

## TENDENCIA DE LA MORTALIDAD POR FIBROSIS QUÍSTICA EN CHILE, 1997-2017

CYSTIC FIBROSIS MORTALITY TREND IN CHILE, 1997-2017

### RESUMEN

**Introducción.** La Fibrosis Quística es la enfermedad hereditaria con pronóstico reducido más frecuente en raza blanca. Su incidencia varía según etnias. En Chile, la incidencia estimada es de 1/10.000 habitantes y la evidencia nacional acerca de la magnitud y caracterización de defunciones es escasa.

El objetivo de este estudio es determinar la evolución de mortalidad por fibrosis quística en Chile durante 1997-2017.

**Materiales y Métodos.** Estudio descriptivo retrospectivo sobre la tendencia de mortalidad por fibrosis quística en Chile. A partir de bases de datos secundarias del sistema de estadísticas de mortalidad del país, se analizó la cohorte de fallecidos registrado en el certificado de defunción como fibrosis quística. Se calcularon tasas de mortalidad crudas y ajustadas para todos los años observados. Se realizó un análisis para las defunciones en menores 40 años; según las variables sexo, edad y región. Se estimó el cambio porcentual anual utilizando el programa Joinpoint-Regression.

**Resultados.** Se registraron 198 defunciones (49% mujeres). La edad media y mediana de defunción aumentaron progresivamente, desde 1997-2001 con media 8,5 y mediana 6 años a 2013-2017 con media 19,6 y mediana 20 años ( $p$ -valor $<0,05$ ). La tasa de mortalidad en los menores de 1 año presentó una tendencia decreciente con un cambio porcentual anual de -32,5%, estadísticamente significativo. La región de Atacama presentó un riesgo de muerte 6,12 veces mayor que el promedio del país.

**Discusión.** En Chile, la edad de defunción por fibrosis quística ha aumentado progresivamente y la mortalidad en los  $<1$  año ha disminuido a lo largo de los últimos años.

**Palabras clave.** fibrosis quística; epidemiología; mortalidad infantil.

### ABSTRACT

**Introduction.** Cystic Fibrosis is the most frequent hereditary disease in whites, with a reduced prognosis. Its incidence varies by ethnicity. In Chile, the estimated incidence is 1/10,000 inhabitants and national evidence regarding the magnitude and characterization of deaths is scarce. The aim of this study is to describe the evolution of cystic fibrosis mortality in Chile during 1997-2017.

**Materials and Methods.** Retrospective descriptive study on the mortality trend due to cystic fibrosis in Chile. From secondary databases of the country's mortality statistics system, the cohort of deceased due to cystic fibrosis, as registered in the death certificate was analyzed. Crude and adjusted mortality rates were calculated for all observed years. An analysis was performed for deaths in persons younger 40 years; according to the variables of sex, age and region. The annual percentage change was estimated using the Joinpoint-Regression program.

**Results.** 198 deaths were registered (49% women). For those younger than 40 years at the time of death, the mean and median age of death increased progressively, from mean 8.5 and median 6 years in 1997 to 2001 to a mean of 19.6 and median of 20 years in 2013-2017 ( $p$ -value  $<0.05$ ). The mortality rate in under 1 year of ages presented a decreasing trend with an annual percentage change of -32.5%. The Atacama region presented a risk of death 6.12 times higher than the country's average.

**Discussion.** In Chile, the age of death due to cystic fibrosis has progressively increased and mortality in  $<1$  year has decreased in recent years.

**Key words.** cystic fibrosis; epidemiology; infant mortality.

Paula Huerta V.,

Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo, Clínica Alemana. Santiago, Chile.

Joaquín Cristi P.,

Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo, Clínica Alemana. Santiago, Chile. jrcristip@udd.cl

Pedro Pablo Neira R.,

Facultad de Medicina Universidad Mayor Santiago. Santiago, Chile

Gabriela Repetto L.,

Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo, Clínica Alemana. Santiago, Chile.

Iris Delgado B.,

Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo, Clínica Alemana. Santiago, Chile.

## INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad hereditaria de pronóstico reducido más frecuente en raza blanca<sup>1</sup>. Su incidencia varía en las distintas etnias, siendo de 1/3.300 recién nacidos vivos (RNV) de origen caucásico, 1/8.000-9.000 en hispánicos, 1/15.300 en africanos y 1/32.000 en asiáticos<sup>2</sup>. En Chile, hasta hace unos años no existía evidencia clara sobre la incidencia real, por lo que se estimaba en base a la combinación étnica hispano-mapuche, sin embargo, a través de un piloto de tamizaje realizado entre 2015-2017 se calculó una incidencia estimada de 1/8.000 a 1/10.000 RNV<sup>3-5</sup>.

Las estrategias de salud asociadas a FQ han tenido como principal resultado el aumento en la sobrevida<sup>6,7</sup>. Así es como en la década de los 40, la mortalidad se concentraba mayormente en niños, pero en la actualidad la mediana de sobrevida es cercana a los 43 años en EE.UU<sup>6</sup>. En Chile la información acerca de la FQ es escasa, sin embargo, una fuente relevante de datos son los que entrega el Programa Nacional de FQ, los cuales en 2009 señalaron que la edad promedio de las personas con FQ fue de 13,5 años y que en 2017 la sobrevida media correspondió a 22 años<sup>4,5</sup>.

