Digestivas y metabólicas			848 (79.9)	22.2 (16)	19 (10-33)
Comorbilidades clásicas (n,%)	629 (74.2)	Insuficiencia pancreática	644 (61.1)	13.9 (16.2)	5 (0-25)
		Reflujo gastroesofágico	167 (15.5)	30.9 (15.6)	27 (20-42)
		Litiasis biliar	151 (14)	33.3 (14.4)	32 (22-45)
		Hígado graso	121 (11.3)	32.1 (14.7)	30 (19-44)
		Íleo meconial	106 (9.9)	12.7 (15.9)	4 (0-24)
		Pancreatitis	97 (9.2)	30.7 (12.4)	30 (21-38)
		SOID	62 (6.1)	20.9 (16)	18.5 (7-32)
		Esplenomegalia	43 (4)	25.6 (11.5)	25 (18-36)
		Cirrosis	31 (2.9)	23.1 (13.7)	20 (13-31)
		Hipertensión portal	26 (2.4)	20.9 (11.6)	17.5 (12-29.5)
		Trasplante hepático	13 (1.2)	20 (15)	13 (10-29)
		DRFQ sin complicaciones	215 (20)	23.1 (11.7)	24 (15-30)
Comorbilidades emergentes (n,%)	219 (25.8)	DRFQ con complicaciones	20 (1.9)	32.8 (18)	34 (21-41)
		Nefropatía	12 (1.1)	31.5 (9.7)	27 (24.5-38)
		Retinopatía	9 (0.8)	38.2 (24.5)	29 (23.5-50)
		Vasculopatía	2 (0.2)	-	-
		Sobrepeso, preobesidad (IMC≥25 kg/m²)	283 (26.5)	-	-
		Colesterol	95 (8.8)	42.3 (12.3)	44 (34-52)
		Dislipidemia	85 (7.9)	41.5 (13)	42 (29-50)
		Hernia de hiato	37 (3.4)	40.9 (18.3)	38 (26-56)
		Virus de la hepatitis C	11 (1)	24.2 (10.3)	19 (18-27)
		Enfermedad ulcerosa	9 (0.8)	32.7 (14.2)	27 (22-52)
		Virus de la hepatitis B	8 (0.7)	26.5 (16.3)	26.5 (15-38)
		Apendicectomía	8 (0.7)	-	-
		Gastritis	8 (0.7)	-	-
		Angiomas	8 (0.7)	-	-
		Helicobacter Pylori	7 (0.7)	-	-
		Enfermedad de Gilbert	6 (0.6)	-	-
		Colitis ulcerosa	4 (0.4)	-	-
		Enfermedad de Crohn	4 (0.4)	-	-
		Coledocolitiasis	4 (0.4)	-	-
		Diverticulitis	4 (0.4)	-	-
		Poliposis colónica	4 (0.4)	-	-
		Hiperplasia nodular focal	2 (0.2)	-	-
		Varices esofágicas	2 (0.2)	-	-
		Laringitis por reflujo gastroesofágico	1 (0.1)	-	-
		Esofagitis por reflujo gastroesofágico	1 (0.1)	-	-
		Esófago de Barrett	1 (0.1)	-	-
		Divertículo de Meckel	1 (0.1)	-	-
		Adenomiomatosis de la vesícula biliar	1 (0.1)	-	-
		Gastroparesia	1 (0.1)	-	-
Esfera otorrinolaringológica			568 (53.4)	26.2 (13.3)	23.8 (16-37)
Comorbilidades clásicas (n,%)		Sinusitis	452 (42.4)	26.3 (13.6)	24 (16-37)
		Rinosinusitis crónica	311 (29.1)	25.2 (14)	22 (15-35)
		Poliposis nasal	254 (23.8)	24.3 (12)	23 (15-34)
		Otitis crónica	14 (1.3)	24.8 (10.7)	26 (14-33.5)

Grupo de comorbilidad			Prevalencia (n,%)	Edad media de aparición (años)	
				Media,DE	Mediana, RIC
Psiquiátricas			255 (23.8)	30.2 (12.5)	29 (19-38)
Comorbilidades emergentes (n,%)		Ansiedad	138 (12.9)	30.6 (13.3)	30 (19-38)
		Depresión	100 (9.3)	30.7 (13.2)	30 (19-38.5)
		Trastornos de adaptación	82 (7.6)	-	-
		Esquizofrenia	6 (0.6)	18 (3.6)	19 (14-21)
		Trastorno obsesivo compulsivo	4 (0.4)	-	-
		Anorexia	4 (0.4)	-	-
		Intento de suicidio	3 (0.3)	-	-
		TDAH	3 (0.3)	-	-
		Fobia de impulso	1 (0.1)	-	-
		Trastorno por uso de videojuegos	1 (0.1)	-	-
	Síndrome de Asperger	1 (0.1)	-	-	
Reumatológicas			238 (22.1)	33.4 (13.7)	31 (22-43)
Comorbilidades clásicas (n,%)	222 (93.3)	Osteopenia	164 (15.3)	32.2 (12.3)	30 (22-42)
		Osteoporosis	83 (7.7)	36.8 (16.8)	31.5 (22-52)
		Artropatía	25 (2.3)	27.4 (10.7)	25 (19-36)
Comorbilidades emergentes (n,%)	222 (93.3)	Artritis reumatoide	10 (0.9)	29.4 (15.5)	28 (20-33)
		Vasculitis	3 (0.3)	22.3 (16.3)	28 (4-35)
		Lupus eritematoso sistémico	2 (0.2)	32.5 (13.4)	32.5 (23-42)
Cardiovasculares			106 (9.9)	47.2 (13.6)	47.5 (36-55)
Comorbilidades emergentes (n,%)		Hipertensión arterial	77 (7.2)	46.5 (11.1)	47 (38-55)
		Fibrilación auricular	7 (0.7)	58.6 (21.2)	65 (48-74)
		Infarto agudo de miocardio	5 (0.5)	51.4 (21)	47 (38-63)
		TPSV	5 (0.5)	-	-
		Pericarditis	3 (0.3)	-	-
		Síndrome de Wolff-Parkinson-White	3 (0.3)	-	-
		Insuficiencia cardíaca	2 (0.2)	-	-
		Insuficiencia mitral	2 (0.2)	-	-
		Cardiomiopatía dilatada	2 (0.2)	-	-
		Cardiomiopatía hipertrófica	2 (0.2)	-	-
		Estenosis aórtica	1 (0.1)	-	-
		Trasposición de grandes vasos	1 (0.1)	-	-
		Síndrome de Brugada	1 (0.1)	-	-
		Síndrome cardinohibitorio	1 (0.1)	-	-
		Válvula aórtica bicúspide	1 (0.1)	-	-
		Disfunción ventricular	1 (0.1)	-	-
		Aneurisma del septo interventricular	1 (0.1)	-	-
Hematológicas			106 (9.9)	31.2 (16.1)	29 (21.3-38)
Comorbilidades emergentes (n,%)		Anemia	80 (7.4)	30.8 (13.5)	29.5 (22-37.5)
		Trombocitopenia	23 (2.1)	30.9 (22.6)	22 (17-37)
		Talasemia	4 (0.4)	-	-
		Déficit del Factor VII	4 (0.4)	-	-
		Gammopatía	3 (0.3)	-	-
		Hemoglobinopatía S	1 (0.1)	-	-
		Enfermedad de Von Willebrand	1 (0.1)	-	-
		Déficit de Vitamina K	1 (0.1)	-	-
Renales			64 (9.6)	31.9 (13.2)	29 (23-41)
Comorbilidades clásicas (n,%)	47 (73.4)	Insuficiencia renal aguda	33 (3.1)	33.8 (11.8)	35 (25-42)
		Litiasis renal	29 (4.5)	30.1 (14.1)	27 (19-37)
Comorbilidades emergentes (n,%)	17 (26.6)	Insuficiencia renal crónica	14 (1.3)	33.4 (7.3)	35 (25-35)
		Glomerulonefritis	2 (0.2)	-	-
		Nefropatía por IgA	2 (0.2)	-	-
		Trasplante renal	1 (0.1)	-	-
Tiroideas			47 (4.4)	37.2 (16)	35 (24-45)
Comorbilidades emergentes (n,%)		Hipotiroidismo	41 (3.8)	37.1 (16.6)	35 (24-44)
		Hipertiroidismo	6 (0.6)	35.2 (12.9)	32 (24-45)

Grupo de comorbilidad		Prevalencia (n,%)	Edad media de aparición (años)	
			Media, DE	Mediana, RIC
Neoplásicas		36 (3.3)	47.3 (10.4)	45 (41-55)
Comorbilidades emergentes (n,%)	Cáncer de mama	10 (0.9)	51.9 (6.3)	52.5 (46.5-57)
	Cáncer de colon	6 (0.6)	42 (3.2)	42.5 (39.5-44.5)
	Linfoma	4 (0.4)	31 (4.2)	31 (28-34)
	Cáncer de tiroides	3 (0.3)	-	-
	Cáncer testicular	2 (0.2)	-	-
	Cáncer de cérvix	2 (0.2)	-	-
	Cáncer de pulmón	2 (0.2)	-	-
	Sarcoma de suelo de boca	1 (0.1)	-	-
	Cáncer renal	1 (0.1)	-	-
	Cáncer de glándula pineal	1 (0.1)	-	-
	Colesteatoma	1 (0.1)	-	-
	Cáncer de esófago	1 (0.1)	-	-
	Cáncer de vejiga	1 (0.1)	-	-
Comorbilidades emergentes (n,%)	Cáncer de próstata	1 (0.1)	-	-
	Leucemia	1 (0.1)	-	-
Inmunológicas		36 (3.4)	30 (15.1)	28 (18-41)
Comorbilidades emergentes (n,%)	Enfermedades autoinmunes	21 (2)	30.4 (19)	27 (17-47.5)
	Enfermedad celíaca	12 (1.1)	-	-
	Eritema nodoso	3 (0.3)	-	-
	Esofagitis eosinofílica	1 (0.1)	-	-
	Dermatitis atópica	1 (0.1)	-	-
	Vasculitis pANCA	1 (0.1)	-	-
	Sarcoidosis	1 (0.1)	-	-
	Enfermedad relacionada con IgG4	1 (0.1)	-	-
	Tiroiditis de Hashimoto	1 (0.1)	-	-
	Inmunodeficiencia primaria	11 (1)	32.7 (12.1)	33 (21-41)
	VIH/SIDA	1 (0.1)	-	-
Neurológicas		33 (3.1)	34.7 (21.9)	31 (27-61)
Comorbilidades emergentes (n,%)	Migraña	10 (0.9)	-	-
	ACV	6 (0.6)	29.8 (19.4)	29.5 (27-32)
	Epilepsia	5 (0.5)	-	-
	Polineuropatía	2 (0.2)	-	-
	Enfermedad de Parkinson	1 (0.1)	-	-
	Miastenia	1 (0.1)	-	-
	Hipoacusia neurosensorial	1 (0.1)	-	-
	Parálisis cerebral	1 (0.1)	-	-
	Retraso psicomotor	1 (0.1)	-	-
	Malformación arteriovenosa	1 (0.1)	-	-
	Neuritis óptica	1 (0.1)	-	-
	Discapacidad intelectual	1 (0.1)	-	-
	Ataxia cerebelosa	1 (0.1)	-	-
	Esclerosis múltiple	1 (0.1)	-	-

Tabla 13: Prevalencia de comorbilidades y edad media de aparición

DE: Desviación Estándar; **RIC:** Rango Intercuartílico; **ABPA:** Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica; **EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; **EPID:** Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa; **SOID:** Síndrome de Obstrucción Intestinal Distal; **DRFQ:** Diabetes Relacionada con la Fibrosis Quística; **TDH:** Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad; **TPSV:** Taquicardia Paroxística Supraventricular; **VIH/SIDA:** Virus de Inmunodeficiencia Humana/Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida; **ACV:** Accidente Cerebrovascular

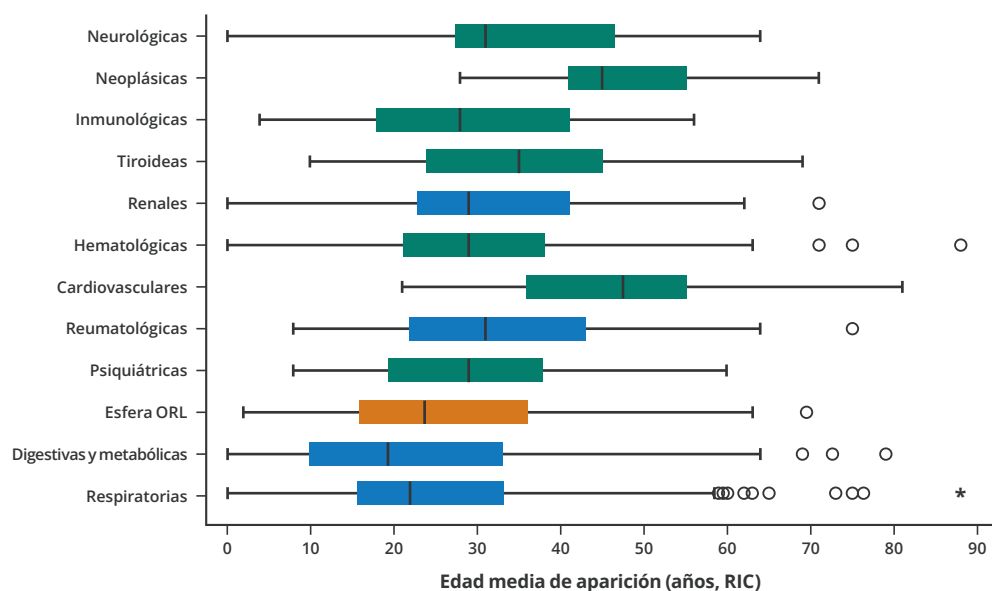


Figura 6: Grupos de comorbilidades y edad media de aparición

RIC: Rango Intercuartílico; **ORL:** Otorrinolaringológica.

En color naranja se muestran los grupos de comorbilidades formados exclusivamente por comorbilidades clásicas, en azul los grupos que combinan comorbilidades clásicas y emergentes, y en verde los grupos compuestos únicamente por comorbilidades emergentes. En cada diagrama de caja, el valor de la mediana está indicado por la línea vertical central, y los percentiles 25 y 75 están indicados por las líneas horizontales inferior y superior de la caja. Los "bigotes" por encima y por debajo de la caja indican los percentiles 90 y 10. Los valores atípicos extremos y moderados se marcan con un asterisco () o un círculo (O) en el diagrama de caja, respectivamente.*

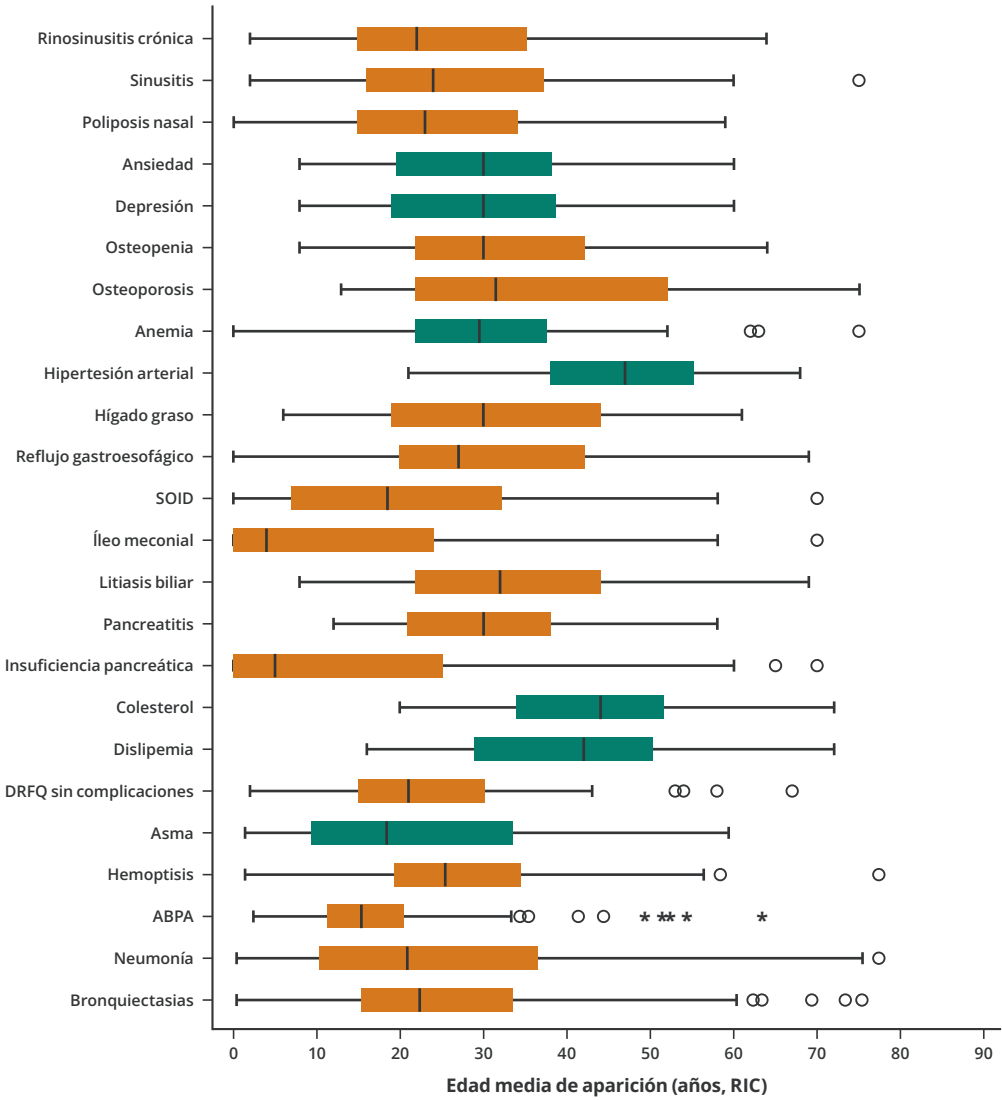


Figura 7: Distribución de las comorbilidades con una prevalencia $\geq 5\%$ y edad media de aparición

RIC: Rango Intercuartílico; **SOID:** Síndrome de Obstrucción Intestinal Distal; **DRFQ:** Diabetes Relacionada con la Fibrosis Quística; **ABPA:** Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica

En color naranja se muestran las comorbilidades clásicas y en verde las comorbilidades emergentes. En cada diagrama de caja, el valor de la mediana está indicado por la línea vertical central, y los percentiles 25 y 75 están indicados por las líneas horizontales inferior y superior de la caja. Los "bigotes" por encima y por debajo de la caja indican los percentiles 90 y 10. Los valores atípicos extremos y moderados se marcan con un asterisco (*) o un círculo (O) en el diagrama de caja, respectivamente.

Las comorbilidades respiratorias fueron las más prevalentes (88.7%), seguidas de las comorbilidades digestivas/metabólicas (79.9%) y otorrinolaringológicas (53.4%). Entre las comorbilidades puramente emergentes, los trastornos psiquiátricos fueron los más frecuentes (23.8%), con una edad media de diagnóstico de 30.2 años (DE 12.5). A continuación, se encuentran las comorbilidades cardiovasculares y hematológicas, ambas con una prevalencia del 9.9%, y con edades medias de diagnóstico de 47.2 años (DE 13.6) y 31.2 años (DE 16.1), respectivamente.

En los cuatro grupos que combinan comorbilidades clásicas y emergentes (comorbilidades con grupo mixto), predominan las comorbilidades clásicas, mientras que las emergentes representan, en promedio, alrededor del 20% del total en la mayoría de los casos. La excepción es el grupo de comorbilidades reumatológicas, en el que las comorbilidades emergentes constituyen solo el 7% (*Figura 8*).

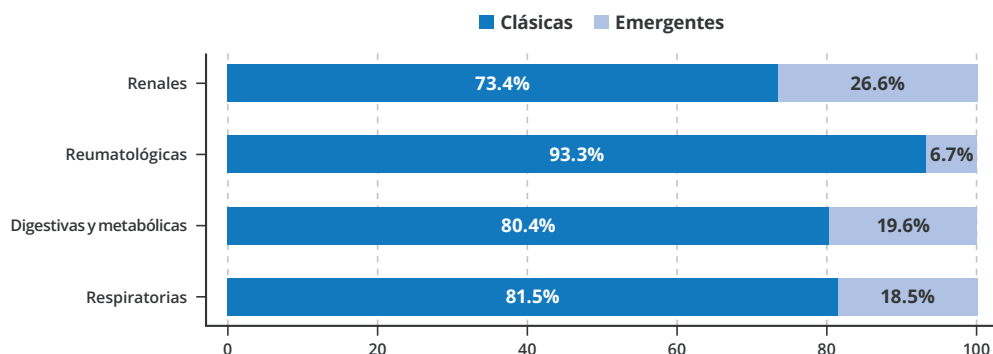


Figura 8: Distribución de las comorbilidades con grupo mixto

A continuación, se presenta una tabla comparativa que resume las comorbilidades clásicas y emergentes según distintas variables clínicas, destacando cuál predomina en cada grupo (**Tabla 14**). Los pacientes con mutaciones graves, diagnóstico temprano de la FQ, infección bronquial crónica por microorganismos de alto impacto pronóstico y una edad entre 18 y 39 años presentan una mayor carga de comorbilidades clásicas. En contraste, aquellos con mutaciones más leves, diagnóstico de FQ en la edad adulta, infección bronquial crónica por microorganismos de bajo impacto pronóstico y mayores de 40 años muestran una mayor prevalencia de comorbilidades emergentes. Además, ser mujer se asoció fuertemente con el desarrollo de ambas categorías de comorbilidades. Todos estos aspectos se tratarán con más detalle en las siguientes secciones.

	Comorbilidades clásicas	Comorbilidades emergentes
Género	Mujeres	Mujeres
Tipo de mutación	Grave	Leve
Edad de diagnóstico	<18 años	≥18 años
Edad actual	18-39 años	≥40 años
Tipo de infección bronquial crónica según el impacto del microorganismo sobre la supervivencia	Alto pronóstico	Bajo pronóstico

Tabla 14: Comparación de comorbilidades clásicas y emergentes según variables clínicas

6.2.2.1. Análisis de comorbilidades según sexo (Tabla 15)

El análisis por sexo reveló que el sexo femenino presentaba un número promedio mayor tanto de comorbilidades clásicas como emergentes en comparación con el sexo masculino, con una media de 3.3 en mujeres frente a 2.8 en hombres ($p<0.001$). Además, las mujeres mostraron una mayor prevalencia de todas las comorbilidades, excepto de aquellas de naturaleza digestiva/metabólica y renal. En cuanto a las comorbilidades cardiovasculares, aunque la proporción relativa era similar en ambos grupos, el número absoluto de hombres afectados superó al de mujeres.

	Hombres (n=588)	Mujeres (n=487)	p-valor
Comorbilidades clásicas (media,DE)	2.2 (1.0)	2.4 (0.9)	0.001
Comorbilidades emergentes (media,DE)	0.8 (1.0)	1.1 (1.2)	<0.001
Número promedio de comorbilidades (media,DE)	2.8 (1.4)	3.3 (1.5)	<0.001
Respiratorias (n,%)	491 (84.9)	445 (93.3)	<0.001
Digestivas y metabólicas (n,%)	470 (80.8)	378 (78.9)	0.456
Esfera otorrinolaringológica (n,%)	295 (50.6)	273 (56.8)	0.045
Psiquiátricas (n,%)	114 (19.4)	141 (29.0)	<0.001
Reumatológicas (n,%)	112 (19.0)	126 (25.9)	0.007
Cardiovasculares (n,%)	58 (9.9)	48 (9.9)	0.989
Hematológicas (n,%)	36 (6.1)	70 (14.4)	<0.001
Renales (n,%)	41 (11.3)	23 (7.6)	0.112
Tiroideas (n,%)	11 (1.9)	36 (7.4)	<0.001
Inmunológicas (n,%)	16 (2.7)	20 (4.1)	0.211
Neoplásicas (n,%)	11 (1.9)	25 (5.1)	0.003
Neurológicas (n,%)	16 (2.7)	17 (3.5)	0.466

Tabla 15: Análisis de comorbilidades según sexo
DE: Desviación Estándar

6.2.2.2. Análisis de comorbilidades según tipo de mutación (Tabla 16)

Los participantes con mutaciones de clase I, II y III en ambos alelos, caracterizadas por una forma más grave de la enfermedad, presentaron un número promedio mayor de comorbilidades, siendo las comorbilidades respiratorias y digestivas/metabólicas las más frecuentes, con diferencias estadísticamente significativas. Además, este grupo tuvo una mayor incidencia de complicaciones renales, hematológicas, psiquiátricas e inmunológicas en comparación con aquellos con mutaciones más leves. En el grupo con mutaciones menos graves, las comorbilidades emergentes fueron las más prevalentes.

	I-II-III / I-II-III (n=495)	I-II-III / desconocida-IV-VI desconocida-IV-VI / desconocida-IV-VI (n=580)	p-valor
Comorbilidades clásicas (media,DE)	2.4 (0.9)	2.2 (1.0)	<0.001
Comorbilidades emergentes (media,DE)	0.9 (1.1)	1.0 (1.1)	0.269
Número promedio de comorbilidades (media,DE)	3.3 (1.3)	2.9 (1.6)	<0.001
Respiratorias (n,%)	472 (97.5)	464 (81.3)	<0.001
Digestivas y metabólicas (n,%)	459 (94.4)	389 (67.7)	<0.001
Esfera otorrinolaringológica (n,%)	258 (53.0)	310 (53.7)	0.807
Psiquiátricas (n,%)	122 (24.7)	133 (22.9)	0.486
Reumatológicas (n,%)	107 (21.6)	131 (22.6)	0.703
Cardiovasculares (n,%)	34 (6.9)	72 (12.4)	0.002
Hematológicas (n,%)	64 (12.9)	42 (7.2)	0.002
Renales (n,%)	33 (10.0)	31 (9.3)	0.754
Tiroideas (n,%)	20 (4.0)	27 (4.7)	0.623
Inmunológicas (n,%)	18 (3.6)	18 (3.1)	0.624
Neoplásicas (n,%)	14 (2.8)	22 (3.8)	0.381
Neurológicas (n,%)	13 (2.6)	20 (3.4)	0.436

Tabla 16: Análisis de comorbilidades según tipo de mutación

DE: Desviación Estándar

6.2.2.3. Análisis de comorbilidades según la edad al diagnóstico de FQ (Tabla 17)

Los pacientes diagnosticados antes de los 18 años presentaron un mayor número de comorbilidades clásicas en comparación con aquellos diagnosticados en la edad adulta. En particular, la prevalencia de comorbilidades respiratorias y digestivas/metabólicas fue significativamente mayor en el grupo de diagnóstico temprano. Por otro lado, las comorbilidades emergentes, como las reumatológicas, cardiovasculares, tiroideas y neoplásicas, fueron más frecuentes en el grupo de diagnóstico en la edad adulta.

	<18 años (n=733)	≥18 años (n=342)	p-valor
Comorbilidades clásicas (media,DE)	2.4 (0.9)	2.0 (1.0)	<0.001
Comorbilidades emergentes (media,DE)	0.8 (1.0)	1.2 (1.3)	<0.001
Número promedio de comorbilidades (media,DE)	3.1 (1.34)	2.9 (1.63)	0.001
Respiratorias (n,%)	674 (94.1)	262 (77.3)	<0.001
Digestivas y metabólicas (n,%)	632 (87.5)	216 (63.7)	<0.001
Esfera otorrinolaringológica (n,%)	388 (53.7)	180 (52.6)	0.735
Psiquiátricas (n,%)	178 (24.4)	77 (22.5)	0.510
Reumatológicas (n,%)	162 (22.1)	76 (22.2)	0.964
Cardiovasculares (n,%)	44 (6.0)	62 (18.1)	<0.001
Hematológicas (n,%)	80 (10.9)	26 (7.6)	0.090
Renales (n,%)	47 (10.1)	17 (8.5)	0.531
Tiroideas (n,%)	24 (3.3)	23 (6.7)	0.010
Inmunológicas (n,%)	26 (3.6)	10 (2.9)	0.594
Neoplásicas (n,%)	16 (2.2)	20 (5.8)	0.002
Neurológicas (n,%)	23 (3.1)	10 (2.9)	0.850

Tabla 17: Análisis de comorbilidades según la edad al diagnóstico de FQ

DE: Desviación Estándar

6.2.2.4. Análisis de comorbilidades según la edad actual (Tabla 18)

Los pacientes mayores de 40 años presentan una mayor prevalencia de comorbili-
dades emergentes en comparación con los pacientes más jóvenes. En el grupo de
mayor edad, las comorbilidades reumatológicas, cardiovasculares, renales, tiroideas
y neoplásicas son particularmente prevalentes.

	18-39 años (n=663)	≥40 años (n=412)	p-valor
Comorbilidades clásicas (media,DE)	2.4 (0.9)	2.2 (1.0)	0.043
Comorbilidades emergentes (media,DE)	0.8 (0.9)	1.3 (1.3)	<0.001
Número promedio de comorbilidades (media,DE)	2.9 (1.3)	3.2 (1.7)	0.022
Respiratorias (n,%)	598 (92.4)	338 (82.8)	<0.001
Digestivas y metabólicas (n,%)	549 (83.9)	299 (73.5)	<0.001
Esfera otorrinolaringológica (n,%)	326 (49.8)	242 (59.2)	0.003
Psiquiátricas (n,%)	158 (23.9)	97 (23.5)	0.893
Reumatológicas (n,%)	123 (18.6)	115 (27.9)	<0.001
Cardiovasculares (n,%)	26 (3.9)	80 (19.5)	<0.001
Hematológicas (n,%)	69 (10.4)	37 (9.0)	0.446
Renales (n,%)	28 (6.9)	36 (14.0)	0.002
Tiroideas (n,%)	20 (3.0)	27 (6.6)	0.006
Inmunológicas (n,%)	24 (3.6)	12 (2.9)	0.528
Neoplásicas (n,%)	12 (1.8)	24 (5.8)	<0.001
Neurológicas (n,%)	16 (2.4)	17 (4.1)	0.113

Tabla 18: Análisis de comorbilidades según la edad actual
DE: Desviación Estándar

6.2.2.5. Análisis de comorbilidades según el tipo de infección bronquial crónica y su impacto pronóstico en la supervivencia (Tabla 19)

Los pacientes con infección bronquial crónica por microorganismos de alto impacto pronóstico presentan un mayor número promedio de comorbilidades. Las comorbilidades respiratorias y digestivas/metabólicas siguen siendo las más prevalentes en este grupo (98.1% y 88%, respectivamente). En contraste, los pacientes con microorganismos de bajo impacto pronóstico sobre la supervivencia generalmente tienen menos comorbilidades, excepto en relación con las comorbilidades emergentes, ya que estas tienden a manifestarse a edades más avanzadas.

	Bajo impacto en la supervivencia (n=246)	Alto impacto en la supervivencia (n=585)	p-valor
Comorbilidades clásicas (media,DE)	2.2 (0.9)	2.5 (0.9)	<0.001
Comorbilidades emergentes (media,DE)	1.0 (1.2)	1.0 (1.1)	0.144
Número promedio de comorbilidades (media,DE)	2.9 (1.4)	3.3 (1.3)	<0.001
Respiratorias (n,%)	199 (81.9)	566 (98.1)	<0.001
Digestivas y metabólicas (n,%)	189 (77.8)	506 (88.0)	<0.001
Esfera otorrinolaringológica (n,%)	131 (54.1)	338 (58.4)	0.263
Psiquiátricas (n,%)	54 (22.0)	153 (26.2)	0.192
Reumatológicas (n,%)	52 (21.1)	150 (25.6)	0.167
Cardiovasculares (n,%)	31 (12.7)	48 (8.2)	0.046
Hematológicas (n,%)	17 (6.9)	71 (12.1)	0.025
Renales (n,%)	9 (5.8)	41 (11.7)	0.041
Tiroideas (n,%)	12 (4.9)	25 (4.3)	0.700
Inmunológicas (n,%)	9 (3.7)	22 (3.8)	0.940
Neoplásicas (n,%)	9 (3.7)	19 (3.2)	0.765
Neurológicas (n,%)	7 (2.8)	11 (1.9)	0.383

Tabla 19: Análisis de comorbilidades según el tipo de infección bronquial crónica y su impacto pronóstico en la supervivencia

DE: Desviación Estándar

6.2.3. Carga de comorbilidades

El ICC no parece tener una correlación directa con el número de comorbilidades en pcFQ. En esta cohorte, el 79.3% de los pacientes presentaron una carga de comorbilidad baja, definida por un puntaje en el ICC de 0 a 1, mientras que el 8.3% presentó una carga moderada (2 puntos) y solo el 12.4% alcanzó un puntaje de ≥ 3 puntos, lo que indica una carga alta de comorbilidad. Al analizar la concordancia entre el ICC y el número real de comorbilidades presentes utilizando el índice kappa, se observa una baja correlación (valor de kappa 0.041).

6.2.4. Comorbilidades y mortalidad: El *CF-COMPASS Score* y el comorbido de la FQ

Todas las comorbilidades, junto con algunos factores demográficos y clínicos, fueron evaluadas en el análisis univariado de riesgo de mortalidad y, cuando correspondía, en el análisis multivariado de riesgo, tal y como se muestra en la **Tabla 20**.

El análisis multivariado identificó 7 predictores independientes de muerte o trasplante de pulmón, de los cuales cuatro fueron factores protectores (destacados en verde claro) y tres se asociaron con un mayor riesgo (destacados en verde oscuro). Estos siete predictores mostraron una significación estadística con un valor de $p < 0.05$.

Entre los factores protectores se encuentran el diagnóstico de la enfermedad en la edad adulta, las mutaciones leves, la actividad física regular y la infección bronquial crónica inicial por microorganismos de bajo impacto pronóstico en la supervivencia.

Por el contrario, los factores de riesgo identificados incluyen las comorbilidades respiratorias, las hematológicas y las renales.

Variable ^b	Multivariado ^a				
	HR	IC 95%	p-valor	Coefficiente β^c	Puntaje entero ^d
Actividad física uno o más días a la semana	0.18	0.10 - 0.33	<0.001	-1.734	-2
Diagnóstico con ≥18 años	0.24	0.11 - 0.52	<0.001	-1.422	-1
Mutaciones leves* *(I-III / IV-VI-desconocida; IV-VI-desconocida / IV-VI-desconocida)	0.44	0.25 - 0.77	0.004	-0.821	-1
Infección bronquial crónica según el impacto pronóstico del microorganismo	-	-	0.023	-	-
Sin colonización	1	-	-	0	0
Bajo pronóstico	0.23	0.08 - 0.66	0.006	-1.465	-1
Alto pronóstico	0.49	0.21 - 1.10	0.085	-0.720	-1
Comorbilidades renales	2.46	1.44 - 4.21	0.001	0.902	1
Comorbilidades hematológicas	4.38	2.27 - 8.43	<0.001	1.476	1
Comorbilidades respiratorias	12.64	1.55 - 102.94	0.018	2.537	3

Tabla 20: Predictores independientes de muerte o trasplante de pulmón determinados mediante análisis de regresión de Cox

AUC: Area Under the ROC Curve (Receiver Operating Characteristic). Área bajo la curva ROC (Curva característica operativa del receptor); **HR:** Hazard Ratio. Razón de Riesgo; **IC:** Intervalo de Confianza

^a Prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, p=0.682; ^b Se utilizó el método de imputación múltiple para los datos ausentes; ^c AUC=0.82 (IC 95% 0.78 - 0.87); ^d AUC=0.81 (IC 95% 0.76 - 0.85)

Los datos se muestran como HR estimadas (IC 95%) de las variables explicativas en el grupo de muerte o trasplante de pulmón. La selección de variables se realizó utilizando el método backward stepwise (razón de verosimilitud) (Pin<0.05, Pout>0.10). Las variables iniciales fueron las siguientes: sexo, edad al diagnóstico (años), colonización, infección bronquial crónica según el impacto pronóstico (infección crónica inicial), tipo de mutación, prueba del sudor, actividad física, comorbilidades clásicas, comorbilidades emergentes, comorbilidades respiratorias, comorbilidades digestivas/metabólicas, comorbilidades cardiovasculares, comorbilidades tiroideas, comorbilidades neurológicas, comorbilidades renales, comorbilidades hematológicas, comorbilidades reumatológicas, comorbilidades psiquiátricas, comorbilidades de la esfera otorrinolaringológica, comorbilidades neoplásicas, comorbilidades inmunológicas, índice de comorbilidad de Charlson y número de comorbilidades.

