



Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Bronquiectasias

Una patología broncopulmonar
emergente

Autor:

Araitz Delgado Yañez

Director/a:

Félix Maria Baranda García

© 2016, Araitz Delgado Yañez.

ÍNDICE

1. Introducción.....	páginas 1-13
1.1 Bronquiectasias: Conceptos generales.....	páginas 1-8
1.2 Bronquiectasias debidas a Fibrosis Quística.....	páginas 8-10
1.3 Prevalencia de las bronquiectasias.....	páginas 10-12
1.4 Etiología de las bronquiectasias.....	páginas 12-13
2 Objetivos.....	página 13
3 Materiales y Métodos.....	página 14
4 Resultados y Discusión.....	páginas 15-19
4.1 Datos demográficos.....	páginas 15-16
4.2 Cambios pulmonares.....	páginas 16-17
4.3 Aislamientos microbiológicos.....	páginas 17-19
5 Bibliografía.....	páginas 20-25
6 Anexos.....	página 26
6.1 Codificación de las variables.....	página 27
6.2 Base de datos.....	páginas 28-40

1. INTRODUCCIÓN

1.1. BRONQUIECTASIAS: CONCEPTOS GENERALES

Las bronquiectasias son dilataciones anómalas e irreversibles de los bronquios cartilagosos de tamaño mediano, que se acompaña de destrucción de los componentes muscular y elástico de la pared bronquial, generalmente asociadas a infección bronquial crónica.

No deben considerarse como una enfermedad en sí misma, sino el resultado final de una variedad heterogénea de procesos patológicos que, según el esquema propuesto por Cole (1995, p. 21), tienen en común el favorecer la reacción inflamatoria local, la destrucción de los componentes estructurales de la pared bronquial y el retraso de la eliminación de las secreciones bronquiales (figura 1).

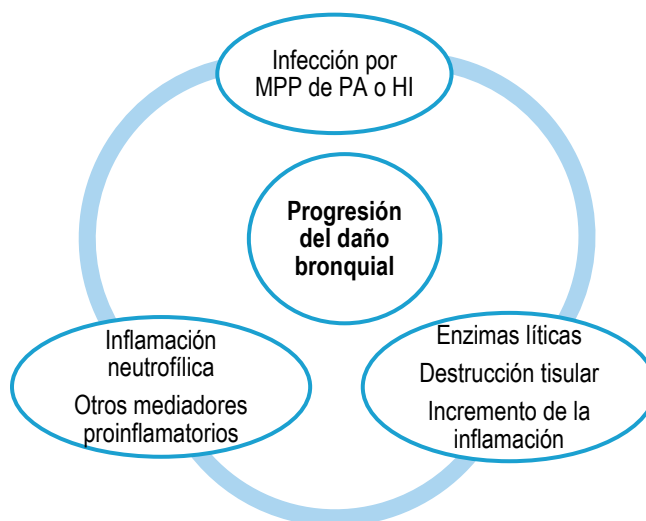


Figura 1. **Círculo vicioso fisiopatogénico propuesto por Cole P (1995)**. La inflamación resulta de la desregulación no solo de la respuesta innata, sino de la adaptativa, en el contexto de una infección bacteriana crónica. **MPP**: microorganismo potencialmente patógeno

El espectro etiológico se encuentra en evolución; según Vendrell *et al.* (2008, p. 24) mientras disminuyen las causas infecciosas, otras enfermedades como las inmunodeficiencias primarias y la fibrosis quística son cada vez más frecuentes en la edad adulta.

Son más frecuentes en mujeres y su prevalencia se incrementa con la edad y aunque no se conoce bien su incidencia, ésta ha disminuido en las últimas décadas en los países desarrollados gracias a los programas de vacunación infantil, a la eficacia del tratamiento antituberculoso y a la disponibilidad de mayor número de antibióticos efectivos contra la infección pulmonar.

Los síntomas más frecuentes, hasta en el 98% de las ocasiones según Prados Sánchez *et al.* (2009, p. 23) son la tos crónica y la expectoración mucosa o mucopurulenta, y con menos frecuencia hemoptisis. El inicio de los síntomas es variable en función de la causa que los produce; así, pueden aparecer después de procesos infecciosos pulmonares graves o de manera más silente tras episodios repetidos de bronquitis. La fiebre es infrecuente y, cuando aparece, debe descartarse una neumonía. La presencia de rinosinusitis suele acompañar a bronquiectasias difusas e indica enfermedad sistémica de base. A menudo existe disnea y sibilancias, relacionadas con la obstrucción al flujo aéreo, cuya gravedad se correlaciona con la de las bronquiectasias. Durante los episodios de exacerbación puede aparecer dolor torácico, incremento de la tos y del volumen del esputo, que se hace más purulento; aumento de la disnea y sibilancias; febrícula y con menor frecuencia hemoptisis que puede llegar a ser abundante y requerir embolización de arterias bronquiales o cirugía.

Pinedo Sierra *et al.* (2009, p. 23) afirman que las pruebas de función respiratoria aportan poca información diagnóstica, ya que suelen ser normales al inicio de la enfermedad, sin embargo son de gran utilidad para valorar la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, ya que muestran una obstrucción progresiva al flujo aéreo a medida que avanzan. Suele mostrar estertores crepitantes de predominio inspiratorio en las zonas afectas y roncus y sibilancias cuando existe obstrucción al flujo aéreo. La presencia de acropaquias acompaña a las bronquiectasias difusas e indica un trastorno importante de la ventilación/perfusión. Las bronquiectasias suelen cursar con un grado variable de obstrucción al flujo (disminución del FEV y del cociente FEV1/FVC), que en algunos casos, se acompaña de hiperreactividad bronquial con una prueba de metacolina positiva. Con menor frecuencia, la alteración ventilatoria es mixta o restrictiva y suele ser debida a la presencia de atelectasias. En fases avanzadas se produce fallo respiratorio con hipoxemia, hipercapnia y alteración de la DLCO.

Aunque existen lesiones en la radiografía que pueden hacer sospechar la presencia de bronquiectasias (márgenes bronquiales indefinidos, imágenes en rail que parten del hilio pulmonar o imágenes quísticas con o sin niveles hidroaéreos en su interior), en más del 50% de los casos suele ser inespecífica.

La TC de tórax de alta resolución (TCAR) o helicoidal es la exploración con mayor sensibilidad (96%) y especificidad (93%) en la detección y valoración de los cambios evolutivos de las lesiones estructurales de las bronquiectasias, además las diferentes reconstrucciones multiplanares permiten su correcta localización (figura 2). Los criterios diagnósticos de bronquiectasias por TCAR mas importantes propuestos por Webb *et al* (2001, p. 24) son: dilatación bronquial con un índice bronco-arterial >1-1,5 “en anillo de sello” (figura 2C), falta de afilamiento bronquial más de 2 cm distal a la bifurcación y visualización de bronquios periféricos a menos de 1 cm de la pleura costal o en contacto con la pleura mediastínica.

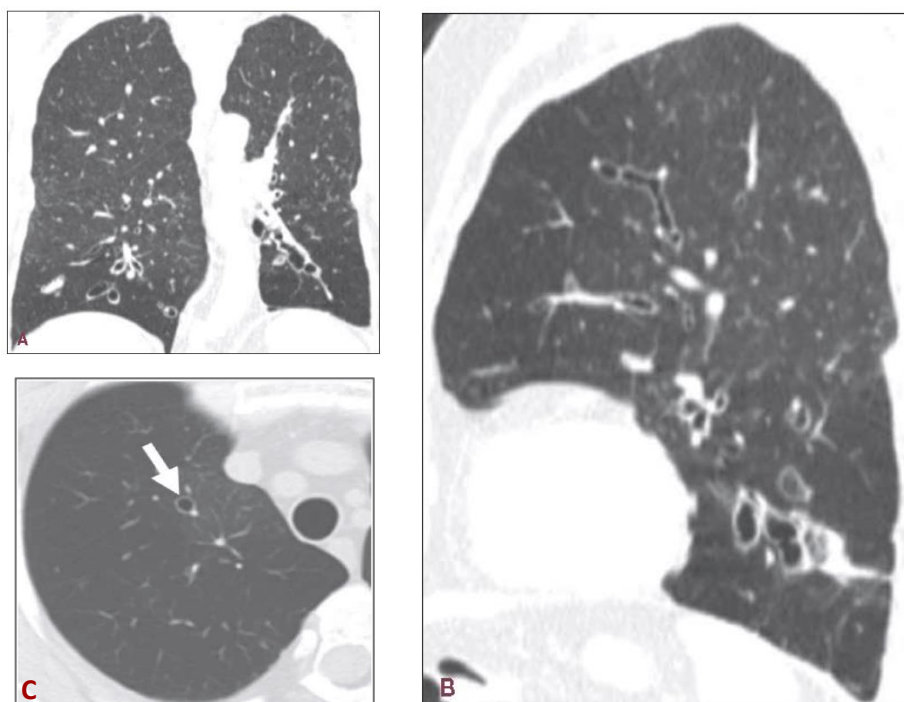


Figura 2. TC torácica. Reconstrucciones coronal (A), sagital (B) y axial (C) de un mismo paciente con bronquiectasias. Las reconstrucciones multiplanares permiten visualizar las estructuras en cualquier plano del espacio (sagitales, coronales, oblicuas y curvas) y son de utilidad en la localización correcta de determinadas lesiones y sus relaciones anatómicas. En la imagen C se muestra el signo del “anillo de sello” (flecha).

Para Mínguez *et al.* (2014, p. 22) una historia clínica detallada y la realización de una TCAR permiten en muchos casos sospechar la causa e indicar las pruebas diagnósticas necesarias. No obstante, hasta en un 50% de los casos no se encuentra etiología, por eso la *British Thoracic Society [BTS] guideline for non-CF bronchiectasis* (2010, p. 23) recomienda descartar ante unas bronquiectasias de etiología no conocida las siguientes: déficit de producción de anticuerpos, reflujo gastroesofágico, ABPA, infección por micobacterias, fibrosis quística, discinesia ciliar primaria y déficit de α 1-antitripsina (figura 3).