En la década de los 40, la desnutrición severa asociada a una insuficiencia pancreática exocrina era causa frecuente de mortalidad en pacientes con FQ<sup>8</sup>. No obstante, gracias al tratamiento con enzimas pancreáticas exógenas, ha disminuido la incidencia de mortalidad por esta complicación, siendo actualmente la enfermedad respiratoria la principal razón de morbilidad de los pacientes con FQ, alcanzando al 90% de las causas de fallecimiento<sup>7-9</sup>. Actualmente, el tamizaje neonatal de FQ es una práctica común en diversos países, la cual está asociada a un aumento de la sobrevida y un mejor resultado respiratorio que los individuos diagnosticados tardíamente<sup>10-12</sup>.

En Chile, en los años 90, la creación del programa de Infecciones Respiratorias Agudas (IRA), de Enfermedades Respiratorias del Adulto (ERA) (2001) y la creación del Programa Nacional de FQ, han sido medidas relevantes en el tratamiento, diagnóstico y seguimiento de estos pacientes<sup>13</sup>. Complementariamente, la implementación del programa de oxigenoterapia ambulatoria (2003), de Asistencia Ventilatoria No Invasiva Domiciliaria (AVNI) (2006) y la declaración del Hospital del Tórax como centro de referencia nacional para adultos con FQ han mejorado el acceso a tratamientos de complicaciones respiratorias asociadas a esta patología<sup>14</sup>. Además,

su incorporación dentro del listado de patologías GES en el año 2007, ha promovido un diagnóstico oportuno y acceso universal a ciertos tratamientos de esta enfermedad<sup>15</sup>.

Es importante conocer la magnitud de la mortalidad y las características de las personas que fallecen por una enfermedad para diseñar estrategias de salud adecuadas, destinar los recursos económicos y humanos correspondientes y contribuir a evaluar su impacto. El objetivo del presente estudio es describir la evolución de la mortalidad por FQ en Chile según las variables epidemiológicas de tiempo, lugar y persona para el período de 1997-2017.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo sobre la tendencia de mortalidad en Chile por FQ entre los años 1997 y 2017. Se utilizaron las bases de datos de mortalidad oficiales del país publicadas por el Departamento de Estadísticas de Salud (DEIS) del MINSAL para el periodo señalado. Se eligió el año 1997 como inicio del periodo de observación por ser el primer año en ser codificado como causa de mortalidad en el CIE-10, correspondiendo al código E84. Se excluyeron los registros de individuos de 40 años o más evitando así incluir dentro de los cálculos pacientes potencialmente mal registrados y comúnmente confundidos con el diagnóstico de fibrosis pulmonar. Se eligió ese corte de edad en base a los últimos registros del Programa Nacional de FQ y la diferencia de sobrevida entre América Latina y países desarrollados. Además, se calculó la mediana y media de edad de defunción por quinquenios para disminuir la variabilidad anual.

Se estimaron tasas de mortalidad por millón de habitantes y sus intervalos de confianza al 95%; por sexo y tramos de edad para cada uno de los años observados respectivamente. Para comparar la tendencia de mortalidad en el tiempo, se utilizaron tasas crudas, dado que no existía una diferencia estadísticamente significativa entre éstas y tasas ajustadas a través de método directo, sumado al riesgo de sesgo producto de la baja cantidad de observaciones (defunciones) anuales<sup>16</sup>. En el caso de las tasas globales, se utilizó como denominador la población total para cada año, con el fin de poder comparar los resultados con otras series similares.

Para evaluar diferencias según tramos de edad (variable persona), se calcularon tasas específicas para los siguientes grupos: menores de 1 año; 1-4; 5-9; 10-19 y 20-39 años de edad. Para estas tasas, se usó

**Tabla 1. Número de defunciones, población y tasas de mortalidad anual por 1 000 000 habitantes.**

Año	Número de defunciones			Población			Tasa de Mortalidad Cruda (IC 95%)
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	
1997	7	4	11	7270723	7511983	14782706	0,74 (0,64-0,84)
1998	9	6	15	7366044	7608854	14974898	1,00 (0,90-1,10)
1999	9	9	18	7458925	7703428	15162353	1,19 (1,09-1,29)
2000	3	7	10	7548498	7794828	15343326	0,65 (0,55-0,75)
2001	4	5	9	7635895	7884154	15520049	0,58 (0,48-0,68)
2002	4	3	7	7720701	7971000	15691701	0,45 (0,35-0,55)
2003	3	7	10	7802261	8054716	15856977	0,63 (0,53-0,73)
2004	4	3	7	7883618	8138515	16022133	0,44 (0,34-0,54)
2005	5	5	10	7963051	8220438	16183489	0,62 (0,52-0,72)
2006	5	4	9	8043964	8303926	16347890	0,55 (0,45-0,65)
2007	3	3	6	8127739	8390194	16517933	0,36 (0,26-0,46)
2008	5	3	8	8216437	8481317	16697754	0,48 (0,38-0,58)
2009	6	3	9	8307013	8574065	16881078	0,53 (0,43-0,63)
2010	6	4	10	8397402	8666525	17063927	0,59 (0,49-0,69)
2011	3	7	10	8491323	8762836	17254159	0,58 (0,48-0,68)
2012	6	6	12	8584706	8858785	17443491	0,69 (0,59-0,79)
2013	3	4	7	8667644	8944258	17611902	0,40 (0,30-0,50)
2014	1	2	3	8754428	9033189	17787617	0,17 (0,07-0,27)
2015	3	1	4	8845449	9125974	17971423	0,22 (0,12-0,32)
2016	8	6	14	8943482	9223665	18167147	0,77 (0,67-0,87)
2017	4	5	9	9074217	9344975	18419192	0,49 (0,39-0,59)
Total	101	97	198				

