

LA **FIBROSIS QUÍSTICA**

DESDE LA ENDOCRINOLOGÍA Y LA NUTRICIÓN



LA FIBROSIS QUÍSTICA

DESDE LA ENDOCRINOLOGÍA Y LA NUTRICIÓN



JUAN FRANCISCO MERINO TORRES

Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición

KATHERINE GARCÍA MALPARTIDA

Facultativo Especialista en Endocrinología y Nutrición

MARÍA ARGENTE PLA

Facultativo Especialista en Endocrinología y Nutrición

SILVIA MARTÍ SANCHÍS

Nutricionista

ANDREA MICÓ GARCÍA

Nutricionista

Hospital Universitario y Politécnico La Fe
Unidad Mixta de Investigación Endocrinología, Nutrición
y Dietética
Instituto Investigación Sanitaria La Fe
Universitat de Valencia

© Persan Distribuciones Farmacéuticas, S.L.
C/ León y Castillo 421, 3º A
35007 Las Palmas de Gran Canaria
www.persanfarma.com

Coordinación editorial:



Alberto Alcocer 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70 • Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

ISBN:

Depósito Legal:

Ni el propietario del copyright, ni el coordinador editorial, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ÍNDICE

LA **FIBROSIS QUÍSTICA**
DESDE LA ENDOCRINOLOGÍA
Y LA NUTRICIÓN



P.5

PRÓLOGO

P.9

INTRODUCCIÓN

P.13

DIABETES MELLITUS RELACIONADA CON LA
FIBROSIS QUÍSTICA

P.29

COMPLICACIONES DIGESTIVAS DE LA FIBROSIS
QUÍSTICA

P.37

NUTRICIÓN EN FIBROSIS QUÍSTICA

P.51

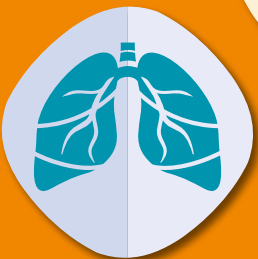
OTRAS MANIFESTACIONES ENDOCRINAS

P.57

CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS

P.59

BIBLIOGRAFÍA





PRÓLOGO

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad causada por la alteración de un único gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7 (gen RTFQ, regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística). La proteína que codifica el gen RTFQ se comporta como un canal de cloro y las mutaciones de este gen dan lugar a un defecto en el transporte del cloro en las células epiteliales del aparato respiratorio, hepatobiliar, gastrointestinal, reproductor, del páncreas y de las glándulas sudoríparas. Por la multitud de órganos y sistemas a los que afecta, la FQ es **una enfermedad muy compleja** (no solo respiratoria) y requiere ser abordada de forma integral en su tratamiento y seguimiento. Hasta hace muy poco tiempo, todos los artículos publicados sobre el tema comenzaban con que “es la enfermedad **mortal**, de herencia mendeliana recesiva, más frecuente en la población caucásica”. A día de hoy el perfil de los pacientes ha cambiado radicalmente y lo que antes era una “enfermedad mortal y de niños” se ha convertido en una enfermedad de niños y adultos **crónica, multisistémica y compleja**, que requiere un **abordaje multidisciplinar** en el que los especialistas en Endocrinología y Nutrición son un pilar esencial en el equipo.

Así, en los últimos 20 años, los avances en el estudio y tratamiento de la FQ han contribuido favorablemente a la mejora en la supervivencia de estos pacientes, permitiéndoles alcanzar en la actualidad medianas de supervivencia cercanas a los 40 años, según países, y pasando a integrarse en su asistencia los médicos y especialistas de adultos. Las previsiones son que la mediana de supervivencia alcance los 50 años en los niños nacidos a partir de 2010.

Este cambio tan radical se debe a múltiples factores, entre los que destacan:

- La mejora del diagnóstico tanto en población pediátrica (por la mayor sensibilización y el despistaje neonatal) como adulta (con un mayor diagnóstico de formas leves con menor afectación digestiva).
- El tratamiento integral en Unidades de FQ.
- Los avances recientes en la terapia antibiótica (oral, inhalada e intravenosa).
- Otros tratamientos crónicos para mantener la función pulmonar (incluyendo el trasplante y la rehabilitación) y, más recientemente, nuevos fármacos que actúan restaurando la función de la proteína RTFQ, en algunos tipos de mutaciones.
- Desde el punto de vista nutricional destaca la incorporación de las enzimas pancreáticas “ácido-resistentes” en los años 80, así como un correcto seguimiento nutricional y de otras comorbilidades, como la diabetes.

Hoy en día, las personas con FQ desean no solo alargar la vida, sino vivirla con suficiente calidad. En este sentido, el papel del endocrinólogo es clave por diferentes motivos:

- Aunque la **prevalencia de desnutrición** en la FQ ha disminuido notablemente, siguen comunicándose cifras cercanas al 25 % tanto en niños como en adultos. Por tanto, en el equipo debe existir un especialista en nutrición que coordine y realice la valoración nutricional completa (estimación de la ingesta, mediciones antropométricas y de la composición corporal), la educación y el tratamiento nutricional, la valoración del estado de la función pancreática, de la absorción intestinal, del estado vitamínico y de otros micronutrientes...; además, un porcentaje no desdeñable de pacientes requerirá suplementación oral (aproximadamente el 25 %) y/o nutrición enteral por sonda (10-15 %). Todos estos condicionantes implican tener experiencia en Nutrición Clínica y Dietética.
- La prevalencia de **diabetes relacionada con la FQ** es elevada y aumenta con la edad, siendo mayor del 25 % en sujetos mayores de 20 años, del 40 % en pacientes mayores de 30 años y del 50 % en mayores de 40. La alta prevalencia de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono aconseja, por tanto, que los profesionales estén también adecuadamente formados en el campo de la Diabetología.



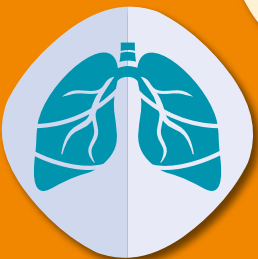
- La presencia de **alteraciones de la mineralización ósea** (osteopenia y osteoporosis) en adultos y adolescentes con FQ es también muy elevada y requiere de un conocimiento del metabolismo óseo y de su tratamiento nutricional y farmacológico.
- Por último, **otras complicaciones**, como la afectación hepática, el reflujo gastroesofágico, el manejo de cirugías y resecciones previas, la presencia de sobrecrecimiento bacteriano, el síndrome de obstrucción del intestino distal o los retrasos en el desarrollo puberal, van a condicionar la necesidad de un abordaje que debe ser integral y multisistémico y que, con frecuencia, debe complementarse con la participación de otros especialistas y profesionales sanitarios.

Por tanto, aunque la asistencia a las personas con FQ requiere de cierto grado de “superespecialización”, iniciativas como las que tengo el gusto de prologar suponen un magnífico punto de partida para que todos los profesionales implicados adquieran unos conocimientos básicos que redunden en un mejor seguimiento y tratamiento.

Mi más sincera enhorabuena a Persan Farma y a los autores.

Dr. Gabriel Oliveira Fuster

UGC de Endocrinología y Nutrición
del Hospital Regional Universitario de Málaga.
Unidad de Fibrosis Quística de Adultos de Málaga



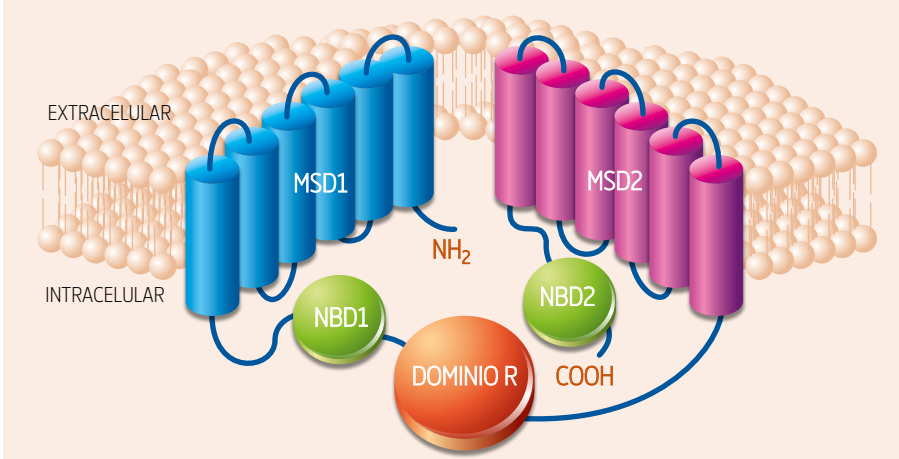


INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva causada por la mutación en el gen CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*)⁽¹⁾. Este gen codifica una proteína de membrana que actúa como un canal del cloro. Está presente en varias células epiteliales y su alteración produce una enfermedad multisistémica que afecta a aquellos órganos y tejidos donde se expresa esta proteína (figura 1).

Figura 1. Proteína CFTR

Los dos dominios transmembrana (MSD1 y MSD2) forman el poro del canal. La apertura del flujo de poro se consigue por los ciclos de unión a ATP e hidrólisis en los dos puntos de fijación a ATP localizados en los dominios intracitoplásmicos (NBD1 y NBD2). La fosforilación del dominio regulador intracelular (dominio R) estimula la función de CFTR mejorando la operatividad del canal dependiente de ATP en los NBDs.

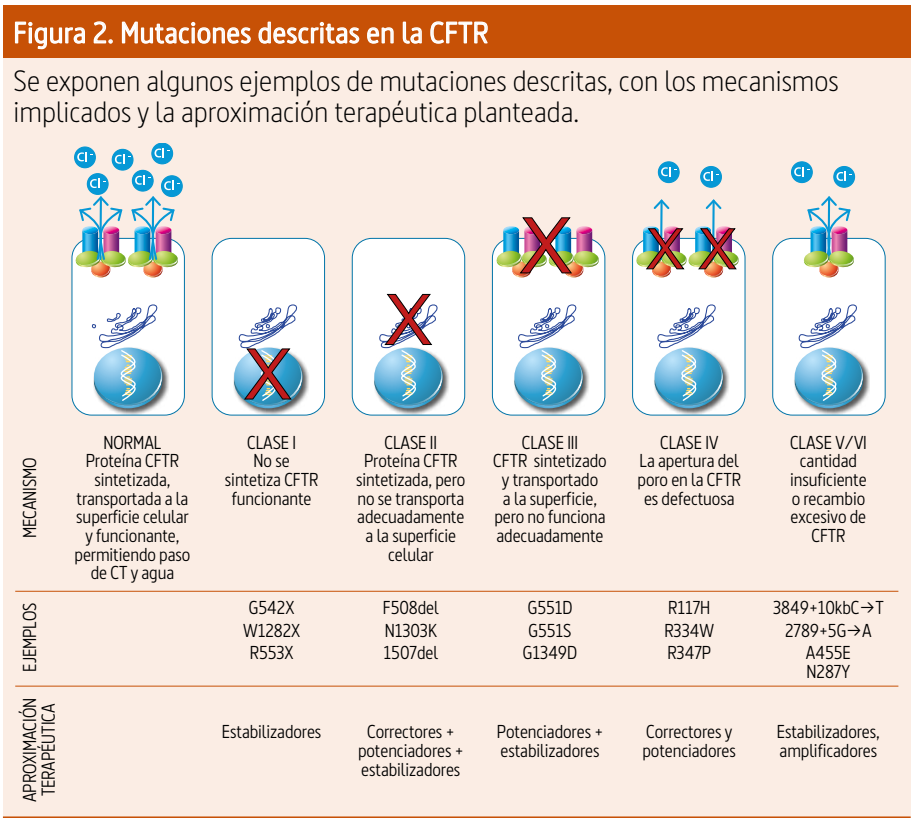


Modificada de Fajac I, et al., 2017⁽²⁾.

La FQ afecta sobre todo a razas caucásicas, siendo la incidencia descrita en Europa de uno por cada 3.500 nacimientos⁽³⁾. Su prevalencia media por 10.000 habitantes se estima en 0,74 en EE.UU. y del 0,8 en Europa⁽⁴⁾.

Se han descrito varias mutaciones e implicado diversos mecanismos patológicos (figura 2), siendo la más frecuente la F508del. Entre las mutaciones descritas hay un amplio abanico de manifestaciones clínicas con distinta gravedad en su expresión. Esto condiciona un amplio espectro de formas clínicas con diferente pronóstico. El mejor conocimiento de los mecanismos patológicos implicados ha permitido el desarrollo en los últimos años de nuevas aproximaciones terapéuticas dirigidas a mejorar la funcionalidad de la proteína CFTR y no al simple tratamiento sintomático y de sus complicaciones.

Las complicaciones más frecuentes son la insuficiencia pancreática exocrina y las bronquiectasias con infección respiratoria crónica, insuficiencia respiratoria y muerte prematura. No obstante, las nuevas posibilidades terapéuticas y

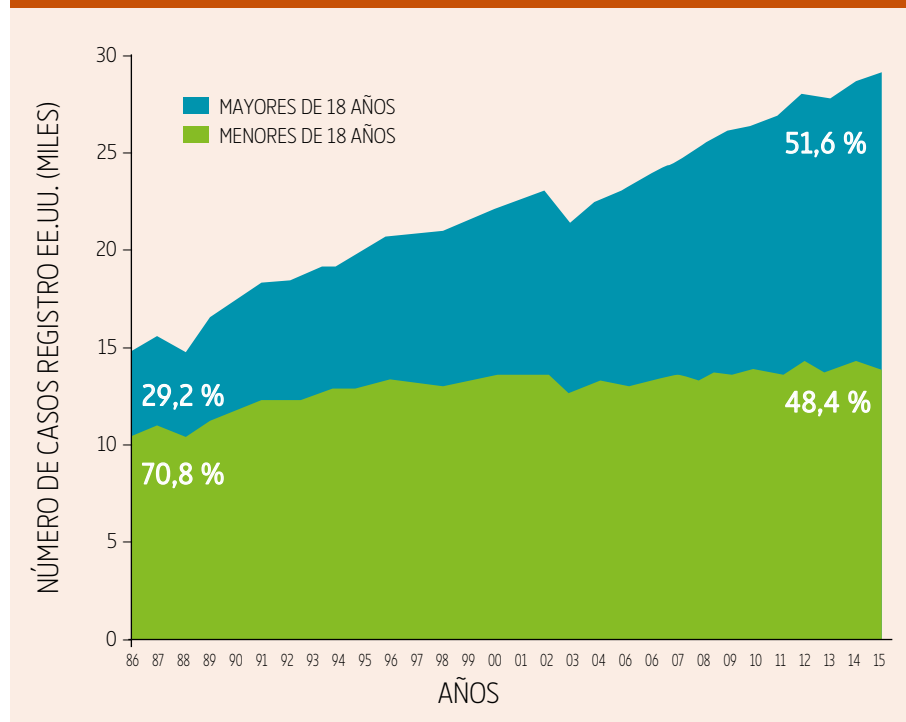


Modificado de registro de la Cystic Fibrosis Foundation, 2015⁽⁵⁾.



el trasplante pulmonar han mejorado el pronóstico de esta enfermedad, de manera que en los últimos años la mayor prevalencia de casos con FQ ya se encuentra en población mayor de 18 años (figura 3)⁽⁵⁾.