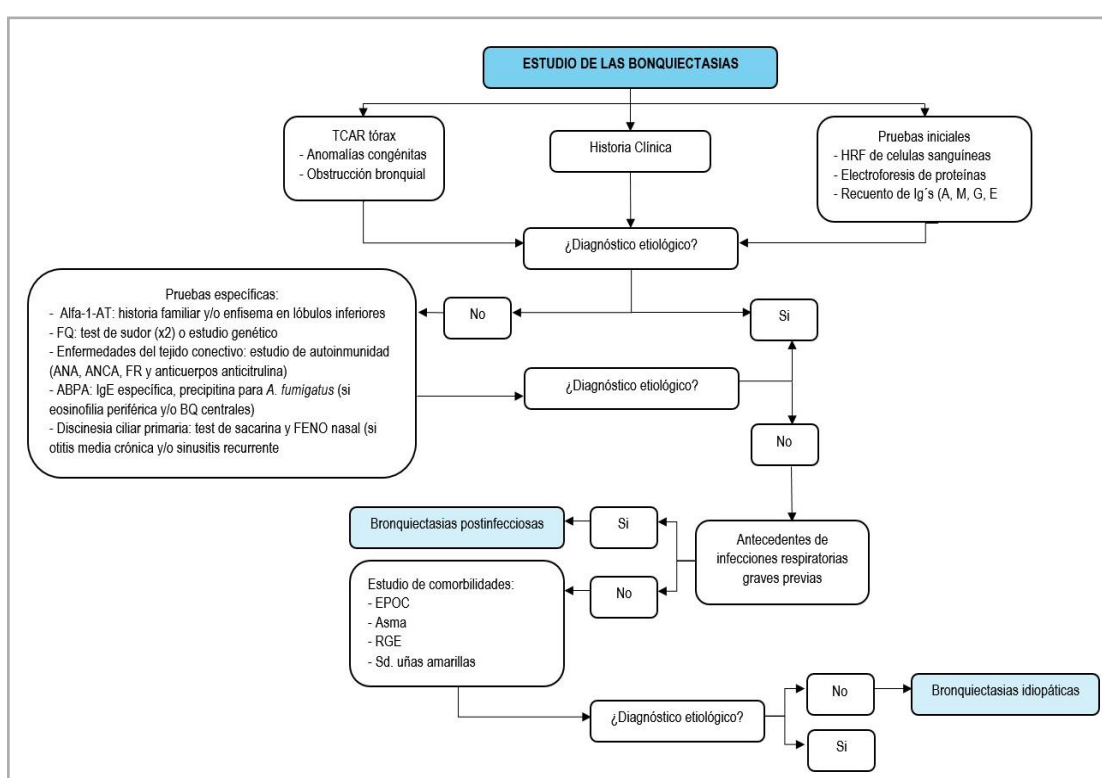


Figura 3. Algoritmo para establecer el diagnóstico etiológico de las bronquiectasias. TCAR: Tomografía computerizada de alta resolución; Ig: Inmunoglobulina; Alfa-1-AT: alfa-1-antitripsina; ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. FR: factor reumatoide; ABPA: Aspergilosis broncopulmonar alérgica; FENO: fracción espirada del óxido nítrico; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El tratamiento de las bronquiectasias debe ir dirigido al control de la infección bronquial, la reducción de la obstrucción al flujo aéreo, el control de las complicaciones y el tratamiento de la causa subyacente (figura 5). Martínez-García *et al.* (2011, p. 22) consideran que el tratamiento del paciente con bronquiectasias debe

ser multidisciplinar y multidimensional; además del tratamiento antibiótico, es imprescindible el trabajo de diferentes especialidades médicas y quirúrgicas para el manejo de las agudizaciones, los aspectos nutricionales, la fisioterapia respiratoria, la rehabilitación muscular, las complicaciones, la inflamación e hiperreactividad bronquial y la hipersecreción que caracteriza a estos pacientes (figura 4).

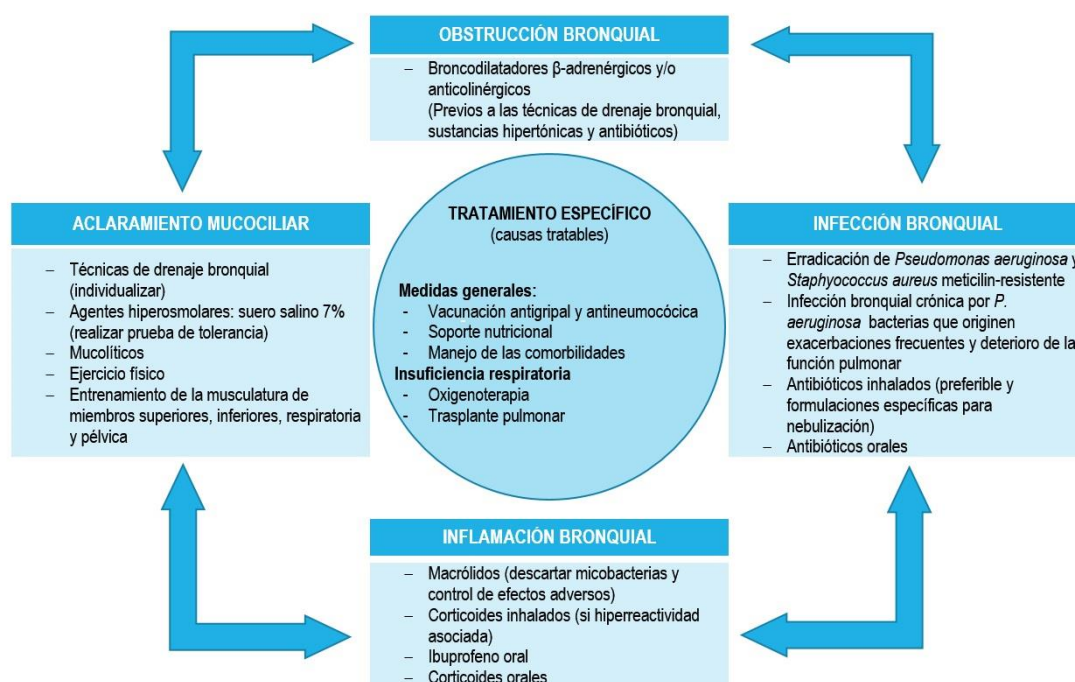


Figura 4. Tratamiento de las bronquiectasias. El tratamiento debe ir dirigido a los 4 procesos principales etiopatogénicos: obstrucción, infección, inflamación y aclaramiento mucociliar; además de un tratamiento específico si establecemos una etiología.

Los antibióticos constituyen la piedra angular del tratamiento. Deben ser utilizados para tratar la exacerbación aguda y prevenir la infección recurrente mediante la supresión o eliminación de la flora bacteriana existente.

En pacientes sin historia de exacerbación frecuentes, la exacerbación puede ser tratada con fluorquinolonas durante 10 a 14 días. En pacientes que requieran hospitalización, es aconsejable la biterapia con aminoglucósidos y β -lactámicos.

En pacientes con infecciones agudas e historia de infecciones recurrentes frecuentes (más de tres procesos al año), el tratamiento antibiótico inicial debe adecuarse a los resultados del cultivo de esputo y antibiograma.

En pacientes con infección bronquial crónica se debe considerar el tratamiento antibiótico prolongado y el drenaje de las secreciones de forma frecuente. En estos casos la elección del antibiótico dependerá de del microorganismo causante de la infección y de su antibiograma; la pauta de dosificación y la duración de la misma se correlaciona con el control de la infección. Los regímenes que se han utilizado hasta ahora son la antibioticoterapia oral de 7 a 14 días al mes y el tratamiento oral con macrólidos 3 días al mes; esta pauta de tratamiento es muy controvertida y está en desuso.

La liberación de antibióticos por vía inhalatoria es una estrategia atractiva en el tratamiento de las infecciones respiratorias, Giron *et al.* (2008, p. 22) describen que permite la actuación directa sobre el órgano diana, la posibilidad de administrar dosis más reducidas del fármaco alcanzando una elevada concentración a ese nivel, un menor tiempo de latencia entre la toma y el efecto terapéutico y los escasos efectos secundarios a nivel sistémico. Los antibióticos disponibles por vía inhalada son tobramicina, colistimetato de sodio y aztreonam; y se recomienda su utilización en caso de ausencia de respuesta clínica con la forma oral o efectos secundarios de los mismos, en la infección por *Pseudomonas* o en la infección por microorganismos resistentes a los antibióticos disponibles p.o. En el estudio de Bilton *et al.* (2006, p. 21) utilizaron tobramicina inhalada añadida a ciprofloxacino sistémico para el tratamiento de las agudizaciones en bronquiectasias, no observando ningún beneficio clínico, pero sí un aumento de los efectos adversos, especialmente del broncoespasmo, por lo que se estableció que actualmente el tratamiento antibiótico inhalado no es una indicación para el manejo de las agudizaciones en pacientes con bronquiectasias no debidas a fibrosis quística.

Los broncodilatadores se utilizan en caso de obstrucción al flujo aéreo, en las mismas dosis que para el asma bronquial. Los mucolíticos fluidifican las secreciones; algunos como la DNasa solo están indicada en pacientes con fibrosis quística. La revisión sistemática Cochrane de Wilkinson *et al.* (2014, p. 25) sugiere que la bromhexina es

el único mucolítico que ha demostrado cierto beneficio en el tratamiento de las exacerbaciones de pacientes con bronquiectasias no fibrosis quística. La inhalación de agentes hiperosmolares como la solución salina al 7% ha demostrado su eficacia en bronquiectasias debidas a fibrosis quística, facilitando la hidratación del moco y la eliminación de secreciones. En bronquiectasias no fibrosis quística también mejora la función pulmonar.

Martínez-García *et al.* (2006, p. 22) han demostrado que los corticoides inhalados (fluticasona-propionato (FP) 500mg, 2 veces al día) son eficaces reduciendo la producción diaria de esputo, la disnea, la tos y el número de dosis de rescate de agonistas β_2 de acción corta, pero no influyen en la función pulmonar, número o gravedad de las exacerbaciones agudas o el perfil microbiológico del esputo.

La fisioterapia favorece la eliminación de las secreciones y el aclaramiento mucociliar. Se recomienda en pacientes con hipersecreción bronquial (≥ 30 ml/día), de una a tres veces al día, después del tratamiento broncodilatador y previa a los antibióticos inhalados.

Actualmente se recomienda realizar ejercicio físico aeróbico para mejorar la tolerancia física y la calidad de vida relacionada con la salud. Aunque según la revisión sistemática Cochrane de Bradley *et al.* (2002, p. 21) no existen suficientes evidencias para ello, por lo que las recomendaciones actuales se basan únicamente en opiniones de expertos.

El tratamiento quirúrgico está indicado en casos muy restrictivos. Algunas de las indicaciones contempladas por Orens *et al.* (2006, p. 23) son la extracción de un tumor o cuerpo extraño, bronquiectasias locales con infecciones recurrentes frecuentes que no responden al tratamiento médico, áreas de bronquiectasias responsables de hemoptisis graves en las que la embolización de las arterias bronquiales ha sido inefectiva y bronquiectasias que albergan gérmenes multirresistentes como *M. avium* o *M. tuberculosis*. En pacientes con bronquiectasias en fases avanzadas, cuyas posibilidades de supervivencia a 2 años son escasas, debe considerarse el trasplante pulmonar bilateral.

Como profilaxis es aconsejable la vacunación antigripal y antineumocócica en todos los casos.

El pronóstico de las bronquiectasias depende de la enfermedad subyacente, la extensión de las lesiones y la repercusión en la función respiratoria. La colonización bronquial crónica por *Pseudomonas spp.*, las exacerbaciones agudas graves y la inflamación sistémica se asocian con la progresión de la enfermedad y el declive de la función pulmonar. La presencia de insuficiencia respiratoria crónica, hipertensión pulmonar y cor pulmonale son factores que se asocian a mal pronóstico. La administración de antibióticos y tratamientos sustitutivos en los casos de inmunodeficiencias pueden retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar la supervivencia. La escala pronostica FACED propuesta por Martínez-García *et al.* (2014, p. 22) tiene una excelente capacidad predictiva de la mortalidad a 5 años y una validación adecuada, independiente de las diferentes características de los pacientes, centros participantes y etiologías. Esta escala incluye varios criterios FEV1, edad (*Age*), colonización crónica por *P. aeruginosa* (*Chronic colonisation*), extensión de las bronquiectasias (*Extension*) y la presencia de disnea (*Dyspnoea*).

1.2. BRONQUIECTASIAS DEBIDAS A FIBROSIS QUÍSTICA (BQFQ)

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva que se produce como consecuencia de la alteración del gen CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) situado en el brazo largo del cromosoma 7, dando como resultado la ausencia o disfunción de la proteína CFTR que da lugar a una regulación inadecuada del contenido hidroelectrolítico en los epitelios en los que se expresa esta proteína (pulmón, páncreas, intestino, tracto hepatobiliar, glándulas sudoríparas y conductos deferentes), que a su vez se traduce en la producción de un moco hiperviscoso que condiciona la mayoría de las manifestaciones de la enfermedad.

