

Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo

Gabriel Oliveira^{1,3,4} y Casilda Oliveira^{2,3}

¹Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Servicio de Endocrinología y Nutrición. ²Servicio de Neumología. ³Unidad de Fibrosis Quística de adultos. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. ⁴CIBER de Diabetes y Metabolismo (CB07/08) Instituto Carlos III. España.

Resumen

La prevalencia de desnutrición en fibrosis quística es elevada aunque variable según los estudios. La detección de la misma debe realizarse mediante la combinación de diferentes métodos, en función de la disponibilidad de los mismos. No obstante, el criterio más sencillo y validado es medir en cada visita el peso (y la talla en niños) para calcular el índice de masa corporal y clasificar la desnutrición en criterios absolutos; en adultos, con valores menores a 18,5 kg/m² y en niños, con percentiles del índice de masa corporal menores a 10. El empeoramiento del estado de nutrición guarda una relación directa con el descenso de los parámetros de función pulmonar y se ha propuesto como un factor predictor de morbilidad e incluso de mortalidad en personas con fibrosis quística, independientemente del grado de disfunción pulmonar. La insuficiencia pancreática exocrina está presente en aproximadamente el 70 al 90% de los pacientes con fibrosis quística y la correlación entre genotipo y fenotipo es alta. La mayoría de los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina toleran una dieta alta en grasa si son tratados con enzimas pancreáticas a las dosis adecuadas. La prevalencia de diabetes aumenta con la edad alcanzando hasta el 40% de los casos en pacientes mayores de 30 años. La afectación hepática clínica es menos prevalente (aproximadamente afecta a 1/3 de los pacientes). Otras complicaciones intestinales como el íleo meconial, el reflujo gastroesofágico, la obstrucción del intestino distal o la colopatía fibrosante pueden condicionar también malnutrición.

En los pacientes con fibrosis quística se recomienda que la ingesta habitual aporte entre el 120 y 150% de las calorías recomendadas y que contenga alto contenido en grasas. Si no consiguen alcanzar o mantener los objetivos nutricionales previstos con las modificaciones de la dieta, se pueden adicionar suplementos artificiales, si bien la recomendación de su empleo no está avalado en evidencias científicas sólidas. Los preparados más empleados suelen ser poliméricos e hipercalóricos. Las indicaciones de soporte nutricional enteral por sonda (especialmente

NUTRITION, CYSTIC FIBROSIS AND THE DIGESTIVE TRACT

Abstract

The prevalence of hyponutrition in cystic fibrosis is high although it may vary according to the different studies. Detection of hyponutrition should be done by combining different methods, depending on their availability. However, the simplest and most validated criterion is to measure at each visit the weight (and height in children) in order to calculate the body mass index and categorizing hyponutrition according to absolute criteria: in adults < 18.5 kg/m², and in children as percentiles of the body mass index. Worsening of the nutritional status is directly related with the decrease in lung function parameters and it has been proposed as a morbidity (and even mortality) predictive factor in people with cystic fibrosis, independently of the level of pulmonary dysfunction. Exocrine pancreatic insufficiency is present in approximately 70-90% of the patients with cystic fibrosis and the genotype-phenotype correlation is high. Most of the patients with exocrine pancreatic insufficiency tolerate a high-fat diet provided that they are treated with pancreatic enzymes at appropriate doses. The prevalence of diabetes increases with age, reaching up 40% of the cases in patients older than 30 years. Clinical liver involvement is less prevalent (it approximately affects 1/3 of the patients). Other intestinal complications such as meconial ileus, gastroesophageal reflux, obstruction of the distal intestine, or fibrosing colon disease may also condition malnourishment.

In patients with cystic fibrosis, a usual high-fat diet providing 120%-150% of the recommended calories is advised. If the nutritional goals are not achieved or maintained with diet modifications, artificial supplements may be added, although the recommendation for their use has not been endorsed by solid scientific evidences. The most frequently used preparations usually are polymeric or hypercaloric. The indications for enteral (through a tube, especially gastrostomy) or parenteral nutritional support are similar to those used in other pathologies.

Dietary and nutritional control should be included in a multidisciplinary program allowing the improvement of the functional capacity and the quality of life and reducing, at least from a theoretical viewpoint, the mor-

Correspondencia: Gabriel Oliveira Fuster.
Unidad de Nutrición y Dietética. 4ª Planta. Pabellón A.
Hospital Regional Universitario Carlos Haya.
Avda. Carlos Haya, s/n.
29010 Málaga.
E-mail: gabrielm.oliveira.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido: 10-I-2008.
Aceptado: 15-II-2008.

gastrostomía) o parenteral son similares a las empleadas en otras patologías.

El control dietético y nutricional debe incluirse en un programa multidisciplinar que permita mejorar la capacidad funcional, la calidad de vida y reducir, al menos teóricamente, la morbi-mortalidad asociada a la malnutrición en estos pacientes.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:71-86)

Palabras clave: *Nutrición. Fibrosis quística. Nutrición enteral. Suplementos. Dieta.*

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética 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). Es la enfermedad potencialmente letal, de herencia mendeliana recesiva, más frecuente en la población caucásica. Se estima una prevalencia en esta población de 1 cada 2.500 individuos, siendo la frecuencia de portadores de 1 cada 25. En España, se ha estimado una frecuencia que oscila entre uno de cada 2.810 y uno de cada 3.743 recién nacidos¹. La frecuencia de las distintas mutaciones es muy diferente en función del área geográfica analizada, siendo la población española una de las más heterogéneas en cuanto a la frecuencia de aparición de las distintas mutaciones, con claras diferencias entre el Sur, Norte y el área mediterránea² (tabla I). 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. 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 casos. Sin embargo, por la multiplicidad de órganos y sistemas a los que afecta, la FQ es una enfermedad muy compleja que requiere ser abordada de forma integral en su tratamiento y seguimiento^{3,4}. Por ello, es necesario que los pacientes sean atendidos en centros de referencia y por unidades multidisciplinarias⁴.

Durante muchos años se ha considerado a la FQ como una enfermedad exclusiva de la edad pediátrica. Sin embargo, a lo largo de las últimas décadas se ha incrementado notablemente la supervivencia de las personas con fibrosis quística^{5,6}, pasando de ser una enfermedad propia “de niños y mortal” a convertirse en una enfermedad “crónica multisistémica” de personas que, en la mayoría de los casos, alcanzan la edad adulta. Estas personas desean, no sólo alargar la vida, sino vivirla con suficiente calidad. Este cambio tan radical se debe a múltiples factores, entre los que destacan: 1) la mejora del diagnóstico tanto en población pediátrica (por la mayor sensibilización y el despistaje neonatal implementado en algunos países⁷ y comunidades autónomas en España)¹, como adulta (con un

bimortality associated to malnourishment in these patients.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:71-86)

Key words: *Nutrition. Cystic fibrosis. Enteral nutrition. Supplements. Diet.*

mayor diagnóstico de formas leves con menor afectación digestiva)⁸; 2) el tratamiento integral en Unidades de FQ⁴; 3) los avances recientes en la terapia antibiótica (oral, inhalada e intravenosa) y en otros tratamientos crónicos para mantener la función pulmonar⁹; 4) la incorporación de las enzimas pancreáticas “ácidorresistentes” en los años 80, y 5) un correcto seguimiento nutricional¹⁰⁻¹³.

Hasta hace pocos años se consideraba que “la FQ se asocia a malnutrición” debido a que prácticamente siempre estaba presente en el momento del diagnóstico y a que la gran mayoría de los pacientes sufría un deterioro de su estado nutricional en el curso de la enfermedad y fallecían muy desnutridos.

Tabla I
Prevalencia de las mutaciones del gen RTFQ más frecuentes en España

Mutación	Exon/Intron	N.º Chr	(%)
p.F508del	E.10	1.009	(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.6 a	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.712-1 G > T	I.5	18	(0,92)
c.3272-26 ^a > G	I.17 b	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.6 a	14	(0,71)
p.A1006E	E.17 a	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. *Annals of human genetics* 2006; 7:194-201.

La desnutrición en adultos se comporta como un factor de riesgo predictor de morbi-mortalidad, si bien es difícil separar sus efectos de la gravedad de la afectación pulmonar¹⁴. Sin embargo, en trabajos recientes¹⁵ en adultos, la desnutrición (expresada como porcentaje del peso ideal) se comportó como predictor de mortalidad de forma independiente de la función pulmonar. En niños, la estatura baja (equivalente de desnutrición) se comporta también como un buen predictor de la mortalidad a largo plazo¹⁶. Asimismo, la desnutrición (índice de masa corporal menor a 18,5 kg/m²) también es un factor que incrementa el riesgo de mortalidad en pacientes con FQ en lista de espera de trasplante pulmonar¹⁷. 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 del paciente. La intervención nutricional podría, además de mejorar los parámetros nutricionales, enlentecer el descenso progresivo en la función pulmonar^{10,18,19}.

