

[r e v i s i ó n]

Actualización en nutrición en la fibrosis quística

Victoria Contreras Bolívar¹, Casilda Olveira Fuster², Javier Blasco Alonso³, Gabriel Olveira Fuster¹

¹UGC de Endocrinología y Nutrición, Hospital Regional Universitario de Málaga. España. ²Servicio de Neumología, Hospital Regional Universitario de Málaga. España. ³Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil, UGC Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga. España.

Palabras clave

fibrosis quística, nutrición, desnutrición, insuficiencia pancreática exocrina, vitaminas liposolubles

>>RESUMEN

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). En los últimos veinte años, los avances en el estudio de la FQ han contribuido favorablemente a la supervivencia de estos pacientes, permitiéndoles alcanzar medianas de supervivencia cercanas a los cuarenta años y pasando a integrarse en su asistencia los especialistas de adultos. La proteína que codifica el gen *RTFQ* se comporta como un canal de cloro regulado por AMPc, 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, pancreático y de las glándulas sudoríparas. La incidencia se estima en 1 afectado por cada 2.500-6.000 nacimientos, dependiendo de la población.

La desnutrición se comporta como un factor de riesgo predictor de morbimortalidad. La interacción entre estos dos factores, nutrición y función pulmonar, posee, por tanto, gran relevancia, porque al descender de forma paralela influirían sobre la calidad de vida y el pronóstico de supervivencia. La intervención nutricional podría, además de mejorar los parámetros nutricionales, enlentecer el descenso progresivo en la función pulmonar. Actualmente, la prevalencia de desnutrición ha disminuido notablemente, aunque siguen comunicándose cifras cercanas al 25 % de los sujetos, tanto en niños como en adultos.

El equipo multidisciplinar debe incluir un especialista en Endocrinología y Nutrición y un dietista-nutricionista, que deben ser los responsables de la educación y de la asistencia nutricional (valoración nutricional completa, incluyendo la estimación de la ingesta, las mediciones antropométricas y de la composición corporal, la educación y el tratamiento nutricional, la valoración del estado de la función pancreática y de la absorción intestinal, el desarrollo puberal, la diabetes relacionada con la FQ (DRFQ) y la evaluación y tratamiento de las alteraciones de la densidad mineral ósea.

La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) está presente en el 70-90 % de los pacientes con FQ, y la correlación entre genotipo y fenotipo es alta. La mayoría de los pacientes con IPE toleran una dieta alta en grasas si son tratados con enzimas pancreáticas en dosis adecuadas. No se debe sobrepasar la dosis de 10.000 UI de lipasa/kg de peso/día o las 2.500 unidades de lipasa/kg/dosis.

Correspondencia

Gabriel Olveira Fuster.

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Regional Universitario de Málaga.

Avda. Carlos Haya, s/n. 29010 Málaga.

E-mail: gabrielm.olveira.sspa@juntadeandalucia.es

La prevalencia de DRFQ aumenta con la edad, alcanzando casi el 50 % a los 40 años. Esta alteración se asocia a un deterioro de la función pulmonar y a un aumento de la morbimortalidad, y supone un marcador más de progresión de la enfermedad; por ello se recomienda su cribado desde los 10 años mediante sobrecarga oral de glucosa (SOG) para poderla tratar adecuada y precozmente.

Otras complicaciones intestinales (síndrome de obstrucción del intestino distal, íleo meconial, colopatía fibrosante, afectación hepatobiliar, reflujo gastroesofágico y otras) pueden provocar también desnutrición.

La detección de la desnutrición debe realizarse mediante la combinación de diferentes métodos. Además del peso, la talla, el IMC (índice de masa corporal) y la pérdida de peso, se recomienda estimar la masa libre de grasa y la función muscular. Se debe realizar una analítica general, de niveles de vitaminas liposolubles, metabolismo del hierro y otros, al menos anualmente, así como evaluar el estado óseo mediante densitometría a partir de los 8-10 años.

En las personas con FQ se recomienda que la ingesta habitual aporte entre el 120-200 % de las calorías recomendadas y que contenga un alto contenido en grasas. En los pacientes con IPE se deben suplementar las vitaminas liposolubles, así como monitorizar su adecuación mediante una analítica. Si no se consigue alcanzar o mantener los objetivos nutricionales previstos con las modificaciones de la dieta, se pueden adicionar suplementos orales artificiales. En caso de mantener una situación de desnutrición, a pesar de la optimización del tratamiento y los suplementos, está indicado el soporte nutricional enteral por sonda (generalmente gastrostomía y con infusión nocturna de las fórmulas de nutrición enteral). Se recomienda emplear fórmulas poliméricas e hipercalóricas. La nutrición parenteral solo estará indicada en casos excepcionales. Los nuevos fármacos restauradores de la proteína CFTR pueden contribuir a mejorar el estado nutricional mediante diferentes mecanismos fisiopatológicos con resultados muy esperanzadores.

Nutr Clin Med 2019; XIII (1): 19-44
DOI: 10.7400/NCM.2019.13.1.5071

Key words

cystic fibrosis,
nutrition,
malnutrition,
exocrine pancreatic
insufficiency,
liposoluble vitamins

>>ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is a disease caused by a defect in a single gene on the long arm of chromosome 7 (CFTR gene, CF transmembrane conductance regulator). In the last two decades, the advances achieved in the field of CF have made a useful contribution to the survival of these patients, enabling them to reach median survival rates close to forty years and incorporating adult specialists into their care. The protein that encodes the CFTR gene behaves as a cAMP-regulated chloride channel, and mutations in this gene results in defective transport of chloride in the epithelial cells of the respiratory, digestive, pancreatic, and reproductive systems and sweat glands. Its prevalence is estimated at 1: 2,500-6,000 newborns, depending on the population.

Malnutrition is a risk factor and predictor for morbidity and mortality. The interaction between nutrition and lung function is, therefore, of great relevance since if they both decreased in the same way, it could lead to enhanced quality of life and prediction of survival. Nutritional intervention could not only improve nutritional parameters, but also slow down the reduction of lung function. Currently, malnutrition prevalence has considerably decreased, although rates close to 25% have been reported, for both children and adults.

The multidisciplinary team should include an Endocrinology and Nutrition specialist and a dietitian-nutritionist, who will be the people responsible for the education and the nutritional care (complete nutritional assessment, including intake estimation, anthropometric and body composition measures, nutritional treatment and education, assessment of the pancreatic function and intestinal absorption, pubertal development, CF-related diabetes (CFRD), and evaluation and treatment of bone mineral density alterations).

Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) is present in 70-90% of CF patients and the correlation between genotype and phenotype is high. Most EPI patients tolerate a high fat diet if they are treated with pancreatic enzymes in adequate doses. The dose of 10,000 IU lipase/kg/day or 2,500 units of lipase/kg/dose should not be exceeded.

CFRD prevalence increases with age, reaching almost 50% at the age of 50. This entity is associated with reduced lung function and increase in morbidity and mortality and is another marker of disease progression. For this reason, screening by glucose tolerance test (GTT) is recommended after age 10 to enable an adequate and early treatment.

Other bowel complications (distal intestinal obstruction syndrome, meconium ileus, fibrosing colopathy, hepatobiliary disease, and gastroesophageal reflux, among others) may also cause malnutrition.

Malnutrition diagnosis should be done by means of a combination of different methods. Along with weight, height, BMI (body mass index) and weight loss; it is recommended to estimate fat-free mass and muscle function. Full blood test, assessment of liposoluble vitamins levels, iron metabolism, among others, should be performed at least once a year, as well as a bone densitometry after age 8-10.

For CF patients, regular intake is recommended to provide between 120-200% of daily recommended calories and to be high-fat. EPI patients should supplement their regular intake with liposoluble vitamins and monitor its adequacy by blood test. If the nutritional objectives that have been planned cannot be achieved or kept with dietary modifications, oral supplements can be used. In the event of maintained malnutrition, despite optimization of the treatment and use of supplements, it is indicated to perform nutritional support by enteral tube (usually gastrostomy with nighttime delivery of the enteral formulas). It is recommended to use polymeric and high-calorie formulas. Parenteral nutrition is only indicated for selected cases. The new CFTR corrector therapies may contribute to improve nutritional status by different pathophysiological mechanisms with very encouraging results.

Nutr Clin Med 2019; XIII (1): 19-44
DOI: 10.7400/NCM.2019.13.1.5071

INTRODUCCIÓN

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). Consiste en una enfermedad multisistémica en la que la disfunción de la proteína RTFQ provoca la alteración del transporte iónico en la membrana apical de las células epiteliales en distintos órganos y tejidos. Es la enfermedad potencialmente letal, de herencia mendeliana recesiva, más frecuente en la población caucásica¹.

En la década de 1950, la esperanza de vida media era de unos pocos meses, siendo las principales causas de mortalidad el ileo meconial y la desnutrición secundaria a la malabsorción pancreática. En los últimos 20 años, los avances en el conocimiento y tratamiento de la FQ, han contribuido favorablemente a la supervivencia,

permitiendo alcanzar en la actualidad medianas de supervivencia cercanas a los 40 años en países desarrollados y pasando a integrarse estos pacientes en su asistencia los médicos y especialistas de adultos². Las previsiones son que la mediana de supervivencia alcance los 50 años en los niños nacidos a partir de 2010³. Al aumentar sus expectativas de vida, esta patología ha pasado de ser una enfermedad pediátrica y mortal a ser una enfermedad crónica y multisistémica. El abordaje multidisciplinar mediante la creación de las unidades de FQ ha demostrado ser un gran avance en la mejora del seguimiento y tratamiento de estos pacientes¹.

La incidencia se estima en 1 afectado por cada 2500-6000 nacimientos dependiendo de la población. La frecuencia de las distintas mutaciones es muy diferente en función del área geográfica, siendo la población española una de las más heterogéneas. Alrededor del 25-30% de la población puede ser portadora asintomática de la

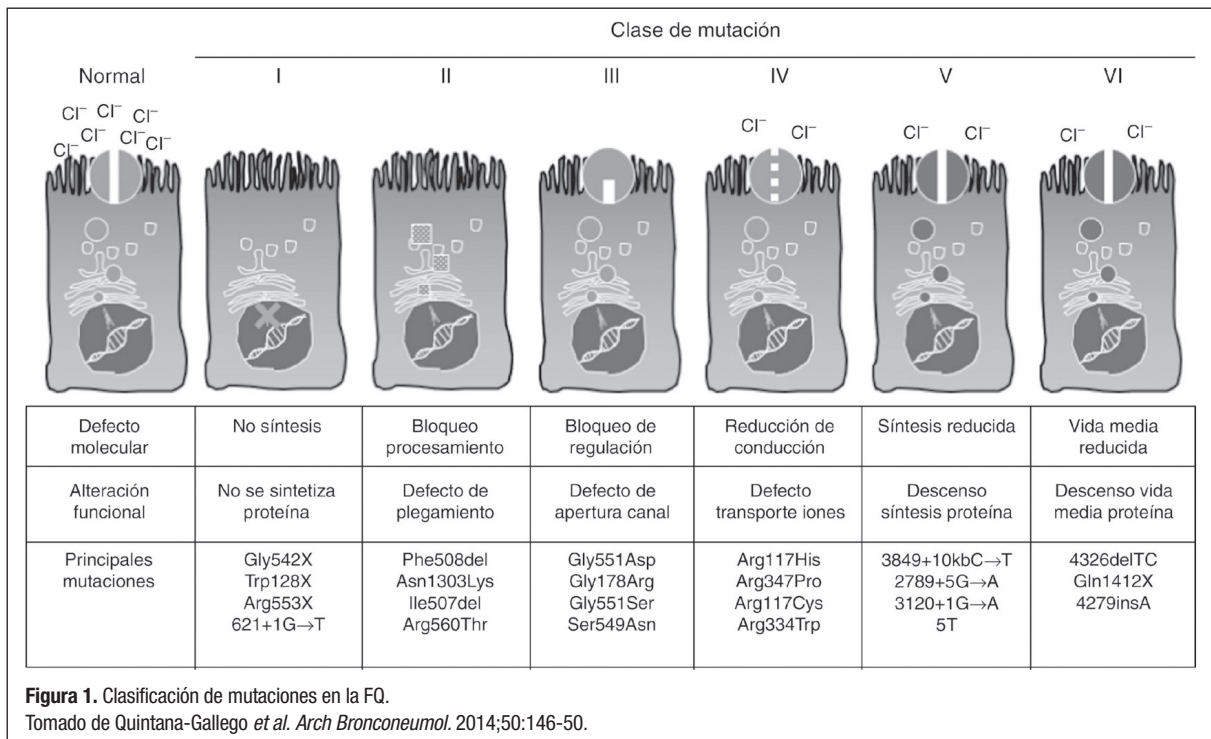
enfermedad⁴. Los datos de Europa se basan en los estudios epidemiológicos y/o en la detección precoz de la enfermedad mediante técnicas de cribado. En España se asumía una incidencia de 1/2500 recién nacidos; esta cifra es menor al considerar los datos procedentes de los programas de cribado neonatal implantados progresivamente en España desde 1999 (en Cataluña se comunican incidencias de 1/5352 en el año 2001 y en Andalucía de 1/6400 en 2014)⁵. Estas cifras son similares a las estimaciones realizadas en países europeos como Francia (1/4000) e Italia (1/2370). La prevalencia media en Europa es de 0,80/10000 habitantes³. En nuestro medio, aproximadamente, el 60% de los pacientes son diagnosticados en edad pediátrica y el 40% en edad adulta⁶.

