

Fibrosis quística. Aspectos digestivos y nutricionales

Carlos Bousoño García⁽¹⁾, David González Jiménez⁽²⁾, Javier Juampérez Goñi⁽³⁾,
Marina Álvarez Beltrán⁽⁴⁾, Joaquim Calvo-Lerma⁽⁵⁾

⁽¹⁾Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Universidad de Oviedo

⁽²⁾Hospital Universitario San Agustín. Avilés. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

⁽³⁾Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

⁽⁴⁾Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona

⁽⁵⁾Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Universitat Politècnica de València. Valencia

Bousoño García C, González Jiménez D, Juampérez Goñi J. Fibrosis quística. Aspectos digestivos.
Protoc diagn ter pediatr. 2023;1:171-189



RESUMEN

La fibrosis quística (FQ) en edad pediátrica cursa con manifestaciones digestivas directamente relacionadas con el defecto del regulador transmembrana de FQ (CFTR) entre las que destacan la insuficiencia pancreática exocrina (responsable de la mala digestión, malabsorción, fallo de medro y malnutrición), la enfermedad hepática relacionada con FQ, el íleo meconial y el síndrome de obstrucción intestinal distal. Más raros son la pancreatitis recidivante, el prolapso rectal recidivante y la invaginación intestinal. Además deben tenerse en cuenta otras complicaciones digestivas como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, los trastornos del vaciamiento gástrico, la gastritis crónica y el ulcus péptico, el estreñimiento crónico, la inflamación intestinal y el sobrecrecimiento bacteriana y la colonopatía fibrosante de carácter iatrogénico, y otras asociaciones ocasionales como la enfermedad celíaca.

Conseguir un estado nutricional óptimo es esencial en los pacientes con FQ por sus múltiples implicaciones en la evolución de la enfermedad. El objetivo consistirá en mantener un crecimiento y desarrollo normal para la edad con IMC en p50. Para ello es importante contar con un equipo multidisciplinar que realice una valoración nutricional completa, la valoración de la función pancreática y de la absorción intestinal, del desarrollo puberal, de la DRFQ y de la densidad mineral ósea. Las recomendaciones nutricionales actuales incluyen una dieta hipercalórica (110-200% de las RDA) con un reparto específico calórico: 35-40% grasa, 20% proteínas, 40-45% hidratos de carbono. Si no alcanzamos nuestros objetivos con las recomendaciones dietéticas descritas y optimizando el aporte energético, se deben plantear suplementos

enterales orales, módulos de grasa MCT o fórmulas oligoméricas con MCT. En último término se planterará el suplemento enteral por sonda nasogástrica o gastrostomía. En el lactante se recomienda iniciar dosis bajas e ir subiendo según clínica y ganancia ponderal. Es esencial el aporte de micronutrientes, recomendándose la suplementación sistemática de vitaminas liposolubles (A, E, D, K) en insuficientes y suficientes pancreáticos y su monitorización anual o tras tres meses de cambio de suplementación. Entre los minerales y oligoelementos se debe aportar sodio a todos los pacientes (especialmente a los lactantes o pacientes mayores en situación de calor, fiebre o ejercicio), zinc y calcio. De entre los nuevos tratamientos destacan los fármacos restauradores de CFTR, al contribuir a la mejoría del estado nutricional por diferentes mecanismos fisiopatológicos con resultados muy esperanzadores.

1. ASPECTOS DIGESTIVOS

Entre las manifestaciones digestivas más sobresalientes de la fibrosis quística (FQ) en edad pediátrica destacan la insuficiencia pancreática exocrina (IPE) (85%), la enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE) y trastornos del vaciamiento gástrico (65-70%), el íleo meconial (IM) (12-20%), estreñimiento (25%), síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID) (10-20%), la inflamación intestinal y el sobrecrecimiento bacteriano (15-25%), la pancreatitis (10-15%) y la enfermedad hepática relacionada con FQ (EHFQ) (27-35%).

1.1. Manifestaciones pancreáticas ligadas al defecto CFTR

1.1.1. Insuficiencia pancreática exocrina

Está presente en el 55% de los pacientes al nacimiento y en un 85% al año de vida. Las mutaciones más graves como F508del en homocigosis cursan con IPE en más del 85% de los pacientes. Las mutaciones leve/leve o leve/grave cursan con suficiencia pancreática exocrina.

La clínica consiste en esteatorrea (heces muy pestilentes, de olor rancio, pálidas, que flotan en el agua), distensión abdominal, fallo de medro, malnutrición, deficiencia de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), anemia y déficit de minerales (selenio, hierro y zinc). La IPE condiciona además la aparición de otras complicaciones como IM al nacimiento y SOID en niños mayores.

Su diagnóstico se realiza determinando los niveles de elastasa fecal-1 (se habla de insuficiencia si son <100 mg/g de heces). Para valoración de la esteatorrea utilizamos la cuantificación de grasa en heces de 72 horas por el método Van de Kamer o FENIR (espectroscopía de reflectancia en infrarrojo cercano). Son métodos indirectos no invasivos que permiten una aproximación en la cuantificación de la esteatorrea y que se modifican con la ingesta enzimática, por lo que son pruebas aceptables para monitorizar el cumplimiento, la dosis y respuesta al tratamiento. Para poder estimar el coeficiente de absorción de grasa, es necesario acompañar la recogida de heces de 72 horas con un registro dietético, para de esta manera poder calcular la grasa ingerida y establecer así la relación por-

Tabla 1. Formulaciones en España de tratamiento enzimático. Kreon caps®

	Kreon 5000® (dosis por cucharadita)*	Kreon 10.000®	Kreon 25.000®
Lipasa (UI)	5.000	10.000	25.000
Amilasa (UI)	3.600	8.000	18.000
Proteasa (UI)	200	600	1.000

*Cada cucharadita contiene 100 mg de microesferas.

centual entre grasa ingerida y grasa excretada. El objetivo clínico en cuanto al coeficiente de absorción de grasa se estima del 90%. En base a esta cifra, pacientes que obtengan un resultado inferior deberían incrementar la dosis de suplemento enzimático.

La terapia de sustitución con enzimas pancreáticas es el tratamiento indicado para los pacientes con FQ e insuficiencia pancreática, quienes requerirán dicha suplementación con enzimas pancreáticas durante toda su vida. Las cápsulas contienen microcápsulas con cubierta entérica y liberación retardada en pH alcalino (a partir de 5,5), para así facilitar que lleguen activas al duodeno con el alimento (Tabla 1). Las enzimas deben tomarse con cada comida. En el lactante se recomienda iniciar la terapia sustitutiva con dosis bajas (2.000 UI cada 120 ml de leche) e ir subiendo según clínica y ganancia ponderal (Tabla 2). Asimismo, se recomienda administrarlas con agua o alimento ácido como compota de manzana (no con leche, que es alcalina), para evitar así que la cubierta de las microcápsulas se abra antes de tiempo e ingerir rápido. Conviene explicar a los padres que vigilen que no queden restos de microcápsulas en la boca (más adelante, evitar masticarlas), por la posibilidad de que se abran y produzcan erosiones en la mucosa oral. Se recomienda administrar

Tabla 2. Dosificación recomendada de la terapia de sustitución pancreática

0-12 meses	2.000-4.000 UI lipasa/120 ml o toma LM Máx: teórico: 10.000UI/kg/día (aunque pueden ser necesarias dosis más altas)
12 m-4 años	1.000-4.000 UI lipasa/g grasa toma* 1.000 UI lipasa/kg/toma** Máx: 2.500 UI/kg/toma o 10.000 UI/kg/día o 4.000 UI/g grasa
> 4 a-adultos	1.000-4.000 UI lipasa/g grasa toma* 500 UI lipasa/kg/toma** Máx: 2.500 UI/kg/toma o 10.000 UI/kg/día o 4.000 UI/g grasa

*Ajustando dentro del rango según características de la comida.

las enzimas antes de las comidas o repartidas en dos tomas al principio y a mitad de la comida si el niño tarda mucho en comer, ya que el tiempo de acción aproximado es de una hora.