como denominador el total de la población para cada rango de edad, estimada por el INE-CELADE, según el último CENSO 2017. Se utilizaron estos rangos etarios con el fin de analizar el grupo de tamizaje (menores de 1 año), y se usaron grupos más reducidos para edades menores con el fin de evaluar la población pediátrica, y grupos más amplios para edades mayores, en concordancia con la sobrevida esperada en el país.

Luego, para estudiar la evolución de la tendencia se utilizó el método de series de tiempo, utilizando un modelo de regresión Joinpoint para la población; por sexo, tramos de edad, y clasificación diagnóstica. Se utilizó como variable dependiente el logaritmo natural de la tasa. Este modelo asume igualdad de varianzas (homocedasticidad) y autocorrelación entre cada año.

Los resultados proporcionan estimaciones del cambio porcentual anual (CPA) de la tasa de mortalidad y su intervalo de confianza del 95%, y se identifican los cambios de la pendiente que son estadísticamente significativos.

El análisis de las diferencias geográficas (lugar) se realizó a través de tasas promedio regionales para los años 2013-2017. Para eliminar el posible sesgo de distintas distribuciones de edad en las regiones y permitir la comparabilidad con el país, las tasas promedio regionales fueron estandarizadas usando el método indirecto, lo que permitió estimar la Razón de Mortalidad Estandarizada (RME) para cada una de las regiones en el periodo señalado.

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS versión 25.0 (Illinois, USA), con el cual se creó

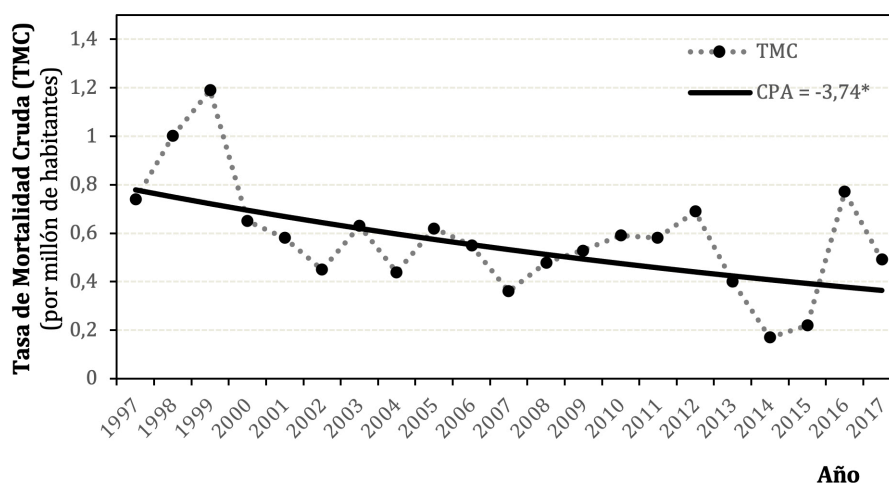
la base de datos total para FQ entre los años 1997-2017 y para el estudio de la evolución de la tendencia se utilizó el "Joinpoint regression program", version 4.6.0.0. (Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute; 2018)

La información utilizada corresponde a fuentes de datos secundarios oficiales del país y no contienen información de identificación de los individuos, por lo que no transgrede los requisitos señalados por la Ley 19.628 acerca de la protección de la vida privada y de uso de datos sensibles en Chile.

## RESULTADOS

Se registraron un total de 378 defunciones por FQ en el periodo 1997-2017, de las cuales se excluyeron 180 (47,6%) registros ocurridos en sujetos >40 años, quedando un grupo de 198 casos para analizar. De ellos, 101 casos (51%) correspondieron a hombres y 97 (49%) a mujeres (Tabla 1). La mediana de edad al fallecer fue de 11 años, siendo de 9 años para hombres y 12 años para mujeres durante todo el período de análisis.