La proteína que codifica el gen RTFQ se comporta como un canal de cloro regulado por AMPc 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, páncreas y de las glándulas sudoríparas.

El gen RTFQ se identificó en 1989 en la región 7q31 del cromosoma 7. Abarca 250kb y contiene 27 exones que codifican una proteína de 1.480 aminoácidos y 168 kDa. La proteína RTFQ está

formada por cinco dominios: 2 dominios transmembrana, 2 dominios de unión al ATP y 1 dominio regulador con múltiples puntos de fosforilación⁷⁻⁸. La mutación más frecuente se debe a la pérdida del aminoácido fenilalanina en el codón 508 (F508del). Esta mutación representa alrededor del 70% de los cromosomas FQ en las poblaciones de origen europeo. En España, la mutación F508del se encuentra en aproximadamente el 50% de los cromosomas FQ, habiéndose observado una frecuencia superior en el norte de la península (País Vasco, Asturias). Se han descrito cerca de 1.000 mutaciones en el gen RTFQ, algunas específicas de una población, otras identificadas en un único paciente. En España se han identificado un centenar de mutaciones, de las cuales sólo 10 presentan una frecuencia superior al 1% (Tabla I)^{5,9}.

La disfunción de la proteína RTFQ se produce por distintos mecanismos moleculares en base a los cuales las mutaciones se agrupan en 5 categorías o clases¹⁰: Clase I, caracterizada por la ausencia de síntesis de la proteína (por ejemplo la mutación R1162X); Clase II, son mutaciones que modifican la estructura de la proteína e impiden su correcto procesamiento, por lo que la mayoría de las moléculas no alcanzan la membrana epitelial (F508del); Clase III, la proteína alcanza la membrana celular pero la regulación para la



apertura del canal es insuficiente, incluye mutaciones graves (G551D) y también mutaciones leves (A455E); Clase IV, incluye aquellas mutaciones que determinan un flujo reducido de iones, en general se trata de mutaciones leves (R117H); Clase V, son mutaciones que afectan a la síntesis creándose señales alternativas de *splicing* que producen simultáneamente moléculas normales y otras de distinto tamaño por la pérdida o ganancia de un exón (3849 + 10kbC>T). Algunos

autores incluyen una *clase VI*, con descenso de la estabilidad de la proteína y, por tanto, alteración de la función transportadora (Figura 1)¹¹. Sin embargo, esta clasificación no debe considerarse de forma restrictiva pues algunas mutaciones podrían incluirse en dos grupos distintos. Las mutaciones clase I y II suelen asociarse con insuficiencia pancreática, mientras que las otras tres clases de mutaciones (III, IV y V) presentan una gran variabilidad en su expresión clínica.

TABLA I. PREVALENCIA DE LAS MUTACIONES DEL GEN RTFQ MÁS FRECUENTES EN ESPAÑA

Contexto	Fuerza	Funcionalidad	Masa Muscular
Mutación	Exon/Intron	No. Cr	(%)
p.F508del	E.10	1009	(51,74)
p.G542X	E.11	159	(7,69)
p.N1303K	E.21	57	(2,92)
c.1811+1,6kbA>G	I.11	36	(1,84)
p.R334W	E.7	35	(1,79)
p.L206W	E.6a	32	(1,64)
c.711+1G>T	I.5	31	(1,58)
p.Q890X	E.15	28	(1,43)
p.R1162X	E.19	25	(1,28)
c.2789+5G>A	I.14b	24	(1,23)
p.R1066C	E.17b	23	(1,18)
p.I507del	E.10	21	(1,07)
c.1609delCA	E.10	18	(0,92)
c.712-1G>T	I.5	18	(0,92)
c.3272-26A>G	I.17b	18	(0,92)
c.2183AA>G	E.13	16	(0,82)
p.G85E	E.3	15	(0,77)
c.2869insG	E.15	15	(0,77)
p.W1282X	E.20	15	(0,77)
p.V232D	E.6a	14	(0,71)
p.A1006E	E.17a	12	(0,61)
c.2184insA	E.13	11	(0,56)
p.K710X	E.13	11	(0,56)
TOTAL (n=23)		1,634	(83,72)

Gen RTFQ: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística. Modificada de: Alonso M, Heine D, Calvo M. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of spanish ancestry. *Ann Hum Genet.* 2007 Mar;71(Pt 2):194-201.

La mayoría de los casos de FQ clásica se presentan con la tríada de: enfermedad pulmonar obstructiva progresiva crónica con infección por patógenos respiratorios en una secuencia dependiente de la edad, insuficiencia pancreática exocrina y elevación en los niveles de Cl y Na en el sudor. Sin embargo, la FQ es una enfermedad extremadamente pleomórfica, por lo que los síntomas iniciales y edad de presentación pueden variar ampliamente. Algunos pacientes experimentan, independientemente de un diagnóstico temprano y tratamiento apropiado, una rápida progresión de su enfermedad pulmonar, mientras que otros tendrán un curso más favorable y alcanzan la vida adulta. Es imposible predecir el desarrollo y progresión de FQ en un paciente, incluso cuando conocemos la mutación precisa de la proteína RTFQ.

Durante los últimos años se han modificado los criterios diagnósticos, tanto los clínicos, incorporando el cribado neonatal o la ausencia bilateral de conductos deferentes, como los de laboratorio, incorporando nuevas pruebas diagnósticas y modificando el significado de las ya utilizadas (prueba del sudor)¹²⁻¹³.

Los criterios diagnósticos actuales se basan en la presencia de uno o más de los siguientes¹⁴⁻¹⁵:

- 1) Características fenotípicas: enfermedad respiratoria o digestiva compatible o ausencia bilateral de conductos deferentes,
- 2) Historia familiar de FQ (hermano o primo),
- 3) Cribado neonatal positivo (elevación tripsinemia inmunorreactiva).

Asociado a una o más pruebas que evidencien disfunción de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (RTFQ):

- 1) Dos pruebas de sudor en días alternos, realizadas por iontoforesis con pilocarpina, donde se demuestre elevación en los niveles de Cl o Na¹².
- 2) Identificar una mutación causante de FQ en cada alelo.
- 3) Incremento en la diferencia en el potencial transepitelial de membrana nasal¹⁴.

La disponibilidad de estos estudios ha permitido expandir el conocimiento sobre el amplio espectro clínico de la enfermedad para detectar casos leves o de presentación atípica.

Aunque al nacer los pacientes con FQ tienen los pulmones normales, la afectación progresiva de las vías respiratorias es la causa de muerte en más del 90% de los casos¹⁶; estando directamente relacionado con un proceso de inflamación-infección bronquial crónico que da lugar al deterioro progresivo de la función pulmonar. Sin embargo, por la multitud de órganos y sistemas a los que afecta, la FQ es una enfermedad muy compleja (no sólo respiratoria) y requiere ser abordada de forma integral. Los síntomas respiratorios de la enfermedad, habitualmente comienzan en etapas tempranas de la vida, aunque en la mitad de los casos, el comienzo de la enfermedad pulmonar persistente no ocurre hasta la segunda o tercera década de la vida, especialmente en pacientes con mutaciones menos graves. La enfermedad pulmonar como forma de presentación primaria de la enfermedad ocurre en aproximadamente un 40% de los casos. Las manifestaciones respiratorias habitualmente comienzan con tos recurrente que gradualmente se transforma en persistente. En lactantes, esto puede manifestarse como episodios prolongados y recurrentes de bronquitis obstructiva con taquipnea y sibilancias. Eventualmente la tos puede ser diaria, transformándose en productiva y a menudo paroxística. La naturaleza productiva de la tos en niños mayores, puede subestimarse ya que estos niños degluten estas secreciones. Las infecciones crónicas y la inflamación conducen progresivamente al daño tisular de la vía aérea²⁷.

IMPORTANCIA DEL ESTADO NUTRICIONAL EN LA FQ

Hasta hace pocos años se consideraba que la FQ se asociaba a desnutrición debido a que prácticamente siempre estaba presente en el momento del diagnóstico y a que la gran mayoría de los pacientes sufrían un deterioro de su estado nutricional y fallecían muy desnutridos. Actualmente, la prevalencia de desnutrición ha disminuido notablemente aunque siguen comunicándose cifras cercanas al 25% tanto en niños como en adultos¹⁷. En nuestra serie, la prevalencia de desnutrición varía entre el 16,2-37,2% (dependiendo de la herramienta empleada para diagnosticar desnutrición)¹⁸.

La desnutrición afecta a la musculatura respiratoria y con ello a la función pulmonar, disminuye la tolerancia al ejercicio y conlleva una alteración inmunológica. La desnutrición tanto en niños como en adultos se comporta como un factor de riesgo predictor de morbimortalidad y deterioro en la calidad de vida^{15,19-22}. La intervención nutricional podría, además de mejorar los parámetros nutricionales, enlentecer el descenso progresivo en la función pulmonar. En relación a la función pulmonar, parece existir una clara interrelación entre desnutrición y deterioro de la misma, así como con la colonización crónica (especialmente por *Pseudomonas*) que se acentúa con la edad.

Se considera en adultos criterio absoluto de desnutrición valores de IMC inferior a 18,5 kg/m². El objetivo sería alcanzar como mínimo valores de IMC de 22 kg/m² en mujeres y 23 kg/m² en varones ya que se asocia a una función pulmonar con afectación sólo moderada (FEV1 mayor al 60%). En niños se recomienda clasificar la desnutrición en función de los percentiles (pc) del IMC (pc < 10) para niños entre 2 y 19 años. Sin embargo, no existen puntos de corte tan claros como en adultos que puedan predecir valores de FEV1 en la espirometría, variando en relación a la edad. Por ello, se recomienda alcanzar y mantener pesos que correspondan a valores de percentiles de IMC iguales o superiores al 50, que se asociarían a menor grado de afectación pulmonar²³.

INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA (IPE) EN LA FQ

En el último consenso sobre los estándares asistenciales para las personas con FQ se indica que el equipo multidisciplinar debe contar con un dietista o especialista en nutrición que debe ser el responsable de la educación y asistencia nutricional^{15,19}. Debe incluir una valoración nutricional completa incluyendo estimación de la ingesta, mediciones antropométricas y de composición corporal, educación y tratamiento nutricional, valoración del estado de la función pancreática y de la absorción intestinal, del desarrollo puberal y evaluación y tratamiento de las alteraciones de la densidad mineral ósea. La alta prevalencia de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono aconseja, también, que los profesionales estén adecuadamente formados en diabetología.

La FQ afecta potencialmente todos los órganos abdominales con función secretora. La función exocrina del páncreas y del intestino están frecuentemente comprometidas, mientras que el hígado se afecta en menor frecuencia. La IPE se encuentra aproximadamente en el 80-90% de los pacientes en las poblaciones de raza blanca. Las mutaciones de clases funcionales I y II se asocian a IPE de inicio temprano²⁴. Cuando la IPE ocurre en los primeros años de vida, se produce un fallo en el crecimiento y desarrollo²⁵. En las personas diagnosticadas de FQ en edad adulta, la frecuencia puede descender hasta un 14%²⁶. Por ello, en series de adultos, donde entre el 20-30% se han diagnosticado en la edad adulta, la prevalencia de IPE es menor y se encuentra entre el 70-80%, aunque algunos sujetos pueden desarrollar IPE con la evolución de la enfermedad²⁷. En la población que atendemos en nuestra unidad de adultos, la prevalencia de IPE es del 76,3%¹⁸.

La afectación del páncreas en los casos más graves comienza entre la 28 y 32 semanas de gestación, con la detención del desarrollo acinar. Al año de edad, se ha producido destrucción acinar avanzada con sustitución por tejido fibroso y grasa. Posteriormente desaparecen completamente los conductillos, los acinos, los lóbulos e islotes pancreáticos, siendo sustituidos por zonas atróficas. Estos cambios tardíos pueden contribuir a la formación de quistes y calcificaciones. Se reduce la secreción de agua, bicarbonato y enzimas, dando lugar a una maldigestión de grasas y proteínas, que es la causa de las manifestaciones gastroenterológicas más floridas, como la diarrea crónica con esteatorrea, creatoreea y disminución en la absorción de vitaminas liposolubles.