La probabilidad de muerte o necesidad de trasplante pulmonar se calculó mediante un modelo de regresión de Cox, cuya ecuación se expresa de la siguiente manera:

$$P = \frac{Exp(\beta)}{1 + Exp(\beta)}$$

En esta ecuación P representa la probabilidad de que ocurra el evento en estudio (muerte o trasplante pulmonar), y $Exp(\beta)$ corresponde a la función exponencial aplicada al valor de β . Este último integra diversos predictores que influyen en el pronóstico del paciente, permitiendo transformar sus efectos en una escala probabilística.

El valor de β se define a partir de un coeficiente basal de -1.395 , al que se le suman o restan distintos coeficientes en función de las características clínicas y epidemiológicas del paciente. Los coeficientes incluidos en la ecuación son los siguientes:

- ▶ **Diagnóstico de la enfermedad a los 18 años o más:** -1.422
- ▶ **Presencia de mutaciones leves:** -0.821
- ▶ **Presencia de microorganismos de bajo impacto pronóstico en la supervivencia:** -1.465
- ▶ **Presencia de microorganismos de alto impacto pronóstico en la supervivencia:** -0.720
- ▶ **Realización de actividad física al menos un día a la semana:** -1.734
- ▶ **Presencia de comorbilidades respiratorias:** $+2.537$
- ▶ **Presencia de comorbilidades renales:** $+0.902$
- ▶ **Presencia de comorbilidades hematológicas:** $+1.476$

Cada uno de los coeficientes incluidos en la ecuación refleja la magnitud y dirección del efecto de la variable correspondiente sobre el desenlace clínico. Un coeficiente positivo indica un incremento en la probabilidad de muerte o trasplante pulmonar, mientras que un coeficiente negativo sugiere un efecto protector.

Por ejemplo, un paciente diagnosticado a los 18 años o más, con comorbilidades respiratorias y sin actividad física regular, presentará un valor de β más elevado en

comparación con un paciente físicamente activo y sin comorbilidades, lo que resultará en una mayor probabilidad de presentar el evento en estudio.

La transformación del valor de β mediante la ecuación de regresión garantiza que la probabilidad resultante se sitúe en un intervalo entre 0 y 1, facilitando así la interpretación clínica del riesgo individual de cada paciente.

Para ilustrar el cálculo de la probabilidad, se presenta el siguiente caso.

Supongamos que tenemos un paciente que tiene las siguientes características:

- ▶ Diagnóstico a los 18 años o más
- ▶ Presenta microorganismos de bajo impacto pronóstico en la supervivencia
- ▶ Realiza actividad física al menos una vez por semana
- ▶ Presenta comorbilidades respiratorias

Teniendo en cuenta los valores de los coeficientes anteriores deberíamos restarle al valor basal de β -1.395; -1.422, -1.465 y -1.734 además de sumarle +2.537. En este caso, β se calcula de la siguiente forma:

$$\begin{aligned}\beta &= -1.395 - 1.422 - 1.465 - 1.734 + 2.537 \\ \beta &= -3.479\end{aligned}$$

A continuación, aplicamos la ecuación de regresión:

$$\begin{aligned}P &= \frac{\text{Exp}(-3.479)}{1 + \text{Exp}(-3.479)} \\ \text{Exp}(-3.479) &\approx 0.0309 \\ P &= \frac{0.0309}{1 + 0.0309} \approx \frac{0.0309}{1.0309} \approx 0.02997\end{aligned}$$

Esto indica que la probabilidad de muerte o necesidad de trasplante pulmonar para este paciente es aproximadamente 3%.

Usando este modelo, la probabilidad de muerte o trasplante de pulmón para los pacientes sin ninguno de estos factores de riesgo y con los cuatro factores protectores fue del 0.11%, mientras que fue del 97.13% para los pacientes que mostraron los tres factores de riesgo y no presentaron ninguno de los factores protectores (**Figura 9**).

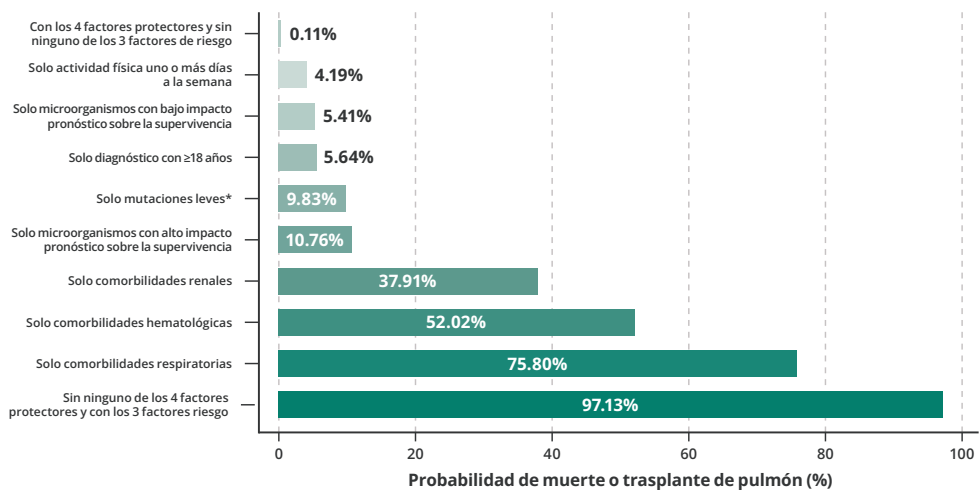


Figura 9: Probabilidad de muerte o trasplante de pulmón
*(I-III / IV-VI-desconocida; IV-VI-desconocida / IV-VI-desconocida)

El *CF-COMPASS Score* (*Cystic Fibrosis - Comorbidities, Prognostic, Assessment & Survival Score*) ha sido desarrollado para evaluar de manera integral el pronóstico y la supervivencia de las pcFQ, teniendo en cuenta tanto las variables clínicas como las comorbilidades que impactan en la progresión de la enfermedad.

El *CF-COMPASS Score* clasifica a las pcFQ en tres categorías de riesgo según la puntuación final obtenida: aquellos con una puntuación entre -61 y -25 puntos se consideran de bajo riesgo, los que obtienen entre -24 y 12 puntos se categorizan como de riesgo intermedio, y las pcFQ con una puntuación superior o igual a 13 puntos se clasifican como de alto riesgo (**Tabla 21**).

	Puntuación ponderada ^a (puntos)
Actividad física uno o más días a la semana	-17
Microorganismos con bajo impacto pronóstico sobre la supervivencia	-15
Diagnóstico con ≥18 años	-14
Mutaciones leves* *(I-III / IV-VI-desconocida; IV-VI-desconocida / IV-VI-desconocida)	-8
Microorganismos con alto impacto pronóstico sobre la supervivencia	-7
Comorbilidades renales	9
Comorbilidades hematológicas	15
Comorbilidades respiratorias	25
-61 a -25 puntos: bajo riesgo	
-24 a 12 puntos: riesgo intermedio	
≥13 puntos: alto riesgo	

Tabla 21: Puntuación CF-COMPASS Score (*Cystic Fibrosis - Comorbidities, Prognostic, Assessment & Survival Score*)

AUC: Area Under the ROC Curve (*Receiver Operating Characteristic*). Área bajo la curva ROC (Curva característica operativa del receptor); **IC:** Intervalo de Confianza
^a AUC=0.82 (IC 95% 0.78 - 0.86)

Seis de las siete variables incluidas en el modelo mostraron resultados robustos, con IC del 95% estrechos en torno a los coeficientes originales, mientras que la variable de comorbilidades respiratorias presentó un IC del 95% más amplio alrededor de los coeficientes originales (**Tabla 22**).

Variable	Original	Bias	Error estándar	p-valor	IC 95% BCa
Actividad física uno o más días a la semana	-1.734	-0.045	0.319	0.001	-2.343 a -1.236
Diagnóstico con ≥18 años	-1.422	-0.040	0.423	0.001	-2.419 a -0.829
Mutaciones leves* *(I-III / IV-VI-desconocida; IV-VI-desconocida / IV-VI-desconocida)	-0.821	-0.023	0.279	0.016	-1.159 a -0.135
Infección bronquial crónica según el impacto pronóstico del microorganismo					
Bajo pronóstico	-1.465	-0.100	0.833	0.002	-2.520 a -0.782
Alto pronóstico	-0.720	-0.011	0.451	0.285	-1.348 a 0.386
Comorbilidades renales	0.902	0.020	0.370	0.005	0.276 a 1.745
Comorbilidades hematológicas	1.476	0.053	0.345	0.001	0.590 a 2.209
Comorbilidades respiratorias	2.537	6.228	8.564	0.037	0.461 a 20.180

Tabla 22: Validación interna del modelo de predicción para muerte o trasplante pulmonar mediante la técnica de *bootstrap* no paramétrico
BCa: *Bias-Corrected and accelerated interval* (Intervalos de confianza corregidos por sesgo y acelerados); **IC:** Intervalo de Confianza

En las siguientes figuras (**Figura 10 y Figura 11**) se representa el comorbidoma de la FQ mostrando la relación entre las distintas comorbilidades y su impacto en el riesgo de muerte o trasplante pulmonar.

En estos comorbidomas el tamaño de los círculos representa la prevalencia de cada comorbilidad, de modo que cuanto más grande es el círculo, más frecuente es la comorbilidad. El círculo punteado indica una OR=1, por lo que el área exterior correspondería por tanto a una OR<1 y el área interior a una OR>1. Teniendo en cuenta esto, todas las comorbilidades que presentan estadísticamente un aumento del riesgo de muerte o trasplante pulmonar se encontrarán dentro del círculo punteado. Los números dentro o cerca de los círculos corresponden al valor exacto de la OR de cada comorbilidad. En el centro del gráfico, el punto negro representa el evento de muerte o trasplante pulmonar. Cada círculo simboliza una comorbilidad o grupo de comorbilidades según el gráfico, y su color refleja su asociación con el desenlace: los círculos rojos corresponden a comorbilidades con una asociación significativa (OR> 1 y p< 0.05), mientras que los círculos verdes representan comorbilidades sin una asociación estadísticamente

relevante. La distancia de los círculos al centro del gráfico indica el nivel de riesgo: cuanto más próximos al centro, mayor es la OR y, por tanto, el riesgo de muerte o trasplante pulmonar; por el contrario, los círculos más alejados indican un menor riesgo.

En el primer comorbidoma (**Figura 10**) se muestran los diferentes grupos de comorbilidades analizados. De todos ellos, las comorbilidades respiratorias (OR 16.31), las renales (OR 6.08), las hematológicas (OR 4.89), las digestivas/metabólicas (OR 4.33) y las reumatológicas (OR 2.00) son las que más se asocian al riesgo de muerte o trasplante pulmonar.

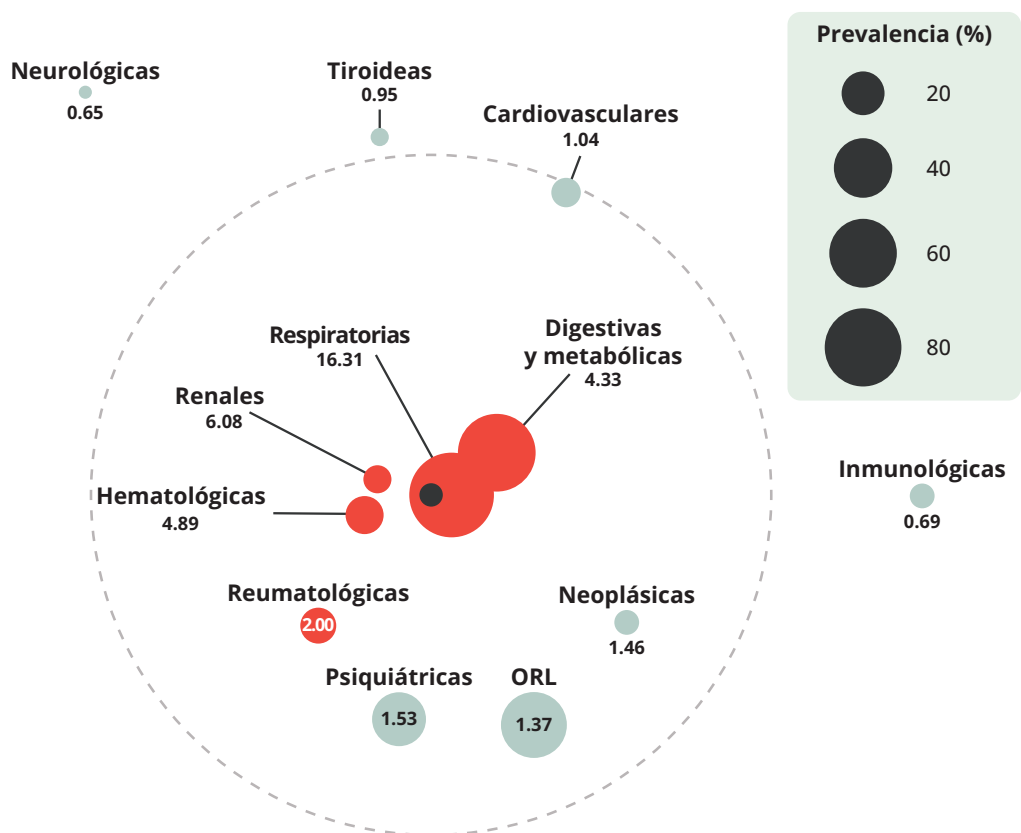


Figura 10: Comorbidoma por grupos de comorbilidades
ORL: Otorrinolaringológicas

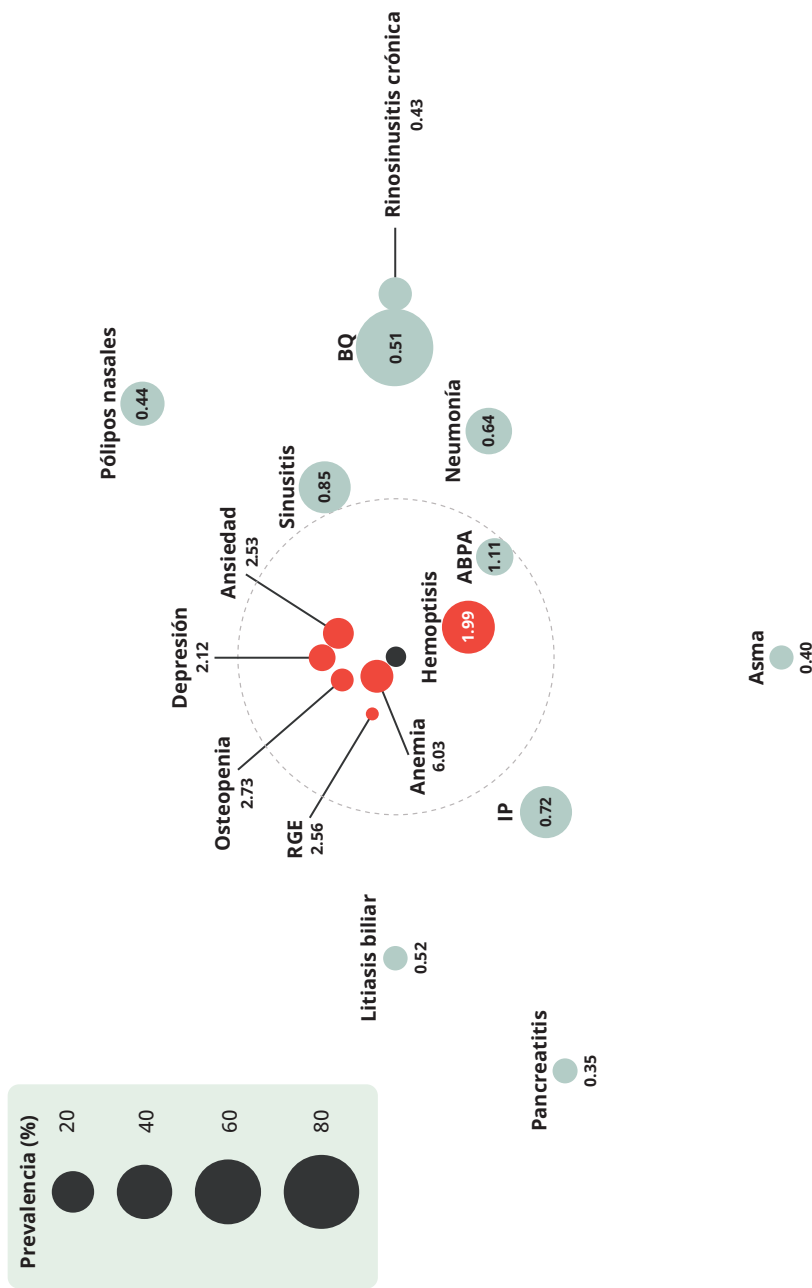


Figura 11: Comorbidoma de las comorbilidades con una prevalencia $\geq 5\%$
IP: Insuficiencia Pancreática; *ABPA:* Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica;
BQ: Bronquiectasias; *RGE:* Reflujo Gastroesofágico

En el segundo comorbidoma (**Figura 11**) se representan las comorbilidades con una prevalencia mayor o igual al 5% en toda la cohorte analizada. Comorbilidades como la anemia (OR 6.03), la osteopenia (OR 2.73), el reflujo gastroesofágico (OR 2.56), la ansiedad (OR 2.53), la depresión (OR 2.12) y la hemoptisis (OR 1.99) se asocian a un mayor riesgo de muerte o trasplante pulmonar.

6.2.5. Curvas de supervivencia

En el presente estudio, se han construido las curvas de Kaplan-Meier para evaluar la probabilidad acumulada de supervivencia en función del tiempo de estudio. Se han considerado dos puntos de referencia para el análisis: el primero desde el nacimiento y el segundo desde el momento del diagnóstico de la FQ.

En el caso de la curva desde el nacimiento, no se ha podido estimar la mediana de supervivencia debido a que más del 50% de los pacientes incluidos no alcanzaron el evento de interés (muerte o trasplante pulmonar) durante el período de observación. Sin embargo, en la curva desde el diagnóstico, sí se ha estimado una mediana de supervivencia de 42 años.

El tiempo de seguimiento medio de todos estos pacientes en las diferentes unidades de FQ fue de 14.5 años (DE 11.8).

6.2.5.1. Supervivencia desde el nacimiento

En el análisis de los 489 pacientes la supervivencia media estimada se sitúa en torno a 59.8 años con un IC del 95% entre 56.90 y 62.73 años, y un error estándar de 1.49 años (**Figura 12**).

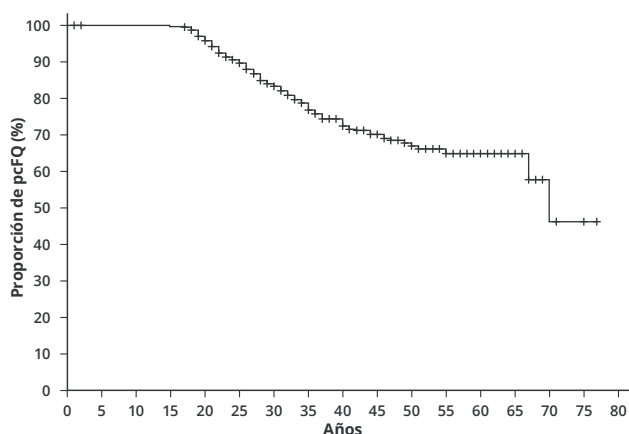


Figura 12: Curva de supervivencia desde el nacimiento
pcFQ: Personas con FQ

6.2.5.2. Supervivencia desde el diagnóstico de FQ

Cuando el análisis de supervivencia se realiza tomando como referencia el momento del diagnóstico de la FQ, la media de supervivencia estimada es de 71.91 años con un IC 95% entre 69.00 y 74.81 años, y un error estándar de 1.48 años (**Figura 13**).

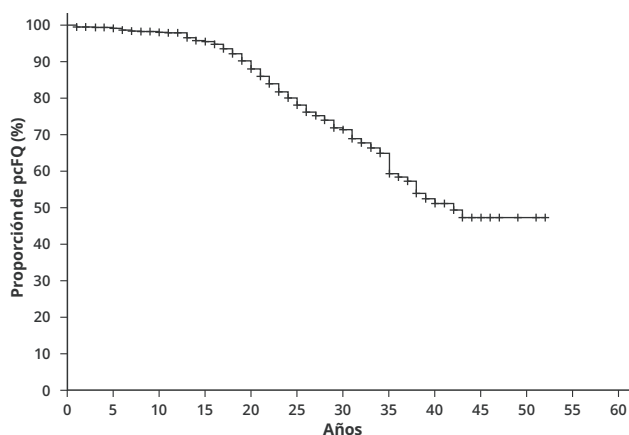


Figura 13: Curva de supervivencia desde el diagnóstico de FQ
pcFQ: Personas con FQ

Discusión

En la presente tesis doctoral se ha analizado la situación actual de la FQ del adulto desde una doble perspectiva. Por un lado, en el primer estudio se analizan los recursos disponibles, la asistencia y el modelo organizativo de las unidades especializadas en FQ, en el contexto del envejecimiento progresivo de esta población. En el segundo estudio se aborda el impacto clínico de este envejecimiento asociado al desarrollo de nuevas comorbilidades.

Adaptación de las unidades de FQ al nuevo perfil de paciente acFQ

Los resultados del primer estudio muestran que muchos de los centros de FQ o unidades internacionales cumplen con la mayoría de los estándares de atención de la *European Cystic Fibrosis Society* (ECFS)¹⁷⁷⁻¹⁷⁹. Sin embargo, se observaron brechas significativas, así como diferencias relevantes entre los diferentes centros y entre la atención proporcionada en los centros pediátricos y de adultos.

Según nuestro primer estudio, muchos centros de FQ no se han adaptado a la creciente proporción de pacientes adultos, ya que en el 25% de los centros de atención mixta, los pacientes adultos continúan siendo atendidos por neumólogos pediátricos. De hecho, en la encuesta de *Madge S et al.* publicada en 2017¹⁸⁰, el 50% de los acFQ aún eran hospitalizados en las unidades pediátricas y por lo tanto, no se estaba garantizando una atención adecuada y de calidad. No obstante, las tendencias actuales muestran que la disponibilidad de neumólogos adultos especialistas en FQ aumentará progresivamente con el tiempo.

El nuevo perfil de pcFQ ha generado la necesidad de ajustar el modelo de EMD tradicional, con la finalidad de poder proporcionar una atención integral adecuada que responda de manera más eficaz a sus nuevas necesidades. La composición original del EMD publicada hasta la fecha ha quedado a día de hoy obsoleta^{177,179,181,182}. Estudios como el de *Goetz DM et al.*¹⁸³ ponen de manifiesto la importancia de incorporar nuevos profesionales sanitarios al equipo, los cuales

desempeñan ahora un papel esencial. Datos similares son los que se han observado en nuestro primer estudio.

Asimismo, el manejo de todos las pcFQ en centros o unidades especializadas que cuentan con ese EMD tradicional ha demostrado ser altamente beneficioso¹⁸⁴, evidenciando mejoras en el IMC y en la función pulmonar¹⁸⁵. Por lo tanto, la adaptación de los EMD, basándose en este nuevo perfil de paciente, podría conllevar a resultados aún más favorables.

A día de hoy, resulta crucial fomentar la inclusión de protocolos de transición en todos los centros y la incorporación de otros médicos especialistas para apoyar a los neumólogos en el manejo de las pcFQ con diferentes comorbilidades. Sin embargo, nuestro estudio reveló que solo el 52.3% de los centros había recibido apoyo de otros médicos especialistas para el diagnóstico, seguimiento y prevención de comorbilidades asociadas con la enfermedad.

El acceso a un genetista, presente solo en el 52.3% de los centros encuestados, es vital en un centro de FQ para proporcionar apoyo en el diagnóstico y manejo terapéutico de mutaciones seleccionadas. Su labor también resulta clave para completar los datos del registro de pacientes en coordinación con el gestor de datos, una figura presente en apenas el 27.3% de los centros.

Las pcFQ, a medida que envejecen, tienden a presentar un mayor número de comorbilidades, lo que se traduce en un incremento de la polifarmacia y en un mayor riesgo de interacciones medicamentosas. Los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento, como la disminución de la función renal y hepática, la reducción de la masa corporal magra y la disminución de la absorción de nutrientes, hacen que esta población sea especialmente vulnerable a los efectos secundarios de los medicamentos. Esto aumenta el riesgo de efectos adversos graves como caídas, trastornos

gastrointestinales, deterioro cognitivo y complicaciones cardiovasculares^{186,187}. En este contexto, los farmacéuticos desempeñan un papel crucial no solo en el seguimiento de la adherencia al tratamiento, sino también en la identificación de interacciones y efectos adversos derivados del manejo de múltiples medicamentos. Sin embargo, solo el 61.4% de los centros encuestados tenía acceso a estos especialistas, aunque este porcentaje ha aumentado desde el primer estudio realizado en 2017¹⁸⁰. Por otro lado, la mejora de los síntomas gracias al uso de los CFTRm podría conllevar a una disminución significativa de la carga de tratamiento para estos pacientes, aunque este aspecto todavía está en estudio¹⁸⁸.

El ámbito psicosocial de las pcFQ debe recibir la misma atención que el aspecto clínico. Por ello, es fundamental integrar psiquiatras, psicólogos y trabajadores sociales en el EMD para brindar apoyo durante los períodos de transición, el inicio de la vida laboral, la inclusión en listas de espera para trasplante y el inicio a nuevos tratamientos. A pesar de esto, en este estudio el 30-40% de los centros incluidos no contaban con estos especialistas. Cabe destacar que este porcentaje fue aún mayor en los centros o unidades de FQ de atención mixta. Todo esto subraya la necesidad de una transición coordinada entre la atención pediátrica y adulta. No obstante, los programas de transición aún no están implementados en el 30% de los centros incluidos en el estudio, a pesar de que más del 80% de los centros cuentan con un EMD. Esta notable discrepancia podría reflejar una implementación heterogénea de los estándares de atención en los centros, así como una posible falta de recursos en algunos de ellos.

El acceso a los programas de trasplante pulmonar y hepático sigue siendo limitado, ya que solo el 58.1% y el 53.4% de los centros, respectivamente, ofrecen estos servicios. Estos porcentajes son mucho más bajos que los referentes estándar y los datos publicados por *Madge S et al.*¹⁸⁰. Los hallazgos observados pueden ser el resultado de un sesgo de selección derivado de la composición de los centros

participantes en la encuesta actual o de un cambio real en la atención médica proporcionada por los centros de FQ actuales.

En cuanto a los recursos, la mayoría de los centros han demostrado contar con las pruebas y técnicas diagnósticas y/o terapéuticas necesarias para el manejo adecuado de la enfermedad. Un ejemplo de ello es el LCI, una prueba que inicialmente se utilizaba en investigación y que, gradualmente, se está incorporando a los centros de adultos para el seguimiento de pacientes con FQ atípica. En estos casos, el deterioro de la función pulmonar es más progresivo y la espirometría no es tan sensible para detectar pequeñas variaciones. Sin embargo, la disponibilidad del LCI aún no se ha integrado de forma global en el manejo de la enfermedad. Específicamente, solo el 14% de los centros pediátricos y el 60% de los centros de adultos que participaron en el estudio disponen de esta prueba. Este hallazgo coincide con la observación de que la mayoría de los centros pediátricos no cuentan con personal de investigación en su equipo. Como era de esperar, la disponibilidad de radiología intervencionista y medicina nuclear es mayor en los centros de adultos, ya que suelen manejar casos más avanzados de FQ.

Más del 50% de los servicios ofrecidos a las pcFQ se presentan en el ámbito ambulatorio, y muchos procedimientos que anteriormente solo se realizaban en el hospital, como el tratamiento de las exacerbaciones, ahora se han trasladado a los domicilios. Este modelo ha demostrado ser especialmente favorable en las pcFQ, aunque con el aumento de adultos, es probable que se necesiten nuevos enfoques de atención para este perfil de pacientes mayores y más complejos. Para afrontar estos desafíos, el EMD jugará sin duda un papel clave en la creación e implementación de estrategias de atención ambulatorias innovadoras.

Nuestro estudio también revela que el 57% de los centros disponen de servicios ambulatorios dedicados exclusivamente al cuidado de las pcFQ, mientras que solo

el 43% cuenta con camas de hospitalización propias. Esto podría ser insuficiente en el contexto de una enfermedad compleja con una creciente incidencia de comorbilidades. El número de unidades de atención hospitalaria exclusiva suele estar vinculado a la disponibilidad de personal más especializado (médicos, enfermeras, fisioterapeutas, etc.) y a un menor riesgo de infecciones cruzadas.

Hoy en día la disponibilidad de medicamentos con eficacia comprobada en FQ, como el manitol, el levofloxacino y el aztreonam, sigue siendo muy bajo en algunos centros. Esto genera una disparidad significativa en el acceso al tratamiento. Además, entre el 2% y el 7% de los centros dependen de cofinanciación privada (no entidades públicas o gubernamentales) para acceder a estos medicamentos.

Un porcentaje significativo de médicos que atienden a pcFQ (20.4%) considera que carecen de suficiente formación en el manejo de la enfermedad. No obstante, solo el 53% de los centros incluyen una rotación en unidades de FQ como parte de su formación académica. Es probable que el acceso a la formación académica, particularmente en la educación de posgrado, esté influenciado por el tipo de hospital, por lo que el principal reto futuro sería asegurar una formación adecuada de los profesionales médicos, incluyendo rotaciones específicas en unidades de FQ durante la formación sanitaria especializada^{189,190}.

De igual manera, es crucial aumentar la conciencia sobre el diagnóstico de la FQ en la edad adulta dentro de la comunidad médica, promoviendo la formación no solo de neumólogos, sino también de otras especialidades donde la enfermedad puede manifestarse de manera más sutil.

La colaboración entre las unidades de FQ, las asociaciones de pacientes y las sociedades científicas puede ser vital para promover la formación y facilitar mejores programas científicos. Tales colaboraciones permitirán a los profesionales mantenerse

actualizados y bien preparados en los últimos avances y conocimientos en el campo de la FQ. Una mejor educación es la base para promover publicaciones científicas y la participación en ensayos clínicos. Nuestros datos destacan claramente la escasez de personal de investigación en los centros de FQ, incluidos enfermeros, coordinadores de bases de datos y coordinadores de ensayos, especialmente en las unidades pediátricas, lo que limita la investigación científica y el progreso.

A pesar de todas estas evidencias, lamentablemente, no todos los pacientes pueden beneficiarse de estos avances, como se refleja en nuestro estudio y otros publicados¹⁹¹⁻¹⁹³. Esto se debe a las disparidades socioeconómicas existentes entre las diferentes regiones que dificultan el acceso equitativo a la mejor atención posible a lo largo de todas las etapas de la vida.

No hay duda de que el aumento de la esperanza de vida junto con las complejidades de la enfermedad y las comorbilidades asociadas, están haciendo que la gestión médica sea cada vez más complicada y desafiante. Si la capacidad de las unidades no se amplía en consonancia con la demanda, esto puede dar lugar a una deficiencia preocupante de los recursos en el futuro.

Fibrosis Quística del adulto y comorbilidades emergentes

Los diagnósticos en la edad adulta comenzaron a publicarse mucho antes de que se implementara el cribado neonatal. En 1984, nuestro grupo publicó la descripción de los primeros casos de FQ diagnosticada en la edad adulta, constituyendo la primera referencia en la literatura científica sobre esta presentación tardía de la enfermedad¹⁹⁴.

Generalmente estos casos, corresponden a presentaciones “atípicas” de la enfermedad caracterizadas por fenotipos mucho más leves, derivados de combinaciones de mutaciones que mantienen cierta actividad de la proteína CFTR junto con otra mutación causante de la enfermedad¹⁹⁵⁻¹⁹⁷.

Sin embargo, en algunas series de casos se han documentado pacientes adultos con síntomas crónicos que han requerido múltiples consultas médicas antes de recibir un diagnóstico definitivo^{198,199}. Este retraso se debe en gran parte al desconocimiento de la enfermedad en la población adulta, lo que puede ocasionar retrasos considerables en el diagnóstico de hasta 20 años desde el inicio de los síntomas²⁰⁰. Por esta razón, el porcentaje de pacientes diagnosticados en la edad adulta varía según los estudios y registros, situándose en torno al 10-20%^{199,201,202}. En nuestro segundo estudio el diagnóstico en la edad adulta fue en torno al 30%, un resultado que probablemente refleja un mayor conocimiento de la enfermedad con el paso del tiempo.

Según el estudio de *Cromwell E et al.*²⁰³ las proyecciones futuras indican que para el 2040 el 75% de la población con FQ será adulta (**Figura 14**).

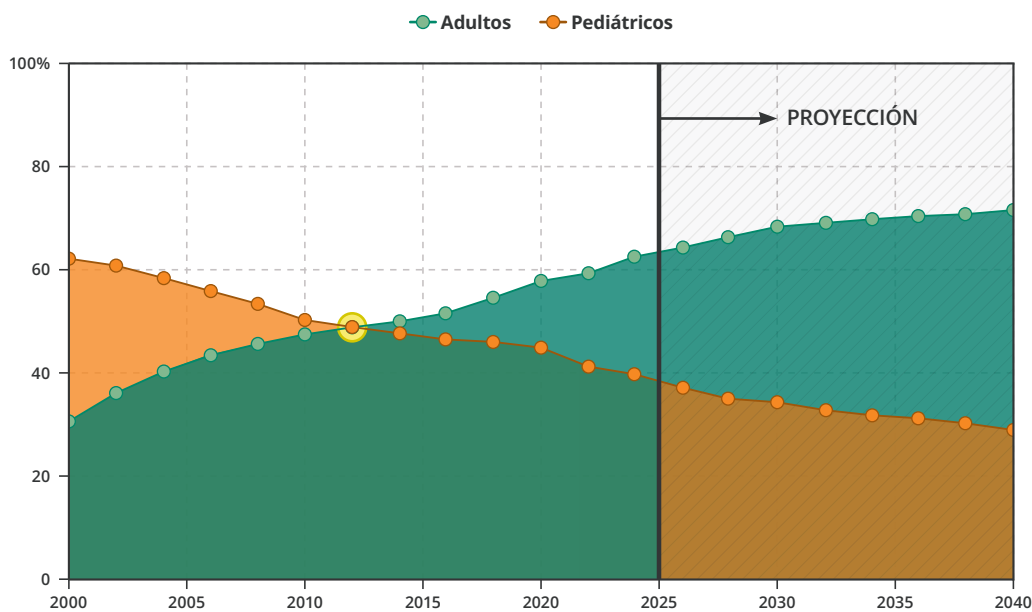


Figura 14: Cambio en la población con FQ. Adaptado de *Cromwell E et al.*²⁰³

Por su parte, *Lopez A et al.*²⁰⁴ estiman que las pcFQ que inicien el tratamiento con CFTRm entre los 12-17 años podrían alcanzar una esperanza de vida de hasta 83 años, similar a la de la población general (**Figura 15**).