**Figura 1. Tasa de mortalidad cruda para la población general y modelo de regresión Joinpoint entre 1997-2017. TMC: Tasa de Mortalidad Cruda; CPA: Cambio Porcentual Anual; \*: p valor <0,05**



La tasa de mortalidad anual alcanzó su mayor valor en 1999 y el menor en 2014, con 1,19 y 0,17 muertes por 1.000.000 personas, respectivamente, siendo esta última 7 veces menor que la primera. Asimismo, durante el periodo estudiado se observó una tendencia decreciente significativa de la tasa de mortalidad anual, con un CPA de -3,74% (Figura 1).

Los datos muestran un aumento significativo de la mediana y la media de edad a lo largo de los años. Al comparar el primer y último quinquenio, se observó una mediana 3,3 veces mayor (6 y 20 años, respectivamente), y una edad media de defunción 2,3 veces mayor (8,5 y 19,7 años), con significancia  $p < 0,05$  para muestras independientes.

**Tabla 2. Número de defunciones y porcentaje para cada rango etario, según quinquenios de años.**

Quinquenio	Grupos etarios (años)					Total
	0-1	1-4	5-9	10-19	20-39	
1997-2001	13 (20,6%)	8 (12,7%)	21 (33,3%)	14 (22,2%)	7 (11,1%)	63 (100%)
2002-2006	12 (27,9%)	7 (16,3%)	9 (20,9%)	12 (27,9%)	3 (7,0%)	43(100%)
2008-2012	4 (8,2%)	5 (10,2%)	8 (16,3%)	19 (38,8%)	13 (26,5%)	49(100%)
2013-2017	1 (2,7%)	1 (2,7%)	4 (10,8%)	11 (29,7%)	20 (54,1%)	37 (100%)
Total	30 (15,6%)	21 (10,9%)	42 (21,9%)	56 (29,2%)	43 (22,4%)	192 (100%)

Figura 2. Tasas de mortalidad específica por millón de habitantes, para cada rango etario, y su modelo de regresión Joinpoint, 1997-2017. A: menores de 1 año; B: 1 a 4 años; C: 5 a 9 años; D: 10 a 19 años; E: 20 a 39 años. TME: Tasa de mortalidad específica por millón de personas; CPA: Cambio Porcentual Anual; JP: joinpoint; \*: p valor <0,05