La sociedad Sociedad Europea de FQ indica expresamente en su documento de consenso acerca de los estándares asistenciales para las personas con FQ⁴ que el equipo multidisciplinar debe contar con un Dietista o especialista en Nutrición que debe ser el responsable de la educación y de la asistencia nutricional. Esta función debe incluir una 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 y la 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 el campo de la diabetología^{20,21}.

Diagnóstico de la malnutrición en FQ

Al igual que en otras enfermedades crónicas, la detección de la desnutrición en los pacientes con FQ debe realizarse mediante la combinación de diferentes métodos (en función de la disponibilidad de los mismos)²². Como mínimo la historia clínica debe recoger, en adultos, el peso, el índice de masa corporal (IMC) y la pérdida de peso en el tiempo. Aunque el consenso americano sobre el seguimiento de personas adultas con FQ¹³ incluye como método de clasificación del estado nutricional el porcentaje de peso ideal (junto con el IMC), parece claro que es mejor emplear el criterio del índice de masa corporal²³ como recomienda el consenso europeo¹⁰ (tabla II). Esto es así porque, en hombres, el porcentaje del peso ideal (% PI) sobreestimaría la severidad de la malnutrición sobre todo en pacientes de talla baja. Además, no está claro qué valor debe considerarse para el peso ideal (a partir de las tablas de referencia poblacionales o del IMC ideal)²³. De hecho, en la Conferencia del año 2005 sobre Fibrosis Quística de Norteamérica se recomendó abandonar el % PI para evaluar la desnutrición en adultos. Así, es mejor utilizar como criterio absoluto de desnutrición valores de IMC menores a 18,5 kg/m². Un IMC menor de 18,5 equivaldría a un porcentaje de grasa menor al 10% en varones y menor al 20% en mujeres²⁴. Valores de IMC de 22 kg/m² en mujeres y de 23 kg/m² en hombres se asocian a una función pulmonar con afectación sólo moderada (FEV₁ mayor al 60%) lo que implica que, alcanzar y mantener este peso sería razonable y nuestro objetivo terapéutico como nutricionistas^{23,25}. En niños también se ha empleado, clásicamente, el porcentaje del peso en relación a la talla, peso en relación a la edad y la altura en relación a la edad, para la evaluación nutricional, junto con los percentiles de IMC^{10,11} (tabla II). Sin embargo, los criterios para clasificar la

Tabla II
Clasificación de la desnutrición en pacientes con fibrosis quística en los consensos europeo y americano

Consenso	Niños con FQ		Adultos con FQ
	Crecimiento lineal	Peso para la talla	Peso para la talla
AMERICANO			
En riesgo	No alcanzar talla diana	IMC percentil 10-25	% PI < 90% o
Desnutrición	Longitud/Talla < percentil 5	% PI < 90% o IMC < p 10 (2-20 años)	IMC < 19 kg/m ²
EUROPEO			
Desnutrición	Longitud/Talla < percentil 4 o Talla para la edad < 90%	% PI < 90%	IMC < 18,5 kg/m ²

IMC: Índice de masa corporal %PI: Porcentaje del peso ideal (en niños peso para la talla en %).

Adaptada de:

- Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J y cols. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *Journal of Cystic Fibrosis* 2002; 1: 51-75.
- Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus Report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:246-259.
- Yankaskas J, Marshall BC, Sufian B y cols. Cystic fibrosis adult care. Consensus conference report. *Chest* 2004; 125:1s-39s.
- Lai HJ. Classification of nutritional status in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12(6):422-7.

desnutrición más empleados: % PI < 90% y un percentil del IMC menor a 10, no son equivalentes entre sí. Así, el % PI infraestima la severidad de la desnutrición en niños de baja estatura (talla para la edad menor del percentil²⁵) y sobreestima la severidad de la misma en niños de talla elevada (talla para edad mayor al percentil 75). Además, el método de estimación del peso ideal en niños (basado en la edad y la estatura) tampoco es un método válido, siendo mucho más fiable emplear los datos de los percentiles de IMC obtenidos de los estudios poblacionales^{23,26}. En este sentido, en España y concretamente en Andalucía, disponemos de unas tablas completamente actualizadas que son representativas de nuestra población (andaluza y española)²⁷. Por ello, en la actualidad, se recomienda clasificar la desnutrición en función de los percentiles (pc) del IMC (menor al pc 10) para niños de entre 2 y 19 años. Sin embargo, en niños no existen puntos de corte tan claros como en adultos que predicen valores de FEV₁ en la espirometría, variando en relación a la edad²³. Por ello, a efectos prácticos, se recomienda intentar alcanzar y mantener pesos que correspondan a valores de percentiles de IMC iguales o superiores al 50, que se asociarían también a menor grado de afectación pulmonar.

En los pacientes con 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^{3,10-13}. Esta información nos resulta muy útil a la hora de modificar posibles hábitos para mejorar el estado de nutrición. En el caso de pérdidas de peso en adultos o si el crecimiento se estanca en niños (en ausencia de reagudizaciones) se debería incrementar la ingesta habitual en un 20-30% aumentando el aporte de grasas (sobre todo) y azúcares, de manera flexible.

Respecto a la antropometría, la medición de pliegues y circunferencias (como mínimo el pliegue tricúspital y circunferencia braquial) nos servirán para estimar la composición corporal (masa grasa y masa magra). Es interesante también estimar el índice de desnutrición según masa magra^{3,28,29}.

En el laboratorio de pruebas funcionales respiratorias se emplean procedimientos que valoran la fuerza muscular. Así, 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 rehabilitación³⁰. El test de la marcha de 6 ó 12 minutos también es un método indirecto de funcionalismo muscular que está al alcance de la mayoría de los servicios de Neumología.

También se han empleado pruebas de fuerza muscular de grupos musculares (como el cuádriceps) o estimulación de músculos concretos (por ejemplo el abductor del pulgar o la fuerza diafragmática)³¹. Por su simplicidad y bajo coste, podemos 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 renutrición. Nos-

otros hemos empleado este parámetro en la práctica clínica diaria observando buenas correlaciones con la masa magra medida por impedanciometría o por pliegues³² y también como marcador de renutrición al elevarse (al igual que la masa magra) tras suplementar la dieta habitual con ácidos grasos omega 3³³. Por su bajo coste, la impedanciometría bioeléctrica es, también, un buen método para estimar la masa magra corporal, y ha sido empleado satisfactoriamente en FQ^{24,28}.

Otros métodos útiles para medir los compartimentos corporales (pero menos empleados en la práctica clínica diaria por su mayor complejidad), son la DEXA, que podría considerarse el "gold-estándar" para la medición de la masa magra, y otras mucho más complejas, únicamente empleadas en investigación, como la tomografía computerizada, la ecografía o la resonancia magnética para la valoración de la masa grasa; los métodos de dilución isotópica para valorar el agua corporal total; las densitometrías para analizar la masa grasa y libre de grasa; la medición del potasio corporal total para valorar la masa libre de grasa o la activación neutrónica para valoración del contenido total de nitrógeno²⁷.

En pacientes con FQ se recomienda una monitorización analítica una vez al año en el paciente estable y siempre que la situación clínica lo indique. Aunque muy inespecíficas, la determinación de proteínas viscerales puede ayudar, especialmente en situaciones de reagudización, a ampliar el diagnóstico nutricional. Así, la albúmina es un buen predictor de morbi-mortalidad en los pacientes con FQ^{27,34} 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 FQ²⁷. En sujetos con FQ se considera a la somatomedina C un buen marcador del estado de nutrición (de la masa magra) y de renutrición³⁵. En 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 hematíes¹⁰.

En pacientes con FQ, es importante obtener una evidencia objetiva de la malabsorción intestinal y de la insuficiencia pancreática exocrina (IPE) en todos los pacientes, para identificar a aquéllos que requieren tratamiento enzimático y para monitorizar los efectos de dicho tratamiento. 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, tales como la quimiotripsina y la elastasa pancreática fecal-1. De estos dos marcadores es la elastasa 1 la que tiene mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico, especialmente si se emplea la técnica de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assays) que utiliza anticuerpos monoclonales (ya que 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

Tabla III
Suplementación de vitaminas en fibrosis quística

Vitamina	Pacientes candidatos	Dosis inicial	Control
A	IPE	4.000-10.000 UI/día	Niveles séricos (Retinol)
D	IPE y En baja exposición solar	400-800 UI/día	Niveles séricos (25-OH-D)
E	Todos los pacientes	100-400 UI/día	Niveles séricos (Alfa-tocoferol)
K	IPE no controlada, Hepatopatía, Resección colónica, Antibioterapia prolongada	1 mg día a 10 mg/semana	Clínica**, Tiempo de Protrombina ** PIVKA-II***
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.