La correlación entre genotipo y fenotipo es muy clara para la presencia de IPE. Además, existen otros muchos factores que pueden modificar la evolución de la enfermedad como la respuesta inflamatoria del individuo, diversos agentes ambientales y otros genes, distintos del RTFQ, que pueden actuar como moduladores.

Para diagnosticar la IPE, lo más útil es la determinación de grasas y nitrógeno en heces. Se recomienda la evaluación anual de la función pancreática exocrina^{15,19,23}. En los pacientes con función exocrina intacta, o parcialmente afectada, se han descrito casos de pancreatitis aguda recurrente (hasta un 15%) y pancreatitis crónica con una incidencia baja²⁰.

AFECTACIÓN DEL PÁNCREAS ENDOCRINO EN LA FQ

La alteración de la función endocrina del páncreas es una manifestación tardía en la enfermedad y suele presentarse en pacientes con IPE, sobre todo en portadores de mutaciones graves como la F508del²⁸⁻²⁹. La diabetes mellitus no corresponde a los tipos 1 y 2, es una entidad diferente y se denomina “diabetes mellitus relacionada con la fibrosis quística (DRFQ)”. No suele producir cetoacidosis y es asintomática en dos tercios de los pacientes al diagnóstico. El *gold estándar* para su diagnóstico es el test de sobrecarga oral de glucosa (SOG). Se recomienda su uso como cribado, a partir de los 10 años de edad, ya que la presencia de DRFQ, es silente habitualmente³⁰. Dados los inconvenientes de la SOG y de su variabilidad, algunos autores proponen emplear la HbA1c como método de cribado (valores menores de 5,8% no la requerirían). No obstante, sigue existiendo

gran controversia en este aspecto y el consenso sigue recomendando la SOG^{15,19,31}.

En 1998, la *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) estableció cuatro categorías basadas en la SOG³². No obstante, desde el consenso de 2010 para el tratamiento de la DRFQ desaparece la distinción entre diabetes con y sin hiperglucemia en ayunas y se añaden otros criterios diagnósticos en pacientes con reagudizaciones, nutrición enteral y gestación (Tablas II y III)^{31,33}.

La prevalencia de los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono en la FQ (TMHC-FQ) se incrementa de forma directa proporcionalmente al aumento en la supervivencia, siendo mayor del 25% en sujetos mayores de 20 años, del 43% en mayores de 30 años y del 50% en edades superiores a 40 años. En nuestro grupo, la prevalencia de TMHC-FQ es de un 30%, con un 19% DRFQ^{18,34}. La edad de presentación más fre-

TABLA II. RECOMENDACIONES PARA EL CRIBADO DE LA DRFQ

- **No se recomienda el uso de la hemoglobina glicosilada (A1C)** como test de cribado para la DRFQ. (ADA-B; USPSTF-D).
- Se debe emplear el **test de sobrecarga oral de la glucosa (SOG)** (con 75g de glucosa, medición de glucemia plasmática basal y a las 2 horas) se debe usar para el cribado de la DRFQ. (ADA-E; Consensus).
- El cribado anual para detectar la DRFQ debe realizarse a partir de los 10 años en todos los pacientes con fibrosis quística (CF) que no padezcan DRFQ. (ADA B; USPSTF-D).
- La medición de la glucemia en ayunas y postprandial (2h después de la ingesta) se puede emplear para el cribado de **pacientes de FQ con exacerbación pulmonar aguda que necesitan antibióticos intravenosos y/o glucocorticoides sistémicos durante las primeras 48h**. Si los niveles de glucemia capilar en sangre muestra están elevados, los resultados deben confirmarse en un laboratorio especializado. (ADA-E; Consensus).
- Se recomienda el cribado de la DRFQ midiendo la glucosa durante la infusión de la nutrición enteral e inmediatamente tras suspenderla) en **pacientes con FQ y alimentación enteral continua**, en el momento del inicio de la alimentación y, a posteriori, mensualmente mientras se mantenga la indicación de nutrición enteral. Los resultados alterados observados mediante glucemia capilar deben ser confirmados en el laboratorio. (ADA-E; Consensus).
- Se debe realizar un cribado de DRFQ preexistente en **mujeres con FQ que planean quedarse embarazadas con la SOG estándar (75 g) (a no ser que lo tenga normal en los últimos seis meses)**. (ADA-E; Consensus).
- Para las mujeres gestantes con FQ se recomienda realizar una SOG con 75 G y medición de glucemia a las 0, 1 y 2h para el despistaje la **diabetes gestacional en las semanas 12-16 y 24-28 si no tienen DRFQ conocida**. (ADA-E; Consensus).
- Se recomienda repetir la SOG con 75g en mujeres con diabetes gestacional tras 6-12 semanas después de la finalización del embarazo (ADA-E; Consensus).
- **Se debe realizar una SOG en los pacientes con FQ sin diabetes conocida que van a someterse a un trasplante** en la valoración preoperatoria (si no se ha realizado en los últimos 6 meses). Los niveles de glucemia deben ser monitorizados cuidadosamente en el perioperatorio y hasta el alta. Las pautas de cribado para pacientes que no tienen criterios diagnósticos de la DRFQ en el momento de alta son las mismas que para otros pacientes de FQ. (ADA-E; Consensus).

American Diabetes Association (ADA) y U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). DRFQ: Diabetes Relacionada con la FQ.

cuenta es entre los 18 y 21 años, con predominio en el sexo femenino³⁵.

La patogenia de los TMHC-FQ es compleja y multifactorial y se han implicado la alteración genética y el estrés oxidativo. Se produce por la asociación de una secreción de insulina disminuida junto a un grado variable de resistencia insulínica. Además, existen niveles fluctuantes de resistencia a la insulina relacionados con las enfermedades agudas y crónicas. La insulinopenia es el resultado de una compleja interacción de factores genéticos, estrés oxidativo, factores ambientales y otros³⁶.

Se relaciona con fibrosis progresiva e infiltración grasa del páncreas tanto exocrino como endocrino, resultando en destrucción de la arquitectura de los islotes con pérdida de las células de secreción endocrina: insulina producida por las células beta, glucagón producido por las células alfa y polipéptido pancreático. Sin embargo, la correlación entre el grado de destrucción de las células beta y el desarrollo de diabetes es pobre. El metabolismo de la glucosa está fuertemente influenciado por otros factores asociados a la enfermedad, incluyendo desnutrición, infección aguda y crónica, un gasto energético elevado, deficiencia de glu-

cagón, malabsorción, tránsito intestinal anormal y disfunción hepática. Estos factores son dinámicos, por lo que la tolerancia a la glucosa puede ser cambiante durante la vida del paciente³⁰.

Estas alteraciones se asocian a un deterioro de la función pulmonar y aumento en la morbimortalidad en la FQ (más evidente en mujeres) y suponen un marcador más de progresión de enfermedad. Varios estudios han apuntado que el deterioro de la función pulmonar y de parámetros antropométricos, se produce entre 2 y 4 años antes del diagnóstico de estas alteraciones. De hecho, pérdidas de peso rápidas en el tiempo, o descensos en la función pulmonar no explicadas por exacerbaciones respiratorias pueden indicar la presencia de diabetes.

También debe considerarse que, a largo plazo, la DRFQ puede ocasionar complicaciones crónicas que deben ser cribadas según las recomendaciones de la (American Diabetes Association) ADA³⁷. Así, el 5-6% de los pacientes con esta alteración padecen retinopatía, el 3-16% nefropatía y del 5-21% sufren neuropatía. Sin embargo, no parece incrementar la mortalidad por enfermedad vascular aterosclerótica; no obstante, hemos de considerar que se ha incrementado la

TABLA III. DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES RELACIONADA CON LA FQ (DRFQ)

Pacientes ambulatorios sanos	Nutrición por goteo continuo	Enfermedad aguda, esteroides sistémicos	Embarazo
Test de sobrecarga oral de glucosa de elección.	Diagnóstico basado en niveles de glucosa ≥ 200 mg/dl medidos en la mitad o inmediatamente postalimentación.	Diagnóstico basado en hiperglucemia que persiste más de 48 h.	Diagnóstico basado en los siguiente valores de glucosa tras 75 gr de sobrecarga oral de glucosa: 1. ≥ 92 mg/dl en ayunas. 2. ≥ 180 mg/dl tras 1h de la sobrecarga. 3. ≥ 153 mg/dl tras 2h de la sobrecarga.
Diagnóstico si: 1. Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl. 2. Glucemia tras 2h de sobrecarga oral ≥ 200 mg/dl. 3. Hb. Glicosilada $\geq 6,5\%$ 4. Glucemia medida al azar ≥ 200 mg/dl más poliuria, polidipsia.	Debe ser confirmada en 2 noches separadas. Si es medida por glucemia capilar, debe ser confirmada con medición de laboratorio.	La hiperglucemia se define como: Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl. Glucemia a las 2h postprandial ≥ 200 mg/dl	
Todos los anteriores deben ser repetidos.		Si es medida por glucemia capilar, debe ser confirmada con medición de laboratorio.	

prevalencia de obesidad y sobrepeso en esta población³⁸ y que la supervivencia está aumentando notablemente.

Para la mayoría de las personas con DRFQ, el objetivo del tratamiento será mantener niveles de HbA1c <7%, considerando que deben individualizarse los objetivos³⁹.

Según los consensos, el tratamiento de elección es la insulina, generalmente en pauta bolo-basal y con realización de autoanálisis de glucemia capilar y conteo de carbohidratos^{19,33,40}; no obstante, la reciente revisión Cochrane reconoce que no existen datos que demuestren la superioridad de unos tratamiento sobre otros, incluyendo las insulinas de acción prolongada, rápida o incluso antidiabéticos orales⁴¹.

OTRAS COMORBILIDADES DIGESTIVAS QUE PUEDEN CONDICIONAR EL ESTADO NUTRICIONAL EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

Afectación hepática

A diferencia de la patología respiratoria, la afectación hepática es menos prevalente. La incidencia de insuficiencia hepática grave se incrementa en la niñez tardía hasta la adolescencia, siendo rara la aparición después de los 18 años. La afectación patológica típica es la cirrosis biliar focal que, si progresa, puede desarrollar cirrosis biliar multilobular e hipertensión portal. La esteatosis

hepática se ha descrito hasta en el 67% de los pacientes, generalmente asociada a desnutrición severa o a déficits nutricionales específicos (de ácidos grasos esenciales, carnitina o colina). Se recomienda medir las transaminasas anualmente, aunque no son instrumentos sensibles para identificar pacientes con cirrosis multilobular ni predicen adecuadamente la progresión a estadios finales de la enfermedad porque no correlacionan bien con la histología. La litiasis biliar es frecuente, en la mayoría de los casos asintomática (Tabla IV). Por tanto, se recomienda realizar una ecografía anual abdominal que permite diagnosticar la esteatosis, litiasis, fibrosis, cirrosis, alteraciones del árbol biliar y/o hipertensión portal²⁰.

El tratamiento con ursodesoxicólico a dosis elevadas (20 mg/kg de peso/día), es bien tolerado y parece mejorar los niveles de transaminasas, la histología (en biopsias), la excreción biliar e incluso el patrón alterado de ácidos grasos. En pacientes con cirrosis avanzada, el trasplante hepático aislado o combinado con el pulmonar es un opción a considerar con tasas de supervivencia razonables (al año del 85% y a los 5 años del 64%)²⁰. Se definen como posibles criterios de trasplante: disfunción hepática progresiva (albúmina menor a 30 g/l y/o aumento de coagulopatía no corregida con vitamina K), ascitis, varices no controladas, desnutrición severa, deterioro de la función pulmonar FEV1/FVC menor 50%, síndrome hepatopulmonar o portopulmonar y deterioro importante de la calidad de vida por la afectación hepática^{15,20,42-43}.

TABLA IV. COMPLICACIONES HEPATOBILIARES EN FIBROSIS QUÍSTICA

Complicaciones	Prevalencia (%)
Esteatosis hepática	20-60
Cirrosis biliar focal	20-30
Cirrosis Multilobular	5-10
Hipertensión portal	2-5
Microvesícula	5-20
Distensión vesicular	3-20
Micro litiasis y barro biliar	30
Colelitiasis	15
Esteatosis hepática (de origen yatrógeno generalmente)	25-60%

Modificada de: Debray D et al *Journal of Cystic Fibrosis* Volume 10 Suppl 2 (2011) S29-S36.

Íleo meconial

Aproximadamente el 5% de los pacientes con FQ nacen con íleo meconial: obstrucción intestinal secundaria al espesamiento del meconio en el íleo terminal. Ocurre en el 20-25% de los pacientes con fenotipo clásico y es un signo de enfermedad y genotipos graves. Su tratamiento puede condicionar resecciones intestinales que agravan el riesgo de malnutrición, a largo plazo, incluyendo el déficit de vitamina B₁₂²⁰.