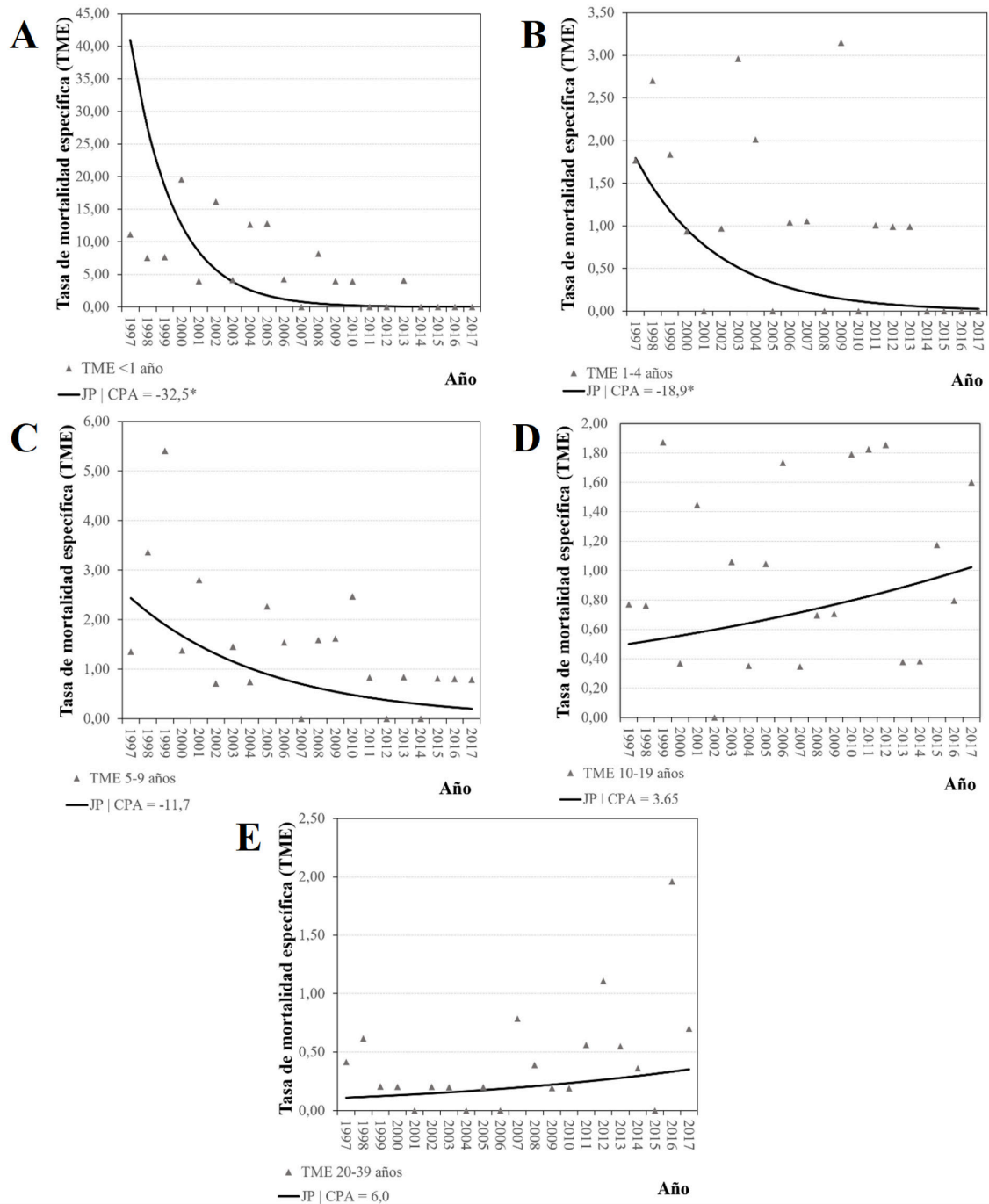
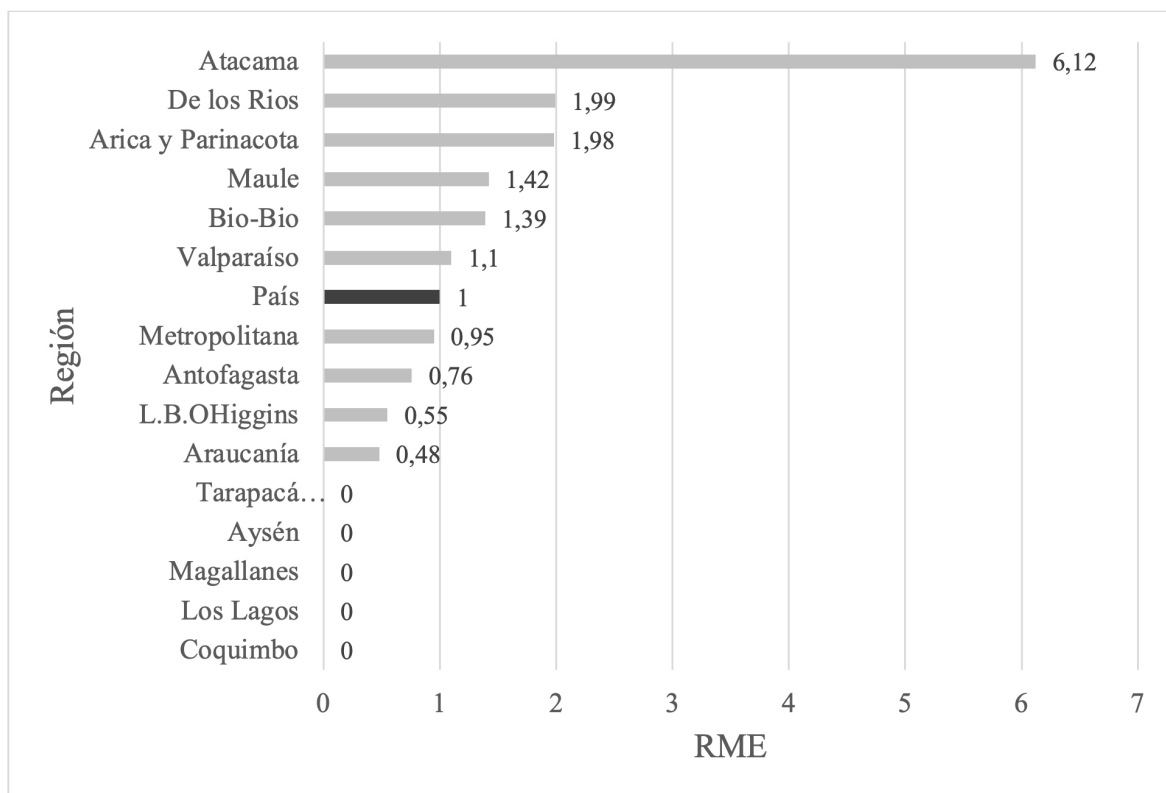


Figura 3. Razón de Mortalidad Estandarizada (RME) para cada región de Chile durante el periodo 2013-2017.



Al analizar según grupo etario, se observó que el grupo de 10-19 años concentró la mayoría de las defunciones (29,2%) en todo el periodo analizado. La distribución etaria por quinquenios se presenta en la Tabla 2. Al comparar el primer y último quinquenio, se observa una disminución significativa del número de fallecidos para los menores de 1 año (93,5%) y un aumento de 2,86 veces en el grupo 20-39 años ( $p$ -valor  $<0,05$ ). Asimismo, se registraron tendencias decrecientes con CPA significativos en las tasas de mortalidad específica de los menores de 1 año y 1-4 años (-32,5% y -18,9% respectivamente). El resto de los grupos presentaron tendencias no significativas mostradas en la Figura 2.

En la Figura 3, se muestra la Razón de Mortalidad Estandarizada (RME) para cada región de Chile. Las regiones de Tarapacá, Coquimbo, Los Lagos, Aysén y Magallanes no registraron defunciones por FQ durante

los últimos 5 años estudiados. La región de Atacama fue la con mayor RME, presentando un riesgo de mortalidad 6,12 veces mayor en comparación con el riesgo promedio del país.