Figura 3. Distribución por edad de los pacientes afectados de FQ de acuerdo con los datos reportados en el Registro de Fibrosis Quística de la Cystic Fibrosis Foundation, 2015



Esto hace que en la actualidad sea relativamente frecuente tener pacientes afectados de FQ en seguimiento tanto en consultas externas como en hospitalización, especialmente en los grandes hospitales por su mayor especialización. Por tanto, es necesaria la actualización en una patología que hasta hace escasos años rara vez era monitorizada en consultas no pediátricas. Por otra parte, su carácter multisistémico hace que sean muy variadas sus manifestaciones clínicas. Así, se debe destacar, desde el punto de vista del especialista en endocrinología y nutrición, su adecuada valoración y soporte nutricional, la diabetes mellitus relacionada con la FQ, sus repercusiones óseas, el hipogonadismo y el retraso del crecimiento, que se revisarán en los siguientes apartados (tabla 1).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la fibrosis quística de especial interés en Endocrinología y Nutrición

- Insuficiencia pancreática
- Diabetes mellitus relacionada con fibrosis quística
- Desnutrición
- Déficits vitamínicos
- Dermatitis en relación a déficit de zinc y ácidos grasos, similar a acrodermatitis enteropática
- Alcalosis hiponatrémica, hipocloremia
- Pancreatitis recurrente
- Colopatía fibrosante
- Síndrome de obstrucción intestinal distal
- Cirrosis biliar primaria con hipertensión portal
- Osteoporosis
- Infertilidad masculina
- Fertilidad femenina reducida
- Retraso del crecimiento y desarrollo





DIABETES RELACIONADA CON LA FIBROSIS QUÍSTICA

Introducción

La diabetes relacionada con la fibrosis quística (DRFQ) es la complicación no respiratoria más frecuente de los pacientes afectados de FQ⁽⁵⁾.

La prevalencia de la DRFQ es variable, aumentando de forma exponencial con la edad del paciente. Así, la prevalencia general de DRFQ es del 20 % de los pacientes afectados de FQ, pero a partir de los 18 años la prevalencia aumenta hasta el 34,9 %⁽⁵⁾.

Además de la edad, otros factores de riesgo para el desarrollo de DRFQ son:

- **Insuficiencia pancreática exocrina:** generalmente, la DRFQ se produce en pacientes que también presentan afectación pancreática exocrina. Si bien, se ha descrito un 6 % de pacientes con DRFQ que presentan una función pancreática exocrina normal.
- **Genotipo:** los pacientes portadores de mutaciones severas, como los homocigotos para la mutación delta-F508 (pF508del), presentan más riesgo de desarrollar DRFQ.
- **Sexo femenino:** típicamente se detecta con más frecuencia en mujeres.
- **Función pulmonar:** la DRFQ se relaciona con una disminución de la función pulmonar, generalmente determinada con el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁), así como la presencia de un mayor número de

sobreinfecciones respiratorias. En algunos casos, una disminución significativa de la función pulmonar precede al diagnóstico de la DRFQ, mejorando posteriormente con la insulinización⁽⁶⁾. Ello también podría sugerir que la mejoría de la función pulmonar es una consecuencia del mejor control de la DRFQ más que una causa de ella. Una situación especial lo constituye el trasplante pulmonar, como se comentará a continuación.

- Presencia de **desnutrición y/o retraso** del crecimiento.
- **Enfermedad hepática** asociada.

Fisiopatología

La afectación pancreática que se produce en los pacientes con FQ afecta tanto al páncreas exocrino, encargado de la producción de enzimas pancreáticas esenciales para la absorción de nutrientes, como al páncreas endocrino, encargado de la producción de insulina y glucagón.

El mal funcionamiento de los canales de cloro da como resultado un aumento en la viscosidad de las secreciones, que causa una obstrucción y daña el páncreas exocrino, produciendo una fibrosis y una infiltración grasa de forma progresiva. Esta destrucción del tejido pancreático conlleva la pérdida de células polipéptidas y células alfa y beta endocrinas. Esta destrucción progresiva y fibrosis del tejido pancreático condiciona un déficit progresivo de insulina, llevando a la aparición de la DRFQ^(7, 8).

Recientemente también se apunta como posible mecanismo la propia alteración en los canales del cloro a nivel de la célula beta; de hecho, se han identificado estos canales a nivel de la célula beta y una alteración en la secreción de insulina más allá de la producida por la fibrosis del páncreas.

Las fases iniciales de la enfermedad se caracterizan por una alteración en la primera fase de secreción de insulina en respuesta a los agentes estimuladores. Esto se traduce en una hiperglucemia en respuesta a una sobrecarga glucémica, pero no siempre en situaciones de ayuno. Es lo que se ha llamado DMRFQ sin hiperglucemia basal.

En fases más avanzadas aparece una tendencia progresiva a la hiperglucemia basal, siendo entonces cuando es posible detectar valores de la hemoglobina glicada (HbA1c) por encima de la normalidad. Es lo que se ha llamado DMRFQ con hiperglucemia basal.



En estas fases más avanzadas y fundamentalmente durante las reagudizaciones respiratorias, la DRFQ, además de un déficit de secreción de insulina, también asocia un componente de resistencia a la insulina que podría estar causado por un aumento de niveles de hormona del crecimiento, cortisol, catecolaminas y citoquinas inflamatorias. Es por ello que la DRFQ, a pesar de que es una entidad diferente a la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y 2 (DM2) guarda semejanzas con ambas^(7, 9). Asimismo, también se ha identificado un déficit de incretinas GLP-1 y GIP en DMRFQ, que típicamente aumentan a valores casi normales con la suplementación de enzimas exocrinas pancreáticas. Las diferencias y semejanzas de la DRFQ con la DM1 y DM2 se recogen en la tabla 2^(7, 9).

Tabla 2. Características comparativas entre la DRFQ, DM1 y DM2			
CARACTERÍSTICAS	DM1	DRFQ	DM2
Inicio	Agudo	Progresivo	Progresivo
Edad de inicio	Niños y adolescentes	De 18 a 24 años (generalmente)	Adultos
Autoinmunidad	Positiva	Negativa	Negativa
Secreción de insulina	Ausente	Disminuida, pero no ausente	Disminuida
Resistencia a la insulina	Discreta	Discreta/ Presente*	Presente
Composición corporal	Normopeso	Bajo peso/ Normopeso	Obesos
Tratamiento	Insulina	Insulina	Modificaciones dietéticas y antidiabéticos orales
Tendencia a la cetosis	Sí	Rara	Rara
Complicaciones microvasculares	Sí	Sí, pero menos	Sí
Complicaciones macrovasculares	Sí	Raras	Sí
Causa de muerte	Enfermedad cardiovascular Nefropatía	Enfermedad pulmonar	Enfermedad cardiovascular

*La resistencia a la insulina en la DRFQ está presente, sobre todo, durante las reagudizaciones respiratorias.

Otros factores etiopatogénicos que pueden contribuir a la aparición de la DRFQ son la presencia de malabsorción, disfunción hepática o tratamientos como los corticoides y los inmunosupresores empleados tras el trasplante pulmonar.

El trasplante pulmonar

El trasplante pulmonar es una opción terapéutica en pacientes con FQ que presenten una enfermedad pulmonar avanzada. De hecho, la FQ constituye la tercera indicación de trasplante pulmonar (12 %), y la segunda si se considera únicamente el trasplante bipulmonar (18,9 %)⁽¹⁰⁾. El objetivo principal del trasplante es mejorar la supervivencia de los pacientes, así como la calidad de vida, y en la actualidad se considera uno de los grandes hitos en la supervivencia de estos pacientes.

Las indicaciones y contraindicaciones del trasplante pulmonar en pacientes con FQ se recogen en la tabla 3^(11, 12).

No obstante, la agresividad del propio trasplante, su morbilidad y los tratamientos inmunosupresores empleados hacen que este sea un factor de riesgo a considerar para la aparición de la DMRFQ⁽¹³⁾.

Previamente al trasplante, el 5-15 % de los pacientes presentan una DRFQ, siendo esta del 30 % en aquellos pacientes ya incluidos en lista de espera. Tras el trasplante pulmonar, un 20 % de los pacientes no diabéticos previamente desarrolla DRFQ como consecuencia del tratamiento inmunosupresor, especialmente de los glucocorticoides (resistencia insulínica y disfunción β) y de los inhibidores de la calcineurina, como el tacrolimus (toxicidad de las células β)⁽¹³⁾.

Consecuencias clínicas y complicaciones de la DRFQ

La hiperglucemia mantenida y el déficit de insulina van a producir una serie de consecuencias clínicas en los pacientes afectados de FQ, incluso antes del diagnóstico de la DRFQ. Estas consecuencias clínicas hacen referencia a la función pulmonar, al estado nutricional, a las complicaciones vasculares y a la mortalidad^(7, 14, 15).



Tabla 3. Indicaciones y contraindicaciones del trasplante pulmonar en FQ

INDICACIONES

1. Remisión a la Unidad de Trasplante (recomendación consistente, calidad de evidencia moderada)
 - FEV₁ inferior al 30 % o descenso rápido, en particular en mujeres jóvenes
 - Exacerbación pulmonar que requiera el ingreso en una UCI
 - Incremento de la frecuencia de exacerbaciones que requieran antibióticos
 - Neumotórax recurrente o refractario
 - Hemoptisis recurrente no controlada con embolizaciones bronquiales
 - Desnutrición incontrolable sin otra causa que la infección bronquial crónica
 - Distancia recorrida en el test de la marcha de 6 minutos menor de 400 metros
2. Trasplante (recomendación consistente, calidad de evidencia moderada)
 - Insuficiencia respiratoria que precisa oxigenoterapia continua
 - Presencia de hipercapnia (PaCO₂ > 50 mmHg)
 - Presencia de hipertensión pulmonar

CONTRAINDICACIONES

ABSOLUTAS	RELATIVAS
• Infección por hepatitis B o C, asociadas a enfermedad hepática • Neoplasia activa (a excepción del carcinoma basocelular/epinocelular) • TBC activa o infección fúngica invasiva • Sepsis • Enfermedad psiquiátrica • Deformidad torácica importante o enfermedad neuromuscular progresiva • Adicción a tóxicos	• Infección por <i>Burkholderia cenocepacia</i> • Infección por micobacterias panresistentes • Infección por micobacterias no TBC • Infección por VIH • Fallo de otro órgano (valorar posibilidad de trasplante combinado) • Falta de adherencia al tratamiento • Necesidad de ventilación invasiva • Tratamiento prolongado con corticoides a dosis altas • Obesidad (IMC > 30 kg/m²) • Osteoporosis grave

Función pulmonar: en el deterioro de la función pulmonar están involucrados varios factores. Por un lado, el déficit de insulina que se produce en la FQ conlleva un aumento del catabolismo proteico que produce un deterioro clínico, que incluye a la función pulmonar. Por otro lado, se ha visto que en pacientes diabéticos no FQ la hiperglucemia produce unos cambios histológicos a nivel pulmonar tales como engrosamiento de la membrana basal, obliteración de los septos alveolares y fibrosis. Por todo ello, los pacientes

afectos de FQ con DRFQ presentan una función pulmonar peor que aquellos que no presentan diabetes. Así mismo, los pacientes con FQ que van a ser sometidos a un trasplante pulmonar tienen más complicaciones y una mayor mortalidad si asocian DRFQ frente a los que no la padecen. Un tratamiento precoz y un adecuado control de la diabetes pueden minimizar estos efectos deletéreos.

Estado nutricional: la DRFQ también se asocia con un empeoramiento del estado nutricional, especialmente antes del diagnóstico de la diabetes. El motivo fundamental es que la insulina, potente hormona anabolizante, juega un papel fundamental en el mantenimiento del peso y de la masa magra corporal.

Un déficit de insulina produce un estado catabólico que se traduce en una pérdida de peso, incluso en estadios prediabetes, como la intolerancia a los hidratos de carbono. El diagnóstico y tratamiento precoz permite minimizar las complicaciones.

Complicaciones vasculares: en el curso evolutivo de la DRFQ pueden aparecer complicaciones microvasculares, tales como neuropatía, nefropatía y retinopatía. El aumento progresivo en la expectativa de vida del paciente con FQ y con DRFQ hace que la prevalencia de las complicaciones microvasculares no esté bien establecida y dependa, al igual que la DM1 y la DM2 del tiempo de evolución y del grado de control glucémico.

Se recomienda realizar un cribado inicial de las complicaciones crónicas de la DRFQ al diagnóstico y posteriormente con carácter anual, mediante la determinación de la microalbuminuria, realización de fondo de ojo y detección de la neuropatía sensitiva y autonómica.

La gastroparesia diabética puede acentuar las manifestaciones gastrointestinales de la propia FQ.

Las complicaciones macrovasculares son muy poco frecuentes, ya que la FQ no se relaciona con obesidad, hipertensión o tabaquismo. Además, dada la expectativa de vida actual de estos pacientes, es poco frecuente que se desarrollen complicaciones macrovasculares.

Mortalidad: la DRFQ se ha relacionado con un aumento de la mortalidad, especialmente en mujeres, si bien, este aumento de la mortalidad puede ser atenuado por un diagnóstico y tratamiento precoces.



Diagnóstico y despistaje

Diagnóstico

La fecha de diagnóstico de DRFQ es aquella en la que una persona con FQ cumple por primera vez los criterios diagnósticos de la diabetes, incluso si la hiperglucemia disminuye con posterioridad.

Criterios diagnósticos de DRFQ

En periodos de estabilidad clínica, el diagnóstico de DRFQ^(7, 8, 14, 15) puede realizarse en pacientes con FQ de acuerdo con los criterios de la American Diabetes Association (ADA):

- Glucemia basal en ayunas ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l).
- Glucemia a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa (SOG) ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).
- HbA1c $\geq 6,5$ % (48 mmol/mol), si bien, un valor por debajo de este, no excluye la DRFQ.
- Glucemia al azar ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), con clínica cardinal.