No existen estudios de evidencia para establecer normas fijas de incremento del tratamiento enzimático, debiéndose ajustar la dosis según la cuantificación de grasa en heces, la evolución de peso y talla, el registro dietético y la clínica.

En aquellos pacientes con nutrición enteral (NE) por sonda o gastrostomía y sin capacidad de administración de la terapia enzimática por vía oral se recomienda dividir la dosis al inicio y al final de la NE, usando fórmulas enterales con elevado aporte de MCT. Para la administración de enzimas por gastrostomía se recomienda abrir la cápsula y mezclar con un preparado ácido tipo compota de manzana y pasar frecuentemente cada 2-4 horas. En caso de sonda transpilórica o yeyunal se recomienda la disolución previa de las enzimas en solución con bicarbonato para evitar su obstrucción y mejorar su eficacia.

La administración de dosis altas de enzimas puede implicar estreñimiento y otras molestias digestivas. Las recomendaciones se fijaron en un máximo de 10.000 UI/ kg/día, aunque un porcentaje de pacientes precisará mayor dosis, especialmente en el primer año de vida. Dosis elevadas de forma mantenida con antiguas formulaciones se han asociado a la colonopatía fibrosante.

En caso de esteatorrea rebelde al tratamiento sustitutivo deben valorarse: inadecuada ingesta, falta de cumplimiento terapéutico, insuficiente alcalinización duodenal, sobrecrecimiento bacteriano, alteración enterocitaria, enlentecimiento del vaciado gástrico o una inadecuada solubilización micelar de las grasas debido a un aumento en la excreción fecal de ácidos biliares. En estos casos puede ser necesario recurrir a un inhibidor de la bomba de protones, a la administración de bicarbonato o a añadir ácido ursodeoxicólico. En caso de no mejorar con las medidas anteriores, deberán otras posibles enteropatías.

1.1.2. Pancreatitis recidivante

Es una complicación infrecuente (<2%) y puede presentarse en forma de episodios agudos, aislados o repetidos, o evolucionar a cronicidad, con destrucción progresiva de la glándula. Pueden desarrollarse episodios agudos, aislados o repetidos de pancreatitis o, incluso constituir la forma de presentación de la enfermedad en las llamadas formas atípicas. Estas se caracterizan por la presencia de mutaciones leves, con escasa afectación de la función pulmonar, suficiencia pancreática y sintomatología en otros órganos, que es la que, finalmente, conduce al diagnóstico. También se ha documentado que en el trasfondo de muchas pancreatitis crónicas idiopáticas se encuentran mutaciones leves del gen CFTR. Estos episodios se presentan

en forma de dolor abdominal acompañado de náuseas, vómitos y afectación del estado general, junto con elevación de los niveles séricos de las enzimas pancreáticas y alteración glandular en las pruebas de imagen. Preferentemente, tienen lugar en la adolescencia o en el adulto joven, sin haberse encontrado una clara correlación fenotipo-genotipo.

1.2. Enfermedad intestinal ligada al CFTR

1.2.1. Íleo meconial (IM)

Es una obstrucción intestinal causada por los efectos de un meconio espeso, rico en proteínas, muy adherente y filante, en la parte distal del íleon terminal. Constituye la complicación más temprana de la FQ, con una incidencia aproximada del 15-20%. Aparece en las primeras 48 horas de vida y se caracteriza por ausencia de paso de meconio, distensión abdominal y en ocasiones presencia de una masa abdominal palpable en cuadrante inferior derecho. Muy pocos casos se logran diagnosticar por ecografía de forma prenatal. En los pacientes con FQ se altera la secreción de HCO₃, el pH intestinal es más bajo y el contenido de agua disminuye, lo que conduce a la producción de un moco con mayor adherencia a las paredes intestinales. El manejo actual es mediante enemas de Gastrografin® (hasta 250 ml de dilución al 16,7% –5 veces su volumen de agua–) y polietilenglicol a 1,5-2 g/kg/día. Finalmente, cuando se complica con obstrucción, perforación y/o peritonitis el manejo debe ser quirúrgico.

1.2.2. Síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID)

Ocurre cuando el moco combinado con las heces en la luz intestinal se acumula produciendo

una masa que bloquea parcial o totalmente el intestino y causa síntomas como vómitos, dolor abdominal intenso e inflamación y/o distensión abdominal. Se caracteriza por episodios recurrentes de obstrucción parcial o completa del intestino en la región íleocecal. La nueva definición propuesta por el grupo de FQ de ESPGHAN para el SOID incompleto es “corta historia (días) de dolor abdominal y/o distensión y masa fecal íleocecal, pero sin signos de obstrucción completa”. Aumenta la prevalencia de forma paralela a la edad, siendo menor del 2% en pacientes menores de cinco años y llegando hasta un 30% en pacientes adultos, pudiendo ser incluso la primera expresión clínica de la enfermedad. Suele ocurrir en pacientes con FQ con insuficiencia pancreática, aunque más rara vez puede hacerlo en situaciones de suficiencia. Es un cuadro recurrente que obliga a su prevención, vigilando estrechamente la dosificación adecuada de enzimas pancreáticos en relación a la grasa consumida, junto a abundante aporte de líquidos y fibra vegetal. El mantenimiento se hace con laxantes osmóticos PEG 0,5-1 g/kg/día (máximo 40 g/día) durante 6-12 meses e ingesta abundante de líquidos, y el curativo intensificando la limpieza del colon mediante enemas de PEG (2 g/kg), Gastrografin® (hasta 500 ml de dilución diluido con 4-5 veces su volumen de agua al 16,7-20%) o incluso manualmente por colonoscopia.

1.2.3. Prolapso rectal

El prolapso rectal está relacionado con el aumento de la presión intraabdominal por diversas razones como tos, IPE y anomalías inflamatorias intestinales. Puede ser el síntoma inicial de presentación (5-10%) o preceder a las manifestaciones pulmonares e incluso a las otras gastrointestinales. Se presenta general-

mente a una edad temprana hasta en un 20% de los pacientes. Su tratamiento es conservador, con reducción manual, hidratación y ajuste de enzimas pancreáticas a la dieta rica en grasa y corrección de la desnutrición si existiera. El pronóstico es favorable.