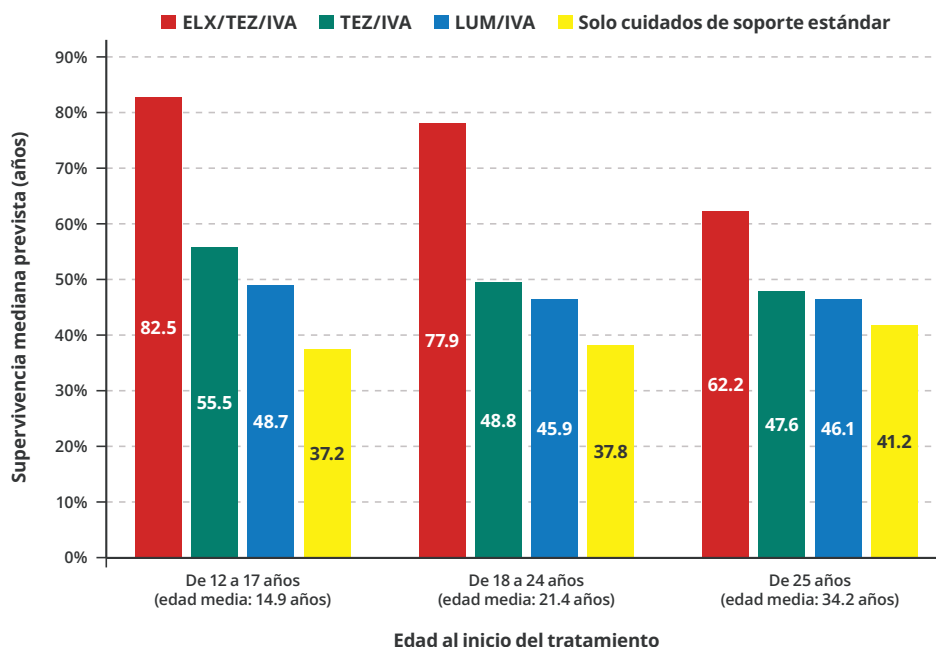


Figura 15: Estimación de la supervivencia en relación con el inicio de los CFTRm.
Adaptado de *Lopez A et al.*²⁰⁴

ELX/TEZ/IVA: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor; **TEZ/IVA:** Tezacaftor/Ivacaftor;
LUM/IVA: Lumacaftor/Ivacaftor

A pesar de esto, todas estas estimaciones y predicciones presentan limitaciones comunes importantes como, por ejemplo, no haber tenido en cuenta el aumento de las comorbilidades asociadas al envejecimiento propio de la población. Así mismo, *Kerem E et al.*²⁰⁵ ya advertía en su estudio que la esperanza de vida también estaba estrechamente relacionada con los factores socioeconómicos y el acceso local a tratamientos y unidades especializadas de FQ, como poníamos en evidencia en el primer estudio de esta tesis doctoral.

Esta nueva cohorte de pcFQ estará compuesta no solo por supervivientes a largo plazo con FQ “clásica”, sino también por aquellos diagnosticados en la edad adulta. En este contexto, los CFTRm jugarán un papel clave, ya que no sólo permitirán una manifestación más tardía de la enfermedad y que los niños con FQ lleguen a la edad

adulto con una salud significativamente mejor, sino que también tendrán un impacto considerable en el cuidado de los acFQ. Se prevé entonces un aumento en el número de adultos con formas leves o moderadas de la enfermedad, así como una población de pcFQ de mayor edad, que podría estar en riesgo de padecer complicaciones relacionadas con el envejecimiento. Todo esto dará lugar a una población mucho más heterogénea que la que se conocía previamente.

El segundo estudio de esta tesis doctoral representa el único estudio multicéntrico que describe la prevalencia e impacto de las comorbilidades en pcFQ a lo largo de la historia natural de la enfermedad.

La elevada prevalencia y carga de estas comorbilidades están influenciadas por diversos factores, como el sexo, el tipo de mutación genética, la edad al momento del diagnóstico, la edad actual del paciente y el tipo de microorganismo causante de infección crónica. Además, las comorbilidades son determinantes claros de la esperanza de vida. Una mejor comprensión de la epidemiología y de cómo estos factores impactan en la carga de comorbilidades es fundamental para optimizar el manejo clínico y mejorar la calidad de vida de las pcFQ a medida que envejecen.

Determinar la prevalencia real de las comorbilidades en las pcFQ es un desafío, principalmente debido a la escasez de estudios que aborden todas las comorbilidades de manera integral. La mayoría de los artículos publicados tienden a centrarse en una comorbilidad específica y suelen consistir en series de casos con poblaciones pequeñas y específicas, lo que limita la generalización de los resultados. De manera que la falta de estudios exhaustivos contribuye al infradiagnóstico de ciertas comorbilidades y a un sesgo de selección considerable, que varía según la población y la comorbilidad evaluada. Dicho sesgo puede explicar, en parte, la variabilidad observada entre diferentes estudios para una misma comorbilidad. Pese a esto, la mayoría de los estudios y revisiones sistemáticas coinciden en que las comorbilidades más

prevalentes en esta población siguen siendo las respiratorias, digestivas, otorrinolaringológicas y musculoesqueléticas²⁰⁶⁻²⁰⁸.

En nuestro estudio, que representa la cohorte más grande de acFQ analizada hasta la fecha, evaluamos la prevalencia de 145 comorbilidades distintas. La mayoría de nuestros pacientes (65%) presentaban tres o más comorbilidades, siendo las mujeres las más afectadas en comparación con los hombres. Las comorbilidades clásicas tienden a ser más comunes en pacientes diagnosticados en la infancia, con edades actuales entre los 18 y 39 años, con mutaciones graves e infecciones por microorganismos con un impacto mayor en la supervivencia. Por otro lado, las comorbilidades emergentes afectan predominantemente a pacientes con diagnóstico tardío de la FQ, mayores de 40 años, con mutaciones menos graves y microorganismos menos agresivos.

Según los estudios publicados en la población general, la multimorbilidad, definida como la presencia de dos o más enfermedades en el mismo individuo, se vuelve más pronunciada a partir de la quinta década de vida y su prevalencia sigue aumentando con la edad^{97,98}. Además, es más común en mujeres que en hombres, un fenómeno que también se refleja en nuestra cohorte. La multimorbilidad en la población general afecta al 30% de los individuos de 45 a 64 años, al 65% de las personas entre los 65 y 84 años y llega al 82% en las personas de 85 años o más²⁰⁹⁻²¹¹. En nuestra cohorte, con una edad media de 37 años, la prevalencia de multimorbilidad es del 88.5%, lo que sugiere que las pcFQ pueden experimentar un envejecimiento acelerado en comparación con la población general, un aspecto que ya ha comenzado a documentarse en la literatura científica²¹²⁻²¹⁴.

Los resultados del análisis de la prevalencia de comorbilidades en acFQ reflejan un perfil único, condicionado por la interacción entre los factores genéticos subyacentes, el impacto crónico de la enfermedad y su tratamiento, y el envejecimiento progresivo acelerado en este contexto específico. Esto ha dado lugar a la aparición

de comorbilidades emergentes a edades mucho más tempranas de lo que cabría esperar en la población general.

En el caso de las **comorbilidades psiquiátricas**, como la ansiedad (12.9%) y la depresión (9.3%), la prevalencia en las pcFQ es significativamente más baja que la observada en otras enfermedades respiratorias crónicas, como la EPOC y el asma, donde las tasas varían entre el 13-46% para la ansiedad y el 26% para la depresión^{215,216}. En estas condiciones, los trastornos emocionales tienden a manifestarse más tarde, típicamente entre los 50 y 60 años^{215,217}, mientras que en nuestra cohorte aparecen alrededor de los 30 años. La diferencia en la edad de aparición puede atribuirse a la mayor esperanza de vida asociada con estas otras patologías respiratorias, lo que favorece una aparición más tardía de los trastornos psiquiátricos. En contraste, el inicio precoz de estos trastornos emocionales en la FQ puede estar relacionado con factores específicos de la enfermedad, como su gravedad, la carga del tratamiento y la incertidumbre sobre la esperanza de vida. Se prevé que la introducción de los CFTRm reduzca estos factores desencadenantes. Sin embargo, en 2019, se registró un repunte de casos de ansiedad y depresión coincidiendo con la comercialización de la triple terapia en EE.UU. Aunque inicialmente había preocupación por una posible relación entre el uso de CFTRm y el incremento de estos trastornos, los estudios recientes no han demostrado una relación causal directa²¹⁸⁻²²⁰. Es posible que el inicio de la pandemia de COVID-19 haya tenido una influencia significativa en este fenómeno junto con la falta de acceso a los CFTRm en algunas regiones y los antecedentes familiares de salud mental²¹⁸⁻²²⁰.

Con respecto a las **comorbilidades reumatológicas**, es bien sabido que la osteopenia y la osteoporosis se vuelven más frecuentes en individuos mayores de 50 años. Al comparar los datos de nuestra cohorte con los de una población menor de 50 años que presenta alguna afección degenerativa lumbar, observamos que la prevalencia de osteoporosis en la población general es del 0% y aumenta al 7.7% en pcFQ,

mientras que los casos de osteopenia se mantienen prácticamente iguales en ambas poblaciones, alcanzando cifras cercanas al 16%²²¹. Es probable que la mayor prevalencia de osteoporosis refleje el efecto combinado de la inflamación crónica, la deficiencia de vitamina D y el uso prolongado de corticosteroides.

En cuanto al **riesgo cardiovascular**, el sobrepeso afecta actualmente al 26.5% de nuestra cohorte, una proporción que, aunque sigue siendo más baja que la observada en la población adulta general (aproximadamente 40%), ha experimentado un aumento considerable en los últimos años²²². Los datos del último registro de la ECFSPR muestran que el porcentaje de pcFQ con sobrepeso u obesidad ha aumentado en todos los grupos de edad desde 2017 hasta 2022, especialmente en aquellos mayores de 50 años, donde ha aumentado del 36% al 40%⁴⁰. De hecho, ya se ha documentado algún caso en el que fue necesaria la cirugía bariátrica en un acFQ²²³. Este cambio podría estar relacionado, en parte, con la introducción y el uso generalizado de los CFTRm. Ensayos clínicos como el realizado por *Middleton PG et al.*⁸⁹ observaron un incremento en el IMC de 1.1 kg/m² tras seis meses de tratamiento con CFTRm, un hallazgo que también se ha corroborado en los estudios en vida real. Además estos estudios indican que aquellas pcFQ que parten de un IMC en el rango normal pueden volver a su peso inicial en un plazo de tres años, mientras que aquellas que parten con un IMC bajo pueden continuar ganando peso²²⁴. Basado en estos resultados, *Smith C et al.*¹³⁴ ha sugerido que el IMC podría no ser la medida más adecuada para esta población. Sería necesario evaluar la composición corporal de manera más específica, diferenciando entre masa grasa, masa libre de grasa y masa magra, ya que esta última parece correlacionarse mejor con el FEV₁. Estas diferencias en la evaluación de la obesidad subrayan el impacto del tratamiento modulador y los cambios en la gestión de la enfermedad, que han contribuido a un perfil metabólico más similar al de la población general. Sin embargo, este perfil sigue estando influenciado por las características inherentes de la FQ, como el mayor gasto energético basal y la malabsorción nutricional.

Por otro lado, la **DLP** y el **colesterol elevado**, que afectan al 7.9% y al 8.8% de nuestra cohorte, respectivamente, aparecen a edades más tempranas (41.5 ± 13 años y 42.3 ± 12.3 años) en comparación con la población general, donde estas condiciones suelen surgir alrededor de los 50-60 años, en línea con el mayor riesgo cardiovascular asociado con la edad^{225,226}. De manera similar, la **HTA**, presente en el 7.2% de nuestra cohorte con una media de aparición de 46.5 ± 11.1 años, tiene un inicio significativamente más temprano en comparación con la población general, donde típicamente se manifiesta alrededor de los 60 años^{227,228}. Estas diferencias pueden atribuirse tanto a la inflamación crónica como a la exposición prolongada a tratamientos farmacológicos, como los corticosteroides. Los eventos cardiovasculares graves, como el infarto de miocardio, son infrecuentes en FQ (0.5%), pero cuando se presentan también lo hacen a una edad mucho más precoz (51.4 ± 21 años) en comparación con la población general, donde la edad media es de 67.9 ± 12.6 años²²⁹.

Las **comorbilidades hematológicas**, como las citopenias, ocurren a edades significativamente más jóvenes en las pcFQ (alrededor de los 30 años) en comparación con la población general, donde la mayor incidencia se observa entre los 65 y 74 años²³⁰. Todas estas anomalías podrían estar vinculadas a varios factores, como el uso prolongado de antibióticos nefrotóxicos o corticosteroides y la deshidratación crónica resultante de la insuficiencia exocrina y endocrina. Esto provoca desequilibrios en los niveles de electrolitos, malabsorción de nutrientes esenciales y afecta a la función ósea y hematopoyética, lo que contribuye al desarrollo de citopenias. Además, la inflamación crónica y la disfunción del sistema inmunológico también pueden promover el inicio temprano de estas comorbilidades hematológicas.

La prevalencia de **enfermedad renal crónica (ERC)** varía considerablemente en la población general europea, lo que hace que su comparación con la observada en nuestra cohorte sea difícil. Según diversos estudios sobre la población general, la ERC se diagnostica típicamente a una edad media de alrededor de los 52 años²³¹.

En contraste, en nuestra cohorte, la edad media de diagnóstico es significativamente más temprana, aproximadamente 20 años más joven (33.4 ± 7.3 años). Se trata de una población expuesta desde bien pequeña a antibióticos nefrotóxicos y a desequilibrios metabólicos que causan daños irreversibles a nivel renal.

Por último, la prevalencia global de **cáncer** en nuestra cohorte es del 3.3%, con una edad media de 37 años. Estas cifras son similares a las observadas anualmente entre 2010 y 2020 en la población general europea (3.5%); aunque en la población no FQ la edad media de aparición es significativamente mayor²³². De todos los cánceres analizados en nuestro estudio, el cáncer de mama y el cáncer colorrectal son los que mayor prevalencia tienen en la población con FQ. Estos datos coinciden con los observados por *Archangelidi O et al.*²³³ quien identificó estos dos cánceres como unos de los más prevalentes en una serie de 146 casos.

En la revisión de *Stastna N et al.*²³⁴, se observó un aumento progresivo de la incidencia de cáncer de mama en mujeres con FQ entre los 36 y 45 años, en comparación con la población general. En nuestra cohorte, la edad media de aparición fue de 52 años (DE 6.3). Aunque varios estudios sugieren que este tipo de cáncer podría ser menos agresivo en la población con FQ debido a la menor expresión de la proteína CFTR, en la práctica clínica los hallazgos son muy diferentes²³⁵. En el estudio de *Shi Z et al.*²³⁵, donde se revisaron 272 casos de cáncer de mama, se objetivó que estos tumores eran de grado III, lo que sugiere un comportamiento más agresivo con un diagnóstico en estadios avanzados.

Los cánceres del tracto gastrointestinal, y en concreto el cáncer colorrectal suelen diagnosticarse normalmente en individuos mayores de 50 años. En el caso de la FQ, su alta prevalencia, así como su aparición temprana, son bien conocidas desde hace tiempo¹⁷⁵. En nuestra cohorte, la edad media de aparición es 10 años menor que en la población general, resultados que son congruentes con los publicados en

la literatura científica. La agresividad de este tipo de cáncer hace que sea el único que actualmente tenga un cribado específico para la población con FQ, tanto en pacientes trasplantados como no trasplantados¹⁷⁵. Grupos como el de *Hoskins B et al.*²³⁶ proponen además estrategias de cribado específicas para otros cánceres gastrointestinales y hepatobiliopancreáticos en FQ.

Si nos centramos en las diferencias según **sexo**, las mujeres tienden a presentar una mayor prevalencia de comorbilidades tanto clásicas como emergentes, tales como la obesidad²³⁷, la DLP²²⁶ y los trastornos tiroideos²³⁸, lo que puede estar relacionado con los cambios hormonales a lo largo de la vida y sus efectos sobre el metabolismo, los cuales no son tan distintos de los de la población general.

El **tipo de mutación genética y la edad al diagnóstico** son determinantes en la manifestación de comorbilidades en los acFQ. Aquellos con mutaciones graves (clases I, II, III y VII), que típicamente se diagnostican en la infancia, tienden a tener una mayor carga de comorbilidades clásicas. Esta tendencia puede explicarse por la grave disfunción orgánica que estas mutaciones causan desde etapas tempranas, lo que lleva a un perfil clínico más complejo y a una mayor vulnerabilidad a complicaciones multiorgánicas secundarias a la disfunción del CFTR. En este grupo, ciertas comorbilidades emergentes, como los trastornos renales, hematológicos e inmunológicos, son particularmente prevalentes, posiblemente debido al uso intensivo de antibióticos para tratar las exacerbaciones pulmonares frecuentes, lo que afecta negativamente la función renal, la composición sanguínea, la respuesta inmune y el estado nutricional. Además, la gravedad y el deterioro funcional de la enfermedad en estos pacientes contribuyen al desarrollo de comorbilidades psiquiátricas, como la ansiedad y la depresión, que se ha documentado que son más comunes en pcFQ con una alta carga de enfermedad¹⁶¹.

En contraste, los pacientes con mutaciones más leves (clases IV, V y VI) experimentan típicamente el inicio de la enfermedad en la edad adulta. Este diagnóstico tardío se

debe en parte a los síntomas menos graves en las primeras etapas de la enfermedad, lo que hace que la identificación temprana sea más difícil. La progresión más lenta de la enfermedad permite que otros factores de riesgo asociados con el envejecimiento y el estilo de vida, como el sedentarismo, una mala alimentación y la exposición a factores ambientales, se vuelvan relevantes en el desarrollo de comorbilidades emergentes, como las enfermedades cardiovasculares y neoplásicas, que son las más prevalentes en este grupo.

El **tipo de microorganismo causante de la infección bronquial crónica** también influye significativamente en la carga de comorbilidades, lo que subraya la importancia de un riguroso control de las infecciones en estos pacientes para mitigar el desarrollo de comorbilidades adicionales. Los microorganismos con un alto impacto pronóstico en la supervivencia, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cepacia*, están asociados con una mayor gravedad de la enfermedad pulmonar y no solo contribuyen a la disfunción respiratoria, sino que también aumentan la probabilidad de complicaciones sistémicas, como insuficiencia renal o alteraciones hematológicas, además de patología psiquiátrica. En cambio, los microorganismos de bajo impacto, como *Staphylococcus aureus* o *Haemophilus influenzae*, se asocian con formas clínicas menos graves de la FQ y, en consecuencia, pueden ser más frecuentes en pacientes con comorbilidades relacionadas con el envejecimiento (comorbilidades emergentes).

Envejecimiento y carga comórbida

A medida que las pcFQ envejecen, la prevalencia de comorbilidades emergentes aumenta significativamente. Este cambio en el perfil de comorbilidades puede explicarse por el envejecimiento fisiológico, que aumenta la vulnerabilidad a nuevas enfermedades sistémicas, junto con la acumulación de daño orgánico causado por la propia enfermedad. De hecho, estudios previos han demostrado que las pcFQ tienden a desarrollar comorbilidades cardiovasculares¹³⁸, DLP¹³⁵, obesidad²³⁹ y enfermedad renal crónica¹⁴⁶ a medida que envejecen, lo que refleja el impacto acumulativo del

deterioro multiorgánico. La mayoría de las comorbilidades evaluadas en nuestro estudio siguen esta tendencia general, con una mayor prevalencia en los grupos de edad más avanzados. Sin embargo, se observaron algunas excepciones, particularmente en las comorbilidades hematológicas, psiquiátricas e inmunológicas, que son más prevalentes en la población menor de 40 años. Esta diferencia podría explicarse por la mayor gravedad y carga de la FQ en estos pacientes.

Una de las principales características de la FQ es la fragilidad que afecta a los pacientes desde edades tempranas y que tiende a intensificarse con el envejecimiento de esta población. Aunque la mayoría de la comprensión de la fragilidad proviene del campo de la medicina geriátrica, su importancia como un aspecto tratable en personas con enfermedades crónicas como la FQ está siendo cada vez más reconocida por diferentes sociedades científicas, como la ERS²¹³.

Hasta ahora, solo unos pocos estudios han sugerido posibles similitudes entre el síndrome de fragilidad de los acFQ y el síndrome de fragilidad observado en ancianos sin FQ, considerando la FQ como una expresión temprana de este síndrome geriátrico^{212,214,240}. En las pcFQ, la susceptibilidad a infecciones respiratorias recurrentes, la capacidad pulmonar comprometida medida por el FEV₁, la dificultad para mantener un estado nutricional adecuado debido a la malabsorción, la polifarmacia y la genética asociada pueden ser factores relacionados con el síndrome de fragilidad. De todos ellos, el mejor predictor del estado de fragilidad es un valor bajo de FEV₁, seguido del número de exacerbaciones pulmonares²¹⁴.

Los conceptos de comorbilidad y fragilidad están íntimamente relacionados ya que la multimorbilidad puede aumentar el riesgo de fragilidad. De hecho, el estudio de *Vetrano DL et al.*²⁴¹ ha demostrado que, en algunas condiciones, la multimorbilidad puede duplicar la probabilidad de fragilidad.

En nuestra cohorte, al utilizar el ICC para evaluar la carga global de la enfermedad a través de las comorbilidades, observamos que este índice no refleja completamente la carga de la enfermedad en pcFQ. Aunque el ICC ha demostrado ser útil para generalizar la carga de comorbilidad en otras enfermedades respiratorias, como las EPID²⁴², parece no ser aplicable a la FQ debido a la naturaleza congénita y multisistémica de la enfermedad, a su complejidad y a la diversidad de sus comorbilidades.

El impacto de las comorbilidades y los CFTRm en los protocolos de actuación

Es fundamental tener en cuenta que la aparición de nuevas comorbilidades y la incorporación de los CFTRm están transformando el curso de la enfermedad, lo que hace imprescindible la creación de nuevos protocolos para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de esta población.

Hasta la fecha, existen pocas guías de consenso y/o protocolos estandarizados sobre cómo abordar las comorbilidades en acFQ. Se han establecido protocolos específicos para el manejo de la DRFQ^{243,244}, la nutrición^{116,245}, la enfermedad hepato-biliar^{246,247}, la insuficiencia pancreática exocrina²⁴⁸, la enfermedad ósea^{249,250}, el cáncer colorrectal¹⁷⁵, los trastornos de salud mental^{161,251} y estrategias para abordar la enfermedad pulmonar avanzada²⁵². Para el resto de comorbilidades, todavía necesitamos depender de los protocolos específicos de cada país para su diagnóstico, manejo y tratamiento.

De hecho, algunos de estos protocolos han experimentado adaptaciones en los últimos años para ajustarse a esta nueva realidad clínica de la FQ.

Las guías sobre diabetes ahora incluyen el seguimiento de las complicaciones microvasculares, recomendando iniciar el cribado cinco años después del diagnóstico o en el momento en que se diagnostique hiperglucemia en ayunas, si no se conoce el momento exacto del diagnóstico^{244,253}. Además, señalan que actualmente,

no existe suficiente evidencia para justificar el cribado rutinario de las complicaciones macrovasculares.

Otra guía que ha tenido que adaptarse es la de nutrición. Históricamente, debido a la alta tasa de desnutrición en estos pacientes, se recomendaba una dieta hipercalórica²⁵⁴. Sin embargo, las guías publicadas en 2016 ya mostraban una preocupación sobre los posibles riesgos de este tipo de dieta, al aumentar el consumo de grasas saturadas y ácidos grasos trans, lo cual podría elevar el riesgo de enfermedades cardiovasculares en el futuro²⁴⁵. En la actualización de la guía de 2024 se recomienda un perfil nutricional personalizado según objetivos individualizados, sin proponer una dieta global única para las pcFQ²⁴⁸.

Finalmente, en la guía sobre enfermedad ósea, se hace hincapié en el manejo diferencial de la osteoporosis y osteopenia en la infancia y la edad adulta, con un apartado específico sobre el manejo según el sexo y la edad reproductiva de las pcFQ²⁵⁰.

Todo esto debe integrarse dentro del enfoque multidisciplinar, ya que los protocolos vigentes no siempre facilitan esta colaboración. Es necesario establecer un marco que fomente una atención coordinada y colaborativa entre los distintos especialistas, creando así protocolos más holísticos que los actuales.

Por otro lado, a medida que los CFTRm se han convertido en una opción terapéutica cada vez más accesible, también se ha producido un cambio significativo en los modelos de atención y seguimiento de las pcFQ y en consecuencia en los protocolos de actuación convencionales. Actualmente en Europa se estima que aproximadamente el 90% de los pacientes podrían beneficiarse de los CFTRm. Sin embargo, estos datos son mucho más bajos en nuestra cohorte (52.6%), al incluir un gran número de países de la cuenca del Mediterráneo, donde la proporción de la mutación F508del es menor.

La mayor estabilidad clínica, que ha llevado a una reducción considerable de la necesidad de hospitalizaciones, pone de manifiesto la importancia de la atención ambulatoria en el manejo de la enfermedad. Modelos de atención híbridos, que combinen la experiencia de las grandes unidades de FQ con entornos ambulatorios, pueden ser una estrategia eficaz como afirma *Auth R et al.*²⁵⁵. Esto puede incluir ajustar la frecuencia de las visitas, ofreciendo un control más estrecho a los pacientes en peor estado y seguimientos a largo plazo para aquellos que están mejor. Además, se debería potenciar la telemedicina, así como considerar ingresos domiciliarios para una atención más personalizada^{256,257}.

La atención primaria, por tanto, se convertirá en parte fundamental de este nuevo seguimiento de los pacientes, especialmente en cuanto a la prevención, seguimiento y tratamiento de las comorbilidades asociadas.

Otro aspecto que también se ha visto influenciado ha sido la disminución del número de pacientes en lista de espera para trasplante pulmonar. Dado que se prevé que el trasplante pulmonar se posponga varios años, estos pacientes podrían enfrentar una mayor carga de comorbilidades, complicaciones postrasplante y una gestión más compleja^{258,259}. Esto puede requerir la creación de nuevos modelos de atención, como el que propone *McKone E et al.*²⁶⁰, para proporcionar el mejor cuidado posible a las pcFQ tras el trasplante. Actualmente, las directrices para la derivación de pcFQ para un trasplante pulmonar no tienen en cuenta el impacto de los CFTRm y resulta difícil poder determinar el momento adecuado para la derivación, la evaluación del paciente y su inclusión en la lista de espera²⁶¹⁻²⁶⁴.

La monitorización de la microbiología del esputo se ha convertido también en un verdadero desafío, ya que los pacientes rara vez expectoran de forma espontánea tras el uso de CFTRm. Estudios como el de *Ronchetti K et al.*²⁶⁵ o el del *Weiser R et al.*²⁶⁶ han intentado definir nuevos métodos no invasivos de aislamiento de microorganismos

como el esputo inducido con resultados casi comparables a los obtenidos por lavado broncoalveolar en el estudio de *Wiesel V et al.*²⁶⁷.

Además, con el uso de los CFTRm se espera un menor deterioro radiológico y funcional, por lo que pruebas más sensibles, como la RM^{268,269}, el LCI²⁷⁰⁻²⁷² o la ventilometría²⁷³, podrían reemplazar a las radiografías, la TC de tórax o la espirometría para evaluar de una forma más precisa y precoz la progresión de la enfermedad.

El impacto de las comorbilidades y el ejercicio físico en la supervivencia

Los resultados de nuestro segundo estudio sugieren que la presencia de comorbilidades emergentes podría interpretarse como un indicador de envejecimiento exitoso en pcFQ. En este grupo se incluirían aquellos pacientes con mutaciones menos graves, con infecciones menos agresivas que conllevan a una mejor preservación de la capacidad pulmonar, además de un acceso adecuado a la atención médica especializada.

Sin embargo, en nuestra cohorte algunas comorbilidades emergentes se han asociado fuertemente con un aumento del riesgo de mortalidad o necesidad de trasplante pulmonar. Estas incluyen las comorbilidades renales (OR 6.08), a menudo asociadas con el uso prolongado de antibióticos nefrotóxicos y estrés oxidativo; las comorbilidades hematológicas (OR 4.89), que son manifestaciones de la inflamación crónica y la disfunción celular; y, finalmente, comorbilidades psiquiátricas como la ansiedad (OR 2.53) y la depresión (OR 2.12), que pueden afectar negativamente a la adherencia al tratamiento, a la comunicación de los pacientes con el personal sanitario, a la calidad de vida y, en última instancia, provocar un deterioro clínico con mayor riesgo de muerte.

La carga global de las comorbilidades en las pcFQ es considerable y puede tener un impacto significativo en su pronóstico. El modelo predictivo generado en esta tesis doctoral, que incluye tanto características clínicas como comorbilidades clásicas y

emergentes, nos ha permitido desarrollar una escala pronóstica (*CF-COMPASS Score*) que podría ser muy útil para determinar el riesgo de mortalidad o trasplante pulmonar en la FQ.

Dado que nuestra cohorte es la más amplia estudiada hasta la fecha en el ámbito de las comorbilidades en FQ y, ante la ausencia de una cohorte externa comparable que permita la validación externa del modelo predictivo, se optó por realizar una validación interna. Esta validación interna mostró robustez en seis de las siete variables analizadas, siendo la variable correspondiente a las comorbilidades respiratorias la que presentó un IC mucho más amplio (IC 0.461 - 20.180). Esta amplitud se explica principalmente por la alta heterogeneidad clínica dentro de este grupo, que incluye condiciones respiratorias de distinta gravedad y naturaleza, así como por una posible colinealidad con otras variables predictoras, como la función pulmonar o la edad al diagnóstico. A pesar de esta limitación, la inclusión de las comorbilidades respiratorias mantiene su relevancia clínica, aunque sus estimaciones deberán ser confirmadas mediante validaciones en futuras cohortes externas.

Aunque algunas comorbilidades emergentes mostraron una fuerte asociación con el riesgo de mortalidad o la necesidad de trasplante pulmonar en el análisis univariado, no todas fueron incluidas en la escala pronóstica final. Esto se debe al enfoque estadístico utilizado (*backward stepwise* basado en la razón de verosimilitud) que elimina progresivamente aquellas variables que, pese a presentar asociaciones significativas de forma aislada, no aportan valor añadido al modelo multivariado o pierden significación estadística al ajustar por otras covariables.

En el caso concreto de las comorbilidades psiquiátricas, debe considerarse además el posible infradiagnóstico en los registros clínicos, especialmente en cohortes ambispectivas como la nuestra. Esta falta de detección sistemática podría haber reducido su peso estadístico real, impidiendo su inclusión en el modelo final. Por tanto, su ausencia

en la escala pronóstica no implica que carezcan de relevancia clínica, sino que su contribución independiente al riesgo fue limitada en el contexto del enfoque metodológico y la calidad de los registros disponibles. Por todo ello se considera necesaria la evaluación sistemática y proactiva de la salud mental en las pcFQ, tanto para mejorar su pronóstico como para garantizar su adecuada representación en futuros modelos predictivos.

La salud mental en la población con FQ ha sido desde hace mucho tiempo objeto de preocupación para los profesionales médicos. En la literatura se ha documentado la fuerte asociación existente entre la depresión y la ansiedad y una menor adherencia al tratamiento, lo que conlleva en muchas ocasiones a un empeoramiento de la función respiratoria y a hospitalizaciones frecuentes²⁷⁴.

El estudio de *Schechter MS et al.*²⁷⁵, el más grande publicado hasta la fecha, mostró cifras elevadas de ansiedad y depresión en esta población cuando se administraban las escalas de estas patologías. Observaron que los pacientes con un cribado positivo para depresión tenían el doble de probabilidad de morir a los cinco años en comparación con aquellos que daban negativo. Sin embargo, no se encontró una asociación similar en el caso de la ansiedad, como sí se objetiva en nuestra cohorte.

Aunque es difícil poder comparar directamente los resultados de nuestra cohorte con los del estudio de *Schechter MS et al.*²⁷⁵, debido a las diferentes metodologías utilizadas y al enfoque temporal, ambas medidas (OR y HR) sugieren una fuerte asociación entre las comorbilidades psiquiátricas (ansiedad y depresión) y la mortalidad, con datos bastante similares.

La práctica de ejercicio físico en las pcFQ es un pilar esencial en el tratamiento. No obstante, a pesar de los múltiples beneficios conocidos, la adherencia en esta población sigue siendo subóptima y no existen protocolos específicos de actividad física adaptados a las necesidades de las pcFQ.

Estudios antiguos, como el de *Nixon PA et al.*²⁷⁶, ya demostraban que, tanto en niños como en adultos, una alta capacidad aeróbica (VO_2 pico $\geq 82\%$ del previsto), se asociaba con una supervivencia tres veces mayor en comparación con aquellos que tenían niveles más bajos. Estudios más recientes, como el *Pianosi P et al.*²⁷⁷, mostraban conclusiones parecidas.

Una revisión Cochrane de 2022²⁷⁸, que incluyó 24 estudios donde se analizó una cohorte muy heterogénea de pcFQ, concluyó que los programas de entrenamiento de al menos seis meses podrían mejorar la función pulmonar y la calidad de vida. De manera similar, la revisión sistemática de 46 estudios realizada por el grupo de *Kinaupenne M et al.*²⁷⁹ encontró los mismos beneficios que en la revisión anterior, además de observar que los niveles de actividad física total en pcFQ eran similares a los de sus controles sanos. Sin embargo, el tiempo dedicado a la actividad física era considerablemente menor en los jóvenes con FQ, ya que en este grupo predominan las actividades ligeras sobre los ejercicios intensos. Esto permitió que, en términos globales, los niveles de actividad física en los jóvenes con FQ se equipararan a los de las personas sanas. Si ya se observan beneficios significativos al realizar actividad física ligera y/o moderada, estudios como el de *Burnett DM et al.*²⁸⁰ estiman que la actividad física de alta intensidad podría mejorar aún más estos resultados. Pese a esto, ninguno de los estudios analizados en estas revisiones estableció una correlación directa entre la actividad física y la mortalidad.

Siguiendo en esta línea, en nuestro estudio, realizar actividad física al menos una vez por semana, independientemente de su intensidad, tiene un efecto protector sobre la mortalidad o la necesidad de trasplante pulmonar (OR 0.18; IC 95% 0.10-0.33; $p < 0.001$). Todos los pacientes actualmente vivos en nuestra cohorte realizaban ejercicio físico al menos una vez por semana.

La identificación de ciertas comorbilidades emergentes y de la actividad física como factores pronósticos de la enfermedad, refleja una evolución en el tiempo de los

factores pronósticos clásicos, como el genotipo, la edad al diagnóstico y la afectación respiratoria. Este estudio ha permitido ampliar el enfoque hacia otros aspectos clave de la salud de las pcFQ, lo que permite una visión más completa y precisa del pronóstico.