Reflujo gastroesofágico

Existe una prevalencia aumentada de reflujo gastroesofágico (RGE), entre el 35-80%. La mitad de los pacientes con FQ reciben tratamiento anti reflujo⁴⁴.

Síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID)

Forma de obstrucción parcial, crónica y recurrente del intestino que ocurre en pacientes con FQ y casi exclusivamente con IPE. Se produce por la obstrucción parcial (rara vez total) de la luz por contenido intestinal mucofecaloides viscoso en el íleon terminal y/o colon proximal. La incidencia de obstrucción total en niños es de 5-12/1.000 pacientes y año; y de obstrucción parcial en adultos de 35,5/1.000 pacientes/año. La prevalencia es cercana al 20% de adultos²⁹. Se presenta como un cuadro suboclusivo, con masa palpable a nivel de hipocondrio derecho por la acumulación de materia fecal espesa en íleon, ciego y colon. También debe sospecharse ante sintomatología leve (dolor abdominal, distensión y trastornos evacuatorios). La radiografía simple de abdomen es útil como método diagnóstico, observándose acumulación de materia fecal en el cuadrante inferior derecho, con o sin evidencias de obstrucción. La ecografía puede ser útil en el diagnóstico diferencial. El tratamiento consistirá en hidratación abundante, sonda nasogástrica y laxantes osmóticos con polietilenglicol (PEG). También se puede usar Gastrografín® vía oral o por sonda nasogástrica^{20,45}.

Colopatía fibrosante

Complicación diferente al SOID, que afecta al colon, generalmente en niños y adolescentes, y que parece asociarse a la ingesta de dosis elevadas de enzimas pancreáticas (>10.000 UI/kg/día) y, especialmente, con un excipiente (Eudra-

git). Al fibrosarse el colon aparecen crisis oclusivas o suboclusivas que, en ocasiones, requiere tratamiento quirúrgico²⁰.

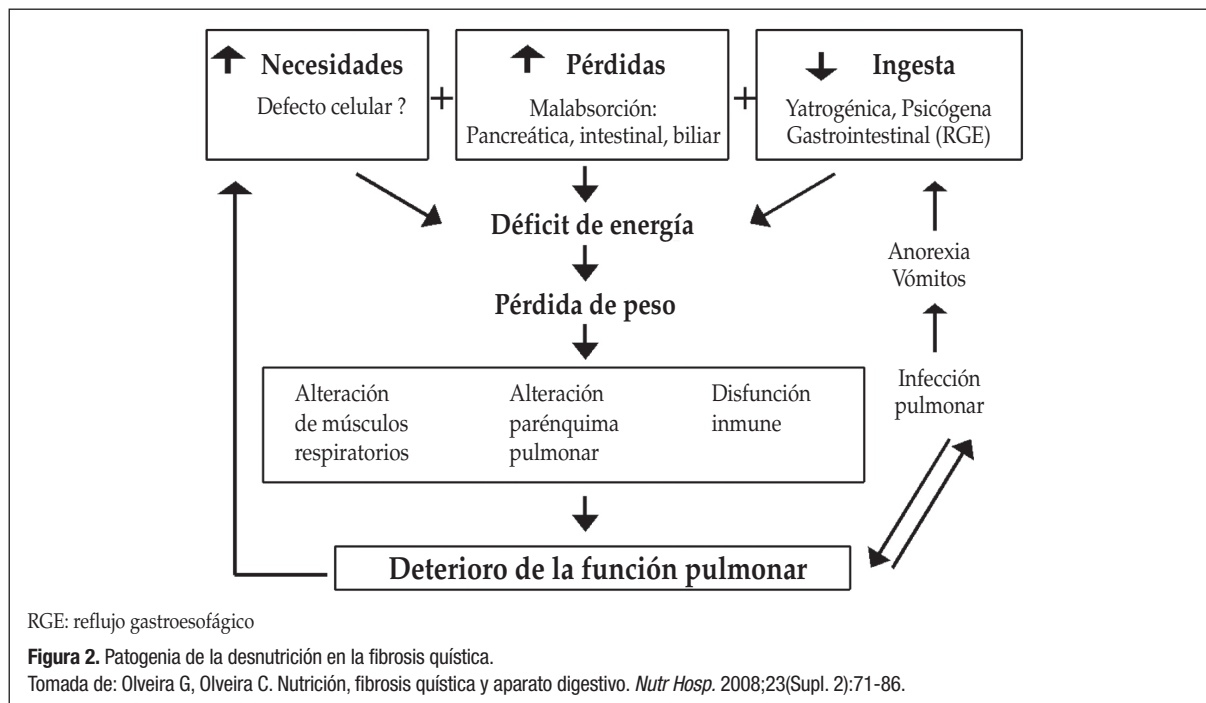
Otras afectaciones

Se ha descrito una mayor prevalencia de colonización crónica por *clostridium difficile* (32-50%), sobrecrecimiento bacteriano, tumores malignos del aparato digestivo y otras enfermedades como enfermedad inflamatoria intestinal, intolerancia al gluten e intolerancia a la lactosa²⁰.

PATOGENIA DE LA DESNUTRICIÓN EN LA FQ

La génesis de la desnutrición está motivada por un desbalance entre el consumo energético y el gasto calórico, determinado por tres factores: aumento de los requerimientos, descenso en la ingesta y aumento de las pérdidas (Figura 2)^{19,46-47}.

1. **Pérdidas energéticas:** la pérdida de nutrientes en heces debida a la maldigestión/malabsorción, principalmente por la afectación exocrina del páncreas y de otros órganos digestivos, es una causa conocida de desbalance energético. A pesar de la mejoría en la potencia de las enzimas pancreáticas, muchos pacientes persisten con esteatorrea⁴⁸. Alteraciones del pH intestinal, en la secreción de sales biliares, cumplimentación inadecuada o incluso interferencias con el moco intestinal, pueden favorecer la malabsorción. Además, la DRFQ no controlada puede provocar un aumento de las pérdidas calóricas por glucosuria. Las resecciones intestinales previas, también pueden condicionar malabsorción de macro y/o micronutrientes (déficits de vitamina K tras resecciones colónicas o de vitamina B₁₂ tras cirugía de íleon terminal)⁴⁹.
2. **Ingesta:** la esofagitis por reflujo, el SOID, la colopatía fibrosante, las alteraciones de la vía biliar extrahepática, la colestasis o la enfermedad hepática avanzada están relacionados con el bajo consumo calórico. Además, las reagudizaciones respiratorias normalmente producen restricción dietética por anorexia, causando pérdida de peso aguda y, en estadios finales de la enfermedad pulmonar, la anorexia crónica es una característica constante.



3. **Gasto energético y metabolismo:** el gasto energético basal (GEB) está aumentado⁵⁰. Existe controversia sobre las causas de este. Diversos estudios experimentales y algunos clínicos, han sugerido que el genotipo influiría directamente incrementando el GEB, mayor en homocigotos F508del. Sin embargo, otros autores no encuentran esta relación cuando se corrige por el grado de función pulmonar. La enfermedad pulmonar junto con las reagudizaciones (la inflamación crónica asociada con liberación de citoquinas) y el aumento del trabajo respiratorio, aumentan el GEB⁴⁸⁻⁵⁰.

DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA DESNUTRICIÓN, MALABSORCIÓN, DE LA FUNCIÓN PANCREÁTICA EXOCRINA Y ESTADO ÓSEO EN LA FQ

Habitualmente la valoración de las personas con FQ debe realizarse trimestralmente, aunque en el lactante y en casos de desnutrición, la vigilancia ha de ser más estrecha. El manejo de estos pacientes debe realizarse en centros donde se disponga de un equipo multidisciplinar constituido por digestivos, neumólogos, endocrinólogos y dietistas/nutricionistas principalmente.

Si bien hasta hace poco tiempo las recomendaciones se centraban principalmente en alcanzar

un peso, talla e IMC adecuados, en la actualidad se remarca la necesidad de evaluar también la masa magra y su funcionalidad ya que su descenso se asocia a peor pronóstico^{15,19,21-22}. Además, es posible tener obesidad o sobrepeso y depleción de la misma. El descenso de masa magra se ha asociado a incremento de la inflamación sistémica que se observa en estos pacientes⁵¹.

Peso, talla, IMC e ingesta

En cada revisión se debe recoger peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y la pérdida de peso en el tiempo.

Se considera en adultos criterio absoluto de desnutrición valores de IMC menores a 18,5 kg/m². El objetivo sería alcanzar como mínimo valores de IMC de 22 kg/m² en mujeres y de 23 kg/m² en varones ya que se asocia a una función pulmonar con afectación sólo moderada (FEV1 mayor al 60%)^{15,19,52-53}. En nuestra unidad de adultos, el 13,6% de los pacientes presenta cifras de IMC < 18,5 kg/m², el 67,8% tienen un IMC comprendido 18,5-25 kg/m², presentan sobrepeso (25-30 kg/m²) el 13,5% y la obesidad (> 30 kg/m²) se encuentra en el 5,1%.

En niños se recomienda clasificar la desnutrición en función de los pc del IMC (<pc10) entre 2 y 19 años. Sin embargo, no existen puntos de corte

tan claros como en adultos que puedan predecir valores de FEV1 en la espirometría, variando en relación a la edad. Por ello, se recomienda intentar alcanzar y mantener pesos que correspondan a valores de pc de IMC iguales o superiores al 50, que se asociarían a menor grado de afectación pulmonar. En niños menores a 2 años se deben evaluar los pc de peso y la talla para su edad¹⁹. Son necesarios estudios de seguimiento a largo plazo en los que se evalúe la relación con la función pulmonar y morbilidad permitirán en el futuro realizar recomendaciones basadas en pruebas.

En FQ está indicado realizar una valoración detallada de la dieta habitual (encuesta dietética de al menos tres días) al diagnóstico de la enfermedad, de forma anual en el paciente estable y siempre que se produzca pérdida de peso, fracaso del crecimiento o empeoramiento clínico. El consenso europeo recomienda una valoración de la adherencia a las recomendaciones dietéticas cada 3 meses en niños y cada 6 meses en adultos¹⁹.

Composición corporal y función muscular

Se recomienda recoger medidas de composición corporal (masa magra y masa grasa) y calcular el índice de masa magra (masa magra/talla² en metros)^{19,54}. Esto puede realizarse por diferentes técnicas:

Las más simples y baratas serían la medición de pliegues y circunferencias (como mínimo el pliegue tricípital y circunferencia braquial) y la impedanciometría bioeléctrica; ambas técnicas han sido validadas en FQ⁵⁵⁻⁵⁶. Otros métodos útiles para medir los compartimentos corporales (menos empleados por su mayor complejidad y coste), son la DEXA, que podría considerarse el *gold-estándar* al alcance de los clínicos (también validado en FQ)⁵⁷, y otros más complejos, como la pletismografía de desplazamiento aéreo, la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la técnica de doble agua marcada^{19,53,58-60}. Con respecto a los datos de nuestra unidad de adultos, empleando el pc5 de la población española como punto de corte para diagnosticar desnutrición (por masa magra): según antropometría el 17,7% presentan desnutrición, según DEXA la desnutrición se encuentra en el 37,6% y por impedanciometría la desnutrición se presenta en el 16,2% de los sujetos¹⁸.

La fuerza muscular también puede medirse de diferentes formas: la fuerza de los músculos ventilatorios se mide mediante la Presión Inspiratoria Máxima (PIM) y la Presión Espiratoria Máxima (PEM). En los pacientes con desnutrición crónica pueden encontrarse disminuidas y mejorar tras intervención nutricional o de rehabilitación. El test de la marcha de 6 o 12 minutos⁶¹ así como las sentadillas son, también, métodos muy simples para medir el funcionalismo muscular. Por su simplicidad y bajo coste, recomendamos emplear la dinamometría de mano que es un marcador funcional de fuerza muscular que correlaciona bien con otros parámetros que estiman masa magra y es un buen marcador de renutrición⁶². Como métodos más complejos se emplean los test de esfuerzo cardiopulmonar en tapiz rodante o en bicicleta.

Analítica

Se recomienda una monitorización analítica una vez al año en el paciente estable y siempre que la situación clínica lo indique^{15,19,23}. La albúmina es un buen predictor de morbimortalidad en FQ aunque es poco sensible a modificaciones recientes del estado nutricional. La prealbúmina y la transferrina son mejores marcadores de cambios nutricionales agudos y han sido empleados en pacientes con FQ. Se han descrito niveles bajos de diversos oligoelementos (zinc, selenio y cobre). No obstante, sólo está indicada la determinación del zinc, especialmente en pacientes con malabsorción clara, siendo mejor marcador el zinc contenido en los hematíes^{19,23}.

Se debe evaluar el estado férrico mediante la medida del hierro sérico, la ferritina, la capacidad total de fijación del hierro o el porcentaje de saturación de transferrina con objeto de diferenciar si existe anemia de trastornos crónicos o ferropénica.

