

ENERO 2020. VERSIÓN 1.3



**Servicio de Pediatría**  
*Hospital Clínico Universitario de Valencia*

# TRATAMIENTO NUTRICIONAL Y DIGESTIVO EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

UNIDAD DE FQ  
SECCIÓN DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

# **TRATAMIENTO NUTRICIONAL Y DIGESTIVO EN LA FIBROSIS QUÍSTICA**

## **1. INTRODUCCIÓN**

## **2. PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA**

## **3. DIAGNÓSTICO**

### **3.1 DIAGNÓSTICO POR CRIBADO NEONATAL**

#### **3.1.1 Interpretación de los resultados del cribado neonatal**

#### **3.1.2 Test de cloruro en sudor**

#### **3.1.3 Diagnóstico genético**

#### **3.1.4 Definición de caso**

### **3.2 DIAGNÓSTICO SIN CRIBADO NEONATAL**

#### **3.2.1 Test del sudor**

#### **3.2.2 Diagnóstico genético**

#### **3.2.3 Medida de la diferencia del potencial nasal**

#### **3.2.4 Otras pruebas**

## **4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

## **5. FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA Y TRATAMIENTO**

### **5.1 PATOLOGÍA RESPIRATORIA**

### **5.2 PATOLOGÍA DIGESTIVA**

#### **5.2.1 ENFERMEDAD PANCREÁTICA**

##### **5.2.1.1 Insuficiencia pancreática exocrina**

##### **5.2.1.2 Insuficiencia pancreática endocrina:**

##### **5.2.1.3 Pancreatitis**

#### **5.2.2 REFLUJO GASTROESOFÁGICO (RGE):**

#### **5.2.3 ILEO MECONIAL**

#### **5.2.4 SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN INTESTINAL DISTAL (SOID):**

#### **5.2.5 ESTREÑIMIENTO**

#### **5.2.6 PROLAPSO RECTAL**

#### **5.2.7 SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO DEL INTESTINO DELGADO**

#### **5.2.8 COLONOPATÍA FIBROSANTE**

#### **5.2.9 ENFERMEDAD HEPÁTICA ASOCIADA A FQ (EHRFQ)**

### **5.3 AFECTACIÓN DE OTROS ÓRGANOS Y SISTEMAS**

#### **5.3.1 ALTERACIONES ESQUELÉTICAS**

#### **5.3.2 NEFROLITIASIS Y NEFROCALCINOSIS**

### **5.4 NUTRICIÓN Y SOPORTE NUTRICIONAL**

#### **5.4.1 APORTES CALÓRICOS**

#### **5.4.2 MACRONUTRIENTES**

#### **5.4.3 MINERALES Y ELECTROLITOS**

#### **5.4.4 VITAMINAS**

## **6. SEGUIMIENTO CLÍNICO EN CONSULTAS EXTERNAS**

## **1. INTRODUCCIÓN:**

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad multiorgánica, genética autosómica recesiva, crónica, que afecta aproximadamente a 1 de cada 4.500 nacidos vivos, con una frecuencia de portadores de 1 de cada 25.

Tiene una alta tasa de letalidad, principalmente debida a complicaciones pulmonares, con una supervivencia media entre 35-40 años, que ha ido aumentando en los últimos años gracias al diagnóstico y tratamiento precoz. La implantación del cribado de FQ en el screening neonatal permite un diagnóstico precoz, lo que conlleva un seguimiento y tratamiento desde los primeros meses de vida. Esto supone una mejora en la calidad de vida y un menor número de complicaciones en estos pacientes.

## **2. PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA:**

La FQ está causada por distintas mutaciones del gen que codifica la proteína CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), situado en el brazo largo del cromosoma 7. La mutación más frecuente en nuestro medio es la  $\Delta F508$ , presente hasta en el 75% de las personas afectas.

El funcionamiento defectuoso de esta proteína ocasiona una alteración del transporte de cloro y sodio en las células secretoras epiteliales, dando lugar a la producción de un moco anómalo y espeso, que precipita en el interior de los conductos, lo que impide su eliminación. Esto ocurre especialmente en los pulmones, páncreas, intestino, hígado, glándulas sudoríparas y conductos deferentes en los varones, lo que condiciona la clínica característica de esta enfermedad, así como el pronóstico, que viene determinado tanto por la afectación pulmonar como la pancreática.

## **3. DIAGNÓSTICO:**

Antes de la aparición del cribado neonatal, la FQ se diagnosticaba en fase avanzada, cuando los síntomas ya estaban presentes. En la actualidad, una gran cantidad de casos son diagnosticados precozmente, lo que permite su tratamiento antes de que aparezca la sintomatología. Sin embargo, todavía existen casos que escapan al diagnóstico neonatal y se diagnostican por la clínica.

La presencia de síntomas para el diagnóstico no se requiere en niños con screening neonatal positivo o en hermanos de pacientes con FQ.

### **3.1 DIAGNÓSTICO POR CRIBADO NEONATAL**

Comprende 2 tipos de análisis, la medición de tripsinógeno inmunorreactivo (TIR) y el análisis de ADN para mutaciones del gen CFTR. Inicialmente se realiza el estudio de TIR y en caso de que resulte patológico se deberá confirmar el resultado con una segunda prueba, ya sea con otra determinación de TIR (protocolo TIR/TIR), o con la realización del análisis de ADN (protocolo TIR/ADN). En caso de que ambas determinaciones resulten positivas se realizará un test de cloro en sudor.

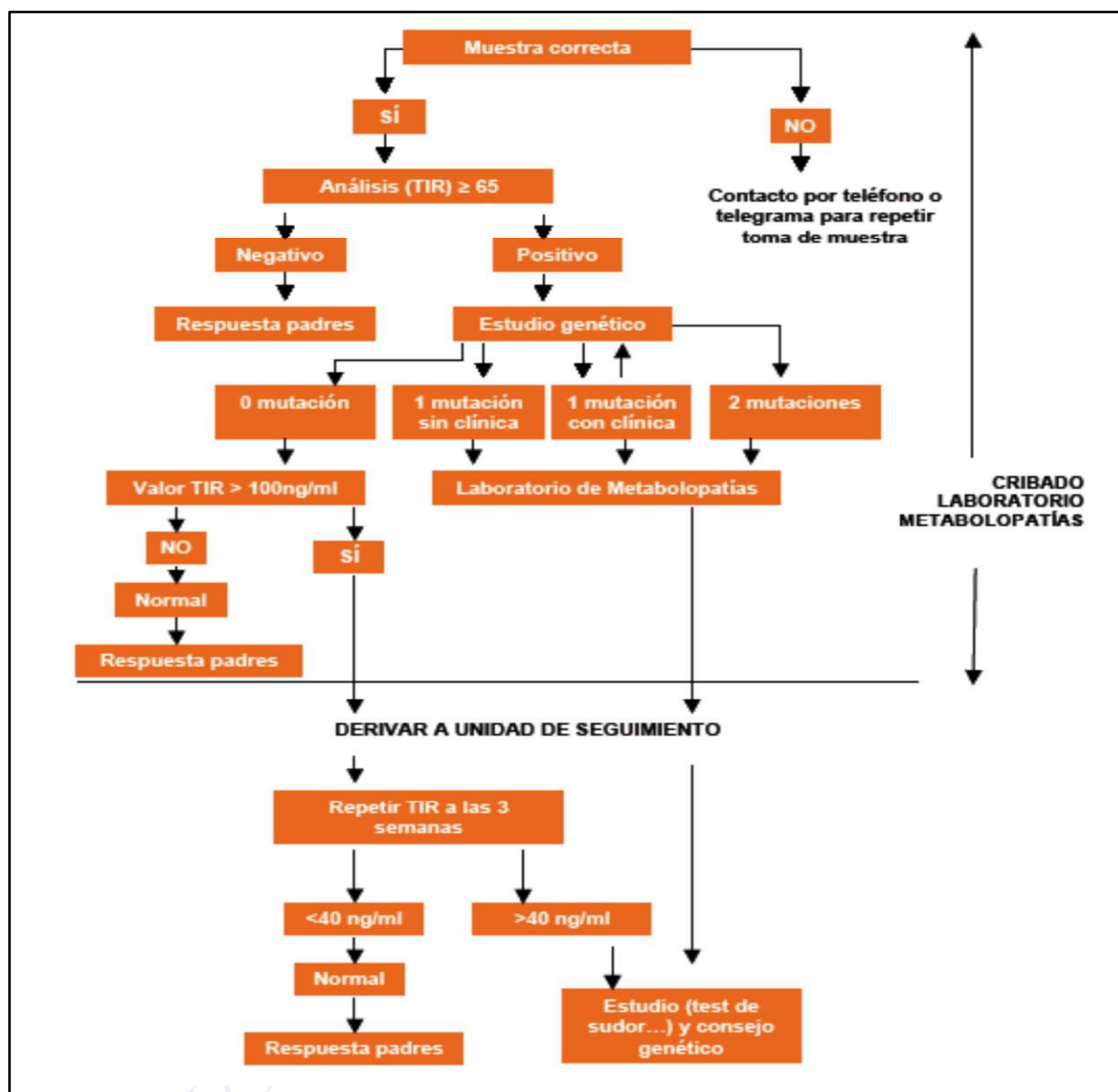
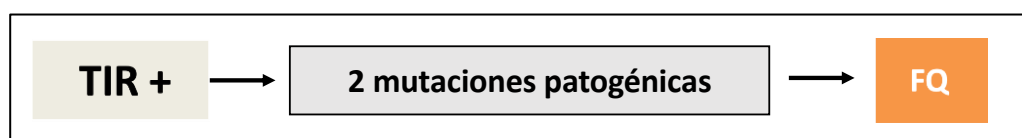
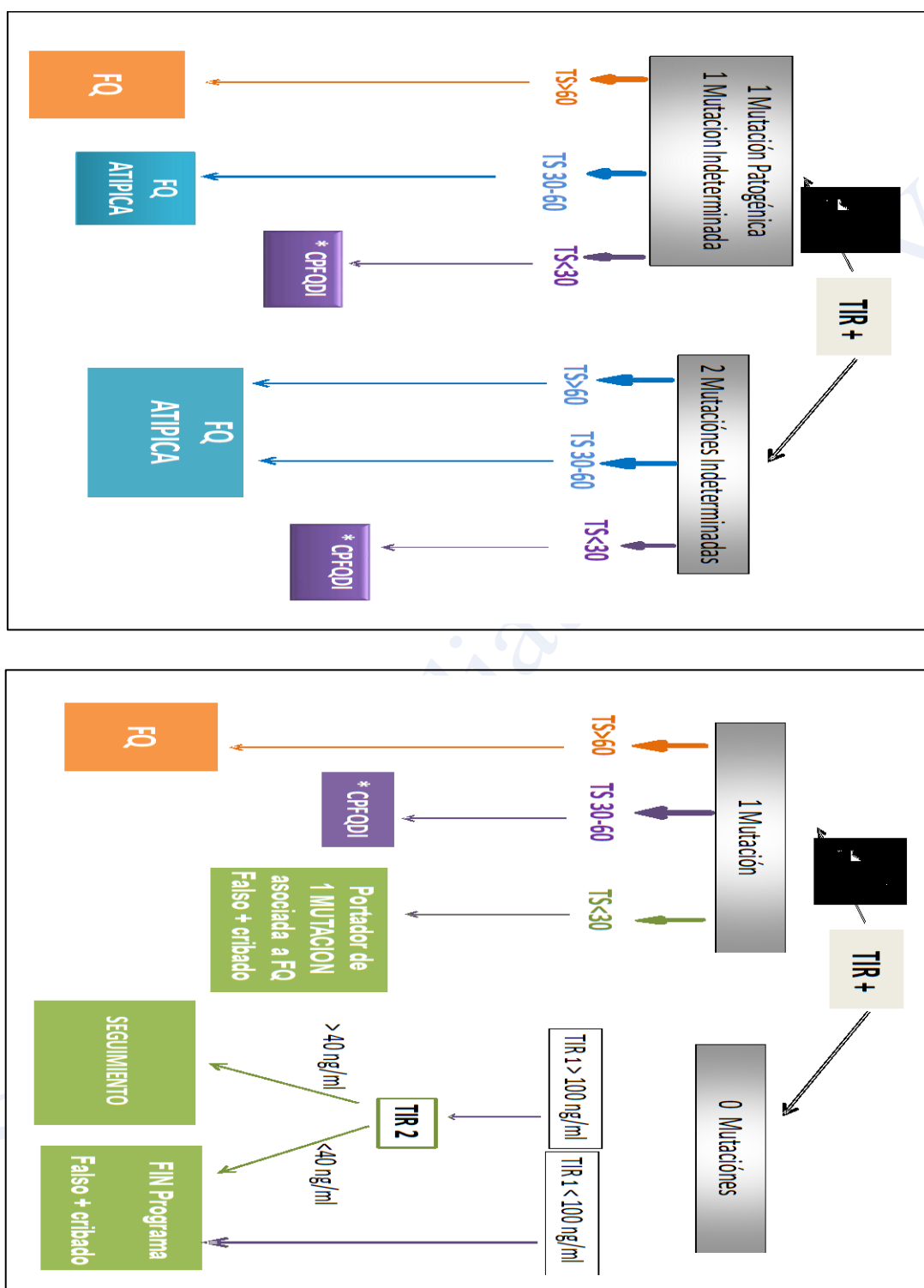