1.2.4. Invaginación intestinal

Ocurre aproximadamente en el 1% de pacientes con FQ, como una complicación del SOID. El quimo espeso adherido a la mucosa intestinal actúa presumiblemente como desencadenante de la invaginación, generalmente a nivel ileocolónico. En la mayoría de los casos se manifiesta de forma aguda (dolor abdominal intermitente, intenso), aunque algunos pacientes aquejan síntomas leves durante meses antes de ser diagnosticados. Tan solo el 25% presentan sangre en las heces, la mayoría sufren vómitos junto al dolor cólico difuso, siendo menos común una invaginación palpable o un tacto rectal positivo. Para el diagnóstico es importante la información ultrasonográfica (imagen de donuts por ecografía abdominal) y su confirmación mediante enema baritado o hidrostático, que es además resolutivo, requiriendo cirugía en contadas ocasiones.

1.2.5. Inflamación intestinal

El CFTR se expresa a lo largo de todo el intestino y su alteración contribuye al deficiente transporte de fluidos y aniones, así como a la alteración del microbioma. Ambas circunstancias condicionan trastornos de la motilidad y disbiosis. La inflamación intestinal es prácticamente constante en estos pacientes, como muestra la elevación de la calprotectina fecal en el 85% de los insuficientes pancreáticos, mientras que estudios mediante capsuloendoscopia demues-

tran ulceración y eritema en la mucosa de más del 70%. Se asocia a síntomas de malabsorción o pérdida de peso a pesar de ajustar la terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas (PERT).

1.3. Enfermedades digestivas no relacionadas directamente con CFTR y/o iatrogénicas

1.3.1. Enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE)

La prevalencia de RGE en pacientes con FQ es cuatro veces superior a la población general y se incrementa con la edad.

1.3.2. Gastritis crónica y úlcus péptico

Los factores de riesgo para el desarrollo de gastritis crónica y úlcus en estos pacientes son el aumento de la acidez, la disminución de la secreción de bicarbonato duodenal y el uso frecuente o prolongado de corticoides o AINE. La sintomatología clínica no difiere del paciente sin FQ. El diagnóstico se basa en la endoscopia digestiva alta con toma de biopsia. Debido a la ingesta frecuente de antibióticos, en caso de infección por HP, se recomienda siempre que sea posible la erradicación guiada por antibiograma. La única indicación de pruebas no invasivas para el diagnóstico de HP son los pacientes de alto riesgo de anestesia debido a enfermedad pulmonar avanzada, donde puede ser apropiado iniciar tratamiento erradicador de forma empírica.

1.3.3. Sobrecrecimiento bacteriano (SIBO)

Se define como el incremento de entre 10^{5-6} UFC por ml en el aspirado duodenal y es reportado hasta en la mitad de los pacientes. Se caracteriza por dolor abdominal, diarrea, distensión o

flatulencia. Pueden producir alteraciones del laboratorio secundario a la malabsorción, como deficiencia de vitaminas liposolubles, vitamina B12 o hierro. El *patrón oro* para el diagnóstico es el cultivo del aspirado duodenal; sin embargo, es muy invasivo, por lo que no se utiliza en la práctica clínica habitual, sustituyéndose por test de H₂ en aliento con sobrecarga de lactulosa o sacarosa, pero la incapacidad de la flora intestinal para producir hidrógeno por el uso frecuente de antibióticos origina una sensibilidad y especificidad bajas, por lo que, ante alto índice de sospecha, se recomienda tratamiento empírico durante 14 días (Fig. 1). Resultados preliminares con los nuevos tratamientos moduladores de CFTR sugieren una mejoría del pH intestinal y del perfil de la microbiota, así como la disminución de la inflamación intestinal.

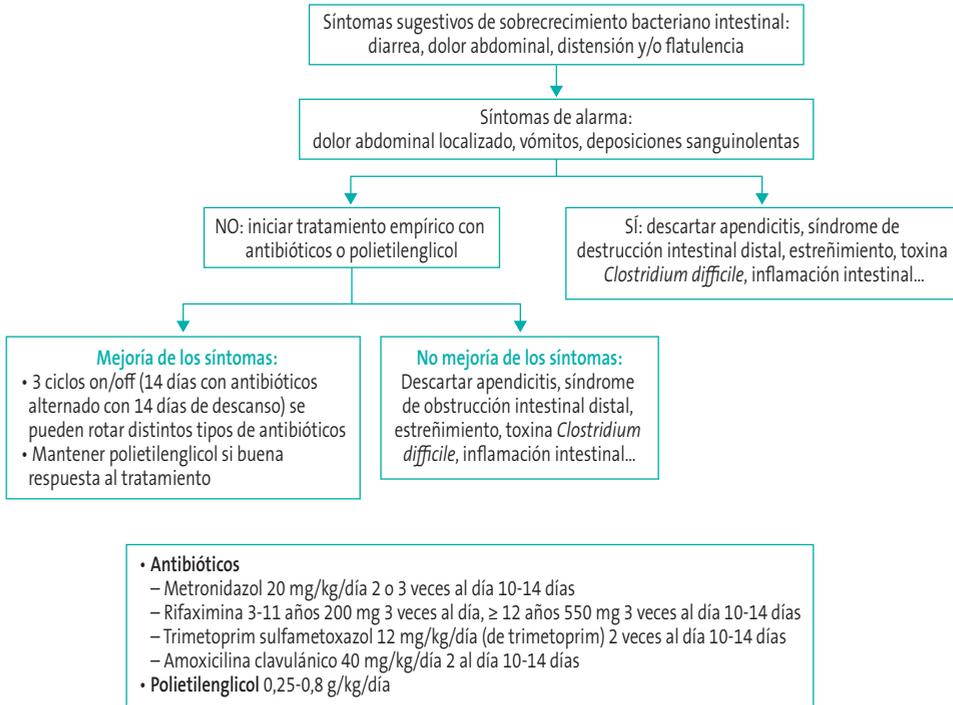
1.3.4. Estreñimiento

Es muy prevalente en los pacientes con FQ (hasta el 47%). El tratamiento se basa en mantener un buen estado de hidratación, un buen ajuste de las enzimas pancreáticas, control de la esteatorrea y polietilenglicol a dosis de 0,5-1 g/kg/día.

1.3.5. Colonopatía fibrosante

Es una entidad de etiopatogenia desconocida caracterizada por el desarrollo de fibrosis en la submucosa colónica y que afecta principalmente al colon derecho. Aunque se han reportado casos sin tratamiento enzimático, el uso de dosis altas de enzimas pancreáticas (> 10.000 unidades de lipasa por kg de peso y día) es uno de los principales factores de riesgo, junto con el uso de anti-H₂, corticoides o DNasa, los antecedentes de SIOID, IM o cirugía abdominal previa. Los síntomas incluyen dolor

Figura 1. Manejo del sobrecrecimiento bacteriano intestinal en pacientes con fibrosis quística



Adaptado de: Dorsey J, Gonska T. Bacterial overgrowth, dysbiosis, inflammation, and dysmotility in the cystic fibrosis intestine. J Cyst Fibros. 2017; 16 (Suppl 2): S14-23.

abdominal, obstrucción intestinal, estreñimiento, diarrea y hematoquecia. La ecografía puede demostrar disminución del peristaltismo, engrosamiento mural colónico > 2 mm y ascitis. La RMN también puede ser útil. El diagnóstico definitivo se basa en los hallazgos histológicos, generalmente mediante colonoscopia, o resección quirúrgica que muestra una mucosa edematosa o ulcerada afectando el colon proximal y respetando generalmente el recto. A veces se ven estenosis, con el colon recortado y con pérdida de haustras. La histopatología incluye fibrosis submucosa con engrosamiento de la muscular de la mucosa, así como criptitis e

infiltración moderada-severa de eosinófilos en la mucosa colónica. Se han descrito tratamientos conservadores en adultos con corticoides y antibioterapia, sin embargo la mayoría de estos pacientes serán subsidiarios de tratamiento con dilatación con balón o tratamiento quirúrgico.