Durante procesos intercurrentes o administración exógena de glucocorticoides, el diagnóstico de DRFQ se establece cuando hay una glucemia basal ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l) o una glucemia posprandial (2 h) ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) mantenida durante más de 48 horas.

En pacientes con nutrición enteral (NE) continua se diagnostica de DRFQ cuando la glucemia a la mitad de la ingesta o posingesta es ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

El diagnóstico de diabetes gestacional se establece siguiendo las recomendaciones de la International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group, que diagnostica la diabetes en base a los niveles de glucemia basales, a la hora y a las 2 horas de una SOG con 75 g de glucosa, si uno de los siguientes criterios se cumple:

- Glucemia basal ≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/l).
- Glucemia a la hora ≥ 180 mg/dl (10 mmol/l).
- Glucemia a las 2 horas ≥ 153 mg/dl (8,5 mmol/l).

Las pacientes afectas de FQ con diabetes gestacional no se considera que presenten DRFQ.

Despistaje

El despistaje o *screening* de la DRFQ debe realizarse de forma rutinaria, ya que el inicio de la DRFQ es insidioso y un diagnóstico y tratamiento precoces permiten disminuir la morbi-mortalidad de estos pacientes. Así, diferentes sociedades, como la ADA, la Cystic Fibrosis Foundation (CFF), la Pediatric Endocrine Society (PES) y la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), proponen realizar el despistaje de la DRFQ a partir de los 10 años. Otros centros proponen que se inicie de forma más precoz, a los 6 años, dado que una alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono a esa edad predice una rápida progresión a DRFQ. Posteriormente se debe realizar el despistaje de la diabetes de forma anual.

En pacientes ambulatorios, el método de elección para el despistaje y diagnóstico de la DRFQ es la SOG, empleando una dosis de 1,75 g/kg de peso en niños y con 75 g de glucosa en adultos. La SOG se debe realizar en un periodo estable de la enfermedad, es decir, al menos 6-12 semanas después de una descompensación de la FQ o de haber recibido tratamiento con glucocorticoides. Se debe medir la glucemia basal a la hora y a las 2 horas de administrada la glucosa: medir la glucosa a la hora sirve para clasificar la alteración indeterminada a la glucosa, tal y como se recoge en la tabla 4⁽¹⁴⁾.

Tabla 4. Clasificación de las alteraciones hidrocarbonadas en FQ

CATEGORÍA	GLUCEMIA BASAL	GLUCEMIA A LAS 2 H DE LA SOG
Tolerancia normal a la glucosa	< 100 mg/dl (5,6 mmol/l)	< 140 mg/dl (7,8 mmol/l)
Glucemia alterada en ayunas (GBA)	100 - 125 mg/dl (5,6-7 mmol/l)	-
Tolerancia indeterminada a la glucosa (INDET)	< 100 mg/dl (5,6 mmol/l)	< 140 mg/dl (7,8 mmol/l) con una glucemia previa > 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
Intolerancia a los hidratos de carbono (IHC)	< 100 mg/dl (5,6 mmol/l)	Entre 140 y 200 mg/dl (7,8 a 11,1 mmol/l)
DRFQ	> 126 mg/dl (7 mmol/l)	> 200 mg/dl (11,1 mmol/l)



Inicialmente también se clasificó la DRFQ en DRFQ con o sin hiperglucemia basal (DRFQ-HA+ o DRFQ-HA-), ya que se creía que el manejo terapéutico era diferente. Sin embargo, esta diferenciación clásica no es necesaria, ya que ambos grupos van a precisar tratamiento con insulina⁽¹⁴⁾.

No se recomienda realizar el despistaje con la HbA1c por su baja sensibilidad: un estudio demostró que tan solo el 16 % de los pacientes con FQ tenían la HbA1c elevada en el momento del diagnóstico de la DRFQ. La utilidad de la HbA1c reside fundamentalmente en ser un marcador del control glucémico.

La monitorización continua de glucosa puede ser útil en niños para predecir las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado de forma precoz, pero su uso para el diagnóstico de la DRFQ aún no está probado. Lo mismo ocurre con la medición de las concentraciones de insulina durante una SOG: permite detectar fallos precoces en la secreción endógena de insulina, aunque su uso no forma parte del diagnóstico de la DRFQ.

Recientemente se ha postulado la medición del HOMA (*Homeostasis Model Assessment Index*) de la función de las células β (HOMA-%B) como un método más sensible que la SOG para la detección de la DRFQ⁽¹⁶⁾. Se trata de un índice derivado de los niveles de glucosa en ayunas e insulina medidos durante la SOG y durante el test de tolerancia intravenosa a la glucosa, de forma que evalúa la secreción residual de insulina. La fórmula para su cálculo es: $\text{insulinemia en ayunas (mIU/l)} \times 20 / \text{glucosa plasmática en ayunas (mmol/l)} - 3,5$. El valor normal HOMA-%B es 100 %. Los valores inferiores al 100 % reflejan una deficiencia en la secreción de insulina. Sin embargo, este método aún no ha sido validado y son necesarios más estudios para corroborar estos resultados.

Por otro lado, existen tres circunstancias en las que también habría que hacer despistaje de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y en las cuales no se va a utilizar la SOG como test de elección. Estas tres situaciones son:

1. Pacientes con reagudización respiratoria que requieran tratamiento anti-biótico intravenoso o precisen glucocorticoides sistémicos. En estos casos se recomienda realizar la medición de la glucemia basal y posprandial (2 h) durante las primeras 48 horas de tratamiento.
2. Pacientes con NE continua: se recomienda medir la glucemia a mitad y tras finalizar la administración de la NE, los primeros días de su administración y posteriormente de forma mensual.

3. Embarazo: las pacientes con FQ presentan un riesgo aumentado de desarrollar diabetes gestacional. Sin embargo, si la diabetes aparece durante la gestación, se considera diabetes gestacional, considerándose DRFQ únicamente si persiste tras la gestación. Se recomienda realizar una SOG antes de planificar el embarazo. Durante la gestación se debe hacer la SOG al final del primer y segundo trimestres. Una vez finalizada la gestación se recomienda repetir la SOG a las 6-12 semanas.

Tratamiento

Los principios generales en el manejo de la DRFQ son:

- Normalizar los niveles de glucemia.
- Mantener la HbA1c tan baja como sea posible, siendo los niveles recomendables entre 6,5-7 %.
- Administrar la insulina necesaria y tolerada para eliminar los efectos catabólicos de la DRFQ.
- Garantizar un correcto estado nutricional del paciente con FQ.
- Prevención de las hipoglucemias.
- Adaptarse a la vida del paciente, flexibilizando el tratamiento.

Intervención nutricional

El tratamiento nutricional en la DRFQ no difiere mucho del de los pacientes con FQ que no presentan DM^(7, 14).

En la DRFQ es importante no imponer restricciones dietéticas y mantener una dieta alta en calorías, puesto que la malnutrición es una complicación muy frecuente y se puede conseguir un buen control glucémico ajustando la medicación hipoglucemiante a la ingesta del paciente.

Además, la dieta debe ser personalizada en todo momento y flexible para adaptarse al estilo de vida del paciente y garantizar un adecuado estado nutricional⁽¹⁷⁾.

Requerimientos energéticos

El aporte energético de la dieta debe ser elevado, generalmente del 120 al 150 % de las calorías recomendadas para personas sanas de la misma edad y



sexo. Sin embargo, la necesidad de una ingesta alta en calorías no exime de realizar una dieta saludable y equilibrada.

Un índice de masa corporal (IMC) $\geq$ percentil 50 en niños de 2 a 20 años, y un IMC $\geq 22 \text{ kg/m}^2$ en mujeres adultas e IMC $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ en varones adultos es el objetivo para todas las personas con FQ.

Distribución de macronutrientes

Carbohidratos: el 40-45 % de las calorías totales diarias deben ser aportadas por los hidratos de carbono. Los alimentos con baja carga glucémica deben prevalecer en la dieta de los pacientes con DRFQ, pero no deben limitarse los azúcares simples si estos son necesarios para alcanzar las calorías totales de la dieta. En todo caso, es importante contabilizar el contenido total de los hidratos de carbono en cada una de las tomas y ajustar la medicación hipoglucemiante para optimizar el control glucémico. Los edulcorantes no nutritivos también deben usarse con moderación para no disminuir el número de calorías totales; únicamente se recomienda la sacarina (no más de 2,5 mg al día).

Grasas: las grasas no deben restringirse porque hacen la dieta menos calórica, por tanto, se recomienda que el aporte de grasas suponga el 40 % del total de calorías de la dieta. Tampoco hay restricciones en el tipo de grasa utilizada.

Proteínas: la ingesta proteica debe aportar del 15 al 20 % de las calorías totales de la dieta. No es necesario realizar ninguna restricción de proteínas en pacientes con nefropatía.

Micronutrientes

Sodio: consumo libre de sal en la dieta. Se recomienda un alto consumo, ya que existen pérdidas de sodio por el sudor, enfermedades intercurrentes y con el ejercicio.

Se aconseja la administración sistemática de multivitamínicos específicos para la FQ o la administración de vitaminas liposolubles A, D, E y K.

En la tabla 5^(7,14) se comparan los aportes nutricionales en pacientes con DRFQ y otros tipos de diabetes.

Tratamiento hipoglucemiante

Actualmente no se recomienda el tratamiento de la DRFQ con antidiabéticos orales (ADO) por las siguientes razones⁽¹⁸⁾:

- Los secretagogos, como la repaglinida, no son capaces de producir un aumento sostenido de peso en pacientes con DRFQ HG- y son menos potentes que los análogos de insulina de acción rápida en el control de la hiperglucemia posprandial.
- Los fármacos que reducen la resistencia a la insulina, biguanidas y tiazolidinedionas, son poco efectivos en la DRFQ debido a que la resistencia a la insulina no es el principal factor etiológico. Además, pueden ser mal tolerados en los pacientes con FQ por sus efectos secundarios gastrointestinales (biguanidas) y osteoporosis (tiazolidinedionas).
- La acarbosa disminuye la glucemia posprandial, pero también produce efectos secundarios a nivel gastrointestinal: meteorismo, diarrea..., por lo que está desaconsejada.
- No existen datos sobre el uso clínico de análogos de GLP-1 o inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) en pacientes con FQ, pero en el caso de los análogos de GLP-1, y dado que retrasan el vaciamiento gástrico y disminuyen los niveles de glucagón, probablemente no sean buenos candidatos para su uso en esta población. Además, los análogos de GLP-1

Tabla 5. Diferencias en el tratamiento nutricional entre la DRFQ, DM1 y DM2

	DM1 Y DM2	DRFQ
Calorías	≤ 100 % del aporte calórico estimado para edad y sexo	120-150 % del aporte calórico estimado para edad y sexo
Carbohidratos	50-55 % del total de calorías Azúcares simples: < 10 % del total de calorías	45-50 % del total de calorías (No limitar los azúcares simples si son necesarios para alcanzar las calorías totales de la dieta)
Grasas	< 35 % del total de calorías Grasas saturadas: < 7 % del total de calorías Colesterol: < 200 mg/día	40 % del total de calorías (sin restricciones en el tipo de grasa)
Proteínas	10-15 % del total de calorías 0,8-1 g/kg de peso en nefropatía	10-15 % del total de calorías (incluidos pacientes con nefropatía)
Sal	≤ 3 g/día	Sin restricciones



producen una pérdida de peso no necesaria e incluso contraproducente en los pacientes con FQ. Otro análisis merecen los iDPP-4, dado su nulo efecto sobre peso y vaciado gástrico y su positivo efecto en la secreción de insulina, podrían tener un hueco en pacientes estables fuera de descompensaciones respiratorias o estados catabólicos⁽¹⁷⁾.

En definitiva, la insulina es el tratamiento de elección en pacientes con DRFQ con o sin hiperglucemia en ayunas y debe instaurarse de forma precoz por sus efectos beneficiosos en el estado nutricional, la función pulmonar y la supervivencia del paciente^(7, 14, 17).

Pauta y dosis de insulina

La pauta de insulina de elección es la bolo-basal, por ser más fisiológica, con una insulina basal de acción prolongada (detemir, glargina o degludec) y análogos de insulina rápida (regular) o ultrarrápida (lispro, aspart, glulisina) en varias dosis subcutáneas antes de las ingestas principales. No obstante, será la gravedad de la hiperglucemia la que condicionará la pauta, que podrá ser de solo insulina rápida para correcciones puntuales, insulinización basal o insulinización basal y prandial.

La dosis de insulina, así como los objetivos de control glucémico, son diferentes a los empleados en las DM1 y DM2. Así, la dosis de insulina empleada en pacientes con DRFQ es generalmente menor que la requerida en pacientes con DM1.

Insulina basal: se recomienda iniciarla a una dosis de 0,1 UI/kg/día e ir ajustando de forma progresiva en función de los valores de glucemia basal hasta los valores máximos tolerados, para evitar el efecto catabólico de la DRFQ.

Durante las hospitalizaciones o cuando se pauten glucocorticoides, la dosis inicial de insulina basal es de 0,2 UI/kg/día. Un estudio reveló que la dosis media de insulina basal en adolescentes con FQ era de 0,38 UI/kg/día en adolescentes, 0,46 UI/kg/día en adultos y 0,58 UI/kg/día en adultos sometidos a trasplante pulmonar⁽¹⁹⁾. Durante las reagudizaciones se llega a precisar hasta 0,8 UI/kg/día.

En pacientes con una intolerancia a los hidratos de carbono (IHC) o una tolerancia indeterminada a la glucosa que presenten un deterioro de la función pulmonar y pérdida de peso también se puede iniciar insulina basal a dosis bajas (0,1 UI/kg/día), ya que podría mejorar la función pulmonar y evitar la pérdida de peso.

La **insulina prandial** se debe iniciar a razón de 0,5 UI por cada ración de 15 g de hidratos de carbono, administrada justo antes de la ingesta. Se ajustará la dosis en función de la glucemia a las 2 horas posingesta.

En pacientes que precisen NE nocturna, es recomendable utilizar una insulina basal a dosis de 0,1 UI/kg/día junto con una insulina rápida o intermedia en la cena, tal y como se refleja en la figura 4.

Objetivos de control glucémico

Para la mayoría de los pacientes afectados de DRFQ se recomienda como objetivo de control glucémico una HbA1c por debajo de 7 % (53 mmol/mol) para reducir el riesgo de complicaciones microvasculares, aunque los objetivos deben ser individualizados^(7, 8, 14). La determinación de la HbA1c se debe realizar cada 3 meses.