En la actualidad se han descrito más de 1800 mutaciones capaces de producir la enfermedad, agrupadas en cinco clases basándose en las alteraciones moleculares a que dan lugar (figura 5).

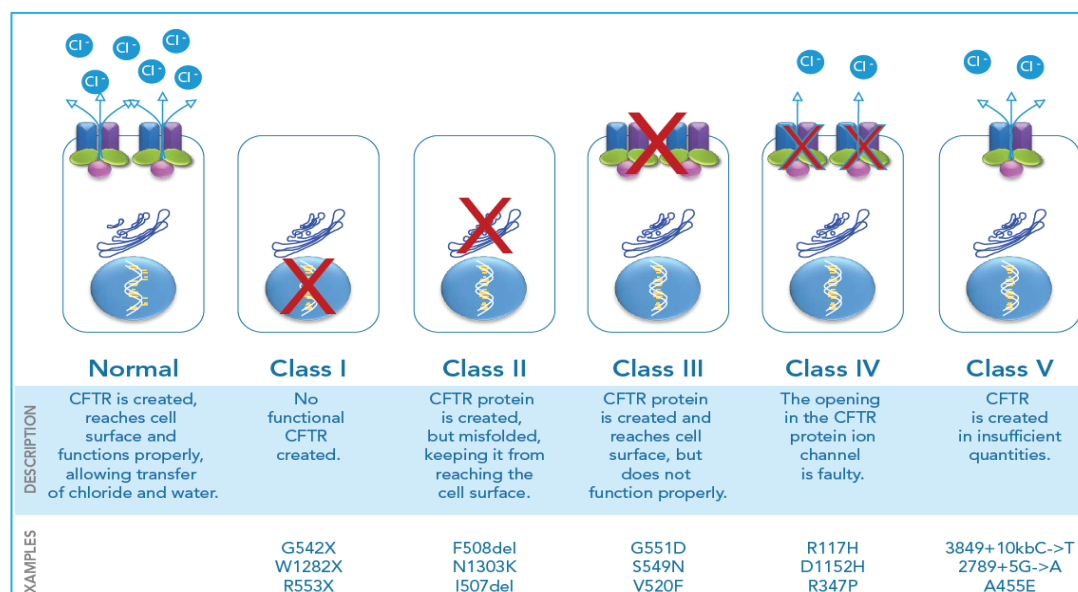


Figura 5. Mutaciones de CFTR. Clase I: ausencia de proteína funcional. Clase II: La proteína CFTR se crea, pero está mal plegada, impidiendo que alcance la superficie celular. Clase III: La proteína CFTR se crea y alcanza la superficie celular, pero no funciona correctamente. Clase IV: La abertura en el canal de iones de proteína CFTR es defectuosa. Clase V: CFTR se crea en cantidades insuficientes.

Alonso Plasencia *et al.* (2009, p. 21) describen que la afectación pulmonar y sus complicaciones son las que condicionan mayor morbimortalidad y son las responsables del 95% de los fallecimientos. A nivel pulmonar la gran viscosidad del moco deteriora el aclaramiento mucociliar, conduce a una obstrucción bronquial y a una respuesta inflamatoria anormal con susceptibilidad a la infección endobronquial, que de forma crónica destruye progresivamente el pulmón.

En la primera década de la vida es habitual la presencia de bacterias como *Staphylococcus aureus* y/o *Haemophilus influenzae* en las vías aéreas inferiores. Con el transcurso de la enfermedad, la mayoría de los pacientes presenta colonización bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, que se asocia a un mayor deterioro pulmonar.

El diagnóstico se establece cuando el paciente presenta una o más características fenotípicas compatibles con la enfermedad o una historia de FQ en hermanos o primos o un cribado neonatal positivo, junto con una o más pruebas de laboratorio que evidencien disfunción de la proteína CFTR mediante el análisis de la concentración de

cloro en sudor superior a 60 mmol/l en dos días diferentes o la detección de dos mutaciones reconocidas para FQ.

El objetivo principal del tratamiento de la afección respiratoria es frenar el deterioro de la función respiratoria y controlar los síntomas de la enfermedad. Se basa en el tratamiento descrito para las bronquiectasias, es decir el tratamiento de la obstrucción, infección e inflamación bronquial, además del tratamiento de las complicaciones respiratorias como hemoptisis, neumotórax o insuficiencia respiratoria y en última instancia el trasplante pulmonar en aquellos casos de enfermedad pulmonar crónica avanzada.

Maíz Carro *et al.* (2009, p. 22) insisten en que son necesarios nuevos estudios con terapia génica para lograr una expresión óptima a largo plazo de la proteína CFTR. Están en estudio una serie de fármacos dirigidos a reducir la degradación de esta proteína (correctores) o a mejorar su función (potenciadores). Actualmente están ya disponibles para su utilización; estos novedosos tratamientos que evita la degradación de la proteína CFRT (Ivacaftor) o potenciando su efecto a nivel apical de la célula, mejorando la acción del canal de cloro (Lumacaftor). La combinación de ambas moléculas (Lumacaftor/Ivacaftor) tiene su indicación en pacientes FQ homocigotos para la mutación delF508.

1.3. PREVALENCIA DE LAS BRONQUIECTASIAS

Las bronquiectasias fueron descritas por primera vez por Laennec en 1819 y mediante el uso de informes de casos, detallando el examen clínico y correlacionando esto con los hallazgos post mortem, identificó que cualquier enfermedad caracterizada por la producción crónica de esputo podría generar bronquiectasias. Actualmente en los países occidentales la incidencia y severidad de las bronquiectasias ha sufrido un descenso significativo por el uso de antibióticos y la vacunación. Tal vez la evidencia más llamativa sobre el efecto de la introducción de antibióticos es un informe de Field (1969, p. 21) en el que se muestra una reducción de 24-99/10.000 ingresos a 6-13/10.000 ingresos en cinco grandes hospitales infantiles entre 1952 y 1960. A pesar de ello en el último siglo, ha aumentado la prevalencia, morbilidad y mortalidad en determinadas comunidades (Tabla 1).

Tabla 1. Prevalencias publicadas sobre bronquiectasias

Autores	País	Prevalencia	Año	Población
Field	Reino Unido	48/10.000 hab	1940	Infancia
Field	Reino Unido	10/10.000 hab	1960	Infancia
Bilton y Jones	Beldford (RU)	1,3/1000 hab	1953	General
Chang y cols./ Tsang y Tipoe	Australia	1/6.000 niños	2002	Infancia
Twiss y cols.	Nueva Zelanda	3,7/100.000 hab	2001-2002	< 15 años
Saynajakangas y cols.	Finlandia	2,7/100.000 hab	1982-1992	General
Singleton y cols.	Alaska, Maories, Islas del Pacífico del Sur	14,7/100.000 hab	2000-2004	Indígenas, infancia
Singleton y cols.	Pacífico Sur	17,8/100.000 hab	2000-2004	Indígenas, Infancia
Seitz y cols./ Joish y cols.	EEUU	52/100.000 hab	2001	General
Seitz y cols./ Joish y cols.	EEUU	42/100.000 hab	2001	18-34 años
Seitz y cols./ Joish y cols.	EEUU	271,8/100.000 hab	2001	>75 años
Bilton y Jones	Países Europeos del Norte	1,5/100.000 hab	2011	General
Zengli	China	25/100.000 hab	2014	General
Zengli	China	272/100.000 hab	2014	> 74 años

Es el caso del estudio publicado por Twiss *et al.* (2005, p. 24) en colaboración con la unidad de vigilancia pediátrica de Nueva Zelanda (NZPSU) en el que se estima la incidencia global de bronquiectasias en 3,7:10000 al año en niños menores de 15 años, con una prevalencia de 1:625 niños del Pacífico, lo que llevo a las autoridades sanitarias a establecer las bronquiectasias como la principal causa de hospitalización y la séptima causa de muerte en mujeres de pueblos del Pacífico. Singleton *et al.* (2014, p. 24) describen algunos factores de riesgo que explican el aumento del riesgo en niños indígenas comparado con la población occidental: la no potabilización del agua, el hacinamiento familiar, la prematuridad y la alta frecuencia y la aparición temprana de infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores.

En el estudio de Seitz (2012, p. 23) realizado en Estados Unidos demuestran que la prevalencia de bronquiectasias aumentó significativamente entre 2000 y 2007 en el contexto ambulatorio y varió por edades, sexo y raza/etnia, siendo más frecuentes entre las mujeres y los asiáticos. Pero este aumento podría deberse a un mayor

reconocimiento de casos no diagnosticados previamente más que a un aumento real de la afección.

Por el contrario, tal y como relatan Tsang y Tipoe (2004, p. 24) en Hong Kong y otras muchas partes de Asia, a pesar de la prevalencia común percibida, la prevalencia exacta es desconocida ya que muchos pacientes se diagnostican erróneamente como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); por lo que la prevalencia es probablemente subestimada.

Bilton y Jones (2011, p. 21) refieren que la verdadera prevalencia de la condición sigue siendo difícil de entender, en parte debido a la dificultad innata de determinar la causalidad, cuando hay más de una afección respiratoria en el mismo paciente, pero también debido a la creciente tasa de diagnóstico por medios radiológicos en pacientes que no presentan síntomas clínicas.

1.4. ETIOLOGÍA DE LAS BRONQUIECTASIAS

Shoemark *et al.* (2006, p. 24) investigaron las causas de las bronquiectasias y clasificaron al 26% de su población de estudio como enfermedad idiopática después de una evaluación exhaustiva; en todos los casos la población afectada más frecuentemente son las mujeres, aunque según el estudio de Pasteur *et al.* (2000, p. 23) resaltan que aunque son las mujeres las más predispuestas a desarrollar una bronquiectasia, el daño pulmonar progresa al mismo ritmo en ambos sexos, y en su estudio de 150 pacientes en el 49% de los casos se encontró al menos una causa etiológica.

En el estudio observacional prospectivo de Anwar (2013, p. 21) de 189 pacientes con bronquiectasias demostró que la causa postinfecciosa constituía la mayor proporción de las causas conocidas. Los patógenos infectantes más comunes son *Haemophilus influenzae* (47-55%) y *Pseudomonas aeruginosa* (12-26%). Otros patógenos frecuentemente responsables de la infección crónica incluyen *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*.

En el estudio publicado por Wang (2014, p. 24) la fibrosis quística es la causa hereditaria más común de bronquiectasias en la población blanca, pero hay un creciente reconocimiento de otras causas de bronquiectasias en niños y adultos.

El estudio de King *et al.* (2006, p. 22) muestra el perfil típico de las bronquiectasias; corresponde a pacientes no fumadores con tos productiva de larga data (98%), incluso de 30 años de evolución, rinosinusitis (70%), disnea (62%) y fatiga (74%), con crepitantes en la auscultación torácica, lo que sugiere un diagnóstico de bronquiectasias y el TCAR debe ser considerado en estos pacientes.