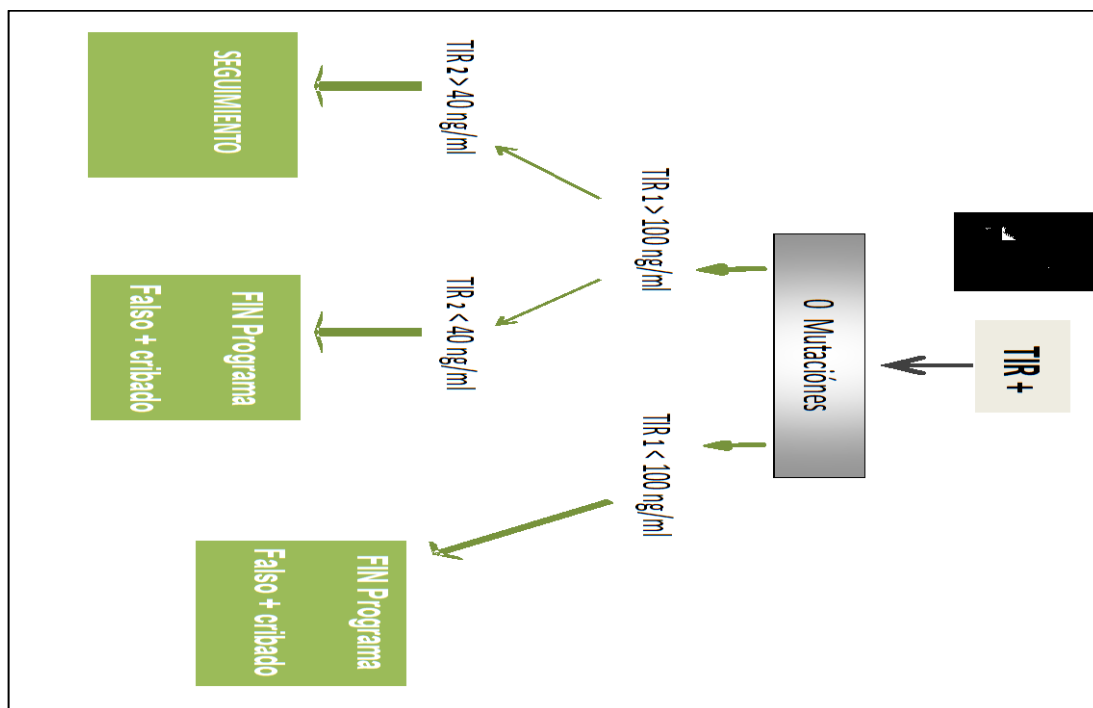
Figura 1. Algoritmo diagnóstico de cribado neonatal de la FQ en la Comunidad Valenciana

### 3.1.1 Interpretación de los resultados del cribado neonatal





CPFQDI: Cribado positivo FQ diagnóstico incierto



Figuras 2.1, 2.2, 2.3 y 2.4. Interpretación de los resultados del cribado neonatal

### 3.1.2 Test de cloruro en sudor

Consiste en obtener sudor que se extrae mediante iontoforesis con pilocarpina y determinar la concentración de cloruro en la muestra obtenida. Debe realizarse en los recién nacidos con screening positivo cuando el niño tenga más de dos semanas de edad y pese más de 3 kg. Debe repetirse al menos en 3 ocasiones.

#### Interpretación de resultados:

- $\leq 29$  mmol/l: Normal (FQ muy improbable).
- 30-59 mmol/l: Dudoso, interpretación dependiendo del estudio genético (FQ posible)
- $\geq 60$  mmol/l: Patológico (en 2 ocasiones, diagnóstico de FQ)

Los resultados intermedios o patológicos deben de ser confirmados mediante la repetición del test y/o la realización de análisis de ADN.

### 3.1.3 Diagnóstico genético

Los resultados dudosos del test de sudor deben de ser confirmados por un análisis de ADN, utilizando un método de detección de múltiples mutaciones del gen CFTR conocidas como productoras de FQ. La mutación más frecuente en nuestro medio es la  $\Delta F508$ , pero se han identificado hasta 1800 mutaciones relacionadas con la enfermedad.

**Resultados:**

- La presencia de 2 mutaciones del gen CFTR de reconocido carácter patogénico es criterio suficiente para confirmar el diagnóstico
- La ausencia de mutaciones patogénicas no excluye el diagnóstico.

**3.1.4 Definición de caso**

En el contexto del programa de cribado en el periodo neonatal y del lactante pequeño la sintomatología clínica es leve o está ausente, incluso en pacientes con 2 mutaciones claramente patogénicas.

- **FQ clásica:** TS > 60 mEq/l y/o dos mutaciones graves (caracterizadas como patogénicas)
- **FQ atípicas** (con escasa expresividad clínica en la infancia): aquellos con una mutación grave y otra de carácter patogénico indeterminado y con TS 30-60 mEq/L o < 30 mEq/L, o con dos mutaciones de carácter patogénico indeterminado y cloruros o altos (>60 mEq/L) o en rango entre 30-59 mEq/L.
- **CPFQDI:** Cribado positivo para FQ con Diagnóstico Incierto (Cystic Fibrosis Screen Positive Inconclusive Diagnosis, CFSPID): TIR positivo y
  - a) T sudor normal (<30 mEq/L) y 2 mutaciones de las cuales al menos 1 es de carácter patogénico indeterminado
  - b) T sudor dudoso (30-59 mEq/L) y 1 o no mutaciones en el gen CFTR

| TIR | Mutación Patógena | Mut. Incierta /5T | TS >60 mEq/l | TS 30-60mEq/l | TS <30 mEq/l | DIAGNÓSTICO               |
|-----|-------------------|-------------------|--------------|---------------|--------------|---------------------------|
| +   | 2                 |                   |              |               |              | Fibrosis Quística         |
| +   | 1                 | 1                 | +            |               |              | Fibrosis Quística         |
| +   | 1                 | 1                 |              | +             |              | Fibrosis Quística Atípica |
| +   |                   | 2                 | +            |               |              | Fibrosis Quística Atípica |
| +   | 1                 | 1                 |              |               | +            | CPFQDI                    |
| +   | 1                 |                   | +            |               |              | Fibrosis Quística         |
| +   | 1                 |                   |              | +             |              | CPFQDI                    |
| +   | 1                 |                   |              |               |              | Fibrosis Quística         |
| +   | 0                 |                   |              |               | +            | Falso positivo cribado    |
| +   | 1                 |                   |              |               | +            | Portador                  |

Tabla 1. Resumen cribado neonatal FQ.

### 3.2 DIAGNÓSTICO SIN CRIBADO NEONATAL

En el momento actual, la mayor parte de casos se van a diagnosticar por cribado neonatal. Sin embargo, algún caso puede escapar del programa de cribado y diagnosticarse por la clínica y pruebas complementarias.

El diagnóstico de FQ requiere la presencia de clínica compatible en al menos un órgano o sistema y cloruros en sudor elevados  $\geq 60$  mmol/l en 2 ocasiones y/o la detección de 2 mutaciones en el CFTR reconocidas productoras de FQ.

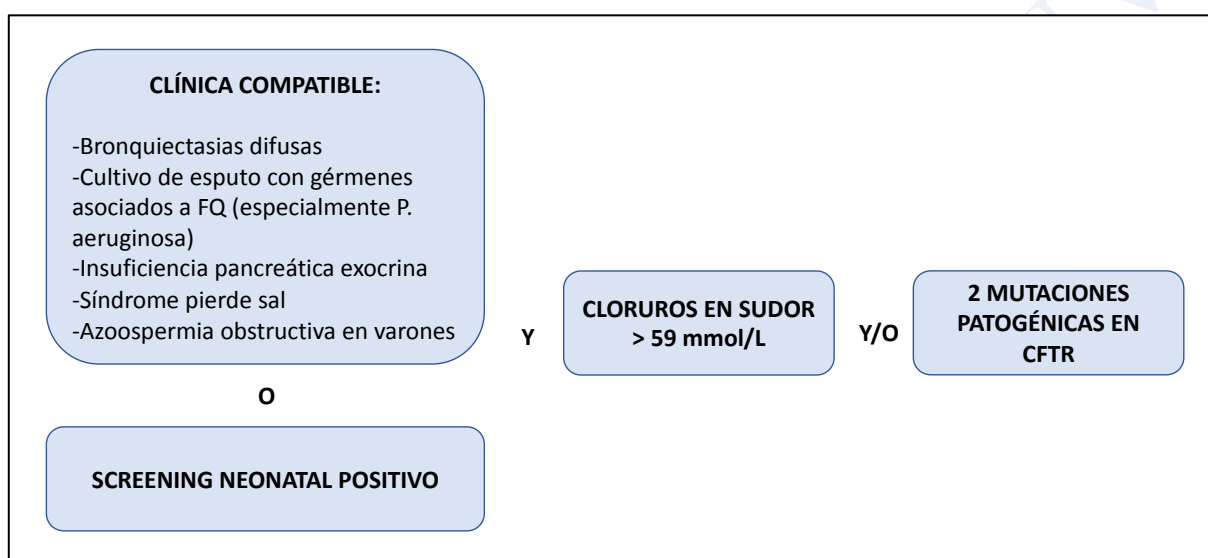


Figura 3: Criterios diagnósticos de FQ (modificado de Castellani et al, 2018)

#### 3.2.1 Test del sudor

Las indicaciones para realizar el test son:

- Recién nacidos con screening para FQ positivo (se debe realizar cuando el niño tenga más de 2 semanas de edad y pese más de 3 kg).
- Recién nacidos con síntomas sugestivos de FQ (íleo meconial, etc...). En estos casos el test se realizará a partir del segundo día de vida si es posible obtener una cantidad de sudor adecuada.
- Niños y adultos con síntomas sugestivos de FQ (infecciones respiratorias crónicas, sinusitis, diarrea crónica, heces aceitosas o anaranjadas, falta de progresión ponderoestatural, etc...)
- Hermanos de pacientes con FQ confirmada.