El objetivo de glucemia basal y preprandiales debe estar entre 80-120 mg/dl y ser menor de 140 mg/dl ($< 7,8$ mmol/l) a las 2 horas de las ingestas. La monitorización con autocontroles de glucemia digital (GD) es esencial, al igual que en los pacientes con DM1, recomendándose realizar controles en ayunas, preprandiales y 2 horas posprandiales para ajustar la dosis de insulina prandial. La frecuencia de estos autocontroles debe ser individualizada, si bien, se recomienda aumentar la frecuencia de dichas determinaciones en caso de enfermedad intercurrente o tratamiento con glucocorticoides.

Hipoglucemia

La hipoglucemia es una complicación relativamente frecuente en pacientes con FQ, tengan o no DRFQ. En aquellos pacientes con DRFQ, generalmente se debe a un exceso de insulina, especialmente de insulina prandial.

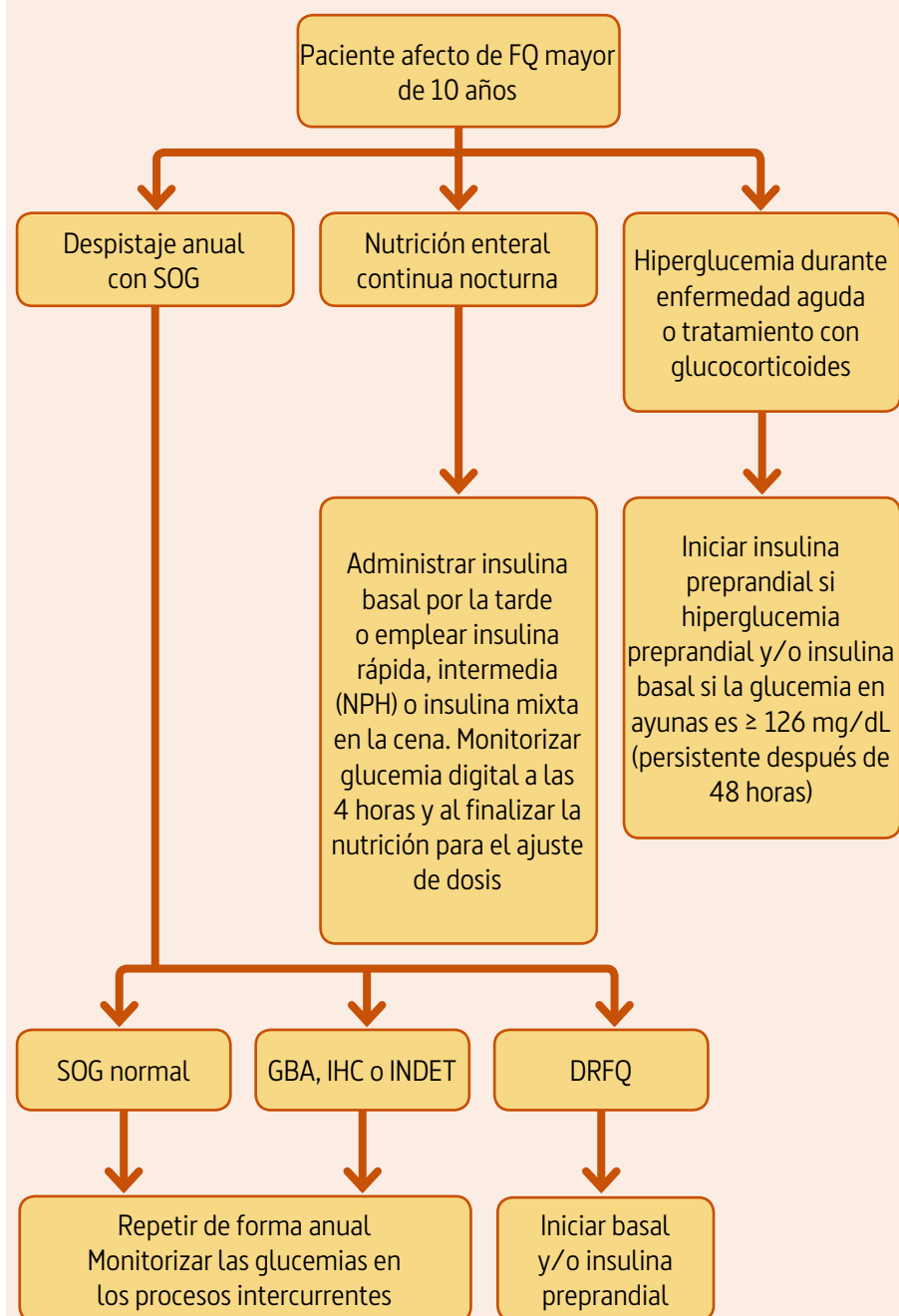
En pacientes sin DRFQ, los episodios de hipoglucemia son frecuentes y generalmente no son graves. Pueden ocurrir tanto en ayuno, a consecuencia de un estado de desnutrición y/o aumento de las necesidades energéticas debido a la inflamación e infección, como posprandial, que está relacionada con la secreción retardada y desordenada de la insulina.

Además, los pacientes con FQ tienen una mala respuesta a la hipoglucemia en relación con una disminución de la secreción de glucagón, pero tienen una respuesta exagerada de catecolaminas.

Es por ello que es esencial la educación de los pacientes y sus familiares sobre la hipoglucemia, incluyendo el uso del glucagón. La automonitorización de



Figura 4. Despistaje y tratamiento de la DRFQ



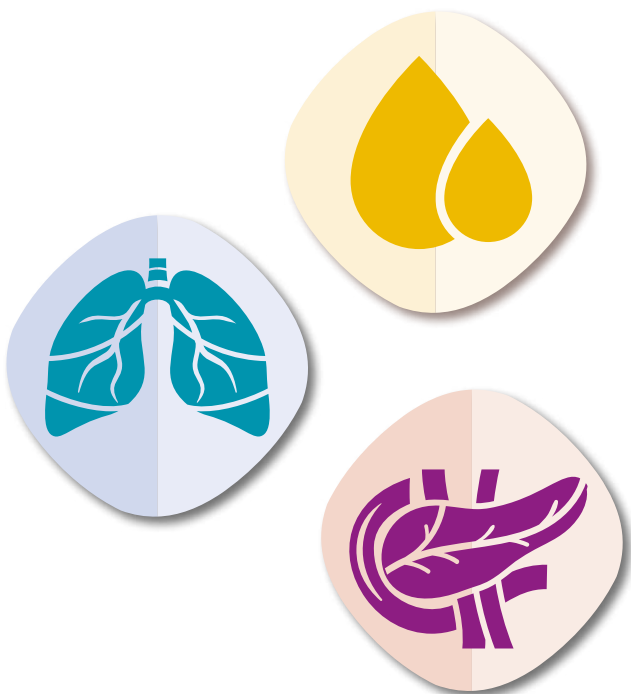
GD regular, especialmente durante una actividad inusual, cambios en la dieta o enfermedad, es la mejor protección contra la hipoglucemia inducida por la insulina.

Ejercicio

El ejercicio es beneficioso, ya que mejora el control glucémico y la sensibilidad a la insulina, reduciendo las necesidades de la misma. También mejora la función pulmonar, las cifras de tensión arterial, el perfil lipídico y el estado de ánimo de los pacientes.

Por ello es recomendable que los pacientes con DRFQ realicen ejercicio aeróbico moderado durante, al menos, 150 minutos semanales^(7, 8, 14).

Previamente a la realización de ejercicio es aconsejable que monitoricen el nivel de glucemia y que consuman carbohidratos adicionales o ajusten la dosis de insulina, dependiendo del nivel de glucemia, la intensidad y la duración del ejercicio planificado para evitar una hipoglucemia.





COMPLICACIONES DIGESTIVAS DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

Insuficiencia pancreática exocrina

La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) afecta al 87,1 % de los pacientes con FQ⁽⁵⁾. La frecuencia de IPE es mucho mayor en los pacientes con mutaciones de la clase I-III (98,6 %) que en aquellos con mutaciones de la clase IV-V (38,2 %). La correlación genotipo-fenotipo es muy alta en cuanto a la función pancreática, no siendo así en la función pulmonar. Además, la IPE aumenta con la edad.

Por otra parte, la IPE constituye la principal causa de desnutrición en estos pacientes, contribuye al retraso de crecimiento, déficit de vitaminas liposolubles y enfermedad ósea que presentan estos pacientes. Los pacientes sin IPE suelen tener enfermedad pulmonar menos grave y mejor estado nutricional.

Clínicamente se manifiesta como esteatorrea, pero requiere confirmación de laboratorio. Otros síntomas son distensión abdominal y desnutrición. Los pacientes con IPE desarrollan DRFQ con más frecuencia que aquellos sin IPE; sin embargo, los pacientes con suficiencia pancreática desarrollan con más frecuencia pancreatitis.

La producción insuficiente de enzimas pancreáticas exocrinas conduce a malabsorción de grasas, proteínas y micronutrientes, en especial las vitaminas liposolubles (A, D, E y K). La malabsorción de grasas empeora cuando existe hepatopatía. Los pacientes sin IPE pueden desarrollar la IPE a lo largo de la evolución, por lo que se realizará seguimiento de sintomatología de IPE y de elastasa fecal⁽¹⁷⁾.

Diagnóstico de IPE

El diagnóstico se confirma con elastasa fecal o cuantificación de grasa en heces. Si hay una alta sospecha clínica de IPE (clínica compatible, presencia de mutaciones que asocian IPE), se debe iniciar tratamiento y posteriormente realizar el estudio de laboratorio. En caso de baja sospecha es más adecuado esperar a la confirmación de laboratorio antes de comenzar con el tratamiento enzimático sustitutivo.

Elastasa fecal. Para su valoración no precisa suspender el tratamiento enzimático sustitutivo, puede ser de una muestra aislada de heces y no requiere una conservación especial. Entre sus limitaciones destaca que no es útil para monitorizar el tratamiento enzimático sustitutivo, ya que no mide la malabsorción grasa, detecta mejor los grados graves de IPE que los leves-moderados y, además, presenta variabilidad intraindividual. Para determinar la necesidad de tratamiento enzimático sustitutivo no solo nos debemos basar en el nivel de elastasa fecal, sino que hay que tener en cuenta el estado nutricional y la presencia de esteatorrea.

Cuantificación de grasa en heces. Debe realizarse recogida de heces durante 72 horas e ir acompañado de un registro dietético de consumo de grasa. Puede ser útil para monitorizar el tratamiento enzimático sustitutivo, ya que determina la absorción de la grasa; por este motivo no distingue el origen de la malabsorción grasa (pancreática, hepática, intestinal). Tiene el inconveniente de la recogida y el almacenamiento de las heces durante 72 horas y la necesidad de realizar el registro dietético de consumo de grasa.

Test de secretina. En el caso de que con los métodos anteriores no se llegue a un diagnóstico o el tratamiento enzimático sustitutivo empírico no ayude a establecer el diagnóstico, se podría realizar un test de secretina, que determina la función exocrina del páncreas. Es una técnica compleja y cara, ya que requiere la realización de una endoscopia digestiva alta y aspirado a nivel



duodenal (antes y después de administrar secretina) para medir bicarbonato en ambos tiempos; si este no aumenta tras secretina, refleja IPE.

Tratamiento enzimático sustitutivo

El tratamiento de elección es la administración de enzimas pancreáticas⁽²⁰⁾, especialmente proteasa y lipasa. Las mismas son necesarias para la digestión de las grasas y proteínas en la luz duodenal y se comercializan como cápsulas con cubierta entérica que contienen un granulado de microesferas, por lo que son gastrorresistentes, lo cual previene la inactivación de las enzimas en el estómago debido a su pH ácido y garantiza su acción a nivel duodenal.

Hay varias presentaciones de enzimas pancreáticas que difieren en la concentración de lipasa, proteasa y amilasa, y que tienen diferentes efectos en cada individuo. En nuestro medio disponemos de Kreon® (10.000 y 25.000) y Pancrease®. En la tabla 6 se detalla la composición de estos preparados.

Tabla 6. Preparados comercializados de enzimas pancreáticas				
NOMBRE COMERCIAL	LIPASA (U)	AMILASA (U)	PROTEASA (U)	PRESENTACIÓN
Kreon® 10.000	10.000	8.000	600	100 y 250 cápsulas
Kreon® 25.000	25.000	18.000	1.000	100 y 250 cápsulas
Pancrease®	4.000	20.000	25.000	100 y 250 cápsulas

Se recomienda tomar las enzimas durante o inmediatamente después de las comidas, sin masticarlas. Cuando la ingesta de las cápsulas sea difícil, estas pueden abrirse y su contenido mezclarse con comida blanda o líquido (ambos con pH < 5,5), por ejemplo, compota de manzana, yogur o zumo de manzana, naranja o piña. Esta mezcla no debe ser almacenada. La trituración y la masticación de las microesferas o el mezclado con alimentos o líquidos con un pH superior a 5,5 puede romper el recubrimiento entérico protector. Esto puede provocar la liberación temprana de enzimas en la cavidad oral y puede llevar a una reducción de la eficacia y a la irritación de las membranas mucosas, incluso con aparición de úlceras.

Algunos estudios sugieren que la combinación de enzimas pancreáticas con antiácidos mejora la eficacia del fármaco, pero la mayor parte de la evidencia es de baja calidad. Las enzimas pancreáticas se dispensan en cápsulas que contienen las microesferas con una cubierta pH-sensible, de tal manera que

se disuelve en medio alcalino (el medio normal del duodeno), permaneciendo íntegra en medio ácido (el medio normal del estómago). Cuando el paciente no se controla con dosis máximas de enzimas pancreáticas, se deben usar los antiácidos (ranitidina, omeprazol), aunque no debemos olvidar los potenciales efectos adversos a largo plazo de estos fármacos.

La dosis se establece según la necesidad de lipasa, dependiendo del peso o de la ingesta de grasa (tabla 7). Ante cualquier cambio de preparado o de dosis, se debe reevaluar al paciente, ya que los cálculos de dosis estimados pueden no corresponderse con las necesidades reales de un individuo en concreto.

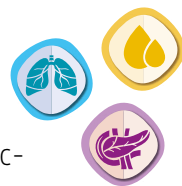
Tabla 7. Cálculo de dosis de enzimas pancreáticas	
Por peso	500 U lipasa/kg/comida (en <i>snacks</i> usar menos dosis) Máximo: 2.500 U lipasa/kg/comida o 10.000 U/kg/día
Por grasa consumida	Útil en nutrición enteral (se dispone de la cantidad de grasa aportada) 1.600 U lipasa/g grasa/día Máximo: 4.000 U lipasa/g grasa/día

La dosis se puede ajustar según los síntomas que presenta el paciente. Se requiere aumento de dosis si hay esteatorrea, dificultad para ganar peso, dolor o distensión abdominal. Se debe atender a la dosis máxima para evitar la colopatía fibrosante⁽²¹⁾. No obstante, una revisión Cochrane reciente concluye que hay experiencia limitada en cuanto al tipo de preparado enzimático más beneficioso, así como de la dosis y de los efectos adversos asociados⁽²²⁾.