2. OBJETIVOS

- Puesta al día de los temas más candentes y controvertidos en patología broncopulmonar
- Actualización del tratamiento de las bronquiectasias
- Actualización de proyectos de investigación sobre futuras estrategias de tratamiento
- Completar la base de datos con los pacientes atendidos en la unidad de bronquiectasias del HUC
- Análisis estadístico de la base de datos respecto a datos demográficos, microbiológicos, parámetros de función pulmonar y complicaciones

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño. Se realizó una revisión bibliográfica sistemática de documentos de revistas científicas y libros de texto dedicadas a las bronquiectasias, así como de revisiones sistemáticas y estudios científicos.

Estrategias de búsqueda. En primer lugar se llevó a cabo una búsqueda en libros de texto de patología pulmonar a cerca de las generalidades de las bronquiectasias. Posteriormente, se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura científica en la Biblioteca Cochrane Plus mediante la ecuación “Bronchiectasis” sin límite de fecha, incluyendo artículos tanto en inglés como en español. Para la búsqueda de estudios originales se consultó la base de datos Medline, mediante una lista de autores facilitada por el director de este trabajo. Se analizaron además las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de rescatar otros estudios potencialmente incluibles para la revisión. Dichos artículos fueron localizados a través de Pubmed.

Extracción de datos. Tras la búsqueda inicial se localizaron 45 referencias bibliográficas y se excluyeron 5 que no fueron relevantes para el objetivo de esta revisión. Finalmente se seleccionaron 27 referencias de las cuales 12 son revisiones sistemáticas, 11 estudios originales y 4 artículos en los cuales aparecían recomendaciones de diferentes sociedades científicas.

Para proceder a la selección se revisaron los abstracts y en caso necesario los artículos completos con el fin de decidir si la información que contenían estaba o no relacionada con nuestros objetivos.

Análisis de datos. Se realizó un análisis estadístico de la base de datos de bronquiectasias de la Unidad de Bronquiectasias y Fibrosis Quística del Hospital Universitario de Cruces, mediante una hoja de cálculo Excel respecto a características demográficas, microbiológicas, parámetros de función pulmonar y complicaciones.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. DATOS DEMOGRÁFICOS

De los 204 pacientes incluidos en la base de datos de bronquiectasias de la Unidad de Bronquiectasias y Fibrosis Quística del Hospital Universitario de Cruces (HUC), 118 (57.84%) son hombres y 86 (42.16%) son mujeres. El rango de edad de los pacientes incluidos comprende desde 0 a 63 años. La media de edad de nuestra población es de 22.9 años. El 50% de ellos diagnosticados antes del primer año de vida, en comparación con el 66.4% del Registro Americano en 2014 (figura 6).

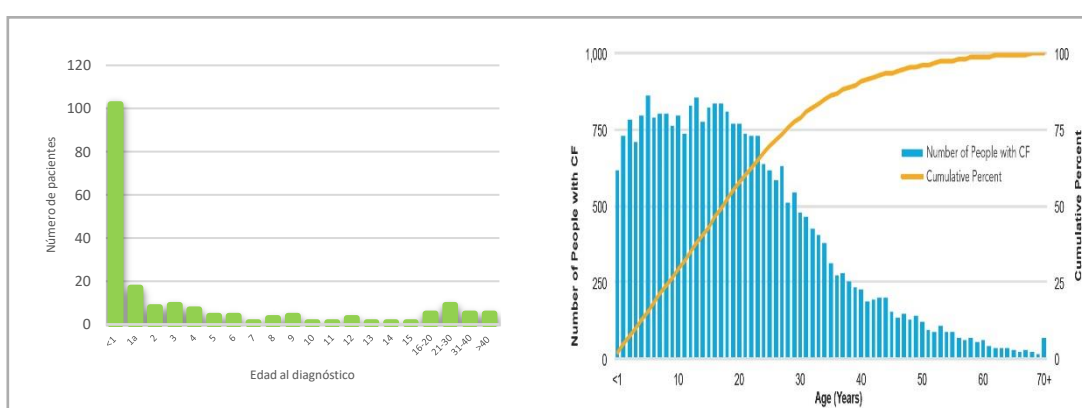


Figura 6. Edad al diagnóstico. La gráfica de la izquierda representa los datos obtenidos del Registro del HUC, la gráfica de la derecha representa los datos del Registro Americano. A pesar de que el registro contiene cerca de los 10.000 pacientes, las gráficas son muy similares.

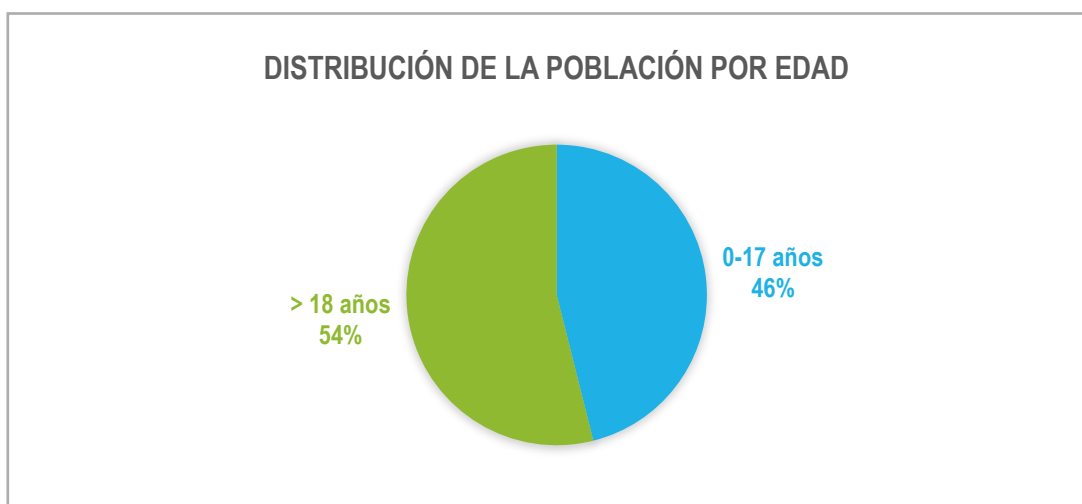


Figura 7. Distribución de la población de estudio en grupos de edad. La población infantil de 0-17 años de nuestra cohorte de fibrosis quística es de 94 (46.08%), siendo la población adulta (>18 años) de 110 (53.92%).

Como se ha comentado en la introducción, la alteración genética que provoca la FQ es la mutación de la proteína CFTR. Dado que F508del es la mutación más común, se examinó la distribución de los individuos por edad y su estado de portador F508del; Dos mutaciones F508del (homocigoto), una mutación F508del (heterocigoto) y los no portadores de ninguna mutación F508del. Se observa una mayor proporción de portadores no F508del y heterocigotos F508del en los pacientes adultos respecto a la población infantil, parece ser debido tanto al diagnóstico tardío de una forma leve de la enfermedad o sesgo de supervivencia de los individuos con mutaciones de CFTR leves (figura 8).

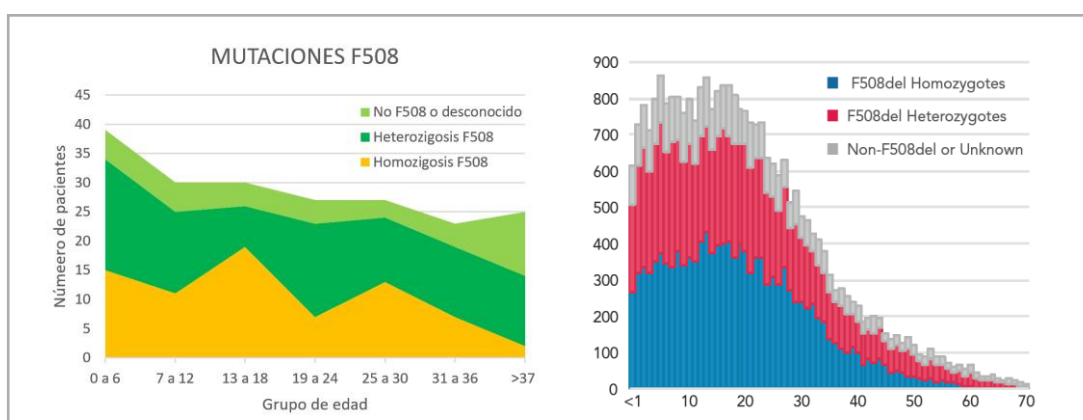


Figura 8. Distribución de la mutación F508del por edad en 2014. La gráfica de la izquierda representa los datos obtenidos del HUC y la gráfica de la derecha representa los datos del Registro Americano.

4.2. CAMBIOS PULMONARES

El FEV1 (volumen espiratorio máximo en el primer segundo) es el volumen de aire que se expulsa durante el primer segundo de la espiración forzada. Es el parámetro más empleado de función pulmonar. Es dependiente del esfuerzo, tiene una elevada reproducibilidad y se correlaciona lineal e inversamente con la obstrucción de las vías aéreas. Su disminución puede traducir patología obstructiva, restrictiva, pérdida de retracción elástica pulmonar o debilidad de la musculatura respiratoria. Se considera normal si es mayor del 80% de su valor teórico. Nuestros datos revelan que la función pulmonar, medida a través del FEV1% del predicho, está conservada en la población infantil entre 0 y 10 años. Se produce un declinar de la función pulmonar a medida que aumenta la edad en los pacientes (figura 9).

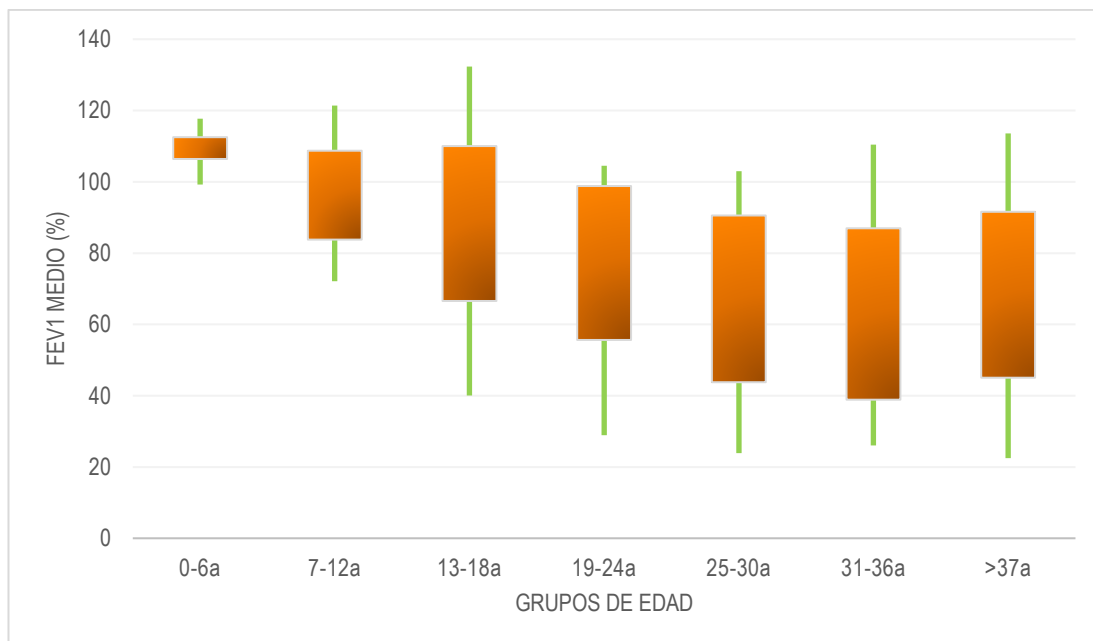


Figura 9. FEV1 según los grupos de edad. Los más jóvenes tienen un FEV1 más elevado; a medida que pasan los años el FEV1 se va reduciendo como consecuencia de la enfermedad, adquiriendo un patrón obstructivo.