Han de evaluarse los niveles plasmáticos de vitaminas liposolubles al menos una vez al año y siempre que se produzcan cambios en el tratamiento de suplementación vitamínica o en el de la malabsorción, especialmente en pacientes con IPE (Tabla V)^{19,23,63}. Se monitorizarán los niveles de vitaminas hidrosolubles, como la B₁₂, si se han producido resecciones intestinales (especialmente del íleon terminal). La medición del tiempo de protrombina es un marcador muy tardío de déficit de vitamina K. No obstante, los métodos más sensibles como la proteína inducida por el déficit de vitamina K (PIVKA) o bien la

osteocalcina infracarboxilada (ucOC) no suelen estar disponibles de rutina por su alto coste⁶⁴⁻⁶⁶.

En pacientes con FQ, es importante obtener una evidencia objetiva de la malabsorción intestinal y de la IPE, para identificar a aquellos que requieren tratamiento enzimático y para monitorizar los efectos del mismo^{15,19}. Para diagnosticar la IPE, lo más útil es la determinación de grasas y nitrógeno en heces (de tres días) junto con la estimación concomitante de la ingesta. Un coeficiente de absorción <93% se puede utilizar para definir esteatorrea. Otras técnicas que estudian de forma indirecta la función pancreática son las determinaciones en heces de enzimas pancreáticas no biodegradables. La elastasa 1 tiene alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico, especialmente si se emplea la técnica de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assays) que utiliza anticuerpos monoclonales (no presenta reacciones cruzadas con la elastasa de origen porcino y, por tanto, solo mide la producción endógena).

Un nivel menor de 100 microgramos/gramo de grasa se ha propuesto como punto de corte para definir la IPE. En pacientes sin IPE debe medirse, al menos, anualmente. Recientemente se han empleado también test del aliento con triglicéridos marcados para diagnóstico y seguimiento de los pacientes^{19,63}.

En FQ es frecuente encontrar niveles anormales de ácidos grasos esenciales en suero, plasma y en las membranas de células sanguíneas y en biopsias de tejidos por lo que puede ser útil su medición, si está disponible en los centros. Los hallazgos más frecuentes (respecto a las personas sanas) son el descenso en los niveles de ácido linoleico y de docosahexaenoico (DHA)⁶⁷. Estas alteraciones podrían estar implicadas en la fisiopatología de la enfermedad ya que son más pronunciadas en los pacientes con fenotipos más graves. Por ello, algunos autores proponen, incluso, su determinación como método de diagnóstico de la enfermedad en casos dudosos⁶⁸.

TABLA V. SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINAS EN FIBROSIS QUÍSTICA

Vitamina	Pacientes candidatos	Dosis inicial	Control
A	IPE	Retinol 4.000 – 10.000 UI/día Carotenos 1 mg/kg/día y (máximo 50 mg/día) 12 semanas y luego mantener con máximo 10 mg/día	Niveles séricos (Retinol)
D	IPE y En baja exposición solar	400-1000 UI/día < 1 año 800-2000 UI/día Niños 1-10 800-4000 UI/día >10 años	Niveles séricos (25-OH-D)
E	Todos los pacientes (alfa tocoferol)	50 IU/día < 1 año 100-400 UI /día resto	Niveles séricos (Alfa-tocoferol) corregidos por colesterol >5.4 mg/g
K	IPE no controlada, Hepatopatía, Resección colónica, Antibioterapia prolongada	0,3 a 1.0 mg/día < 1 año 1 mg día a 10 mg/día resto (mejor diariamente)	Clínica**, Tiempo de Protrombina**, PIVKA-II*** osteocalcina infracarboxilada***
B ₁₂	Resección ileal	100 µg IM/mes	Niveles séricos
Otras	Según ingesta*		

Factores de conversión: UI a mg:

Vitamina A: UI x 0,3 = µg;

Vitamina D: UI / 40 = µg;

Vitamina E: acetato de all-rac-alfa-tocoferol: UI = mg

Vitamina E:RRR-alfa-tocoferol: UI / 1,49 = mg;

IPE: pacientes con insuficiencia pancreática exocrina.

* El resto de vitaminas no son necesarias si la ingesta del paciente es normal

** Marcadores muy poco sensibles en cuanto al déficit.

*** "Proteína inducida por la ausencia de vitamina K" o " osteocalcina

Infra-carboxilada", son marcador es mucho más sensibles pero más caros.

Modificada de: Turk D *et al. Clin Nutr.* 2016;35(3):557-77.

Evaluación del estado óseo

La prevalencia de osteopenia y de osteoporosis en adultos y adolescentes con FQ es muy elevada. También puede ocurrir en niños. Estas alteraciones se han asociado a fenotipos más graves: peor función pulmonar, déficit de ácidos grasos, etc. Las personas con FQ tienen múltiples factores de riesgo para la inadecuada mineralización del hueso: desnutrición, IPE y malabsorción, el empleo de corticoides, deficiencia de vitamina D y calcio, hipogonadismo y pubertad retrasada, diabetes mellitus e infección crónica. Parece que el déficit de vitamina K, también podría contribuir a alteraciones del metabolismo óseo. Se recomienda realizar ejercicios de resistencia y fuerza para prevenir la osteoporosis⁶⁹.

Los consensos recomiendan realizar DEXA a todos los pacientes a partir de los 8-10 años de edad y repetirlo de forma individualizada (con una frecuencia entre 1 y 5 años) en función de la edad, el valor previo de la densitometría, si se han instaurado tratamiento y de los factores de riesgo para desarrollar osteoporosis. En menores de 20 años, se recomienda realizar densidad mineral ósea total y de columna lumbar y en mayores de esta edad, columna lumbar y cadera. Se debe valorar el Z-score en niños, mujeres premenopáusicas y varones menores de 50 años (se considera "baja densidad mineral ósea relacionada con FQ" por debajo de -2 SDS). En mujeres postmenopáusicas y varones mayores de 50 se debe emplear el T-score (se considera osteoporosis si < -2,5 SDS). En sujetos menores de 20 años en los que la talla sea menor de una desviación estándar, respecto a la de los sujetos sanos de similar edad y sexo, se recomienda que el Z-score se ajuste por su talla (o edad para la talla) para evitar sobreestimación de déficits en la densidad mineral ósea^{15,19,69}.

TRATAMIENTO CON ENZIMAS PANCREÁTICAS EN LA FQ

Las enzimas pancreáticas son necesarias en los pacientes con IPE. Permite a los pacientes tolerar una dieta normal o alta en grasa si son tratados con enzimas pancreáticas a dosis adecuadas. En la mayoría de los casos, permiten alcanzar una absorción de grasa de entre 85-95% de la ingesta. Las enzimas pancreáticas deben administrarse con las comidas que contengan grasa (prácticamente todas, a excepción de las que sólo necesi-

tan del borde en cepillo de la mucosa intestinal para su digestión como frutas, zumos de frutas, ciertas verduras...). En lactantes o niños pequeños se recomienda abrir las cápsulas inmediatamente antes de darlas y mezclarlas con agua o bebidas ligeramente ácidas (zumos o pulpa de fruta) en una cucharadita o usar la presentación granulada para administrar en cucharadas. La dosis será individualizada y flexible en relación a la ingesta y, en todo caso, se intentará alcanzar la mínima dosificación que sea eficaz. En niños y adultos se suelen aportar entre 500 y 4.000 UI de lipasa por gramo de grasa. Se puede comenzar por la mínima dosis recomendada (500 UI de lipasa/gramo de grasa) e ir subiendo progresivamente. No se debe sobrepasar la dosis de 10.000 UI de lipasa/kg de peso/día o las 2.500 UI de lipasa/kg/dosis^{15,19-20,63}. Las dosis de enzimas deben ajustarse según la clínica, la frecuencia y las características organolépticas de las heces. No obstante, ni la clínica ni la frecuencia de las deposiciones correlaciona bien con la dosis de enzimas ni con el grado de malabsorción por lo que la determinación de grasa en heces (preferiblemente de 3 días), junto con la encuesta dietética, permite calcular con mayor precisión el porcentaje de absorción de grasa de la dieta como ya se ha comentado con anterioridad^{19-20,70}. Si la absorción de grasa es inadecuada y no se detectan problemas en relación a la distribución, administración o almacenamiento de las enzimas o en la adherencia al tratamiento, se puede intentar mejorar disminuyendo el pH gastrointestinal mediante la administración de inhibidores de la bomba de protones o anti H²^{15,19-20}. Las preparaciones disponibles en España se detallan en la tabla VI. Están en investigación nuevas formulaciones que mejoren su eficacia y cumplimiento. Se están probado lipasas de origen diferente al porcino (como la lipotamasa) o se han incluido moléculas de bicarbonato en la formulación.

Además, también puede ser de utilidad la realización del test del hidrógeno espirado que valora la actividad de lactasa tras la ingesta de lactosa a través de la presencia de hidrógeno de aire espirado, pudiendo ser de utilidad también en los pacientes con sospecha de sobrecrecimiento bacteriano.

RECOMENDACIONES DIETÉTICAS EN LA FQ

Debido a que las personas con FQ tienen un riesgo elevado de desarrollar malnutrición, se

recomienda que su ingesta habitual aporte entre 120-150% de las calorías recomendadas para las personas sanas de su misma edad con el objetivo de alcanzar un crecimiento, peso y composición corporal adecuados según las guías europeas (las guías americanas recomiendan un aporte calórico 120-200% del aporte recomendado)⁷¹. La distribución de macronutrientes respecto al valor calórico total es aproximadamente el 20% en forma de proteínas, 40-45% de hidratos de carbono y entre el 35-40% de grasas. Respecto a la calidad de lípidos, se debe llevar una dieta saludable: menos del 10% de grasas saturadas, menos del 1% de ácidos grasos trans, menos del 10% en forma de ácidos grasos poliinsaturados y el resto a base de monoinsaturados^{15,19}. Esta distribución es, potencialmente, fácil de conseguir en nuestro medio incrementando el consumo de aceite de oliva (crudo y/o cocinado) y de frutos secos. La ingesta de fibra debería ser la recomendada para la población general. Debido a que los pacientes con FQ requieren un mayor aporte energético

para cubrir sus requerimientos, no siempre llevan una dieta equilibrada y adecuada, pero ésta no parece ser la causa de la alteración del metabolismo lipídico que presentan en relación con la inflamación y oxidación lipídica⁶⁷.

En el tratamiento de la FQ, el consejo dietético junto con la fortificación de la dieta habitual, utilizando alimentos altamente energéticos (por ejemplo, en forma de batidos, chucherías, frutos secos, snacks, cremas, fritos, aceite añadido a las comidas elaboradas, etc.) son eficaces en incrementar las calorías totales ingeridas. La efectividad de los cambios conductuales ha sido demostrada, especialmente en niños.

En recién nacidos y lactantes (primeros 6 meses de vida) diagnosticados de FQ, se recomienda lactancia materna exclusiva, dado que se ha asociado con una mejor función pulmonar y un menor número de infecciones que los que reciben lactancia artificial⁷². Esto podría deberse a una

TABLA VI. PREPARADOS DE ENZIMAS PANCRÉATICAS (MICROENCAPSULADAS) EXISTENTES EN ESPAÑA Y RECOMENDACIONES DE USO EN FQ			
Enzimas	Kreon 10.000®	Kreon 25.000®	Kreon 5.000 granulado®
Lipasa	10.000	25.000 U	50.000 U/g Una cucharada= 5.000 U
Amilasa (alfa)	8.000	18.000 U	36.000 U/g Una cucharada= 3.600 U
Proteasa	600	1.000 U	2.000 U/g Una cucharada= 200 U
Presentación	Envases de 100 y 250 cápsulas	Envases de 50 y 100 cápsulas	Solución para suspensión 20 g

Recomendaciones de empleo en FQ:

- No mezclar con productos alimenticios con pH básico (lácteos) o antiácidos.
- No masticar o machacar.
- Suelen administrarse antes de las comidas y, en el caso de ser muchas, antes (2/3) y durante las mismas (1/3 restante). También es adecuado tomarlo justo después de las comidas o repartidos antes (1/4) durante (1/2) y tras las mismas (1/4).
- En lactantes o niños pequeños abrir las cápsulas y mezclarlas con agua o bebidas ligeramente ácidas (zumos o pulpa de fruta) en una cucharadita.
- Las enzimas deberán administrarse con las comidas que contengan grasa.
- La dosis será individualizada entre 500 y 4.000 UI de lipasa por gramo de grasa comenzando por la mínima dosis recomendada e ir subiendo progresivamente.
- Nunca sobrepasar la dosis de 10.000 UI de lipasa/ kg de peso/ día o las 2.500 unidades de lipasa/ kg/ dosis para evitar la colopatía fibrosante.
- En niños hasta 12 meses 2.000-4.000 UI de lipasa /120 ml de fórmula y aprox 2.000 UI/ gramo de grasa.
- Ajustar las dosis según la clínica y la determinación de grasa en heces junto con la encuesta dietética.
- Si la absorción de grasa es inadecuada y no se detectan problemas en relación a la distribución, administración o almacenamiento de las enzimas o en la adherencia al tratamiento, se puede intentar mejorar disminuyendo el pH gastrointestinal mediante la administración de inhibidores de la bomba de protones o anti H2.