Cuando la dosis parece ser la correcta y el paciente experimenta síntomas abdominales, se debería descartar sobrecrecimiento bacteriano como causa de estos síntomas antes de aumentar la dosis de enzimas pancreáticas.

Tratamiento con enzimas pancreáticos en nutrición enteral con sonda

Podría darse el caso de que algunos pacientes con IPE no puedan tomar el tratamiento enzimático sustitutivo por vía oral debido a que dicha vía esté contraindicada y la nutrición se realice por vía enteral de forma exclusiva. La técnica de administración de las enzimas pancreáticas por sonda debe realizarse de forma adecuada para asegurar su eficacia, así como evitar obstrucciones de la sonda⁽²³⁾. El contenido de la cápsula se debe disolver en una



solución de bicarbonato sódico al 8,4 %, ya que en agua produce obstrucción de la sonda. La dosis depende del contenido en grasa de la NE y la posología es cada 6 horas. Además, se requieren sondas de calibre grueso (a partir de 16 Fr).

Colopatía fibrosante

La colopatía fibrosante se trata de un proceso fibrótico intestinal grave que produce segmentos estenóticos y en algunos casos ascitis. Está relacionada con dosis excesivas de enzimas pancreáticas, aunque la causa exacta de la fibrosis es desconocida⁽²¹⁾. Desde que se establecieron dosis máximas de enzimas pancreáticas, la aparición de colopatía fibrosante es rara.

Hepatopatía

Afecta al 10 % de los pacientes con FQ. Se trata de la tercera causa de muerte de los pacientes con FQ debido al incremento de la esperanza de vida de estos pacientes, ya que la hepatopatía puede llegar a producir cirrosis hepática⁽²⁴⁾. Estos pacientes presentan mayor riesgo de desnutrición y déficit de vitaminas liposolubles. Hay que realizar despistaje de hepatopatía de forma anual mediante determinación analítica de transaminasas, exploración abdominal en busca de hepatomegalia y, si hay dudas, realización de pruebas de imagen hepática, como la ecografía⁽²⁵⁾. Se define hepatopatía cuando se detecta elevación de transaminasas persistentemente en tres determinaciones consecutivas durante 1 año, habiendo excluido otras causas de enfermedad hepática.

Reflujo gastroesofágico

El reflujo gastroesofágico (RGE) no es una complicación exclusiva de los pacientes con FQ, pero sí es más frecuente su aparición que en la población general, apareciendo de forma sintomática en el 30-40 % de los pacientes y hasta en el 90 % de forma silente, determinado mediante monitorización esofágica^(5, 26). El mecanismo principal del RGE es la relajación del esfínter esofágico inferior. Otros contribuyentes al RGE son el aumento de presión intraabdominal debido a tos crónica, hiperinsuflación pulmonar o el retraso del vaciado gástrico condicionado por fármacos, dieta con alto contenido en grasa o neuropática como complicación de la DRFQ. El RGE podría agravar la

función pulmonar a través de microaspiraciones⁽²⁷⁾. Es controvertida la utilidad del tratamiento antirreflujo para mejorar la función pulmonar, aunque sí es útil para aliviar los síntomas.

Síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID)

El síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID) es el equivalente del íleo meconial que ocurre a cualquier edad fuera del periodo neonatal. Se trata de una obstrucción completa o incompleta aguda a nivel ileocecal por contenido intestinal, debido a que es más espeso, junto a cierto grado de dismotilidad intestinal. Aparece en el 10-47 % de los pacientes con FQ⁽²⁸⁾. Es más frecuente en pacientes con genotipos graves, IPE, malabsorción grasa no controlada, deshidratación, antecedente de episodios previos de SOID, uso de opiáceos y trasplantados. Se manifiesta como dolor abdominal, generalmente en vacío y fosa iliaca derecha, junto a distensión y pérdida de apetito y de peso. Si la oclusión es completa, también aparecen vómitos. A la exploración abdominal se palpa una masa en vacío y fosa iliaca derecha. La RX simple de abdomen revela un acúmulo de heces en el intestino delgado distal y el colon derecho; cuando la obstrucción es completa aparecen niveles hidroaéreos en intestino delgado. Se debe hacer el diagnóstico diferencial con otras causas de íleo obstructivo y de abdomen agudo (invaginación intestinal, vólvulo, apendicitis aguda, patología ovárica). El tratamiento es médico si no hay signos de peritonismo. Dependiendo de si la obstrucción es incompleta o completa, el tratamiento será laxante por vía oral/sonda nasogástrica (SNG) o enema con contraste hiperosmolar (Gastrografin®), respectivamente⁽²⁹⁾. Si estos tratamientos no son efectivos o hay signos de peritonismo, es necesario el tratamiento quirúrgico. Es conveniente prevenir la aparición de nuevos episodios de SOID mediante tratamiento crónico con laxantes, optimización de tratamiento enzimático y adecuada hidratación.

Estreñimiento

El estreñimiento ocurre en el 25-50 % de los pacientes con FQ. Los mecanismos implicados son los mismos que en el SOID, pero se diferencian en que los síntomas son más graduales y el acúmulo de heces comienza en el sigma y se



extiende proximalmente, ocupando todo el colon. Aunque el estreñimiento se había atribuido a dosis excesivas de enzimas pancreáticas, esto se ha descartado⁽³⁰⁾.

Sobrecrecimiento bacteriano

El sobrecrecimiento bacteriano consiste en la proliferación de bacterias en el tracto gastrointestinal superior, donde generalmente el contenido en bacterias es escaso. Las bacterias pueden transformar los nutrientes en sustancias tóxicas no absorbibles que producen daño en el enterocito, malabsorción y, si el proceso se cronifica, desnutrición. Se manifiesta como distensión, flatulencia, dolor abdominal, diarrea líquida, dispepsia y pérdida de peso.

Es más frecuente en pacientes con dismotilidad intestinal, tras cirugía intestinal y en desnutridos. Aparece hasta en el 35 % de los pacientes con FQ.

El diagnóstico se confirma mediante el test de hidrógeno espirado, aunque algunos pacientes con FQ pueden tener un test positivo sin presentar un sobrecrecimiento bacteriano⁽³¹⁾. Por este motivo, en muchas ocasiones el diagnóstico lo estableceremos después de realizar el tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano con antibióticos.

Prolapso rectal

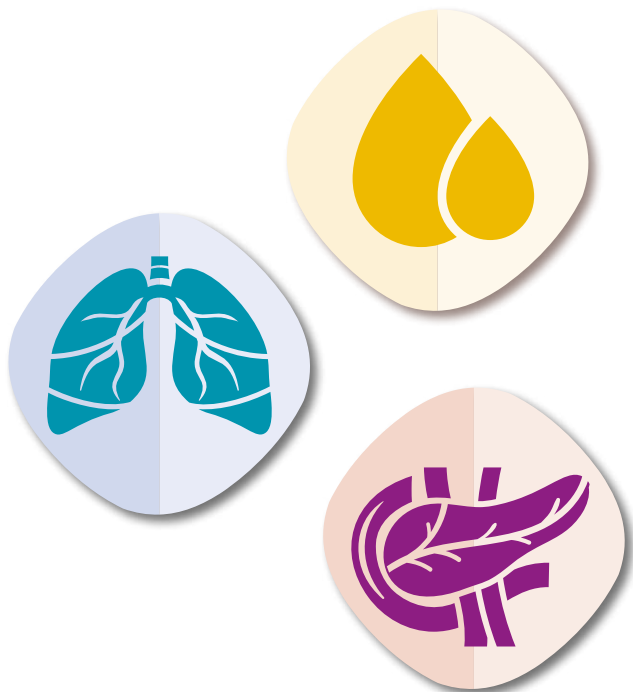
El prolapso rectal es una complicación actualmente infrecuente (3 % de los pacientes con FQ), más frecuente en lactantes, aunque puede aparecer a cualquier edad. Se asocia sobre todo a estreñimiento. En la mayoría de los casos se puede reducir manualmente.

Pancreatitis aguda

La pancreatitis aguda ocurre en el 10 % de pacientes con FQ con suficiencia pancreática, siendo muy rara en pacientes con IPE⁽³²⁾. Se debe a obstrucciones intermitentes de los conductos pancreáticos debido a que las secreciones espesas bloquean su luz, dando lugar a inflamación aguda. Alrededor de un 20 % de estos pacientes desarrollan con el tiempo pancreatitis crónica.

Otras enfermedades gastrointestinales y hepatobiliares

Es controvertido si los pacientes con FQ padecen con más frecuencia que la población general enfermedad celiaca o enfermedad inflamatoria intestinal. Hay que sospechar celiacía cuando, a pesar del tratamiento enzimático sustitutivo y una adecuada nutrición, el paciente presenta síntomas de malabsorción y pérdida de peso. El diagnóstico se realiza como en población general, mediante determinación de anticuerpos antitransglutaminasas y confirmado mediante biopsia duodenal. La enfermedad inflamatoria intestinal debe sospecharse cuando persiste dolor abdominal y pérdida de peso a pesar de un adecuado tratamiento enzimático sustitutivo. El diagnóstico se confirma con biopsia intestinal. En los pacientes con FQ es más frecuente observar colelitiasis, barro biliar y colecistitis.





NUTRICIÓN EN FIBROSIS QUÍSTICA

Según el último registro de pacientes con FQ, el 45,3 % de los niños y el 52,6 % de los adultos con FQ presentan algún grado de desnutrición⁽⁵⁾. El grado y el tipo de desnutrición es muy variable entre los pacientes y no se correlaciona exactamente con el genotipo ni con la gravedad de la enfermedad pulmonar. Los pacientes que desarrollan insuficiencia pancreática exocrina, DRFQ y hepatopatía tienen mayor riesgo de presentar desnutrición⁽³³⁾.

Aunque la FQ se relaciona con desnutrición, en todas las series se describe un porcentaje variable de pacientes, tanto niños como adultos, con sobrepeso u obesidad. Generalmente, esta situación está asociada a suficiencia pancreática y mutaciones leves. Hay muy pocos datos sobre el pronóstico en este grupo de pacientes, pero parece razonable recomendar mantener un peso normal y no superior al ideal, ya que en caso de sobrepeso-obesidad se suele asociar dislipemia.

Está bien documentado que el estado nutricional influye en la función pulmonar y en la supervivencia de los pacientes con FQ, de ahí la importancia de conseguir un buen estado nutricional. Yen *et al.* muestran en un estudio⁽³⁴⁾ realizado en más de 3.000 niños con FQ, seguidos desde el nacimiento hasta los 18 años, que el estado nutricional, medido como percentil de peso a los 4 años de edad, se asoció a mejoría en la altura, en la función pulmonar, menos complicaciones y mayor supervivencia.

Etiopatogenia de la desnutrición

La alta prevalencia de desnutrición se explica por la concurrencia de diversos mecanismos: aumento del gasto energético, disminución del aporte nutricional (sobre todo en periodos de descompensación a nivel pulmonar) y malabsorción intestinal⁽³⁵⁾. La etiopatogenia de la desnutrición en FQ se resume en la tabla 8⁽³³⁾.

Tabla 8. Causas de desnutrición en FQ		
AUMENTO DEL GASTO ENERGÉTICO	DISMINUCIÓN DE LA INGESTA	AUMENTO DE LAS PÉRDIDAS
Enfermedad pulmonar: • Inflamación crónica • Colonización bacteriana • Infecciones recurrentes	Anorexia: • Infección crónica: aumento de producción de moco • Antibióticos	Insuficiencia pancreática exocrina
Insuficiencia pancreática	Reflujo gastroesofágico	Hepatopatía relacionada con la FQ: alteración de sales biliares
Defecto del regulador de la conductancia transmembrana	Estreñimiento	Diabetes relacionada con la FQ (descompensada)
	Síndrome de obstrucción intestinal distal	Sobrecrecimiento bacteriano
	Sobrecrecimiento bacteriano	
	Alteración de la motilidad intestinal	

Valoración nutricional

El parámetro nutricional básico para evaluar a los pacientes es el IMC. El objetivo del IMC, extraído de los registros de pacientes de la Cystic Fibrosis Foundation de 1994 a 2003⁽⁵⁾, según edad y género, están expuestos en la tabla 9. Aunque en la mayoría de los estudios se relaciona el IMC con los parámetros de función pulmonar y mortalidad, hay que tener en cuenta que el IMC no es el parámetro más preciso para evaluar el estado nutricional de un paciente,



ya que no valora los diferentes compartimentos corporales. Hasta un 38 % de sujetos con un IMC normal presentan disminución de masa libre de grasa. De hecho, estudios más recientes demuestran que lo que realmente está relacionado con la morbi-mortalidad es la masa libre de grasa (masa muscular y ósea del paciente), por lo que, aunque el IMC es un parámetro fundamental, una adecuada valoración nutricional debe aportar datos de composición corporal, independientemente del IMC. De hecho, las estrategias nutricionales deben ir encaminadas a la ganancia de masa magra, por lo que se debe monitorizar este parámetro durante el seguimiento⁽³⁶⁾.

Tabla 9. Objetivo nutricional basado en IMC

Niños	IMC $p > 50$
Adultos	Mujeres IMC $\geq 22 \text{ kg/m}^2$
	Varones IMC $\geq 23 \text{ kg/m}^2$

Como en otras enfermedades crónicas, la mejor manera de mantener un buen estado nutricional es prevenir que aparezca la desnutrición. Los parámetros a monitorizar se exponen en la tabla 10. En cuanto se detectan alteraciones del estado nutricional se debe instaurar el soporte nutricional de forma temprana y monitorizar la respuesta al mismo de forma estrecha.

Tabla 10. Valoración nutricional periódica

- Antropometría: peso, talla, IMC, masa magra
- Historia dietética
- Despistaje de: insuficiencia páncreas exocrino (IPE), DRFQ, hepatopatía, osteopenia/osteoporosis
- Parámetros analíticos: vitaminas liposolubles (ADEK), proteínas viscerales, hemograma, función renal con iones y hepática, metabolismo del hierro
- Monitorizar tratamiento con enzimas pancreáticas
- Medición de función pulmonar

La adolescencia es un periodo crucial en todas las enfermedades crónicas y la FQ es una de ellas, viéndose un pico de mortalidad en adultos jóvenes, siendo el estado nutricional uno de los predictores más importantes. Por lo tanto, es importante conseguir un buen estado nutricional en el periodo de la adolescencia, incluso en aquellos pacientes con una afectación pulmonar leve⁽³⁷⁾.