4.3. AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS

El porcentaje de patógenos crónicos aislados varía en función del grupo edad, siendo los pacientes de 25-30 años los más frecuentemente colonizados (81.48%) y los pacientes más pequeños (0-6 años) los menos colonizados (7.69%) (Figura 10).

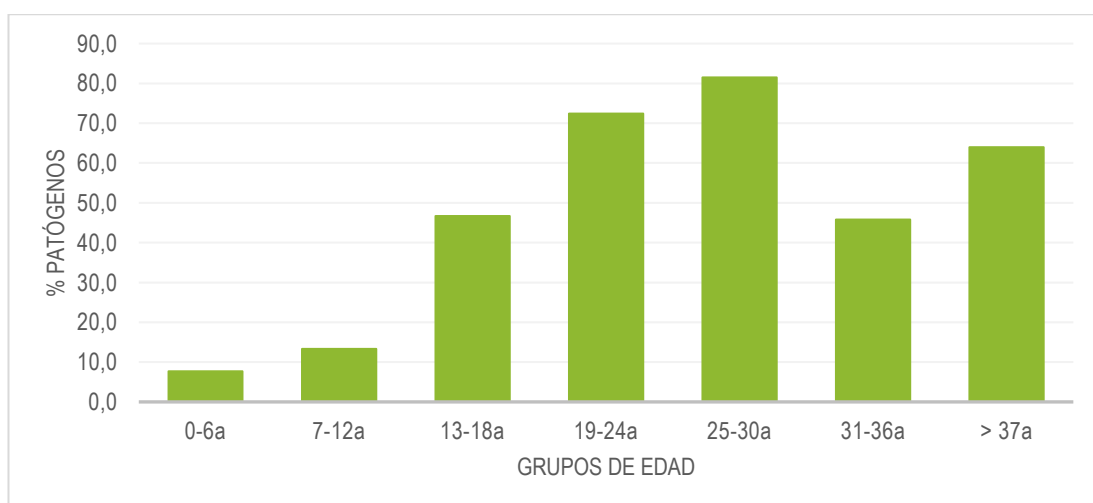


Figura 10. Porcentaje de patógenos crónicos aislados en función del grupo de edad.

Los patógenos más frecuentemente aislados son *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* (figura 11). Los datos de nuestra cohorte FQ revelan que los adultos (>18 años) son más frecuentemente colonizados que el grupo 0-17 años.

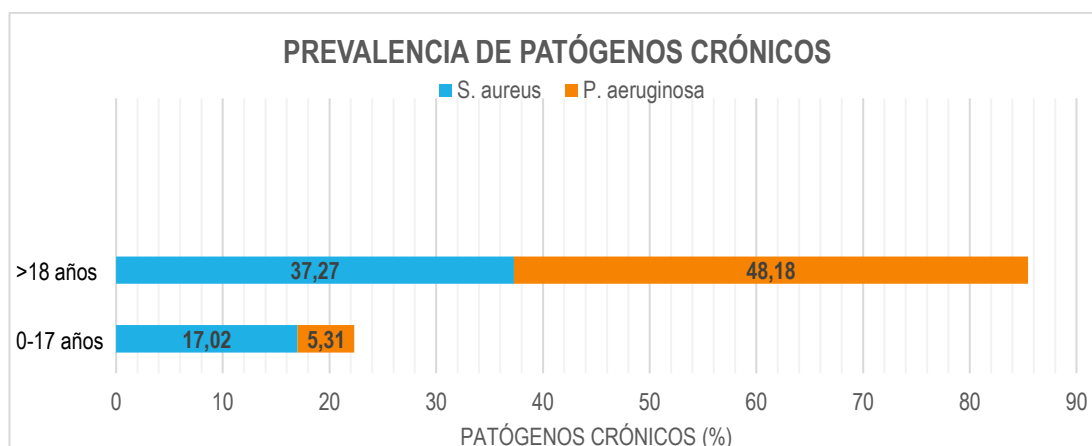


Figura 11. Prevalencia de S. aureus y P. aeruginosa. En la población de nuestra cohorte de 0-17 años es de 16 (17.02%) para S. aureus y 5 (5.31%) para P. aeruginosa; en la población adulta (>18 años) es de 41 (37.27%) para S. aureus y 53 (48.18%) para P. aeruginosa.

P. aeruginosa y *S. aureus* son más comunes en el grupo de edad de 25-30 años, siendo *S. aureus* el predominante en este grupo (66.67%) aunque no muy superior a *P. aeruginosa* (55.56%) Otros microorganismos aislados en nuestra cohorte tiene una prevalencia menor (figura 12).

Es de destacar la colonización por *Burkholderia cepacia complex* (BCC) en un total de 15 pacientes en nuestra cohorte. Estos bacilos gram negativos no fermentadores, tienen una alta resistencia a los diferentes antimicrobianos y puede transmitirse de forma cruzada entre pacientes. Por esta razón, los pacientes colonizador por BCC deben segregarse del resto de pacientes para evitar la infección cruzada.

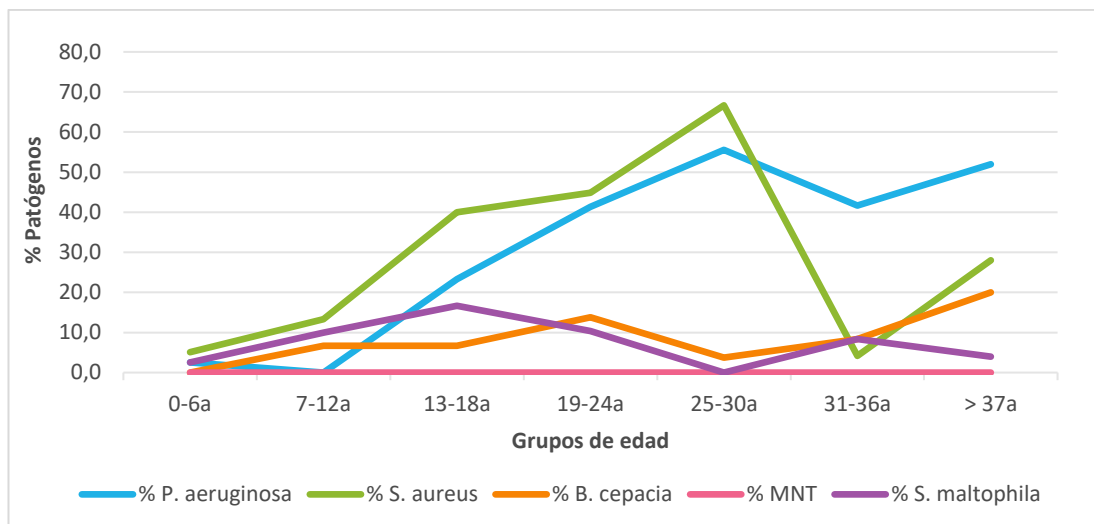


Figura 12. Prevalencia de microorganismos respiratorios por edad en 2014 en HUC.

Lo mismo ocurre en el Registro Americano de Fibrosis Quística, en el que *S. aureus* es el microorganismo más frecuente hasta los 25 años, momento en el que *P. aeruginosa* despunta, haciéndose más frecuente en edades más tardías (figura 13).

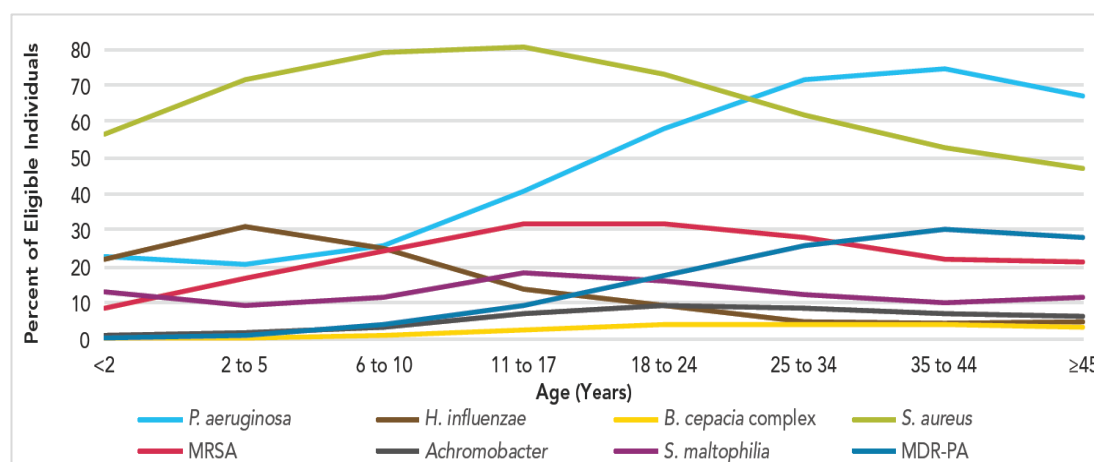


Figura 13. Prevalencia de microorganismos respiratorios por edad en 2014 según Registro Americano.

5. CONCLUSIONES

- Las bronquiectasias se dan con mayor frecuencia en mujeres, no fumadoras, cuyo síntoma principal es la tos crónica mucosa o mucopurulenta, que suele tener antecedentes desde la infancia.
- Su incidencia en la población infantil ha disminuido gracias a la vacunación infantil, la introducción de los antibióticos y la eficacia del tratamiento antituberculoso.
- Su prevalencia exacta es desconocida, pero se encuentra en aumento por el reconocimiento de casos no diagnosticados y casos mal diagnosticados de asma y EPOC.
- La causa conocida más frecuente es la infecciosa, producida por *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.
- La causa genética más frecuente es la fibrosis quística; las bronquiectasias en estos pacientes condicionan un aumento de la morbi-mortalidad y suponen hasta el 95% de los fallecimientos.
- Existe un importante número de casos, hasta un 50%, de etiología desconocida.
- La TCAR ha supuesto una técnica revolucionaria con alta sensibilidad y especificidad diagnóstica, y en la detección de cambios evolutivos.
- El tratamiento debe ir dirigido al control de la infección, disminución de la obstrucción del flujo aéreo, control de las complicaciones y tratamiento causal.
- El tratamiento es multidisciplinar e incluye antibióticos, broncodilatadores, mucolíticos y agentes hiperosmolares, corticoides, fisioterapia respiratoria y en última instancia, trasplante pulmonar.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Alonso Plasencia M, Zamarro García C, Sequeiros González A, Maíz Carro L. Capítulo 5-Fibrosis quística. Patología Respiratoria. Manual de tratamientos. Madrid: Gráficas Enar, S.A.; 2009; 59-66. Disponible en:
http://www.neumomadrid.org/descargas/patologia_respiratoria._manual_de_tratamientos_2009.pdf
- Annual Data Report. Patient Registry. Cystic Fibrosis Foundation. [Internet] 2014 [consultado 19 Nov 2016]. Disponible en: <https://www.cff.org/2014-Annual-Data-Report/>
- Anwar GA, McDonnell MJ Worthy SA, Bourke SC, Afolabi G, Lordan J, et al. Phenotyping adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective observational cohort study. *Respir Med* [Internet] 2013 [consultado 23 Oct 2016];107:1001-7. Disponible en: [http://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(13\)00162-5/pdf](http://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(13)00162-5/pdf)
- Bilton D, Henig N, Morrissey B, Gottfried M. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis. *Chest*. 2006;130:1503-10.
- Bilton D, Jones AL. Bronchiectasis: epidemiology and causes. *Eur Respir Mon*. [Internet] 2011 [consultado 19 Oct 2016];52:1-10. Disponible en:
<http://www.sppneumologia.pt/uploads/files/spp/PDF75.pdf>
- Bradley JM, Moran F, Greenstone M. Physical training for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet] 2002 [consultado 11 Ago 2016];(3):CD002166. Disponible en:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002166/epdf>
- Cole P, Bronchiectasis. En: Brewis RAL, Corrin B, Geddes DM, Gibson GJ eds. *Respiratory medicine*. 2nd ed. Vol 2. London, WB Saunders Co.; 1995. pp. 1286-1316.
- Field CE. Bronchiectasis. Third report on a follow-up study of medical and surgical cases from childhood. *Arch Dis Child* [Internet] 1969 [consultado 6 Nov