**Interpretación de resultados:****En < 6 meses:**

- $\leq 29$  mmol/l: Normal (FQ muy improbable)
- 30-59 mmol/l: Intermedio (FQ posible)
- $\geq 60$  mmol/l: Patológico (en 2 ocasiones, diagnóstico de FQ)

**En  $\geq 6$  meses, niños mayores y adultos:**

- $\leq 39$  mmol/l: Normal (FQ muy improbable)
- 40-59 mmol/l: Intermedio (FQ posible)
- $\geq 60$  mmol/l: Patológico (en 2 ocasiones, diagnóstico de FQ)

**3.2.2 Diagnóstico genético**

Las mutaciones del gen CFTR pueden agruparse en 6 grupos o clases, cada una caracterizada por un defecto fisiopatológico (figura 4). Además de esas 6 clases, recientemente se ha descrito una nueva clase (VII), en la que no hay síntesis de la proteína por grandes deleciones o duplicaciones en el gen.

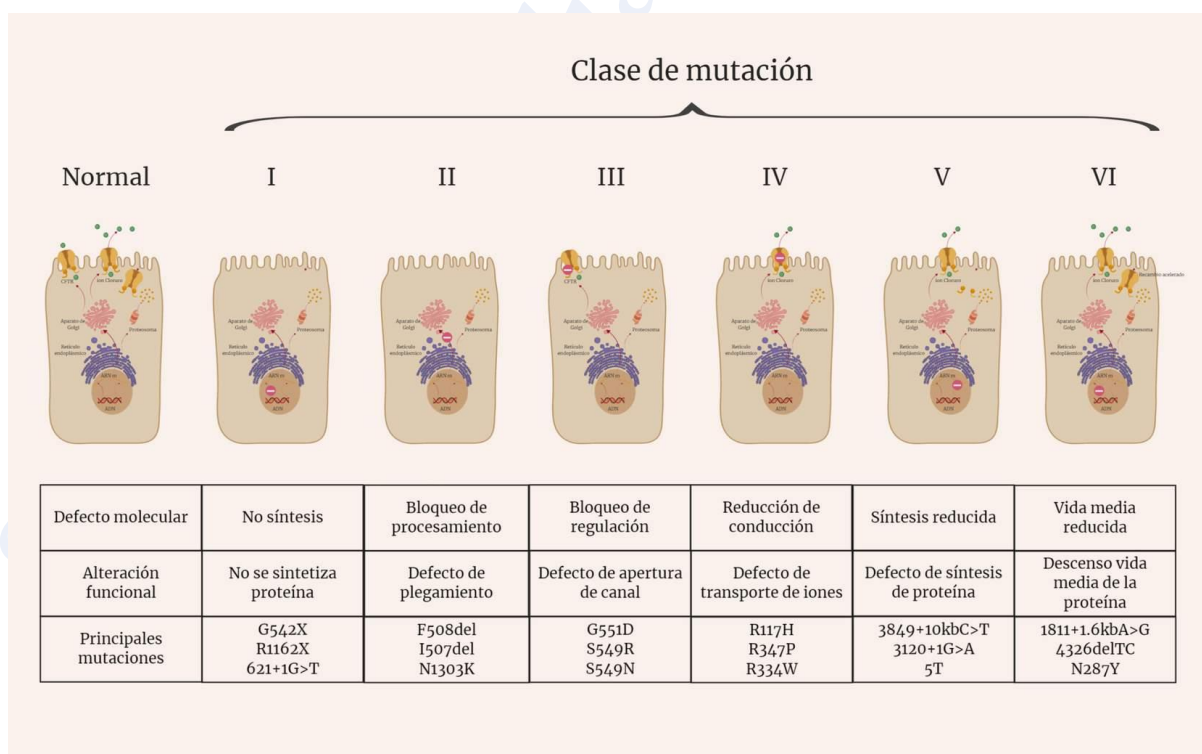


Figura 4. Clases de mutaciones del gen CFTR (modificado de Quintana-Gallego et al)

Las variantes detectadas en el gen CFTR se pueden clasificar como:

**a) Mutaciones causantes de FQ**

Son patogénicas conocidas. El diagnóstico de FQ se confirma si encontramos dos mutaciones causantes de FQ.

**b) Mutaciones de consecuencias clínicas variables**

Pueden ser patogénicas o no. Incluye mutaciones que pueden dar como resultado FQ o bien enfermedad relacionada con la proteína CFTR, como bronquiectasias difusas, agenesia congénita bilateral de conductos deferentes (ACBCD) o pancreatitis recurrente o crónica idiopática. Los pacientes portadores de estas mutaciones requieren seguimiento.

**c) Mutaciones no causantes de FQ**

No patogénicas.

**d) Mutaciones de significado desconocido**

No existen datos suficientes, tienen significado clínico incierto o no probado. Los pacientes portadores de estas mutaciones requieren evaluación.

La actividad total de la proteína CFTR en la membrana apical de la célula epitelial y, por tanto, el transporte total de iones a través de esta, dependerá tanto de la cantidad como de la función de esta proteína.

**Correlación mutación - genotipo**

Si las dos mutaciones son “clásicas, típicas o graves”, el genotipo será, casi con total probabilidad, “clásico, típico o grave”. Mutaciones “clásicas, típicas o graves”, salvo excepciones, se corresponden con las mutaciones de clase I, II y III.

Si una mutación es “clásica, típica o grave” y la otra mutación es “no clásica, atípica o leve”, el genotipo será, con más probabilidad, “no clásico, atípico o leve”. Mutaciones “no clásicas, atípicas o leves”, salvo excepciones, se corresponden con las mutaciones de clase IV y V. Dentro de las mutaciones de clase VI, las hay “graves” y “leves”.

Si las 2 mutaciones son “no clásicas, atípicas o leves”, el genotipo será, casi con total probabilidad, “no clásico, atípico o leve”.

**Correlación genotipo-fenotipo**

Los pacientes con FQ pueden presentar un fenotipo diferente en función del genotipo que poseen (**figura 5**).

-Los pacientes con un genotipo “clásico, típico o grave” mostrarán un fenotipo “clásico”, lo que equivale a una FQ grave o de riesgo alto.

-Los pacientes con un genotipo “no clásico, atípico o leve” mostrarán un fenotipo “no clásico”, lo que equivale a una FQ leve o de riesgo bajo.

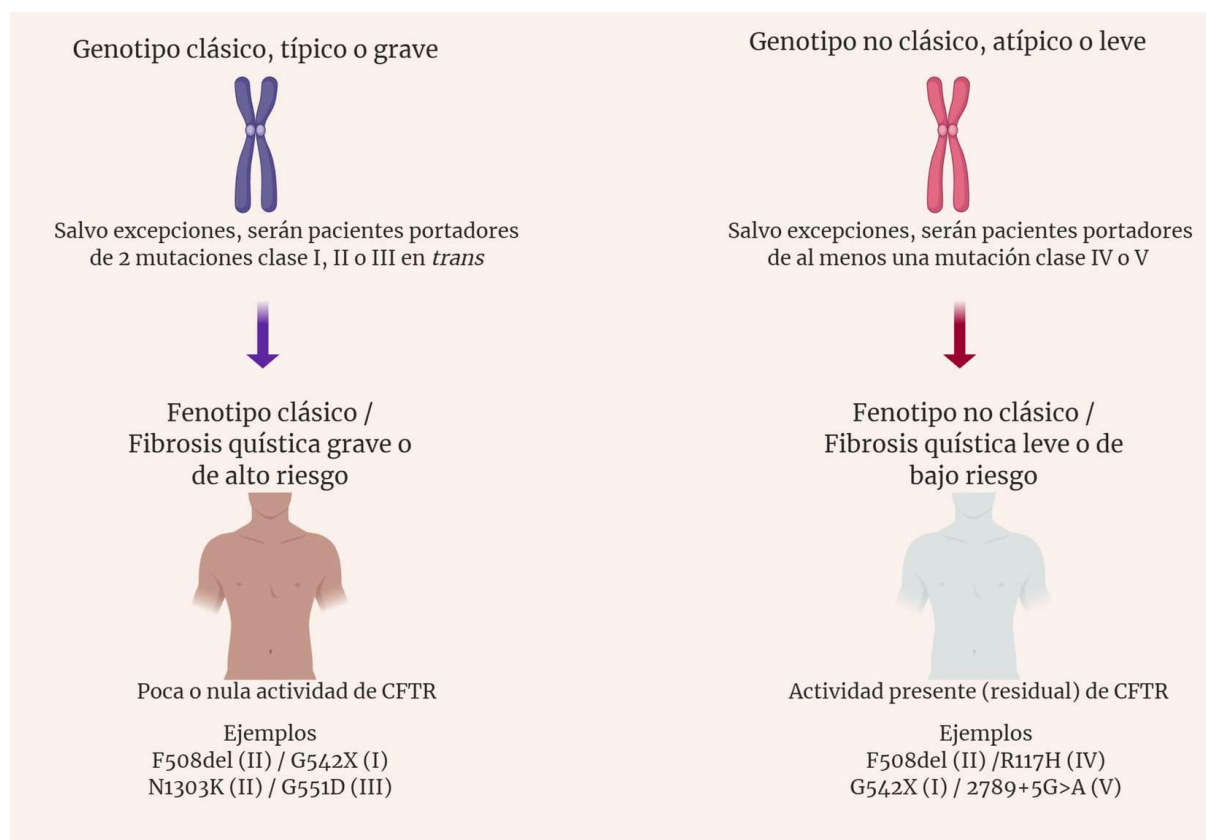


Figura 5. Relación entre el genotipo y el fenotipo en pacientes con FQ. Tomado de Curso genética y FQ. Módulo 2. Genética de la FQ.