*** "Protrombina inducida por la ausencia de vitamina K" o "protrombina Infra-carboxilada", es un marcador mucho más sensible pero más caro. *Modificada de: Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J y cols. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. Journal of Cystic Fibrosis 2002; 1:51-75.*

grasa se ha propuesto como punto de corte para definir la IPE³⁶. Se debe tener en cuenta, también, que la quimotripsina puede servir como marcador de cumplimiento terapéutico en pacientes que toman enzimas pancreáticas ya que se detecta en heces³⁷.

El Consenso Europeo de Nutrición para pacientes con FQ propone medir los niveles plasmáticos de las 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 insuficiencia pancreática exocrina 10 (tabla III).

En FQ es frecuente encontrar niveles anormales de ácidos grasos esenciales en suero, plasma y en las membranas celulares de células sanguíneas y en biopsias de tejidos por lo que puede ser útil su medición, especialmente en estudios de intervención con suplementación^{10,38-40}. Los hallazgos más frecuentes (respecto a las personas sanas) son el descenso en los niveles de ácido linoleico y de docosahexaenoico (DHA)⁴¹. Estas alteraciones podrían estar implicadas en la fisiopatología de la enfermedad^{3,40,42,43} 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 dudosos⁴⁴.

Epidemiología de la desnutrición en la FQ

La prevalencia de desnutrición en la FQ es elevada, si bien presenta unos rangos muy variables de entre el

10 y el 50% (o incluso mayores) dependiendo de numerosos factores:

- Del grupo estudiado: pediátrico, de adultos o mixto^{8,29,45}.
- De la edad al diagnóstico: la prevalencia es claramente mayor si la FQ se diagnostica en la infancia ya que condiciona fenotipos más severos de la enfermedad^{8,29,46,47}.
- Del año de estudio (menor a partir de la década de los 90 con la implementación universal de dietas altas en grasas y con tratamiento enzimático adecuado)^{3,48}.
- De la implementación del cribado neonatal en algunos grupos, ya que se ha demostrado que los pacientes diagnosticados de esta manera frente al diagnóstico convencional presentan mejor estado nutricional durante la infancia y adolescencia y, lo que es aún más importante, mejoría de la función pulmonar, de las complicaciones, de los costes y, en algunos casos, de la mortalidad⁷.
- Del grado de afectación de los diversos órganos y del genotipo. Así, a mayor gravedad, mayor deterioro pulmonar y mayores tasas de insuficiencia pancreática exocrina, afectación intestinal, hepatobiliar, alteraciones del metabolismo hidrocarbonato, etc.
- Del criterio empleado para su definición, variando notablemente en función de si se emplean sólo criterios antropométricos (y del tipo empleado: IMC, peso para la talla, talla en niños, índices de desnu-

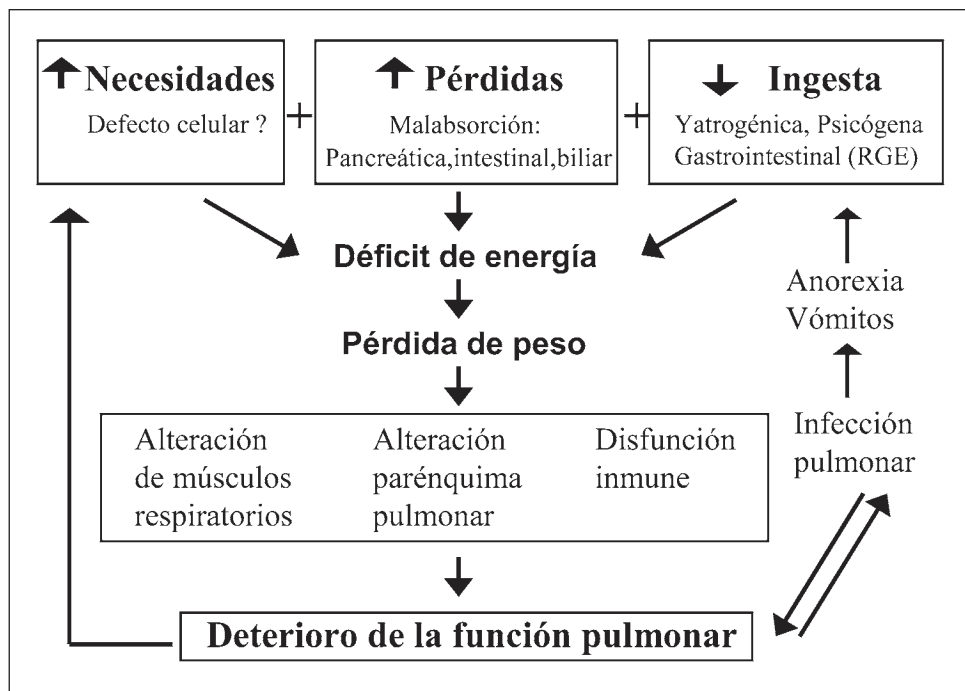


Fig. 1.— Patogénesis de la malnutrición en la fibrosis quística. RGE: reflujo gastroesofágico. Modificada de: Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. Clin Nutr 2000; 19:387-394.

trición de masa magra...) o bioquímicos, de comparación con la ingesta teórica, etc.^{6,22,23,47,48}.

Patogenia de la desnutrición en la FQ

La génesis de la malnutrición está motivada por un desbalance entre el consumo energético y el gasto calórico, determinado por tres factores: el aumento de los requerimientos, el descenso en la ingesta y el aumento de las pérdidas^{10,18,40} (fig. 1).

1. *Pérdidas energéticas*: como se comentará con detalle posteriormente, la pérdida de nutrientes en heces debida a la maldigestión/malabsorción es una causa conocida de desbalance energético. A pesar de la mejoría en la potencia de las enzimas, muchos pacientes persisten con esteatorrea incluso aunque reciban las cantidades que se consideran adecuadas de suplementos enzimáticos. Alteraciones en el pH intestinal, en la secreción de sales biliares, cumplimiento inadecuado o incluso interferencias con el moco intestinal, con propiedades físicas alteradas, pueden favorecer la malabsorción. Además, la diabetes relacionada con la FQ, si no se controla adecuadamente, puede aumentar las pérdidas calóricas por la glucosuria acompañante.

2. *Ingesta*: Los pacientes con FQ son especialmente propensos a complicaciones que limitan el consumo oral. La esofagitis por reflujo, el síndrome de obstrucción intestinal distal, las alteraciones de la vía biliar extrahepática o la enfermedad hepática avanzada, están relacionados también con el bajo consumo calórico. Además, las reagudizaciones respiratorias normalmente producen restricción dietética por la anorexia,

causando pérdida de peso aguda y, en estadios finales de la enfermedad pulmonar la anorexia crónica es una característica constante. Además, los pacientes con enfermedad crónica severa presentan con más frecuencia trastornos psiquiátricos como depresión clínica, los cuales en adolescentes y adultos, pueden producir anorexia severa.

3. *Gasto energético y metabolismo*: el gasto energético basal (GEB) de los pacientes con FQ está aumentado⁴⁹. Existe mucha controversia sobre las causas de este aumento. Diversos estudios experimentales y algunos clínicos, han sugerido que el genotipo influiría directamente aumentando el GEB, mayor en homocigotos DF508. Sin embargo, otros autores no encuentran esta relación cuando se corrige por el grado de función pulmonar. La enfermedad pulmonar junto con las sobreinfecciones (la inflamación crónica asociada con liberación de citoquinas) y el aumento del trabajo respiratorio, aumentan el GEB. Coincidiendo con otros autores⁵⁰, nuestro grupo ha descrito mayor GEB en pacientes con fenotipo más severo (pacientes con IPE, desnutridos, con alguna alteración del metabolismo hidrocarbonado y colonizados por *Pseudomona*) y en las mujeres⁴⁹. Por otro lado, parece que en reposo, los pacientes con afectación pulmonar moderada pueden experimentar aumentos muy discretos del GEB, mientras que, durante el ejercicio, se incrementa drásticamente el gasto energético total. Sin embargo, en los pacientes con enfermedad pulmonar severa, el GEB estaría aumentado también en reposo, debido a la falta de reserva respiratoria. Posiblemente, los pacientes con enfermedad pulmonar moderada se adaptan al aumento del GEB reduciendo el nivel de actividad, y así mantienen el gasto energético total diario en niveles similares a los controles⁵¹.

Afectación del aparato digestivo en la FQ

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 suele estarlo con menor frecuencia.