1.3.6. Enfermedad celíaca (EC)

En los pacientes con FQ, la EC puede estar infra-diagnosticada en ausencia de sintomatología clásica. Se debe descartar en pacientes con escasa ganancia ponderal, talla baja, diarrea crónica, esteatorrea persistente o dolor abdominal,

que no mejoren con el ajuste de enzimas o sin respuesta a otros tratamientos habituales en la FQ, así como en presencia de síntomas extradigestivos no filiados.

1.4. Enfermedad hepática relacionada con FQ (EHFQ)

La enfermedad hepática relacionada con la FQ (EHFQ) se detecta a partir de la primera década de vida y su incidencia acumulada oscila entre un 27-35%. Sus manifestaciones incluyen complicaciones biliares, esteatosis hepática e hipertensión portal (HTP) con o sin cirrosis. Se trata de una complicación con frecuencia no grave, en la que solo un pequeño porcentaje (5-10%) desarrolla una cirrosis multilobular.

Se han descrito diferentes factores asociados de forma independiente con la EHFQ: historia de íleo meconial, insuficiencia pancreática, colonización por *Burkholderia cepacia* y el número de episodios por año de antibiotico terapia endovenosa. La CFTR se localiza en la membrana apical del epitelio biliar y contribuye a la formación de la bilis, esencial para la digestión y absorción de grasas y vitaminas liposolubles. La pérdida de la función de esta proteína puede provocar cambios en la composición de la bilis y en su excreción. La retención de esta bilis más espesa a nivel de los conductos biliares provoca obstrucción focal del árbol biliar, inflamación y activación de las células estrelladas, lo que a su vez conduce a focos de fibrosis biliar. Estas lesiones son características de la EHFQ y pueden progresar a cirrosis multilobular e HTP. Por otro lado, estos pacientes también tienen mayor riesgo de padecer daño hepático inducido por drogas. Muchos medicamentos pueden alterar el perfil y las pruebas de función hepática, y es frecuente en los pacientes con FQ la indica-

Tabla 3. Manifestaciones EHFQ.

- Hepatomegalia
- Alteraciones bioquímicas hepáticas
- Colestasis neonatal
- Alteraciones vesícula biliar (microvesícula, disquinesia, ausencia)
- Colelitiasis
- Esteatosis
- Colangitis esclerosante
- Fibrosis biliar focal
- Cirrosis biliar multilobular
- Hipertensión portal (con o sin cirrosis)
- Carcinoma hepatocelular/Colangiocarcinoma

ción de tandas de fármacos antibacterianos y antifúngicos como tratamiento, y/o profilaxis, de infecciones del tracto respiratorio.

Habitualmente, la EHFQ presenta un curso clínico lento y progresivo. No es habitual que aparezcan signos y/o síntomas de la enfermedad antes de la pubertad, y es frecuente que permanezcan asintomáticos incluso en la edad adulta. Sin embargo, aunque el perfil bioquímico hepático no presente alteraciones, puede existir fibrosis y enfermedad hepática.

Entre las diferentes presentaciones clínicas que podemos observar en la EHFQ (Tabla 3) podemos destacar:

- **Colestasis neonatal.** Es el denominado “síndrome de bilis espesa”. Debemos tener en cuenta la FQ en el diagnóstico diferencial de la colestasis neonatal, y esta puede ser la primera manifestación de EHFQ e incluso de la FQ. Habitualmente se resuelve de forma espontánea en las primeras semanas/meses de vida.

Otras posibles presentaciones de afectación de los conductos biliares: colangiopatía [pudiendo observarse en resonancia magnética (RM) o colangiopancreatografía hallazgos similares a los descritos en la colangitis esclerosante primaria], alteraciones morfológicas de la vesícula biliar (microvesícula, disquinesia, ausencia), colelitiasis. Estas últimas son poco frecuentes (<10%) y raramente presentan síntomas clínicos; el tratamiento con colecistectomía está indicado en aquellos pacientes sintomáticos.

- **Esteatosis.** Es la forma más habitual de presentación de la EHFQ, con una incidencia muy variable según las series 23-67%. Su presencia no solo puede estar causada por el defecto genético de la FQ, ya que es una entidad muy prevalente en nuestra sociedad, generalmente asociada a hábitos de vida no saludables y malnutrición. No se ha demostrado su asociación con el desarrollo de fibrosis.
- **Hepatomegalia.** Puede ser el primer signo presente a la exploración, sin asociar otros signos ni alteraciones analíticas. La disminución o resolución de la misma, sobre todo si se acompaña de signos de HTP, puede traducir fibrosis avanzada. La esplenomegalia es un signo de HTP, que en la FQ puede estar asociada o no a un estadio de fibrosis avanzada o cirrosis. Generalmente asocia hiperesplenismo, siendo las plaquetas la línea celular que antes y más se afecta. En los pacientes con EHFQ, la morbimortalidad por HTP es baja. Sin embargo, la presencia de HTP y/o cirrosis suponen riesgo de presentar otras complicaciones como ascitis o complicaciones hepatopulmonares.

La EHFQ es difícil de diagnosticar en fases precoces, cursando con frecuencia. infradiagnosticada. Los criterios vigentes para el diagnóstico de EHFQ según las guías europeas (grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Fibrosis Quística) indican que se debería sospechar una EHFQ si se cumplen al menos dos de los siguientes criterios:

- Examen físico: hepatomegalia y/o esplenomegalia.
- Bioquímica: alteración del perfil hepático (AST, ALT, GGT) en al menos tres determinaciones consecutivas durante 12 meses.
- Ecografía: evidencia de afectación hepática (hiperrecogenicidad, nódulos irregulares, afectación biliar) o HTP (esplenomegalia, circulación colateral, ascitis).

La biopsia hepática no tiene una indicación clara, si bien sigue siendo la prueba de elección (*gold standard*) para valorar la presencia de EHFQ. Pero se debe tener en cuenta que la afectación hepática en la FQ no es homogénea.

En el seguimiento de la EHFQ se deberán tener en cuenta una combinación de datos clínicos, analíticos y de imagen. La progresión de la enfermedad es muy variable y no existen marcadores predictivos específicos. Se recomienda una evaluación continuada, con exploración física buscando posibles signos de EHFQ, solicitud de pruebas analíticas [transaminasas (AST, ALT), gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), bilirrubina total y directa, hemograma, estudio de coagulación] y de imagen al menos cada 12 meses. La ecografía-doppler es la exploración de imagen de elección, tanto en la valoración inicial como en el seguimiento. Permite valorar el

tamaño del hígado, la homogeneidad y ecogenicidad del parénquima hepático, la presencia de anomalías en la vía biliar y la existencia de signos de HTP. Otras exploraciones como la RM, colangiografía y las técnicas de elastografía como el Fibroscan®, también son útiles en el seguimiento, aunque aún no estén bien estandarizadas en Pediatría. Este último valora de forma no invasiva la rigidez hepática, la cual guarda relación con el grado de fibrosis hepática.