| Actividad de CFTR (%) | Tipo de fibrosis quística                   | Manifestaciones clínicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ejemplos de mutaciones                              |
|-----------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| < 1%                  | Fibrosis quística clásica                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiencia pancreática</li> <li>Enfermedad pulmonar grave y progresiva</li> <li>Cloro en sudor 90-110 mmol/L</li> <li>Diabetes</li> <li>Cirrosis hepática (5-10% de los casos)</li> <li>Íleo meconial (15-20% de los casos)</li> </ul>                                          | F508del<br>G542X<br>N1303K<br>G551D<br>711+1G>T     |
| 1-5%                  | Fibrosis quística no clásica                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Suficiencia pancreática, pancreatitis</li> <li>Enfermedad pulmonar más leve y variable, a veces de comienzo tardío</li> <li>Cloro en sudor 60-90 mmol/L, a veces incluso &lt; 40 mmol/L</li> <li>Menor incidencia de diabetes y hepatopatía</li> <li>Íleo meconial raro</li> </ul> | A455E<br>R334W<br>3272-26A>G<br>D1152H<br>2789+5G>A |
| 5-15%                 | Enfermedad relacionada con la proteína CFTR | <ul style="list-style-type: none"> <li>Una manifestación aislada de entre las siguientes: ACBCD, pancreatitis aguda recurrente o crónica, bronquiectasias difusas, pólipos nasales, ABPA</li> </ul>                                                                                                                       | R117H<br>D1152H<br>L206W<br>5T                      |
| ~ 50%                 | Portador                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Habitualmente sin manifestaciones clínicas</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                              |                                                     |
| 100%                  | Sano                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguna</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                     |

**Tabla 2.** Manifestaciones clínicas de la fibrosis quística en función del nivel de actividad de la proteína CFTR

**ACBCD:** agenesia congénita bilateral de conductos deferentes; **ABPA:** aspergilosis broncopulmonar alérgica; **CFTR:** proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística

Los estudios de correlación genotipo-fenotipo indican que el fenotipo con insuficiencia pancreática está asociado a la presencia de dos mutaciones severas, mientras que los pacientes con suficiencia pancreática tienen, al menos, una mutación leve. La correlación con la enfermedad pulmonar es mucho más compleja, probablemente debido a otros factores ambientales y genéticos. Por consiguiente, el inicio de las manifestaciones clínicas es variable y depende de las mutaciones existentes en cada caso. En general, las mutaciones leves (R117H, L206W,) determinan la aparición tardía de los síntomas, cuando el niño tiene ya varios años o incluso en la adolescencia.

| <b>Tabla 3. Mutaciones del CFTR consistentemente asociadas con fenotipos de suficiencia e insuficiencia pancreática (Castellani et al. JCF, 2008)</b> |               |                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------|
| Mutaciones asociadas a IPE                                                                                                                            |               | Mutaciones asociadas a SP |
| F508del                                                                                                                                               | Y122X         | R117H                     |
| G542X                                                                                                                                                 | 1898+5G>T     | R347P <sup>&amp;</sup>    |
| G551D                                                                                                                                                 | 3120+1G>A     | 3849+10kbC>T              |
| N1303K                                                                                                                                                | E822X         | A455E                     |
| W1282X                                                                                                                                                | 2751+2T>A     | R334W <sup>&amp;</sup>    |
| R553X                                                                                                                                                 | 296+1G>C      | G178R                     |
| 621+1G>T                                                                                                                                              | R1070Q-S466X* | R352Q                     |
| 1717-1G>A                                                                                                                                             | R1158X        | R117C                     |
| R1 162X                                                                                                                                               | W496X         | 3272-26A>G                |
| I507del                                                                                                                                               | 2789+5G>A     | 711+3A>G                  |
| 394del1 TT                                                                                                                                            | 2184insA      | D110H                     |
| G85E*                                                                                                                                                 | 1811+1.6kbA>G | D565G                     |
| R560T                                                                                                                                                 | 1898+1G>A     | G576A                     |
| 1078delT                                                                                                                                              | 2143delT      | D1152H                    |
| 3659delC                                                                                                                                              | 1811+1.6kbA>G | L206W                     |
| 1898+1G>T                                                                                                                                             | R1066C        | V232D                     |
| 711+1G>T                                                                                                                                              | Q890X         | D1270N                    |
| 2183AA>G                                                                                                                                              | 2869insG      |                           |
| 3905insT                                                                                                                                              | K710X         |                           |
| S549N                                                                                                                                                 | 1609delCA     |                           |
| 2184delA                                                                                                                                              |               |                           |

IPE: insuficiencia pancreática. SP: suficiencia pancreática. \*Se puede asociar también con suficiencia pancreática. <sup>&</sup>Se puede asociar también con insuficiencia pancreática

### 3.2.3 Medida de la diferencia del potencial nasal

Detecta anomalías en la secreción de cloruro del epitelio nasal. La prueba consiste en aplicar un electrodo en la cavidad nasal y realizar una medida de voltaje en situación basal, otra tras perfusión de amiloride para bloquear el transporte de sodio y otra tras una perfusión libre de cloruro con un agonista del AMPc (como el isoproterenol), para estimular el transporte de cloruro

dependiente del CFTR. Los pacientes con disfunción del CFTR presentan una gran diferencia de potencial en estado basal, un gran descenso en el potencial tras administración de amiloride y una mínima de respuesta a la perfusión con isoproterenol.

### 3.2.4 Otras pruebas

**Otras: pruebas de función pulmonar, cultivos de LBA, TAC de senos nasales, etc...**

Si tras todas estas pruebas no se confirma el diagnóstico, pero se tiene una alta sospecha de FQ, será necesario realizar un seguimiento estrecho del paciente para detectar cualquier alteración que confirme definitivamente el diagnóstico.

## 4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Existen diferentes patologías cuyos síntomas pueden simular una FQ:

- **Inmunodeficiencias:** las anomalías inmunológicas, principalmente la Inmunodeficiencia Combinada Severa, pueden producir infecciones sinopulmonares recurrentes, similares a las producidas en los pacientes con FQ.
- **Discinesia ciliar primaria:** también produce infecciones sinopulmonares recurrentes, así como infertilidad masculina.
- **Síndrome de Shwachman-Diamond:** puede causar insuficiencia pancreática, aunque es menos frecuente que en la FQ.
- **IP exocrina de otro origen**

Estas patologías deben de ser tenidas en cuenta en pacientes con sospecha de FQ en los que no se consigue confirmar el diagnóstico mediante pruebas de laboratorio.

## 5. FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA Y TRATAMIENTO

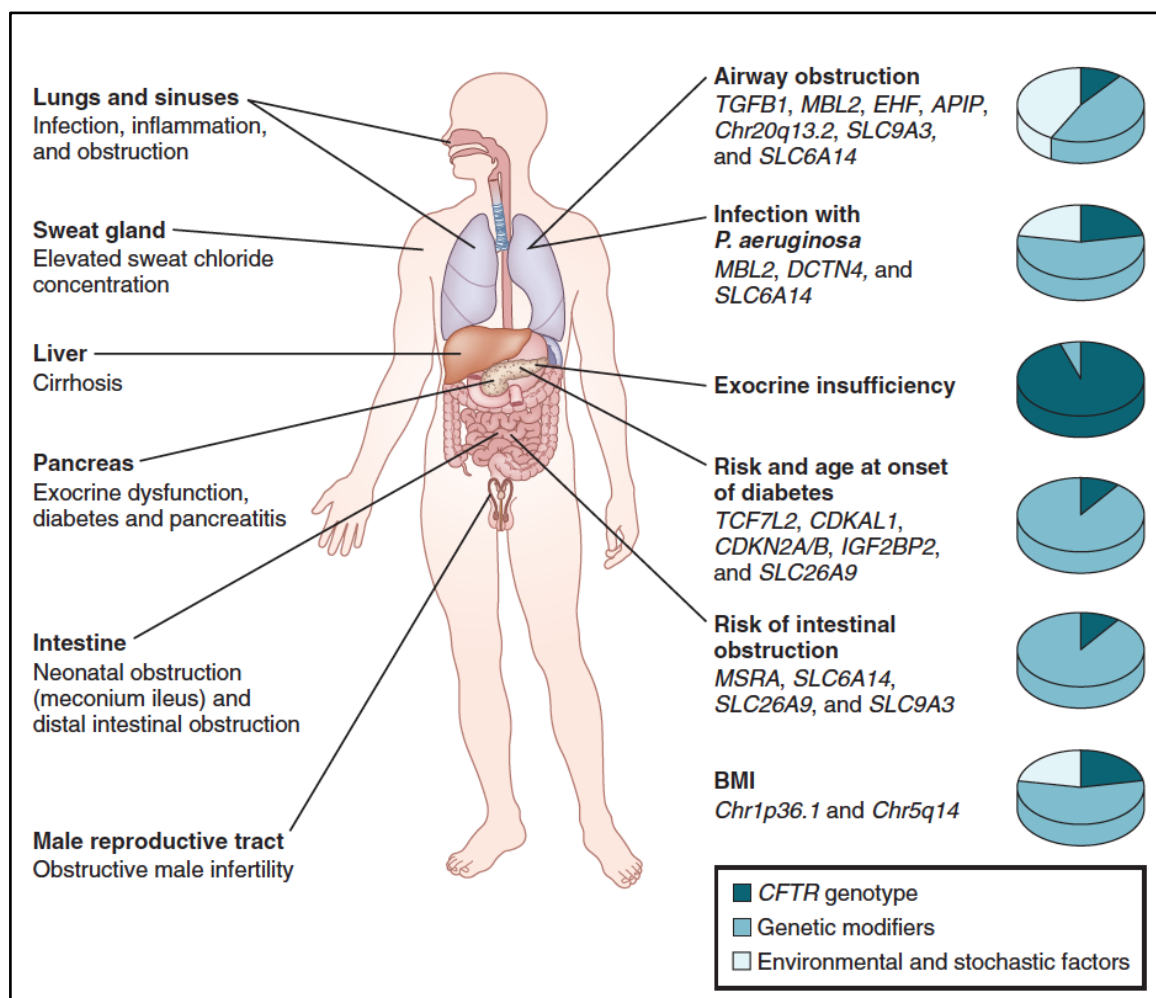


Figura 6. Formas de presentación clínica. (Tomado de Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Disease, 8th ed, 2019)

### 5.1 PATOLOGÍA RESPIRATORIA

**Síntomas respiratorios:** es la forma de presentación en el 45% de los pacientes. El síntoma guía en inicio es la **tos productiva persistente** con hiperinsuflación pulmonar en la Rx de tórax y test de función pulmonar sugestivo de enfermedad obstructiva de la vía aérea.

Conforme la enfermedad progresa, se va desarrollando una inflamación bronquial crónica que puede evolucionar a bronquiectasias. Durante este proceso se pueden alternar episodios de reagudización caracterizados por aumento de la tos y la dificultad respiratoria, con mayor producción de moco, anorexia y pérdida de peso.

La hipoxia mantenida se refleja clínicamente en algunos pacientes con la presencia de acropaquias o dedos en palillo de tambor.

La colonización de la vía aérea por bacterias patógenas es muy frecuente en pacientes con Fibrosis Quística. Los microorganismos que más se aíslan en las secreciones de estos pacientes son *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomona aeruginosa*, y *Burkholderia cepacia*, entre otros.

**Patología de senos:** hasta un 90% de los pacientes desarrollan sinusitis crónica.

## 5.2 PATOLOGÍA DIGESTIVA

### 5.2.1 ENFERMEDAD PANCREÁTICA

La FQ se relaciona con diferentes tipos de afectación pancreática.