Afectación pancreática

Insuficiencia pancreática exocrina

La insuficiencia pancreática está presente en aproximadamente el 85 al 90% de los pacientes con FQ en las poblaciones de raza blanca¹⁰⁻¹². No obstante, esta afectación puede descender hasta el 14% aproximadamente en los sujetos diagnosticados en la edad adulta (mayores de 16 años)⁸. Por ello en series de adultos, como la nuestra, donde entre el 20 y el 30% de los mismos han sido diagnosticados en edad adulta, la prevalencia de IPE es menor que la descrita previamente y se encuentra alrededor del 70 al 80%^{29,32,47}. La presencia de IPE condiciona, en niños, fallo de medro especialmente en los pacientes sin diagnosticar donde prácticamente el 80% de la grasa de la dieta se excretaría por las heces. Si el tratamiento con enzimas pancreáticas es inadecuado también contribuye a la malnutrición en los adultos con FQ. Como se comentó previamente, la determinación de elastasa I debe realizarse de manera periódica en personas con FQ (y con más motivo si existe sospecha clínica de IPE), aunque inicialmente estuvieran catalogados de suficientes, ya que el daño pancreático es progresivo. La IPE se suele manifestar con deposiciones abundantes, fétidas, con características grasas —esteatorreicas— (hipocoloreadas, brillantes y aceitosas). Además suelen aparecer deficiencias de vitaminas liposolubles y otras manifestaciones como prolapso rectal (en cerca del 20% de

los pacientes con FQ menores de 5 años de vida no tratados, siendo un signo de enfermedad severa)¹⁰⁻¹².

Correlación genotipo-fenotipo

Se han clasificado las mutaciones de FQ en diferentes grupos (tabla IV)^{52,53}.

1. Las que bloquean o reducen la síntesis de la proteína RTFQ.
2. Las que alteran su maduración y ubicación correcta.
3. Las que afectan su regulación.
4. Las que modifican la conducción y la especificidad del canal.
5. Las que presentan una producción o procesado parcialmente defectuoso.

Otros autores proponen una nueva clasificación en la que se incluye el grupo VI, donde existe una ausencia de la porción C-terminal de la proteína RTFQ, haciéndola inestable⁵⁴.

Los grupos I, II, III y VI incluyen mutaciones que, generalmente, se asocian con formas clínicas más severas. El grupo IV y V incluiría mutaciones moderadas con un efecto menor sobre la función RTFQ y por ello asociadas con unas formas clínicas más leves^{52,53,55}.

La correlación entre genotipo y fenotipo es muy clara para la presencia de insuficiencia pancreática exocrina (IPE)⁵⁶ y con menos fuerza, pero también evidente, para el grado de severidad de la enfermedad pulmonar⁵³ en adultos con FQ. Así, la mutación F508 del (la más frecuente en población caucásica) está claramente relacionada con la IPE. Kerem y cols.¹⁴, tras revisar a 293 pacientes con FQ, objetivaron la mutación F508 del en el 71% de los casos. Del 52% de homocigotos para esta mutación, el 99% tenían IPE, mientras que del 40% de heterocigotos, el 72% también la desarrolló. Las muta-

Tabla IV
Ejemplos de mutaciones más frecuentes en España y sus clases

Clase	Disfunción molecular a nivel de la proteína RTFQ	Mutación			
I	Defecto en la producción	G542X	711+1G->T	1609delCA	R1162X
		1717-8G->A	W1282X	1782delA	Q890X
		1898+3A->G	CFTRdele19	936delTA	
II	Defecto en el procesado	F508del	N1303K	1507del	R1066C
III	Defecto en la regulación	D1270N	G551D		
IV	Defecto en la conductancia	L206W	R334W	R117H	R347H
		D836Y	P205S		
V	Producción o procesado parcialmente defectuosos	2789+5G->A 3272+26G->A	1811+1,6kbA->G	3849+10kbC->T	

Modificada de: De Gracia J, Mata F, Álvarez A y cols. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax* 2005; 60(7):558-63.

ciones G542X, R553X y W1282X, tanto con carácter homo como heterocigótico, equivalen a la F508 del respecto a la IPE; en cambio, la R117H suele presentar una función pancreática casi normal, incluso cuando está en combinación con la F508 del (R117H/F508 del)⁵⁶. Además del genotipo del RTFQ 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 actúan como moduladores⁵⁷.

En los pacientes con función exocrina intacta, o parcialmente afectada, se han descrito pancreatitis aguda recurrente y pancreatitis crónica con una incidencia baja. Además, otros estudios han demostrado que los pacientes con pancreatitis aguda recurrente y otros tipos de pancreatitis crónica de causa idiopática, tienen una frecuencia significativamente mayor de mutaciones del gen RTFQ que la población general. Estos pacientes tienen test del sudor con niveles variables, desde valores similares a los de las personas sanas o de heterocigotos, a niveles similares a los de pacientes con FQ y fenotipo clásico⁵⁴.

Tratamiento con enzimas pancreáticas

Los pacientes con IPE, toleran perfectamente una dieta alta en grasa si son tratados con enzimas pancreáticas a las dosis adecuadas. Así, en la mayoría, es posible alcanzar unos porcentajes de absorción de grasa entre el 85 y el 95% de la ingesta con las nuevas formulaciones del mercado¹⁰. Las enzimas están recubiertas por una cubierta entérica que se disuelve en medio básico. Por tanto, no se pueden mezclar con productos alimenticios con pH básico (lácteos o antiácidos) y tampoco masticar o machacar. Deben administrarse justo antes de las comidas y, en el caso de ser muchas, antes y durante las mismas. Las enzimas realizan su máximo efecto hasta los 30 minutos de ser ingeridas. 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. Las enzimas deberán administrarse con las comidas que contengan grasa (prácticamente todas, salvo las que sólo necesitan las enzimas del borde en cepillo de la mucosa intestinal para su digestión como frutas, zumos de frutas, ciertas verduras...). La dosis será individualizada y flexible en relación a la ingesta y, en todo caso, se intentará alcanzar la mínima dosificación que sea eficaz⁵⁸. En niños y adultos se suelen aportar entre 500 y 4.000 UI de lipasa por gramo de grasa. Es, por tanto, muy importante adiestrar a los pacientes y familiares en el contenido de grasa de los alimentos. 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 unidades de lipasa/kg/dosis. Aunque no se conoce exactamente el mecanismo, dosis superiores a las referidas se han asociado a la presencia de colopatía fibrosante. Ésta es una entidad que consiste en una estenosis fusiforme de un segmento del colon por engrosamiento de la submu-

cosa por tejido conectivo, sin reducción significativa del diámetro externo y que provoca cuadros oclusivos o subocclusivos intestinales.

Las dosis de enzimas deben ajustarse según la clínica (dolor cólico, peso, crecimiento), la frecuencia y las características organolépticas de las heces (textura, color, olor). 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 (mejor de tres días), junto con la encuesta dietética, permite calcular con mayor precisión el porcentaje de absorción de grasa de la dieta³⁶. 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^{10,36,58}. Las preparaciones disponibles en España se detallan en la tabla V. Están en investigación nuevas formulaciones que mejoren su eficacia y cumplimiento. Así se han probado lipasas de origen diferente al porcino (que es el que utilizan en la actualidad las especialidades farmacéuticas disponibles) o se han incluido moléculas de bicarbonato en la formulación. No obstante los resultados no son espectaculares y son necesarios más trabajos para implementarlas en la práctica diaria^{36,59}.

Afectación del páncreas endocrino

La alteración de la función endocrina del páncreas es una manifestación tardía en el proceso de la enfermedad. Se presenta especialmente en aquellos con IPE asociada, sobre todo en los pacientes portadores de mutaciones graves (tipo I, II, III o VI) como la mutación F508 del⁶⁰. La diabetes mellitus de estos enfermos no corresponde a ninguno de los tipos 1 y 2 clásicos y se denomina "diabetes mellitus relacionada con la fibrosis quística". Ráramente conduce a cetoacidosis por lo que suele ser asintomática en dos tercios de los pacientes en el momento del diagnóstico. Una minoría desarrolla diabetes mellitus franca que requiere tratamiento farmacológico, pero las alteraciones subclínicas del metabolismo de la glucosa pueden detectarse en un número considerablemente superior y aumenta progresivamente con la edad⁶¹. El "gold estándar" para el diagnóstico de la diabetes es el test de sobrecarga oral de glucosa (tabla VI). La prevalencia aumenta con la edad siendo mayor del 25% en sujetos mayores de 20 años y del 43% en pacientes mayores de 30 años²⁰. En nuestro grupo, la prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (con una edad media de 24 ± 12 años) fue de un 30%³² con un 19% de diabetes relacionada con la FQ. Estas alteraciones se asocian a un deterioro de la función pulmonar y aumento en la morbi-mortalidad en la FQ, más evidente en mujeres^{62,63} y suponen un marcador más de progresión de la enfermedad^{20,64}. Varios estudios han apuntado que el deterioro de la función pulmonar y de parámetros antropométricos, se produce entre 2 y 4 años antes del

Tabla V
Preparados de enzimas pancreáticas existentes en España

Enzimas	Kreon 10.000®	Papine®
Lipasa	10.000*	10.000*
Amilasa (alfa)	8.000*	8.000*
Proteasa	600*	600*
Presentación	Envases de 100 y 250 cápsulas	Envases de 100 y 250 cápsulas

Recomendaciones de empleo en FQ:

- No mezclar con productos alimenticios con pH básico (lácteos) o antiácidos.
- No masticar o machacar.
- Administrarse justo antes de las comidas y, en el caso de ser muchas, antes (2/3) y durante las mismas (1/3 restante).
- 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.
- 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.