El comorbidoma de la FQ y su relación con la mortalidad y el trasplante pulmonar

La creación y análisis del comorbidoma de la FQ nos ha permitido identificar patrones de comorbilidades y evaluar su impacto en la mortalidad y el trasplante pulmonar. Este tipo de representación gráfica es ampliamente utilizado en otras enfermedades crónicas. Por ejemplo, el grupo de *Meireles MA et al.*²⁸¹ publicó el comorbidoma de la insuficiencia cardíaca, y el de *Corrao S et al.*²⁸² publicó el de diabetes. En el campo de la patología respiratoria, actualmente solo existe el comorbidoma de la EPOC, publicado por el grupo de *Figueira JM et al.*²⁸³. Sin embargo, en FQ nunca se había desarrollado una representación similar, siendo nuestro grupo de investigación el primero en abordar este enfoque innovador.

En nuestra cohorte, la media de supervivencia oscila entre los 39.3 y 59.8 años, dependiendo del punto de corte seleccionado. La diferencia entre la supervivencia media desde el nacimiento y desde el diagnóstico sugiere un retraso diagnóstico medio aproximado de 20.5 años, que puede estar influenciado por múltiples factores, incluyendo el fenotipo clínico, la variabilidad genética y el acceso a unidades de FQ. Esta supervivencia dista mucho de la publicada por primera vez en 1938, donde la esperanza de vida media era de tan solo seis meses desde el diagnóstico⁵. Actualmente, la supervivencia se estima en cifras mucho más altas, similares a las observadas en nuestra cohorte, todo ello gracias a los avances en el diagnóstico (como el cribado neonatal y el mayor conocimiento de las mutaciones), el tratamiento farmacológico, los programas de trasplante pulmonar y el manejo multidisciplinar de los pacientes en unidades o centros de referencia. Además, el hecho de que la mediana de supervivencia no haya sido alcanzada en el análisis de mortalidad desde el nacimiento sugiere que una proporción significativa de pacientes mantiene una esperanza de

vida prolongada, posiblemente como resultado de los avances terapéuticos, la atención multidisciplinar y el diagnóstico más temprano en algunas subpoblaciones. Con todo esto, podemos afirmar sin lugar a dudas que la FQ es una de las enfermedades minoritarias que ha experimentado mayores avances en la supervivencia en los últimos 40 años.

Desde un punto de vista clínico, todos estos hallazgos pueden ser una herramienta valiosa que puede tener implicaciones en la planificación de estrategias terapéuticas, en el seguimiento y en la toma de decisiones, especialmente en el contexto de la estratificación pronóstica.

El enfoque integral que plantea esta tesis doctoral podría fomentar el desarrollo de estrategias de intervención temprana para las comorbilidades, con el objetivo de prevenir hospitalizaciones y reducir la morbilidad, así como los costes sanitarios.

Conclusiones

1. Muchos centros y unidades de FQ aún no se han adaptado a la creciente proporción de pacientes adultos, lo que ha dado lugar a desigualdades en términos de atención, recursos y formación. Este reto se ve agravado por el aumento de las comorbilidades.
2. La multimorbilidad debe considerarse parte de la historia natural de la FQ y puede tener un impacto significativo en su pronóstico.
3. Muchas de las comorbilidades emergentes en la población con FQ aparecen a edades mucho más precoces de lo que cabría esperar en la población general.
4. Mientras que la presencia de comorbilidades emergentes podría interpretarse como un indicador de envejecimiento exitoso en la población con FQ, algunas de ellas pueden, a su vez, aumentar el riesgo de mortalidad.
5. El análisis integrado de los factores de riesgo asociados al envejecimiento y a las comorbilidades en acFQ mediante el *CF-COMPASS Score* podría, en el futuro, facilitar la identificación de pacientes con mayor riesgo de mortalidad y/o trasplante pulmonar y contribuir a la actualización de los protocolos de seguimiento y tratamiento en esta población.

Líneas de futuro

El progreso alcanzado en los últimos años en el campo de la FQ ha dado lugar a una población de pacientes más numerosa y envejecida, lo cual representa un logro notable en el manejo de la enfermedad. Sin embargo, este avance también trae consigo nuevos desafíos médicos que requieren atención.

En este contexto, la presente tesis doctoral destaca la necesidad de establecer nuevas líneas de investigación futuras que aborden los siguientes aspectos:

► **Evaluación del impacto sistémico de los CFTRm**

La investigación sobre los efectos extrapulmonares de los CFTRm sigue siendo, en gran medida, desconocida. La evaluación a largo plazo de estos efectos y su interacción con las comorbilidades podría ser fundamental para realizar ajustes personalizados en el tratamiento y optimizar el seguimiento de los pacientes. Además, la identificación de biomarcadores específicos de eficacia y seguridad que permitan monitorizar la respuesta de los CFTRm en órganos distintos al pulmón sería una herramienta crucial para mejorar la evaluación clínica de estos tratamientos en la práctica clínica habitual.

► **Seguimiento a largo plazo de los pacientes con CFTRm**

Es necesario llevar a cabo estudios longitudinales que realicen un seguimiento a pacientes que han recibido tratamiento con CFTRm desde edades tempranas, con el fin de entender cómo estos tratamientos afectan a la progresión de la FQ a lo largo de su vida, incluida la aparición de nuevas comorbilidades. Asimismo, es crucial investigar los riesgos asociados con el envejecimiento de estos pacientes bajo tratamiento, realizando comparaciones entre diferentes grupos en función de la duración y el tipo de tratamiento recibido, para evaluar las posibles complicaciones que puedan surgir con la edad.

► **Validación externa de la escala *CF-COMPASS Score* creada para valorar la carga de comorbilidad en las pcFQ**

La creciente complejidad en el manejo de la población con FQ resalta la necesidad de disponer de herramientas específicas que permitan una evaluación precisa de la carga de comorbilidad en estos pacientes. La validación externa de la escala propuesta en esta tesis doctoral es fundamental para mejorar la calidad del cuidado y avanzar hacia una medicina más integral y personalizada.

► **Creación de protocolos de cribado para la detección de comorbilidades**

Es clave desarrollar y validar protocolos de cribado que permitan la detección temprana de comorbilidades relacionadas con la FQ, tanto aquellas directamente ligadas a la disfunción del CFTR como las que pueden aparecer con el envejecimiento.

► **Actualización de los protocolos de atención para una población envejecida**

La adaptación y elaboración de guías clínicas específicas para el manejo de las comorbilidades emergentes en acFQ es fundamental para mejorar su calidad de vida a medida que alcanzan la edad adulta. Estas guías no solo facilitarán un envejecimiento más saludable, sino que también permitirán anticipar, retrasar o prevenir comorbilidades, lo cual es de suma importancia. Además, este enfoque posibilitará la identificación temprana de nuevas patologías asociadas con la edad y con la FQ, mejorando así la atención integral de estos pacientes.

► **Nuevas técnicas para la detección precoz de la afectación pulmonar**

Los CFTRm no solo darán como resultado manifestaciones tardías de la enfermedad y niños con FQ mucho más sanos, sino que también tendrán un efecto considerable en la etapa adulta, donde se prevé un número cada vez mayor de adultos con enfermedad leve. En estos pacientes, la implementación de técnicas de diagnóstico más sensibles, como el LCI, la RM o la ventilometría, pueden ayudar a identificar de manera temprana el deterioro de la función pulmonar aún con patrones espirométricos no alterados.

► **Creación de programas de formación y capacitación especializada en FQ**

La formación continua es esencial para el manejo adecuado de la FQ, dada la complejidad y las múltiples dimensiones de esta enfermedad. Es fundamental desarrollar programas de formación continua dirigidos a los profesionales sanitarios que atienden a pcFQ. Dichos programas deberían contemplar la implementación de certificaciones especializadas y la oferta de cursos de actualización periódica. Además, la integración de la simulación clínica, a través del desarrollo de simuladores y plataformas tecnológicas avanzadas, sería crucial para que los profesionales perfeccionen sus habilidades en el manejo de situaciones complejas asociadas con la FQ, especialmente en pacientes adultos con múltiples comorbilidades.

Bibliografía

1. Morral N, Nunes V, Casals T, Chillón M, Giménez J, Bertranpetit J, et al. Microsatellite haplotypes for cystic fibrosis: Mutation frameworks and evolutionary tracers. *Hum Mol Genet*. 1993 Jul 1;2(7):1015–22.
2. Bousoño C, Pérez J. Fibrosis quística: del ayer al hoy. En: Salcedo A, Gartner S, Girón RM, García Novo E. *Tratado de Fibrosis Quística*. 2012. 17–27 p.
3. Blackfan KD WS. Vitamin A deficiency in infants. *J Paediatr*. 1933;679–706.
4. Fanconi G, Uehlinger E KC. Das coeliaksyndrom bei angeborener zystischer pankreasfibromatose und bronchiektasien. *Wien Med Wschr*. 1936;86:753–56.
5. Andersen DH. Cystic Fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. *Am J Dis Child*. 1938 Aug;56(2):344–99.
6. Andersen DH. Celiac syndrome. V. Genetics of cystic fibrosis of the pancreas with consideration of the etiology. *Am J Dis Child*. 1946;72:62–80.
7. Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA SE. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics*. 1953;12:549–63.
8. Gibson LE CR. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959;23:545–9.
9. Matthews LRW, Doershuk CF, Wise M, Eddy G, Nudelman H, Spector S. A therapeutic regimen for patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1964;65(4):558–75.
10. Doershuk CF, Matthews LRW, Tucker AS, Nudelman H, Eddy G, Wise M, et al. A 5 year clinical evaluation of a therapeutic program for patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1964;65(5):677–93.
11. Doyle B. Physical therapy in the treatment of cystic fibrosis. *Phys Ther Rev*. 1959;39(1):24–7.
12. Crozier DN. Cystic fibrosis: a not-so-fatal disease. *Pediatr Clin North Am*. 1974;21(4):935–50.
13. Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature*. 1983;301(5899):421–2.
14. Marx JL. The cystic fibrosis gene is found. *Science*. 1989 Sep 1;245(4921):923–5.
15. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem BS, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989;245(4922):1059–65.
16. Riordan JR, Rommens JM, Kerem BS, Alon NOA, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245(4922):1066–73.
17. Kerem BS, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989;245(4922):1073–80.
18. Kartner N, Hanrahan JW, Jensen TJ, Naismith AL, Sun S, Ackerley CA, et al. Expression of the cystic fibrosis gene in non-epithelial invertebrate cells produces a regulated anion conductance. *Cell*. 1991 Feb 22;64(4):681–91.
19. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Sep 8;331(10):637–42.

20. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006 Jan 19;354(3):229–40.
21. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(1):239.
22. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Oct 1;290(13):1749–56.
23. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005 May 12;352(19):1992–2001.
24. Guggino WB, Banks-Schlegel SP. Macromolecular interactions and ion transport in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(7):815–20.
25. MacDonald KD, McKenzie KR, Zeitlin PL. Cystic fibrosis transmembrane regulator protein mutations: ‘Class’ opportunity for novel drug innovation. *Pediatr Drugs*. 2007;9(1):1–10.
26. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros*. 2011 Jun;10 Suppl 2:S86–102.
27. Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Vermeulen F, Solomon GM, Melotti P, Graeber SY, et al. ECFS standards of care on CFTR-related disorders: Diagnostic criteria of CFTR dysfunction. *J Cyst Fibros*. 2022;21(6):922–36.
28. Castellani C, De Boeck K, De Wachter E, Sermet-Gaudelus I, Simmonds NJ, Southern KW. ECFS standards of care on CFTR-related disorders: Updated diagnostic criteria. *J Cyst Fibros*. 2022;21(6):908–21.
29. Simmonds NJ, Southern KW, De Wachter E, De Boeck K, Bodewes F, Mainz JG, et al. ECFS standards of care on CFTR-related disorders: Identification and care of the disorders. *J Cyst Fibros*. 2024 Jul;23(4):590–602.
30. O’Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678):1891–904.
31. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519–31.
32. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(8):662–74.
33. Grasemann H, Ratjen F. Cystic Fibrosis. Taichman DB, editor. *N Engl J Med*. 2023 Nov 2;389(18):1693–707.
34. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration*. 2000;67(2):117–33.
35. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med*. 2013 Apr;1(2):158–63.
36. Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Hosp Pract*. 1997;32(6):117–33.
37. Collaco JM, Cutting GR. Update on gene modifiers in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14(6):559–66.

38. Cutting GR. Modifier genes in Mendelian disorders: the example of cystic fibrosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Dec;1214:57–69.
39. Marshall B, Faro A, Brown W, Elbert A, Beres C, Cromwell E, et al. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report 2023. Disponible en: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry>.
40. Zolin A, Adamoli A, Bakkeheim E, van Rens J et al. ECFSPR Annual Report 2022. Disponible en: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports>.
41. Pastor-Vivero MD, Delgado Pecellín I, Solé Jover A, Álvarez Fernández A, Gómez Bonilla A, Vicente Santamaría S, et al. Spanish Cystic Fibrosis Registry: Annual Report 2021. Disponible en: <https://www.sefq.es/registro-espanol-de-pacientes-con-fibrosis-quistica.html>.
42. Elborn JS, Shale DJ, Britton JR. Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000. *Thorax.* 1991 Dec;46(12):881–5.
43. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(5):475–82.
44. Cohen-Cymberknoh M, Shoseyov D, Kerem E. Managing cystic fibrosis: Strategies that increase life expectancy and improve quality of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(11):1463–71.
45. Durda-Masny M, Goździk-Spychalska J, John A, Czaiński W, Stróżewska W, Pawłowska N, et al. The determinants of survival among adults with cystic fibrosis—a cohort study. *J Physiol Anthropol.* 2021;40(1):1–9.
46. Corriveau S, Sykes J, Stephenson AL. Cystic fibrosis survival: the changing epidemiology. *Curr Opin Pulm Med.* 2018 Nov 1;24(6):574–8.
47. Scotet V, L’hostis C, Férec C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: Incidence, survival and impact of the CFTRGene discovery. *Genes (Basel).* 2020;11(6).
48. Simmonds NJ, Cullinan P, Hodson ME. Growing old with cystic fibrosis - The characteristics of long-term survivors of cystic fibrosis. *Respir Med.* 2009;103(4):629–35.
49. Simmonds NJ. Ageing in cystic fibrosis and long-term survival. *Paediatr Respir Rev.* 2013 May;14 Suppl 1:6-9.
50. Burgel PR, Burnet E, Regard L, Martin C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: The Implications for Adult Care. *Chest.* 2023;163(1):89–99.
51. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr.* 1998;132(4):589–95.
52. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017;181:S4-S15.e1.
53. Sosnay PR, White TB, Farrell PM, Ren CL, Derichs N, Howenstine MS, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Nonscreened Populations. *J Pediatr.* 2017;181:S52-S57.e2.
54. Alonso MJ, Heine-Suñer D, Calvo M, Rosell J, Giménez J, Ramos MD, et al. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. *Ann Hum Genet.* 2007 Mar;71(Pt 2):194–201.

55. Morris-Rosendahl DJ, Edwards M, McDonnell MJ, John S, Alton EFWF, Davies JC, et al. Whole-Genome Sequencing of CFTR Reveals a High Prevalence of the Intronic Variant c.3874-4522A>G in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1438–41.
56. Álvarez A, Loor K, Fernández-Alvarez P, Gartner S, Polverino E, Culebras M, et al. Long-term Follow-up in Adult Patients with Cystic Fibrosis and Deep Intronic Splicing Variants. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(7):501–3.
57. Munck A, Mayell SJ, Winters V, Shawcross A, Derichs N, Parad R, et al. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *J Cyst Fibros*. 2015;14(6):706–13.
58. Barben J, Castellani C, Munck A, Davies JC, de Winter-de Groot KM, Gartner S, et al. Updated guidance on the management of children with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome/cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CRMS/CFSPID). *J Cyst Fibros*. 2021;20(5):810–9.
59. Bezzerri V, Piacenza F, Caporelli N, Malavolta M, Provinciali M, Cipolli M. Is cellular senescence involved in cystic fibrosis? *Respir Res*. 2019 Feb 14;20(1):32.
60. Künzi L, Easter M, Hirsch MJ, Krick S. Cystic Fibrosis Lung Disease in the Aging Population. *Front Pharmacol*. 2021;12(April):1–17.
61. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023;186(2):243–78.
62. Glapa-Nowak A, Mutt SJ, Lisowska A, Sapiejka E, Goździk-Spychalska J, Wieczorek-Filipiak M, et al. Leukocyte telomere length is not reduced in children and adults with cystic fibrosis but associates with clinical characteristics—a cross-sectional study. *J Clin Med*. 2021;10(4):1–12.
63. Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The gut-lung axis in respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Nov;12 Suppl 2:S150–6.
64. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, Lugo-Villarino G, Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol*. 2018;20(12):1–9.
65. Héry-Arnaud G, Boutin S, Cuthbertson L, Elborn SJ, Tunney MM. The lung and gut microbiome: what has to be taken into consideration for cystic fibrosis? *J Cyst Fibros*. 2019;18(1):13–21.
66. Lussac-Sorton F, Charpentier É, Imbert S, Lefranc M, Bui S, Fayon M, et al. The gut-lung axis in the CFTR modulator era. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Sep 15;13:1271117.
67. Hisert KB, Heltshe SL, Pope C, Jorth P, Wu X, Edwards RM, et al. Restoring Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function Reduces Airway Bacteria and Inflammation in People with Cystic Fibrosis and Chronic Lung Infections. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Jun;195(12):1617–28.
68. Jarosz-Griffiths HH, Scambler T, Wong CH, Lara-Reyna S, Holbrook J, Martinon F, et al. Different CFTR modulator combinations downregulate inflammation differently in cystic fibrosis. *Elife*. 2020 Mar 2;9:e54556.
69. Maher RE, Barry PJ, Emmott E, Jones AM, Lin L, McNamara PS, et al. Influence of highly effective modulator therapy on the sputum proteome in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2024;23(2):269–77.

70. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Apr 1;187(7):680–9.
71. Donaldson SH, Danielle Samulski T, LaFave C, Zeman K, Wu J, Trimble A, et al. A four week trial of hypertonic saline in children with mild cystic fibrosis lung disease: Effect on mucociliary clearance and clinical outcomes. *J Cyst Fibros*. 2020 Nov;19(6):942–8.
72. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Mar 18;3(3):CD001127.
73. Abbott L, Plummer A, Hoo ZH, Wildman M. Duration of intravenous antibiotic therapy in people with cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2019 Sep 5;9(9):CD006682.
74. Samson C, Tamalet A, Thien HV, Taytard J, Perisson C, Nathan N, et al. Long-term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis. *Respir Med*. 2016 Aug;117:1–6.
75. Peterson ML, Jacobs DR, Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2003 Sep;112(3 Pt 1):588–92.
76. Borowitz D, Lin R, Baker SS. Comparison of monoclonal and polyclonal ELISAs for fecal elastase in patients with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 Feb;44(2):219–23.
77. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011 Nov 3;365(18):1663–72.
78. De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros*. 2014;13(6):674–80.
79. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR . *N Engl J Med*. 2015;373(3):220–31.
80. Elborn JS, Ramsey BW, Boyle MP, Konstan MW, Huang X, Marigowda G, et al. Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR by pulmonary function subgroup: a pooled analysis. *Lancet Respir Med*. 2016 Aug;4(8):617–26.
81. Cheng PC, Alexiou S, Rubenstein RC. Safety and efficacy of treatment with lumacaftor in combination with ivacaftor in younger patients with cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2019 May;13(5):417–23.
82. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2013–23.
83. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2024–35.
84. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 2018;379(17):1612–20.

85. Davies JC, Sermet-Gaudelus I, Naehrlich L, Harris RS, Campbell D, Ahluwalia N, et al. A phase 3, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of tezacaftor in combination with ivacaftor in participants 6 through 11 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del or heterozygous for the F508del-CFTR mutation. *J Cyst Fibros*. 2021;20(1):68–77.
86. Sawicki GS, Chilvers M, McNamara J, Naehrlich L, Saunders C, Sermet-Gaudelus I, et al. A Phase 3, open-label, 96-week trial to study the safety, tolerability, and efficacy of tezacaftor/ivacaftor in children ≥ 6 years of age homozygous for F508del or heterozygous for F508del and a residual function CFTR variant. *J Cyst Fibros*. 2022;21(4):675–83.
87. Vincken S, Verbanck S, Braun S, Buyck N, Knoop C, Vanderhelst E. Real-world data on the efficacy and safety of tezacaftor-ivacaftor in adults living with cystic fibrosis homozygous for F508del and heterozygous for F508del and a residual function mutation. *Acta Clin Belg*. 2023 Aug;78(4):280–4.
88. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394:1940–8.
89. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809–19.
90. Griesse M, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, McKone EF, Polineni D, et al. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Feb 1;203(3):381–5.
91. Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, Duckers J, MacGregor G, Tullis E, et al. Efficacy and safety of elxacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2022 Mar;10(3):267–77.
92. Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, Donaldson SH, Frederick CA, Freedman SD, et al. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(5):529–39.
93. Carrasco Hernández L, Girón Moreno RM, Balaguer Cartagena MN, Peláez A, Sole A, Álvarez Fernández A, et al. Experience With Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Patients With Cystic Fibrosis and Advanced Disease. *Arch Bronconeumol*. 2023;59(9):556–65.
94. Tümmler B. Post-approval studies with the CFTR modulators Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor. *Front Pharmacol*. 2023 Mar 21;14:1158207.
95. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–858.
96. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970 Dec;23(7):455–68.

97. Kuan V, Denaxas S, Patalay P, Nitsch D, Mathur R, Gonzalez-Izquierdo A, et al. Identifying and visualising multimorbidity and comorbidity patterns in patients in the English National Health Service: a population-based study. *Lancet Digit Heal*. 2023;5(1):e16–27.
98. Harrison C, Britt H, Miller G, Henderson J. Examining different measures of multimorbidity, using a large prospective cross-sectional study in Australian general practice. *BMJ Open*. 2014;4(7):1–9.
99. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–8.
100. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(11):1245–51.
101. Valderas JM, Starfi B, Sibbald B. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med*. 2009 Jul-Aug;7(4):357–63.
102. Garcia B, Flume PA. Pulmonary Complications of Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(6):804–9.
103. Mingora CM, Flume PA. Pulmonary Complications in Cystic Fibrosis: Past, Present, and Future: Adult Cystic Fibrosis Series. *Chest*. 2021;160(4):1232–40.
104. Pallenberg ST, Pust MM, Rosenboom I, Hansen G, Wiehlmann L, Dittrich AM, et al. Impact of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on the Cystic Fibrosis Airway Microbial Metagenome. *Microbiol Spectr*. 2022 Oct 26;10(5):e0145422.
105. Nichols DP, Morgan SJ, Skalland M, Vo AT, Van Dalen JM, Singh SBP, et al. Pharmacologic improvement of CFTR function rapidly decreases sputum pathogen density, but lung infections generally persist. *J Clin Invest*. 2023;133(10):1–16.
106. Cazier P, Chassagnon G, Dhote T, Silva J Da, Kanaan R, Honoré I, et al. Reversal of cylindrical bronchial dilatations in a subset of adults with cystic fibrosis treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *Eur Respir J*. 2024;63(3).
107. Stone RG, Short C, Davies JC, McNally P. Chronic rhinosinusitis in the era of CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros*. 2024;23(2):208–13.
108. Stapleton AL, Kimple AJ, Goralski JL, Nouraie SM, Branstetter BF, Shaffer AD, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor improves sinonasal outcomes in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022;21(5):792–9.
109. Beswick DM, Humphries SM, Balkissoon CD, Strand M, Vladar EK, Ramakrishnan VR, et al. Olfactory dysfunction in cystic fibrosis: Impact of CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros*. 2022;21(2):e141–7.
110. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017;16:S70–8.
111. De Boeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem E. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics*. 2005 Apr;115(4):e463–9.
112. Modolell I, Alvarez A, Guarner L, De Gracia J, Malagelada JR. Gastrointestinal, liver, and pancreatic involvement in adult patients with cystic fibrosis. *Pancreas*. 2001 May;22(4):395–9.

113. Kempegowda P, Sunsoa H, Chandan JS, Quinn LM, Amrelia PM, Atta SN, et al. Retinopathy and microalbuminuria are common microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:2042018820966428.
114. Scully KJ, Marchetti P, Sawicki GS, Uluer A, Cernadas M, Cagnina RE, et al. The effect of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2022;21(2):258–63.
115. Schwarzenberg SJ, Vu PT, Skalland M, Hoffman LR, Pope C, Gelfond D, et al. Elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor and gastrointestinal outcomes in cystic fibrosis: Report of promise-GI. *J Cyst Fibros.* 2023;22(2):282–9.
116. Wilschanski M, Munck A, Carrion E, Cipolli M, Collins S, Colombo C, et al. ESPEN-ESP-GHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2024;43(2):413–45.
117. Dray X, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, Dusser D, Marteau P, Hubert D. Distal intestinal obstruction syndrome in adults with cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004 Jun;2(6):498–503.
118. Maqbool A, Pauwels A. Cystic Fibrosis and gastroesophageal reflux disease. *J Cyst Fibros.* 2017;16:S2–13.
119. Bongiovanni A, Manti S, Parisi GF, Papale M, Mulè E, Rotolo N, et al. Focus on gastroesophageal reflux disease in patients with cystic fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2020;26(41):6322–34.
120. Issa Z, Gohy S, Zech F, Baldin P, Delire B, Dahlqvist G. Prevalence and characteristics of cystic fibrosis liver disease: a study highlighting the lack of histological diagnosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2022;46(9).
121. Sakiani S, Kleiner DE, Heller T, Koh C. Hepatic Manifestations of Cystic Fibrosis. *Clin Liver Dis.* 2019;23(2):263–77.
122. Hayes D, Warren PS, McCoy KS, Sheikh SI. Improvement of hepatic steatosis in cystic fibrosis with ivacaftor therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 May;60(5):578–9.
123. Contreras-Bolívar V, Andreo-López MC, Muñoz-Torres M. Characterization of bone disease in cystic fibrosis. *Med Clin (Barc).* 2025 Jan 10;164(1):23–29.
124. Roehmel JF, Kallinich T, Staab D, Schwarz C. Clinical manifestations and risk factors of arthropathy in cystic fibrosis. *Respir Med.* 2019 Feb;147:66–71.
125. Fonseca Ó, Gomes MS, Amorim MA, Gomes AC. Cystic Fibrosis Bone Disease: The Interplay between CFTR Dysfunction and Chronic Inflammation. *Biomolecules.* 2023;13(3):1–15.
126. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: A systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2010;86(1):1–7.
127. Chadwick C, Lehman H, Luebbert S, Abdul-Aziz R, Borowitz D. Autoimmunity in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2023;22(6):969–79.
128. Sermet-Gaudelus I, Delion M, Durieu I, Jacquot J, Hubert D. Bone demineralization is improved by ivacaftor in patients with cystic fibrosis carrying the p.Gly551Asp mutation. *J Cyst Fibros.* 2016;15(6):e67–9.

129. Yoon JC, Casella JL, Litvin M, Dobs AS. Male reproductive health in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019;18:S105–10.
130. Shteinberg M, Taylor-Cousar JL, Durieu I, Cohen-Cymberknoh M. Fertility and Pregnancy in Cystic Fibrosis. *Chest*. 2021 Dec;160(6):2051–60.
131. Cohen R, Boehm-Cohen L, Shteinberg M. Managing women's health in CF: the birth of new challenges. *J Cyst Fibros*. 2023;22(5):783–4.
132. Bailey J, Krick S, Fontaine KR. The Changing Landscape of Nutrition in Cystic Fibrosis: The Emergence of Overweight and Obesity. *Nutrients*. 2022;14(6):1–18.
133. Leonard A, Bailey J, Bruce A, Jia S, Stein A, Fulton J, et al. Nutritional considerations for a new era: A CF foundation position paper. *J Cyst Fibros*. 2023;22(5):788–95.
134. Smith C, Lowdon J, Noordhoek J, Wilschanski M. Evolution of nutritional management in children with cystic fibrosis – a narrative review. *J Hum Nutr Diet*. 2024;37(3):804–14.
135. Rhodes B, Nash EF, Tullis E, Pencharz PB, Brotherwood M, Dupuis A, et al. Prevalence of dyslipidemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2010;9(1):24–8.
136. Lonabaugh K, Li G, List R, Huang R, James A, Barros A, et al. Real world study on elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor impact on cholesterol levels in adults with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy*. 2024;44(3):231–40.
137. Gramegna A, De Petro C, Leonardi G, Contarini M, Amati F, Meazza R, et al. Onset of systemic arterial hypertension after initiation of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in adults with cystic fibrosis: A case series. *J Cyst Fibros*. 2022;21(5):885–7.
138. Poore TS, Taylor-Cousar JL, Zemanick ET. Cardiovascular complications in cystic fibrosis: A review of the literature. *J Cyst Fibros*. 2022;21(1):18–25.
139. Sandouk Z, Nachawi N, Simon R, Wyckoff J, Putman MS, Kiel S, et al. Coronary artery disease in patients with cystic fibrosis – A case series and review of the literature. *J Clin Transl Endocrinol*. 2022;30(August):100308.
140. Andersen HU, Lanng S, Pressler T, Laugesen CS, Mathiesen ER. Cystic fibrosis-related diabetes: The presence of microvascular diabetes complications. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2660–3.
141. Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, Grover T, Walk D, Milla C, et al. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1056–61.
142. van den Berg JMW, Morton AM, Kok SW, Pijl H, Conway SP, Heijerman HGM. Microvascular complications in patients with cystic fibrosis-related diabetes (CFRD). *J Cyst Fibros*. 2008;7(6):515–9.
143. Sandouk Z, Khan F, Khare S, Moran A. Cystic fibrosis related diabetes (CFRD) prognosis. *J Clin Transl Endocrinol*. 2021 Nov 19;26:100278.
144. Perrin FMR, Serino W. Ischaemic heart disease - a new issue in cystic fibrosis? *J R Soc Med*. 2010 Jul;103 Suppl 1(Suppl 1):S44–8.
145. Yahiaoui Y, Jablonski M, Hubert D, Mosnier-Pudar H, Noël LH, Stern M, et al. Renal involvement in cystic fibrosis: diseases spectrum and clinical relevance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 May 1;4(5):921–8.

146. Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Smyth AR, Goss CH. Risk factors for chronic kidney disease in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1147–52.
147. Santoro D, Postorino A, Lucanto C, Costa S, Cristadoro S, Pellegrino S, et al. Cystic Fibrosis: A Risk Condition for Renal Disease. *J Ren Nutr*. 2017 Nov;27(6):470–3.
148. Smyth A, Lewis S, Bertenshaw C, Choonara I, McGaw J, Watson A. Case-control study of acute renal failure in patients with cystic fibrosis in the UK. *Thorax*. 2008;63(6):532–5.
149. Nazareth D, Walshaw M. A review of renal disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013;12(4):309–17.
150. Gabai P, Novel-Catin E, Reynaud Q, Nove-Josserand R, Pelletier S, Fouque D, et al. Kidney effects of triple CFTR modulator therapy in people with cystic fibrosis. *Clin Kidney J*. 2024;17(10):1–10.
151. Amoakon JP, Mylavarapu G, Amin RS, Naren AP. Pulmonary Vascular Dysfunctions in Cystic Fibrosis. *Physiology (Bethesda)*. 2024;39(4):0.
152. Tonelli AR, Fernandez-Bussy S, Lodhi S, Akindipe OA, Carrie RD, Hamilton K, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in end-stage cystic fibrosis and correlation with survival. *J Hear Lung Transplant*. 2010;29(8):865–72.
153. Li D, Wang B, Wang H, Liu Q. Prognostic significance of pulmonary hypertension in patients with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(7):e9708.
154. Rink S, Janić M, Lunder M, Šabovič M, Salobir B. Effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on pulmonary and endothelial function in a patient with advanced cystic fibrosis. In: 0703 - Cystic fibrosis. *European Respiratory Society*; 2021. p. 104.
155. Jagpal SK, Jobanputra AM, Ahmed OH, Santiago T V., Ramagopal M. Sleep-disordered breathing in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(S1):S23–31.
156. Welsner M, Dietz-Terjung S, Stehling F, Schulte T, Niehammer U, Gahbiche FE, et al. Obstructive sleep apnea and nocturnal hypoxemia in adult patients with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):1–12.
157. Thomas CS, Brown RF. Sleep screening for cystic fibrosis patients: A survey of cystic fibrosis programs. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(12):3358–63.
158. Katz ES. Cystic fibrosis and sleep. *Clin Chest Med*. 2014;35(3):495–504.
159. Meltzer LJ, Gross JE. Characterization of sleep in emerging adults with cystic fibrosis on elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *J Cyst Fibros*. 2024;23(1):132–6.
160. Legroux-Gérot I, Leroy S, Prudhomme C, Perez T, Flipo RM, Wallaert B, et al. Bone loss in adults with cystic fibrosis: Prevalence, associated factors, and usefulness of biological markers. *Jt Bone Spine*. 2012;79(1):73–7.
161. Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, Goldbeck L, Smith B, Hempstead SE, et al. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. *Thorax*. 2016;71(1):26–34.

162. Guta MT, Tekalign T, Awoke N, Fite RO, Dendir G, Lenjebo TL. Global Burden of Anxiety and Depression among Cystic Fibrosis Patient: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Chronic Dis.* 2021;2021:1–9.
163. Roy B, Woo MS, Vacas S, Eshaghian P, Rao AP, Kumar R. Regional brain tissue changes in patients with cystic fibrosis. *J Transl Med.* 2021;19(1):1–9.
164. Darukhanavala A, Merjaneh L, Mason K, Le T. Eating disorders and body image in cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol.* 2021;26(Nov):100280.
165. Petropoulou A, Bakounaki G, Grammatikopoulou MG, Bogdanos DP, Goulis DG, Vassilakou T. Eating Disorders and Disordered Eating Behaviors in Cystic Fibrosis: A Neglected Issue. *Child (Basel, Switzerland).* 2022 Jun 18;9(6).
166. Arslan M, Chalmers S, Rentfrow K, Olson JM, Dean V, Wylam ME, et al. Suicide attempts in adolescents with cystic fibrosis on Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor therapy. *J Cyst Fibros.* 2023 May;22(3):427–30.
167. Graziano S, Boldrini F, Pellicano GR, Milo F, Majo F, Cristiani L, et al. Longitudinal Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor: Multidimensional Assessment of Neuropsychological Side Effects and Physical and Mental Health Outcomes in Adolescents and Adults. *Chest.* 2024;165(4):800–9.
168. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cancer in Cystic Fibrosis: A Narrative Review of Prevalence, Risk Factors, Screening, and Treatment Challenges: Adult Cystic Fibrosis Series. *Chest.* 2022;161(2):356–64.
169. Peng X, Wu Z, Yu L, Li J, Xu W, Chan HC, et al. Overexpression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is associated with human cervical cancer malignancy, progression and prognosis. *Gynecol Oncol.* 2012 May;125(2):470–6.
170. Than BLN, Linnekamp JF, Starr TK, Largaespada DA, Rod A, Zhang Y, et al. CFTR is a tumor suppressor gene in murine and human intestinal cancer. *Oncogene.* 2016;35(32):4191–9.
171. Liu C, Song C, Li J, Sun Q. Cftr functions as a tumor suppressor and is regulated by dna methylation in colorectal cancer. *Cancer Manag Res.* 2020;12:4261–70.
172. Xie C, Jiang XH, Zhang JT, Sun TT, Dong JD, Sanders AJ, et al. CFTR suppresses tumor progression through miR-193b targeting urokinase plasminogen activator (uPA) in prostate cancer. *Oncogene.* 2013 May 2;32(18):2282–91, 2291.e1-7.
173. Qiao D, Yi L, Hua L, Xu Z, Ding Y, Shi D, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene 5T allele may protect against prostate cancer: a case-control study in Chinese Han population. *J Cyst Fibros.* 2008 May;7(3):210–4.
174. Fink AK, Yanik EL, Marshall BC, Wilschanski M, Lynch CF, Austin AA, et al. Cancer risk among lung transplant recipients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16(1):91–7.
175. Hadjiliadis D, Khoruts A, Zauber AG, Hempstead SE, Maisonneuve P, Lowenfels AB, et al. Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Consensus Recommendations. *Gastroenterology.* 2018;154(3):736-745.e14.
176. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied Logistic Regression: Third Edition. *Appl Logist Regres Third Ed.* 2013 Aug 29;1–510.

177. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H, Barreto C, Bilton D, et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros*. 2005;4(1):7–26.
178. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European cystic fibrosis society standards of care: Best practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13(S1):S23–42.
179. 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 centre. *J Cyst Fibros*. 2014;13(S1):S3–22.
180. Madge S, Bell SC, Burgel PR, De Rijcke K, Blasi F, Elborn JS. Limitations to providing adult cystic fibrosis care in Europe: Results of a care centre survey. *J Cyst Fibros*. 2017 Jan 1;16(1):85–8.
181. Madge S, Khair K. Multidisciplinary teams in the United Kingdom: problems and solutions. *J Pediatr Nurs*. 2000;15(2):131–4.
182. Goździk J, Majka-Sumner L, Cofta S, Nowicka A, Piorunek T, Batura-Gabryel H. Challenges in care of adult CF patients--the specialist cystic fibrosis team. *Rocz Akad Med Białymst*. 2005;50 Suppl 1:42–5.
183. Goetz DM, Brown RF, Filigno SS, Bichl SL, Nelson AL, Merlo CA, et al. Cystic fibrosis foundation position paper: Redefining the cystic fibrosis care model. *J Cyst Fibros*. 2024 Nov;23(6):1055–1065.
184. Jones AM. Adults with cystic fibrosis should be treated at a specialist centre. *Paediatr Respir Rev*. 2013 May;14 Suppl 1:13–5.
185. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):153–78.
186. Canio WC. Polypharmacy in Older Adults. *Clin Geriatr Med*. 2022;38(4):621–5.
187. Dovjak P. Polypharmacy in elderly people. *Wien Med Wochenschr*. 2022 Apr;172(5–6):109–13.
188. Mayer-Hamblett N, Ratjen F, Russell R, Donaldson SH, Riekert KA, Sawicki GS, et al. Discontinuation versus continuation of hypertonic saline or dornase alfa in modulator treated people with cystic fibrosis (SIMPLIFY): results from two parallel, multicentre, open-label, randomised, controlled, non-inferiority trials. *Lancet Respir Med*. 2023;11(4):329–40.
189. Blasi F, Elborn JS, Palange P. Adults with cystic fibrosis and pulmonologists: New training needed to recruit future specialists. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
190. Brady CJ, Looman WS, Hamilton JL, Dunitz J, Gilard T, Sender AI, et al. A national postgraduate nurse practitioner and physician assistant fellowship in cystic fibrosis: An innovative approach to the provider shortage in complex and rare disease. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2024;00(00):1–9.
191. Elborn JS, Hodson M, Bertram C. Implementation of European standards of care for cystic fibrosis - provision of care. *J Cyst Fibros*. 2009;8(5):348–55.
192. Madge S, Bell SC, Burgel PR, De Rijcke K, Blasi F, Elborn JS. Limitations to providing adult cystic fibrosis care in Europe: Results of a care centre survey. *J Cyst Fibros*. 2017;16(1):85–8.
193. Walicka-Serzysko K, Peckova M, Noordhoek JJ, Sands D, Drevinek P. Insights into the cystic fibrosis care in Eastern Europe: Results of survey. *J Cyst Fibros*. 2018;17(4):475–7.

194. de Gracia J, Urrutia A, Guarga A, Joanmiquel L, Monso E, Vidal R. Cystic fibrosis in the adult. *Med Clin (Barc)*. 1984 Sep 29;83(9):392–3.
195. Gan KH, Geus WP, Bakker W, Lamers CBHW, Heijerman HGM. Genetic and clinical features of patients with cystic fibrosis diagnosed after the age of 16 years. *Thorax*. 1995;50(12):1301–4.
196. Widerman E, Millner L, Sexauer W, Fiel S. Health status and sociodemographic characteristics of adults receiving a cystic fibrosis diagnosis after age 18 years. *Chest*. 2000;118(2):427–33.
197. Farley H, Poole S, Chapman S, Flight W. Diagnosis of cystic fibrosis in adulthood and eligibility for novel CFTR modulator therapy. *Postgrad Med J*. 2022;98(1159):341–5.
198. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 I):1277–84.
199. de Garcia J, Álvarez A, Mata F, Guarner L, Vendrell M, Gartner S, et al. Cystic fibrosis in adults: Study of 111 patients. *Med Clin (Barc)*. 2002;119(16):605–9.
200. Orpheu G, Patrino S, Saporito M, Falzone E, Scopelliti N, Riberi L, et al. Even grandparents can be diagnosed with Cystic Fibrosis! *ERJ Open Res*. 2023 Dec 1;9(suppl 12):50.
201. Barry PJ, Simmonds NJ. Diagnosing Cystic Fibrosis in Adults. *Semin Respir Crit Care Med*. 2023 Apr 1;44(2):242–51.
202. Lin A, Wong K, Visser SK, Jo H, Al-Hindawi Y, Kosbab-Jackson K, et al. Diagnosis of cystic fibrosis in adults: Australian Cystic Fibrosis Data Registry data, 2000–2019. *Med J Aust*. 2023;218(3):138–9.
203. Cromwell, E.; Goings, M.; Ostrenga, J.; Todd, J.; Faro, A.; Brown, W; Marshall B. Cystic fibrosis in the United States by 2040: A population landscape analysis. *J Cyst Fibros*. 2022;21S2:S1–S378.
204. Lopez A, Daly C, Vega-Hernandez G, MacGregor G, Rubin JL. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J Cyst Fibros*. 2023;22(4):607–14.
205. Kerem E, Orenti A, Adamoli A, Hatziagorou E, Naehrlich L, Sermet-Gaudelus I. Cystic fibrosis in Europe: improved lung function and longevity – reasons for cautious optimism, but challenges remain. *Eur Respir J*. 2024;63(3).
206. Felipe Montiel A, Fernández AÁ, Amigo MC, Traversi L, Clofent Alarcón D, Reyes KL, et al. The ageing of people living with cystic fibrosis: what to expect now? *Eur Respir Rev*. 2024;33(174).
207. Plant BJ, Goss CH, Plant WD, Bell SC. Management of comorbidities in older patients with cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2013 Apr;1(2):164–74.
208. Ronan NJ, Elborn JS, Plant BJ. Current and emerging comorbidities in cystic fibrosis. *Press Medicale*. 2017;46(6P2):e125–38.
209. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37–43.
210. Fortin M, Stewart M, Poitras ME, Almirall J, Maddocks H. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: Toward a more uniform methodology. *Ann Fam Med*. 2012;10(2):142–51.

211. Skou ST, Mair FS, Fortin M, Guthrie B, Nunes BP, Miranda JJ, et al. Multimorbidity. *Nat Rev Dis Prim.* 2022;8(1).
212. Ferguson N, Proud D, Bridges C, Duckers J. Cystic Fibrosis: Detecting frailty in an outpatient clinic. *Heal Aging Res.* 2016;05(01):1–5.
213. Osadnik CR, Brighton LJ, Burtin C, Cesari M, Lahousse L, Man WDC, et al. European Respiratory Society statement on frailty in adults with chronic lung disease. *Eur Respir J.* 2023;62(2).
214. Iacotucci P, Carnovale V, Ferrillo L, Somma J, Bocchino M, D'Ippolito M, et al. Cystic Fibrosis in Adults: A Paradigm of Frailty Syndrome? An Observational Study. *J Clin Med.* 2024;13(2).
215. Simões Cunha M, Amaral R, Pereira AM, Almeida R, Alves-Correia M, Loureiro CC, et al. Symptoms of anxiety and depression in patients with persistent asthma: A cross-sectional analysis of the INSPIRERS studies. *BMJ Open.* 2023;13(5):1–8.
216. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev.* 2014;23(133):345–9.
217. Malik M, Ejaz T, Malik MI, Raja A. Prevalence of depression and anxiety among COPD patients and association with CAT Score: Findings from a lower-middle income country. *Eur Respir J.* 2022 Dec 1;60(suppl 66):4221.
218. Zhang L, Albon D, Jones M, Bruschwein H. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on depression and anxiety in cystic fibrosis. *Ther Adv Respir Dis.* 2022;16:17534666221144212.
219. Piehler L, Thalemann R, Lehmann C, Thee S, Röhm J, Syunyaeva Z, et al. Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on mental health of patients with cystic fibrosis. *Front Pharmacol.* 2023;14:1179208.
220. Ramsey B, Correll CU, DeMaso DR, McKone E, Tullis E, Taylor-Cousar JL, et al. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Treatment and Depression-related Events. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;209(3):299–306.
221. Carlson BB, Salzmänn SN, Shirahata T, Miller CO, Carrino JA, Yang J, et al. Prevalence of osteoporosis and osteopenia diagnosed using quantitative CT in 296 consecutive lumbar fusion patients. *Neurosurg Focus.* 2020;49(2):1–7.
222. World Health Organization. Obesity and overweight, 2021. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
223. Bruijn NRA, Wagenmakers MAEM, van Hoek M, Apers JA, van der Eerden MM, Özcan B. Bariatric surgery in a patient with cystic fibrosis and diabetes: A case report. *J Cyst Fibros.* 2023;22(3):577–9.
224. Amini M, Yu K, Liebich J, Ahir V, Wood E, Albert S, et al. The Changing Landscape of Treatment for Cystic Fibrosis Related Diabetes. *J Clin Transl Endocrinol.* 2024 Mar;35:100332.
225. Halcox JP, Banegas JR, Roy C, Dallongeville J, De Backer G, Guallar E, et al. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):1–11.
226. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111–88.

227. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021–104.
228. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957–80.
229. Bhatta A, Wilkinson C, Batra G, Alfredsson J, Erlinge D, Ferreira J, et al. Cohort profile: the European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials (EuroHeart)-acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *Eur Hear journal Qual care Clin outcomes*. 2024 Aug 1;10(5):386–90.
230. Alpert N, Rapp JL, Mascarenhas J, Scigliano E, Tremblay D, Marcellino BK, et al. Prevalence of Cytopenia in the General Population—A National Health and Nutrition Examination Survey Analysis. *Front Oncol*. 2020;10(Nov):1–9.
231. Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, et al. CKD prevalence varies across the European general population. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(7):2135–47.
232. De Angelis R, Demuru E, Baili P, Troussard X, Katalinic A, Chirlaque Lopez MD, et al. Complete cancer prevalence in Europe in 2020 by disease duration and country (EUROCARE-6): a population-based study. *Lancet Oncol*. 2024;25(3):293–307.
233. Archangelidi O, Cullinan P, Simmonds NJ, Mentzakis E, Peckham D, Bilton D, et al. Incidence and risk factors of cancer in individuals with cystic fibrosis in the UK; a case-control study. *J Cyst Fibros*. 2022;21(2):302–8.
234. Stastna N, Brat K, Homola L, Os A, Brancikova D. Increasing incidence rate of breast cancer in cystic fibrosis - relationship between pathogenesis, oncogenesis and prediction of the treatment effect in the context of worse clinical outcome and prognosis of cystic fibrosis due to estrogens. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):1–7.
235. Shi Z, Wei J, Na R, Resurreccion WK, Zheng SL, Hulick PJ, et al. Cystic fibrosis F508del carriers and cancer risk: Results from the UK Biobank. *Int J cancer*. 2021 Apr 1;148(7):1658–64.
236. Hoskins B, Wasuwanich P, Scheimann AO, Karnsakul W. Screening strategy for gastrointestinal and hepatopancreatobiliary cancers in cystic fibrosis. *World J Gastrointest Oncol*. 2021;13(9):1121–31.
237. Cooper AJ, Gupta SR, Moustafa AF, Chao AM. Sex/Gender Differences in Obesity Prevalence, Comorbidities, and Treatment. *Curr Obes Rep*. 2021 Dec 1;10(4):458–66.
238. Madariaga AG, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):923–31.
239. Harindhanavudhi T, Wang Q, Dunitz J, Moran A, Moheet A. Prevalence and factors associated with overweight and obesity in adults with cystic fibrosis: A single-center analysis. *J Cyst Fibros*. 2020 Jan;19(1):139–145.
240. Koutsokera A, Sykes J, Theou O, Rockwood K, Steinack C, Derkenne MF, et al. Frailty predicts outcomes in cystic fibrosis patients listed for lung transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2022;41(11):1617–27.

241. Vetrano DL, Palmer K, Marengoni A, Marzetti E, Lattanzio F, Roller-Wirnsberger R, et al. Frailty and multimorbidity: A systematic review and meta-analysis. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(5):659–66.
242. Yagyu H, Murohashi K, Hara Y, Saigusa Y, Aoki A, Kobayashi N, et al. Clinical utility of a composite scoring system including Charlson Comorbidity Index score in patients with interstitial lung disease. *J Thorac Dis*. 2020;12(10):5774–82.
243. Ode KL, Frohnert B, Laguna T, Phillips J, Holme B, Regelman W, et al. Oral Glucose Tolerance Testing in Children with Cystic Fibrosis. *Pediatr Diabetes*. 2010 Nov;11(7):487–92.
244. Ode KL, Ballman M, Battezzati A, Brennan A, Chan CL, Hameed S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1212–28.
245. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016;35(3):557–77.
246. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros*. 2011 Jun;10 Suppl 2:S29–36.
247. Sellers ZM, Assis DN, Paranjape SM, Sathe M, Bodewes F, Bowen M, et al. Cystic fibrosis screening, evaluation, and management of hepatobiliary disease consensus recommendations. Vol. 79, *Hepatology*. 2024. 1220–1238 p.
248. Dominguez-Muñoz JE, Vujasinovic M, de la Iglesia D, Cahen D, Capurso G, Gubergrits N, et al. European guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO, and ESPCG evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2025 Feb;13(1):125–172.
249. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Consensus statement: Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1888–96.
250. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabédian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros*. 2011 Jun;10 Suppl 2:S16–23.
251. Verkleij M, de Winter D, Hurley MA, Abbott J. Implementing the International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis (ICMH) guidelines: Screening accuracy and referral-treatment pathways. *J Cyst Fibros*. 2018;17(6):821–7.
252. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, Hempstead SE, Tallarico E, Pilewski JM, et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros*. 2020;19(3):344–54.
253. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: A position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2697–708.
254. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol*. 1988 Jan;41(6):583–91.

255. Auth R, Catanese S, Banerjee D. Integrating Primary Care into the Management of Cystic Fibrosis. *J Prim Care Community Heal*. 2023;14.
256. Medbo J, Imberg H, Hansen C, Krantz C, de Monestrol I, Svedberg M. Telemedicine and home spirometry in cystic fibrosis: A prospective multicenter study. *Pediatr Pulmonol*. 2024 Nov;59(11):2967-2975.
257. Vagg T, Shanthikumar S, Ibrahim H, O'Regan P, Chapman WW, Kirwan L, et al. Telehealth in Cystic Fibrosis. A systematic review incorporating a novel scoring system and expert weighting to identify a 'top 10 manuscripts' to inform future best practices implementation. *J Cyst Fibros*. 2023 Jul;22(4):598-606.
258. Clausen ES, Hadjiliadis D. Age at Lung Transplant Impacts Post-Transplant Survival in Cystic Fibrosis; Why? *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(1):28-9.
259. Huang W, Smith AT, Korotun M, Iacono A, Wang J. Lung Transplantation in a New Era in the Field of Cystic Fibrosis. *Life*. 2023;13(7):1-18.
260. McKone E, Ramos KJ, Chaparro C, Blatter J, Hachem R, Anstead M, et al. Position paper: Models of post-transplant care for individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2023 May;22(3):374-80.
261. Shah P, Lowery E, Chaparro C, Visner G, Hempstead SE, Abraham J, et al. Cystic fibrosis foundation consensus statements for the care of cystic fibrosis lung transplant recipients. *J Hear Lung Transplant*. 2021;40(7):539-56.
262. 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 Hear Lung Transplant*. 2015;34(1):1-15.
263. Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2021;40(11):1349-79.
264. Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, Pilewski JM, Lucy A, Hempstead SE, et al. Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. *J Cyst Fibros*. 2019 May;18(3):321-33.
265. Ronchetti K, Tame JD, Paisey C, Thia LP, Doull I, Howe R, et al. The CF-Sputum Induction Trial (CF-SplIT) to assess lower airway bacterial sampling in young children with cystic fibrosis: a prospective internally controlled interventional trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(6):461-71.
266. Weiser R, Oakley J, Ronchetti K, Tame JD, Hoehn S, Jurkowski TP, et al. The lung microbiota in children with cystic fibrosis captured by induced sputum sampling. *J Cyst Fibros*. 2022;21(6):1006-12.
267. Wiesel V, Aviram M, Mei-Zahav M, Dotan M, Prais D, Cohen-Cymberknoh M, et al. Eradication of Nontuberculous Mycobacteria in People with Cystic Fibrosis Treated with Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor: A Multicenter Cohort Study. *J Cyst Fibros*. 2024;23(1):41-9.
268. Valk A, Willers C, Shahim K, Pusterla O, Bauman G, Sandkühler R, et al. Defect distribution index: A novel metric for functional lung MRI in cystic fibrosis. *Magn Reson Med*. 2021;86(6):3224-35.

269. Stahl M, Steinke E, Graeber SY, Joachim C, Seitz C, Kauczor HU, et al. Magnetic resonance imaging detects progression of lung disease and impact of newborn screening in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(8):943–53.
270. Kasi AS, Wee CP, Keens TG, Salinas DB. Abnormal Lung Clearance Index in Cystic Fibrosis Children with Normal FEV1 and Single-Breath Nitrogen Washout Test. *Lung*. 2021;199(1):37–41.
271. Gambazza S, Ambrogi F, Carta F, Moroni L, Russo M, Brivio A, et al. Lung clearance index to characterize clinical phenotypes of children and adolescents with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):1–8.
272. Urquhart DS, Dowle H, Moffat K, Forster J, Cunningham S, Macleod KA. Lung clearance index (LCI2.5) changes after initiation of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in children with cystic fibrosis aged between 6 and 11 years: The “real-world” differs from trial data. *Pediatr Pulmonol*. 2024 May;59(5):1449–1453.
273. Hanusse P, Laveneziana P, Laveneziana P, Straus C, Girodet PO, Berger P, et al. Ventilometry: a new assessment of respiratory function based on tidal breathing. *Eur Respir J*. 2019 Sep 28;54(suppl 63):PA3931.
274. Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, Krishnan JA, Rand CS. The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. *Chest*. 2007;132(1):231–7.
275. Schechter MS, Ostrenga JS, Fink AK, Barker DH, Sawicki GS, Quittner AL. Decreased survival in cystic fibrosis patients with a positive screen for depression. *J Cyst Fibros*. 2021;20(1):120–6.
276. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992 Dec 17;327(25):1785–8.
277. Pianosi P, LeBlanc J, Almudevar A. Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2005;60(1):50–4.
278. Radtke T, Smith S, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical activity and exercise training in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Aug 9;8(8):CD002768.
279. Kinaupenne M, De Craemer M, Schaballie H, Vandekerckhove K, Van Biervliet S, Demeyer H. Physical activity and its correlates in people with cystic fibrosis: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2022;31(165).
280. Burnett DM, Barry AN, Mermis JD. Physical activity level and perception of exercise in cystic fibrosis. *Respir Care*. 2020;65(4):500–6.
281. Meireles MA, Goncalves J, Neves J. Acute heart failure Comorbidome: The impact of everything else. *Acta Med Port*. 2020;33(2):109–15.
282. Corrao S, Natoli G, Nobili A, Mannucci PM, Perticone F, Arcoraci V, et al. The “Diabetes Comorbidome”: A Different Way for Health Professionals to Approach the Comorbidity Burden of Diabetes. *Healthc*. 2022;10(8):1–16.
283. Figueira Gonçalves JM, García Bello MÁ, Martín Martínez MD, Pérez Méndez LI, García-Talavera I, García Hernández S, et al. The COPD Comorbidome in the Light of the Degree of Dyspnea and Risk of Exacerbation. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;16(1):104–7.

Anexos

11.1. ANEXO I: PUBLICACIONES

11.1.1. Publicación 1

Artículo original

European Respiratory Journal Open Research. Respiratory System (IF: 4.3. Q1)

Felipe Montiel A, Álvarez Fernández A, Culebras Amigo M, Blasi F, Gramegna A, Elborn S, Horsley A, Madge S, Stolz D, Tabin N, Pannetier C, Polverino E. *Standards of care and educational gaps in adult cystic fibrosis units: a European Respiratory Society survey*. ERJ Open Res. 2024 May 13;10(3):00065-2024.

DOI: 10.1183/23120541.00065-2024



Standards of care and educational gaps in adult cystic fibrosis units: a European Respiratory Society survey

Almudena Felipe Montiel ¹, Antonio Álvarez Fernández^{1,2}, Mario Culebras Amigo¹, Francesco Blasi^{3,4}, Andrea Gramegna ^{3,4}, Stuart Elborn⁵, Alexander Horsley ⁶, Susan Madge⁷, Daiana Stolz⁸, Nathalie Tabin⁹, Carine Pannetier¹⁰ and Eva Polverino^{1,2}

¹Department of Respiratory Medicine (Adult Cystic Fibrosis Unit), Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. ²CIBER de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ³Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Internal Medicine Department, Respiratory Unit and Cystic Fibrosis Adult Center, Milan, Italy. ⁴Department of Pathophysiology and Transplantation, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy. ⁵Medicine and Faculty of Medicine, Health and Life Sciences at Queen's University and Imperial College London, London, UK. ⁶Division of Infection, Immunity and Respiratory Medicine and Adult CF Centre, Faculty of Biology Medicine and Health, University of Manchester, Manchester, UK. ⁷Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, UK. ⁸Clinic of Respiratory Medicine and Pulmonary Cell Research, University Hospital Basel, Basel, Switzerland. ⁹Education Department, European Respiratory Society, Lausanne, Switzerland. ¹⁰European Respiratory Society, Lausanne, Switzerland.

Corresponding author: Eva Polverino (eva.polverino@vhir.org)



Shareable abstract (@ERSpublications)

Cystic fibrosis (CF) has seen progress, leading to more adult patients. Ageing adds complexity, raising concerns about healthcare. This survey reveals disparities in resources and highlights the need for standardised, high-quality care for CF patients. <https://bit.ly/49V8zUg>

Cite this article as: Felipe Montiel A, Álvarez Fernández A, Culebras Amigo M, *et al.* Standards of care and educational gaps in adult cystic fibrosis units: a European Respiratory Society survey. *ERJ Open Res* 2024; 10: 00065-2024 [DOI: 10.1183/23120541.00065-2024].

Copyright ©The authors 2024

This version is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial Licence 4.0. For commercial reproduction rights and permissions contact permissions@ersnet.org

Received: 19 Jan 2024
Accepted: 27 Feb 2024

Abstract

Background Significant progress in the field of cystic fibrosis (CF) has substantially extended the life expectancy of patients with CF (pwCF). Consequently, the population of adult pwCF has outnumbered paediatric patients in most developed countries. Ageing is a new factor that can contribute to disease complexity and can require adaptation of CF units. Therefore, the necessity for standardised, specialised and multidisciplinary care is imperative. Concerns arise regarding the adequacy of current healthcare, therapeutic and educational offerings.

Methods To address these concerns, a multinational survey was conducted to assess the current state of care in specialised multidisciplinary adult and paediatric CF units and identify areas for improvement. Responses were collected from 44 centres providing regular care to CF patients.

Results The survey unveiled considerable disparities in the availability of critical resources, including diagnostic access, supplementary testing, treatment modalities, transplant and transition programmes, and healthcare professionals' training.

Conclusion This study underscores the urgent need to standardise care across these centres in order to minimise disparities in terms of available resources and training with a particular emphasis on adult pwCF who are becoming more numerous and showing different needs with ageing. The changing landscape of CF in adulthood will require constant monitoring to ensure proper adaptation of the current model of care.

Introduction

Cystic fibrosis (CF) is a multisystemic disease that has historically been considered a childhood illness with a life expectancy not exceeding 18 years due to the high risk of early mortality [1, 2].

In recent years, there has been a favourable evolution in the prognosis of CF, which can be attributed to several factors, for example, early diagnosis, the introduction of new drugs (inhaled antibiotics and, more recently, drugs that functionally correct the defect caused by Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene mutations) and the implementation of multidisciplinary care within specialised centres or units [3]. As a result, in recent years the number of adult CF patients has exceeded the number



of paediatric patients [4–6]. According to data from the latest European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFS^{PR}), in 2021 54% (n=28 986) of patients with CF (pwCF) were ≥18 years, a figure that is consistently increasing [7]. Furthermore, the life expectancy of pwCF is steadily increasing, and predictive models based on current findings from various disease registries, both at European and UK level, suggest a shift in the age distribution of CF, with a higher proportion of pwCF reaching older ages [8, 9]. With the ageing of the pwCF population and the emergence of adulthood-related comorbidities [10–13], it has become evident that current care needs to be adjusted to meet the unique requirements of this demographic that differ from those of the paediatric age group. In this sense, the multidisciplinary care model is of paramount importance. The European Cystic Fibrosis Society (ECFS) standards of care [14–17] emphasise the importance of providing pwCF with access to multidisciplinary teams within specialised units. However, despite these recommendations, there is still a lack of uniformity in terms of the access to required services for pwCF and the training of the healthcare teams involved.

The objective of this survey was to describe the current standards of care for pwCF in specialised multidisciplinary care units and to identify potential areas for improvement.

Methods

The study is based on an online survey targeting all members of the European Respiratory Society (ERS), comprising a total of 30 558 individuals, regardless of their potential professional association with CF (see supplementary material).

The survey participation was voluntary, and individuals were invited to participate through an invitation letter containing a link to the survey. The survey consisted of 36 closed multiple-choice questions covering various aspects of care, organisation, training and research related to CF (refer to the supplementary material for details). Data collection was conducted from December 2021 to November 2022. Additionally, a descriptive analysis of the surveyed centres and the questionnaire responses was conducted.

Results

The survey received responses from a total of 44 centres (34 dedicated CF hospital units, 10 hospitals without a dedicated CF centre) across 13 different countries (35 EU and nine non-EU centres). It is important to distinguish between centres dedicated to the care of children with CF, adults with CF, and those combining care for both age groups. To avoid data duplication, survey responses from the same centre were carefully discarded. The response rate per centre ranged between 90% and 95% and all responders were physicians. Only the available responses to survey questions were counted for the analysis. Details on the distribution of responses by country and number of centres participating in the survey are given in table 1.

Care activity

72.7% (n=32 out of 44) of all the surveyed centres provided care for children and adults with CF, while 15.9% (n=7 out of 44) of the centres provided only paediatric care, and 11.4% (n=5 out of 44) only

TABLE 1 Distribution of responses by country and centre	
Country	Number of centres
Countries from the EU region (nine countries, 35 centres)	
Spain	20
Germany	5
Italy	3
Macedonia	2
Bulgaria	1
Moldova	1
Portugal	1
Romania	1
Turkey	1
Countries from non-EU regions (four countries, nine centres)	
UK and Northern Ireland	6
Australia	1
Chile	1
Malaysia	1
EU: European Union.	

adult care. The annual number of patients varied among centres, with only 27.7% (n=10 out of 44) providing care for >250 patients, most saw between 101 and 250 patients (29.6%; n=13 out of 44) followed by centres seeing <50 patients (27.3%; n=12 out of 44) and finally, 20.5% seeing between 50 and 100 patients (n=9 out of 44). In >80% of the centres surveyed (n=32 out of 40) the experience in terms of management of both adult and paediatric pwCF was >10 years.

Organisational activity

Resources and space

Most of the centres had specialised personnel available for pwCF, both at the outpatient and inpatient levels (table 2). The multidisciplinary team was in general quite complete in most centres with a few exceptions, such as the presence of other medical specialists (for diagnosis, follow-up and prevention of comorbidities associated with the disease) and nurse case managers (both <60%) in adult centres, pharmacists in paediatric and mixed centres (<60%), geneticists in adult and mixed centres (<50%) and research personnel such as research nurses and clinical trial coordinators in paediatric and mixed centres (<30% overall). In terms of resources the coverage was broad with the exception of neonatal screening (<60%) and availability of lung clearance index (LCI) testing (<14%) in paediatric centres. Only 58.1%

TABLE 2 Multidisciplinary teams and resources according to centre

	Paediatric centres	Adult centres	Mixed centres	Total
Centres n	7	5	32	44
Cystic fibrosis multidisciplinary team				
Paediatric pulmonologist	7 (100)	0 (0)	30 (93.8)	37 (84.1)
General paediatrician	5 (71.4)	0 (0)	11 (34.4)	16 (36.4)
Cystic fibrosis specialist pulmonologist	3 (42.9)	5 (100)	24 (75)	32 (72.7)
Other medical specialists	2 (28.6)	3 (60)	18 (56.3)	23 (52.3)
Clinical microbiologist	6 (85.7)	5 (100)	22 (68.8)	33 (75)
Medical support from trainee(s)	3 (42.9)	4 (80)	16 (50)	23 (52.3)
Clinical nurse specialist	5 (71.4)	5 (100)	23 (71.9)	33 (75)
Nurse case managers	3 (42.9)	3 (60)	6 (18.8)	12 (27.3)
Research nurse	1 (14.3)	4 (80)	7 (21.9)	12 (27.3)
Specialist physiotherapist	7 (100)	5 (100)	24 (75)	36 (81.8)
Specialist dietitian	5 (71.4)	5 (100)	22 (68.8)	32 (72.7)
Clinical psychologist	5 (71.4)	5 (100)	20 (62.5)	30 (68.2)
Social worker	7 (100)	5 (100)	16 (50)	28 (63.6)
Specialist pharmacist	4 (57.1)	4 (80)	19 (59.4)	27 (61.4)
Clinical geneticist	6 (85.7)	1 (20)	16 (50)	23 (52.3)
Database coordinator	0 (0)	3 (60)	9 (28.1)	12 (27.3)
Clinical trial coordinator	1 (14.3)	4 (80)	9 (28.1)	14 (31.8)
Resources				
Analysis of sweat	6 (85.7)	4 (80)	31 (96.9)	41 (93.2)
Glucose tolerance test	7 (100)	5 (100)	31 (96.9)	43 (97.7)
Genetics service	7 (100)	4 (80)	29 (90.6)	40 (90.9)
Neonatal screening	4 (57.1)	3 (60)	26 (81.3)	33 (75)
Microbiology laboratories	7 (100)	5 (100)	32 (100)	44 (100)
Spirometry	7 (100)	5 (100)	32 (100)	44 (100)
Plethysmography	5 (71.4)	3 (60)	27 (84.4)	35 (79.5)
Lung clearance index	1 (14.3)	3 (60)	12 (37.5)	16 (36.4)
Cardiopulmonary exercise testing	4 (57.1)	5 (100)	22 (68.8)	31 (70.5)
Walking exercise test	6 (85.7)	5 (100)	28 (87.5)	39 (88.6)
Polysomnography	5 (71.4)	5 (100)	29 (90.6)	39 (88.6)
Noninvasive ventilation inpatient	5 (71.4)	5 (100)	29 (90.6)	39 (88.6)
Home ventilation	6 (85.7)	5 (100)	26 (81.3)	37 (84.1)
Nuclear medicine service	3 (42.9)	5 (100)	26 (81.3)	34 (77.3)
Interventional radiology	4 (57.1)	5 (100)	24 (75)	33 (75)
Bronchoscopy	6 (85.7)	5 (100)	29 (90.6)	40 (90.9)
Gastrointestinal endoscopies	6 (85.7)	5 (100)	28 (87.5)	39 (88.6)
High-frequency pure tone audiometry	5 (71.4)	4 (80)	18 (56.3)	27 (61.4)
Other (oscillometry)	0 (0)	1 (20)	1 (3.1)	2 (4.5)
Data are presented as n (%).				

(n=25 out of 43) and 53.5% (n=23 out of 43) had access to liver and lung transplant programmes, respectively, either at the same centre or a partner centre.

Access to and funding of the different drugs was variable. Tobramycin and DNase were the most commonly funded drugs, 97.7% (n=42 out of 43) and 93% (n=40 out of 43), respectively. At the time of survey completion, triple therapy with CFTR modulators (ivacaftor, tezacaftor and elexacaftor) was not available in 13.9% of centres (n=6 out of 43) for any reason including lack of approval or reimbursement. Ivacaftor was the most funded modulator (83.7%; n=36 out of 43), followed by the combination of lumacaftor–ivacaftor (78.6%; n=33 out of 42) and tezacaftor–ivacaftor (76.7%; n=33 out of 43). Importantly, between 2% and 7% of all centres had only partial funding for CFTR modulators (one or more). Similarly, between 2% and 4% of centres had partial funding for mannitol (28.6%; n=12 out of 42), levofloxacin (27.9%, n=12 out of 43) and inhaled aztreonam (20.9%, n=9 out of 43).

Outpatient and inpatient care

At the outpatient level, 56.8% (n=25 out of 44) had specific sites for the exclusive treatment of pwCF, whereas at the hospital level, only 43.2% of the centres surveyed (n=19 out of 44) offered exclusive hospital facilities for pwCF, while in the remaining cases healthcare was shared with other non-CF patients. Likewise, 72.1% of the centres (n=31 out of 43) had an emergency service available, and more than half of the centres (56.8%; n=25 out of 44) had care provided by a CF specialist physician 24 h a day, every day of the week.

Of the centres surveyed, 95.3% (n=41 out of 43) practised a cross-infection policy of physical segregation both inside and outside the CF unit during hospitalisation. In outpatients, 51.2% (n=22 out of 43) of the centres segregated all patients according to microbiological status, and 37.2% (n=16 out of 43) only applied segregation for certain microbiological isolates (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and non-tuberculous mycobacteria). At the hospital level, most patients had access to single rooms (60.5%; n=26 out of 43), and 34.9% (n=15 out of 43) shared rooms with other patients with the same microbiological isolates.

Over half of the centres surveyed (55.8%; n=24 out of 43) saw patients at least four times a year as a minimum (approximately every 3 months), although in 39.5% of the cases (n=17 out of 43), visits could be more than six per year.

The majority of centres had access to spirometry on the same day of the visit as well as the various resources considered necessary for the acute management of pwCF (table 3).

Transition and communication

A transition programme between paediatricians and pulmonologists was available in 69% of the centres (n=29 out of 42). The availability of multidisciplinary teams at the time of transition was 81.4% (n=35 out of 43).

Regarding the availability of written information (pamphlets) for patients, 59.5% of the centres (n=25 out of 42) had informative brochures. 100% of the surveyed centres had a communication channel between physician and patient in case of need. The most frequent communication channel was a land-line (80.9%; n=34 out of 42), followed by e-mail (78.6%; n=33 out of 42) and text message by phone applications (33.3%; n=14 out of 42). Some of the centres (11.9%; n=5 out of 42) confirmed that they communicated via mobile applications, social networks or personal phones of the different healthcare professionals.

The vast majority of the centres (95.3%; n=41 out of 43) reported collaborating with local and/or national associations and societies.