Otro momento importante en la historia de estos pacientes es el periodo del peritrasplante pulmonar cuando este se indica⁽³⁸⁾. Los pacientes desnutridos en el momento del trasplante presentan peor pronóstico que aquellos sin desnutrición y esta se relaciona con mayor mortalidad en el periodo de tiempo en la lista de espera de trasplante. Sin embargo, hay datos contradictorios en la literatura sobre si es posible conseguir mejoría del estado nutricional previo al trasplante mediante nutrición artificial⁽³⁹⁾. Tras el trasplante, la mayoría de las series muestran que el estado nutricional mejora, aunque aparecen otras complicaciones que el endocrinólogo debe tratar, como son la diabetes esteroidea y la osteoporosis.

Finalmente, hay una serie de comorbilidades que contribuyen a desnutrición, por lo que en la práctica clínica hay que tenerlas en cuenta para intensificar el tratamiento nutricional en estos casos (tabla 11).

Tabla 11. Circunstancias que contribuyen a la desnutrición

- Colonización bacteriana crónica pulmonar
- Intolerancia a hidratos de carbono/diabetes
- Reflujo gastroesofágico, esofagitis
- Dolor abdominal recurrente
- Enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn
- Hábitos dietéticos anormales
- Síntomas depresivos

Requerimientos nutricionales

Energía

Clásicamente, se ha preconizado que los pacientes requieren un 120-150 % de los requerimientos calculados y que el 35-40 % se debe aportar en forma de grasas⁽¹⁷⁾. Esta forma de calcular las necesidades calóricas está muy simplificada y se deben individualizar las necesidades de los pacientes, teniendo en cuenta la gravedad del genotipo y la función pancreática. Su cálculo se basa en fórmulas porque no está estandarizado en la práctica clínica habitual el uso de calorimetría indirecta, que por otra parte podría estar limitada por la afectación pulmonar. En la etapa pediátrica el crecimiento es el principal marcador de una adecuada ingesta calórica. En la etapa adulta es el IMC y la masa magra.



Proteínas

Las necesidades proteicas de los pacientes con FQ son mayores que en la población general. No se conoce con exactitud la cantidad exacta que requieren estos pacientes, aunque se debe individualizar según las condiciones de cada caso. En general, se acepta que estos pacientes requieren un 20 % del valor calórico total en forma de proteínas⁽¹⁷⁾.

Vitaminas liposolubles

El déficit aparece, sobre todo, en pacientes con IPE y hepatopatía. Se debe suplementar cuando los niveles plasmáticos de vitaminas están bajos y la monitorización del tratamiento se realiza con las determinaciones plasmáticas (tabla 12). Cuando persiste el déficit a pesar de suplementar a dosis adecuadas, antes de aumentar la dosis hay que descartar inadecuada absorción porque no se toman con las enzimas pancreáticas o falta de cumplimentación, tan frecuente en pacientes polimedcados⁽³³⁾.

Tabla 12. Vitaminas liposolubles		
VITAMINA	SUPLEMENTACIÓN	COMENTARIOS
Vitamina A	Retinol 10.000 UI = 3.000 µg /día Betacaroteno 12 µg /día	• En disfunción hepática, desnutrición o déficit de zinc medir proteína fijadora del retinol • En proceso agudo disminuye
Vitamina E	α-tocoferol 200-400 mg/día	Ratio α-tocoferol: colesterol total > 5,4 mg/g
Vitamina D	Vitamina D ₃ o D ₂ 800-2.000 UI/día	25(OH)Vit D > 20-30 ng/ml
Vitamina K	Vitamina K 1-10 mg/día	Incrementar dosis si toma crónica de antibióticos o hepatopatía

Vitamina A. Participa en la adecuada visión, crecimiento, inmunidad, desarrollo embrionario, reproducción y expresión génica. Es importante monitorizar sus niveles plasmáticos por riesgo de toxicidad una vez al año o a los 3-6 meses, si se ha realizado un cambio en la dosificación. Los preparados de vitamina A que contienen provitamina A (betacaroteno) tienen menos riesgo de toxicidad que aquellos con retinol, porque el organismo regula el paso de provitamina A a vitamina A. En disfunción hepática, desnutrición o déficit

de zinc medir proteína fijadora del retinol, ya que, si es baja, la vitamina A baja está traduciendo la imposibilidad de movilización de vitamina A de los depósitos hepáticos a sangre y se debe reducir la suplementación para evitar hipervitaminosis. La hipervitaminosis A puede provocar fibrosis hepática y osteoporosis. En la mujer gestante puede ser perjudicial para el feto tanto la hipo como la hipervitaminosis A, pero no se recomiendan ingestas superiores de 10.000 U/día de retinol.

Vitamina D. Participa en la homeostasis del hueso y estimula la absorción intestinal de calcio. Como el resto de vitaminas liposolubles, se debe determinar una vez al año, preferiblemente al final del invierno. Se mide 25-OH vitamina D y el límite recomendado es controvertido, siempre mayor de 20 ng/ml, aunque parece que mantener el valor entre 30-60 ng/ml podría aportar más beneficios. La suplementación puede hacerse con la molécula con la que más práctica tengamos, porque no está claro si hay un preparado mejor que otro. Parece que la vitamina D₃ (colecalfiferol) es mejor que la vitamina D₂ (ergocalciferol). Dosis recomendada: 800-2.000 UI/día.

Vitamina E. El déficit de vitamina E produce anemia hemolítica, degeneración neuromuscular, alteración de la retina y déficit cognitivo. Se comporta como un antioxidante de los ácidos grasos, por lo que preserva la integridad de las membranas celulares. En plasma se mide el tocoferol alfa y la dosis que se recomienda es de 200-400 mg/día. Los requerimientos de vitamina E incrementan en los procesos intercurrentes, en estados de inflamación crónica mantenida y con la edad. Los niveles de vitamina E están muy influenciados por la cantidad de colesterol total y, como en el resto de vitaminas liposolubles, la medición en plasma no refleja con exactitud los depósitos de vitamina E en los tejidos. Es recomendable usar la ratio tocoferol alfa/colesterol para determinar la insuficiencia de vitamina E; la ratio normal es por encima de 5,4 mg/g, mientras que en población general la ratio normal es por encima de 2,47.

Vitamina K. La vitamina K participa en la coagulación y en la homeostasis ósea; los síntomas de su déficit son cuadros hemorrágicos y osteopenia/osteoporosis. El déficit de vitamina K es constante si existe hepatopatía. La dosis necesaria varía, según las guías consultadas, desde 2,5-5 mg/semana e incrementar la dosis durante la toma de antibióticos a 1-10 mg/día, siendo preferible la toma diaria, ya que la capacidad de almacenamiento de vitamina K es baja. El



estudio de su déficit se realiza midiendo el tiempo de protrombina de forma anual, aunque cuando está elevado refleja un déficit grave.

Vitaminas hidrosolubles

No suele haber déficit de vitaminas hidrosolubles, a no ser que concurren otras causas de déficit. Al igual que en población general, se debe prestar atención a suplementar con ácido fólico a las mujeres con deseo gestacional. En caso de resección ileal debido a íleo meconial es posible el déficit de vitamina B₁₂, que se debe suplementar de forma intramuscular. Cuando la ingesta de frutas y verduras es baja, puede aparecer un déficit de vitamina C⁽³⁵⁾.

Ácidos grasos esenciales

Puede haber déficit de ácidos grasos esenciales (AGE) independientemente de IPE. Los síntomas de su déficit varían desde asintomático a alopecia, eccema, fragilidad capilar (hematomas), propensión a infecciones y dificultad de medio. Hay que pensar que existe en pacientes desnutridos. Pueden determinarse mediante pruebas de laboratorio. La concentración de ácido linoleico representa la cantidad de AGE. Algunos trabajos refieren que la suplementación con AG omega-3 proporciona beneficios antiinflamatorios que contribuyen a mejorar la función pulmonar. Las guías no recomiendan su suplementación y su monitorización, pero hay estudios que apuntan a que pueden ser útiles en cuanto a mejorar la situación pulmonar⁽⁴⁰⁾.

Minerales

Sodio. Estos pacientes tienen aumentadas las pérdidas de sodio a través de la piel, por lo que se recomienda un aumento del consumo de sal, sobre todo en verano, durante la realización de ejercicio físico o en procesos febriles. Se puede monitorizar mediante la fracción de excreción de sodio en orina (FENa), no siendo útil el sodio plasmático. La FENa debe mantenerse entre el 0,5-1,5 %.

Calcio. Se debe monitorizar la ingesta de calcio una vez al año. Si es baja, se debe corregir mediante modificaciones dietéticas y, si no se cumple la ingesta recomendada, utilizar suplementos de calcio. Hay que revisar la terapia enzimática sustitutiva. Es esencial mantener un buen aporte de calcio para preservar la salud ósea.

Hierro. La anemia por déficit de hierro es muy frecuente, llegando a afectar al 50 % de los adultos. Se debe a varias causas, siendo la más importante el estado de inflamación crónica. El tratamiento del déficit de hierro es, primero, corregir este estado de inflamación crónica, y posteriormente, si el déficit persiste, utilizar suplementos de hierro. Se debe solicitar el metabolismo férrico una vez al año.

Zinc. El déficit de zinc puede ser asintomático o presentarse como fallo de medro, diarrea o dermatitis. Puede provocar una disminución de los niveles de vitamina A. Los niveles plasmáticos de zinc en ocasiones no reflejan el contenido corporal de zinc, por lo que en pacientes en los que se sospeche este déficit por sintomatología compatible, en los que se hayan descartado otras causas de fallo de medro, se puede suplementar zinc de forma empírica. La dosis es 1 mg/kg/día dividida en 2-3 tomas durante, al menos, 6 meses.

Tratamiento nutricional

Estrategias nutricionales para aumentar el contenido calórico-proteico:

Dieta adaptada: es el primer escalón. Se muestra una dieta hipercalórica de 3.000 kcal abierta (tabla 13), así como un ejemplo de menú cerrado (tabla 14). Se debe acompañar de unas recomendaciones generales para el aumento del consumo de energía y proteínas (tabla 15)^(33, 35).

Nutrición enteral oral: es beneficiosa en aquellos pacientes cuyo estado nutricional no mejora a pesar de las medidas anteriormente descritas, es decir, que presentan IMC < 18,5 kg/m² o pérdida del 5 % del peso en 2 meses. Debe ser utilizada como suplemento, no como sustitutivo de ingestas de alimentos convencionales. Una revisión sistemática de la Cochrane⁽⁴¹⁾ no encuentra que la NE oral mejore los índices de función pulmonar. Sin embargo, estos resultados se deben interpretar con precaución, porque los estudios en este campo son limitados y esto no significa que los suplementos no sean beneficiosos en ningún caso. Hay datos en la literatura que demuestran que el uso de suplementos durante un corto periodo de tiempo mejora el estado nutricional. Este dato nos indica que hay que reevaluar la necesidad de tomar suplementos en un paciente que esté con este tratamiento.

Estimulantes del apetito (megestrol, ciproheptadina): se usan a corto plazo para ayudar a aumentar el apetito en situaciones de anorexia. No están exentos de efectos adversos.



Hormona del crecimiento (GH): no se debe usar fuera de ensayos clínicos.

Insulina: beneficio del tratamiento con insulina en pacientes en estadios iniciales de IHC con desnutrición en cuanto a mejorar el estado de nutrición (ver capítulo correspondiente).

Nutrición enteral: se usa cuando la suplementación por vía oral no es suficiente para restaurar el estado nutricional, es decir, que sigue perdiendo peso o el IMC se mantiene por debajo de $18,5 \text{ kg/m}^2$. No se debe esperar a que el estado nutricional esté muy deteriorado para iniciar este soporte, para revertir la situación lo antes posible. La vía de acceso más común es la gastrostomía, reservando la yeyunostomía en casos de gastroparesia. No se suele usar SNG, ya que habitualmente estos pacientes tienen tos y es mal tolerada. Se suele administrar el 30-50 % de los requerimientos nutricionales por la noche y el resto en forma de alimentos convencionales durante el día, pero si el paciente no es capaz de cubrir así sus necesidades nutricionales, se puede administrar más cantidad de NE por la noche o utilizar otros periodos del día. Se han de tener en cuenta la administración de los medicamentos y la fisioterapia respiratoria a la hora de planificar el horario de la NE. Se suelen usar fórmulas poliméricas hipercalóricas hiperproteicas; en caso de intolerancia, probar fórmulas peptídicas. En los pacientes con IPE, las enzimas pancreáticas se toman por vía oral antes de la NE a dosis de 1.600-2.000 unidades de lipasa por cada gramo de triglicéridos de cadena larga (LCT); se pueden necesitar dosis extras a mitad y al final de la administración de la NE. En el caso de tener que administrar las enzimas pancreáticas por sonda, es necesario usar sondas de calibre grueso para evitar la obstrucción de la misma. Aunque no hay ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso de NE en estos pacientes, varios estudios demuestran que al mejorar el estado nutricional por esta vía mejoran los parámetros de función pulmonar⁽⁴²⁾.

Nutrición parenteral: se reserva para los casos en los que el tubo digestivo no es funcional o accesible, o de forma complementaria cuando con la pauta de NE establecida no se cubren las necesidades nutricionales. Suele usarse en el periodo postrasplante pulmonar o posoperatorio de cirugía digestiva. Debe reevaluarse su necesidad periódicamente, ya que es una técnica con más complicaciones que la enteral⁽³⁵⁾.

Terapia enzimática sustitutiva: es esencial para mejorar la malabsorción en IPE, tal y como ha sido descrito en el apartado anterior.

Tabla 13. Dieta hipercalórica abierta**DIETA HIPERCALÓRICA 3.000 KCAL****Distribución de nutrientes:**

Hidratos de carbono 45 % → 337,5 g

Proteínas 16 % → 120 g

Grasas 39 % → 130 g

		CANTIDAD
Desayuno	• Leche entera o equivalente • Pan o equivalente • Jamón cocido o equivalente • Aceite de oliva • Fruta	250 ml 80 g 40 g 10 ml (Según tipo)
Media mañana	• Pan o equivalente • Jamón cocido o equivalente • Frutos secos	80 g 40 g 15 g
Comida	• Pasta o equivalente • Pescado/carne o equivalente • Verdura • Fruta • Aceite de oliva	90 g 150 g/100 g Libre (Según tipo) 20 ml
Merienda	• Leche entera o equivalente • Pan o equivalente • Frutos secos	250 ml 60 g 15 g
Cena	• Patata o equivalente • Pescado/carne o equivalente • Verdura • Fruta • Aceite de oliva	250 g 225 g/150 g 300 g (Según tipo) 20 ml

RECOMENDACIONES GENERALES

- Respete siempre los pesos de los alimentos.
- El aporte de grasa de la dieta debe ser principalmente de alimentos que contengan grasa saludable, como: aceite de oliva virgen extra, frutos secos (nueces, avellanas, almendras...), pescado azul (salmón, bonito, caballa, boquerón, sardina...), aguacate y semillas (semillas de sésamo negro, de comino, calabaza y cáñamo).
- El grupo de las harinas, como el pan, la pasta, el arroz..., puede ser integral, ya que en los pacientes diabéticos la fibra retrasa la absorción de glucosa.