Los pacientes con cirrosis tienen mayor riesgo de presentar carcinoma hepatocelular, por lo que en estos pacientes se recomienda la monitorización con ecografía y alfa-fetoproteína cada seis meses.

Respecto al tratamiento de la EHFQ, el uso del ácido ursodesoxicólico (20 mg/kg/día en dosis) es frecuente en estos pacientes, por su potencial colerético y su supuesto efecto antiinflamatorio. Si bien hay estudios en los que parece mejorar la bioquímica hepática, su uso no ha demostrado mejorar el pronóstico de la EHFQ. Existen otros ácidos biliares sintéticos (tauroursodesoxicólico y norursodesoxicólico) con propiedades prometedoras. En los pacientes con signos de HTP se recomienda valorar la existencia de varices esofágicas o gastropatía hipertensiva mediante endoscopia digestiva alta. Se ha calculado una tasa acumulada de riesgo de sangrado a 10 años del 6,6%. Este riesgo es más alto en pacientes con menor FEV₁ y en aquellos con diagnóstico temprano de cirrosis. Si bien no hay guías específicas, el manejo con ligadura de varices no debería diferir respecto al utilizado para otras entidades. Sin embargo, no se recomienda el empleo de β-bloqueantes por su posible efecto adverso sobre la función pulmonar. En pacientes seleccionados puede ser necesaria la realización de una derivación

transyugular portosistémica para disminuir la presión sobre el sistema venoso portal, y el inicio de diuréticos en caso de ascitis.

El trasplante (Tx) hepático es el tratamiento de elección para la enfermedad hepática terminal. En el momento de plantear un Tx en un paciente con FQ, dada su afectación multiorgánica, hay que valorar la necesidad de un posible trasplante combinado. La FQ es la indicación más frecuente de Tx hepatopulmonar, pero no existe una guía que determine cuándo realizar un Tx de un órgano o multiorgánico. Además de la función y del cumplimiento de criterios para el Tx de cada órgano por separado, en la decisión también influyen otros factores como la disponibilidad de órganos, la mortalidad en lista (es mayor para Tx multiorgánico) y la experiencia del centro. Hay estudios que describen una menor incidencia de bronquiolitis obliterante en niños con Tx hepatopulmonar respecto a solo pulmonar, si bien el pronóstico parece similar entre ambos grupos (también si solo se hace Tx de hígado). La función pulmonar no parece afectarse por el Tx hepático, y algún estudio sugiere menor utilización de tandas de antibióticos tras este procedimiento. Igualmente, la función hepática no se ve afectada por el Tx pulmonar, si bien existe un riesgo de toxicidad adicional por los diferentes fármacos administrados durante y tras la cirugía. En pacientes con diabetes y necesidad de Tx hepático se favorece la indicación del Tx combinado de hígado y páncreas. Desaparece la necesidad de insulina y enzimas pancreáticas, no se han observado complicaciones añadidas al Tx hepático aislado y se ha objetivado una notable mejoría de la función pulmonar. Los nuevos fármacos moduladores de CFTR no han demostrado mejorar la enfermedad hepatobiliar en estos pacientes.

2. VALORACIÓN NUTRICIONAL Y PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO NUTRICIONAL EN LOS PACIENTES CON FQ

Es recomendable seguir un protocolo de visitas programadas y realizar un abordaje multidisciplinar. Tras el diagnóstico los lactantes deben seguir controles cada 1-2 semanas, posteriormente mensualmente durante el primer año de vida y cada dos meses a partir del año de edad.

En cada visita deberá registrarse:

- Historia clínica completa: reagudizaciones respiratorias, cumplimentación terapéutica), apetito, problemas digestivos, uso de antibióticos.
- Historia dietética y educación nutricional.
- Exploración física y valoración antropométrica.
- Valoración clínica de la esteatorrea: número y aspecto de deposiciones.

Valoración anual recomendada:

- Elastasa fecal en todos los pacientes al debut tras el cribado. Se recomienda en aquellos pacientes suficientes pancreáticos repetir la anualmente o ante inicio de esteatorrea o escasa ganancia ponderal.
- Cuantificación de grasa en heces de 72 horas por Vann de Kamer o FENIR.
- Valoración analítica al diagnóstico y posteriormente cada año o a los tres meses de cambio de dosificación vitamínica. Debe incluir: hemograma, albúmina, prealbúmina,

proteína ligadora de retinol, niveles de vitaminas liposolubles (A, E, D, esta última mejor extracción en invierno), vitamina B12, tiempo de protrombina, PIVKA-II, β -carotenos, metabolismo de hierro, perfil lipídico, zinc, función hepática, electrolitos, gasometría, PCR, glicemia y hemoglobina glicosilada. A valorar estudio de PUFAS intraeritrocitarios y en lactantes sodio en orina.

- *Screening* de diabetes relacionada con la FQ (DRFQ) a partir de 10 años.
- Valoración de masa ósea a partir de 8-10 años.

2.1. Recomendaciones nutricionales: alimentación de lactantes y niños con FQ

Se recomienda fomentar la lactancia materna a demanda. En lactantes bajo LM exclusiva y escasa ganancia ponderal se debería suplementar con módulos calóricos. En caso de lactancia artificial, se recomienda una fórmula de inicio o continuación. Deben administrarse enzimas pancreáticos en los pacientes con IPE independientemente del tipo de alimentación. En lactantes con insuficiencia pancreática y malnutrición, afectación hepática, resección intestinal o sospecha de alergia mediada o no por IgE se deben emplear fórmulas semielementales con MCT (triglicéridos de cadena media), suplementar la LM con módulos de MCT +/- dextrinomaltoza o usar fórmulas hipercalóricas ricas en MCT para lactantes.

La introducción de la alimentación complementaria debe iniciarse según recomendaciones habituales. Debe fomentarse una dieta hipercalórica, rica en grasa y variada. Es importante fomentar un aporte dietético rico en omega 3

(pescado azul, frutos secos) y evitar que un elevado aporte de ácidos grasos saturados y ácidos trans por su elevado riesgo cardiovascular. Se deben restringir los alimentos con bajo valor nutricional y fomentar los *snacks* saludables hipercalóricos.

2.2. Requerimientos nutricionales

2.2.1. Necesidades de energía y macronutrientes

- En cuanto al requerimiento energético se recomienda un 110-200% de las RDA. Deberán valorarse los requerimientos de forma individual según el estado nutricional, el patrón de crecimiento, la malabsorción de grasa, el estado clínico y el nivel de actividad. El reparto calórico según ingesta no es diferente al de un niño sano, y deberá ajustarse a las necesidades individuales de cada paciente en función de su apetito y rutinas diarias.
- Distribución de macronutrientes: 35-40% grasa (hasta 50% en menores de 6 meses), 20% proteínas, 40-45% hidratos de carbono (HC). Se recomienda un aporte de HC complejos y fibra, así como evitar los azúcares simples. El aporte proteico recomendado es ligeramente superior a las recomendaciones en población sana debido a varios factores: situación proinflamatoria crónica, distrés respiratorio o maldigestión proteica derivada del déficit enzimático. Las proteínas no digeridas transitan hasta el colon produciendo toxinas dañinas (sulfonaminas). Para revertir este efecto se puede recurrir a proteínas hidrolizadas o a fórmulas elementales junto al tratamiento enzimático sustitutivo.