Training and education of healthcare personnel

One of the survey items was the training and education of the healthcare personnel involved in the CF units. A total of 79.5% (n=35 out of 44) of the surveyed centres claimed to have sufficient training for the

TABLE 3 On site resources at centres to manage cystic fibrosis exacerbations

Spirometry on the same day as the consultation	81.4% (n=35 out of 43)
Nebulised antibiotic treatment	74.4% (n=32 out of 43)
Intravenous antibiotic treatment	72.1% (n=31 out of 43)
Placement and maintenance of venous access	72.1% (n=31 out of 43)

management of pwCF, but only 53.5% (n=23 out of 43) of the centres had specific obligatory or optional CF rotations for residents during their academic training. Centres declaring insufficient training in CF (20.4%; n=9 out of 44) identified the need to improve knowledge about new modulators (66.7%; n=6 out of 9), current research on pathophysiology (55.5%; n=5 out of 9), antibiotic treatment (55.5%; n=5 out of 9), lung and liver transplant programmes (44.4%; n=4 out of 9) and finally, on follow-up (33.3%; n=3 out of 9) and diagnosis (22.2%; n=2 out of 9). The format chosen for training by most centres was the mixed online and face-to-face course 84.9% (n=8 out of 9), followed by monograph-type review documents in paper and/or online format in 55.5% (n=5 out of 9). Face-to-face and online courses were the least requested by respondents with 33.3% (n=3 out of 9) in both cases.

Research

Almost 70% of the centres (69.8%; n=30 out of 43) participated in the ECFSPR. Nearly 32% of centres (31.8%; n=14 out of 44) had a study coordinator and 27.3% (n=12 out of 44) had a data entry and a research nurse, more often present in adult than paediatric centres (table 2). Most centres (85.7%; n=36 out of 42) had the facility to include patients in clinical trials; however, only 19.1% (n=8 out of 42) had participated in five to 10 clinical trials in the last 5 years, while the vast majority (66.7%; n=28 out of 42) reported less than five clinical trials. Only 30.2% (n=13 out of 43) of the centres reported more than five scientific publications on CF per year.

Discussion

The results of this survey show that many of the CF centres or specialised CF units comply with most of the standards of care of the ECFS [14–16]. However, considerable gaps were observed, as well as relevant differences between centres and between paediatric cases and adults.

According to this survey, many CF centres have not adapted to the increasing proportion of adult patients, given that in 25% of mixed care centres, adult patients continue to be seen by paediatric pulmonologists. In fact, in the survey by MADGE *et al.* [18] 50% of pwCF were still admitted to paediatric wards. Nevertheless, current trends show that the availability of adult physicians for pwCF is likely to increase progressively over time.

The new CF patient profile needs adjustments within the multidisciplinary team to provide comprehensive care. Encouraging the inclusion of transition protocols in all centres and of other specialist physicians to support pulmonologists in managing pwCF is crucial. However, our survey revealed that only 52.3% of centres had received support from other specialist physicians for disease diagnosis, follow-up and prevention of associated comorbidities. Additionally, access to liver and lung transplantation programmes is still limited, with only 58.1% and 53.4% of centres offering such services, respectively. These percentages are far lower than standard references and the data published by MADGE *et al.* [18] in 2017. The observed findings may be the result of either a selection bias stemming from the composition of participating centres in the current survey or an actual shift in the medical care provided by current CF centres.

Access to a geneticist, present in only 52.3% of the centres surveyed, is crucial in a CF centre to provide support in the therapeutic management of selected mutations. Moreover, the geneticist is useful to complete patients' registry data in coordination with the data manager, a figure present in only 27.3% of the centres.

Pharmacists also play a crucial role in monitoring treatment compliance, as well as identifying potential interactions and adverse effects, yet only 61.4% of the centres surveyed had access to these specialists; however, this percentage has increased with respect to the 2017 study [18].

The psychosocial sphere of pwCF should be equally important. Therefore, it is of paramount importance to include psychologists and social workers in the team to help patients during transitional periods, for example, young adulthood, entering into working life, the transplant waiting list and the start of new treatments. Nevertheless, in this survey, 30–40% of the centres included did not have psychologists and social workers. Note that this percentage was even higher in CF centres or units providing both paediatric and adult care. All of this underscores the necessity for a coordinated transition between paediatric and adult care. However, transition programmes are still not implemented in 30% of the centres included in the study despite having a multidisciplinary team in >80% of cases. This striking discrepancy may reflect a heterogeneous level of implementation of standards of care across centres, and possibly a local shortage of dedicated resources in some centres.

Regarding resources, most of the centres have demonstrated that they have the diagnostic and therapeutic tests and techniques necessary for the correct management of the disease. However, the availability of LCI testing is still not integrated in disease management globally. Specifically, only 14% of the paediatric care centres participating in the survey and 60% of the adult centres have LCI testing in place. This is in contrast to the vast literature on LCI from paediatric groups. On the other hand, this finding is in line with the observation that most paediatric centres in this survey do not include dedicated research personnel in their team (research nurse, clinical trial coordinator). As expected, the availability of interventional radiology and nuclear medicine is greater in adult centres, as they typically handle more advanced cases of CF.

Over 50% of the services offered to pwCF are in the outpatient setting, and many procedures previously performed only in the hospital setting, such as the treatment of exacerbations, have now been outsourced. This model has proved to be preferable, particularly with pwCF. However, with the growing number of adult pwCF, it is likely that new approaches to care for this new, older and more complex patient profile will be needed. To fulfil these challenges, the multidisciplinary team will undoubtedly play a key role in shaping and implementing innovative care strategies.

The survey reveals that 57% of the centres have outpatient services dedicated solely to the care of pwCF and inpatient beds in only 43%. This could be insufficient in the context of a complex disease with increasing incidence of comorbidities. The number of exclusive care units is usually linked to the availability of more specialised personnel (nurses, physiotherapists, *etc.*) and a lower risk of cross-infection.

The survey also highlights that nowadays the availability of drugs with established efficacy in CF, such as mannitol, levofloxacin and aztreonam, is still very low in some cases. This generates significant disparity in access to treatment for pwCF. In addition, between 2% and 7% of the centres rely on private co-funding for CF drugs (not public/governmental entities).

A significant percentage of physicians caring for pwCF (20.4%) consider that they lack sufficient training in disease management. Additionally, only 53% of the centres include a rotation in CF units as part of their academic training. It is likely that access to academic training, particularly in postgraduate education, is influenced by the category of the hospital. Nevertheless, given the complex nature of this systemic disease, it is essential to have highly qualified personnel that are capable of managing CF effectively. All hospitals with CF units should prioritise specialised training for its healthcare professionals to ensure the proper functioning of these units and to guarantee equal access to the best possible care for pwCF at different stages of their lives.

Finally, the collaboration between CF units, patient associations and scientific societies can be vital in promoting training and facilitating better scientific programmes. Such collaborations will enable professionals to stay up to date with and well prepared for the latest advances and knowledge in the field of CF. A better education is the basis to promote scientific publications and engagement in clinical trials.

Our data clearly highlight the shortage of research personnel in CF centres, including nurses, database coordinators and study coordinators, especially in paediatric units, which limits scientific research and progress.

Limitations

The methodology employed in the present study, which relies on a survey, does come with inherent limitations, as well as potential information bias derived from individuals participating in the survey. Furthermore, the low percentage of responses from some Eastern European, Asian and American countries combined with a disproportionately high representation of centres from countries such as Spain, the UK/Ireland and Germany may significantly affect the homogeneity of the presented sample. Since the invitations to take part in the present survey were sent to ERS members, this inhomogeneous distribution of responses is likely to reflect the scarce participation of many CF centres in ERS activities. This implies the need to reinforce the scientific activities of the ERS in CF in view of the increasing need of adult CF centres after the introduction of CFTR modulators and prolonged life expectancy.

Finally, the findings of this survey may be biased towards clinical practice in Central/Western Europe, leading to some aspects being over- or underestimated. Therefore, a more ambitious project should be launched to provide a uniform representation of centres and more robust data. A strength of this survey is that it provides a clear overview of the potential gaps and challenges to be addressed in the future for better care of pwCF.

Conclusions

As the adult CF population continues to grow in disease complexity related to ageing (comorbidities, etc.), the need for homogeneous, specialised and multidisciplinary care becomes increasingly crucial. Various studies have consistently demonstrated that care provided in specialised centres with dedicated multidisciplinary teams leads to higher patient satisfaction and improved clinical outcomes for pwCF.

The present study reveals that the care of adult pwCF can be improved, further particularly in terms of resources (multidisciplinary care) and education. First, there is still a considerable proportion of adult patients waiting to be referred to adult centres. Second, adult CF centres often lack other specialists to support care of potential comorbidities related to ageing. Furthermore, they rarely have a geneticist in the team to support the late diagnosis of the disease (usually in milder or rarer forms of CF). Similarly, the centres' availability of plethysmography and LCI testing and access to liver and lung transplantation should be improved in view of the increasing proportion of patients with longer life expectancy. Lastly, there is a clear educational need to ensure specialised care, since rotations in CF centres are uncommon and numerous gaps were identified.

Current data strongly support specialised centres as the model of care for adult pwCF. However, there is still a pressing need to homogenise the care provided in these centres. This can be achieved by expanding the capacity of existing units and providing them with the necessary resources, training health professionals and creating new adult CF centres where needed. Another critical aspect is ensuring equal access to the drugs needed for managing the disease. This implies close collaboration between healthcare professionals and policy makers to ensure that the growing adult pwCF population continues to receive high-level care through appropriate monitoring and adaptation of the model of care.

Provenance: Submitted article, peer reviewed.

Acknowledgements: The authors would like to thank all the members of European Respiratory Society (ERS) Assembly 10 (Respiratory Infections) and particularly, Group 10.03 (Adult CF) (ERS Cystic Fibrosis Working Group) for their help, as well as all those ERS members who completed and returned the survey and without whose help this work would not have been possible. The authors would also like acknowledge the contributions of the Medicine Department of the Universitat Autònoma de Barcelona, and Noelia Felipe (Institute for Health Science Research Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, Barcelona) and Monica Krüger (Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona) for their careful review of the English in this manuscript.

Access to data: Requests to access the datasets should be directed to almudena.felipe@outlook.com and eva.polverino@vhir.org

Author contributions: A. Felipe Montiel and E. Polverino are the guarantors of the paper and take full responsibility for the content of the manuscript, including data and analysis. A. Felipe Montiel, E. Polverino, A. Álvarez Fernández, M. Culebras Amigo, F. Blasi, A. Gramegna, S. Elborn, A. Horsley, S. Madge and D. Stolz conceived and designed the study, analysed the data, and drafted the manuscript. N. Tabin and C. Pannetier distributed the survey to the ERS members. A. Felipe Montiel, E. Polverino, A. Álvarez Fernández, M. Culebras Amigo, F. Blasi and S. Madge critically reviewed the manuscript for relevant intellectual content. All the authors critically reviewed and approved the final version of the manuscript. E. Polverino supervised the entire study design and development, such as the edition of the manuscript.

Conflict of interest: N. Tabin and C. Pannetier are employees of the European Respiratory Society. The other authors have nothing to disclose.

References

- 1 Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 475–482.
- 2 Elborn JS, Shale DJ, Britton JR. Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000. *Thorax* 1991; 46: 881–885.
- 3 Cohen-Cymbereknoh M, Shoseyov D, Kerem E. Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1463–1471.
- 4 Habib A-RR, Manji J, Wilcox PG, et al. A systematic review of factors associated with health-related quality of life in adolescents and adults with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 420–428.
- 5 Simmonds NJ. Ageing in cystic fibrosis and long-term survival. *Paediatr Respir Rev* 2013; 14: Suppl 1, 6–9.
- 6 Simmonds NJ, Cullinan P, Hodson ME. Growing old with cystic fibrosis: the characteristics of long-term survivors of cystic fibrosis. *Respir Med* 2009; 103: 629–635.

- 7 Zolin A, Orenti A, Jung A, *et al.* ECFSPR Annual Report 2021. European Cystic Fibrosis Society, Karup, 2023.
- 8 Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, *et al.* Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J* 2015; 46: 133–141.
- 9 Keogh RH, Tanner K, Simmonds NJ, *et al.* The changing demography of the cystic fibrosis population: forecasting future numbers of adults in the UK. *Sci Rep* 2020; 10: 10660.
- 10 Plant BJ, Goss CH, Plant WD, *et al.* Management of comorbidities in older patients with cystic fibrosis. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 164–174.
- 11 Ronan NJ, Elborn JS, Plant BJ. Current and emerging comorbidities in cystic fibrosis. *Presse Med* 2017; 46: e125–e138.
- 12 Regard L, Lafoeste H, Martin C, *et al.* Ageing with cystic fibrosis: classical and emerging comorbidities in adults with cystic fibrosis. *Rev Pneumol Clin* 2018; 74: 279–291.
- 13 Ticona JH, Lapinel N, Wang J. Future comorbidities in an aging cystic fibrosis population. *Life (Basel)* 2023; 13: 1305.
- 14 Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, *et al.* European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014; 13: Suppl. 1, S23–S42.
- 15 Kerem E, Conway S, Elborn S, *et al.* Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 7–26.
- 16 Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, *et al.* European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: framework for the cystic fibrosis centre. *J Cyst Fibros* 2014; 13: Suppl. 1, S3–S22.
- 17 Castellani C, Duff AJA, Bell SC, *et al.* ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018; 17: 153–178.
- 18 Madge S, Bell SC, Burgel PR, *et al.* Limitations to providing adult cystic fibrosis care in Europe: results of a care centre survey. *J Cyst Fibros* 2017; 16: 85–88.

11.1.2.Publicación 2

Revisión sistemática

European Respiratory Review. Respiratory System (IF: 9. Q1)

Felipe Montiel A, Álvarez Fernández A, Culebras Amigo M, Traversi L, Clofent Alarcón D, Llor Reyes K, Polverino E. *The ageing of people living with cystic fibrosis: what to expect now?* Eur Respir Rev. 2024 Oct 30;33(174):240071.

DOI: 10.1183/16000617.0071-2024



The ageing of people living with cystic fibrosis: what to expect now?

Almudena Felipe Montiel ¹, Antonio Álvarez Fernández ^{1,2}, Mario Culebras Amigo ^{1,2}, Letizia Traversi ¹, David Clofent Alarcón ^{1,2}, Karina Loor Reyes ¹ and Eva Polverino ^{1,2}

¹Department of Respiratory Medicine (Adult Cystic Fibrosis Unit), Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain. ²CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

Corresponding author: Eva Polverino (eva.polverino@vhir.org)



Shareable abstract (@ERSpublications)

The ageing CF population brings new challenges: emerging comorbidities and uncertain long-term effects of CFTR modulators. Early treatment is crucial, but the evolving landscape requires constant updating of care. <https://bit.ly/3AevNrX>

Cite this article as: Felipe Montiel A, Fernández AA, Amigo MC, *et al.* The ageing of people living with cystic fibrosis: what to expect now? *Eur Respir Rev* 2024; 33: 240071 [DOI: 10.1183/16000617.0071-2024].

Copyright ©The authors 2024

This version is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial Licence 4.0. For commercial reproduction rights and permissions contact permissions@ersnet.org

Received: 2 April 2024
Accepted: 31 July 2024

Abstract

The prognosis of people with cystic fibrosis (pwCF) has improved dramatically with the introduction of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators (CFTRm). The ageing of the cystic fibrosis (CF) population is changing the disease landscape with the emergence of different needs and increasing comorbidities related to both age and long-term exposure to multiple treatments including CFTRm. Although the number of pwCF eligible for this treatment is expected to increase, major disparities in care and outcomes still exist in this population. Moreover, the long-term impact of the use of CFTRm is still partly unknown due to the current short follow-up and experience with their use, thus generating some uncertainties. The future spread and initiation of these drugs at an earlier stage of the disease is expected to reduce the systemic burden of systemic inflammation and its consequences on health. However, the prolonged life expectancy is accompanied by an increasing burden of age-related comorbidities, especially in the context of chronic disease. The clinical manifestations of the comorbidities directly or indirectly associated with CFTR dysfunction are changing, along with the disease dynamics and outcomes. Current protocols used to monitor slow disease progression will need continuous updates, including the composition of the multidisciplinary team for CF care, with a greater focus on the needs of the adult population.

Introduction

In the late fifteenth century, long before cystic fibrosis (CF) was recognised as a pathological entity, an Irish poet wrote: "Woe to that child which when kissed on the forehead tastes salty. He is bewitched and soon must die" [1].

Described more than 80 years ago [2], CF still has no definitive cure. However, its prognosis has significantly improved, allowing the vast majority of people with CF (pwCF) to live well into adulthood.

CF transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators (CFTRm), together with the introduction of neonatal screening, multidisciplinary teams (MDTs) in specialised centres, lung transplant programmes, the introduction of new antibiotics, nutritional support and respiratory physiotherapy, have revolutionised the survival rates for pwCF [3].

Search methods

A PubMed search was conducted for articles published in the last 30 years on CF treatments. After this, the search focused on articles published from 2010 to date on CFTRm. Subsequently, different PubMed



search methods were combined according to the sections of this review (comorbidities in pwCF, ageing, inflammation, fragility, pregnancy, transplantation, etc.).

CFTRm: transforming CF treatment

The treatment landscape for CF has evolved significantly, especially with the introduction of CFTRm. These therapies aim to address the genetic defect that causes CF, either by increasing the opening time of the CFTR channel (potentiators) or by improving CFTR protein synthesis and correcting its folding (correctors). Since the launch of ivacaftor in 2012 as the first CFTRm [4], other combinations of potentiators and correctors have emerged, such as lumacaftor/ivacaftor [5–9], tezacaftor/ivacaftor [10–15] and elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) [16–22] (table 1). The latter combination, together with ivacaftor

TABLE 1 Evolution of the approval of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators (CFTRm) and their indications

Molecule name	CFTRm	Modulator type	Commercial name	FDA first approval	EMA first approval	Current indications
VX-770	Ivacaftor	Potentiator	Kalydeco®	2012	2012	Kalydeco® (USA) Age: ≥1 month Mutations: at least one of the 97 mutations listed at www.cff.org/media/25171/download Kalydeco® (EU [§] and UK) Age: ≥4 months Mutations: at least one of the following 10 mutations: <i>R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N</i> and <i>S549R</i>
VX-809/ VX-770	Lumacaftor/ ivacaftor	Corrector/ potentiator	Orkambi®	2015	2015	Orkambi® (USA) Age: ≥2 years Mutations: homozygous for <i>F508del</i> mutation Orkambi® (EU and UK) Age: ≥1 year Mutations: homozygous for <i>F508del</i> mutation
VX-661/ VX-770	Tezacaftor/ ivacaftor	Corrector/ potentiator	Symdeko® in USA Symkevi® in EU and UK	2018	2018	Symdeko® (USA) Age: ≥6 years Mutations: homozygous for <i>F508del</i> mutation or at least one copy of the <i>F508del</i> mutation and one of the 154 mutations listed at www.cff.org/sites/default/files/2022-02/Symdeko-Approved-Mutations.pdf Symkevi® (EU and UK) Age: ≥6 years Mutations: homozygous for the <i>F508del</i> mutation or at least one copy of the <i>F508del</i> mutation and one of the following 14 mutations: <i>P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, T11+3AΔG, S945L, S977F, R1070W, D1152H, T2789+5GΔA, 3272 26AΔG</i> and <i>3849 +10kbCΔT</i>
VX-445/ VX-661/ VX-770	Elxacaftor/ tezacaftor/ ivacaftor	Corrector/ corrector/ potentiator	Trikafta® in USA Kaftrio® in EU and UK	2019	2020	Trikafta® (USA) Age: ≥2 years Mutations: at least one copy of the <i>F508del</i> mutation or any of the 177 mutations listed at www.cff.org/sites/default/files/2022-02/Trikafta-Approved-Mutations.pdf Kaftrio® (EU [§] and UK [¶]) Age: ≥6 years Mutations: at least one copy of the <i>F508del</i> mutation

FDA: US Food and Drug Administration; EMA: European Medicines Agency; EU: European Union. [§]: The Committee for Medicinal Products for Human Use of the EMA adopted on 23 February 2024 a positive opinion for the label extension of Kalydeco® for the treatment of infants with cystic fibrosis (CF) from ages 1 month and older with at least one of the 10 mutations. [¶]: The European Commission approved on 23 November 2023 the label extension of Kaftrio® for the treatment of children with CF aged 2–5 years with at least one copy of the *F508del* mutation. [‡]: In the UK, following Medicines and Healthcare products Regulatory Agency approval on 15 November 2023, children aged 2 years and older have access to this expanded indication for Kaftrio®. In addition, Kaftrio® is also approved for the same 177 mutations as Trikafta®.

TABLE 2 New cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators (CFTRm) and future combinations

	Molecule name	Sponsor	CFTRm	Modulator type
New CFTR modulators	VX-121	Vertex Pharmaceuticals	Vanzacaftor	Corrector
	PTI-801	Proteostasis	Posenacaftor	Corrector
	VX-561	Vertex Pharmaceuticals	Deutivacaftor	Potentiator
	PTI-808	Proteostasis	Dirocaftor	Potentiator
	PTI-428	Proteostasis	Nesolicaftor	Amplificator
	Molecule name	ClinicalTrials.gov ID	Phase	Status
Combinations under study	Vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor	NCT05033080	3	Closed to enrolment
		NCT05076149	3	Closed to enrolment
		NCT03912233	2	Completed with results
	Dirocaftor/posenacaftor/nesolicaftor	NCT03500263	1/2	Completed with results

for gating mutations, is considered a highly effective modulator therapy (HEMT). All these treatments have demonstrated good efficacy, safety and effectiveness in clinical trials and real-life studies, significantly transforming the outlook for pwCF and allowing most to reach adulthood with life expectancy and comorbidities becoming more similar to those of the general population [23, 24]. Nevertheless, several factors, such as socioeconomic conditions and local access to HEMTs and MDTs, can significantly affect clinical outcomes across different countries [25].

Nonetheless, with the currently available CFTRm, it is estimated that the coverage of CF genotypes is 90–95% [26]; however, in some regions where some genotypes, such as *F508del*, are less prevalent, this coverage drops to only 70% [27]. The emergence of new CFTRm, future new combinations and expanded coverage for mutations other than *F508del* in existing CFTRm offer hope for those who cannot yet benefit from this therapy (table 2).

The role of inflammation in ageing

Ageing is a natural process that we all experience throughout our lives, but what happens when illness becomes a companion from the very moment we come into the world?

Some studies have suggested that pwCF may experience accelerated ageing due to factors such as chronic inflammation from recurrent infections, oxidative stress, malnutrition and exposure to multiple drugs, all of which are key components of the disease [28]. Specifically, it is suspected that this chronic inflammatory state and oxidative stress may also contribute to the development of various comorbidities [29], including cancer in the respiratory, digestive and reproductive systems [28].

In the general population, it has been observed that the combination of chronic inflammation and oxidative stress may induce telomere dysfunction, which could accelerate telomere shortening and trigger premature ageing [30, 31]. A study published in 2021 suggested that telomere length may be related to overall health and disease severity in pwCF. The researchers observed shorter telomeres in CF patients with potential markers of more severe disease, such as the chronic use of inhaled corticosteroids or antibiotics use at the time of blood sampling, more hospitalisations, and comorbidities [32].

Moreover, we cannot overlook the importance of the gut microbiota and more specifically the gut–lung axis, which plays a crucial role in regulating the immune system [33–36]. Any alteration in this dynamic, as could be the case with antibiotics and, potentially, with the new CFTRm, could also predispose individuals to the onset of other diseases.

The use of CFTRm seems to offer relevant advances in ameliorating airway inflammation and infection, but these topics are still under investigation [37, 38].

Nevertheless, advances in the early diagnosis and the initiation of therapy at younger ages may be changing the landscape of the disease. In fact, on one hand, the early initiation of CFTRm should reduce the time of exposure to inflammation and stop disease progression. However, on the other hand, prolonged life expectancy will contribute to increasing the burden of comorbidities on the health of pwCF (figure 1).

Health challenges in ageing pwCF: emerging comorbidities

One of the main characteristics of CF disease is the patient's frailty from an early age, which may increase with ageing. So far, only a few studies have examined the characteristics of adults with CF (awCF) and suggested possible similarities to the frailty syndrome seen in elderly people without CF. These studies considered CF as an early expression of this geriatric syndrome [39–41]. In these individuals, susceptibility to recurrent respiratory infections, impaired lung capacity, difficulty in maintaining adequate nutritional status due to malabsorption, polypharmacy and associated genetics may be associated factors.

Although most of the understanding of frailty comes from the field of geriatric medicine, its importance as a treatable aspect in people with chronic diseases such as CF is increasingly being recognised [42]. Due to CFTRm, CF has now become a chronic and manageable disease for many pwCF, but the role of comorbidities related to both the disease and ageing will now play a greater role.

Within comorbidities, we can clearly identify some that are strongly and directly related to CFTR and chloride channel dysfunction (common CF comorbidities) and those whose pathophysiology is more complex and related not only to CFTR but also to ageing, chronic inflammation and prolonged use of certain drugs used in CF such as antibiotics or CFTRm (emerging comorbidities) (figure 2). The current evidence on all these comorbidities is detailed below.

Comorbidities

Pancreatic disorders

The pancreas is one of the most affected organs in CF and plays a crucial role in both exocrine and endocrine function.

The exocrine function of the pancreas involves the production and release of digestive enzymes, such as amylase, lipase and trypsin. In pwCF, mucosal obstruction of the pancreatic ducts can lead to recurrent pancreatitis. Studies have suggested that CFTRm may reduce the number of episodes of pancreatitis by reducing mucosal obstruction of the pancreatic duct and, therefore, prevent or delay pancreatic insufficiency (PI) [43, 44].

The endocrine function of the pancreas involves the production and release of hormones, mainly insulin and glucagon. Although CFTRm are primarily expected to improve pancreatic exocrine function, some studies suggest that they may also benefit endocrine function by improving glycaemic homeostasis and reducing the risk of CF-related diabetes (CFRD), as discussed below [45].

CFRD

CFRD is one of the most common nonrespiratory comorbidities in pwCF.

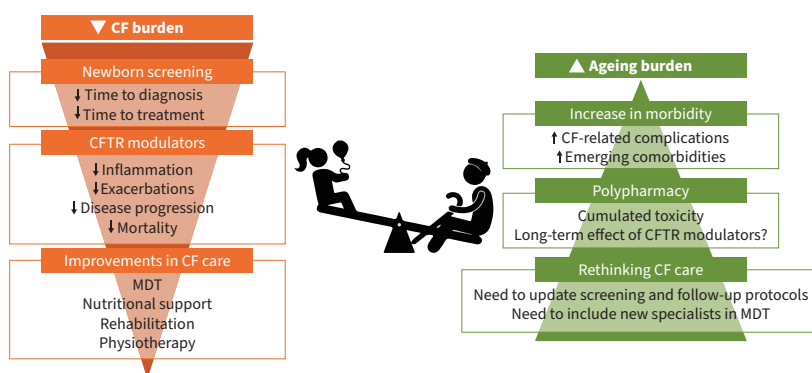


FIGURE 1 Factors potentially influencing the natural history of cystic fibrosis (CF) in the future. CFTR: CF transmembrane conductance regulator; MDT: multidisciplinary team.

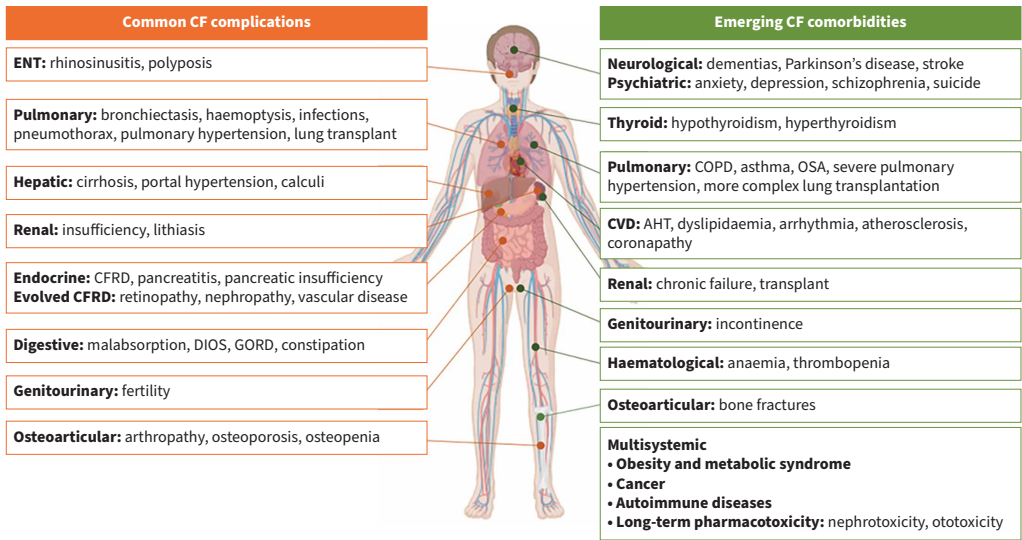


FIGURE 2 Cystic fibrosis (CF) morbidity with ageing. AHT: arterial hypertension; CVD: cardiovascular disease; CFRD: CF-related diabetes; DIOS: distal intestinal obstruction syndrome; ENT: ear, nose and throat; GORD: gastro-oesophageal reflux disease; OSA: obstructive sleep apnoea.

The exact mechanism by which diabetes develops in CF has not yet been fully elucidated. It is now recognised that the main pathophysiological factor is endogenous insulin deficiency secondary to fibrotic destruction of pancreatic islet beta cells. However, other factors also play a role, such as impaired functioning of other pancreatic hormones (glucagon, somatostatin, pancreatic polypeptide), enteroinsular axis dysfunction, impaired insulin clearance and insulin resistance. PwCF can exhibit varying degrees of insulin resistance, influenced by multiple factors including chronic disease-associated inflammation, recurrent infections, nutritional status and the use of medications such as corticosteroids [46].

This form of diabetes therefore shares characteristics of both type 1 diabetes (due to lack of insulin) and type 2 diabetes (due to insulin resistance), but its management and treatment require strategies tailored specifically to the needs of pwCF.

CFTRm have helped to reduce insulin requirements and have led to better control of the disease [45]. As this population ages, CFRD is likely to be associated with more microvascular (retinopathy, nephropathy and neuropathy) [47] and macrovascular complications (cardiovascular disease, cerebrovascular disease and peripheral arterial disease) [48]. The CF Foundation/American Diabetes Association clinical practice guidelines recommend that all individuals begin annual screening with an oral glucose tolerance test at 10 years of age, [49]. Despite this, only 25–50% of the population is tested annually [50]. The guidelines recommend annual monitoring of microvascular complications starting 5 years after a diagnosis of CFRD, but there is currently insufficient evidence to justify recommending routine screening for macrovascular complications in people with CFRD and PI [51]. Early detection of these complications is crucial and should be systematically integrated into the routine clinical practice of healthcare professionals.

CF-related liver disease (CFLD)

CFLD is characterised by a wide variety of manifestations, including biliary tract disease (cholangiopathies, cholestasis and gallbladder disease), focal or multifocal biliary cirrhosis, and liver function abnormalities ranging from hepatic steatosis to cirrhosis with or without portal hypertension [52].

The pathophysiological processes of CFLD are complex [53, 54]. This pathogenic cycle includes chronic obstruction of intrahepatic bile ducts, leading to accumulation of bile and other fluids within the liver,

triggering a persistent inflammatory response. This inflammation, in turn, promotes activation of hepatic cells such as stellate cells, which are responsible for excessive production of collagen and other fibrotic proteins. However, it is believed that innate immunity and intestinal dysbiosis, *via* translocation of bacterial endotoxins, may further elucidate the pathophysiology by disrupting bile acid homeostasis.

Hepatic steatosis has been observed to be present in pwCF who have a higher body mass index (BMI) and better preserved lung function. It appears to exhibit similarities to nonalcoholic fatty liver disease found in people without CF [55]. CFTRm could enhance exocrine function of the pancreas and promote an increase in BMI. As a result, we may see an increased frequency of hepatic steatosis in this population [56].

Current recommendations suggest annual pancreatic and coagulation parameter screening in all pwCF from the time of diagnosis and imaging tests according to the results [57, 58].

To date, the impact of CFTRm on CFLD is unknown and little research has been conducted on this topic [59]. It is believed that CFTRm may have beneficial effects on liver function by correcting defects in ion transport and fluid secretion within liver cells, improving the viscosity of bile secretions, and preventing ductal obstruction and subsequent progression to liver cirrhosis.

CF bone disease (CFBD)

As patients age, an increase in the incidence of CFBDs such as osteopenia and osteoporosis is observed [60].

Both diseases are characterised by a loss of bone mineral density, which increases the risk of fractures. In pwCF, these disorders can develop due to several factors. Chronic inflammation and prolonged corticosteroid use increase osteoclast activity, resulting in increased bone resorption. At the same time, nutrient malabsorption, CFRD and vitamin and mineral deficiency (especially vitamin D, K and calcium) compromise the ability of osteoblasts to form new bone tissue [61, 62].

Current guidelines recommend early detection of bone disease in pwCF by bone densitometry from the age of 8–10 years, with periodic repeats every 1–5 years depending on the results [63, 64].

The use of CFTRm is expected to reduce the incidence of CFBDs by improving nutrient absorption and decreasing the frequency of exacerbations, leading to a reduction in systemic inflammation. In addition, it has been observed that CFTRm may improve quality of life and lung function, which could have positive indirect effects on musculoskeletal health by facilitating increased physical activity [65].

Arthropathies, including reactive arthritis, autoimmune-induced arthritis and arthralgias, are also common in pwCF [66]. Although its pathophysiology is not fully understood, there appears to be a complex interaction between the bone, joint and immune systems [67, 68]. These conditions may be the result of chronic systemic inflammation, pro-inflammatory cytokine production (elevated levels of tumour necrosis factor- α , interleukin (IL)-1 and IL-6), circulating immune complex formation, antibiotic use (quinolones) and limited mobility due to respiratory problems [69].

Metabolic syndrome

Metabolic syndrome encompasses several metabolic risk factors that increase the likelihood of developing cardiovascular disease. The diseases commonly included within metabolic syndrome are obesity, arterial hypertension (AHT), dyslipidaemia (DLP) and diabetes mellitus. Obesity in pwCF has increased significantly since the inception of CFTRm. In the phase III ETI clinical trial, an increase in BMI of $1.1 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ was observed after 6 months of treatment initiation [17]. Real-life studies suggest that those pwCF with an initial BMI within a normal range before the onset of ETI can return to their initial weight within 3 years, while those starting from a low BMI may continue to gain weight [70]. However, socioeconomic factors and local dietary traditions can also impact weight.

It is very likely that the traditional recommendation, since 1988 [71], of a hypercaloric diet to pwCF will require considerable changes due to the increased risk of DLP and AHT with improved patient nutrition [72].

In fact, the use of ETI has been associated with increased total cholesterol, low-density and high-density lipoprotein levels [73, 74].

Currently, there are limited data on the cardiovascular safety of CFTRm. Cases of pwCF developing AHT following the use of ETI [75] and other cases where the presence of cardiovascular risk factors has led to acute myocardial infarction in this population have been reported in the literature [76, 77].

Renal disorders

Renal function in pwCF may be related to factors such as recurrent respiratory exacerbations, aminoglycosides and metabolic imbalances (hyperoxaluria, hyperuricosuria and hypercalciuria) favouring kidney stone development [78, 79].