Tabla 13. Dieta hipercalórica abierta (continuación)

- Prepare siempre los platos de la forma más sencilla: asados, en su jugo, al horno, en microondas, en papillote (con aluminio), cocidos, al vapor o a la plancha. Esporádicamente, puede consumir: fritos, rebozados, empanados o guisados.
- Realice una dieta lo más variada posible, incorporando en ella alimentos de todos los grupos: lácteos, pescado, carne, huevo, pan, patata, legumbres, pasta, arroz, verdura y fruta.

INTERCAMBIO DE ALIMENTOS

LECHE SEMIDESNATADA	PAN
250 ml de leche semidesnatada equivalen a: • 312,5 g de yogur (2 unidades y media) • 150 g de requesón • 90 g de queso fresco tipo Burgos	80 g de pan equivalen a: • 60 g de biscotes (6 unid.) • 80 g de pan de molde (4 rebanadas) • 60 g de cereales de desayuno sin azúcar • 8 galletas tipo “María” • 60 g de avena 60 g de pan equivalen a: • 45 g de biscotes (4/5 unid.) • 60 g de pan de molde (3 rebanadas) • 45 g de cereales de desayuno sin azúcar • 6 galletas tipo “María” • 45 g de avena
PASTA	PATATA
90 g de pasta equivalen a: • 90 g de arroz en seco (270 g de arroz cocido) • 90 g de pasta en seco (270 g de pasta cocida) • 120 g de lentejas/garbanzos/alubias en seco (240 g cocidas) • 360 g en seco de guisantes/habas • 120 g de pan • 90 g de biscotes (8 unid.) • 300 g de patata • 250 g de patata + 20 g de pan • 200 g de patata + 40 g de pan • 150 g de patata + 60 g de pan • 100 g de patata + 80 g de pan	250 g de patata equivalen a: • 75 g de arroz en seco (225 g de arroz cocido) • 75 g de pasta en seco (225 g de pasta cocida) • 300 g de guisantes/habas • 100 g de pan • 75 g de biscotes (7,5 unid.) • 200 g de patata + 20 g de pan • 150 g de patata + 40 g de pan • 100 g de patata + 60 g de pan

(Continúa)

Tabla 13. Dieta hipercalórica abierta (continuación)

VERDURA	VERDURA CONTROLADA
300 g de verdura en total. Lechuga, endivia, escarola, pepino, tomate, pimiento, acelga, espinaca, rábano, calabaza, calabacín, apio, espárrago, soja germinada, judía verde tierno, champiñones, setas y berenjena	150 g de verdura en total. Col, coliflor, alcachofa, zanahoria, remolacha, puerro, cebolla, coles de Bruselas
FRUTA	JAMÓN COCIDO
225 g de: melón, sandía, pomelo, fresas, fresones y frambuesas 150 g de: mandarina, albaricoque, ciruela, moras, piña natural, manzana, pera, melocotón, kiwi, granada y caqui 75 g de: cerezas, higos, nísperos, uva, plátano y chirimoya	40 g de jamón cocido equivalen a: 40 g de jamón curado 40 g de fiambre de pavo 4 quesitos desnatados en porciones 40 g de queso tierno 40 g de atún en conserva (sin aceite) 20 g de chorizo, catalana, salchichón, fuet
PESCADO/CARNE	GRASAS
225 g de pescado/150 g de carne equivalen a: 225 g de: merluza, pescadilla, rape, gallo, lenguado, mero, dorada, sepia, calamar, gambas, almejas, mejillones, ostras 180 g de: sardina, boquerón, trucha, atún, salmón, salmonete, caballa 150 g de: pollo, pavo, conejo, ternera, caballo, buey, cordero, lomo 2,5 huevos (solo 1 yema y 3 claras)	15 g de frutos secos equivalen a: 10 ml de aceite de oliva 10 ml de aceite de semillas 10 g de mantequilla/margarina 10 g de mayonesa 50 g de aguacate 20 ml de aceite de oliva equivalen a: 20 ml de aceite de semillas 20 g de mantequilla/margarina 20 g de mayonesa 30 g de frutos secos 100 g de aguacate

Tabla 14. Ejemplo de menú hipercalórico cerrado

DIETA 3.029,12 KCAL

Hidratos de carbono: 43,88 % 1.293,77 kcal / 323,44 g

Proteínas: 19,28 % 568,43 kcal / 142,10 g

Grasas: 39,56 % 1166,94 kcal / 129,66 g

Saturadas: 8,05 %

Monoinsaturadas: 21,68 %

Poliinsaturadas: 7,43 %



Tabla 14. Ejemplo de menú hipercalórico cerrado *(continuación)*

Desayuno	• Vaso de leche entera 250 ml • 80 g de pan • 40 g de jamón cocido • 10 ml de aceite de oliva virgen extra • 150 g de pera
Media mañana	• Pan 80 g • 40 g de jamón cocido • 15 g de almendras/10 ml de aceite de oliva virgen extra
Comida	• Lentejas con espinacas y jamón serrano. 300 g espinacas + lentejas (80 g en crudo) + 100 g de patata + 80 g de jamón serrano • 20 ml de aceite de oliva virgen extra • Kiwi 150 g
Merienda	• Vaso de leche entera 250 ml o 2 yogures naturales (250 g) • 50 g de galletas María sin azúcar añadido y no aceite de palma • 15 g de nueces
Cena	• Escarola 300 g • 180 g de salmón al horno con 250 g de patata asada • 50 g de aguacate • 10 ml de aceite de oliva virgen extra • 150 g de naranja

Tabla 15. Recomendaciones generales para el aumento de aporte calórico proteico

HIPERCALÓRICA: RECOMENDACIONES ↑ CONTENIDO ENERGÉTICO Y PROTEICO

Leche	• Utilizarla como bebida y en cocciones cuando sea posible • Enriquecer la leche con leche en polvo entera (10 cucharadas de leche en polvo por litro de leche). Puede utilizarse esta leche para preparar batidos, postres, sopas y purés, o bien tomarla con cereales, cacao en polvo o jarabes de fruta* • Añadir fruta fresca o en almíbar* para preparar batidos • Agregar una cucharada de leche en polvo a los purés • Añadir salsa bechamel a platos como verduras, pastas o patatas
-------	--

(Continúa)

Tabla 15. Recomendaciones generales para el aumento de aporte calórico proteico (continuación)

Queso	• Fundido en tortillas, en puré de verduras, etc. • Rallado en sopas, cremas, purés, pastas, tortilla, suflés, crepes, etc. • Troceado en ensaladas de todo tipo • En bocadillos
Yogur	• Utilizarlo para preparar batidos con frutas • Añadirle cereales de desayuno, frutos secos, azúcar* • Añadirlo a salsas para ensaladas • Enriquecerlo con leche en polvo o condensada*
Huevos	• Trocear huevo duro y añadirlo en ensaladas, sopas o verduras • Batirlo y agregarlo a purés de patata, sopas, cremas, salsas, batidos de leche o helados* • Añadir las claras batidas o el huevo entero batido a rellenos de tartas de verduras, bechamel, etc. • Añadir más claras a postres, como flan o natillas
Carnes y pescados	• Trocearlos y añadirlos a platos de verdura, ensaladas, guisos, salsas o sopas • Rellenar tortillas, patata al horno, berenjenas, calabacines, etc. • Añadirlos a potajes, cocidos de legumbres, etc.
Aceites y grasas	• Utilizar nata, crema de leche, mantequilla, mayonesa y otras salsas • Agregarlos a salsas, postres, purés de todo tipo (verduras, cereales, carne, pescados, huevos) • Aguacate
Frutos secos y frutas secas	• Trocearlos y añadirlos como complemento en salsas, guisos y ensaladas
Azúcar y miel*	• Agregar a zumos, batidos, postres en general
Cacao en polvo*	• Agregar a leche, batidos, postres en general
Galletas	• Consumirlas enteras o troceadas, principalmente en desayunos y meriendas
Pan	• Agregar pan frito a las sopas y purés

*Restringir el consumo de estos alimentos en caso de diabetes mellitus, siempre y cuando no comprometa una disminución del aporte calórico de la dieta.



OTRAS MANIFESTACIONES ENDOCRINAS

Retraso del crecimiento y desarrollo

El crecimiento es un proceso dinámico que empieza en la concepción y finaliza al alcanzar el desarrollo puberal completo. Se considera que hay un retraso en el crecimiento cuando la talla de un individuo en un determinado momento es inferior en más de 2 desviaciones estándar a la media de la población de la misma edad y sexo, raza y localización geográfica.

Los niños y adolescentes afectados de FQ presentan con frecuencia un retraso de crecimiento, que puede aparecer desde las 6 semanas de vida y que generalmente se acentúa durante la adolescencia. Inicialmente aparecerá una alteración de la talla, el peso y la maduración ósea, que pueden progresar o mantenerse durante la mitad de la infancia. Estos se hacen más evidentes en el periodo de la preadolescencia, afectando también al desarrollo puberal.

Así, el registro americano de pacientes con FQ establece que el 14,6 % de los casos presenta un percentil de talla inferior a 5, ajustado por edad⁽⁵⁾. Es por ello que la evaluación del crecimiento en pacientes afectados de FQ es esencial y se debe realizar de forma rutinaria⁽¹⁷⁾.

Fisiopatología

El retraso del crecimiento en los pacientes con FQ es de causa multifactorial. Entre los factores que se han visto involucrados destacan⁽¹⁷⁾:

- Desnutrición, producida por la malabsorción, la ingesta inadecuada y el aumento de los requerimientos calóricos. Aunque una mejoría del grado de nutrición favorece el crecimiento, el grado de esteatorrea no se correlaciona completamente con la alteración del crecimiento.
- Inflamación crónica y enfermedad pulmonar, debido a que aumentan el gasto energético. El grado de retraso en el crecimiento se relaciona más con la gravedad y variabilidad de la enfermedad pulmonar que con la afectación pancreática.
- Uso de glucocorticoides. Los glucocorticoides son una causa frecuente de retraso del crecimiento en niños por diferentes mecanismos, entre los que destacan: interacción en la secreción y acción de la GH, formación del hueso, retención de nitrógeno y alteración en la formación del colágeno. Este retraso del crecimiento puede aparecer en presencia o ausencia de otros signos de hipercortisolismo y depende del tipo de glucocorticoide (mayor en los de vida media larga: dexametasona > prednisona > hidrocortisona), dosis empleada y tiempo de exposición.

Otros factores que también pueden contribuir al retraso del crecimiento son la coexistencia de diabetes, enfermedad hepática, celiaquía o síndrome de intestino irritable, problemas psicológicos que condicionen una ingesta menor... Las alteraciones en el metabolismo de la vitamina D, aunque afectan a la mineralización esquelética, no disminuyen el ritmo de crecimiento.

Todos estos factores contribuyen a un crecimiento longitudinal deficiente en los pacientes con FQ, ya que producen, a través de complejas interacciones, un déficit de GH y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1).

Sin embargo, también existen casos con niveles de GH espontáneos y estimulados dentro de los valores de la normalidad, junto con concentraciones bajas de IGF-1 y de la proteína 3 de unión al factor de crecimiento insulínico (IGFBP-3). Esto indica que, además, hay una posible resistencia a la GH en pacientes con FQ. Un reciente estudio observacional de tres centros ha demostrado una mayor prevalencia de deficiencia de GH en pacientes con FQ⁽⁴³⁾.

Evaluación del crecimiento

Se recomienda monitorizar en cada visita el peso, la talla y el IMC⁽¹⁷⁾. Todas estas variables ajustadas por edad y sexo, con las correspondientes gráficas de crecimiento. En lactantes se recomiendan visitas cada 1-2 semanas hasta



conseguir un buen estado nutricional, para pasar a visitas mensuales hasta el año de vida. Posteriormente, visitas trimestrales, al igual que en adultos.

En cuanto a la realización de pruebas complementarias, las guías clínicas no se pronuncian acerca de la necesidad de realizarlas de forma rutinaria. No obstante, en caso de sospecha de un retraso del crecimiento, las pruebas complementarias fundamentales a realizar son:

Estudio radiológico para valorar la edad ósea. En la mayoría de pacientes con FQ suele haber un retraso en la edad ósea con respecto a la edad cronológica, ya que se comporta como un retraso constitucional del crecimiento.

Análisis de laboratorio⁽⁴⁴⁾: bioquímica general, hemograma y hormonas tiroideas (T4L, TSH), hormona foliculoestimulante (LSH), hormona luteinizante (LH), estradiol o testosterona, GH, IGF-1 e IGFBP-3.

La medición de la GH suele realizarse de forma basal y mediante test de estímulo, tales como: hipoglucemia insulínica, clonidina, glucagón, arginina, L-dopa o GHRH+GHRP-6.

Los valores de normalidad para la respuesta a la GH son arbitrarios, aunque se considera que los más aceptados son:

- Déficit total clásico de GH: respuesta a dos pruebas de estímulo < 5 ng/mL.
- Déficit parcial: entre 5 y 10 ng/mL.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es promover un crecimiento normal con un adecuado estado nutricional. El aporte de nutrientes y la corrección de la mala absorción y maldigestión de los nutrientes son esenciales para conseguir un adecuado crecimiento, mejorar la función pulmonar y aumentar la supervivencia. Es por ello que en estos pacientes es objetivo prioritario conseguir un buen estado nutricional.

Se considera un adecuado estado nutricional⁽¹⁷⁾:

- En lactantes y niños ≤ 2 años: cuando los valores de peso y talla son similares a los de otros niños sanos de la misma edad, encontrándose en torno al percentil 50 (0 DS).

- En niños de 2 a 18 años: cuando el IMC se encuentra en torno al percentil 50 para otros niños sanos de la misma edad. Cualquier medida de altura debe ser interpretada teniendo en cuenta la altura paterna.
- En adultos, se considera un peso ideal el correspondiente a un IMC de 22 kg/m² en mujeres y de 23 kg/m² en hombres.

En aquellos pacientes en los que, a pesar de optimizar el estado nutricional, persista un retraso en el crecimiento y no alcancen los objetivos de peso y talla, hay que plantearse tratamientos alternativos. Así, agentes anabolizantes, como la GH, podrían tener su papel en pacientes con FQ con retraso del crecimiento grave sin mejoría con medidas habituales.