2.2.2. Vitaminas (Tabla 4)

El déficit de vitaminas liposolubles es común en niños con IPE, aunque los síntomas clínicos de su deficiencia son inusuales. La suplementación sistemática con vitaminas liposolubles (A, D, E y, en menor grado, K) está indicada y consensuada en todos los pacientes con IPE. No obstante, debería suplementarse también a suficientes pancreáticos al presentar elevados requerimientos nutricionales, hiporexia y siempre en el caso de déficits analíticos confirmados. Deben administrarse junto a los enzimas, preferiblemente en forma hidrosoluble. Debe recurrirse a polivitamínicos especialmente diseñados para FQ, ya que los habituales no contienen dosis suficientes de algunas vitaminas. Es importante conocer que algunos factores como las exacerbaciones pulmonares pueden modificar sus niveles, por lo que es mejor realizar la monitorización en periodo de estabilidad clínica.

- Vitamina A y β -carotenos: se describe déficit entre el 10-40% de los pacientes. Aunque los síntomas del déficit son infrecuentes, se describe *pseudotumor cerebri*, xeroftalmia, ceguera nocturna y parálisis facial. El déficit puede agravarse en reagudizaciones pulmonares. Se recomienda suplementación con vitamina A o preferiblemente con su precursor β -caroteno, disminuyendo así el riesgo de toxicidad y realizar una dieta rica en carotenos (zanahorias, vegetales de hoja verde, etc.).
- Vitamina D: el déficit ha sido descrito en el 22% de lactantes tras el cribado, pero puede hallarse en más del 90% de jóvenes. Resulta esencial en la homeostasis del metabolismo óseo, al estar implicada en la absorción

Tabla 4. Recomendaciones diarias por edades de vitaminas liposolubles (A, E, K, D), monitorización recomendada y precauciones en su administración

Vitaminas	Dosis habitual diaria	Monitorización	Precauciones
Vitamina A (UI)	Retinol: 0-12 meses 1.500 1-3 años 5.000 4-8 años 5.000-10.000 > 8 años 10.000 β-carotenos: 1 mg/kg/día (máx. 50 mg/día) 12 semanas Mantenimiento: dosis máx. 10 mg/día	Retinol, β-carotenos, RBP según niveles normales de laboratorio de referencia	Insuficiencia renal, osteopenia, hepatopatía, embarazo
Vitamina E (UI)	0-12 meses 40-50 1-3 años 80-150 4-8 años 100-200 > 8 años 200-400	Tocoferol (> 30 µg/ml) Tocoferol/colesterol > 5,4 mg/g	Puede agravar la coagulopatía por déficit de vit. K
Vitamina K (mg)	Niños 0,3-1 Adultos 1-10 Dosis no establecida	Tiempo protrombina, vitamina K, PIVKA II < 3 ng/ml y osteocalcina infracarboxilada	Ninguna conocida
Vitamina D (UI)*	0-12 meses 400 1-10 años 800-1.000 > 10 años 800-2.000	25-OH-vitamina D > 30 ng/ml (75 nmol/L)	Hipercalciuria con niveles > 100 ng/ml
	Niveles 20-30 ng/ml	Niveles < 20 ng/ml	Dosis máxima**
Dosis vit. D recomendada según niveles*	0-12 meses 800-1.000 1-10 años 1.600-3.000 > 10 años 1.600-6.000	0-12 meses 800-2.000 1-10 años 1.600-4.000 > 10 años 1.600-10.000	0-12 meses 2.000 1-10 años 4.000 > 10 años 10.000

Vit. A: 1 UI = 0,3 µg; **Vit. E:** 1 UI = 1 mg; **Vit. D:** 40 UI = 1 µg. **RBP:** retinol binding protein. Recomendaciones de la European Cystic Fibrosis Society (2010). *Recomendaciones de la Fundación Norteamericana de FQ respecto a la suplementación diaria con vitamina D. **Dosis máxima de vitamina D3 a administrar si tras tres meses de tratamiento correcto y buena adherencia se mantiene < 30 ng/ml.

intestinal de calcio, pero también implicada en otras funciones: inmunomoduladora, antiinflamatoria, antiinfecciosa y en los trastornos glucídicos. La mayor fuente de vitamina D es la exposición solar. Deberá valorarse la concentración plasmática de 25-OH-Vitamina D (entre noviembre y febrero) y suplementar en caso de no alcanzar los niveles, preferiblemente con vitamina D3 (colecalfiferol), en lugar de vitamina D2

(ergocalciferol). Existen diferentes consensos en cuanto a la concentración óptima deseada en FQ, la *US Cystic Fibrosis Foundation* recomienda niveles > 30 ng/ml (75 nmol/L), asumiendo una acción vitamínica más amplia que la implicada en el metabolismo óseo (**Tabla 4**). La *European Cystic Fibrosis Bone Mineralization Guideline* recomienda niveles > 20 ng/ml (50 nmol/L). Existen diferentes pautas de administración: diaria,

en bolos semanales o mensuales, o pauta de choque. Las pautas discontinuas pueden ser especialmente indicadas ante falta de adherencia al tratamiento.

- Vitamina E: su deficiencia se correlaciona directamente con la malabsorción y se presenta en el 23% de los lactantes y en el 14% de los niños. Su déficit puede producir degeneración neurológica progresiva, alteraciones de retina y anemia hemolítica. Se recomienda monitorizar la ratio lipídica para evita sobretratar a pacientes malnutridos e infratratar pacientes con hepatopatía colestática. Existen formulaciones hidrosolubles con mejor biodisponibilidad a usar en pacientes sin respuesta al tratamiento habitual.
- Vitamina K: hasta un 75% de los pacientes pueden presentar déficit subclínico, especialmente en enfermedad hepática, malabsorción, resección intestinal o uso crónico de antibióticos. Se recomienda una suplementación regular de 0,3-1 mg/día en niños y de 1-10 mg/día en jóvenes y adultos.
- Vitaminas hidrosolubles: el aporte de vitamina C (100-200 mg/día) puede ser necesario en pacientes con ingesta deficitaria (restringida en frutas y verduras), dado su papel antioxidante. Valorar vitamina B12 en pacientes con resección de ileo terminal (100 µg/mensual).
- Cloruro sódico. Recomendado un aporte de 2 mEq/kg/día en lactantes y 4 mEq/kg/día o más en niños. La suplementación es indispensable en periodos de calor, diarrea, fiebre, ileostomía o LM exclusiva por el elevado riesgo de deshidratación hiponatrémica con alcalosis metabólica. Para su monitorización, la excreción fraccionada de sodio (FENa) en orina debe mantenerse entre 0,5-1,5% (o una fracción sodio/creatinina entre 17 y 52 mmol/mmol). Se podrán usar tanto preparados específicos de farmacia distribuidos en diversas tomas al día o usar sal de mesa: $\frac{1}{8}$ de cucharadita de café desde el nacimiento y aumentar a $\frac{1}{4}$ de cucharadita de café a partir de los seis meses. Posteriormente, la sal se usará a dosis variable según el requerimiento de cada paciente.
- Zinc. Su déficit puede causar fallo de medro, aumento de infecciones, anorexia o problemas oculares. Debe considerarse en lactantes alimentados con LM exclusiva sin aporte de alimentación complementaria y con estancamiento ponderal, diarrea prolongada o déficit de vitamina A refractario. En lactantes con déficit demostrado se recomienda un aporte de 1 mg/kg/día, en mayores de dos años 15 mg/día y en adultos 25 mg/día durante seis meses.
- Hierro. El déficit de hierro es común y puede causar anemia y anorexia. Se debe suplementar en caso de ferropenia persistente una vez tratada la inflamación y descartada la anemia de proceso crónico. Lactantes y niños, 2-4 mg/kg/día en forma de sulfato ferroso, y en niños mayores o adolescentes 80-100 mg.
- Magnesio. Monitorizar y suplementar según niveles séricos, en especial cuando