Respiratory exacerbations can contribute to renal dysfunction by favouring sepsis, hypovolaemia and salt wasting; these can lead to recurrent acute kidney injury or chronic renal failure. Although the latter is rare in pwCF, its incidence increases with age due to the gradual loss of nephrons [79]. Other risk factors include lung transplantation due to the use of immunosuppressants, CFRD, female gender, worse lung function and recurrent episodes of acute kidney injury [80].

In addition, new age-related renal complications have been identified in pwCF, such as glomerular lesions (amyloidosis and IgA nephropathy), microalbuminuria, proteinuria, diabetic nephropathy, as well as tubulointerstitial lesions [79, 81, 82].

CFTRm could have indirect beneficial effects on renal function. By improving lung function and reducing respiratory exacerbations, they may indirectly contribute to the preservation of renal function. However, further studies are required to fully understand these effects and determine their impact on renal function in pwCF.

Obstructive sleep apnoea (OSA)

OSA is currently a largely unknown disorder in pwCF. The severity of symptoms and manifestations may vary from patient to patient. The combination of airway obstruction, chronic inflammation, structural alterations of the oropharynx, chronic upper airway obstruction (rhinosinusitis and polyps), increased obesity and muscle weakness associated with CF may predispose patients to develop OSA [83, 84]. In a currently published series, the occurrence of OSA in awCF is very low (3–7%) but is likely to be underestimated [84, 85]. With increasing obesity and other vascular comorbidities this percentage could increase. Furthermore, the link between this disease and metabolic, cardiovascular and neurocognitive effects is well known [85]. Other sleep disorders, such as nocturnal hypoxaemia and excessive daytime sleepiness, are also present in this population group, but associated risk factors have not yet been identified [83–85]. Current studies suggest incorporating screening for OSA and nocturnal hypoxaemia with polysomnography in pwCF regardless of disease severity [84, 85].

Neuropsychiatric disorders

In awCF, medical care should always include the psychological and neurological challenges that may arise from the disease. The constant need for healthcare and an uncertainty about the future can create a significant emotional burden, affecting psychological well-being from a very early age and throughout life. Anxiety, depression and neurocognitive disorders are conditions that can significantly affect the quality of life of these patients. The prevalence rates of depression and anxiety in awCF are about 19% and 30%, respectively [86]. In children, these disorders can be two to three times more frequent than in the general population [87].

These disorders can be triggered by uncertainty about the future, worries about deteriorating health and challenges in maintaining a good quality of life. The introduction of ETI is expected to reduce the triggers of these conditions; however, case reports and studies describing new mental health events in pwCF taking this modulator have begun to emerge [88, 89].

A recent review, including clinical trials of ETI, post-marketing reports, interim results from a registry-based safety study of ETI and peer-reviewed literature, concluded that, to date, there is no robust evidence that ETI is associated with increased mental health problems [90]. It is possible that the onset of the coronavirus disease 2019 pandemic, which coincided with its commercialisation, could play a role in increasing the cases of anxiety and depression. Furthermore, higher levels of anxiety and depression have also been described in pwCF who cannot access new CFTRm. Despite these results, caution is warranted and further studies are needed to fully elucidate the effects of CFTRm and their potential association with the increase in neuropsychiatric disorders in order to provide better clinical evaluation and guidance.

In the case of anxiety and depression, there is a consensus that suggests a specific screening through the GAD-7 (Generalised Anxiety Disorder seven-item scale) and the PHQ-9 (Patient Health Questionnaire nine-item) [86]. However, milder cases cannot be detected by questionnaires, so the inclusion of psychologists in the MDT is usually recommended [87].

In addition, it is likely that in the future we may observe an increase in eating disorders and behavioural disturbances due to weight gain in a population used to a hypercaloric diet [91–93].

The incidence of neurocognitive problems, such as dementia and memory impairment, is another important aspect to consider in the ageing population. Significant structural changes in areas of the brain related to cognitive, autonomic and mood functions (cerebellum, hippocampus, *etc.*) have been observed in pwCF through magnetic resonance imaging (MRI) [94]. The pathophysiology of these alterations is not clear but hypoxia and chronic inflammation could potentially play contributing roles.

Cancer

With increasing life expectancy in pwCF, an increased risk of developing cancer is expected. The risk factors for cancer in CF could include high-fat and low-fibre diets, repeated exposure to radiation, chronic inflammation from recurrent infections, and comorbidities such as CFRD, gastro-oesophageal reflux and inflammatory bowel disease [95]. The role of the CFTR gene in this context has also been discussed with different results [95]. For example, in the intestinal setting, it has been shown that overexpression of CFTR can have an inhibitory effect on tumour growth in colorectal cancer by suppressing cancer cell proliferation, migration and invasion [96, 97]. Interestingly, CFTR overexpression has also been shown to suppress tumour progression in prostate cancer cell lines [98] and in some cases may even be a protective factor [99]. However, increased tumour progression has been observed in both ovarian [100] and cervical cancer [101] in these cases.

The risk of cancer is markedly increased in pwCF who have received a solid organ transplant. In the specific case of lung transplantation, the most common in this population, the risk of developing any type of cancer reaches almost 10% [102]. Within lung-transplanted pwCF, non-Hodgkin's lymphoma and colorectal cancer are the most prevalent cancers [102].

Overall, in pwCF, colorectal cancer is the most common neoplasm. Given this reality, international recommendations suggest that nontransplanted pwCF should undergo colonoscopy for colorectal cancer screening from the age of 40 [103]. For transplanted pwCF, it is advised to start screening at age 30 or 2 years after transplantation [103]. Therefore, pwCF are encouraged to undergo regular colonoscopies, even in the absence of bowel symptoms, as a preventive measure against colorectal cancer [103].

The faecal immunochemical test (FIT) has not been evaluated in the CF population and is therefore not currently recommended as a screening method. However, the modelling results suggest that screening with the FIT may be more cost-effective for pwCF than colonoscopy screening, provided the method is sensitive and specific [103].

In addition to gastrointestinal cancer, a significant incidence of other cancers affecting different body systems is observed in the CF population, such as lung cancer, various gynaecological cancers (*e.g.* breast, ovarian, uterine and cervical), sarcomas, melanoma, thyroid cancer, bladder cancer, prostate cancer, kidney cancer, nasosinus cancer, *etc.* [104, 105].

The role of CFTRm in the risk of cancer is still unknown, but surely the ageing process can further contribute to increase it along with immunosenescence.

Polypharmacy and drug toxicity

Polypharmacy, which is already prevalent among pwCF, will possibly persist with aging of this population [106] and the need to incorporate new treatments for managing their comorbidities. All of this will increase the risk of drug interactions that could alter the effectiveness and safety of treatments. In addition, the elderly are more susceptible to medication side-effects due to age-related physiological changes, such as decreased renal and hepatic function, reduced lean body mass, and decreased nutrient absorption, which can increase the risk of serious side-effects such as falls, gastrointestinal disorders, cognitive impairment and cardiovascular events [107, 108].

On the other hand, the improvement in symptoms with CFTRm can lead to a significant decrease in the treatment burden for these patients. For example, the SIMPLIFY study [109] (impact of discontinuing chronic therapies in people with cystic fibrosis on highly effective CFTR modulator therapy) concluded that, in pwCF with mild lung disease who are on ETI therapy, the use of hypertonic saline solution or alpha dornase could be discontinued for 6 weeks without affecting their functional tests. Similar studies include HERO-2 (ClinicalTrials.gov ID: NCT04798014) [110] and CF-STORM (Trials Tracker ID: TT005796).

Impact of CFTRm on comorbidities and follow-up in CF units

Despite the evident benefits of CFTRm, their long-term impact and role in comorbidities are not entirely clear. Initiatives such as the PROMISE study (prospective study to evaluate biological and clinical effects of significantly corrected CFTR function) [111] aim to assess the impact of triple therapy with ETI on various organs. So far, only the results of the effect of ETI on the gastrointestinal tract (PROMISE-GI) have been published [112], demonstrating improvements in gastrointestinal symptoms and inflammation after 6 months of treatment, without achieving reversal of established PI.

Specific protocols for managing comorbidities in awCF are crucial for addressing their health needs comprehensively. To date, there are few consensus guidelines on how to address comorbidities in awCF. Specific protocols have been established for managing CFRD [49], nutrition [113], mental illness [86] and hepatobiliary disease [57, 58].

However, there are only three specific protocols for addressing emerging comorbidities related to the aging of pwCF, namely those for colorectal cancer [103], bone disease management [67, 68] and advanced lung disease management [114]. For other comorbidities, we still need to rely on existing disease-specific protocols in each country for diagnosis, management and treatment. The emergence of new comorbidities and the incorporation of CFTRm may generate the need to establish new screening protocols for pwCF or to modify the existing ones. It is important to consider that CFTRm also have an impact on follow-up protocols in CF units. It is becoming less common for pwCF to require hospitalisation, so outpatient care is playing a major role in disease control and management. Monitoring the sputum microbiology of pwCF is challenging as patients rarely produce spontaneous expectoration after using CFTRm. Therefore, several studies have attempted to define new methods of microorganism isolation, such as induced sputum [115, 116] or bronchoalveolar lavage [117].

Furthermore, with CFTRm use lower radiological and functional deterioration is expected; therefore, more sensitive tests such as MRI [118, 119] or the lung clearance index [120–122] could replace X-rays or spirometry to detect earlier changes.

Changes in the age profile of this population should also lead to changes in the composition of the MDT [123]. The inclusion of gynaecologists, oncologists, nephrologists, cardiologists, geriatricians, neurologists and other professionals could now become essential for managing this changing population [124].

CFTRm in special populations

The inclusion of CFTRm has not only improved patient survival, but also transformed their outlook on life and long-term concerns.

With the possibility of motherhood or fatherhood now becoming a reality for pwCF [125], a somewhat unexpected effect of CFTRm has been the increase in female fertility, leading to a dramatic rise in the number of pregnancies [126, 127]. Research on the effects of CFTRm during pregnancy and breastfeeding is controversial because these patients are excluded from clinical trials [128]. Studies in animal models have revealed that the use of CFTRm could cause cataracts in newborns [129, 130]. In addition, bilateral congenital cataracts have been reported in the first 6 months of life in children of women treated with ETI [130]. Therefore, it is crucial to thoroughly assess the potential fetal risks against the likelihood of maternal worsening if treatment is discontinued. The multicentre prospective study MAYFLOWERS (study evaluating maternal and fetal outcomes in the era of modulators) [131] aims to evaluate the effects of CFTRm during pregnancy and 2 years after, thus shedding light on this field. However, there are currently several clinical cases documented in the literature of successful pregnancies with the use of CFTRm, both at the fetal and maternal levels [129, 132, 133]. There have even been reports of reversal of meconium ileus and delay in PI in a homozygous *F508del* baby whose mother was a carrier of the disease [134]. This development opens up the possibility of prenatal treatment for the disease, offering hope for future interventions [135].

The possibility of initiating CFTRm at increasingly early stages may increase the proportion of asymptomatic or minimally symptomatic awCF.

Additionally, advances in diagnostics have revealed milder cases of CF with unusual clinical presentations, such as recurrent pancreatitis, male infertility (bilateral agenesis of the vas deferens), liver cirrhosis, idiopathic bronchiectasis, allergic bronchopulmonary aspergillosis, difficult-to-control asthma, COPD, recurrent haemoptysis or primary infections with *Pseudomonas aeruginosa* [136].

In these patients, it is not clear whether CFTRm have an indication due to the lower potential for improvement and the significant economic burden it entails. Moreover, it is known that adherence to CFTRm and other targeted therapies substantially decreases as health improves [137, 138]. In these cases, adherence to CFTRm can be a significant challenge.

Additionally, with the introduction of new CFTRm, there has been a decrease in the number of lung transplants required, reaching historically low levels since registry data has been available [27]. CFTRm have contributed to improved lung function and slower disease progression. Since lung transplant is expected to be postponed for several years, these patients may have a higher burden of comorbidities with more post-transplant complications and much more complex management [139–142]. This could require the creation of new models of care to achieve optimal care for pwCF after transplantation [143]. To date, current guidelines for referring pwCF for lung transplantation do not take into account the use of CFTRm in determining the optimal time for referral, patient assessment and inclusion on the waiting list [144–147]. The use of CFTRm in transplant patients is currently controversial and pharmaceutical companies contraindicate their use in any solid-organ transplant due to their interaction with immunosuppressants and some antimicrobial prophylaxis [148, 149]. In some studies, the concomitant use of CFTRm and immunosuppressants required a reduction in the dose of immunosuppressant [150–155], while in others, no significant differences in immunosuppressant dose requirements were observed [156–158]. Despite the lack of guidelines [144], the use of CFTRm is increasingly in the hands of the healthcare professional [143, 159], making strict monitoring essential [160, 161]. Moreover, it is still unclear whether there is any clinical benefit in continuing these treatments after transplantation or if modulators play a role in preventing long-term organ rejection. In some cases, CFTRm have been shown to be beneficial in managing extrapulmonary comorbidities after lung transplantation, especially in nutritional, gastrointestinal, rhinosinusal and endocrine aspects [156, 157, 162, 163].

It is important to remember that CFTRm also aim to slow down or halt disease progression, but patients with advanced lung disease (forced expiratory volume in 1 s $\leq 40\%$ pred) are not included in most CFTRm clinical trials [164]. Nevertheless, the limited data available so far suggest that CFTRm may delay the need for lung transplantation and improve the quality of life of these patients [21, 165–167].

In conclusion, these “special” populations have unique characteristics that would require specific studies to carefully evaluate the efficacy, safety and cost-effectiveness of CFTRm in order to ensure the appropriate and beneficial use of these drugs and to minimise side-effects [168].

Therapeutic gaps and challenges

Given the high cost of CFTRm, we face significant challenges regarding access to this treatment, often based on the different health coverage systems across countries [169, 170]. Additionally, part of the lack of access may be due to the limitations of CFTRm use for specific mutations [26]. The frequency of mutations varies by race and, for example, the Mediterranean region (Spain, Italy, Turkey and Israel) has the lowest prevalence of the *F508del* variant [27]. Therefore, there are far fewer patients eligible for ETI therapy in this region compared to the rest of Europe.

Furthermore, the approval of CFTRm by local drug regulatory agencies can vary significantly between countries [170].

Babies and children who could likely benefit from early initiation of CFTRm are still not eligible for some combinations in some regions. Unfortunately, it seems that postcode has a much greater influence on the health of pwCF than genetic code.

Additionally, there may be patients with tolerability issues or severe side-effects with CFTRm (hepatotoxicity, allergic reactions, gastrointestinal problems, etc.).

Based on what has been previously discussed, we are currently facing a scenario with three groups of pwCF that can be easily differentiated according to the availability or access to CFTRm treatment, namely pwCF without access to CF therapy, pwCF with delayed access and pwCF with early access (table 3). This diversity in treatment is shaping a landscape where the disease course may evolve differently between these groups in the near future.

In the not-too-distant future, it will be necessary to consider new treatments that allow for the coverage of 100% of pwCF. This could include the development of new CFTRm with improved mechanisms of action,

TABLE 3 Distribution of cystic fibrosis (CF) patients according to the availability or accessibility of CF transmembrane conductance regulator modulator (CFTRm) treatment

	Causes of no access to CFTRm	Causes of late access to CFTRm	Causes of early access to CFTRm
Regulatory and administrative	Lack of approval by the local regulatory agency Requires updating or revision of clinical guidelines Limitations or lack of insurance coverage	Long approval process in the country/region Delays in getting on reimbursement lists Lack of sufficient funding in the health system	Inclusion in early clinical trials Accelerated approval by regulatory agencies
Economic and financial	Cost prohibitive for the patient or the health system Budgetary constraints in the health system Need for price negotiations and agreements		Inclusion in early access programmes
Logistics and distribution	Lack of access to specialised CF centres or units Problems of distribution and access to medicines		Availability and access to specialised CF centres or units Responsiveness to initial demand
Eligibility criteria	Specific genotype not eligible Lack of evidence for other genotypes	Exclusion based on a specific genotype not initially approved Limited knowledge of efficacy in other genotypes	Availability for specific genotypes Genetic suitability for CFTRm response
Clinical and safety	Specific medical contraindications Patient intolerance to the drug	Limited knowledge of effectiveness or safety	Routine access to an experienced and fully equipped CF unit with known engagement in clinical trials

such as the combination of vanzacaftor/deutivacaftor/tezacaftor [171] or dirocaftor/posenacaftor/nescolicaftor, which have shown promising preliminary results [172, 173].

The personalised approach to treatment [174, 175], based on the individual characteristics of the patient such as specific mutations of the CFTR gene, disease severity and response to CFTRm, known as CFTRm theratyping, is currently a crucial strategy [176]. The main advantage of theratyping is the ability to group CFTR variants their effect on the CFTR protein, regardless of the mutation class, and their response to different CFTRm [177].

The use of intestinal organoids [178, 179] and nasospheroids [180] as complementary tools in this process allows us to evaluate the impact of CFTRm on those populations for which they have not yet been authorised. Additionally, this technique helps us identify patients who are likely to respond better to treatment, predict individual responses that could justify requests for compassionate use and explore combination drug strategies to maximise therapeutic benefits [181, 182].

The development of therapies targeting other aspects of the disease, such as inflammation and infection, is another key point. Phage therapy offers a promising adjunctive therapy for combating infections from multi-drug-resistant microorganisms, thus decreasing the chronic inflammatory state of these patients [183–186].

Ultimately, our goal should be to find a permanent cure for this disease and different clinical trials of gene therapy are already underway in this population, using both mRNA and DNA [187–189].

Clinical gaps and challenges

In addition to advancing treatment, it is crucial to address other unmet needs. The most evident aspect of CF today is the continuous change in many aspects of the disease. Most evident changes after CFTRm are improvements of the respiratory and digestive manifestations of the disease with increasing life expectancy. However, depending on disease severity and age at the time of HEMT initiation, clinical goals, challenges and expectation can be different. In fact, we assume that an earlier administration of HEMT can significantly reduce permanent organ damage at different levels. In the future, we can imagine starting some kind of CFTR modulating therapy at birth and to reduce quite consistently any clinical expression of the disease. Nevertheless, the majority of patients on HEMT today have a variable disease expression related to both genetics and a variable period of previous organ exposure to CFTR dysfunction. Additionally, despite the use of modulators, CFTR expression remains variable and far from being fully restored. The clinical implications of this are still unknown, including the room for improvement in this area.

We are currently beginning to describe a new ageing process in pwCF who have a variety of underlying mutations, treatments and comorbidities. This process will require constant and frequent reflection and updating of guidelines/clinical protocols. Moreover, the current emerging needs, such as recommendations to detect, monitor and manage emerging comorbidities, could change in few years from now. At present, there is particular concern regarding the risk of cardiovascular diseases and nongastrointestinal cancer due to increasing longevity and nutritional changes. In particular, there is urgent need to identify the modifiable risk factors for these conditions and develop specific monitoring and preventive protocols.

This constant need for observations also includes the need to monitor the long-term consequences of HEMT and other therapeutic interventions, such as gene therapy, including potential interactions with other commonly used drugs.

Socioeconomic implications of growing older with CF

Ageing with CF brings with it a number of significant economic challenges for both patients and healthcare systems.

As patients age, direct healthcare costs increase considerably due to the need for more intensive and specialised treatments to manage the chronic complications of the disease. These costs include frequent visits to specialists, recurrent hospitalisations, medical tests and the use of expensive medications, such as CFTRm and other specific treatments. Additionally, access to CFTRm is variable, which can affect the uniformity of treatment and outcomes among different patients and regions [27].

Beyond these conventional costs, people ageing with CF may face increased indirect costs. With increased life expectancy, a larger proportion of awCF may experience disease progression that could lead to a decline in the ability to work full-time, resulting in a significant loss of income and, in many cases, early retirement [190]. Physical limitations, such as reduced lung function, affect work capacity and may increase dependence on income support or disability pensions.

Published data indicate that awCF represent a higher socioeconomic burden compared to the paediatric population [191, 192]. This increased economic burden is due to the greater complexity and cost of managing long-term complications in adults.

However, with the introduction of more effective treatments, there are also fewer severe patients, which implies, for example, a reduced need for transplants and hospitalisations [193].

Moreover, this group of patients will face the physical and emotional challenges of ageing with a chronic disease. This may include difficulties in maintaining independence, managing disease-related emotional stress and adjusting to changes in quality of life. The psychological impact of ageing with CF should not be underestimated, as it can profoundly affect patients' overall well-being.

To effectively address the socioeconomic implications of ageing with CF, it is essential to implement comprehensive strategies. These strategies should include equitable access to care, providing adequate financial support, strengthening psychosocial support and promoting medical and scientific research. Ongoing research is crucial to develop new therapies and improve understanding of the mechanisms that contribute to ageing and associated complications in pwCF.

Conclusions

The evolution of CF since its initial description in 1938 has undergone significant changes, particularly after the introduction of CFTRm. While studies have demonstrated the effectiveness of CFTRm in various aspects, it is important to recognise that longer-term monitoring is needed to investigate any potential beneficial or side-effects. Moreover, the initiation of these drugs at an earlier stage of the disease is expected to reduce the systemic burden of systemic inflammation and its consequences on health. On the other hand, the prolonged life expectancy results in an increasing burden of age-related comorbidities within the context of a chronic disease. The balance between these factors is expected to further change in the future. The clinical manifestations of the comorbidities associated with CFTR dysfunction will also continue to change along with the disease dynamics and outcomes. Current protocols to screen, monitor and slow disease progression will need continuous revision, including the composition of the MDT for CF care, with a greater focus on the needs of the older adult population. Many uncertainties remain to be resolved, particularly in areas such as associated comorbidities, the impact of CFTRm on microbiology and their use in special populations.

Points for clinical practice

- Evaluating the effects of CFTRm beyond the pulmonary system. As a consequence of systemic expression of CFTR, the introduction of CFTRm is contributing to improving the general health of pwCF beyond the lungs. Numerous benefits are being described, including improved gastrointestinal absorption of nutrients, bone density and reduced systemic inflammation in areas such as the bowel, renal system and reproductive system.
- Comprehensive health management of pwCF (new MDT). Due to the constant changes in the clinical manifestations and outcomes of the disease after the introduction of CFTRm, current protocols to monitor and slow disease progression will require constant review, including the composition of the MDT for CF care, with a greater focus on the needs of an older population.
- Education and empowerment of pwCF. These are milestones in the management of the disease, particularly in the transition to a chronic disease and with the lifelong use of CFTRm. The landscape of the disease is evolving for both pwCF and healthcare professionals. It will require a progressive adaptation to current and future clinical developments of the disease and the adoption of new precautions for the ageing-related comorbidities that will start to play a more prominent role.
- Long-term care planning. Monitoring the evolving manifestations of the disease and the changing needs of patients is crucial in the context of both clinical care and research. A continuous review of the current protocols will be necessary to address the emerging needs and potential health issues of ageing pwCF.

Questions for future research

- To what extent will the introduction of CFTRm modify the different aspects of CF disease beyond the lungs?
- What are the long-term effects of CFTRm in pwCF?
- How should the current protocols be adapted to address the changing landscape of the disease in an ageing population?
- Do we need new screening and monitoring protocols for comorbidities directly or indirectly related to CFTR dysfunction?
- Will it be possible to optimise the functioning of existing CFTRm?
- What other CFTRm and therapies are in development for pwCF?

Provenance: Commissioned article, peer reviewed.

Acknowledgements: The authors would like to acknowledge the contributions of the Medicine Department of the Universitat Autònoma de Barcelona and Noelia Felipe (Doctor in Bioscience Engineering at Institute for Health Science Research Germans Trias i Pujol, IGTP, Badalona, Barcelona) and Monica Krüger (Research assistant at Vall d'Hebron Research Institute, VHIR, Barcelona) for her careful review of English.

Conflict of interest: A. Felipe Montiel, A. Álvarez Fernández and E. Polverino have received honoraria from Vertex as speakers. The other authors have no conflicts of interest. The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organisation or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.

References

- 1 Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, et al. Cystic fibrosis. In: Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, et al., eds. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York, McGraw-Hill Education, 2019.
- 2 Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. *Am J Dis Child* 1938; 56: 344–399.
- 3 Cohen-Cymbarknoh M, Shoseyov D, Kerem E. Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1463–1471.
- 4 Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011; 365: 1663–1672.
- 5 Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015; 373: 220–231.
- 6 Ratjen F, Hug C, Marigowda G, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 557–567.

- 7 Cheng PC, Alexiou S, Rubenstein RC. Safety and efficacy of treatment with lumacaftor in combination with ivacaftor in younger patients with cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2019; 13: 417–423.
- 8 Elborn JS, Ramsey BW, Boyle MP, et al. Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR by pulmonary function subgroup: a pooled analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 617–626.
- 9 Chilvers MA, Davies JC, Milla C, et al. Long-term safety and efficacy of lumacaftor–ivacaftor therapy in children aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 721–732.
- 10 Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et al. Tezacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 2017; 377: 2013–2023.
- 11 Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, et al. Tezacaftor–ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2017; 377: 2024–2035.
- 12 Keating D, Marigowda G, Burr L, et al. VX-445–tezacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N Engl J Med* 2018; 379: 1612–1620.
- 13 Davies JC, Sermet-Gaudelus I, Naehrlich L, et al. A phase 3, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of tezacaftor in combination with ivacaftor in participants 6 through 11 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del or heterozygous for the F508del-CFTR mutation and a residual function mutation. *J Cyst Fibros* 2021; 20: 68–77.
- 14 Sawicki GS, Chilvers M, McNamara J, et al. A phase 3, open-label, 96-week trial to study the safety, tolerability, and efficacy of tezacaftor/ivacaftor in children ≥6 years of age homozygous for F508del or heterozygous for F508del and a residual function CFTR variant. *J Cyst Fibros* 2022; 21: 675–683.
- 15 Vincken S, Verbanck S, Braun S, et al. Real-world data on the efficacy and safety of tezacaftor–ivacaftor in adults living with cystic fibrosis homozygous for F508del and heterozygous for F508del and a residual function mutation. *Acta Clin Belg* 2023; 78: 280–284.
- 16 Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial HHS Public Access. *Lancet* 2019; 394: 1940–1948.
- 17 Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al. Ellexacaftor–tezacaftor–ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med* 2019; 381: 1809–1819.
- 18 Griesse M, Costa S, Linnemann RW, et al. Safety and efficacy of ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for 24 weeks or longer in people with cystic fibrosis and one or more F508del alleles: interim results of an open-label phase 3 clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203: 381–385.
- 19 Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of ellexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 267–277.
- 20 Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, et al. Clinical effectiveness of ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: a clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: 529–539.
- 21 Carrasco Hernández L, Giron Moreno RM, Balaguer Cartagena MN, et al. Experience with ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced disease. *Arch Bronconeumol* 2023; 59: 556–565.
- 22 Tümmler B. Post-approval studies with the CFTR modulators ellexacaftor–tezacaftor–ivacaftor. *Front Pharmacol* 2023; 14: 1158207.
- 23 Lopez A, Daly C, Vega-Hernandez G, et al. Ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J Cyst Fibros* 2023; 22: 607–614.
- 24 Felipe Montiel A, Álvarez Fernández A, Traversi L, et al. The ageing of cystic fibrosis patients with new modulators: current gaps and challenges. *Expert Rev Respir Med* 2024; 17: 1091–1094.
- 25 Kerem E, Orenti A, Adamoli A, et al. Cystic fibrosis in Europe: improved lung function and longevity – reasons for cautious optimism, but challenges remain. *Eur Respir J* 2024; 63: 2301241.
- 26 Desai M, Hine C, Whitehouse JL, et al. Who are the 10%? – Non eligibility of cystic fibrosis (CF) patients for highly effective modulator therapies. *Respir Med* 2022; 199: 106878.
- 27 Zolin A, Adamoli A, Bakkeheim E, et al. ECFSPR 2022 Annual Data Report. Date last updated: 2024. Date last accessed: 14 July 2024. www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports
- 28 Künzi L, Easter M, Hirsch MJ, et al. Cystic fibrosis lung disease in the aging population. *Front Pharmacol* 2021; 12: 601438.
- 29 Bezzerri V, Piacenza F, Caporelli N, et al. Is cellular senescence involved in cystic fibrosis? *Respir Res* 2019; 20: 32.
- 30 Jurk D, Wilson C, Passos JF, et al. Chronic inflammation induces telomere dysfunction and accelerates ageing in mice. *Nat Commun* 2014; 2: 4172.
- 31 Gorenjak V, Petrelis AM, Stathopoulou MG, et al. Telomere length determinants in childhood. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58: 162–177.

- 32 Glapa-Nowak A, Mutt SJ, Lisowska A, *et al.* Leukocyte telomere length is not reduced in children and adults with cystic fibrosis but associates with clinical characteristics—a cross-sectional study. *J Clin Med* 2021; 10: 590.
- 33 Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The gut–lung axis in respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: S150–S156.
- 34 Dumas A, Bernard L, Poquet Y, *et al.* The role of the lung microbiota and the gut–lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol* 2018; 20: e12966.
- 35 Héry-Arnaud G, Boutin S, Cuthbertson L, *et al.* The lung and gut microbiome: what has to be taken into consideration for cystic fibrosis? *J Cyst Fibros* 2019; 18: 13–21.
- 36 Lussac-Sorton F, Charpentier É, Imbert S, *et al.* The gut–lung axis in the CFTR modulator era. *Front Cell Infect Microbiol* 2023; 13: 1271117.
- 37 Hisert KB, Heltshe SL, Pope C, *et al.* Restoring cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function reduces airway bacteria and inflammation in people with cystic fibrosis and chronic lung infections. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1617–1628.
- 38 Jarosz-Griffiths HH, Scambler T, Wong CH, *et al.* Different CFTR modulator combinations downregulate inflammation differently in cystic fibrosis. *eLife* 2020; 9: e54556.
- 39 Ferguson N, Proud D, Bridges C, *et al.* Cystic fibrosis: detecting frailty in an outpatient clinic. *Healthy Aging Res* 2016; 5: 15.
- 40 Koutsokera A, Sykes J, Theou O, *et al.* Frailty predicts outcomes in cystic fibrosis patients listed for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2022; 41: 1617–1627.
- 41 Iacotucci P, Carnovale V, Ferrillo L, *et al.* Cystic fibrosis in adults: a paradigm of frailty syndrome? An observational study. *J Clin Med* 2024; 13: 585.
- 42 Osadnik CR, Brighton LJ, Burtin C, *et al.* European Respiratory Society statement on frailty in adults with chronic lung disease. *Eur Respir J* 2023; 62: 2300442.
- 43 Carrion A, Borowitz DS, Freedman SD, *et al.* Reduction of recurrence risk of pancreatitis in cystic fibrosis with ivacaftor: case series. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66: 451–454.
- 44 Ramsey ML, Gokun Y, Sobotka LA, *et al.* Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator use is associated with reduced pancreatitis hospitalizations in patients with cystic fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 2446–2454.
- 45 Scully KJ, Marchetti P, Sawicki GS, *et al.* The effect of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022; 21: 258–263.
- 46 Granados A, Chan CL, Ode KL, *et al.* Cystic fibrosis related diabetes: pathophysiology, screening and diagnosis. *J Cyst Fibros* 2019; 18: S3–S9.
- 47 Andersen HU, Lannig S, Pressler T, *et al.* Cystic fibrosis-related diabetes: the presence of microvascular diabetes complications. *Diabetes Care* 2006; 29: 2660–2663.
- 48 Perrin FMR, Serino W. Ischaemic heart disease – a new issue in cystic fibrosis? *J R Soc Med* 2010; 103: Suppl. 1, S44–S48.
- 49 Moran A, Brunzell C, Cohen RC, *et al.* Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 2010; 33: 2697–2708.
- 50 Lurquin F, Buysschaert M, Preumont V. Advances in cystic fibrosis-related diabetes: current status and future directions. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2023; 17: 102899.
- 51 Ode KL, Ballman M, Battezzati A, *et al.* ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022; 23: 1212–1228.
- 52 Flass T, Narkewicz MR. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 116–124.
- 53 Fiorotto R, Strazzabosco M. Pathophysiology of cystic fibrosis liver disease: a channelopathy leading to alterations in innate immunity and in microbiota. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2019; 8: 197–207.
- 54 Dana J, Debray D, Beaufrère A, *et al.* Cystic fibrosis-related liver disease: clinical presentations, diagnostic and monitoring approaches in the era of CFTR modulator therapies. *J Hepatol* 2022; 76: 420–434.
- 55 Ayoub F, Trillo-Alvarez C, Morelli G, *et al.* Risk factors for hepatic steatosis in adults with cystic fibrosis: similarities to non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2018; 10: 34–40.
- 56 Eldredge JA, Oliver MR, Ooi CY. Cystic fibrosis liver disease in the new era of cystic fibrosis transmembrane conductance receptor (CFTR) modulators. *Paediatr Respir Rev* 2024; 50: 54–61.
- 57 Debray D, Kelly D, Houwen R, *et al.* Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011; 10: Suppl. 2, S29–S36.
- 58 Sellers ZM, Assis DN, Paranjape SM, *et al.* Cystic fibrosis screening, evaluation and management of hepatobiliary disease consensus recommendations. *Hepatology* 2024; 79: 1220–1238.
- 59 Hayes D, Warren PS, McCoy KS, *et al.* Improvement of hepatic steatosis in cystic fibrosis with ivacaftor therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 578–579.
- 60 Putman MS, Anabtawi A, Le T, *et al.* Cystic fibrosis bone disease treatment: current knowledge and future directions. *J Cyst Fibros* 2019; 18: S56–S65.