No se incluye el Pancreoflat® ya que no aporta las enzimas pancreáticas microencapsuladas. Expresado en Unidades de Farmacopea Europea.

FQ: Fibrosis Quística

Modificada de: Oliveira G, Oliveira C. Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo. *Nutr Hosp*. 2008;23(Supl. 2):71-86.

mejoría de la función inmune y el efecto directo del DHA.

Cuando coexiste la FQ con la DRFQ, el objetivo esencial debe ser mantener un buen estado nutricional. Por tanto, no se recomiendan restricciones dietéticas de carbohidratos si son necesarios para mantener el estado nutricional. En estos casos habrá que adecuar la medicación hipoglucemiante (generalmente insulina retardada o análogos lentos junto con ultrarápida) a la ingesta de los hidratos de carbono¹⁹. Aunque hasta ahora no es una alternativa real en la mayoría de los centros, el trasplante pulmonar es posible simultañarlo con el de páncreas aislado con drenaje entérico.

SUPLEMENTACIÓN DE MICRONUTRIENTES

Vitaminas

Anteriormente, era muy frecuente encontrar déficit de vitaminas liposolubles en FQ ante situaciones predisponentes como la IPE que da lugar a la malabsorción de grasas, la enfermedad hepática, las alteraciones en sales biliares, alteraciones a nivel intestinal como las resecciones intestinales quirúrgicas por obstrucción intestinal, el sobrecrecimiento bacteriano o la toma de antibióticos de forma prolongada. En la actualidad, la prevalencia de déficit de vitaminas liposolubles ha disminuido considerablemente ante la adecuada terapia con enzimas pancreáticas y la suplementación sistemática de vitaminas A, D y E que proponen las guías, aunque sigue siendo un problema dependiendo de las características de los pacientes (Tabla V)^{15,19}. El aporte farmacológico se ha de ajustar en base a la medición de los niveles plasmáticos que deben medirse al menos de forma anual y siempre que se produzcan cambios en el tratamiento de suplementación o en el de la malabsorción.

El déficit de vitamina A se observa entre el 10-40% de los pacientes con FQ (niveles de vitamina A determinados en situación de estabilidad clínica y pudiendo ocurrir de forma independiente a la edad, el genotipo, el estado nutricional, la IPE, el ileo meconial y la severidad de la enfermedad)⁷³⁻⁷⁵. En nuestra serie, hemos objetivado un déficit de vitamina A de tan sólo el 3,7%, encontrándose suplementados todos los pacientes¹⁸. Además, de las alteraciones

metabólicas asociadas al déficit de vitamina A -fundamentalmente alteraciones de la visión y cutáneas-, niveles descendidos de vitamina A se han relacionado con un peor estado clínico y con la alteración de la función pulmonar en FQ, además de una alteración de la respuesta inmune que conlleva una menor resistencia a infecciones e incluso asociándose con un aumento de la mortalidad en niños y madres con FQ⁷⁶. Si se suplementa con retinol, se recomienda subir lentamente las dosis con el objetivo de alcanzar niveles normales. En caso de enfermedad hepática grave se deben reducir las dosis, especialmente si coexisten niveles bajos de la proteína ligadora del retinol^{15,19}. El empleo de betacarotenos como fuente de Vitamina A podría ser más seguro¹⁹. En mujeres en edad fértil deben medirse los niveles de vitamina A preconcepcionalmente o en el primer trimestre, y se deben valorar los riesgos y beneficios de suplementar si los niveles están bajos y no deben sobrepasarse las 10.000 UI por su posible efecto tóxico^{19,77}.

La prevalencia del déficit de vitamina D se estima en 25-90% de los pacientes con FQ, siendo del 22% en pacientes en el momento del cribado neonatal y pudiendo alcanzar el 90% o incluso un porcentaje superior en niños y adultos -al considerar niveles de normalidad de 25-OH-vitamina D aquellos superiores a 30 ng/ml-; en situación de estabilidad clínica, a pesar de un aporte dietético y/o suplementación adecuada⁷⁸⁻⁷⁹. También puede existir una alteración hepática que condicione niveles descendidos de 25-OH-Vitamina D o puede acontecer una malabsorción intestinal que conlleven el déficit. En nuestra unidad, encontramos suficiencia (25-OH-Vitamina D > 30 ng/ml) en el 49,1% de los pacientes, insuficiencia (25-OH-Vitamina D 20-30 ng/ml) en el 28,3% y déficit (25-OH-Vitamina D < 20 ng/ml) en el 22,6%¹⁸. El déficit de vitamina D además de causar alteraciones en el metabolismo óseo, se ha asociado a un deterioro del estado respiratorio y del estado clínico en general, puesto que puede influir en la fuerza de la musculatura respiratoria, la estructura y función pulmonar, la capacidad de respuesta a las infecciones y la secreción de insulina⁸⁰. Para prevenir el déficit de vitamina D, así como la osteopenia y la osteoporosis el consenso europeo recomienda mantener niveles séricos de 25-OH-vitamina D (medidos preferentemente al finalizar el invierno) por encima de 20 ng/ml, mientras que la Cystic Fibrosis Foundation

recomienda por encima de 30 ng/ml; esto suele conseguirse con dosis entre 800 y 4.000 UI de vitamina D diarias sin provocar efectos secundarios¹⁹. En algunos estudios se han objetivado deficiencias de vitamina D de hasta casi el 90% en niños y adultos jóvenes (dependiendo del punto de corte) por lo que algunos autores defienden suministrar dosis mayores que las que proponen los consensos^{42,23}.

La prevalencia de déficit bioquímico de vitamina E oscila entre el 23-38%, siendo del 23% en niños de reciente diagnóstico y del 14% en niños de mayor edad^{74,81}. En los pacientes de nuestra unidad, hemos encontrado un déficit del 3,4%¹⁸. En FQ es frecuente encontrar niveles descendidos de vitamina E, incluso al nacimiento, de modo que los radicales libres de oxígeno no son equilibrados y, por tanto, ocurriendo la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de las membranas celulares⁸². Por esto, se recomienda la suplementación sistemática con vitamina E a todos los pacientes independientemente de que presenten o no IPE⁴², por su efecto protector sobre la oxidación de las lipoproteínas y sobre la peroxidación lipídica. El suplemento más ampliamente empleado es alfa-tocoferol. La dosis recomendada por la CFF es 20 veces superior a la recomendada en sujetos sanos y dicho aporte farmacológico se ajustará en base a la medición de los niveles plasmáticos que deben medirse al menos una vez al año y siempre que se produzcan cambios en el tratamiento de suplementación o en el de la malabsorción, como en el resto de vitaminas liposolubles. La dosis de suplementación recomendada de vitamina E es de 100-400 UI/día^{19,83-84}.

La prevalencia del estado subóptimo de vitamina K es elevada en FQ, encontrándose hasta en un 60-70% de los casos⁶⁵⁻⁶⁶ y parece existir un déficit para esta vitamina en todos los pacientes -no suplementados- con enfermedad hepática por FQ (medido mediante niveles de ucOC y PIVKA-II)⁸⁵⁻⁸⁶. Este déficit se asocia no sólo a la IPE, sino también a la severidad de la esteatorrea (grado de IPE), uso prolongado de antibióticos que provocan una modificación de la microbiota intestinal, a la enfermedad hepática, a las resecciones de colon siendo más frecuente en aquellos que tienen dos mutaciones severas en ambos alelos del gen RTFQ⁸⁷. Además, parece que la presencia de DRFQ y el tratamiento con corticoides también podrían influir suponiendo un

riesgo para el déficit de vitamina K⁸⁸. En nuestra unidad, hemos hallado una prevalencia de déficit de vitamina K del 55,5% empleando niveles de ucOC¹⁸. Aquellos pacientes que presentan déficit de vitamina K según tiempo de protrombina son los que reciben suplementación. La capacidad limitada de depósito de vitamina K y su rápido *turnover* metabólico, sustentan la recomendación de la suplementación⁸⁸, aunque existe controversia acerca de si se debe suplementar con vitamina K a todos los pacientes, especialmente debido al papel del déficit de vitamina K en el desarrollo de osteoporosis. No obstante, sí se recomienda suplementar en las situaciones como IPE no controlada, hemoptisis, uso de antibióticos de forma prologada, hepatopatía severa o con resecciones colónicas amplias. No existe consenso sobre la dosis que se ha de suplementar de vitamina K. El consenso americano para la FQ recomienda emplear fitomenadiona a una dosis diaria de 0,3-0,5 mg/día, mientras que las guías europeas y de Reino Unido realizan una recomendación de entre 0,3-1 mg/día a 10 mg/semana^{19,86}.

Minerales y oligoelementos

Los pacientes con FQ pueden tener requerimientos más elevados de sal, calcio, hierro, zinc y selenio como consecuencia del aumento de la sudoración, malabsorción intestinal e inflamación crónica. En muchos pacientes es necesario suplementar con sal (cloruro sódico) en situaciones de ejercicio intenso, fiebre, vómitos, diarrea, hipersudoración y/o altas temperaturas (Tabla VII)⁸⁹. Se recomienda alcanzar las recomendaciones dietéticas de calcio con alimentos naturales aunque puede suplementarse en caso de que la dieta sea deficitaria o en presencia de osteopenia/osteoporosis⁶⁹. El hierro solamente se ha de suplementar en caso de ferropenia. El zinc ha de suplementarse si los niveles se encuentran bajos; no obstante, los niveles séricos normales no siempre descartan un déficit, por lo que se recomienda en todos los pacientes con IPE no controlada y si existe un déficit de vitamina A. Puede ser necesaria la adición de preparados de magnesio en pacientes en los que es necesaria la administración prolongada de aminoglucósidos²⁰.

Ácidos grasos esenciales

Se ha propuesto la suplementación dietética con diversos ácidos grasos, especialmente DHA

TABLA VII. SUPLEMENTACIÓN CON SAL EN FQ

Edad	Suplementación de sodio	Comentarios
0-6 meses	1-2 mmol/Kg/día	Si riesgo de déficit de sodio dar sal en pequeñas cantidades repartidas a lo largo del día en agua o zumos.
Niños con requerimientos especiales	Hasta 4 mmol/Kg/día	Aumentar aporte en niños que viven en ambientes muy calurosos o si se incrementan las pérdidas debido a vómitos, fiebre, ostomías...
Niños mayores y adultos	Alimentos salados o sal en cápsulas o viales	Suplementar en situaciones de estrés en las que se prevé hipersudoración (fiebre, ejercicio, ambiente muy caluroso...).

Para convertir mmol a mg de sodio, cloro o sal (cloruro sódico) multiplicar por 23, 35 o 58 respectivamente. Modificada de: Turk D *et al. Clin Nutr.* 2016;35(3):557-77.

(aunque también se han probado combinaciones con Eicosapentaenoico (EPA) y/o gammalinolé-nico) como una forma de modular la respuesta proinflamatoria en la FQ. Los estudios en humanos han demostrado que es posible mejorar el perfil de ácidos grasos en la FQ, disminuir parámetros inflamatorios y, en algunos casos, mejorar parámetros clínicos relacionados con el pronóstico de los pacientes como las reagudizaciones⁹⁰. No obstante, la revisión Cochrane recoge que son necesarios más estudios para poder realizar recomendaciones clínicas basadas en la evidencia⁶⁸.