2016];44:551-61. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2020072/>

- Girón RM, Valenzuela C, Pinedo C, Cisneros C. Tratamiento antibiótico nebulizado en bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. Rev Patol Resp. [Internet] 2008; [consultado 9 Ago 2016]11(Supl 2):93-8. Disponible en: http://www.revistadepatologiarespiratoria.org/descargas/pr_11-2s_93-98.pdf

- King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Characterization of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. Respir Med [Internet] 2006 [consultado 22 Oct 2016];100:2183-9. Disponible en: [http://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(06\)00152-1/pdf](http://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(06)00152-1/pdf)

- Maíz Carro L, Girón Moreno R, Barrio Gómez de Agüero MI, Sequeiros González A. Fibrosis quística. En: Ergón. 2ª edición. Manual de bronquiectasias. Madrid: Neumomadrid; 2009. 233-247

- Martínez-García MA, Perpiña-Tordera M, Román Sánchez P, Soler-Cataluña JJ. Inhaled steroid improve quality of life in patients with steady-state bronchiectasis. Respir Med [Internet]. 2006 [Consultado 13 Jul 2016];100(9):1623-32. Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S0954611105005251/1-s2.0-S0954611105005251-main.pdf?_tid=83b9b4de-4363-11e6-90c6-00000aacb35d&acdnat=1467800717_641b8c3304213eeee4bc73d7f7aab4cb

- Martínez MA, García J, Vendrell M, Girón R, Maíz L, Rosa D, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. Eur Respir J. [Internet] 2014; [consultado 21 Jul 2016] 43:1357-67. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/43/5/1357.full.pdf>

- Martínez-García MA, Maíz L, Catalán P. Tratamiento de las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. Arch Bronconeumol. [Internet] 2011; [consultado 29 Jul 2016] 47(12):599-609. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/es/tratamiento-las-bronquiectasias-no-debidas/articulo/S0300289611002134/>

- Mínguez Clemente P, Lázaro Carrasco MT, Gil Ussetti P. Medicina [Internet] 2014 [consultado 12 Jul 2016]; 11(65): 3874-83. Disponible en: <https://es.scribd.com/doc/310199282/Bronquiectasias-2014>
- Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ. International guidelines for the selection of lung transplant candidates 2006 update a consensus report from the pulmonary scientific council of the international society for Heart and Lung Transplantation. JHLT [Internet]. 2006 [consultado 20 Jul 2016]25:745-55. Disponible en: [http://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(06\)00251-8/pdf](http://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(06)00251-8/pdf)
- Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. Guideline for non-CF bronchiectasis. British Thoracic Society Bronchiectasis (non-CF) Guideline Group. Thorax. [Internet] 2010; [consultado 19 Jul 2016]65:1-58. Disponible en: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/bronchiectasis/bts-guideline-for-non-cf-bronchiectasis/>
- 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 [Internet] 2013 [consultado 23 Oct 2016];162:1277-84. Disponible en: http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.162.4.9906120?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed#readcube-epdf
- Pinedo Sierra C, García Romero de Tejada J, Girón Moreno R, Flórez Martín S. Bronquiectasias; Patología Respiratoria. Manual de tratamientos. Madrid: Gráficas Enar, S.A.; 2009. 49-57.
- Prados Sánchez C, Juretschke Moragues MA, Serrano Iglesias JA, Villasante Fernández-Montes C. Bronquiectasias no fibrosis quística. En: Ergón. 2ª edición. Manual de bronquiectasias. Madrid: Neumomadrid; 2009. 249-255
- Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, Holland SM, Prevots R. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. Chest [Internet] 2012 [Consultado 20 Oct 2016];142: 432-9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369212604577>

- Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med* [Internet] 2007 [Consultado 22 Oct 2016];101:1163-70. Disponible en: [http://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(06\)00596-8/pdf](http://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(06)00596-8/pdf)
- Singleton RJ, Valery PC, Morris P, Byrnes CA, Grimwood K, Redding G, et al. Indigenous children from three countries with non-cystic fibrosis chronic suppurative lung disease/ bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol* [Internet] 2014 [Consultado 21 Oct 2016];49:189-200. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppul.22763/abstract;jsessionid=D214ECC4DCA65356BABB7EC32323DB52.f04t03>
- Tsang KW, Tipoe GL. Bronchiectasis: not an orphan disease in the East. *Int J Tuberc Lung Dis*. [Internet] 2014 [consultado 19 Oct 2016];8:691-702. Disponible en: <http://docserver.ingentaconnect.com/deliver/connect/iatld/10273719/v8n6/s3.pdf?expires=1476901582&id=88936077&titleid=3764&accname=Guest+User&checksum=8BAEE2A86773EC8ADA3AB055044AD5EB>
- Twiss J, Metcalfe R, Edwards E, Byrnes C. New Zealand national incidence of bronchiectasis "too high" for a developed country. *Arch Dis Child* [Internet] 2005 [consultado 6 Jul 2016] 90:737-40. Disponible en: <http://adc.bmj.com/content/90/7/737.full.pdf+html>
- Vendrell M, García J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Normativa SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de las Bronquiectasias. *Archiv. Bronconeumol* [Internet] 2008 [consultado 12 Jul 2016];44(11):629-40. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/es/diagnostico-tratamiento-las-bronquiectasias/articulo/S0300289608750257/>
- Wang Z. Bronchiectasis: still a problem. *Chin Med J*. [Internet] 2014 [consultado 19 Oct 2016];127:157-72. Disponible en: http://124.205.33.103:81/ch/reader/create_pdf.aspx?file_no=20132165&flag=1&year_id=2014&quarter_id=1
- Webb WR, Muller NL, Naidich DP. Airways diseases. En: *High resolution CT of the lung*. 3ª edición. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: p.467-546.

- Wilkinson M, Sugumar K, Milan SJ, Hart A, Crockett AJ, Crossingham I. Mucolytics for bronchiectasis. Cochrane Database Syst Rev. [Internet] 2014 [consultado 10 Ago 2016]:CD 001289. Disponible en:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001289.pub2/epdf>

ANEXOS

1. Codificación de las variables de la base de datos.
2. Base de datos de la Unidad de Bronquiectasias y Fibrosis Quística del HUC.

CODIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

- Año de nacimiento: cuatro dígitos
- Mes de nacimiento: dos dígitos
- Edad al seguimiento: edad del paciente al inicio del estudio
- Sexo: 1 varones, 2 mujeres
- Edad al diagnóstico: edad del paciente cuando fue diagnosticado
- Mutación 1: hace referencia a la primera mutación encontrada
- Mutación 2: hace referencia a la segunda mutación encontrada
- Valor FEV1: valor del mejor FEV1 Durante el año de seguimiento; valor en litros (dos decimales) del mayor FEV1% predicho. Si es desconocido se utiliza -1.
- Valor FVC: valor del mejor FVC Durante el año de seguimiento; valor en litros (dos decimales) del mayor FVC% predicho. Si es desconocido se utiliza -1.
- En referencia a los patógenos crónicos: Pseudomonas aeruginosa, Staphilococcus aureus, MNT y Stenotrophomonas maltophila
 - Valor -1: cronicidad desconocida
 - -99: buscando
 - 0: ausencia de patógenos crónicos
 - 1: presencia de patógenos crónicos

DateBirthYear	DateBirthMonth	AgeAtFollow	Gender	AgeAtDiagn	Mutation1	Mutation2	ValFEV1
2004	10	10,21	1	0,42	[delta]F508	[delta]F508	2,41
2005	1	9,96	1	0,54	[delta]F508	R334W	2,28
1998	11	16,13	1	6,5	[delta]F508	W57X(TAG)	2,88
1995	11	19,13	1	8	[delta]F508	E379X	2,47
1982	3	32,8	1	0,1	[delta]F508	[delta]F508	-1
1980	4	34,71	1	26	[delta]F508	R334W	-1
2008	5	6,63	1	2,2	[delta]F508	[delta]F508	1,55
1976	7	38,46	1	5	[delta]F508	G542X	2,68
2007	2	7,87	1	0,3	G542X	1812-1G->A	1,32
1995	10	19,21	1	0,7	[delta]F508	R334W	3,23
2012	8	2,38	1	0,11	[delta]F508	other	-1
2012	10	2,21	2	0,08	[delta]F508	[delta]F508	-1
2001	11	13,13	2	-1	[delta]I507	G542X	-1
1988	5	26,63	2	0,3	[delta]F508	[delta]F508	1,94
1977	11	37,13	1	27	[delta]F508	E588V	-1
2013	6	1,54	2	0,32	R334W	R117H	-1
2011	10	3,21	1	0,06	G542X	G85E	-1
2012	12	2,04	2	0,07	[delta]F508	1341+1G->A	-1
1973	5	41,63	1	11	[delta]F508	R1066C	0,93
1979	2	35,87	2	25,2	[delta]F508	L206W	2,38
2004	11	10,12	2	0,6	G542X	[delta]I507	1,77
2014	3	0,8	2	0,06	[delta]F508	[delta]F508	-1
2014	10	0,21	1	0,06	[delta]F508	R347H	-1
2002	11	12,13	1	12,1	G85E	other	2,17
2014	4	0,71	2	0,07	[delta]F508	[delta]F508	-1
2013	9	1,29	1	0,12	[delta]F508	H199Y	-1
2012	10	2,21	1	1,87	[delta]F508	L206W	-1
2002	7	12,46	1	1,79	[delta]F508	G542X	2,26
1998	9	16,29	2	0,6	[delta]F508	[delta]F508	1,47
2006	6	8,54	2	0,2	G542X	2183AA->G	1,31
2011	8	3,38	2	0,06	N1303K	Y1092X(C->G)	-1
2004	12	10,04	1	0,7	[delta]F508	[delta]F508	2,21
1997	8	17,38	1	1,9	[delta]F508	L206W	3,59
1987	4	27,71	1	0,3	[delta]F508	1609delCA	1,85
2007	7	7,46	2	0,1	[delta]F508	[delta]F508	1,18
2002	10	12,21	2	3,1	[delta]F508	G542X	-1
2003	7	11,46	1	0,1	G542X	other	2,09
1998	3	16,8	1	-1	[delta]F508	[delta]F508	3,71
1999	7	15,46	1	0,3	[delta]F508	G542X	-1
2005	12	9,04	1	0,7	[delta]F508	[delta]I507	1,36
2003	5	11,63	2	0,4	[delta]F508	other	2,34
1995	2	19,87	1	0,2	[delta]F508	G542X	2,82
1996	10	18,21	2	0,21	[delta]F508	[delta]F508	2,62
2000	11	14,12	2	0,11	[delta]F508	[delta]F508	2,18
1990	3	24,8	2	0,3	[delta]F508	G85E	-1
1990	3	24,8	1	20,9	R117H	R334W	3,14
1981	6	33,54	1	13	3849+10kbC-	1811+1.6kbA-	-1
1979	7	35,46	1	3	[delta]F508	[delta]I507	1,06
1959	2	55,87	1	45	[delta]F508	S945L	2,24
1973	10	41,21	1	1,5	unknown	unknown	2,21
1985	2	29,87	1	0,2	[delta]F508	[delta]F508	2,51
1987	9	27,29	1	7	[delta]F508	[delta]F508	1,57
1983	10	31,21	1	0,3	[delta]F508	1548delG	1,32
1980	9	34,29	1	17	[delta]F508	[delta]F508	3,14
1990	8	24,38	1	6,2	[delta]F508	H199Y	2,28
1984	7	30,46	2	3,3	[delta]F508	[delta]F508	1,56
1986	4	28,71	1	0,3	[delta]F508	N1303K	1,84
1990	4	24,71	2	0,45	[delta]F508	R1066C	3,02
1983	1	31,96	2	2,7	[delta]F508	H199Y	2,61
1967	9	47,29	1	12	[delta]F508	P205S	3,22
1984	6	30,54	1	6	[delta]F508	P5L	3,27