- 61 Legroux-Gérot I, Leroy S, Prudhomme C, et al. Bone loss in adults with cystic fibrosis: prevalence, associated factors, and usefulness of biological markers. *J Bone Spine* 2012; 79: 73–77.
- 62 Buntain HM, Schluter PJ, Bell SC, et al. Controlled longitudinal study of bone mass accrual in children and adolescents with cystic fibrosis. *Thorax* 2006; 61: 146–154.
- 63 Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, et al. Consensus statement: guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1888–1896.
- 64 Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabédian M, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros* 2011; 10: Suppl. 2, S16–S23.
- 65 Sermet-Gaudelus I, Delion M, Durieu I, et al. Bone demineralization is improved by ivacaftor in patients with cystic fibrosis carrying the p.Gly551Asp mutation. *J Cyst Fibros* 2016; 15: e67–e69.
- 66 Roehmel JF, Kallinich T, Staab D, et al. Clinical manifestations and risk factors of arthropathy in cystic fibrosis. *Respir Med* 2019; 147: 66–71.
- 67 Fonseca Ó, Gomes MS, Amorim MA, et al. Cystic fibrosis bone disease: the interplay between CFTR dysfunction and chronic inflammation. *Biomolecules* 2023; 13: 425.
- 68 Chadwick C, Lehman H, Luebbert S, et al. Autoimmunity in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2023; 22: 969–979.
- 69 Grehn C, Dittrich AM, Wosniok J, et al. Risk factors for cystic fibrosis arthropathy: data from the German cystic fibrosis registry. *J Cyst Fibros* 2021; 20: e87–e92.
- 70 Amini M, Yu K, Lieblich J, et al. The changing landscape of treatment for cystic fibrosis related diabetes. *J Clin Transl Endocrinol* 2024; 35: 100332.
- 71 Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, et al. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 583–591.
- 72 Leonard A, Bailey J, Bruce A, et al. Nutritional considerations for a new era: a CF foundation position paper. *J Cyst Fibros* 2023; 22: 788–795.
- 73 Rhodes B, Nash EF, Tullis E, et al. Prevalence of dyslipidemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 24–28.
- 74 Lonabaugh K, Li G, List R, et al. Real world study on elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor impact on cholesterol levels in adults with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy* 2024; 44: 231–240.
- 75 Gramegna A, De Petro C, Leonardi G, et al. Onset of systemic arterial hypertension after initiation of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in adults with cystic fibrosis: a case series. *J Cyst Fibros* 2022; 21: 885–887.
- 76 Poore TS, Taylor-Cousar JL, Zemanick ET. Cardiovascular complications in cystic fibrosis: a review of the literature. *J Cyst Fibros* 2022; 21: 18–25.
- 77 Sandouk Z, Nachawi N, Simon R, et al. Coronary artery disease in patients with cystic fibrosis – a case series and review of the literature. *J Clin Transl Endocrinol* 2022; 30: 100308.
- 78 Smyth A, Lewis S, Bertenshaw C, et al. Case-control study of acute renal failure in patients with cystic fibrosis in the UK. *Thorax* 2008; 63: 532–535.
- 79 Nazareth D, Walshaw M. A review of renal disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 309–317.
- 80 Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, et al. Risk factors for chronic kidney disease in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1147–1152.
- 81 Yahiaoui Y, Jablonski M, Hubert D, et al. Renal involvement in cystic fibrosis: diseases spectrum and clinical relevance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 921–928.
- 82 Santoro D, Postorino A, Lucanto C, et al. Cystic fibrosis: a risk condition for renal disease. *J Ren Nutr* 2017; 27: 470–473.
- 83 Katz ES. Cystic fibrosis and sleep. *Clin Chest Med* 2014; 35: 495–504.
- 84 Welsner M, Dietz-Terjung S, Stehling F, et al. Obstructive sleep apnea and nocturnal hypoxemia in adult patients with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med* 2022; 22: 446.
- 85 Jagpal SK, Jobanputra AM, Ahmed OH, et al. Sleep-disordered breathing in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56: S23–S31.
- 86 Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, et al. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. *Thorax* 2016; 71: 26–34.
- 87 Verkleij M, de Winter D, Hurley MA, et al. Implementing the International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis (ICMH) guidelines: screening accuracy and referral-treatment pathways. *J Cyst Fibros* 2018; 17: 821–827.
- 88 Arslan M, Chalmers S, Rentfrow K, et al. Suicide attempts in adolescents with cystic fibrosis on elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy. *J Cyst Fibros* 2023; 22: 427–430.
- 89 Ibrahim H, Danish H, Morrissey D, et al. Individualized approach to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor dosing in cystic fibrosis, in response to self-reported anxiety and neurocognitive adverse events: a case series. *Front Pharmacol* 2023; 14: 1156621.
- 90 Ramsey B, Correll CU, DeMaso DR, et al. Elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment and depression-related events. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 209: 299–306.

- 91 Darukhanavala A, Merjaneh L, Mason K, et al. Eating disorders and body image in cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol* 2021; 26: 100280.
- 92 Bathgate CJ, Hjelm M, Filigno SS, et al. Management of mental health in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2022; 43: 791–810.
- 93 Petropoulou A, Bakounaki G, Grammatikopoulou MG, et al. Eating disorders and disordered eating behaviors in cystic fibrosis: a neglected issue. *Children (Basel)* 2022; 9: 915.
- 94 Roy B, Woo MS, Vacas S, et al. Regional brain tissue changes in patients with cystic fibrosis. *J Transl Med* 2021; 19: 419.
- 95 Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cancer in cystic fibrosis: a narrative review of prevalence, risk factors, screening, and treatment challenges: adult cystic fibrosis series. *Chest* 2022; 161: 356–364.
- 96 Than BLN, Linnekamp JF, Starr TK, et al. CFTR is a tumor suppressor gene in murine and human intestinal cancer. *Oncogene* 2016; 35: 4191–4199.
- 97 Liu C, Song C, Li J, et al. CFTR functions as a tumor suppressor and is regulated by DNA methylation in colorectal cancer. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 4261–4270.
- 98 Xie C, Jiang XH, Zhang JT, et al. CFTR suppresses tumor progression through miR-193b targeting urokinase plasminogen activator (uPA) in prostate cancer. *Oncogene* 2013; 32: 2282–2291.
- 99 Qiao D, Yi L, Hua L, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene 5 T allele may protect against prostate cancer: a case-control study in Chinese Han population. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 210–214.
- 100 Xu J, Yong M, Li J, et al. High level of CFTR expression is associated with tumor aggression and knockdown of CFTR suppresses proliferation of ovarian cancer *in vitro* and *in vivo*. *Oncol Rep* 2015; 33: 2227–2234.
- 101 Peng X, Wu Z, Yu L, et al. Overexpression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is associated with human cervical cancer malignancy, progression and prognosis. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 470–476.
- 102 Fink AK, Yanik EL, Marshall BC, et al. Cancer risk among lung transplant recipients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017; 16: 91–97.
- 103 Hadjiliadis D, Khoruts A, Zauber AG, et al. Cystic fibrosis colorectal cancer screening consensus recommendations. *Gastroenterology* 2018; 154: 736–745.
- 104 Appelt D, Steinkamp G, Ellemunter H. Cancer in cystic fibrosis: do not neglect gynecologic cancers. *Chest* 2022; 161: e325–e326.
- 105 Rousset-Jablonski C, Dalon F, Reynaud Q, et al. Cancer incidence and prevalence in cystic fibrosis patients with and without a lung transplant in France. *Front Public Health* 2022; 10: 1043691.
- 106 Rouzé H, Viprey M, Allemann S, et al. Adherence to long-term therapies in cystic fibrosis: a French cross-sectional study linking prescribing, dispensing, and hospitalization data. *Patient Prefer Adherence* 2019; 13: 1497–1510.
- 107 Canio WC. Polypharmacy in older adults. *Clin Geriatr Med* 2022; 38: 621–625.
- 108 Dovjak P. Polypharmacy in elderly people. *Wien Med Wochenschr* 2022; 172: 109–113.
- 109 Mayer-Hamblett N, Ratjen F, Russell R, et al. Discontinuation versus continuation of hypertonic saline or dornase alfa in modulator treated people with cystic fibrosis (SIMPLIFY): results from two parallel, multicentre, open-label, randomised, controlled, non-inferiority trials. *Lancet Respir Med* 2023; 11: 329–340.
- 110 Brown C, Sabadosa K, Zhang C, et al. P092 Preliminary observations of treatment and symptom reporting in the Home-Reported Outcomes in cystic fibrosis study (HERO-2). *J Cyst Fibros* 2023; 22: S92.
- 111 Nichols DP, Donaldson SH, Frederick CA, et al. PROMISE: Working with the CF community to understand emerging clinical and research needs for those treated with highly effective CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros* 2021; 20: 205–212.
- 112 Schwarzenberg SJ, Vu PT, Skalland M, et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and gastrointestinal outcomes in cystic fibrosis: report of promise-GI. *J Cyst Fibros* 2023; 22: 282–289.
- 113 Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2016; 35: 557–577.
- 114 Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros* 2020; 19: 344–354.
- 115 Ronchetti K, Tame JD, Paisley C, et al. The CF-Sputum Induction Trial (CF-SpIT) to assess lower airway bacterial sampling in young children with cystic fibrosis: a prospective internally controlled interventional trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 461–471.
- 116 Weiser R, Oakley J, Ronchetti K, et al. The lung microbiota in children with cystic fibrosis captured by induced sputum sampling. *J Cyst Fibros* 2022; 21: 1006–1012.
- 117 Wiesel V, Aviram M, Mei-Zahav M, et al. Eradication of nontuberculous mycobacteria in people with cystic fibrosis treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: a multicenter cohort study. *J Cyst Fibros* 2024; 23: 41–49.
- 118 Valk A, Willers C, Shahim K, et al. Defect distribution index: a novel metric for functional lung MRI in cystic fibrosis. *Magn Reson Med* 2021; 86: 3224–3235.

- 119 Stahl M, Steinke E, Graeber SY, et al. Magnetic resonance imaging detects progression of lung disease and impact of newborn screening in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204: 943–953.
- 120 Kasi AS, Wee CP, Keens TG, et al. Abnormal lung clearance index in cystic fibrosis children with normal FEV₁ and single-breath nitrogen washout test. *Lung* 2021; 199: 37–41.
- 121 Gambazza S, Ambroggi F, Carta F, et al. Lung clearance index to characterize clinical phenotypes of children and adolescents with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med* 2022; 22: 122.
- 122 Urquhart DS, Dowle H, Moffat K, et al. Lung clearance index (LCI2.5) changes after initiation of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis aged between 6 and 11 years: the “real-world” differs from trial data. *Pediatr Pulmonol* 2024; 59: 1449–1453.
- 123 Kerem E, Conway S, Elborn S, et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 7–26.
- 124 Sala MA, Vitale KM, Prickett M. Looking toward the future: approaching care of the aging CF patient. *Pediatr Pulmonol* 2022; 57: Suppl. 1, S113–S117.
- 125 Jain R, Kazmerski TM, Taylor-Cousar JL. The modern landscape of fertility, pregnancy, and parenthood in people with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2023; 29: 595–602.
- 126 Shteinberg M, Taylor-Cousar JL, Durieu I, et al. Fertility and pregnancy in cystic fibrosis. *Chest* 2021; 160: 2051–2060.
- 127 Taylor-Cousar JL, Shteinberg M, Cohen-Cymberek M, et al. The impact of highly effective cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators on the health of female subjects with cystic fibrosis. *Clin Ther* 2023; 45: 278–289.
- 128 Elijah J, Fitzgerald LJ, Phan H. Use of CFTR modulators in special populations, part 1: pregnancy and lactation. *Pediatr Pulmonol* 2023; 58: 3377–3385.
- 129 Collins B, Fortner C, Cotey A, et al. Drug exposure to infants born to mothers taking elexacaftor, tezacaftor, and ivacaftor. *J Cyst Fibros* 2022; 21: 725–727.
- 130 Jain R, Wolf A, Molad M, et al. Congenital bilateral cataracts in newborns exposed to elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor *in utero* and while breast feeding. *J Cyst Fibros* 2022; 21: 1074–1076.
- 131 Jain R, Magaret A, Vu PT, et al. Prospectively evaluating maternal and fetal outcomes in the era of CFTR modulators: the MAYFLOWERS observational clinical trial study design. *BMJ Open Respir Res* 2022; 9: e001289.
- 132 Fortner CN, Seguin JM, Kay DM. Normal pancreatic function and false-negative CF newborn screen in a child born to a mother taking CFTR modulator therapy during pregnancy. *J Cyst Fibros* 2021; 20: 835–836.
- 133 Taylor-Cousar JL, Jain R. Maternal and fetal outcomes following elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor use during pregnancy and lactation. *J Cyst Fibros* 2021; 20: 402–406.
- 134 Szentpetery S, Foil K, Hendrix S, et al. A case report of CFTR modulator administration *via* carrier mother to treat meconium ileus in a F508del homozygous fetus. *J Cyst Fibros* 2022; 21: 721–724.
- 135 Blumenfeld YJ, Hintz SR, Aziz N, et al. Treatment of fetal cystic fibrosis with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulation therapy. *Ann Intern Med* 2023; 176: 1015–1016.
- 136 Barry PJ, Simmonds NJ. Diagnosing cystic fibrosis in adults. *Semin Respir Crit Care Med* 2023; 44: 242–251.
- 137 Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: the changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Front Pharmacol* 2020; 10: 1662.
- 138 Mehta Z, Kamal KM, Miller R, et al. Adherence to cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators: analysis of a national specialty pharmacy database. *J Drug Assess* 2021; 10: 62–67.
- 139 Hsich EH Jr, Khush KK, Meiser B. Focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38: 1042–1055.
- 140 Clausen ES, Hadjiliadis D. Age at lung transplant impacts post-transplant survival in cystic fibrosis; why? *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18: 28–29.
- 141 Burgel PR, Burnet E, Regard L, et al. The changing epidemiology of cystic fibrosis: the implications for adult care. *Chest* 2023; 163: 89–99.
- 142 Huang W, Smith AT, Korotun M, et al. Lung transplantation in a new era in the field of cystic fibrosis. *Life* 2023; 13: 1600.
- 143 McKone E, Ramos KJ, Chaparro C, et al. Position paper: models of post-transplant care for individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2023; 22: 374–380.
- 144 Shah P, Lowery E, Chaparro C, et al. Cystic fibrosis foundation consensus statements for the care of cystic fibrosis lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2021; 40: 539–556.
- 145 Weill D, Benden C, Corris PA, 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; 34: 1–15.
- 146 Leard LE, Holm AM, Valapour M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: an update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2021; 40: 1349–1379.

- 147 Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, et al. Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. *J Cyst Fibros* 2019; 18: 321–333.
- 148 Vanhove T, Bouwsma H, Hilbrands L, et al. Determinants of the magnitude of interaction between tacrolimus and voriconazole/posaconazole in solid organ recipients. *Am J Transplant* 2017; 17: 2372–2380.
- 149 Chouchane I, Stremle-Lebel N, Reix P. Lumacaftor/ivacaftor initiation in two liver transplantation patients under tacrolimus and antifungal azoles. *Clin Case Rep* 2019; 7: 616–618.
- 150 Benninger LA, Trillo C, Lascano J. CFTR modulator use in post lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2021; 40: 1498–1501.
- 151 Hayes D, Darland LK, Hjelm MA, et al. To treat or not to treat: CFTR modulators after lung transplantation. *Pediatr Transplant* 2021; 25: e14007.
- 152 McKinzie CJ, Doligalski CT, Lobritto SJ, et al. Use of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in liver transplant patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022; 21: 227–229.
- 153 Ragan H, Autry E, Bomersback T, et al. The use of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis postliver transplant: a case series. *Pediatr Pulmonol* 2022; 57: 411–417.
- 154 Doligalski CT, McKinzie CJ, Yang A, et al. Poor tolerability of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator therapy in lung transplant recipients. *Pharmacotherapy* 2022; 42: 580–584.
- 155 Ørum MB, Rønsholt FF, Jeppesen M, et al. Outcome of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis and solid organ transplantation. *Pediatr Pulmonol* 2023; 58: 602–605.
- 156 Ramos KJ, Guimbellot JS, Valapour M, et al. Use of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor among cystic fibrosis lung transplant recipients. *J Cyst Fibros* 2022; 21: 745–752.
- 157 Kadouh NK, Elijah J, Fitzgerald LJ, et al. Use of CFTR modulators in special populations, part 3: Solid organ transplant. *Pediatr Pulmonol* 2023; 58: 3393–3402.
- 158 Smith M, Ryan KJ, Gutierrez H, et al. Ivacaftor–elexacaftor–tezacaftor and tacrolimus combination in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022; 21: e8–e10.
- 159 Young D, Bartlett LE, Guimbellot J, et al. Patient perspectives on elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor after lung transplant. *J Cyst Fibros* 2024; 23: 545–548.
- 160 Mitchell RM, Jones AM, Barry PJ. CFTR modulator therapy in patients with cystic fibrosis and an organ transplant. *Paediatr Respir Rev* 2018; 27: 6–8.
- 161 Benden C, Schwarz C. CFTR modulator therapy and its impact on lung transplantation in cystic fibrosis. *Pulm Ther* 2021; 7: 377–393.
- 162 DiMango E, Overdevest J, Keating C, et al. Effect of highly effective modulator treatment on sinonasal symptoms in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2021; 20: 460–463.
- 163 Ramos KJ, Pilewski JM, Taylor-Cousar JL. Challenges in the use of highly effective modulator treatment for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2021; 20: 381–387.
- 164 Elijah J, Fitzgerald LJ, Phan H. Use of CFTR modulators in special populations, part 2: severe lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2023; 58: 3386–3392.
- 165 Burgel PR, Durieu I, Chiron R, et al. Rapid improvement after starting elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204: 64–73.
- 166 Bermingham B, Rueschhoff A, Ratti G, et al. Short-term effect of elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor on lung function and transplant planning in cystic fibrosis patients with advanced lung disease. *J Cyst Fibros* 2021; 20: 768–771.
- 167 Burgel PR, Sermet-Gaudelou I, Girodon E, et al. Gathering real-world compassionate data to expand eligibility for elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with N1303K or other rare CFTR variants: a viewpoint. *Eur Respir J* 2024; 63: 2301959.
- 168 Hisert KB, Birket SE, Clancy JP, et al. Understanding and addressing the needs of people with cystic fibrosis in the era of CFTR modulator therapy. *Lancet Respir Med* 2023; 11: 916–931.
- 169 Guo J, Wang J, Zhang J, et al. Current prices versus minimum costs of production for CFTR modulators. *J Cyst Fibros* 2022; 21: 866–872.
- 170 Zampoli M, Morrow BM, Paul G. Real-world disparities and ethical considerations with access to CFTR modulator drugs: mind the gap! *Front Pharmacol* 2023; 14: 1163391.
- 171 Uluer AZ, MacGregor G, Azevedo P, et al. Safety and efficacy of vanzacaftor–tezacaftor–deutivacaftor in adults with cystic fibrosis: randomised, double-blind, controlled, phase 2 trials. *Lancet Respir Med* 2023; 11: 550–562.
- 172 Moreno RMG, García-Clemente M, Diab-Cáceres L, et al. Treatment of pulmonary disease of cystic fibrosis: a comprehensive review. *Antibiotics* 2021; 10: 486.
- 173 Mergioti M, Murabito A, Prono G, et al. CFTR modulator therapy for rare CFTR mutants. *J Respir* 2022; 2: 59–76.
- 174 Cholon DM, Gentzsch M. Recent progress in translational cystic fibrosis research using precision medicine strategies. *J Cyst Fibros* 2018; 17: S52–S60.
- 175 Silva IAL, Laselva O, Lopes-Pacheco M. Advances in preclinical *in vitro* models for the translation of precision medicine for cystic fibrosis. *J Pers Med* 2022; 12: 1321.

- 176 Crawford KJ, Downey DG. Theratyping in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2018; 24: 612–617.
- 177 Clancy JP, Cotton CU, Donaldson SH, et al. CFTR modulator theratyping: current status, gaps and future directions. *J Cyst Fibros* 2019; 18: 22–34.
- 178 Van Mourik P, Beekman JM, Van Der Ent CK. Intestinal organoids to model cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2019; 54: 1802379.
- 179 Dekkers JF, Berkens G, Kruisselbrink E, et al. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis. *Sci Transl Med* 2016; 8: 344ra84.
- 180 Keegan DE, Brewington JJ. Nasal epithelial cell-based models for individualized study in cystic fibrosis. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 4448.
- 181 Kleinfelder K, Vilella VR, Hristodor AM, et al. Theratyping of the rare CFTR genotype A559 T in rectal organoids and nasal cells reveals a relevant response to elexacaftor (VX-445) and tezacaftor (VX-661) combination. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 10358.
- 182 Dreano E, Burgel PR, Hatton A, et al. Theratyping cystic fibrosis patients to guide elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor out-of-label prescription. *Eur Respir J* 2023; 62: 2300110.
- 183 Tamma PD, Souli M, Billard M, et al. Safety and microbiological activity of phage therapy in persons with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*: study protocol for a phase 1b/2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials* 2022; 23: 1057.
- 184 Dedrick RM, Smith BE, Cristinziano M, et al. Phage therapy of mycobacterium infections: compassionate use of phages in 20 patients with drug-resistant mycobacterial disease. *Clin Infect Dis* 2023; 76: 103–112.
- 185 Trend S, Fonceca AM, Ditcham WG, et al. The potential of phage therapy in cystic fibrosis: essential human-bacterial-phage interactions and delivery considerations for use in *Pseudomonas aeruginosa*-infected airways. *J Cyst Fibros* 2017; 16: 663–670.
- 186 Murray TS, Stanley G, Koff JL. Novel approaches to multidrug-resistant infections in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2022; 43: 667–676.
- 187 Maule G, Arosio D, Cereseto A. Gene therapy for cystic fibrosis: progress and challenges of genome editing. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 3909.
- 188 Lee JA, Cho A, Huang EN, et al. Gene therapy for cystic fibrosis: new tools for precision medicine. *J Transl Med* 2021; 19: 452.
- 189 Sui H, Xu X, Su Y, et al. Gene therapy for cystic fibrosis: challenges and prospects. *Front Pharmacol* 2022; 13: 1015926.
- 190 Leso V, Romano R, Santocono C, et al. The impact of cystic fibrosis on the working life of patients: a systematic review. *J Cyst Fibros* 2022; 21: 361–369.
- 191 Angelis A, Kanavos P, López-Bastida J, et al. Social and economic costs and health-related quality of life in non-institutionalised patients with cystic fibrosis in the United Kingdom. *BMC Health Serv Res* 2015; 15: 428.
- 192 Chevreul K, Michel M, Brigham KB, et al. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with cystic fibrosis in Europe. *Eur J Health Econ* 2016; 17: 7–18.
- 193 Marshall LZ, Espinosa R, Starner CI, et al. Real-world outcomes and direct care cost before and after elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor initiation in commercially insured members with cystic fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm* 2023; 29: 599–606.

11.2.ANEXO II: MODELO DE ENCUESTA

HEALTHCARE ACTIVITY

1. Does your hospital/organization routinely care for paediatric cystic fibrosis patients?
☐ Yes ☐ No
2. Does your hospital/organization routinely care for adults (≥ 18 years) with cystic fibrosis?
☐ Yes ☐ No
3. How many patients with cystic fibrosis does your hospital/clinic provide care for (only include patients for whom your clinic is the primary provider)?
☐ <50 patients ☐ 50-100 patients ☐ >100 patients ☐ >250 patients
 Are these:
☐ Adult patients ☐ Adult patients ☐ Both ☐ Shared care
4. For how long has your hospital/cystic fibrosis unit been providing care for ADULTS with cystic fibrosis?
☐ <5 years ☐ 5-10 years ☐ >10 years
5. For how long has your hospital/cystic fibrosis unit been providing care for CHILDREN with cystic fibrosis?
☐ <5 years ☐ 5-10 years ☐ >10 years
6. What facilities does your cystic fibrosis service offer (tick all that apply)
☐ Dedicated cystic fibrosis outpatient facility (only for cystic fibrosis patients)
☐ Dedicated cystic fibrosis inpatient facilities (only for cystic fibrosis patients)
☐ Shared outpatient facility
☐ Shared ward facility
☐ None of the above
7. Is there access to cystic fibrosis specialist advice for urgent (unscheduled) care?
☐ Yes – working hours only
☐ Yes – 24 hour access, 7 days a week
☐ Yes – other
☐ No

PHYSICAL SPACE

1. Do you have separate units to care for paediatric and adult patients with cystic fibrosis?
☐ Yes ☐ No
2. Are you able to physically segregate inpatients within the unit?
☐ Yes – always own room ☐ Yes – mostly provided with own room ☐ No – shared ward/bays
3. Are you able to physically segregate outpatients within the unit?
☐ Yes – all patients segregated
☐ Cohort segregation (different infection groups attend at different times)
☐ No segregation
☐ Other

4. What day case (ambulatory) facilities do your hospital have?

- ☐ Dedicated day procedure unit for cystic fibrosis patients
- ☐ Administration of nebulized treatment
- ☐ Administration of intravenous treatment
- ☐ Placement and maintenance of venous access
- ☐ Urgent assessments of cystic fibrosis patients
- ☐ None of the above

5. Does your hospital have a lung transplant program?

- ☐ Yes – on site ☐ Yes – referral to regional centre ☐ No

6. Does your hospital have a liver transplant program?

- ☐ Yes – on site ☐ Yes – referral to regional centre ☐ No

CLINICAL RESOURCES**1. What professionals do you have in your cystic fibrosis unit?**

- | | |
|---|---|
| ☐ Paediatric pulmonologist | ☐ Specialist physiotherapist |
| ☐ General paediatrician | ☐ Specialist dietitian |
| ☐ Cystic fibrosis specialist pulmonologist | ☐ Clinical psychologist |
| ☐ Other medical specialists | ☐ Social worker |
| ☐ Clinical microbiologist | ☐ Specialist pharmacist |
| ☐ Medical support from trainee(s) | ☐ Clinical geneticist |
| ☐ Clinical nurse specialist | ☐ Database coordinator |
| ☐ Nurse case managers | ☐ Clinical trial coordinator |
| ☐ Research nurse | |

2. How many PAEDIATRIC pulmonologists does your cystic fibrosis unit have?

- ☐ 1 ☐ 2 ☐ >2

3. How many ADULT pulmonologists does your cystic fibrosis unit have?

- ☐ 1 ☐ 2 ☐ >2

4. Does your unit offer an exercise program for cystic fibrosis?

- ☐ Yes ☐ No

5. Please indicate the availability in your centre of the following drugs, and any restrictions imposed locally or nationally on how you can provide them:

Name of Drug	Able to prescribe freely to licensed indication	Additional restrictions placed on prescribing	Available if included on patients insurance	Available for private prescription	Not available
Ivacaftor (kalydeco)					
Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor)					
Symkevi (Tezacaftor/Ivacaftor)					
Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Exacaftor)					
DNase					
Inhaled Tobramycin					
Inhaled Aztreonam					
Inhaled Levofloxacin					
Inhaled Mannitol					

6. Does your hospital have a facility for the inclusion of cystic fibrosis patients in clinical trials?

☐ Yes ☐ No

TECHNICAL RESOURCES

1. What technical resources does your hospital/cystic fibrosis unit have?

- | | |
|--|---|
| ☐ Analysis of sweat | ☐ Walking exercise test |
| ☐ Glucose tolerance test | ☐ Sleep studies (polysomnography) |
| ☐ Genetics service (in-house or attached) capable of performing a molecular diagnosis of CFTR mutations by sequencing | ☐ Non-invasive ventilation - inpatient |
| ☐ Neonatal screening | ☐ Home ventilation |
| ☐ Microbiology laboratories | ☐ Nuclear medicine service |
| ☐ Spirometry | ☐ Interventional radiology |
| ☐ Plethysmography | ☐ Bronchoscopy |
| ☐ Lung clearance index (LCI) | ☐ Gastrointestinal endoscopies |
| ☐ Cardiopulmonary exercise testing | ☐ High-frequency pure tone audiometry |

2. Is spirometry accessible on the same day of the consultation?

☐ Yes – all reviews ☐ Planned reviews only ☐ No

FOLLOW-UP

1. On average, please can you estimate how many visits your cystic fibrosis patients make to your service annually?

☐ 2 ☐ 4 ☐ 6 ☐ 8 ☐ 10 ☐ >10

EDUCATIONAL ACTIVITY

1. Are there specific rotations (mandatory/optional) for residents during their academic training by the cystic fibrosis unit/dedicated cystic fibrosis clinic?

☐ Yes ☐ No

2. Is there a training programme for health professionals in the cystic fibrosis unit with regular multi-disciplinary sessions (at least one session per quarter)?

☐ Yes ☐ No

3. In the case of adult and paediatric cystic fibrosis unit:

3.1. Do you have a transition protocol to the adult unit?

☐ Yes ☐ No

3.2. Do you have a transition protocol to the adult unit?

☐ Yes ☐ No

SPECIALIZED TRAINING

1. Do you think you have received the necessary training for the management of patients with cystic fibrosis?
☐ Yes ☐ No
2. If not, which topic should be offered to complete your training? (you can check more than one option):

☐ Diagnosis	☐ New CFTR modulators
☐ Follow-up	☐ Lung and liver transplant
☐ Antibiotic treatment	☐ Lung clearance index (LCI)
3. In what format would you like to receive this training? (you can mark more than one option):
 - ☐ Accredited training courses (online)
 - ☐ Accredited training courses (face-to-face)
 - ☐ Accredited training courses (online and face-to-face)
 - ☐ Online and paper publication of monographs

EDUCATIONAL ACTIVITY

1. Does your cystic fibrosis unit participate in the European Registry of Cystic Fibrosis Patients (ECFS Registry)?
☐ Yes ☐ No
2. How many annual publications does your organization/hospital publish on cystic fibrosis?
☐ <5 ☐ 5-10 ☐ >10
3. How many clinical trials have your hospital participated in regarding cystic fibrosis in the last five years?
☐ <5 ☐ 5-10 ☐ >10

PATIENT COMMUNICATION

1. Do patients with cystic fibrosis have a direct communication channel with healthcare professionals in case of need?
☐ Yes ☐ No
2. If you do have a direct communication channel, mark the type of channel:
☐ Email ☐ Unit phone ☐ WhatsApp
3. Does your hospital/cystic fibrosis unit have age-appropriate written information about the disease for patients and caregivers, as well as your portfolio of services?
☐ Yes ☐ No
4. Does your hospital/cystic fibrosis unit collaborate with local patient associations and/or the national cystic fibrosis federation?
☐ Yes ☐ No

11.3. ANEXO III: PRESENTACIONES EN CONGRESOS

ERS International Congress 2023 (Milan). Comunicación oral

Felipe Montiel A, Álvarez Fernández A, Traversi L, Clofent Alarcón D, Loor Reyes K, Culebras Amigo M, Esquinas López C, Polverino E. *Comorbidities in adult patients with Cystic Fibrosis*. Eur Respir J. 2023 Sep 9;62(suppl 67):OA1543.

DOI: 10.1183/13993003.congress-2023.OA1543

ERS | PUBLICATIONS



Conference abstract  Free

Comorbidities in adult patients with Cystic Fibrosis (CF)

Almudena Felipe Montiel | Antonio Álvarez Fernández | Letizia Traversi | David Clofent Alarcón | Karina Loor Reyes | Mario Culebras Amigo | Cristina Esquinas López | Eva Polverino

European Respiratory Journal 62(suppl 67): OA1543; Published: Sep 2023;
DOI: 10.1183/13993003.congress-2023.OA1543

Abstract

Background: Current advances in the treatment of CF transformed CF into a chronic disease that affects an increasing number of patients in adulthood. The increase in life expectancy is accompanied by an increase in prevalence of comorbidities classically associated with CF often precocious of new comorbidities related with aging.

Objectives: Analyze the prevalence of comorbidities in adult patients with CF of our unit.

Methods: Retrospective observational study of 379 adult patients with CF. A systematic review of medical records was carried out all comorbidities were recorded by disease groups.

Results: Patients were males (55.4%) with a mean age of 37.4±11.9y. Mean age at diagnosis of CF was 13.6±15.8y. The 34.6% diagnosed with >18y and the 7.7% over 40y. Mean FEV1 at diagnosis was 74.2±27%. The most common clinical manifestations were related to lower and upper respiratory airways and digestive apparatus (mean age emergence 24-26y). A percentage of this patients also suffered comorbidities not directly related to the CFTR dysfunction (psychiatric disorders 12.5%, hematological, renal, rheumatic and immunological disorders in 4-8% of all patients with a mean age of emergence around 30y). Cardiovascular disorders were described in 5% of patients with mean age of emergence 48y.

Conclusions: In our population apart from the usual clinical manifestations of CF we observe a considerable number of comorbidities requiring medical care from an early age.

Footnotes

Cite this article as: European Respiratory Journal 2023; 62: Suppl. 67, OA1543.

This abstract was presented at the 2023 ERS International Congress, in session "Inflammatory endotyping: the macrophage across disease areas".

This is an ERS International Congress abstract. No full-text version is available. Further material to accompany this abstract may be available at www.ers-education.org (ERS member access only).

COMORBIDITIES SPANISH POPULATION (n=379)			Patients, prevalence (n,%)
RESPIRATORY (n 333*) (88.1%)	Mean age of emergence 26.7±11.6 years (mean, SD)	Bronchiectasis	309 (82)
		Haemoptysis	139 (36.7)
		Pneumonia	111 (29.4)
		Lung transplant	71 (18.7)
		Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA)	57 (15.1)
		Pneumothorax	22 (5.8)
		Asthma	13 (3.4)
		Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (OSAHS)	2 (0.5)
		Pulmonary hypertension	0 (0)
		Interstitial lung disease	0 (0)
DIGESTIVE (n 258*) (68.1%)	Mean age of emergence 24.7±12.3 years (mean, SD)	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	0 (0)
		Pancreatic insufficiency	222 (58.6)
		Cystic Fibrosis Related Diabetes (CFRD)	70 (18.5)
		Retinopathy	3 (4.5)
		Vasculopathy	1 (1.5)
		Nephropathy	0 (0)
		Meconium ileus	36 (9.6)
		Pancreatitis	35 (9.2)
		Gall stones	29 (7.7)
		Distal Intestinal Obstruction Syndrome (DIOS)	20 (5.6)
		Cirrhosis	15 (4)
		Hepatic Transplantation	6 (1.6)
		GastroEsophageal Reflux Disease (GERD)	5 (1.3)
		Portal hypertension	5 (1.3)
		Hepatitis	5 (1.3)
		Splenomegaly	4 (1.1)
		Fatty liver	3 (0.8)
		Dyslipemia	3 (0.8)
		Chron disease	2 (0.5)
EAR, NOSE and THROAT (ERN) (n 192*) (51.5%)	Mean age of emergence 27.2±11.9 years (mean, SD)	Hiatal hernia	1 (0.3)
		Cholesterol	1 (0.3)
		Ulcerative colitis	1 (0.3)
		Sinusitis	164 (43.5)
PSYCHIATRIC (n 47*) (12.5%)	Mean age of emergence 26±10.4 years (mean, SD)	Nasal polyps	63 (16.9)
		Chronic rhinosinusitis	31 (8.3)
		Chronic otitis	2 (0.5)
		Depression	26 (6.9)
HAEMATOLOGIC (n 31*) (8.2%)	Mean age of emergence 29.5±9.7 years (mean, SD)	Anxiety	21 (5.6)
		Other psychiatric diseases	11 (2.9)
RENAL (n 25*) (6.6%)	Mean age of emergence 31.7±12.9 years (mean, SD)	Schizophrenia	2 (0.5)
		Anemia	27 (7.1)
		Thrombocytopenia	5 (1.3)
		Renal lithiasis	19 (5)
RHEUMATIC (n 22*) (5.8%)	Mean age of emergence 30.5±17.1 years (mean, SD)	Acute kidney injury	6 (1.6)
		Chronic kidney disease	3 (0.8)
		Renal transplant	0 (0)
		Osteopenia	11 (2.9)
CARDIAC (n 18*) (4.7%)	Mean age of emergence 48.1±11.2 years (mean, SD)	Arthropathy	9 (2.4)
		Osteoporosis	8 (2.1)
		Other rheumatic diseases	3 (0.8)
		Rheumatoid arthritis	2 (0.5)
IMMUNOLOGICAL (n 18*) (4.7%)	Mean age of emergence 33.5±13.4 years (mean, SD)	Arterial hypertension	12 (3.2)
		Other cardiac diseases	6 (1.6)
		Atrial fibrillation	2 (0.5)
		Primary immunodeficiency	12 (3.2)
MALIGNANCY (n 9*) (2.4%)	Mean age of emergence 43.3±10.7 years (mean, SD)	Variable common immunodeficiency	7 (1.8)
		IgA deficit	4 (1.1)
		Autoimmune disease	4 (1.1)
		Other immunodeficiency	3 (0.8)
NEUROLOGICAL (n 4*) (1.1%)	Mean age of emergence 42.3±18.8 years (mean, SD)	Immunodeficiency Virus (HIV)	1 (0.3)
		Other cancer	5 (1.3)
		Lymphoma	2 (0.5)
		Lung cancer	1 (0.3)
THYROID (n 4*) (1.1%)	Mean age of emergence 37.5±19.4 years (mean, SD)	Breast cancer	1 (0.3)
		Colon cancer	0 (0)
		Cerebrovascular accident	2 (0.5)
		Parkinson	1 (0.3)
		Other neurological diseases	1 (0.3)
		Hypothyroidism	3 (0.8)
		Hyperthyroidism	1 (0.3)

*at least one comorbidity of the group