2.2.3. Electrolitos, minerales y elementos traza

Los pacientes presentan elevados requerimientos de sodio, calcio, hierro, zinc y sele nio debido a la elevada sudoración, a la malabsorción intestinal y a la inflamación crónica.

Tabla 5. Guía para indicación de intervención nutricional

	< 2 años	2-18 años	> 18 años
Estado nutricional óptimo	Peso para talla $\geq P_{50}$	IMC $\geq P_{50}$	IMC \varnothing : 18,5-22, σ : 18,5-23 No pérdida de peso
Estado nutricional subóptimo: modificaciones dietéticas y suplemento enteral oral	Peso para talla en P_{10} - P_{50} Pérdida de peso o fallo de medro	IMC P_{10} - P_{50} Pérdida de peso en 2-4 meses o ausencia de ganancia en 2 meses	IMC < 18,5 o pérdida de peso del 5% en menos de 2 meses
Malnutrición persistente: nutrición enteral (SNG o gastrostomía)	Peso para talla < P_{10} o persistente pérdida de peso o fallo de medro a pesar de suplemento oral	IMC < P_{10} o persistente pérdida de peso o fallo de medro a pesar de suplemento oral	IMC < P_{10} (18,5) o pérdida de peso de > 5% o fallo de medro a pesar de suplemento oral

IMC: Peso: kg/talla(m)².

Adaptado de ESPEN-ESPGHAN-ECFS Guidelines, 2016.

haya factores de riesgo para el déficit como la obstrucción intestinal, intestino corto o el tratamiento con N-acetilcisteína o aminoglucósidos.

- Selenio. Su aporte dietético es esencial como antioxidante y en la respuesta inmunológica. Aunque se ha descrito déficit en pacientes con FQ, no se recomienda su suplementación sistemática debido a su estrecho rango terapéutico y su elevado riesgo de toxicidad. Se recomienda la ingesta de alimentos ricos como carne, pescado, hortalizas, nueces, piñones, huevo, ajo, cereales, levadura de cerveza, entre otros.
- Calcio. El aporte de calcio debe cubrir las recomendaciones de la *European Food Safety Authority*: 0-12 meses, unos 200-280 mg; 1 a 3 años, unos 450 mg; 4 a 10 años, unos 800 mg, y en mayores de 10 años, unos 1.000-1.200 mg aproximadamente. Si la dieta es insuficiente, debemos usar suplementos de calcio; se recomienda un aporte de 500 mg de calcio elemento/día, que debe incremen-

tarse en caso de osteopenia u osteoporosis a 1.000-1.500 mg/día de calcio elemento.

2.3. Intervención y soporte nutricional

Es imprescindible que los pacientes puedan satisfacer sus necesidades nutricionales realizando una dieta variada, equilibrada, agradable y suficiente para sus requerimientos. Para ello debemos explicar a las familias y pacientes cómo aumentar el aporte calórico de forma adecuada con alimentos naturales apetecibles e hipercalóricos.

Si a pesar de las recomendaciones nutricionales la evolución ponderal es subóptima se deberá realizar una intervención nutricional precoz. Para la valoración de los pacientes se recomienda tomar con base el IMC para mayores de dos años y el peso para la talla en menores (**Tabla 5**). Para completar la información de nuestros pacientes deberemos realizar mediciones seriadas en el tiempo y valorar los cambios de percentiles en las curvas de crecimiento. Muchos pacientes pueden presentar un estado nutricional

adecuado que se deteriora lentamente y pasa inadvertido, debido a constantes exacerbaciones respiratorias. En esta situación es de vital importancia realizar un soporte nutricional durante y posteriormente a las reagudizaciones.

2.3.1. Suplementos orales

Los suplementos orales no deberán sustituir las propias comidas ni superar el 20% del aporte calórico total (exceptuando pacientes con infecciones agudas o con requerimiento de nutrición enteral). Puede ser de utilidad administrar el suplemento apartado del inicio de las comidas principales, al finalizar las comidas o antes de dormir.

2.3.2. Suplementación enteral y parenteral

Ante empeoramiento nutricional a pesar de los suplementos orales, se deberá valorar la nutrición enteral, bien con sonda nasogástrica (SNG) o por gastrostomía (GST).

La nutrición enteral suele administrarse inicialmente de forma nocturna, para mantener la ingesta diaria ordinaria. Se recomienda un aporte máximo aproximado del 40% de los requerimientos energéticos diarios. En lactantes y niños pequeños es recomendable añadir administraciones tras las ingestas diarias, sobre todo si la ingesta es insuficiente. El tipo de fórmula a administrar acostumbra a ser polimérica u oligomérica, con elevado aporte de MCT.

La nutrición parenteral (NPT) solo se indica ante un fallo intestinal que no permite nutrición vía enteral. En casos puntuales postcirugía mayor, resección intestinal, ileo meconial o ante trasplante pulmonar puede requerirse.

2.4. Manejo nutricional en la diabetes relacionada con fibrosis quística (DRFQ)

La DRFQ suele manifestarse al final de la segunda década de la vida, aunque puede aparecer a cualquier edad y en ella están implicados tanto el déficit de insulina como la resistencia insulínica. La alteración pancreática es progresiva, inicialmente la secreción basal de insulina se encuentra preservada y posteriormente declina apareciendo hiperglucemia posprandial y posteriormente en ayunas. Suele ser clínicamente silente por lo que será importante realizar un cribado de rutina con una sobrecarga oral de glucosa (SOG) anualmente a partir de los 10 años de edad o ante síntomas. La realización de un registro continuo de glicemia permitiría detectar picos de hiperglicemia posprandiales intermitentes con curvas de SOG normales. No se recomienda el cribado mediante determinación de Hb A1c. En caso de DEFQ, el tratamiento de elección es la insulina. Se debe realizar un control dietético estricto con una dieta hipercalórica, hiperproteica rica en grasa y fibra con restricción de azúcar de absorción rápida. Si requieren suplemento enteral se recomiendan fórmulas “específicas para diabetes” que aporten un alto contenido en lípidos (38-50% del VCT) y, en general, hipercalóricas e hiperproteicas. No obstante, se debe individualizar la fórmula a emplear dependiendo de la edad y características individuales de cada paciente. Los nuevos tratamientos correctores y potenciadores de CFTR pueden impactar positivamente en la DRFQ.