#### 5.2.1.1 Insuficiencia pancreática exocrina

La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) está presente hasta en el 85% de los pacientes con FQ al nacimiento, aumentando progresivamente con la edad. Debido a la presencia de secreciones espesas, se produce una presión retrógrada hacia el parénquima pancreático, que comienza a autodigerirse, induciendo la aparición de quistes y fibrosis progresiva. La IPE se manifiesta clínicamente cuando la función pancreática cae por debajo del 10-15%.

La IPE provoca en los pacientes una malabsorción y maldigestión de grasas y proteínas que puede afectar al estado nutricional del paciente e interferir en su crecimiento. El signo característico de la insuficiencia pancreática es la **esteatorrea**, que se acompaña de **retraso de crecimiento** por malabsorción de grasas y proteínas. La malabsorción de las grasas en la FQ, origina una **malabsorción de vitaminas liposolubles** D, E, A y K, siendo los niveles bajos de vitamina E los más frecuentes, con las consiguientes complicaciones clínicas: anemia hemolítica y neuropatía por déficit de E, trastornos oculares por déficit de A, hemorragia por déficit de K y raquitismo e inmunodeficiencia por déficit de D. Con el avance de la enfermedad, se produce una malabsorción de macro y micronutrientes que da lugar a sintomatología por déficit de los mismos.

#### **\* Pruebas diagnósticas para valorar función pancreática:**

- **Medición de elastasa-1 fecal:** Prueba de elección a partir de las dos semanas de vida para detectar IPE. Niveles bajos sugieren insuficiencia pancreática debiendo plantear el diagnóstico de FQ, pero niveles normales no descartan el diagnóstico porque muchos de estos pacientes mantienen la función pancreática durante tiempo.

#### **Niveles de elastasa fecal:**

|                     |                           |
|---------------------|---------------------------|
| > 200 mcg/g heces   | → Normal                  |
| 100-200 mcg/g heces | → IPE leve                |
| < 100 mcg/g heces   | → IPE moderada            |
| < 15 mcg/g heces    | → IPE grave, típica de FQ |

- La elastasa-1 fecal debe de determinarse en suficientes pancreáticos bien semestral (lactantes)/anual (niños), o en cualquier momento en que se sospeche inicio de IPE. También se debe realizar en situaciones de diarrea, falta de crecimiento o pérdida de peso.
- No es útil para el seguimiento en los pacientes con IPE (no se altera con la terapia sustitutiva). Una vez constatada la IPE, no procede su determinación-
- **Cálculo del porcentaje de grasa en heces de 72 horas (test de Van de Kamer):** Permite monitorizar la pérdida de grasas en pacientes que ya presentan IPE con el objetivo de ajustar la terapia sustitutiva enzimática. Se considera patológica una excreción de grasa > 7% de la grasa ingerida. El inconveniente de esta prueba es que no distingue entre malabsorción de causa hepatobiliar, pancreática o mucosa.
- **Coeficiente de absorción de grasa (CAG):** Combina la determinación de la cantidad de grasa en heces (Método de Van de Kammer) con la calibración de la dieta ingerida durante 3 días. Permite ajustar la dosificación del tratamiento enzimático sustitutivo a la ingesta habitual de grasas.

**Coeficiente de absorción grasa:**

$$[(\text{grasa ingerida} - \text{grasa excretada}) / \text{grasa ingerida}] \times 100$$

Valores normales: - RNPT: 60-75%

- RNT- 6 meses: 80-85%

- &lt; 3 años: 90-95%

- &gt; 3 años: 95-98%

**\* Tratamiento de la IPE: Terapia de sustitución enzimática pancreática (TSEP):**

En el momento en que se diagnostique la IPE, es necesario suplementar con enzimas pancreáticos para conseguir las mínimas pérdidas fecales de grasas, vitaminas, proteínas y ácidos biliares, mejorando así la digestión y la absorción de alimentos y vitaminas liposolubles.

Los objetivos del TSEP son controlar la sintomatología, normalizar las deposiciones, disminuir al máximo la esteatorrea y conseguir una nutrición y desarrollo pondero-estatural adecuados.

Los enzimas pancreáticos se fabrican a partir de extracto de páncreas porcino que contiene amilasa, lipasa y proteasa. Se preparan en forma de gránulos de microesferas cubiertas por una cápsula de un material sensible a pH que se disuelve en contacto con el medio alcalino del duodeno. Es necesario su administración con todas las comidas que tengan ingredientes grasos.

**a) Dosificación TSEP:**

La dosis se puede calcular tanto en función del peso del paciente como del consumo de grasa en la dieta.



|                                                                                     | U lipasa /kg/comida                                | U lipasa/g grasa ingerida |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------|
| Lactantes                                                                           | 2.000 – 4.000/120mL de fórmula o lactancia materna | 400 – 900                 |
| Niños <4 años                                                                       | 1.000<br>500 (snack)                               | 500 – 4.000 (media 1.800) |
| >4 años y adultos                                                                   | 500 – 2.000<br>250 (snacks)                        | 500 – 4.000 (media 1.800) |
| La ingesta de grasa / kg declina con la edad → menos dosis necesaria de enzimas     |                                                    |                           |
| NO dosis superiores a 2.500 U/kg comida o 10.000 U/kg/día o 4.000 U/gramo grasa/día |                                                    |                           |

Tabla 4. Dosificación TSEP. Modificado de ESPEN-ESPGHAN-ECFS 2016.

La dosificación debe ajustarse siempre de forma individualizada en cada paciente, dado que el grado de IPE es variable, y a su vez, depende de la ingesta alimentaria. Variará según el número de comidas al día y la cantidad de alimentos ingeridos, siendo habitual que, a medida que crece el individuo, disminuyan progresivamente los requerimientos enzimáticos, porque a su vez se reduce la ingesta de grasa.

No debe sobrepasarse la dosis de 10.000 unidades de lipasa/kg/día por su asociación estadística con la colonopatía fibrosante. Una dosificación adecuada permite una dieta sin restricciones, variada y con el aporte energético necesario para cubrir todas las necesidades del paciente.

#### b) Preparados comerciales TSEP:

Actualmente disponemos en España una marca de enzimas pancreáticos: **KREON®**. Contienen lipasa, amilasa y proteasas, siendo su dosificación en función de la cantidad de lipasa.

- Kreon 10.000 cápsula dura gastrorresistente (contiene 10.000 unidades de Lipasa)
- Kreon 25.000 cápsula dura gastrorresistente (contiene 25.000 unidades de Lipasa)
- Kreon 5.000 granulado gastrorresistente (contiene 5.000 unidades de Lipasa)

#### c) Forma de administración TSEP:

Los niños mayores deben tragar las cápsulas sin abrir. A los más pequeños, los gránulos se les pueden administrar disueltos en un alimento blando y ligeramente ácido (por ejemplo, con una cucharada de yogur), evitando los alimentos básicos como la leche, que disolverían la cubierta entérica. Es importante enjuagar la boca de los lactantes para evitar las aftas bucales. En caso de sobredosificación en los lactantes puede objetivarse irritación perianal.

Es importante no administrar conjuntamente con fármacos que aceleren el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal.

La dosis en cada toma se debe repartir 50-75% antes de la toma y el resto durante la misma. Hay que advertir a los pacientes que se tienen que administrar siempre que se vaya a ingerir una comida

con contenido graso, incluidos snacks y tentempiés. Ver anexo 3: Recomendaciones tratamiento con enzimas.

#### **d) Seguimiento TSEP:**

Para valorar la efectividad del tratamiento y comprobar la adecuada dosificación, se pueden controlar:

- Parámetros subjetivos: seguimiento de los síntomas (diarrea, esteatorrea, dolor abdominal, flatulencia, etc.)
- Desarrollo pondero-estatural y crecimiento. Un excesivo apetito con inadecuada ganancia ponderal puede ser signo de infradosificación. Dosis por encima de lo necesario pueden producir dolor abdominal y/o estreñimiento.
- Pruebas objetivas como el CAG: test de grasa en heces junto con un registro dietético de 3 días.

Causas de respuesta inadecuada al tratamiento enzimático: En caso de no conseguir controlar la esteatorrea ("esteatorrea rebelde", en 20% de los pacientes), hay que descartar incumplimiento terapéutico, inadecuación entre dieta y TSEP, sobrecrecimiento bacteriano, enfermedad celiaca, déficit de ácidos grasos esenciales, hipopotasemia y otras enfermedades gastrointestinales asociadas. Para favorecer la acción enzimática, puede ser necesario recurrir a estrategias adicionales para disminuir la acidez gástrica (IBP como omeprazol) o aumentar la alcalinización duodenal o actuar sobre las sales biliares.

#### **e) Efectos secundarios TSEP**

Los más frecuentes son aftas orales, irritación perianal e hiperuricosuria, pero el más grave es la colonopatía fibro-estenotante, que es una complicación rara que aparece en pacientes con dosis de enzimas superiores a 10.000 U de lipasa/kg/d.

#### **5.2.1.2 Insuficiencia pancreática endocrina:**

Hasta en un 25-50% de los pacientes con FQ se produce un deterioro progresivo del páncreas, manifestándose con la aparición de disminución de la tolerancia a la glucosa, hasta conducirlos a un tipo de diabetes denominado Diabetes asociada a FQ (DRFQ). Está causada por una insulinopenia progresiva secundaria a la pérdida global de tejido pancreático y a la pancreatitis aguda o recurrente que puede aparecer en pacientes con suficiencia pancreática o que conservan una función residual. La incidencia y prevalencia aumentan con la edad. La prevalencia de la DRFQ se da en un 8 % de los pacientes de FQ con más de 10 años de edad.

Por este motivo, se recomienda realizar una **prueba de tolerancia oral a la glucosa anualmente**, después de los 10 años de edad.

Una vez establecida la DRFQ, el tratamiento es la insulina, ya que se ha comprobado que los antidiabéticos orales no son tan efectivos a la hora de mejorar el estado nutricional y metabólico.

### 5.2.1.3 Pancreatitis

Ocurre en pacientes suficientes pancreáticos o con función pancreática residual. Debido a la secreción defectuosa, se produce un daño tisular crónico.

Puede presentarse en forma de episodios agudos aislados o recurrentes, o evolucionar hacia la cronicidad, con destrucción progresiva de la glándula. La clínica se caracteriza por dolor abdominal grave, náuseas, vómitos y afectación del estado general.

### 5.2.2 REFLUJO GASTROESOFÁGICO (RGE):

El RGE es más frecuente en pacientes con FQ que en la población general. La forma sintomática afecta a un 30-40% de los pacientes, pudiendo llegar hasta un 90% en las formas asintomáticas que se detectan en pacientes con patología pulmonar grave. En algunos estudios se ha relacionado con empeoramiento de la enfermedad pulmonar debido a microaspiraciones o broncoespasmos. Por otro lado, diversos estudios relacionan el tratamiento del RGE con inhibidores de la secreción ácida con una menor progresión del deterioro de la función pulmonar y un retraso en la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*.

La causa más frecuente de RGE en niños con FQ es la relajación del esfínter esofágico inferior, aunque también se encuentran implicados el aumento de la presión abdominal por la tos, el retraso del vaciamiento gástrico por la dieta rica en grasas, etc...