En cuanto a las clasificaciones diagnósticas de FQ, la mayor proporción de fallecimientos correspondió a FQ con manifestaciones pulmonares (E840; 48,5%), seguido de FQ no especificada (E849; 43,4%), FQ con manifestaciones intestinales (E841; 5,6%) y finalmente FQ con otras manifestaciones (E848; 2,5%). Al evaluar la tendencia de la proporción de muertes por diagnóstico, se observó un descenso estadísticamente significativo para el grupo de manifestaciones pulmonares (CPA -5,3%) y un crecimiento estadísticamente significativo para el grupo de FQ no especificada (CPA 6,99%). Las otras clasificaciones diagnósticas no presentaron tendencias significativas.



## DISCUSIÓN

Nuestra serie corresponde al estudio de mortalidad por FQ en Chile más actualizado hasta la fecha y el con más años de estudio. Estos 198 casos provienen de lo consignado en el certificado de defunción correspondientes a un período de 21 años. Encontramos que hubo un aumento en la edad de fallecimiento, disminuyendo significativamente la mortalidad en los menores de 1 año. Las posibles causas de este cambio son los programas que se han implementado en los últimos años y el ingreso de la patología a GES. Estos resultados entregan información valiosa para poder analizar los cambios que dichos programas han generado en nuestro país, y en qué población debemos seguir enfocando las políticas públicas.

Estudios que abarcaron un gran periodo de tiempo en España (1981-2016), Unión Europea (1994-2010) e Italia (1970-2010) han demostrado una tendencia decreciente en la mortalidad global estandarizada a lo largo de los años<sup>17-19</sup>. Además, el estudio español muestra tasas de mortalidad ajustadas similares al presente estudio que variaron entre 0,9 (1982) y 0,5 (2016) muertes por millón de habitantes<sup>18</sup>.

No hay publicaciones similares actualizadas sobre la mortalidad de FQ para países de América Latina<sup>20</sup>. Solo hay estudios de cohortes de algunos países de la región con los cuales es posible comparar nuestros resultados. Una cohorte venezolana desde el 2005 al 2007 (N=137) reportó 7 fallecidos, de los cuales el 85% (N=6) no superaba los 10 años<sup>21</sup>. Otro estudio corresponde a una cohorte argentina desde 1975 a 2008 (N=106), en donde los fallecidos mayores de 20 años correspondieron sólo a un 9,5%<sup>22</sup>. El estudio más similar es el realizado en Cuba, en el cual se hizo una revisión de los certificados de defunción en un hospital de referencia entre 1993-2013, reportando un total de 15 fallecidos; sólo un 26% tenía más de 15 años<sup>23</sup>. En estos países de mayor similitud en avances e historia de FQ, la información acerca de pacientes adultos vivos y el porcentaje de fallecidos a edades mayores es escaso, por lo que también respalda y entrega mayor validez a nuestra decisión de analizar la mortalidad por FQ en individuos menores de 40 años<sup>24-28</sup>.

Nuestra serie coincide con la única serie chilena de mortalidad publicados por Cerda et al., donde predominaron las mujeres correspondiendo al 54,4% del total de defunciones por FQ<sup>3</sup>. En otros estudios similares, como los de Cuba y Argentina, también existió una predominancia de fallecimientos en mujeres<sup>22,23</sup>.

A pesar de ser una enfermedad que debiese incidir de forma similar en ambos sexos, los factores ambientales podrían producir diferencias en mortalidad. Un exceso de mortalidad en mujeres entre 10-20 años se ha demostrado, al parecer por factores hormonales, sin una identificación clara de la causa<sup>29</sup>. La evidencia actual no es concluyente en relación a la distribución de género en pacientes con FQ y en defunciones por esta misma<sup>29</sup>.

En relación a la edad de fallecimiento, se observó un aumento de la edad media y mediana de defunción a lo largo de los años. Internacionalmente es extensa la evidencia sobre el aumento en la expectativa de vida, relacionado a las mejoras en terapias y estrategias de salud<sup>6,17-19</sup>. Tanto en nuestro país como en otros similares, han reportado avances en la edad media y mediana de sobrevivida<sup>3,22</sup>. Sin embargo, no existen estudios similares a esta investigación sobre pacientes fallecidos, por lo que no es posible comparar de manera directa. Además, la mediana de defunción es una herramienta de medición no comparable con tasas de sobrevivida media o mediana de sobrevivida en donde se calcula a partir de una cohorte de pacientes vivos<sup>30</sup>.

Aun así, el estudio de una cohorte argentina presentó una mediana de defunción de 12 años y a nivel internacional nos encontramos con una mediana de defunción de 11,7 años para individuos de etnia hispana en un centro de referencia estadounidense entre el periodo 1986-2012, bastante similar a la mediana global de esta serie (11 años)<sup>22,31</sup>.