FEV1Perc	ValFVC	FVCPerc	ChronicPseu	ChronicStapl	ChronicBurk	NontubMyco	S.Maltophilia
120,65	2,55	108,93	0	0	0	-1	0
112,95	2,72	114,91	0	0	0	-1	0
86,82	3,3	86,81	0	0	0	1	0
57,84	3,57	70,75	1	0	1	0	0
	-1		-99	-99	-99	-99	-99
	-1		-99	-99	-99	-99	-99
112,52	1,71	109,38	0	0	0	-1	0
74,14	4,82	107,92	0	1	0	-1	0
91,55	1,61	97,92	0	0	0	-1	0
70,6	4,37	80,37	0	1	0	-1	0
	-1		0	0	0	-1	-99
	-1		0	0	0	-1	0
	-1		-99	-99	-99	-99	-99
65,38	3,49	101,72	1	1	0	-1	0
	-1		-99	-99	-99	-99	-99
	-1		0	0	0	-1	0
	-1		0	0	0	-1	0
	-1		0	0	0	-1	0
23,23	2,3	45,73	1	0	0	-1	0
88,8	3,46	108	0	0	0	-1	0
108,01	1,88	101,77	0	0	0	-1	0
	-1		0	0	0	-1	0
	-1		0	0	0	-1	0
111,46	2,57	114,18	0	0	0	-1	0
	-1		0	0	0	-1	0
	-1		0	0	0	-1	0
	-1		0	0	0	-1	0
91,22	2,82	97,16	0	1	0	-1	0
55,42	1,82	62,12	1	1	0	0	0
86,96	1,54	90,94	0	0	0	-1	0
	-1		0	0	0	-1	0
112,39	2,5	108,66	0	0	0	-1	0
99,52	3,79	91,87	0	0	0	-1	0
42,15	4,5	84,36	0	0	0	-1	0
95,31	1,44	104,65	0	1	0	-1	0
	-1		-99	-99	-99	-99	-99
98,29	2,49	100,33	0	1	0	-1	0
112,39	3,94	105,06	0	0	0	-1	0
	-1		-99	-99	-99	-99	-99
93,17	1,61	96,61	0	0	0	-1	0
101,92	2,8	107,37	0	0	0	0	0
74,32	4,25	95,98	1	0	0	-1	0
77,02	3,08	80,22	1	0	0	-1	0
69,23	2,73	77,43	0	1	0	-1	0
	-1		-99	-99	-99	-99	-99
64,77	4,34	73,54	0	0	0	-1	0
	-1		-1	-1	-1	-1	-1
26,81	2,98	61,05	1	0	0	-1	0
56,15	4,98	95,66	1	0	0	-1	0
55,73	4,08	82,05	1	0	1	-1	0
61,89	4,05	82,29	1	1	0	-1	0
40,93	3,78	82,37	1	1	0	-1	0
32,79	3,22	65,69	1	0	0	0	0
89,31	4,79	111,75	1	0	0	0	0
58,75	4,11	89,03	1	1	0	0	0
48,65	3,32	87,42	1	1	0	0	0
42,59	3,69	70,2	0	1	0	-1	0
99,54	3,83	110,12	0	1	0	-1	0
84,88	2,74	75,1	0	0	1	-1	0
81,67	4,84	96,23	1	0	1	-1	0
92,89	4,36	103	0	0	0	-1	0

1981	11	33,13	2	4	[delta]F508	[delta]F508	1,89
1987	6	27,55	1	0,9	R1066C	R1066C	3,15
1977	11	37,13	2	19	G542X	V1008D	2,53
1987	9	27,29	1	10,1	[delta]F508	R334W	1,58
1974	6	40,54	1	-1	[delta]F508	unknown	1,49
1967	7	47,46	1	35,2	[delta]F508	[delta]F508	1,48
1992	5	22,63	2	2,3	[delta]F508	G542X	1,86
1979	4	35,71	2	0,2	G542X	1811+1.6kbA-	1,56
2000	11	14,12	1	0,8	[delta]F508	V232D	-1
1986	4	28,71	2	8	[delta]F508	2789+5G>A	-1
1971	6	43,55	2	-1	G576A	R668C	1,74
2002	8	12,38	1	6	[delta]F508	N1303K	1,93
1988	10	26,21	2	0,2	G542X	1811+1.6kbA-	3,04
2012	11	2,12	2	0,06	[delta]F508	G85E	-1
2010	1	4,96	1	-1	[delta]F508	[delta]F508	-1
2006	1	8,96	1	0,5	[delta]F508	[delta]F508	1,66
1983	1	31,96	1	30,16	[delta]F508	R117H	4,25
1995	11	19,13	2	0,4	[delta]F508	[delta]F508	2,78
2012	10	2,21	1	0,07	[delta]F508	711+1G->T	-1
1978	1	36,96	1	35,96	[delta]F508	other	4,52
2011	9	3,29	1	0,12	[delta]F508	[delta]F508	-1
1951	8	63,38	1	63,2	[delta]I507	3849G->A	1,19
2003	3	11,8	2	0,1	[delta]F508	[delta]F508	1,59
2013	7	1,46	2	0	[delta]F508	other	-1
2001	11	13,13	1	4	N1303K	N1303K	2,08
1997	7	17,46	2	1,1	unknown	unknown	3,85
1996	8	18,38	2	1	[delta]F508	[delta]F508	3,28
2008	8	6,38	2	0	[delta]F508	G542X	1,45
2002	12	12,04	1	0,2	[delta]F508	3272-26A->G	3,01
1990	6	24,54	2	0,45	G85E	712-1G->T	1,82
2008	10	6,21	1	0,16	[delta]F508	[delta]F508	1,36
2007	2	7,87	1	3,8	[delta]F508	[delta]F508	1,22
2007	11	7,13	2	3,2	[delta]F508	[delta]F508	1,38
2009	2	5,87	2	2,25	[delta]F508	Q890X	-1
2011	5	3,63	1	0,05	[delta]F508	[delta]F508	-1
1991	11	23,13	2	21,8	unknown	unknown	4,23
1991	8	23,38	2	0,5	[delta]F508	[delta]F508	2,16
1998	10	16,21	1	4,4	[delta]F508	L206W	4,03
1996	12	18,04	1	0,16	[delta]F508	[delta]F508	3,97
2005	7	9,46	2	1	[delta]F508	[delta]I507	1,39
1998	8	16,38	2	0,17	[delta]F508	[delta]F508	3,47
2001	10	13,21	2	-1	[delta]F508	[delta]F508	1,54
1993	2	21,87	1	0,4	[delta]F508	1717-1G->A	4,91
2009	3	5,8	1	0,1	[delta]F508	W1089X	-1
2005	5	9,63	2	1,8	[delta]F508	[delta]F508	1,56
1993	12	21,04	1	0,6	[delta]F508	W1089X	1,3
1999	11	15,13	1	0,42	[delta]F508	[delta]F508	4,08
2009	2	5,87	1	0,08	[delta]F508	other	1,42
1986	9	28,29	2	1,16	[delta]F508	[delta]F508	1,01
1987	9	27,29	1	6,5	[delta]F508	[delta]F508	3,5
2008	9	6,29	1	0,3	[delta]F508	G85E	1,03
2005	2	9,87	1	0,12	[delta]F508	W1282X	1,53
1999	5	15,63	2	0,1	[delta]F508	[delta]F508	2,49
1995	1	19,96	1	4,5	[delta]F508	[delta]F508	4,43
2009	3	5,8	1	1,16	[delta]F508	[delta]F508	1,16
2009	12	5,04	1	0,8	[delta]F508	[delta]I507	-1
2011	4	3,71	1	0,06	[delta]F508	Q890X	-1
1999	1	15,96	2	9,94	[delta]F508	E292K	3,68
1995	7	19,46	1	0,9	[delta]F508	Q359K/T360k	3,87
1998	9	16,29	1	0,4	[delta]I507	R1066C	4,06
1999	3	15,8	1	3,6	[delta]F508	[delta]F508	2,42
1997	5	17,63	1	0,3	[delta]I507	N1303K	2,98

66,61	3,03	90,13	1	0	1	-1	0
71	5,25	97,25	1	1	1	-1	0
73,57	3,87	92,19	0	0	1	-1	0
41,79	3,86	85,34	0	1	0	-1	0
39,32	3,29	69,55	1	0	0	-1	0
43,06	3,26	74,56	1	1	0	0	0
60,05	3,06	86,89	1	1	0	-1	0
53,05	2,62	74,23	1	0	0	-1	0
	-1		-99	-99	-99	-99	-99
	-1		-99	-99	-99	-99	-99
69,21	2,2	71,41	1	1	0	0	0
80,05	2,72	95,91	0	1	0	0	0
94,06	3,66	97,33	1	0	0	-1	0
	-1		0	0	0	-1	0
	-1		0	0	0	-1	0
103,94	1,88	102,35	0	0	0	-1	0
89,42	6,63	112,83	-1	-1	-1	-1	-1
83,75	3,99	106,5	0	1	0	0	1
	-1		0	0	0	-1	1
109,65	6,08	118,76	0	0	0	-1	0
	-1		0	0	0	-1	0
46,44	2,8	81,72	0	1	0	-1	0
72,9	1,97	79,62	0	0	1	-1	1
	-1		0	0	0	-1	0
104,93	2,5	108,98	0	1	0	0	0
122,05	4,5	128,56	0	-1	0	-1	0
100,81	3,84	105,29	1	0	0	0	0
	1,72		0	0	0	-1	0
126,77	3,57	127,95	0	0	0	-1	0
56,57	2,91	78,38	0	0	0	-1	1
110,71	1,54	111,69	1	0	0	-1	0
87,82	1,49	94,4	0	0	0	-1	1
94,9	1,6	98,1	0	0	0	-1	0
	-1		0	0	0	-1	0
	-1		0	0	0	-1	0
115,85	4,84	113,76	0	0	0	-1	0
68,51	2,75	76,02	0	1	1	-1	0
115,66	4,3	107,41	0	0	0	-1	0
88,96	5,43	104,45	1	1	0	-1	1
84,82	1,68	90,94	0	0	1	-1	1
101,61	4,05	105,69	0	1	0	0	0
79,06	1,74	79,78	0	0	0	-1	0
93,81	5,9	92,81	1	0	0	0	0
	-1		0	0	0	-1	1
100,19	1,68	96	0	0	0	-1	0
29,65	3,09	59,17	1	0	0	-1	0
116,44	4,8	117,81	0	1	0	0	1
	1,56		0	1	0	0	1
30,84	2,17	56,32	1	1	0	-1	0
80,35	5,18	98,13	1	1	0	-1	0
98,63	1,22	105,73	0	1	0	-1	0
90,03	1,87	95,49	0	0	0	-1	0
77,83	3,42	95,92	0	0	0	-1	0
100,53	5,42	103,57	1	1	0	-1	0
	1,36		0	0	0	-1	0
	-1		0	0	0	-1	0
	-1		0	0	0	-1	0
131,58	3,9	125,36	0	0	0	-1	0
83,9	4,86	88,41	0	0	1	-1	0
99,11	5,22	110,36	0	1	0	-1	0
69,46	3,03	75,68	1	1	0	0	0
72,57	3,83	80,95	0	0	0	0	1