* Unidades de Farmacopea Europea. FQ: Fibrosis Quística.

Nota: en la actualidad (febrero 2008) no existen las preparaciones con alto contenido en enzimas (≥ 20.000 U de Lipasa) ni el Pancrease®.

Modificada de: Oliveira G, Lañez M. Importancia del soporte nutricional en adultos con Fibrosis Quística. *Endocrinol Nutr* 2006; 53(5):326-34.

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 una diabetes. La adición temprana de insulina (en concreto glargina) parece que podría detener el deterioro general⁶⁵. También debe tenerse en cuenta que, a largo plazo, la diabe-

tes relacionada con la FQ también puede ocasionar complicaciones crónicas. Así el 5-16% de los pacientes con esta alteración padecen retinopatía, el 3-16% nefropatía y del 5 al 21% sufren neuropatía). Sin embargo, la aparición de complicaciones macrovasculares tales como infarto agudo de miocardio o accidentes cerebrovasculares, son excepcionales⁶⁶.

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. Dado que la prevalencia de desnutrición y de diabetes es muy elevada en los pacientes que se van a trasplantar de pulmón, esta opción puede dar respuesta a los tres problemas en un solo acto (deterioro pulmonar severo, desnutrición y diabetes). De igual forma es técnicamente posible el trasplante combinado hígado-páncreas⁶⁹.

Afectación hepatobiliar en la FQ

A diferencia de la patología respiratoria, la afectación hepática clínica es mucho menos prevalente y la presentan aproximadamente 1/3 de los pacientes. La incidencia de afectación hepática se incrementa en la niñez tardía hasta la adolescencia, siendo rara la aparición después de los 18 años de edad (tabla VII). La afectación patológica típica es la cirrosis biliar focal que, si progresa, puede desarrollar cirrosis biliar multilobular e hipertensión portal con sus complicaciones subsecuentes⁷⁰. El gen RTFQ se expresa exclusivamente en la membrana apical de los colangiocitos y en el epitelio de la vesícula biliar y no en los hepatocitos. Al no regular adecuadamente el regulador de la conductancia transmembrana el contenido en electrolitos y los fluidos en la bilis se produce una colestasis ductal. Esto, a su vez, provoca fibrosis periportal. La afectación hepática clínicamente significativa suele ocurrir en pacientes con genotipos graves (con mutaciones I, II o III, en ambos alelos), con insuficiencia pancreática exocrina, sexo masculino o historia de íleo meconial⁷⁰. No se conoce bien por qué unos pacientes evolucionan a estadios finales, sugiriéndose que ciertos genes modificadores (determinados polimorfismos que regulan la inflamación, la fibrosis o el estrés oxidativo) podrían favorecer su desarrollo. La esteatosis también se ha descrito en hasta el 67% de los pacientes con FQ, gene-

Tabla VI
Clasificación de los trastornos del metabolismo hidrocarbonado relacionados con la fibrosis quística

Categorías	Glucosa en ayunas (mg/dl)	Glucosa tras sobrecarga oral (mg/dl)
Tolerancia normal a la glucosa	< 110	< 140
Alteración de la glucemia en ayunas	≥ 110 y < 126	< 140
Intolerancia hidrocarbonada	< 126	≥ 140 y < 200
DMRFQ sin hiperglucemia en ayunas	< 126	≥ 200
DMRFQ con hiperglucemia de ayunas	≥ 126	Test de tolerancia oral a la glucosa no es necesario

FQ: Fibrosis Quística.

DMRFQ: Diabetes Mellitus Relacionada con la FQ.

ralmente asociado a desnutrición severa o a déficits nutricionales específicos (de ácidos grasos esenciales, carnitina o colina). Las transaminasas, aunque deben medirse, 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. Así, casi la mitad de los pacientes pueden incrementar intermitentemente los niveles de GGT, GPT o GGT entre una y 2,5 veces los rangos normales. Por el contrario, pacientes con cirrosis pueden mostrar niveles normales. La litiasis biliar es frecuente siendo en la mayoría de los casos asintomática^{54,70}. En los pacientes con FQ se recomienda realizar una ecografía anual abdominal que permite diagnosticar la esteatosis, litiasis, fibrosis, cirrosis, alteraciones del árbol biliar y/o hipertensión portal. La colangiografía es una técnica que parece detectar con más precocidad la afectación del árbol biliar intrahepático.

La afectación hepática clínica empeora la malnutrición y constituye, además, un factor de riesgo para diabetes⁷¹. No obstante, la evolución de la enfermedad suele ser más indolente que en otros tipos de cirrosis y tras el primer episodio de sangrado por varices esofágicas, la mediana de supervivencia es mayor (8,4 años) que en otras patologías.

En personas con FQ, el tratamiento con ursodesoxicólico a dosis elevadas (20 mg/kg de peso y 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. No obstante, son necesarios más trabajos para realizar recomendaciones definitivas^{70,72}. En pacientes con cirrosis avanzada, el trasplante hepático aislado o combinado con el pulmón es un opción a considerar con tasas de supervivencia razonables (al año del 85% y a los 5 años del 64%)⁷⁰. No obstante, todas las series no publican resultados tan buenos por lo que existe discusión en la literatura sobre la idoneidad de la indicación y el cuando hacerlo⁷³. Algunos autores defienden realizar el procedimiento precozmente (cuando exista evidencia de hipertensión portal pero antes de presentar descompensaciones severas) frente a otros que prefieren esperar a que exista disfunción hepatocelular⁷⁴.

Otras alteraciones digestivas

Al igual que la afectación hepática clínicamente significativa, las complicaciones intestinales suelen ser más frecuentes en pacientes con genotipos graves (con mutaciones I, II o III, en ambos alelos). Aproximadamente el 5% de los pacientes nacen con íleo meconial, que es una 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 graves⁵⁴. Su tratamiento puede condicionar resecciones intestinales que agravan el riesgo de malnutrición, a largo plazo, en estos pacientes.

Los pacientes con FQ tienen una prevalencia aumentada de reflujo gastroesofágico (RGE). Hasta el 80%

Tabla VII
Complicaciones hepatobiliares en los adultos con fibrosis quística

<i>Complicaciones</i>	<i>Prevalencia (%)</i>
Esteatosis hepática	20-60
Cirrosis biliar focal	11-70
Cirrosis Multilobular	5-7
Microvesícula	5-20
Distensión vesicular	3-20
Colelitiasis y barro biliar	10-25

Modificada de: Wilschanski M, Durie PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut* 2007; 56(8):1153-63.

puede tener pirosis y el 56% dispepsia. En niños mayores o adolescentes, con sintomatología respiratoria, se ha descrito una incidencia de esofagitis severa del 76%, documentada por endoscopia. Su causa es multifactorial aunque es la sintomatología pulmonar la que la condiciona, principalmente por desequilibrios de las presiones toracoabdominales, la persistencia de la tos que facilita el vómito y el uso de medicamentos broncodilatadores (que relajan el esfínter esofágico inferior).

El síndrome de obstrucción intestinal distal (DIOS) es una forma de obstrucción parcial crónica y recurrente del intestino que ocurre frecuentemente en adultos con FQ y casi exclusivamente con IPE⁵⁴. En raras ocasiones ocurre una obstrucción completa. Tiene una prevalencia aproximada del 18% en adultos. 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. Se asocia a dolor intermitente y a la palpación frecuente de masa en fosa ilíaca derecha. Suele asociarse a deshidratación del contenido intraluminal, inadecuada toma de enzimas e historia de íleo meconial. Su tratamiento debe ser principalmente conservador (mucolíticos endoluminales, gastrografía y otros). Como se comentó previamente, la colopatía fibrosante es una complicación diferente al DIOS, que afecta al colon, generalmente en niños y adolescentes, y que parece asociarse a la ingesta de dosis elevadas de enzimas pancreáticas.

Otras alteraciones descritas son la mayor incidencia de tumores malignos de aparato digestivo⁷⁵, incremento de estado de portador de *Clostridium difficile* (32-50%), sobrecrecimiento bacteriano y otras enfermedades intestinales (enfermedad inflamatoria, intolerancia al gluten...) ^{54,76}.

Recomendaciones dietéticas en la FQ

A finales de la década de los 80 se publicó una comparación entre los pacientes controlados en dos importantes Unidades de FQ, la de Boston y la de Toronto y se observó que la supervivencia era claramente superior en

Toronto (unos nueve años de diferencia). Tras minuciosos estudios clínicos y demográficos se concluyó que eran poblaciones similares y que la única diferencia entre ellas era su manejo nutricional⁷⁷. Desde 10 años antes en Toronto se preconizaba una dieta normal (no hipograsa como venía siendo habitual) y los suplementos enzimáticos que fueran necesarios para conseguir una esteatorrea escasa, mientras que en Boston seguían recibiendo una dieta hipograsa. La generalización de la propuesta de Toronto en todo el mundo no se hizo esperar. Las diferencias en cuanto a parámetros antropométricos a finales de la década de los 90 entre los pacientes con FQ de USA y Canadá son ahora mucho menores⁴⁸.