2.5. Salud ósea

La enfermedad ósea se agrava con la edad en función de múltiples factores (malnutrición, IPE, inflamación crónica, uso de corticoides,

falta de ejercicio, deterioro de la función pulmonar, pubertad retardada y déficits nutricionales. La densidad mineral ósea suele ser normal en pacientes con estado nutricional óptimo y con función pulmonar preservada, existiendo clara correlación entre la situación nutricional con descenso de masa magra y la densidad mineral ósea. El riesgo de fracturas está incrementado especialmente en adolescentes, adultos y pacientes pre/posttrasplante pulmonar. Para combatir la pérdida de masa ósea se recomienda ejercicio, exposición solar, consumo de alimentos ricos en vitamina D y calcio (productos lácteos, pescado, etc.) y la administración de suplementos de calcio, vitamina D y vitamina K. En casos graves se pueden usar los bifosfonatos con resultados satisfactorios. Se recomienda un seguimiento rutinario a partir de los 8-10 años mediante la monitorización de Ca, PTH y realizando DEXA. Pacientes con densidad mineral ósea (z -score > -1) deben repetir el estudio cada cinco años, z -score entre -2 y -1 deben repetir el estudio cada dos años y pacientes con z -score < -2 o con fracturas de bajo impacto deben repetir el estudio anualmente.

2.6. Otros tratamientos en la FQ y su implicación digestivo-nutricional

- **Nuevos tratamientos potenciadores y correctores:** ivacaftor (primer modulador aprobado), mostraba datos alentadores en mejoría de elastasa fecal, test de sudor e IMC en niños con inicio de tratamiento precoz (entre 2-5 años). También se demostró mejoría en la secreción de insulina tras 16 semanas de ivacaftor en jóvenes con intolerancia a la glucosa. Posteriormente, lumacaftor + ivacaftor y tezacaftor + ivacaftor mostraron disminución en exacerbaciones respirato-
- rias y mejoría del test del sudor, aunque no existe evidencia de su efecto a nivel digestivo y nutricional.
- El uso de **probióticos** en FQ es un área prometedora, ya que teóricamente podrían aportar beneficios en la disminución de la inflamación intestinal, la corrección de los trastornos de permeabilidad intestinal e incluso a nivel preventivo y terapéutico de la inflamación pulmonar al alterar el microbiota de la vía aérea. Aunque los primeros estudios mostraron resultados alentadores, estudios recientes han mostrado resultados contradictorios.
- **Bifosfonatos:** estudios en adultos con FQ demuestran ser efectivos en el aumento de la densidad mineral ósea, si bien no parece disminuir el número de fracturas. El uso en niños es más controvertido debido a sus potenciales efectos a largo plazo sobre la supresión en la remodelación ósea. Se recomienda su uso ante fracaso del tratamiento conservador en niños con osteoporosis que asocian fracturas de baja intensidad, compresiones vertebrales sintomáticas o se encuentran pre/posttrasplante de órgano sólido. Debe repetirse la densitometría tras seis meses de inicio del tratamiento. Los bifosfonatos orales deben evitarse ante reflujo gastroesofágico o varices esofágicas. Deben usarse con precaución en insuficiencia renal crónica.
- **Ácido docosahexaenoico (DHA):** el perfil de ácidos grasos en niños con FQ puede estar alterado, presentando DHA bajo y elevación de ácido araquidónico (AA). La suplementación regular con ácidos grasos omega 3 podría conllevar beneficios antiinflamatorios,

con mejoría de la función pulmonar y con relativamente pocos efectos adversos. Actualmente no existe suficiente evidencia para una recomendación rutinaria. Realizar una dieta rica en ácidos grasos omega 3 con frutos secos y pescado azul es recomendable.

- **Hormona de crecimiento (GH):** la inflamación crónica a la que están sometidos con estos pacientes puede alterar la producción y secreción de la GH. Muchos pacientes FQ no alcanzan la talla calculada y presentan reducida velocidad de crecimiento y masa magra. La GH, al producir un efecto anabólico, puede mejorar el estado nutricional de niños prepuberales con retraso de crecimiento, y algunos estudios muestran incluso mejoría en función pulmonar y densidad mineral ósea.
- **Estimulantes del apetito:** el más usado ha sido el acetato de megestrol, que es un derivado sintético de la progesterona con mecanismo de acción no bien establecido y con importantes efectos secundarios. Otros compuestos como la ciproheptadina han demostrado puntualmente mejorar el estado nutricional en pacientes con FQ, aunque son necesarios más estudios.

- Calvo-Lerma J, Hulst J, Boon M, Colombo C, Masip E, Ruperto M, et al. Clinical validation of an evidence-based method to adjust PERT through a prospective interventional study in paediatric patients with Cystic Fibrosis. *PLoS One*. 2019; 14(3): e0213216.
- Calvo-Lerma J, Hulst J, Boon M, Martins T, Ruperto M, Colombo C, et al. The relative contribution of food groups to macronutrient intake in children with cystic fibrosis: A European multicenter assessment. *J Acad Nutr Diet*. 2019; 119(8): 1305-19.
- 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: 153-78.
- 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; 10 (Suppl 2): S29-36.
- Debray D, Narkewicz M, Bodewes F, Colombo C, Housset C, de Jonge H, et al. Cystic fibrosis-related liver disease: research challenges and future perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 65(4): 443-8.
- Dorsey J, Gonska T. Bacterial overgrowth, dysbiosis, inflammation, and dysmotility in the cystic fibrosis intestine. *J Cyst Fibros*. 2017; 16 (Suppl 2): S14-23.

BIBLIOGRAFÍA

- Bolia R, Ooi CY, Lewindon P, Bishop J, Ranganathan S, Harrison J, et al. Practical approach to the gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health*. 2018; 54(6): 609-19.
- Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35(3): 246-59.
- Freedman SD, Wilschanski M. Best practices in the management of the gastrointestinal aspects of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017; 16 (Suppl 2): S1-94.
- Houwen RHJ, van der Woerd WL, Slae M, Wilschanski M. Effects of new and emerging therapies on gastrointestinal outcomes in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2017; 23(6): 551-5.

- Leung DH, Heltshe SL, Borowitz D, Gelfond D, Klosser M, Heubi JE, et al. Baby Observational and Nutrition Study (BONUS) Investigators of the Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network. Effects of diagnosis by newborn screening for cystic fibrosis on weight and length in the first year of life. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(6): 546-54.
- Mallea J, Bolan C, Cortese C, Harnois D. Cystic fibrosis-associated liver disease in lung transplant recipients. *Liver Transpl.* 2019; 25(8): 1265-75.
- Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2018; 19 (Suppl 27): 64-74.
- Ratchford TL, Teckman JH, Patel DR. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 12(9): 853-62.
- 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; 10 (Suppl 2): S16-23.
- 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 (Suppl 1): S23-42.
- Sojo Aguirre A, Martínez Ezquerro N, Bousoño García C, García Novo MD, Heredia González S, Manzanares López-Manzanares J, et al. Pancreatitis in cystic fibrosis: association with genotype and pancreatic status. *An Pediatr (Barc).* 2011; 75: 401-8.
- Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H; Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee, Ad Hoc Working Group. Evidencebased practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2008; 108: 832-9.
- Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, Maguiness K, Enders J, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation Vitamin D Evidence-Based Review Committee. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(4): 1082-93.
- 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.