1999	5	15,63	2	0,4	[delta]F508	[delta]F508	2,26
1999	1	15,96	1	0,5	[delta]F508	[delta]F508	2,85
2003	2	11,87	2	1,3	[delta]F508	E60K	2,16
2004	11	10,12	2	0,2	[delta]F508	[delta]F508	1,55
2006	11	8,13	1	0,3	[delta]F508	[delta]F508	1,21
1994	10	20,21	2	0,6	G542X	G542X	1,92
2011	10	3,21	2	0,06	[delta]F508	[delta]F508	-1
1997	4	17,71	1	-1	[delta]F508	[delta]F508	3,61
1993	5	21,63	2	0,06	[delta]F508	Q890X	1,88
1994	11	20,13	1	0,4	[delta]F508	1677delTA	5,09
1991	7	23,46	2	22,7	[delta]F508	N1303I	3,37
1971	10	43,21	2	42,5	[delta]F508	3849+10kbC-	1,56
1996	10	18,21	1	0,2	[delta]F508	[delta]I507	3,28
2010	2	4,87	1	-1	[delta]F508	S912X	-1
2007	4	7,71	2	1,1	[delta]F508	G542X	1,15
1995	2	19,87	1	0,2	[delta]F508	[delta]F508	3,97
2007	10	7,21	2	1	[delta]F508	H199Y	1,17
1994	11	20,13	1	0,4	[delta]F508	1677delTA	4,83
1996	12	18,04	1	0,2	[delta]F508	[delta]F508	3,52
1969	7	45,46	2	34	[delta]F508	R334W	1,16
1995	8	19,38	1	2,75	[delta]I507	N1303K	3,4
2011	9	3,29	1	0,08	[delta]F508	[delta]F508	-1
1997	2	17,87	1	2	[delta]F508	[delta]F508	1,96
1963	3	51,8	1	12	[delta]F508	[delta]F508	-1
1986	10	28,21	1	4,5	3272-26A->G	L206W	3,4
1965	9	49,29	1	32	[delta]F508	L206W	3,87
1988	2	26,87	2	0,3	[delta]F508	[delta]F508	1,67
1990	4	24,71	2	0,3	[delta]F508	621+1G->T	1,38
1990	1	24,96	1	0,2	[delta]F508	1812-1G->A	3,06
1982	4	32,71	2	4	[delta]F508	[delta]F508	1,19
1980	1	34,96	2	9	unknown	unknown	2,86
1986	10	28,21	1	0,45	[delta]F508	1717-1G->A	3,98
1979	9	35,29	1	9	[delta]F508	E692X	2,86
1987	5	27,63	1	0,15	[delta]F508	[delta]F508	2,71
1972	9	42,29	2	19	R334W	711+3A->T	2,39
1967	10	47,21	2	27	[delta]F508	296+3insT	2,77
1979	7	35,46	1	9,4	[delta]F508	H199Y	1,52
1980	1	34,96	2	8,25	[delta]F508	[delta]F508	2,2
1974	1	40,96	2	22	G542X	V1008D	2,77
1987	5	27,63	1	0,4	[delta]F508	G85E	1,83
1979	5	35,63	1	-1	[delta]F508	2603delT	2,04
1981	7	33,46	1	2,7	[delta]F508	R1066C	2,09
1987	11	27,13	1	0,25	[delta]F508	[delta]F508	2,85
1987	6	27,55	1	0,2	[delta]F508	R1162X	3,29
1978	4	36,71	2	1,5	N1303K	1078delT	0,92
1989	1	25,96	1	3,3	[delta]F508	[delta]F508	1,08
1988	4	26,71	2	1,4	[delta]F508	[delta]F508	2,02
1991	12	23,04	2	3,5	[delta]F508	[delta]F508	3,17
1999	11	15,13	1	-1	[delta]F508	[delta]F508	1,99
1992	5	22,63	1	-1	[delta]F508	1609delCA	4,54
1975	11	39,13	2	29	unknown	unknown	2,51
1977	12	37,04	1	16	[delta]F508	296+3insT	3,85
1985	3	29,8	1	3,7	[delta]F508	[delta]F508	3,82
1984	2	30,87	1	0,3	[delta]F508	V520F	4,49
1981	8	33,38	1	0,3	Q890X	3849G->A	1,32
1982	2	32,87	1	8,9	[delta]F508	[delta]F508	2,91
1962	1	52,96	2	43	G85E	L206W	2,56
1998	8	16,38	2	2	[delta]F508	[delta]F508	1,04
2003	9	11,29	1	0,8	[delta]F508	G542X	1,79
1981	9	33,29	1	0,29	[delta]F508	R1066C	3,01
1977	12	37,04	2	1,25	[delta]F508	2183AA->G	1,56
1991	10	23,21	1	0,1	[delta]F508	[delta]F508	3,65

75,85	2,36	71,33	0	1	0	-1	1
95,04	3,41	99,79	1	0	0	-1	0
94,3	2,79	106,7	0	0	0	-1	0
99,55	1,73	98,85	0	0	0	-1	0
82,39	1,39	82,85	0	0	0	-1	0
60,13	3,17	87,82	1	0	0	-1	0
	-1		0	0	0	-1	0
88,99	4,46	95,57	0	0	1	0	0
62,73	3,12	92,25	0	1	0	0	0
98,45	6,34	101,62	1	0	0	-1	0
100,83	4,47	115,91	0	0	0	-1	0
58,05	2,73	82,59	1	0	0	0	0
77,05	4,64	94,14	0	0	0	0	0
	-1		0	0	0	-1	0
93,39	1,33	97,31	0	0	0	-1	0
93,09	5,26	104,3	0	1	1	-1	1
89,77	-1		0	0	0	-1	0
92,48	6,59	104,46	1	0	0	-1	0
92,32	4,46	102,5	0	1	0	-1	1
40,56	1,94	54,59	0	0	0	-1	0
79,47	4,43	87,72	0	1	0	-1	0
	-1		0	0	0	-1	0
52,72	2,95	69,77	1	1	0	-1	0
	-1		0	1	0	-1	0
87,26	4,45	94,84	0	1	0	-1	0
112,8	5,22	118,94	0	0	0	-1	0
57,04	3,54	104,58	0	1	0	-1	0
45,58	3,13	89,99	1	0	0	0	0
76,88	4,71	99,32	0	1	0	-1	0
43,55	2,17	67,26	0	0	0	-1	0
99,23	3,92	113,86	0	0	0	-1	0
102,26	4,75	101,3	0	0	0	-1	0
60,57	5,48	93,09	1	0	0	-1	0
63,94	4,12	80,2	1	0	0	0	0
86,31	2,93	86,06	1	0	0	-1	0
104,69	3,36	101,98	0	0	0	-1	0
35,32	3,57	66,85	0	0	1	-1	0
75,7	3,03	86,97	1	0	0	-1	1
88,15	3,54	91,69	0	0	1	-1	0
39,76	3,54	63,14	0	1	0	-1	0
50,15	3,74	74,47	-1	-1	-1	-1	-1
42,88	3,54	58,43	1	0	0	-1	0
69,27	4,88	98,41	0	1	0	0	0
75,65	4,92	93,28	0	1	0	-1	0
33,63	1,55	47,16	1	0	0	-1	0
24,66	3,36	63,47	1	1	0	0	0
69,6	2,78	83,23	1	1	0	0	0
103,72	3,89	111,91	1	1	0	-1	0
80,88	2,52	88,89	0	0	1	-1	0
96,62	6,18	109,14	0	0	0	-1	0
84,93	3,17	88,21	0	0	0	-1	0
95,54	4,8	96,11	1	1	0	0	0
97,44	4,91	103,61	1	0	0	0	0
100,55	5,48	99,93	1	0	0	-1	0
43,08	2,21	60,19	1	0	0	0	0
69,74	4,87	95	0	1	0	0	1
96,18	3,81	112,92	0	0	0	-1	0
40,82	1,77	63,01	0	1	0	0	0
90,03	2,23	96,28	0	0	0	-1	0
66,08	4,41	78,16	0	0	0	-1	0
50,83	3,53	95,14	1	0	0	-1	0
95,72	4,22	93,59	0	1	0	-1	0

1991	11	23,13	2	-1	[delta]F508	[delta]F508	1,42
2002	12	12,04	2	4,9	[delta]F508	R334W	2,45
2008	1	6,96	1	0,6	[delta]F508	2183AA->G	1,6
2002	3	12,8	2	-1	[delta]F508	[delta]F508	1,57
1988	11	26,12	2	0,2	[delta]F508	R1162X	2,55
1994	3	20,8	2	5,4	[delta]I507	E60K	1,63
2012	5	2,63	2	0,07	[delta]F508	[delta]I507	-1
2012	8	2,38	2	0,09	G673X	1609delCA	-1
2010	12	4,04	2	1,65	[delta]F508	[delta]F508	-1
2012	8	2,38	1	0,08	[delta]F508	[delta]F508	-1
2013	9	1,29	1	0,13	[delta]F508	[delta]F508	-1
2013	7	1,46	2	0,08	[delta]F508	[delta]F508	-1
2013	11	1,13	2	0,11	[delta]F508	[delta]I507	-1
1971	12	43,04	1	41,91	V232D	R1066C	2,61
1965	4	49,71	2	40	unknown	unknown	2,13
2011	6	3,55	2	0,06	W1282X	3849+10kbC-:	-1
1982	8	32,38	1	0,7	[delta]F508	[delta]F508	2,54
1976	3	38,8	2	5	1811+1.6kbA-	1812-1G->A	1,67
1986	11	28,13	1	5	[delta]F508	[delta]F508	3,58

49,35	2,74	84,33	0	1	0	0	0
98,18	2,63	92,61	0	0	0	-1	0
106,03	1,96	113,44	0	0	0	-1	0
78,6	1,87	82,69	0	0	0	-1	0
90,08	3,02	92,92	0	1	0	-1	0
48,87	2,22	58,39	1	0	0	0	0
	-1		0	0	0	-1	0
	-1		0	0	0	-1	0
	-1		0	0	0	-1	0
	-1		0	0	0	-1	0
	-1		0	0	0	-1	0
	-1		0	0	0	-1	0
	-1		0	0	0	-1	1
	-1		0	0	0	-1	0
64,17	4,51	87,89	1	0	0	-1	0
75,86	2,6	73,63	0	0	0	-1	0
	-1		0	0	0	-1	0
60,17	4,52	87,08	1	0	0	-1	0
56,69	2,96	82,49	0	1	0	-1	1
96,31	4,2	94,35	1	0	0	-1	0