Debido a que las personas con FQ tienen un riesgo importante de desarrollar malnutrición como consecuencia de balances energéticos negativos se recomienda que su ingesta habitual aporte entre el 120 y 150% de las calorías recomendadas para las personas sanas de su misma edad, sexo y composición corporal (peso y talla)¹⁰⁻¹³. Aunque lo ideal para estimar el gasto energético basal (GEB) sería la calorimetría indirecta (ya que las fórmulas habitualmente empleadas para personas sanas lo infraestiman sistemáticamente)⁴⁹, a nivel práctico y para estimar los requerimientos calóricos teóricos totales, solemos aplicar las fórmulas convencionales aplicando factores de corrección según la actividad física y grado de enfermedad. Las más empleadas son detalladas en la tabla VIII.

La distribución de macronutrientes respecto al valor calórico total (VCT) propuesta es entre el 15 y el 20% en forma de proteínas; entre el 40 y el 50% de carbohidratos y entre el 35 y el 40% de grasas¹⁰⁻¹³. La proporción de grasas es ligeramente superior a la recomendada en España para la población general (< 35% del VCT)⁷⁸. No obstante, en la práctica, las recomendaciones para la FQ son bastante realistas ya que se adecúan a la ingesta real que realizan en nuestro medio tanto las personas sanas como los pacientes con FQ²⁹. Respecto a la distribución de lípidos, nuestro objetivo inicial debe ser educar en lo que es una dieta saludable (con menos del 10% de grasas saturadas, menos del 1% de ácidos grasos (AG) trans, menos del 10% en forma de AG poliinsaturados y el resto a base de AG monoinsaturados). 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. No obstante, en otras ocasiones, para alcanzar los requerimientos energéticos estimados a base de alimentos naturales, es necesario aumentar el consumo de productos con alto contenido calórico, ricos en grasas saturadas o trans (natas, cremas, "snacks", chucherías, bollería industrial...); a pesar de ello la gran mayoría de los pacientes mantienen un perfil lipídico normal o incluso descendido respecto a la población sana⁷⁹ por lo que no debe ser un motivo de inquietud. La ingesta de fibra debería ser la recomendada para la población general (unos 22 g día en adultos)⁷⁸.

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.) pueden ser eficaces en incrementar las calorías totales ingeridas⁸⁰⁻⁸³. La efectividad de los cambios conductuales ha sido demostrada en niños pero ha sido menos estudiada en adolescentes o adultos⁸². No obstante, en nuestra experiencia es posible alcanzar los requerimientos estimados en más del 75% de los pacientes adultos sin necesidad de emplear (salvo de forma puntual en reagudizaciones) suplementos dietoterápicos²⁹.

Cuando coexiste la FQ con la diabetes mellitus (en mayores de 20 años la padecen más del 25%), el objetivo esencial debe ser mantener un buen estado nutricional^{67,68}. Por tanto y siguiendo las recientes directrices de la Asociación Americana de Diabetes⁶⁸ no se debe restringir el consumo de carbohidratos si no más bien contabilizar el contenido total de los mismos en cada una de las tomas. Los azúcares simples no deben ser restringidos si son necesarios en un individuo concreto para alcanzar los requerimientos nutricionales. En estos casos habrá que adecuar la medicación hipoglucemiante (generalmente insulina retardada o análogos lentos mezclada con ultrarápida) a la ingesta de los hidratos de carbono.

Suplementación de micronutrientes

Vitaminas

Todos los pacientes con IPE deben recibir suplementación con vitaminas liposolubles A, D y E (tabla III) en su presentación liposoluble¹⁰⁻¹³. El 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. No obstante, se propone para todos los pacientes (con y sin IPE) la suplementación con vitamina E debido a su efecto protector sobre la oxidación de las lipoproteínas y sobre la peroxidación lipídica. Los hallazgos recientes acerca del posible efecto deletéreo del consumo de dosis altas de vitamina E (mayor a 400 UI día) nos obligan a ser prudentes en su uso⁸⁴.

Para prevenir la osteoporosis y la osteopenia (eventos también muy frecuentes en adultos con FQ) se recomienda mantener niveles séricos de 25-OH-Vitamina D en el rango alto de la normalidad (medidos al finalizar el invierno) y suele conseguirse con dosis entre 400 y 2.000 de vitamina D sin provocar efectos secundarios⁸⁵.

Existe controversia acerca de si se debe suplementar con vitamina K a todos los pacientes, especialmente porque su déficit, incluso subclínico, podría desempeñar un papel en el desarrollo de osteoporosis. No obstante, no está claro qué marcadores son los mejores para valorar su deficiencia. En cualquier caso, es obligado suplementarla en pacientes con IPE no controlada, hemoptisis, antibioterapia prologada, hepatopatía severa o con resecciones colónicas amplias. Las dosis a emplear para normalizar los niveles de protrombina infracarboxilada (PIVKA-II) (tabla III) no están bien definidas, no obstante su empleo a dosis muy elevadas no provoca toxicidad¹⁰.

los niveles plasmáticos de Fe, ferritina y transferrina. El Zinc también debe suplementarse si los niveles se encuentran bajos; no obstante, los niveles séricos normales no siempre descartan un déficit, por lo que se recomienda su uso en pacientes con IPE no controlada y si existe déficit de vitamina A asociado¹⁰.

Ácidos grasos

Se ha propuesto la suplementación dietética con diversos ácidos grasos —DHA, Eicosapentaenoico (EPA) y/o gammalinolénico (GLA)— 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^{33,40}. No obstante son necesarios más estudios para poder realizar recomendaciones clínicas basadas en la evidencia⁸⁶.

Nutrición artificial

Suplementación oral

Si los pacientes no consiguen alcanzar o mantener los objetivos nutricionales previstos, con las modificaciones de la dieta, se pueden adicionar suplementos nutricionales artificiales vía oral. Desde la perspectiva de la medicina basada en la evidencia podemos realizar recomendaciones únicamente con un grado C. Esto se debe a que son muy escasos los trabajos prospectivos, aleatorizados y controlados^{80,81,87}. 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 oral.

Los hallazgos más relevantes en pacientes con FQ serían^{80,81,87,88}.

1. Tanto en niños como adultos con FQ, la suplementación nutricional oral parece incrementar la energía total consumida sin reducir la ingesta calórica de alimentos naturales de forma significativa. No obstante, el empleo de suplementos que aporten gran volumen de alimentos y con poca palatabilidad puede reducir el apetito.
2. Los suplementos orales no confieren beneficios adicionales en el manejo nutricional de los sujetos con malnutrición moderada respecto al consejo dietético simple y monitorización. Así en los estudios realizados a largo plazo no se objetivan cambios significativos en el peso u otros índices antropométricos o auxológicos. Por ello, aunque los suplementos pueden emplearse, no deben considerarse como una terapia esencial en este tipo de pacientes. 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.

3. No existe una evidencia clara en la literatura acerca de cuál es el momento idóneo para realizar la suplementación. No obstante, parece lógico que las tomas se realicen fuera de las comidas principales para asegurar que no sustituyan a los alimentos naturales. Es frecuente recomendar que se ingieran a media mañana, media tarde o antes de dormir (una o dos horas después de la cena).

En cualquier caso, su uso está ampliamente extendido con la intención de mejorar el estado nutricional de las personas con FQ. Los criterios para emplear la suplementación oral, tanto en niños como en adultos, son los que se utilizan de forma general para la mayoría de las patologías en las que existe desnutrición o riesgo de sufrirla⁸⁰:

1. Son útiles especialmente en personas con un índice de masa corporal (IMC) menor de 20 kg/m².
2. No suelen aportar beneficios en pacientes adultos con IMC mayor de 20 kg/m² que mantengan un peso y clínica estable. No obstante, sí pueden ser útiles en personas con IMC mayor de 20 kg/m² que estén perdiendo peso (ej. más del 5% en los últimos dos meses o más del 10% en los últimos seis meses). En el caso de la FQ estarían indicados especialmente en las reagudizaciones de la enfermedad durante periodos cortos.
3. La aceptación de la suplementación y su cumplimiento adecuado es claramente mejor cuando se elige conjuntamente con el paciente o sus cuidadores el tipo (consistencia, sabor, enriquecedores de alimentos naturales...) y el momento más idóneo de su administración.

Nutrición enteral por sonda

Los datos publicados que evalúan la terapia nutricional mediante sonda, en pacientes con 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^{80-82,89,90}:

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, enlentece su descenso), la fuerza muscular o el balance nitrogenado y algunos subjetivos como la sensación de bienestar o la actividad. No obstante, su efecto sobre la función pulmonar y, por ende sobre la morbi-mortalidad a largo plazo, no ha sido evaluado adecuadamente.