Diversos estudios han demostrado una mejoría significativa en peso y altura de los niños tratados con GH recombinante humana (GHRh).

Además de sus efectos sobre el crecimiento, el tratamiento con GHRh también permite recuperar densidad mineral ósea, reduce la tasa de ingresos hospitalarios y mejora la función pulmonar. Por ello, el tratamiento con GHRh debe ser considerado como un tratamiento adyuvante a la intervención nutricional en niños y adolescentes con FQ, si bien, los efectos a largo plazo en cuanto a calidad de vida y seguridad aún no se han demostrado.

Enfermedad ósea

La osteopenia, la osteoporosis y las fracturas óseas son frecuentes en pacientes afectados de FQ, pudiendo aparecer ya en edades tempranas. Su prevalencia parece estar asociada a la gravedad y progresión de la FQ y a la gravedad de la enfermedad pulmonar y grado de desnutrición.

En el registro, la prevalencia de la osteoporosis fue del 23,55 %, de la osteopenia el 38 % y de las fracturas vertebrales y no vertebrales el 19,7 %⁽⁴³⁾.

Fisiopatología

Dentro de los factores que intervienen en la aparición de la enfermedad ósea relacionada con la FQ destacan la malabsorción de vitaminas D y K, y de calcio y magnesio, la desnutrición, la inactividad física, la inflamación crónica, el uso prolongado de glucocorticoides, la pubertad retrasada y las alteraciones de la glucosa.



Evaluación de la osteopenia

La densitometría ósea (DMO) es el *gold standard* para valorar la densidad mineral ósea en pacientes con FQ. La European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)⁽¹⁷⁾ recomienda realizar una DMO a todos los pacientes afectados de FQ entre los 8 y los 10 años de edad. Si bien, otras sociedades recomiendan su realización a partir de los 18 años de edad y en menores de 18 años solo si se asocia alguna de las siguientes características: peso por debajo del 90 % de su peso ideal, un FEV₁ menor del 50 % si reciben altas dosis de glucocorticoides durante, al menos, 90 días al año, si asocian retraso puberal o historia previa de fracturas óseas.

Los resultados de la DMO en niños y adultos jóvenes deben interpretarse en relación con los valores normales para el mismo sexo, talla y edad, y se expresan como desviación estándar (DS) de la media, permitiendo comparar los valores de diferentes edades.

Los valores de puntuación *T-score* (DMO paciente-DMO adulto del mismo sexo/DS del DMO adulto del mismo sexo) relacionan la densidad mineral ósea del paciente con la densidad mineral ósea obtenida para el mismo sexo de una persona y no son útiles para pacientes pediátricos, ya que no consideran la edad.

Los valores de puntuación *Z-score* consideran además la edad del paciente (puntuación $Z = \text{DMO paciente} - \text{DMO adulto de la misma edad y sexo} / \text{DS de la DMO adulto de la misma edad y sexo}$), por lo que se considera de elección en los pacientes con FQ, excepto si se trata de una paciente posmenopáusica o un varón de más de 50 años, en cuyo caso se usaría el *T-score*⁽¹⁷⁾.

Los criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la definición de los diferentes grados de densidad mineral ósea en relación con el *T* y el *Z-score* son⁽⁴³⁾:

- Normal: DMO es de -1 DS *T* y *Z-score*.
- Osteopenia: DMO entre -1 y $-2,5$ DS *T* y *Z-score*.
- Osteoporosis: $\text{DMO} \leq -2,5$ DS *T* y *Z-score*.

El seguimiento dependerá del resultado de esta primera valoración. Si los resultados son:

- Normales: se repetirá la DMO cada 5 años.
- En el límite: se deberá repetir la DMO cada 2-4 años.

- Patológico: T y Z -score < -2 o hay una disminución significativa de la densidad mineral ósea, definida como $> 3\%$ en la columna lumbar o > 5 - 6% en la cadera; la DMO se debe repetir de forma anual.

Tratamiento

El primer objetivo debe ser la prevención y, en su caso, detección y tratamiento precoz para mantener una buena densidad mineral ósea en pacientes con FQ. Para ello es recomendable⁽¹⁷⁾:

- Mantener un peso adecuado, considerándose un peso ideal el equivalente a un IMC de 22 kg/m^2 para mujeres y de 23 kg/m^2 para hombres.
- Realizar ejercicio aeróbico de forma regular, 20-30 minutos tres veces por semana.
- Suplementación de vitamina D y calcio.
- Suplementación de vitamina K.
- Bifosfonatos: son el tratamiento de elección en caso de que se confirme una osteoporosis. Reducen la absorción ósea, ya que inhiben el reclutamiento y la función de los osteoclastos, acortan su vida media y retrasan la apoptosis de los osteoblastos.
- Teriparatide: se trata de un análogo recombinante de la hormona paratiroidea humana. Ha sido probado en mujeres posmenopáusicas y se ha visto que aumenta la densidad mineral ósea reduciendo el riesgo de fracturas, ya que aumenta la producción ósea a través de sus efectos anabólicos sobre los osteoblastos. En mujeres posmenopáusicas, su eficacia es similar a la de los bifosfonatos. Los datos que hay en pacientes con FQ actualmente son escasos, pero prometedores, por lo que podría ser en el futuro una opción válida para pacientes con FQ.



CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS

En los últimos años ha habido un cambio conceptual importante en el tratamiento de los pacientes afectados de FQ. Históricamente, el tratamiento se ha limitado al abordaje sintomático, y así, se trataban la sobreinfección respiratoria o las manifestaciones digestivas... Sin embargo, en la actualidad, el mejor conocimiento de los defectos genéticos ha permitido introducir tratamientos que permiten abordar los mecanismos intrínsecos implicados en la enfermedad (figura 1). Así, en la actualidad se pueden utilizar los llamados fármacos correctores y/o potenciadores que, actuando sobre el déficit genético concreto, podrán aliviar las manifestaciones en los distintos órganos de los afectados (figura 2). En la actualidad se dispone de fármacos potenciadores del CFTR, como es el Ivacaftor®, de fármacos que permiten corregir algunos de los defectos genéticos implicados, como es el Lumacaftor®, e incluso de asociaciones de ambos, como es el Orkambi® (200 mg de Lumacaftor® y 125 mg de Ivacaftor®). La introducción de estos tratamientos ha mejorado de manera notable la morbi-mortalidad de estos pacientes⁽⁵⁾.

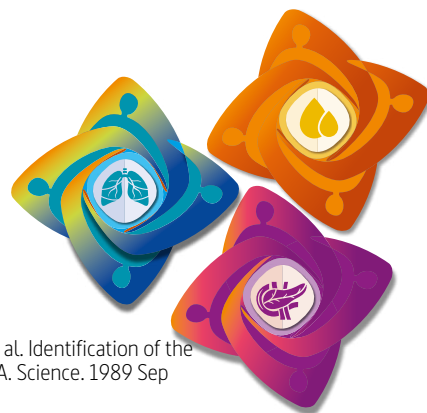
En relación con las nuevas posibilidades terapéuticas y con el mejor conocimiento de los mecanismos implicados en la etiopatogenia de la DMRFQ, es de interés destacar el posible papel de los CFTR en la secreción de insulina por parte de la célula beta. Esto abre la posibilidad terapéutica de los nuevos fármacos cuya diana está precisamente en estos CFTR para ayudar en el mejor control glucémico de los pacientes afectados.

Nuevamente, en relación con la DMRFQ, es de interés subrayar el posible papel del sistema incretínico y cómo GLP-1 puede ayudar en el mejor control de la hiperglucemia sin poner en riesgo de hipoglucemia. Además, en el caso concreto de los iDPP-4, su nulo efecto sobre el peso y escaso en el vaciado gástrico sería de especial interés en los pacientes con FQ.

En conclusión, la FQ es una entidad clínica con una amplia variedad de manifestaciones en distintos órganos y sistemas del organismo. Tradicionalmente se consideró como una enfermedad con manifestaciones fundamentalmente a nivel digestivo y respiratorio, citando de manera puntual la diabetes mellitus como una manifestación menor. Actualmente, los nuevos tratamientos y el mejor pronóstico de la enfermedad la han convertido en una enfermedad crónica con un amplio abanico de manifestaciones. El adecuado abordaje de todas y cada una de ellas será prioritario para poder conseguir el mejor pronóstico de los afectos. En definitiva, el adecuado seguimiento y tratamiento de los pacientes afectos de FQ necesita de unidades multidisciplinarias especializadas y donde se integren necesariamente especialistas en aparato digestivo, aparato respiratorio y endocrinología y nutrición, entre otros.

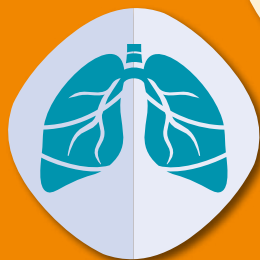


BIBLIOGRAFÍA



1. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989 Sep 8;245(4922):1066-73.
2. Fajac I, De Boeck K. New horizons for cystic fibrosis treatment. *Pharmacol Ther*. 2017 Feb;170:205-211.
3. Southern KW, Munck A, Pollitt R, Travert G, Zanolla L, Dankert-Roelse J, et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros*. 2007;6:57e65.
4. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros*. 2008;7:450e3.
5. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, Annual data report 2015. Disponible en: <https://www.cff.org/Our-Research/CF-Patient-Registry/2015-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf> (acceso febrero 2017).
6. Dobson L, Hattersley AT, Tiley S, Elworthy S, Oades PJ, Sheldon CD. Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. *Arch Dis Child*. 2002 Nov;87(5):430-1.
7. Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014 Sep;15 Suppl. 20:65-76.
8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(Suppl. 1).
9. O'Riordan SM, Robinson PD, Donague Kc, Moran A. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009 Sep;10 Suppl. 12:43-50.
10. Organización Nacional de Trasplantes. Registro oficial 2001-2015. Fecha de acceso: febrero de 2016. <http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIAANUALRETP2001-2015.pdf>.
11. Chaparro C, Keshavjee S. Lung transplantation for cystic fibrosis: an update. *Expert Rev Respir Med*. 2016 Dec;10(12):1269-80.
12. Weil D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Jan;34(1):1-15.
13. Navas de Solís MS, Merino Torres JF, Mascarell Martínez I, Piñón Sellés F. Lung transplantation and the development of diabetes mellitus in adult patients with cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2007 Feb;43(2):86-91.
14. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes. A position statement of American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2697-708.
15. Barrio Castellanos R, Cos Blanco A, García García E, Gussinyé Cañadell M, Merino Torres JF, Muñoz Calvo MT. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la fibrosis quística. *An Esp Pediatr*. 2000;53:573-9.
16. Mainguy C, Bellon G, Delaup V, Ginoux T, Kassai-Koupai B, Mazur S, et al. Sensitivity and specificity of different methods for cystic fibrosis-related diabetes screening: is the oral glucose tolerance test still the standard? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(1):27-35.
17. 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. *Clinical Nutrition*. 2016;35(3):557-77.
18. Onady GM, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 18;4:CD004730.
19. Sunni M, Bellin MD, Moran A. Exogenous insulin requirements do not differ between youth and adults with cystic fibrosis related diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2013;14(4):295-8.

20. Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS, Ahrens R, Rock M, doPico G, et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1932-8.
21. FitzSimmons SC, Burkhart GA, Borowitz D, Grand RJ, Hammerstrom T, Durie PR, et al. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1997;336:1283-9.
22. Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD008227. DOI: 10.1002/14651858.CD008227.pub3.
23. Nicolo M, Stratton KW, Rooney W, Boullata J. Pancreatic enzyme replacement therapy for enterally fed patients with cystic fibrosis. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(4):485-9.
24. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R, et al. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors and outcome. *Hepatology*. 2002;36:1374-82.
25. 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.
26. Sabati AA, Kempainen RR, Milla CE, Ireland M, Schwarzenberg SJ, Dunitz JM, et al. Characteristics of gastroesophageal reflux in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2010;9:365-70.
27. Navarro J, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Mastella G, et al. Factors associated with poor pulmonary function: cross-sectional analysis of data from the ERCF European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Eur Respir J*. 2001;18:298-305.
28. Dray X, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, Dusser D, Marteau P, Hubert D. Distal intestinal obstruction syndrome in adults with cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:498-503.
29. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M; ECFS. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2011;10(Suppl. 2):S24-8.
30. Baker SS, Borowitz D, Duffy L, Fitzpatrick L, Gyamfi J, Baker RD. Pancreatic enzyme therapy and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005;146:189-93.
31. Schneider AR, Klueber S, Posselt HG, Funk B, Murzynski L, Caspary WF, et al. Application of the glucose hydrogen breath test for the detection of bacterial overgrowth in patients with cystic fibrosis, a reliable method? *Dig Dis Sci*. 2009;54:1730-5.
32. De Boeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem E. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics*. 2005;115:e463-9.
33. Solomon M, Bozic M, Mascarenhas M. Nutritional issues in cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 2016;37(1):97-107.
34. Yen EH, Quinton H, Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2013;162:530-5.e1.
35. Cystic fibrosis: nutritional issues. Uptodate (Updated Dec 09, 2016).
36. King SJ, Nyulasi IB, Strauss BJ, Kotsimbos T, Bailey M, Wilson JW. Fat-free mass depletion in cystic fibrosis: associated with lung disease severity but poorly detected by body mass index. *Nutrition*. 2010;26:753-9.
37. Vandenbranden SL, McMullen A, Schechter MS, Pasta DJ, Michaelis RL, Konstan MW, et al. Lung function decline from adolescence to young adulthood in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:135-43.
38. Hollander FM, Van Pierre DD, De Roos NM, Van de Graaf EA, Iestra JA. Effects of nutritional status and dietetic interventions on survival in cystic fibrosis patients before and after lung transplantation. *J Cyst Fibros*. 2014;13:212-8.
39. Førli L, Bjørtuft Ø, Vatn M, Kofstad J, Boe J. A study of intensified dietary support in underweight candidates for lung transplantation. *Ann Nutr Metab*. 2001;45:159-68.
40. Oliver C, Jahnke N. Omega-3 fatty acids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(8):CD002201.
41. Smyth RL, Rayner O. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD000406.
42. Morton A, Wolfe S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD001198.
43. Siwamogsatham O, Álvarez JA, Tangpricha V. Diagnosis and treatment of endocrine comorbidities in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014 Oct;21(5):422-9.
44. Alfayate R, Fajardo C, González-Clemente JM. Diagnóstico de laboratorio en endocrinología. SEEN. 2015. ISBN: 978-84-940238-5-9.



Con la colaboración de