Los síntomas del RGE en la FQ son los mismos que en la población general. Puede contribuir a la malnutrición por disminución de la ingesta y vómitos y se debe sospechar ante la exacerbación inexplicable de síntomas respiratorios o aparición de broncoespasmo.

El **tratamiento** del RGE en pacientes con FQ se basa en:

- Cambios dietéticos
- Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP): **omeprazol o esomeprazol 1-2 mg/kg/d**

### 5.2.3 ILEO MECONIAL

Es la forma de presentación del 10-20% de los recién nacidos con FQ. Se caracteriza por obstrucción intestinal por meconio y se presenta como un cuadro de afectación general con distensión abdominal progresiva y vómitos biliosos. Se relaciona con genotipos graves, la mayoría se acompañan de IPE. Puede requerir tratamiento quirúrgico para su resolución. Algunos casos se pueden resolver con instilación de gastrografin o N-acetilcisteína en enema.

### 5.2.4 SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN INTESTINAL DISTAL (SOID):

En el niño mayor y el adulto puede ocurrir un cuadro similar de obstrucción, denominado SOID, que es más frecuente en los genotipos más severos. Se debe a la impactación del contenido intestinal espeso a nivel de la región ileocecal, produciendo una obstrucción intestinal completa o incompleta. Esta entidad es más frecuente en pacientes con IPE, y se ha relacionado tanto con el exceso de enzimas pancreáticos administrados, como con el defecto de los mismos.

Son factores de riesgo: genotipo severo, fenotipo severo, IPE, deshidratación, mal control de la absorción de grasas, historia de íleo meconial, antecedentes de SOID, post- trasplante (de pulmón especialmente), DMRFQ.

Debe realizarse prevención del SOID siempre mediante optimización de la suplementación enzimática, asegurar una hidratación adecuada y regular el hábito intestinal.

La clínica del SOID consiste en dolor abdominal con distensión, con masa palpable en FID, acompañados de imágenes radiológicas sugestivas de obstrucción intestinal. Puede ser completo, con sintomatología típica o incompleto, en el que los síntomas son recurrentes. Se ha descrito la **invaginación intestinal** como complicación asociada al SOID debido a la presencia del material espeso adherido a la mucosa intestinal, que actuaría como desencadenante.

**\* Tratamiento SOID:**

**a) SOID incompleto:**

- Hidratación abundante.

- Laxantes osmóticos (PEG, polietilenglicol):

Preparación en sobres: Movicol® 6,9 g y 13,8 g, Casenlax® 4 g y 10 g.

Dosis 2-4 g/kg/día. Máximo 80-100 g día, vía oral.

- Lavados intestinales con PEG en solución electrolítica: 20-40 ml/kg/h (max. 1l/h/8h)

**Alternativa: Gastrografin** (amidotrizoato sódico, contraste hidrosoluble) oral o por sonda nasogástrica diluido: 50 mL en 200 mL de agua, en menores de 6 años al día, y 100 mL en 400 mL en mayores. Se puede fraccionar en 1 ó 2 dosis al día y después seguir con la mitad de la dosis durante unos días hasta la desaparición de los síntomas. En niños pequeños, si lo vomitan, al ser una solución hiperosmolar existe posibilidad de aspiración por lo que es aconsejable premedicar con procinéticos.

**Finalidad del tratamiento:** El objetivo es la desimpactación, consiguiendo un efluente rectal claro y fluido, mejorar el dolor abdominal, la resolución de los vómitos y de la distensión abdominal.

El tratamiento con enzimas pancreáticos se iniciará una vez que haya desaparecido la impactación y los síntomas.

Las medidas médicas están contraindicadas si hay obstrucción completa o irritación peritoneal.

**b) SOID completo:** vómitos biliosos o si la terapia anterior ha fallado.

- Aspiración nasogástrica si vómitos.
- Rehidratación iv.
- Gastrografin® en enemas: 100 ml diluidos en 400 ml de agua. Hacer lavado retrógrado con presión hidrostática y mediante visión directa por radiólogo experimentado.
- Colonoscopia y lavado con irrigación/aspirado de fecalomas.
- Cirugía en casos excepcionales: laparotomía con lavado a través de enterostomía, y si no es efectivo, resección íleocecal.

Otra opción terapéutica es la N-acetilcisteína al 20% vo (10 ml/8h) o enemas (100-200 ml diluidos).

#### **\* Profilaxis posterior:**

El SOID es un cuadro recurrente que obliga a su prevención, ya que el paciente que lo presenta tiene riesgo de volver a tenerlo. Por ello, hay que vigilar:

- La dosificación adecuada de enzimas pancreáticos.
- Aporte abundante de líquidos y de fibra vegetal.
- Administración de laxantes osmóticos, si hubiese estreñimiento. Se debe realizar **tratamiento de mantenimiento con:** PEG 0,5-1g/kg/día (máximo 40g/día) durante 6-12 meses.

#### **5.2.5 ESTREÑIMIENTO**

Ocurre hasta en un 25-50%, y se produce debido a una composición anormal del líquido intestinal, asociado a dismotilidad intestinal e insuficiencia pancreática.

Es una complicación común en estos pacientes y es una de las causas de dolor abdominal en los mismos. Se asocia a un inadecuado tratamiento con enzimas pancreáticos y a la deshidratación.

El tratamiento consiste en:

- Dieta rica en fibra
- Hidratación
- Ajuste adecuado del tratamiento enzimático
- Laxantes osmóticos: Polietilenglicol (PEG) v.o. (Movicol Pediátrico, Casenlax) a dosis de 0,5-1 g/kg/d (max. 80 g/d)

#### **5.2.6 PROLAPSO RECTAL**

Asociado a estreñimiento y desnutrición, actualmente es menos frecuente debido al diagnóstico y tratamiento precoz.

#### **5.2.7 SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO DEL INTESTINO DELGADO (SBI)**

El SBI se define como un contenido de microorganismos superior a  $10^6$  ufc/ml en las muestras de fluido intestinal en los tramos altos del intestino delgado. Hasta un 35% de los pacientes con FQ pueden desarrollarlo, debido principalmente a la presencia de motilidad intestinal disminuida, la alteración de la flora bacteriana por el uso crónico de antibióticos y antiácidos y a que la alteración de la proteína CFTR contribuye a la disbiosis tanto en el tracto digestivo como en la vía aérea.

Es una entidad muy común en pacientes con FQ. Los factores involucrados en su etiología son el empleo prolongado de antibióticos, la utilización de antiácidos y la falta de secreciones pancreáticas que poseen una actividad antimicrobiana y participan en la regulación de la flora intestinal. La existencia de un SBI conlleva a una inflamación intestinal, aumento de la permeabilidad intestinal, deconjugación de las sales biliares y malabsorción de nutrientes. Puede dar lugar por si

misma a una esteatorrea rebelde, pasando desapercibida salvo que se practiquen pruebas de sobrecarga con glucosa y/o lactulosa y test de H<sub>2</sub> en aliento.

En su tratamiento juegan un papel importante los **probióticos**, que se recomiendan por sus propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias, así como de control de la permeabilidad intestinal y del microbiota. Actualmente en nuestro centro disponemos de un probiótico con gran concentración de bacterias para el tratamiento de los pacientes con FQ. Su nombre es Vivomixx<sup>®</sup> y contiene 112 mil millones de bacterias vivas por cápsula/ 450 mil millones de bacterias vivas por sobre (mezcla VSL3). También existe evidencia con el Lactobacillus rhamnosus GG (Bivos<sup>®</sup>), pues parece tener un efecto positivo sobre la inflamación intestinal, la exacerbación pulmonar y la calidad de vida.

Productos disponibles en nuestro centro:

**Vivomixx cápsulas** de 112 mil millones UFC

**Vivomixx sobres** de 450 mil millones UFC

Otros productos:

**Bivos sobres** (posología 1-2 sobres al día en niños mayores)

**Bivos gotas** (posología 9 gotas al día en niños pequeños)

#### 5.2.8 COLONOPATÍA FIBROSANTE

Se trata de una complicación de la FQ del páncreas, que consiste en la estenosis fusiforme de un segmento del colon (sobre todo ciego y ascendente). Se ha descrito, sobre todo, en niños con FQ, estableciéndose como factor precipitante la toma de suplementos enzimáticos pancreáticos a altas concentraciones (más de 10.000 unidades de lipasa/kg/día), durante al menos 12 meses. También se han identificado otros factores predisponentes como la edad joven, los antecedentes de cirugía intestinal, el SIOD y el empleo de antihistamínicos H<sub>2</sub>. Algunos autores atribuyen esta patología a la presencia de ácido metacrílico y de etil-acrilato en la cubierta de algunos tipos de suplementos enzimáticos, aunque no se ha podido establecer una relación causa efecto.

El cuadro clínico consiste en oclusión o suboclusión intestinal que puede asociarse a diarrea sanguinolenta.

Dado que esta rara complicación se asocia a la sobredosificación con enzimas pancreáticos, el tratamiento se basa en adecuar el aporte enzimático, apoyo nutricional y cirugía en casos necesarios.

#### 5.2.9 ENFERMEDAD HEPÁTICA ASOCIADA A FQ (EHRFQ)

Aparece en el 18-37% de los pacientes con un espectro variado de alteraciones de la vía biliar, de la vesícula (microvesícula, litiasis, estenosis de colédoco) y del parénquima hepático (colestasis, esteatosis, cirrosis biliar focal que puede avanzar a una cirrosis multilobulillar), en el curso de la enfermedad. En la adolescencia puede producir hipertensión portal e hiperesplenismo, más frecuente en la edad adulta. Es la tercera causa de mortalidad en la FQ (2,5% de mortalidad en ellos).

Es uno de los factores más importantes en el mantenimiento de una adecuada calidad de vida de estos pacientes. Su etiología es multifactorial e implica al genotipo, el estado nutricional, los factores ambientales, infecciones y iatrogenia, entre otros.

No existe consenso sobre la **definición** de EHRFQ, pero de acuerdo con la corriente europea se definiría como al menos la presencia de **dos de las siguientes condiciones** (después de excluir esteatosis):

- Hepatomegalia clínica (> 2 cm bajo reborde costal) confirmada por ecografía.
- Elevación de enzimas hepáticas (GOT, GPT, GGT x 2) en al menos 3 determinaciones durante 12 meses.
- Evidencia de enfermedad hepática o hipertensión portal por ecografía (el aumento difuso de la ecogenicidad hepática sugestivo de esteatosis, no es criterio diagnóstico).

### **Prevención:**

Es muy importante un adecuado estado de nutrición, siendo las medidas nutricionales muy importantes para enlentecer la progresión de la enfermedad hepática.

### **Tratamiento:**

**Ácido Ursodesoxicólico (Ursochol®):** La introducción de este fármaco en el tratamiento de EHRFQ, ha permitido reducir la progresión de la misma al prevenir la citolisis y la colestasis. Es un inductor del flujo biliar y su uso ha demostrado una mejoría en la química hepática, función secretora y drenaje biliar, histología hepática, nutrición y ácidos grasos esenciales, aunque todavía se desconoce su impacto en la evolución de la enfermedad.