Como señala la revisión sistemática de la Cochrane⁸⁹, dado que es un método invasivo, caro, que podría tener efectos negativos sobre la imagen corporal y la autoestima de los pacientes y ante la ausencia de trabajos que evalúen su eficiencia, parece razonable reservarlo para casos individuales concretos, en los que se valoren claramente beneficios *versus* riesgos. Así, sólo debe emplearse cuando los métodos orales han fallado y se objetiva una desviación importante del peso o una detención severa del crecimiento. Por ello, en nuestra opinión, los criterios propuestos por los consensos (peso para la talla menor del 85% persistentemente mantenido, la pérdida de peso > 10% en los 6 meses anteriores en adultos)¹¹⁻¹³ serían, en muchos casos concretos, excesivamente intervencionistas.

En la práctica, en la mayoría de las series, la proporción de pacientes que requieren este soporte es bajo (3%-11%) y en muchas ocasiones durante la adolescencia o en pacientes en lista de trasplante⁹¹. Este tratamiento puede ser usado de forma eficaz como fuente única de nutrientes (raramente) o, más frecuentemente, como complementario a la ingesta habitual. En este caso, suele infundirse por la noche, durante 8-10 horas, terminando 1-2 h antes de la fisioterapia respiratoria de la mañana. 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. Inicialmente se debe controlar la glucemia y tratar la hiperglucemia si fuera necesario. En caso de ingreso hospitalario y administración continua, lo ideal es la administración de las enzimas cada 3-4 horas.

Dado que el soporte nutricional por sonda se debe mantener durante largos periodos (generalmente meses o años) la mejor opción es nutrir mediante una gastrostomía (generalmente colocada mediante endoscopia) ya que son bien toleradas, conllevan escasas complicaciones y suelen ser mejor aceptadas que la sonda nasogástrica, ya que permite una relación social más satisfactoria^{82,90,92}.

Tipos de preparados a emplear en suplementación oral, nutrición enteral y lactancia

Los preparados más empleados son los que aportan una alta densidad energética (en fórmulas líquidas de 1,5 a 2 kcal/ml). Son de elección las dietas poliméricas (aportan proteínas enteras). Los preparados pediátricos se pueden emplear hasta los 5 años y a partir de esa edad son adecuados los preparados para adultos.

No está definido en la literatura cuál es la mejor proporción de macronutrientes en relación al valor calórico total^{10,11,82}. De modo general, se pueden emplear dietas con aporte de macronutrientes estándar, normo o hiperproteicas (hidratos de carbono —HC—: 50-55%; lípidos —L—: 30-35%; proteínas: 15-20% del contenido calórico total). No obstante, empíricamente parece razonable emplear dietas con alto aporte de grasas en el caso de

insuficiencia respiratoria severa (ej. HC: 28%, L: 55%). Si coexiste la FQ con diabetes mellitus, recomendamos emplear fórmulas “diseñadas para diabéticos” que aporten un contenido en lípidos alto (entre el 38 y el 50% del VCT) eligiendo, dependiendo del caso, una densidad calórica normal o moderadamente hipercalórica y una proporción proteica normal o elevada³.

En el caso de la nutrición enteral por sonda se aplican los mismos principios. Se ha descrito que la absorción de una dieta oligomérica sin aportar enzimas es similar a la de una dieta polimérica aportando las dosis de lipasa necesarias. Se ha descrito, incluso, que dado el bajo ritmo de infusión de la nutrición enteral, en comparación con la ingesta de alimentos naturales, sería posible absorber las dietas poliméricas, sin necesidad de aportar enzimas pancreáticas. En cualquier caso, cuando las dietas poliméricas no son bien toleradas o existe malabsorción severa, se pueden emplear dietas oligoméricas (aportan proteínas como oligopéptidos) o, raramente, elementales (aportan aminoácidos libres) que suelen estar enriquecidas con triglicéridos de cadena media (TCM) por su facilidad de absorción, sin necesidad de lipasa o sales biliares⁸².

Basándose en los estudios comentados acerca del perfil de ácidos grasos en personas con FQ, así como en los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en la enfermedad, han aparecido en el mercado dietas “específicamente diseñadas” para personas con FQ que incorporan como fuente de ácidos grasos, además de AG esenciales, AG de la serie omega 3. Además, son hiperproteicas e hipercalóricas, adicionan TCM y ciertos micronutrientes a dosis más altas que las habituales. Asimismo, la dieta diseñada para el “síndrome de distres respiratorio del adulto” (hipercalórica, alta en grasa y enriquecida en AG omega 3 y gammalinolénico) podría ser una opción alternativa. Así, desde un punto de vista teórico, ambos tipos de dietas presentan un diseño muy atractivo, no obstante, son necesarios estudios aleatorizados y controlados que los comparen con dietas isocalóricas e isonitrógenas, para poder realizar recomendaciones definitivas basadas en la evidencia.

Nutrición parenteral

Solo está indicada en las escasas situaciones en las que el tracto gastrointestinal no está funcionando o es imposible acceder a él y está indicado el soporte nutricional artificial. En casos excepcionales de pacientes muy desnutridos, en espera de trasplante, en los que no es posible alcanzar los requerimientos vía enteral, puede utilizarse la nutrición parenteral como fuente complementaria²².

Referencias

1. Paz-Valiñas L, García-Vega FJ. Cribado neonatal de la fibrosis quística. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2004. Serie Avaliación de tecnoloxías. Informes de avaliación: INF2004/02.