Al igual que nuestra serie, en el estudio epidemiológico realizado en Italia se describe una disminución progresiva de la proporción de fallecidos menores de 1 año a lo largo del periodo estudiado, representando un 10,6% de las defunciones entre 2000-2005 y 7,4% entre 2006-2011, lo cual es incluso inferior a nuestros resultados (16,4% entre 2002-2006 y 3,5% entre 2008-2012)<sup>17</sup>. El descenso de las defunciones de esta población ha sido históricamente parte de los objetivos principales de las intervenciones de esta patología. Por lo mismo, este trabajo contribuye a la evidencia chilena con una evidencia empírica acerca de la disminución de la mortalidad por FQ en Chile durante los últimos 21 años.

Al analizar las regiones en comparación al país, se observó un elevado riesgo de muerte por FQ en la región de Atacama. Las diferencias geográficas son un problema actual tanto para países sudamericanos como europeos, tal es el caso de España donde existen provincias con hasta un riesgo 15 veces mayor que el promedio<sup>19</sup>. Resulta importante levantar información

acerca de diferencias geográficas, sin embargo, las explicaciones posibles son variadas y la información obtenida de bases de datos secundarias de nuestro país no nos permiten profundizar en este análisis.

Según las clasificaciones diagnósticas de FQ, se mostró una tendencia creciente para la FQ sin otra especificación lo cual alerta sobre una disminución en la prolijidad de los certificados de defunción. Por otro lado, hubo una disminución de las defunciones por FQ con manifestaciones pulmonares que podría estar asociada a un efecto positivo de las intervenciones realizadas en Chile durante el último tiempo<sup>7,8</sup>.

La principal limitación de este trabajo es el sesgo de datos debido a una incorrecta clasificación de causas de muertes a lo largo del territorio nacional, la cual ha sido evidenciada y puesta en contraste en este trabajo. Un gran número de certificados de defunción codificados bajo el diagnóstico de fibrosis quística corresponden a sujetos mayores de 40 años, lo cual es poco plausible en un país con registros de sobrevivencia tan diferentes<sup>4</sup>. Realizar un corte de edad para la selección de casos en estudios poblacionales es necesario, tal es el caso de un estudio epidemiológico sobre FQ en Italia donde sólo se consideraron defunciones en sujetos menores de 65 años para el cálculo de tasas de mortalidad<sup>17</sup>. Es imperativo realizar una revisión de dichos certificados, lo que permitirá identificar causas de confusión y mal registro. Es por esto que sería de gran utilidad tener un registro nacional de pacientes con fibrosis quística, lo que permitiría un mejor seguimiento y una mejor estimación de la incidencia de esta patología.

Por otro lado, el bajo número de defunciones para cada rango etario también supone una gran limitación, dado que otorga inestabilidad a las estimaciones de tasas específicas, las cuales ajustarlas podría llevarlas a ser aún más inestables. Es por esto que se decidió mantener tasas crudas para evitar mayor sesgo<sup>16</sup>.

Proponemos una integración de los resultados de este documento con un análisis de los datos del Programa Nacional de FQ, el cual corresponde a una cohorte controlada que podría lograr un mejor entendimiento de la mortalidad por FQ en Chile. Con esto, poder realizar estudios más prolongados para caracterizar de manera más precisa la población que padece FQ. La mejoría en la mortalidad de los menores de un año es uno de los grandes logros que podemos observar, por lo que el tamizaje neonatal y los programas nacionales que se han realizado han sido una herramienta fundamental para esta enfermedad. Sin embargo, aún faltan intervenciones que

ofrezcan un tratamiento integral para los pacientes con esta patología, como es la incorporación en la canasta GES de drogas moduladoras de CFTR, aún no disponibles en Chile.

En conclusión, esta serie corresponde al estudio más actualizado y con el periodo más largo hasta la fecha sobre mortalidad por FQ en Chile. Se observó un aumento en la edad y mediana de defunción por FQ, además de una disminución de la mortalidad en niños menores de 1 año. Se evidenció una tendencia decreciente significativa en la mortalidad global por FQ a lo largo de los años. Al comparar las regiones del país, Atacama correspondió a la región con mayor riesgo de mortalidad por FQ en comparación al país. Es relevante profundizar el análisis de la causa que explique las diferencias de riesgo de cada región de Chile. Dado la distribución de las clasificaciones diagnósticas de FQ y la tendencia a no especificar el diagnóstico, se presenta la necesidad de implementar mejoras en este proceso, para permitir un correcto análisis en el futuro. Resulta imperativo realizar un registro nacional de pacientes con esta patología, para contribuir al seguimiento y priorizar políticas públicas en nuestro país.

#### **Declaración de conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflictos de interés ni haber recibido financiamiento para el desarrollo del presente estudio.

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Boza M, Melo J, Barja S, Codner E, Gomolan P, Hernández R. Consenso chileno para la atención integral de niños y adultos con fibrosis quística. *Neumol Pediatría*. 2020;15(4):429–483.
2. Wilson D, Davies G, Desilets V, Reid G. Cystic fibrosis carrier testing in pregnancy in Canada. *J Obs Gynaecol Can*. 2002;24(8):644–51.
3. Cerda J, Valdivia G, Guiraldes E, Sánchez I. Mortalidad por fibrosis quística en Chile (1997-2003). *Rev Med Chil*. 2008;136(2):157–62.
4. Astudillo P. Fibrosis quística en Chile. *Neumol Pediatr*. 2010;5(1):42–3.
5. Boza L, Lobo G, Henríquez M, Valdebenito S. Resultado programa piloto pesquisa neonatal de fibrosis quística en la Región Metropolitana y V Región, período 2015-2017. *Neumol Pediatría*. 2017;12(4):195.