NUTRICIÓN ARTIFICIAL EN LA FQ (TABLA VIII)

Suplementación oral

Si no se consiguen alcanzar o mantener los objetivos nutricionales previstos, con las modificaciones de la dieta y enzimas pancreáticas (cuando sean necesarias) y de posibles comorbilidades, se pueden indicar suplementos nutricionales artificiales vía oral. Desde la perspectiva de la medicina basada en las pruebas podemos realizar recomendaciones únicamente con grado C. Esto

TABLA VIII. RECOMENDACIONES DE EMPLEO DE DIETA, SUPLEMENTOS Y NUTRICIÓN ENTERAL EN FQ EN FUNCIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

Estado nutricional	Puntos de corte para intensificar el soporte nutricional		
	Niños < 2 años	Niños 2-18 años	Adultos > 18 años
Estado nutricional normal: objetivo a alcanzar	Peso y talla \geq 50 pc	IMC pc \geq 50	IMC 18,5 a 22 kg/m ² en mujeres y 18,5 a 23 en varones No pérdida de peso
Solo recomendaciones dietéticas preventivas			
Estado nutricional alterado	Falta de medro: peso y talla entre 10 y 50 pc	IMC pc entre 10 y 50 Pérdida de peso en 2-4 meses No ganancia de peso en dos meses	IMC < 18,5 o Pérdida de > 5% en dos meses
Modificación de la dieta y/o suplementos nutricionales orales			
Desnutrición persistente	Falta de medro persistente y talla < 10 pc	IMC persistentemente bajo <10 pc Pérdida de peso de dos puntos en percentiles y detención del crecimiento	IMC < 18,5 mantenido en el tiempo Pérdida de peso continuada (>5%) y fallo de crecimiento
Nutrición enteral por sonda			

pc (percentil) IMC: Índice de masa corporal.
Modificada de: Turk D *et al. Clin Nutr.* 2016;35(3):557-77.

se debe a que son muy escasos los trabajos prospectivos, aleatorizados y controlados. Por otro lado, no se han realizado (ya que no sería ético) estudios en los que el grupo control no recibiera intervención nutricional (en pacientes que lo necesiten) ni tampoco se ha comparado de forma adecuada el empleo de terapia conductual (cambios de hábitos dietéticos) frente a la suplementación oral⁹¹.

En cualquier caso, tanto en niños como adultos con FQ, la suplementación nutricional oral incrementa la energía total consumida sin reducir la ingesta calórica de alimentos naturales de forma significativa^{19,92}. No obstante, los suplementos orales no confieren beneficios adicionales en el manejo nutricional de los sujetos con desnutrición moderada respecto al consejo dietético simple y monitorización a medio y largo plazo. Por ello se debe reevaluar periódicamente si los pacientes deben continuar con ellos. A corto plazo podrían ser más eficaces mejorando parámetros antropométricos (tanto en niños como adultos) o ciertos aspectos funcionales como parámetros espirométricos, el patrón de ácidos grasos o el nivel de actividad física.

Nutrición enteral por sonda

Los datos publicados que evalúan la terapia nutricional mediante sonda en FQ, se basan en estudios no aleatorizados que no comparan este tratamiento con el manejo clínico habitual ni con otras opciones invasivas. En cualquier caso, de la revisión sistemática de los estudios disponibles, se puede concluir que el soporte nutricional por sonda (nasogástrica o gastrostomía) en adultos con FQ podría tener los siguientes efectos^{19,93}:

1. Mejora el aporte calórico.
2. Mejora el peso en adultos y el crecimiento en niños, con ganancia de masa magra y grasa.
3. Mejora, en algunos trabajos, parámetros como la función pulmonar (o, al menos, ententece su descenso), la fuerza muscular o el balance nitrogenado y algunos aspectos de la calidad de vida como la sensación de bienestar o la actividad.

Se suele aportar el 40-50% de las calorías totales estimadas para todo el día. En general, las enzimas pancreáticas deben administrarse antes y al final de la administración. En el caso

de levantarse por la noche sería conveniente infundir una dosis extra de enzimas a través de los sistemas de nutrición enteral. En el caso de administración por bolos, suelen ser necesarias mayores dosis al incrementar el flujo de aporte de grasa en el tiempo. Se debe controlar la glucemia y tratar la hiperglucemia si fuera necesario con insulina. En caso de ingreso hospitalario y administración continua, lo ideal es la administración de las enzimas cada 3-4 horas. No se deben mezclar las enzimas con las fórmulas de nutrición enteral.

Cuando sea necesario su mantenimiento durante largos periodos de tiempo, se emplea la gastrostomía, puesto que conllevan escasas complicaciones y son mejor toleradas que la sonda nasogástrica⁹⁴.

Tipos de preparados a emplear en suplementación oral, nutrición enteral

Los preparados más empleados son los que aportan una alta densidad energética (en fórmulas líquidas de 1,5-2 kcal/ml). Son de elección las dietas poliméricas (aportan proteínas enteras) e hiperproteicas (especialmente si existe estrés metabólico elevado). Los preparados pediátricos se pueden emplear hasta los 5 años y a partir de esa edad son adecuados los preparados para adultos. Si coexiste la FQ con DRFQ, se recomienda emplear fórmulas “específicas para diabetes” que aporten un contenido en lípidos alto (38-50% del VCT) y, en general, hipercalóricas e hiperproteicas. No obstante se debe individualizar la fórmula a emplear dependiendo de la coexistencia de otras comorbilidades y características individuales de los pacientes¹⁹.

Existen también fórmulas “para personas con FQ” que incorporan como fuente de ácidos grasos, además de ácidos grasos (AG) esenciales, AG de la serie omega 3. Además, son hiperproteicas e hipercalóricas, adicionan triglicéridos de cadena media (TCM) y ciertos micronutrientes a dosis más altas que las habituales. No obstante, son necesarios estudios aleatorizados y controlados que los comparen con otras fórmulas para poder realizar recomendaciones basadas en pruebas.

Cuando las dietas poliméricas no son bien toleradas o existe malabsorción severa, a pesar de un correcto tratamiento enzimático, se pueden

emplear dietas oligoméricas (aportan proteínas como oligopéptidos) que suelen estar enriquecidas con TCM por su facilidad de absorción, sin necesidad de lipasa o sales biliares. En cualquier caso se debe evaluar la necesidad de infusión de enzimas pancreáticas^{19,95}.

Nutrición parenteral

Indicada en las situaciones en las que el tracto gastrointestinal no está funcionando o es imposible acceder a él y está indicado el soporte nutricional artificial¹⁹.

OTROS TRATAMIENTOS EN EL ABORDAJE NUTRICIONAL EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

Como tratamiento coadyuvante en la desnutrición se han empleado orexígenos con el objetivo de mejorar la ingesta calórica así como el peso y la calidad de vida. Tanto el acetato de megestrol como la ciproheptadina han sido evaluados a corto plazo (seis meses) objetivándose mejoras en el peso y apetito. No obstante, dados sus posibles efectos secundarios y la calidad baja a moderada de las pruebas que lo sustentan, no es posible realizar recomendaciones para su uso¹⁹.

El empleo de probióticos (bacterias vivas que confieren beneficios en la salud del huésped suministrados a dosis adecuadas, por ejemplo, la cepa *Lactobacillus GG*) podrían reducir marcadores de inflamación y las reagudizaciones. No obstante, los datos son muy preliminares y son necesarios confirmarlos con pruebas de mejor calidad.

En los últimos años se han comercializado fármacos cuyo objetivo es la restauración de la función de la proteína RTFQ⁹⁶. Dentro del desarrollo de los fármacos reparadores de la proteína RTFQ, se han identificado 3 grupos principales⁹⁷. En primer lugar, los supresores del codón de parada prematuro (mutación de clase 1). Estos fármacos consiguen que no se identifique este codón de parada prematuro, por lo que la proteína puede seguir su síntesis al completo. En segundo lugar, los denominados fármacos correctores del RTFQ. Estos fármacos están diseñados para corregir el tráfico de la proteína con defectos en el plegamiento (mutaciones de clase 2) hasta la membrana celular donde podría hacer su función casi con normalidad. En tercer lugar,

los denominados potenciadores del RTFQ. Estos fármacos tienen por diana la proteína RTFQ que está en la superficie celular, con objeto de mejorar su función. Los fármacos potenciadores pueden actuar por tanto sobre las mutaciones de clases III a VI. Actualmente, están en investigación numerosas moléculas con uno u otro mecanismo, habiendo llegado ya a comercializarse una de ellas. En la actualidad ya disponemos en España el primer fármaco (Ivacaftor) capaz de corregir el defecto de las mutaciones Gly551Asp y está prevista la comercialización a corto plazo de nuevos fármacos (o combinaciones de varios como por ejemplo, Ivacaftor-Lumacaftor e VX-445 Tezacaftor-Ivacaftor o VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor) modificadores de la proteína⁹⁸⁻⁹⁹. Además, están en marcha numerosos ensayos clínicos con moléculas que pretenden restaurar la función. En pacientes > 6 años con la mutación Gly551Asp (de clase III) Ivacaftor ha demostrado, además de aumentar significativa y clínicamente la función pulmonar, mejorar el estado nutricional a 48 semanas incrementando el peso tanto en sujetos mayores como menores de 20 años (aproximadamente entre 3 y 5 kg, respectivamente)¹⁰⁰. Además parece que podría mejorar la secreción de insulina e incluso la absorción de la grasa, reducir el gasto energético, la inflamación intestinal o modificar la microbiota¹⁰¹. Por tanto, se han abierto campos de investigación muy sugerentes que esperamos aporten su frutos en los próximos años a nivel multisistémico^{96,102-106}.

CONCLUSIONES

Actualmente la prevalencia de desnutrición ha disminuido notablemente, aunque siguen comunicándose cifras de desnutrición cercanas al 25% tanto en niños como en adultos. La detección de la desnutrición tiene gran relevancia clínica, ya que se comporta como un factor de riesgo predictor de morbimortalidad. Por tanto, el equipo multidisciplinar que atiende a las personas con FQ debe contar con un especialista en Endocrinología y Nutrición y un Dietista-Nutricionista, responsables de la educación y de la asistencia nutricional (valoración nutricional completa incluyendo la 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 y de la absorción intestinal, del desarrollo puberal, de la DRFQ y la evaluación y tratamiento

de las alteraciones de la densidad mineral ósea). La intervención nutricional podría, además de mejorar los parámetros nutricionales, enlentecer el descenso progresivo en la función pulmonar, mejorar la salud ósea y la calidad de vida de los pacientes con FQ. Los nuevos fármacos restauradores de la proteína CFTR pueden contribuir a mejorar el estado nutricional por diferentes mecanismos fisiopatológicos con resultados muy esperanzadores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519-31.
2. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(5):475-82.
3. Davis PB, Shale DJ BJ. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J*. 2015;46:133-41.
4. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal para la fibrosis quística. *An Pediatr*. 2009;71(6):481-2.
5. Alonso MJ, Heine-Suñer D, Calvo M, Rosell J, Giménez J, Ramos MD, et al. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. *Ann Hum Genet*. 2007;71(2):194-201.
6. Parkins MD, Parkins VM, Rendall JC ES. Changing epidemiology and clinical issues arising in an ageing cystic fibrosis population. *Thorax*. 2011;5:105-19.
7. Hyde SC, Emsley P, Hartshorn MJ, Mimmack MM, Gileadi U, Pearce SR, et al. Structural model of ATP-binding proteing associated with cystic fibrosis, multidrug resistance and bacterial transport. *Nature*. 1990;346(6282):362-5.
8. SM. Rowe, S Miller ES. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;352:1992-2001.
9. Muro S, Rodríguez-Pombo P, Pérez B, Pérez-Cerdá C, Desviat LR, Sperl W, et al. Identification of novel mutations in the PCCB gene in European propionic acidemia patients. Mutation in brief no. 253. *Hum Mutat*. 1999;14(1):8-90.
10. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard LS, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form CI- channels with altered pore properties. *Nature*. 1993;362(6416):160-4.
11. Noone PG, Knowles MR. "CFTR-opathies": disease phenotypes associated with cystic fibrosis transmembrane regulator gene mutations. *Respir Res*. 2001;2(6):328-32.
12. Gibson LE CR. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959;23:545-9.
13. Alton EW, Currie D, Logan-Sinclair R et al. Nasal potential difference: a clinical diagnostic test for cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 1990;3:922-6.
14. Rosenstein BJ CG. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*. 1998;132:589-95.
15. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):153-78.
16. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(8):918-51.
17. Culhane S, George C, Pearo B, Spoede E. Malnutrition in cystic fibrosis: a review. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(6):676-83.
18. Victoria Contreras Bolívar. Estado Nutricional y de Vitaminas Liposolubles en Fibrosis Quística y Bronquiectasias. Málaga; 2017.
19. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016;(3):557-77.
20. Olveira G, Olveira C. Nutrition, cystic fibrosis and the digestive tract. *Nutr Hosp*. 2008;23(2):71-86.
21. Gomes A, Hutcheon D. Association Between Fat-Free Mass and Pulmonary Function in Patients With Cystic Fibrosis: A Narrative Review. 2019.

AGRADECIMIENTOS

A todos los pacientes de la Unidad de Fibrosis Quística de adultos del Hospital Regional Universitario de Málaga.

CONFLICTOS DE INTERESES

No tenemos conflictos de intereses.