2. Alonso M, Heine D, Calvo M. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. *Annals of human genetics* 2006; 7:194-201.
3. Oliveira G, Laínez M. Importancia del soporte nutricional en adultos con Fibrosis Quística. *Endocrinol Nutr* 2006; 53(5): 326-34.
4. Kerem E, Conway S, Elborn S y cols. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cystic Fibros* 2005; 4:7-26.
5. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2004. Annual Data Report. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation 2004.
6. Richardson I, Nyulasi I, Cameron K y cols. Nutritional Status of an Adult Cystic Fibrosis Population. *Nutrition* 2000; 16: 255-259.
7. Balfour-Lynn IM. Newborn screening for cystic fibrosis: evidence for benefit. *Arch Dis Child* 2008; 93(1):7-10.
8. De Gracia J, Álvarez A, Mata F y cols. Cystic fibrosis in adults: study of 111 patients. *Med Clin (Barc)* 2002; 119(16):605-9.
9. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA y cols. Cystic Fibrosis Foundation, Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(10):957-69.
10. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J y cols. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *Journal of Cystic Fibrosis* 2002; 1:51-75.
11. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus Report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:246-259.
12. Ramsey BW, Farrel PM, Pencharz P and the Consensus Committee. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:108-116.
13. Yankaskas J, Marshall BC, Sufian B y cols. Cystic fibrosis adult care. Consensus conference report. *Chest* 2004; 125:1s-39s.
14. Kerem E, Corey M, Kerem BS y cols. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis — analysis of the most common mutation (DF508). *N Engl J Med* 1990; 323:1517-22.
15. Sharma R, Florea VG, Bolger AP y cols. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56:746-50.
16. Beker LT, Russek-Cohen E y cols. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. *J Am Diet Assoc* 2001; 101(4): 438-42.
17. Snell GI, Bennetts K, Bartolo J y cols. Body mass index as a predictor of survival in adults with cystic fibrosis referred for lung transplantation. *J Heart Lung Transpl* 1998; 17:1097-103.
18. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr* 2000; 19:387-394.
19. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S y cols. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr* 2000; 137:374-380.
20. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM y cols. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cystic Fibros* 2004; 209-222.
21. Adler AI, Gunn E, Haworth CS y cols. Characteristics of adults with and without cystic fibrosis-related diabetes. *Diabet Med* 2007; 24(10):1143-8.
22. Oliveira G, Padilla A, Oliveira C. Soporte nutricional en el paciente con patología pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis quística. En: Bellido D, De Luis D (eds) Manual de Metabolismo y Nutrición. Madrid: Díaz de Santos SA, 2006: 455-470.
23. Lai HJ. Classification of nutritional status in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12(6):422-7.
24. Hollander FM, De Roos NM, De Vries JH y cols. Assessment of nutritional status in adult patients with cystic fibrosis: whole-body bioimpedance vs body mass index, skinfolds, and leg-to-leg bioimpedance. *J Am Diet Assoc* 2005; 105(4):549-55.
25. Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C y cols. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol* 2008. En prensa.
26. Wiedemann B, Paul KD, Stern M y cols. German CFQA Group. Evaluation of body mass index percentiles for assessment of malnutrition in children with cystic fibrosis. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61(6):759-68.
27. Oliveira G. Editor de la 2ª edición del Manual de Nutrición Clínica y Dietética. Madrid: Díaz de Santos, 2007.
28. Groeneweg M, Tan S, Boot AM y cols. Assessment of nutritional status in children with cystic fibrosis: conventional anthropometry and bioelectrical impedance analysis. A cross-sectional study in Dutch patients. *Journal of Cystic Fibrosis* 2002; 1: 276-80.
29. Oliveira G, Dorado A, Oliveira C y cols. Serum phospholipid fatty acid profile and dietary intake in an adult Mediterranean population with cystic fibrosis. *Br J Nutr* 2006; 96(2):343-9.
30. De Miguel J, Grau T, Izquierdo JL. Papel de la nutrición en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin (Barc)* 1998; 110:307-316.
31. Hart N, Tounian P, Clement A, F y cols. Nutritional status is an important predictor of diaphragm strength in young patients with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1201-6.
32. Padilla A. Evaluación del estado nutricional y de la calidad de vida en una población de pacientes con fibrosis quística. Tesis doctoral. Universidad de Málaga. Junio 2005.
33. Oliveira G, Acosta E, Laínez M y cols. Suplementación con ácidos grasos a largo plazo en adultos con fibrosis quística. *Endocrinol Nutr* 2007; 5:82.
34. Aurora P, Wade A. Wasting as predictor of survival in CF. *Thorax* 2002; 57:468-70.
35. Sermet-Gaudelus I, Souberbielle JC, Azhar I y cols. Insulin-like growth factor I correlates with lean body mass in cystic fibrosis patients. *Arch Dis Child* 2003; 88:956-61.
36. Kalnins D, Durie PR, Pencharz P. Nutritional management of cystic fibrosis patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10(3):348-54.
37. Lisowska A, Kaminska B, Grzymislawski M y cols. Unresponsive or noncompliant steatorrhea in cystic fibrosis? *J Cyst Fibros* 2006; 5(4):253-5.
38. Christophe A, Robberecht E. Directed modification instead of normalization of fatty acid patterns in cystic fibrosis: an emerging concept. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4:111-113.
39. Freedman SD, Blanco PG, Zaman MM y cols. Association of cystic fibrosis with abnormalities in fatty acid metabolism. *N Engl J Med* 2004; 350:560-569.
40. Oliveira G, Acosta E, Oliveira C. Nutrición y Fibrosis Quística: papel de la suplementación dietética con ácidos grasos. *Nutr Clin Med* 2007; 1:40-51.
41. Coste TC, Armand M, Lebaqç J y cols. An overview of monitoring and supplementation of omega 3 fatty acids in cystic fibrosis. *Clin Biochem* 2007; 40:511-20.
42. Strandvik B, Gronowitz E, Enlund F y cols. Essential fatty acid deficiency in relation to genotype in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001; 138:650-55.
43. Colombo C, Bennato V, Costantini D y cols. Dietary and circulating polyunsaturated fatty acids in cystic fibrosis: are they related to clinical outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43:660-5.
44. Batal I, Ericsson MB, Cluette-Brown JE y cols. Potential utility of plasma fatty acid analysis in the diagnosis of cystic fibrosis. *Clin Chem* 2007; 53(1):78-84.
45. Paschoal IA, De Oliveira W, Bertuzzo CS y cols. Cystic fibrosis in adult. *Lung* 2007; 185(2):81-7.
46. Gordon CM, Anderson EJ, Herlyn K y cols. Nutrient status of adults with cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc* 2007; 107(12): 2114-9.
47. Dray X, Kanaan R, Bienvenu T y cols. Malnutrition in adults with cystic fibrosis. *European Journal of Clinical Nutrition* 2005; 59:152-4.
48. Lai HC, Corey M, FitzSimmons S y cols. Comparison of growth status of patients with cystic fibrosis between the United States and Canada. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:531-8.
49. Oliveira C, Oliveira G, Dorado A y cols. Gasto energético en sujetos adultos con Fibrosis Quística (FQ): concordancia entre la calorimetría indirecta y diferentes fórmulas estimativas. *Arch Bronconeumol* 2007; 43:366-372.

50. 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.
51. Shepherd RW, Greer RM, McNaughton SA y cols. Energy expenditure and the body cell mass in cystic fibrosis. *Nutrition* 2001; 17:22-5.
52. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993; 73:1251-1254.
53. De Gracia J, Mata F, Álvarez A y cols. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax* 2005; 60(7):558-63.
54. Wilschanski M, Durie PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut* 2007; 56(8):1153-63.
55. Riordan J, Rommens JM, Kerem B. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245:1066-73.
56. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993; 329:1308-13.
57. Mitchell L, Drumm Ph, Konstam M. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006; 353:1443-1453.
58. Stapleton DR, Anthony H, Collins CE y cols. Implementing the Australian pancreatic enzyme replacement therapy guidelines for cystic fibrosis. *Aust J Nutr Diet* 1999; 56:91-96.
59. Borowitz D, Goss CH, Limauro S y cols. Study of a novel pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic insufficient subjects with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2006; 149(5):658-662.
60. Barrio R, Cos A, García E y cols. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la fibrosis quística. *An Esp Pediatr* 2000; 53:573-579.
61. García-García E, López Siguero JP, Olveira C y cols. Alteración del metabolismo hidrocarbonado en la fibrosis quística. *Med Clin (Barc)* 1999; 113:601-603.
62. Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2005; 28(9):2141-4.
63. Sims EJ, Green MW, Mehta A. Decreased lung function in female but not male subjects with established cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(7):1581-7.
64. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20(3):531-46.
65. Bizzarri C, Lucidi V, Ciampalini P y cols. Clinical effects of early treatment with insulin glargine in patients with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(3):RC1-4.
66. Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW y cols. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(5):1056-61.
67. Wilson DC, Kalnins D, Stewart C y cols. Challenges in the dietary treatment of cystic fibrosis related diabetes mellitus. *Clin Nutr* 2000; 19:87-93.
68. American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31(1): s61-s78.
69. Fridell JA, Wozniak TC, Reynolds JM y cols. Bilateral sequential lung and simultaneous pancreas transplant: a new approach for the recipient with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2007; 22; [Epub ahead of print].
70. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13(6):529-36.
71. Minicucci L, Lorini R, Giannattasio A y cols. Liver disease as risk factor for cystic fibrosis-related diabetes development. *Acta Paediatr* 2007; 96(5):736-9.
72. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD000222.
73. Nash KL, Collier JD, French J y cols. Cystic fibrosis liver disease: to transplant or not to transplant? *Am J Transplant* 2008; 8(1):162-9.
74. Melzi ML, Kelly DA, Colombo C y cols. European Liver Transplant Association (ELTA); European Cystic Fibrosis Society (ECFS). Liver transplant in cystic fibrosis: a poll among European centers. A study from the European Liver Transplant Registry. *Transpl Int* 2006; 19(9):726-31.
75. Neglia JP, FitzSimmons SC, Maisonneuve P y cols. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis and Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332(8):494-9.
76. Pérez-Aguilar F, Berenguer J. Fibrosis quística y aparato digestivo: consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas. *Med Clin* 1998; 111:508-515.
77. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M y cols. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988; 41:583-591.
78. Serra L, Aranceta J. Objetivos nutricionales para la población española. Consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). En: SENC (ed). Guías alimentarias para la población española. Madrid: IM&C SA; 2001: 345-351.
79. Figueroa V, Milla C, Parks EJ y cols. Abnormal lipid concentrations in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:1005-1111.
80. Stratton RJ, Greem CJ, Elia M. Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment. Wallingford: CAB International 2003.
81. Jelalian E, Stark LJ, Reynolds L y cols. Nutrition intervention for weight gain in cystic fibrosis: a meta analysis. *J Pediatr* 1998; 132:486-92.
82. Erskine JM, Lingard C, Sontag M. Update on enteral nutrition support for cystic fibrosis. *Nutr Clin Pract* 2007; 22(2):223-32.
83. Stark LJ, Powers SW. Behavioral aspects of nutrition in children with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11(6): 539-42.
84. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D y cols. Meta-analysis: high dosage vitamin E supplementation may increase all cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142:37-46.
85. Aris R, Lester G, Ontjes D. Treatment of bone disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:524-530.
86. McKarney C, Everard M, N'Diaye T. Omega-3 fatty acids (from fish oils) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4):CD002201.
87. Smyth R, Walters S. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1):CD000406.
88. Poustie VJ, Russell JE, Watling RM y cols. CALICO Trial Collaborative Group. Oral protein energy supplements for children with cystic fibrosis: CALICO multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 332(7542):632-6.
89. Conway SP, Morton A, Wolfe S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD001198.
90. Efrati O, Mei-Zahav M, Rivlin J y cols. Long term nutritional rehabilitation by gastrostomy in Israeli patients with cystic fibrosis: clinical outcome in advanced pulmonary disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42(2):222-8.
91. Robinson P. Nutritional status and requirements in cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2001; 20(Supl. 1):81-86.
92. Pinto I, Escalante A. Gastrostomía Endoscópica Percutánea. En: Olveira Fuster G (Director). "Manual de Nutrición Clínica". Madrid: Díaz de Santos 2007; 173-180.