La dosis óptima inicial es de **20 mg/kg/día** repartida en 2 dosis. Se debe iniciar si se detecta EHRFQ. Tras iniciar el tratamiento se debe hacer un control analítico a los 3-6 meses, y si no hay mejoría la dosis se puede incrementar hasta 30 mg/kg/día.

Es un fármaco bien tolerado y con escasos efectos secundarios, y su beneficio es mayor en pacientes asintomáticos.

## **5.3 AFECTACIÓN DE OTROS ÓRGANOS Y SISTEMAS**

### **5.3.1 ALTERACIONES ESQUELÉTICAS**

Los pacientes con FQ tienen disminuido el contenido mineral del hueso, lo que aumenta el riesgo de fracturas y cifoescoliosis. Entre los diferentes mecanismos que dan lugar a la patología ósea se encuentran la malabsorción de vitamina D, el estado nutricional, la maduración puberal retrasada, etc... Por este motivo, se recomienda realizar controles de densitometría a partir de los 8-10 años.

Otras de las manifestaciones osteoarticulares de la FQ son la osteoartropatía hipertrófica y las acropaquias, que son debidas a la proliferación del tejido óseo en zonas distales de las extremidades.

### 5.3.2 NEFROLITIASIS Y NEFROCALCINOSIS

Son comunes en pacientes con FQ. La nefrocalcinosis microscópica puede encontrarse hasta en más del 90% de pacientes. Existen unos factores de riesgo para el desarrollo de estas patologías que son la hiperoxaliuria entérica (debido a la malabsorción de grasas) y la hipocitraturia (debido a la acidosis cónica metabólica).

**Otros:** infertilidad, trombosis venosa recurrente, etc...

### 5.4 NUTRICIÓN Y SOPORTE NUTRICIONAL

El estado nutricional tiene una fuerte correlación positiva con la función pulmonar y con la supervivencia en la FQ. La mejoría del estado nutricional de estos pacientes conlleva un aumento de la supervivencia y un retraso en el deterioro de la función pulmonar. Por tanto, lograr un crecimiento normal y mantener una nutrición adecuada será el objetivo principal.

Tabla 5: Guía para indicación de soporte nutricional (Gartner et al. 2019)

|                                                                                       | <2 años                                                                                               | 2-18 años                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Estado nutricional óptimo: consejo nutricional preventivo                             | Peso para talla $\geq P_{50}$                                                                         | IMC $\geq P_{50}$                                                                         |
| Estado nutricional subóptimo: modificaciones dietéticas y suplemento nutricional oral | Peso para talla en $P_{10}$ - $P_{50}$<br>Pérdida de peso<br>Fallo de medro                           | IMC $P_{10}$ - $P_{50}$<br>Pérdida de peso en 2-4 meses o ausencia de ganancia en 2 meses |
| Malnutrición persistente: nutrición enteral (sonda nasogástrica o gastrostomía)       | Peso para talla $< P_{10}$<br>Pérdida de peso persistente o fallo de medro a pesar de suplemento oral | IMC $< P_{10}$<br>Caída de 2 percentiles a pesar de suplemento oral                       |
| IMC: índice de masa corporal, calculado como peso (kg)/talla ( $m^2$ ).               |                                                                                                       |                                                                                           |

#### 5.4.1 APORTES CALÓRICOS

La alimentación del niño con FQ debe ser variada y equilibrada, con incremento de los aportes calóricos en momentos de mayor necesidad. Como regla general, el aporte de calorías debe ser entre 120-150% de las recomendaciones diarias para niños de su edad, principalmente con la alimentación convencional. Se recomienda a los lactantes con FQ lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses. En caso de LA, no será necesaria la utilización de fórmulas hidrolizadas. Ver anexo 3: Recomendaciones para enriquecer calóricamente los alimentos.

En caso de dificultades en la alimentación o cuando sean necesarios aportes mayores, se pueden utilizar **suplementos energéticos**, en forma de módulos o fórmulas poliméricas. Se pueden administrar por boca, por sonda nasogástrica o gastrostomía.

#### 5.4.2 MACRONUTRIENTES

##### \* Proteínas:

-15-20% valor calórico total (VCT) para hacer frente al aumento de las pérdidas.



-No administrar hidrolizados o fórmulas elementales de forma rutinaria; solo en casos de desnutrición grave, síndrome de intestino corto o APLV.

**\* Hidratos de carbono:**

-45-48% del VCT

-Si insuficiencia respiratoria grave restringir al 30 % del valor calórico total para evitar el exceso de producción de carbónico.

-Favorecer el consumo de carbohidratos complejos y fibra, evitando de forma especial los azúcares simples.

**\* Grasas:**

-40-45% del VCT permitiendo incrementar ingreso de energía, aumentar la palatabilidad y hacer frente a pérdidas por heces.

- Es frecuente el déficit de ácidos grasos esenciales (AGE), especialmente los derivados de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga o LC-PUFA omega 3 [ácido eicosapentaenoico (EPA); ácido docosahexanoico (DHA) y sus precursores (ácido linolénico y linoleico)]. Esto puede ocurrir tanto en pacientes suficientes como insuficientes pancreáticos. Esta alteración de los AGE, con un aumento del ácido araquidónico (AA) y déficit del ácido docosahexanoico (DHA) asociado a un cociente  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 aumentado, favorece un estado de inflamación permanente y mal regulado. Resultados de algunos estudios invitan a pensar que la mayor ingesta de DHA frente a otras grasas tipo ácido linoleico (LNA) no supondría tanto aumento de AA y por tanto disminuiría el efecto inflamatorio. Es por ello que se recomienda aportar ácidos grasos en forma de **DHA** a estos pacientes. Está recomendado en situaciones de desnutrición severa, con el fin de restablecer el equilibrio lipídico a favor de AG  $\omega$ -3. La cantidad diaria recomendada es de **50-70 mg/kg/día de DHA**. En términos de dosis diaria, se recomienda una dosis promedio no superior a 3 gramos de DHA al día. La deficiencia de AGE debe considerarse en pacientes con fallo de crecimiento para investigarla e iniciar tratamiento.

Productos disponibles en nuestro centro:

**BrudiNen** cápsulas de 500 mg y **Algatrium plus** 660 mg/ml

- De forma especial, se debe favorecer el consumo de grasas mono y poliinsaturadas frente a ácidos grasos saturados y colesterol, haciendo especial hincapié en los alimentos ricos en ácidos grasos omega-3 como los pescados azules (excepto depredadores), y los frutos secos. También existen preparadores comerciales de DHA, más útiles en lactantes que no lo obtuvieran en cantidad suficiente de los alimentos.

- Si colestasis o IPE mal controlada, utilizar fórmulas con MCT que no requieren secreciones biliares ni pancreáticas para su absorción.

### **5.4.3 MINERALES Y ELECTROLITOS**

**\* Sodio**

Los pacientes con FQ tienen un riesgo aumentado de pérdida de **sodio**, principalmente en casos de fiebre, ejercicio intenso, hipersudoración o calor, provocando en algunos casos, deshidratación hiponatémica. Hay que tener también precaución en casos de lactancia materna, ya que contiene bajas concentraciones de sodio y cloro, con riesgo de alcalosis metabólica hipoclorémica. Para su prevención, es importante suplementar las comidas con un mayor aporte de cloruro sódico, tanto en pacientes con IPE como los suficientes pancreáticos:

Tabla 5. Suplementación de sodio en FQ. Modificado de ESPEN-ESPGHAN-ECFS 2016.

| Edad                                        | Suplementación de sodio*                          | Detalles                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>0-6 meses</b>                            | 1-2 mmol/kg/día                                   | Administrar sal en pequeñas porciones durante el día, diluidos en el agua o zumos. O bien calcular los aportes de sal con solución de rehidratación oral.                     |
| <b>Lactantes con necesidades especiales</b> | Hasta 4 mmol/kg/día                               | Aumentar la ingesta en lactantes que viven en ambientes con temperaturas elevadas o aquellos con mayor pérdida de líquidos (vómitos, fiebre, diarrea, taquipnea, ostomías...) |
| <b>Otros niños y adultos</b>                | Salar las comidas o dar cápsulas o viales de NaCl | Suplementar en situaciones de estrés, cuando se espera que la sudoración sea excesiva                                                                                         |

\*Para convertir mmol en mg de sodio, cloruro o cloruro sódico, multiplicar mmol por 23, 35 o 58 (pesos moleculares de cada uno respectivamente). En ¼ de cucharada de postre con sal hay aproximadamente 25 mmol o 575 mg de sodio.

**\* Hierro:**

Será necesario aportar **hierro** cuando el nivel de ferritina sea menor de 20 ng/ml. La dosis recomendada oscila entre 2-6 mg/Kg/día de hierro elemental.

**\* Zinc:**

Ante el deterioro de la función pancreática, es necesario sospechar un déficit de **zinc**. Éste puede producir alteraciones en el crecimiento y la inmunidad. Si se realiza una dieta adecuada junto con un correcto tratamiento con enzimas pancreáticos y suplementos vitamínicos que contengan zinc (preparados en Farmacia), es posible mantener los niveles séricos del mismo dentro de límites normales. Según el consenso sobre la intervención nutricional en la FQ, la medida de los niveles de zinc en plasma no es el método más adecuado, pero aún así, es el único parámetro de que

disponemos para monitorizarlo. Hay que sospechar déficit de zinc cuando las fosfatasas alcalinas estén anormalmente disminuidas (ya que el zinc es un metaloenzima). También puede producir retraso de crecimiento, incremento de susceptibilidad a infecciones, retraso en la maduración sexual, problemas oculares y anorexia por reducción del sentido del gusto.

En estos casos, se sugiere probar a suplementar el zinc durante 6 meses (ver tabla), en pacientes con escaso aumento ponderal (una vez comprobada una adecuada ingesta calórica y un correcto tratamiento de reemplazo enzimático) o con niveles deficitarios de vitamina A.

| Edad                                                                 | Suplementación recomendada     | Periodo de dosificación recomendada |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| Bebés y niños menores de 2 años y en riesgo de insuficiencia de zinc | 1 mg/kg/día (máximo 15 mg/día) | 6 meses                             |
| Niños 2-18 años y en riesgo de insuficiencia de zinc                 | 15 mg/día                      | 6 meses                             |
| Adultos > 18 años y en riesgo de insuficiencia de zinc               | 25 mg/día                      | 6 meses                             |

Tabla 6. Dosificación recomendada de zinc. Modificado de Turck D, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS 2016.