6. Marshall B, Faro A, Fink A, Loeffler D. Cystic fibrosis foundation patient registry 2017 annual data report. Bethesda, Maryl. 2018;1:77-9.
7. Fielbaum O. Avances en fibrosis quística. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2011;22(2):150-9.
8. Cutting G. Causas de variación en el fenotipo de la fibrosis quística. *Ann Nestlé*. 2006;64(3):111-8.
9. Sánchez D, Pérez M, Boza M, Lezana V. Consenso nacional de fibrosis quística. *Rev Chil Pediatr*. 2001;72(4):356-80.
10. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal para la fibrosis quística. *An Pediatr*. 2009;71(6):481-2.
11. Coffey M, Whitaker V, Gentin N, Junek R. Differences in outcomes between early and late diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2017;181(137-45).
12. Boza M. Fibrosis quística y tamizaje neonatal. *Neumol Pediatr*. 2016;11(1):10-4.
13. Girardi B, Astudillo O, Zúñiga H. El programa IRA en Chile: hitos e historia. *Rev Chil Pediatr*. 2001;72(4):292-300.
14. Prado F, Salinas P. Asistencia ventilatoria no invasiva domiciliaria en niños: impacto inicial de un programa nacional en Chile. *Rev Chil Pediatr*. 2011;82(4):289-99.
15. Boza M, Barrientos H, Bozzo R, Jakubson L, Jorquera P. Orientaciones técnicas para la atención integral de fibrosis quística. Ministerio de Salud, Chile. 2019. p. 1-120.
16. Schoenbach, V., Wayne D. Rosamond. Understanding the fundamentals of epidemiology: an evolving text. Chapel Hill: University of North Carolina. 2000. p. 129-151.
17. Alicandro G, Frova L, Di Fraia G, Colombo C. Cystic fibrosis mortality trend in Italy from 1970 to 2011. *J Cyst Fibros*. 2015;14(2):267-74.
18. Quintana-Gallego E, Ruiz-Ramos M, Delgado-Pecellin I, Calero C, Soriano J, Lopez-Campos J. Mortality from cystic fibrosis in Europe: 1994-2010. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(2):133-42.
19. Villaverde-Hueso A, Sánchez-Díaz G, Molina-Cabrero F, Gallego E, Posada de la Paz M, Alonso-Ferreira V. Mortality Due to Cystic Fibrosis over a 36-Year Period in Spain: Time Trends and Geographic Variations. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(1):119.
20. Macri C, Gentile S, Manterola A. Estudio clínico epidemiológico Latinoamericano de la fibrosis quística (mucoviscidiosis). *Arch Argent Pediatr*. 1992;111-8.
21. Chaustre I. Fibrosis quística en Venezuela. *Neumol Pediatr*. 2010;51(1):53-5.
22. Lentini E, López-Millán A. Fibrosis Quística: aumento de la sobrevida en un centro especializado a 10 años de seguimiento. *Rev Chil Pediatr*. 2014;85(3):281-7.
23. Fuentes G, Portuondo R. Caracterización de pacientes fibroquísticos fallecidos en el curso de su enfermedad. *Rev Cubana Pediatr*. 2014;86(3):344-53.
24. Vásquez C, Aristizabal R, Daza W. Fibrosis quística en Colombia. *Hipertensión*. 2010;1:0-8.
25. Guzmán K, Del Campo E, Nápoles N, Toledano Y, Coello D. Principales características clinicoepidemiológicas de pacientes con fibrosis quística en la provincia de Santiago Cuba. *Medisan*. 2011;15(2):152-61.
26. Camargos P. Cystic fibrosis in Brazil: the pediatrician's turn. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(5):344-6.
27. Vela D, Barrientos H, Fernández C, Pesantes A. Estudio clínico epidemiológico de la fibrosis quística en el instituto nacional de salud del niño, Lima 2002-2011. *Soc Peru pediatr*. 2014;67:9.
28. Martínez M. Fibrosis Quística en Ecuador. *Neumol Pediatr*. 2010;5(1):51.
29. Rosenfeld M, Davis R, FitzSimmons S, Pepe M, Ramsey B. Gender gap in cystic fibrosis mortality. *Am J Epidemiol*. 1997;145(9):794-803.
30. Corriveau S, Sykes J, Stephenson A. Cystic fibrosis survival: the changing epidemiology. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(6):574-8.
31. Buu M, Sanders L, Mayo J, Milla C, Wise P. Assessing Differences in Mortality Rates and Risk Factors Between Hispanic and Non-Hispanic Patients With Cystic Fibrosis in California. *Chest*. 2016;149(2):380-9.