22. Calella AP, Valerio G, Thomas M, McCabe H. Association between body composition and pulmonary function in children and. *Nutrition*. 2018;48:73-6.
23. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, *et al*. European cystic fibrosis society standards of care: Best practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13(1):23-42.
24. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell*. 1993;73(7):1251-4.
25. Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ SK. European Cystic Fibrosis Society NSWG. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros*. 2010;9:323-9.
26. De Gracia J, Alvarez A, Mata F *et al*. Cystic fibrosis in adults: study of 111 patients. *Med Clin*. 2002;119:605-9.
27. Oliveira G, Dorado A, Oliveira C, Padilla A, Rojo-Martínez G, García-Escobar E, *et al*. Serum phospholipid fatty acid profile and dietary intake in an adult Mediterranean population with cystic fibrosis. *Br J Nutr*. 2007;96(2):343-9.
28. Perez-Aguilar F BJ. Fibrosis quística y aparato digestivo: consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas. *Med Clin*. 1998;111:508-15.
29. Wilschanski M DP. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut*. 2007;56:1153-63.
30. Stecenko AA MA. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;1:40-4.
31. ADA. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;38:8-16.
32. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2004;3(4):209-22.
33. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, *et al*. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: A position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2697-708.
34. Alicia Padilla. Evaluación del estado nutricional y de la calidad de vida en una población de pacientes con fibrosis quística. Málaga: Universidad de Málaga. 2005.
35. Rosenecker J, Eichler I, Kuhn L, Harms HK, von der Hardt H. Genetic determination of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. Multicenter Cystic Fibrosis Study Group. *J Pediatr*. 1995;127(3):441-3.
36. Hart NJ, Macdonald PE, Powers AC, Hart NJ, Aramandla R, Poffenberger G, *et al*. Cystic fibrosis – related diabetes is caused by islet loss and inflammation Find the latest version : Cystic fibrosis – related diabetes is caused by islet loss and inflammation. 2018;3(8).
37. American Diabetes Association. 9. Microvascular Complications and Foot Care. *Diabetes Care*. 2015;38(1):S58-66.
38. García-Romero R, Martínez-Costa C, Meavilla-Olivas SM, Peña-Quintana L, Gallego-Gutiérrez S. Excess weight in patients with cystic fibrosis: is it always beneficial? *Nutr Hosp*. 2017;34(3):578-83.
39. American Diabetes Association. 5. Glycemic Targets. *Diabetes Care*. 2015;39(1):39-46.
40. Control TD. 7. Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*. 2014;38(1):S41-8.
41. Onady GM, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(4).
42. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(3):531-46.
43. 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 (2):29-36.
44. Modolell I, Guarner L MJ. Digestive system involvement in cystic fibrosis. *Pancreatolgy*. 2002;2:12-6.
45. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2011;10 (2):24-8.
46. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr*. 2016. 8;19(6):387-94.
47. Oliveira G, Acosta E OC. Nutrición y Fibrosis Quística: papel de la suplementación dietética con ácidos grasos. *Nutr Clin Med*. 2007;1:40-51.
48. Moudiou T, Galli-Tsinopoulou A, Nousia-Arvanitakis S. Effect of exocrine pancreatic function on resting energy expenditure in cystic fibrosis. *Acta Paediatr*. 2007;96(10):1521-5.

49. Shepherd RW, Greer RM, McNaughton SA, Wotton M, Cleghorn GJ. Energy expenditure and the body cell mass in cystic fibrosis. *Nutrition*. 2016 8;17(1):22-5.
50. Oliveira Fuster C, Oliveira Fuster G, Dorado Galindo A, Padilla Galo A, Merino Verdugo J, Miralles Lozano F. Estudio del gasto energético en adultos con fibrosis quística: Concordancia entre la calorimetría indirecta y diversas fórmulas estimativas. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(7):366-72.
51. Oliveira G, Oliveira C, Gaspar I, Porras N, Martin-Nunez G, Rubio E, et al. Fat-free mass depletion and inflammation in patients with bronchiectasis. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(12):1999-2006.
52. Schindler T, Michel S, Wilson AWM. Nutrition Management of Cystic Fibrosis in the 21st Century. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(4):488-500.
53. Calella AP, Valerio G, Brodli M, Maria L, Siervo M. Cystic fibrosis, body composition and health outcomes: a systematic review. *Nutrition*. 2018;55-56:131-139.
54. Ionescu AA, Nixon LS, Luzio S, Lewis-Jenkins V, Evans WD, Stone MD, et al. Pulmonary function, body composition, and protein catabolism in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(4):495-500.
55. Chomtho S, Fewtrell MS, Jaffe A, Williams JE, Wells JCK. Evaluation of arm anthropometry for assessing pediatric body composition: Evidence from healthy and sick children. *Pediatr Res*. 2006;59(6):860-5.
56. de Meer K, Gulmans V a, Westerterp KR, Houwen RH, Berger R. Skinfold measurements in children with cystic fibrosis: monitoring fat-free mass and exercise effects. *Eur J Pediatr*. 1999;158(10):800-6.
57. King S, Wilson J, Kotsimbos T, Bailey M, Nyulasi I. Body composition assessment in adults with cystic fibrosis: Comparison of dual-energy X-ray absorptiometry with skinfolds and bioelectrical impedance analysis. *Nutrition*. 2005;21(11-12):1087-94.
58. Schols AM, Wouters EF, Soeters PB, Westerterp KR. Body composition by bioelectrical-impedance analysis compared with deuterium dilution and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 1991;53(2):421-4.
59. Andreoli A, Scalzo G, Masala S, Tarantino U, Guglielmi G. Body composition assessment by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Radiol Med*. 2009;114(2):286-300.
60. Calella P, Valerio G, Brodli M, Taylor J, Donini LM, Siervo M. Tools and Methods Used for the Assessment of Body Composition in Patients With Cystic Fibrosis : A Systematic Review. *Nutr Clin Pract*. 2019.
61. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1384-7.
62. Papalexopoulou N, Dassios TG, Lunt A, Bartlett F, Perrin F, Bossley CJ, et al. Nutritional status and pulmonary outcome in children and young people with cystic fibrosis. *Respir Med*. 2018;142:60-5.
63. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HGM, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros*. 2002;1(2):51-75.
64. Greer FR. Vitamin K the basics-What's new? *Early Hum Dev*. 2010;86(1):43-7.
65. Conway SP. Vitamin K in cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 2004;97(4):48-51.
66. Conway SP, Wolfe SP, Brownlee KG, White H, Oldroyd B, Truscott JG, et al. Vitamin K status among children with cystic fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover. *Pediatrics*. 2005;115(5):1325-31.
67. Oliveira G, Dorado A, Oliveira C, Padilla A, Rojo-Martinez G, Garcia-Escobar E, et al. Serum phospholipid fatty acid profile and dietary intake in an adult Mediterranean population with cystic fibrosis. *Br J Nutr*. 2006;96(2):343-9.
68. Oliver C, Jahnke N. Omega-3 fatty acids for cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2011;(8):CD002201.
69. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabedian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros*. 2011;10(2):S16-23.
70. Oliveira G, Oliveira C, Casado-Miranda E, Padilla A, Dorado A, Rojo-Martinez G, et al. Markers for the validation of reported dietary intake in adults with cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(10):1704-11.
71. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review. *J Am Diet Assoc*. 2016;108(5):832-9.
72. Colombo C, Costantini D, Zazzaron L, Faelli N, Russo MC, Ghisleni D, et al. Benefits of breastfeeding in cystic fibrosis: a single-centre follow-up survey. *Acta Paediatr*. 2007;96(8):1228-32.
73. Gonzalez-Jimenez D, Garcia-Boussono C, Diaz Martin JJ, Jimenez-Trevino S. Suplementación con vitaminas liposolubles en pacientes con fibrosis quística: ¿Es suficiente con Aquadek's? *Nutr Hosp*. 2015;31(4):1625-32.

74. Feranchak AP, Sontag MK, Wagener JS, Hammond KB, Accurso FJ, Sokol RJ. Prospective, long-term study of fat-soluble vitamin status in children with cystic fibrosis identified by newborn screen. *J Pediatr*. 1999;135(5):601-10.
75. Woestenenk JW, Broos N, Stellato RK, Arets HGM, van der Ent CK, Houwen RHJ. Vitamin A intake and serum retinol levels in children and adolescents with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016; 35(3):654-9.
76. West KPJ. Vitamin A deficiency disorders in children and women. *Food Nutr Bull*. Japan; 2003;24(4):S78-90.
77. Graham-Maar RC, Schall JI, Stettler N, Zemel BS, Stallings VA. Elevated vitamin A intake and serum retinol in preadolescent children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(1):174-82.
78. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H, Barreto C, Bilton D, et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros*. 2005;4(1):7-26.
79. Hall WB, Sparks AA, Aris RM, Hall WB, Sparks AA, Aris RM. Vitamin D Deficiency in Cystic Fibrosis. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:1-9.
80. Mailhot G. Vitamin D bioavailability in cystic fibrosis: a cause for concern? *Nutr Rev*. 2012;70(5):280-93.
81. Bines JE, Truby HD, Armstrong DS, Carzino R, Grimwood K. Vitamin A and E deficiency and lung disease in infants with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health*. 2005;41(12):663-8.
82. Oliveira G, Oliveira C, Dorado A, Garcia-Fuentes E, Rubio E, Tinahones F, et al. Cellular and plasma oxidative stress biomarkers are raised in adults with bronchiectasis. *Clin Nutr*. 2013;32(1):112-7.
83. Okebukola Peter O, Kansra S, Barrett J. Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12).
84. Sapiejka E, Krzy P, Wenska-chy E, Szczepanik M. Advances in Medical Sciences Vitamin E status and its determinants in patients with cystic fibrosis. *Adv Med Sci*. 2018;63:341-6.
85. Rana M, Wong-See D, Katz T, Gaskin K, Whitehead B, Jaffe A, et al. Fat-soluble vitamin deficiency in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Clin Pathol*. 2014;67(7):605-8.
86. Dougherty KA, Schall JI, Stallings VA. Suboptimal vitamin K status despite supplementation in children and young adults with cystic fibrosis 1-3. 2010;(4):660-7.
87. Rashid M, Durie P, Andrew M, Kalnins D, Shin J, Corey M, et al. Prevalence of vitamin K deficiency in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(3):378-82.
88. Krzyżanowska P, Pogorzelski A, Skorupa W, Moczko J, Grebowiec P, Walkowiak J. Exogenous and endogenous determinants of vitamin K status in cystic fibrosis. *Sci Reports Nat*. 2015;5:12000.
89. Kalnins D, Wilschanski M. Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: New and emerging therapies. *Drug Des Devel Ther*. 2012;6:151-61.
90. Oliveira G, Oliveira C, Acosta E, Espildora F, Garrido-Sanchez L, Garcia-Escobar E, et al. Fatty acid supplements improve respiratory, inflammatory and nutritional parameters in adults with cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(2):70-7.
91. Smyth RL, Rayner O. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(11):CD000406.
92. Standards for the clinical care of children and adults with cystic fibrosis in the UK. 2011.
93. Heijerman HGM, Graaf EA Van De. Body Weight and Body Mass Index in Patients with End-Stage Cystic Fibrosis Stabilize After the Start of Enteral Tube Feeding. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117(11):1808-15.
94. Truby H, Cowlshaw P, O'dNeil C, Wainwright C. The Long Term Efficacy of Gastrostomy Feeding in Children with Cystic Fibrosis on Anthropometric Markers of Nutritional Status and Pulmonary Function. *Open Respir Med J*. 2009;3(1):112-5.
95. Morton A, Wolfe S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;(4):CD001198.
96. Quon BS, Rowe SM. New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. *BMJ*. 2016;352:859.
97. Quintana-gallego E. 1-Tratamientos reparadores de la proteína CFTR en la fibrosis quística *Archivos de Bronconeumología*. 2014;50(4):146-50.
98. Rowe Steven M., Daines. C, Ringsjausen MD et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2017;377:2024-35.
99. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, Horsley A, Mall MA, McKone EF, et al. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 2018;379(17):1599-611.
100. Borowitz D, Lubarsky B, Wilschanski M, Munck A, Gelfond D, Bodewes F, et al. Nutritional Status Improved in Cystic Fibrosis Patients with the G551D Mutation After Treatment with Ivacaftor. *Dig Dis Sci*. 2016;198-207.

101. Stallings VA, Sainath N, Oberle M, Bertolaso C, Schall JI. Energy Balance and Mechanisms of Weight Gain with Ivacaftor Treatment of Cystic Fibrosis Gating Mutations. *J Pediatr*. 2018;201:229-237.
102. Yu H, Burton B, Huang CJ, Worley J, Cao D, Johnson JP, *et al*. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *J Cyst Fibros*. European Cystic Fibrosis Society; 2012;11(3):237-45.
103. Van Goor F, Yu H, Burton B, Hoffman BJ. Effect of ivacaftor on CFTR forms with missense mutations associated with defects in protein processing or function. *J Cyst Fibros*. 2014;13(1):29-36.
104. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, *et al*. A CFTR potentiator in patients with Cystic Fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011;365:1663-72.
105. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, *et al*. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(11):1219-25.
106. Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe M, Mccolley SA, *et al*. HHS Public Access subjects with cystic fibrosis who have an R117H-CFTR mutation. 2016;3(7):524-33.