#### **\* Calcio:**

Respecto al **calcio**, se deben cubrir las necesidades diarias con la alimentación: en niños de 700-1000 mg y en adolescentes 1000-1300 mg/día. La administración de calcio puede ser necesaria en periodos carenciales, dietas exentas de lácteos o déficit de vitamina D para prevenir la osteoporosis. La dosis recomendada varía según la edad entre 500-1200 mg/día y puede ser necesario aumentarla hasta 1500 mg/día en caso de déficit.

| Calcium intake for people with CF: recommendations guided by EFSA [92]. |                               |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Age                                                                     | Dietary reference values [92] |
| 0–6 months                                                              | 200 mg                        |
| 7–11 months                                                             | 280 mg                        |
| 1–3 years                                                               | 450 mg                        |
| 4–10 years                                                              | 800 mg                        |
| 11–17 years                                                             | 1150 mg                       |
| 18–25 years                                                             | 1000 mg                       |
| >25 years                                                               | 950 mg                        |

Tabla 7. Ingesta de calcio recomendada según la edad en pacientes con FQ. Tomado de ESPEN-ESPGHAN-ECFS 2016

#### **5.4.4 VITAMINAS**

Todos los pacientes con IPE deben recibir suplementos de **vitaminas liposolubles** (A, D, E y K), ajustándose según niveles plasmáticos (anualmente y 3-6 meses tras realizar cambios en la dosificación). Se deben administrar junto con comida y TSEP para asegurar su absorción. En el caso de los pacientes con suficiencia pancreática, se recomienda realizar suplementación únicamente de vitamina D. En el resto de vitaminas la suplementación se hará conforme a los niveles plasmáticos de las mismas.

En nuestro centro, disponemos de un complejo vitamínico llamado DEKAs, que contiene las cantidades necesarias de vitaminas liposolubles y micronutrientes que son necesarios suplementar

en los pacientes con FQ. A continuación, se detallan las necesidades diarias de cada vitamina y la dosis del DEKAs en función de la edad:

Tabla 8. Dosis recomendada de vitaminas liposolubles y minerales en **lactantes menores de un año** con IPE

| Tabla 5 Dosis recomendada de vitaminas liposolubles y minerales en lactantes menores de un año con insuficiencia pancreática |                                       |                                                                        |                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                              | Dosis diaria recomendada <sup>a</sup> | Monitorización                                                         | Precauciones                                                                                                                                                 |
| Vitamina A                                                                                                                   | 1.500 UI                              | Retinol plasmático/RBP 0,8-2,0<br>Betacarotenos normales               | Precaución en insuficiencia renal, osteopenia, hepatopatías                                                                                                  |
| Vitamina E                                                                                                                   | 40-50 UI                              | Vitamina E sérica >30 mcg/mL<br>Ratio vit E/lípidos totales: >0,8 mg/g | Puede agravar la coagulopatía por déficit de vitamina K                                                                                                      |
| Vitamina D                                                                                                                   | 400-800 UI                            | 25OH-vitamina D > 30 ng/ml                                             | Niveles anormalmente bajos en pacientes con suficiencia pancreática                                                                                          |
| Vitamina K                                                                                                                   | 0,3-1 mg                              | PIVKA-II < 2 ng/ml                                                     | Dosis no establecida. Recomendar especialmente si colestasis, hepatopatía, resección intestinal, antibióticos, hemoptisis, osteopenia                        |
| Cloruro sódico                                                                                                               | 2 mEq/kg                              |                                                                        | Considerar en todos los pacientes (insuficiencia pancreática y SP). Incrementar en épocas de calor, deporte intenso o pérdidas (fiebre, ileostomía, diarrea) |

<sup>a</sup> Basadas en las recomendaciones de la European Cystic Fibrosis Society<sup>16</sup>.  
Retinol sérico (mg/dL)/ retinol binding protein (RBP) (mg/dL) × 0,0734.

Tabla 9. Recomendaciones de suplementación y monitorización de vitaminas en pacientes con FQ. ESPEN-ESPGHAN-CSFS 2016.

| Fat-soluble vitamin guidelines for pancreatic insufficient patients with CF: consensus guidelines. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vitamin                                                                                            | Supplementation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Serum reference values and monitoring frequency                                                                                                                               |
| <b>Fat-soluble vitamins</b>                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                               |
| Vitamin A                                                                                          | Amounts dependent on serum values, and supplement form:<br><br><b>Retinol (preformed):</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>Start low</li> <li>Adapt rapidly to target normal serum reference range</li> </ul> <b>Beta carotene (provitamin A):</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>Prescribe 1 mg/kg/day (maximum 50 mg/day) for 12 weeks</li> <li>Follow with maintenance dose (maximum 10 mg/day)</li> </ul>                                                                             | Normal reference range provided by the laboratory processing the sample<br><br>Monitor annually and 3–6 months after a dosage change. Also test when pregnancy is considered. |
| Vitamin D                                                                                          | Dependent on serum values, which vary with dietary intake and sun exposure:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Starting dose of D3 (cholecalciferol) <ul style="list-style-type: none"> <li>Infants 400 IU/day (advance to upper limit of 1000 IU/day)</li> <li>All others 800 IU/day (advance to upper limit of 2000 for children 1–10 years, and 4000 IU/day for older)</li> </ul> </li> <li>Maintenance dose: adapt to annual serum values, preferably measured at the end of dark months</li> </ul> | Serum-25 (OH) D minimum 20 ng/mL (50 nmol/L)<br><br>Monitor annually, and check 3–6 months after a dosage change                                                              |
| Vitamin E (tocopherols)                                                                            | $\alpha$ -tocopherol dosing:<br>100–400 IU/day<br>50 IU/day for infants < 12 months<br>(1 mg = 1.49 IU)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Plasma $\alpha$ -tocopherol:cholesterol ratio > 5.4 mg/g<br>Monitor annually, and check 3–6 months after a dosage change                                                      |
| Vitamin K                                                                                          | Vitamin K <sub>1</sub><br><ul style="list-style-type: none"> <li>Infants: 0.3–1.0 mg/day</li> <li>Older children and adults: 1–10 mg/day</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Routine biochemical measurement not widely available                                                                                                                          |
| <b>Water-soluble vitamins</b>                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                               |
| Folic acid                                                                                         | Women planning to become pregnant, and during first trimester of pregnancy: 400 µg/day                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                               |
| Vitamin B <sub>12</sub>                                                                            | May need supplementation after extensive ileal resection. When deficient: 100 µg/month, intramuscular injection                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                               |
| Vitamin C                                                                                          | Supplement only when nutritional intake is insufficient                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                               |

Abbreviation: 25(OH)D = 25-hydroxyvitamin D.

Tabla 10. Consenso de dosis de vitaminas liposolubles en **lactantes y niños entre 1-3 años** afectados de FQ:

| Vitamina | Pautas ESPEN-ESPHGAN-ECFS (2016) <sup>2</sup>                  | DEKAs Plus 1 ml | DEKAs Plus 2 ml |
|----------|----------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| <b>D</b> | 400 – 1000 IU/día (0-12 meses)<br>800 – 2000 IU/día (1-3 años) | 750 IU          | 1500 IU         |
| <b>E</b> | 50 IU/día (0-12 meses)<br>100 – 400 IU/day (1-3 años)          | 50 IU           | 100 IU          |
| <b>K</b> | 0,3 -1,0 mg/día (0-12 meses)<br>1 – 10 mg/día (1-3 años)       | 0,5 mg          | 1 mg            |
| <b>A</b> | Hasta 16667 IU/día<br>*87% como $\beta$ -caroteno**            | 5750 IU         | 11500 IU        |

Tabla 11. Consenso de dosis de vitaminas liposolubles en **niños entre 4-10 años** afectados de FQ:

| Vitamina | Pautas ESPEN-ESPHGAN-ECFS (2016) <sup>2</sup>         | DEKAs Plus 2 ml                        | DEKAs Plus 1 cápsula blanda            |
|----------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>D</b> | 800 – 2000 IU/día                                     | 1500 IU                                | 3000 IU                                |
| <b>E</b> | 100 – 400 IU/ día                                     | 100 IU                                 | 150 IU                                 |
| <b>K</b> | 1 – 10 mg/ día                                        | 1 mg                                   | 1 mg                                   |
| <b>A</b> | Hasta 16667 IU/ día<br>Adaptar a los niveles séricos. | 11500 IU<br>87% como $\beta$ -caroteno | 18167 IU<br>92% como $\beta$ -caroteno |

Tabla 12. Consenso de dosis de vitaminas liposolubles en **niños > 10 años y adultos** afectados de FQ:

| Vitamina | ESPEN-ESPHGAN-ECFS guidelines (2016) <sup>2</sup>     | DEKAs Plus 1 cápsula blanda            |
|----------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>D</b> | 800 – 4000 IU/día                                     | 3000 IU                                |
| <b>E</b> | 100 – 400 IU/día                                      | 150 IU                                 |
| <b>K</b> | 1 – 10 mg/día                                         | 1 mg                                   |
| <b>A</b> | Hasta 16667 IU/ día<br>Adaptar a los niveles séricos. | 18167 IU<br>92% como $\beta$ -caroteno |

\* El  $\beta$ -caroteno es un precursor de la vitamina A. En el cuerpo se convierte en vitamina A según sea necesario. Esto elimina el riesgo de hipervitaminosis A por exceso de retinol.

\*\*Durante tratamiento antibiótico, incrementar dosis de vitamina K.

DEKAs Plus contiene todas las vitaminas B (excepto ácido fólico y vitamina B12), vitamina C, zinc, selenio y antioxidantes.

La deficiencia de vitamina D es común en individuos con FQ debido a múltiples factores (disminución de su absorción, disminución de la exposición solar, ingesta subóptima de alimentos ricos en ella...), lo que se asocia a una disminución de la masa ósea en estos pacientes. Es por ello importante su suplementación. Las recomendaciones de dosis quedan reflejadas en la siguiente tabla.

Tabla 13: Dosificación de vitamina D en FQ

| Edad             | Dosis inicial (UI vit D3/día) | Si insuficiencia (20-30 ng/ml) aumentar dosis diaria | Dosis <b>máxima</b> según edad si persiste insuficiencia |
|------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 0-12 meses       | 400-500                       | 800-1000                                             | 2000                                                     |
| 12 meses-10 años | 800-1000                      | 1600-3000                                            | 4000                                                     |
| >10 años         | 800-2000                      | 1600-6000                                            | 10000                                                    |

\*Corroborar la adherencia al tratamiento anterior. Valorar concentraciones séricas después de 3-6 meses de cada cambio de dosis.

\*\*No aumentar multivitamínico, agregar monodosis de vitamina D.

Respecto a las **vitaminas hidrosolubles**, generalmente no suelen existir deficiencias. Si hay insuficiencia pancreática está descrita la malabsorción de vitamina B12 debiéndose monitorizar sus niveles, y si existe resección ileal terminal suplementar con 100 µg/mes parenteral. La suplementación de vitamina C por su poder antioxidante, aún no está clara.

Existen complejos polivitamínicos para ayudar a suplementar las necesidades de vitaminas y minerales en pacientes con FQ. Las cantidades de algunos de los mismos quedan recogidas en la siguiente tabla:

Tabla 14. Contenido de vitaminas y minerales de DEKAs

| Vitaminas y minerales                  |         | DEKAs plus masticable | DEKAs plus cápsula blanda | DEKAs plus líquido |             |
|----------------------------------------|---------|-----------------------|---------------------------|--------------------|-------------|
|                                        |         | 1 cápsula             |                           | 1 ml               | 2 ml        |
| <b>Vitamina D3</b>                     | IU (µg) | 2000 (50)             | 3000 (75)                 | 750 (18,8)         | 1500 (37,5) |
| <b>Tiamina (B1)</b>                    | mg      | 1,5                   |                           | 0,6                | 1,2         |
| <b>Riboflavina (B2)</b>                | mg      | 1,7                   |                           | 0,6                | 1,2         |
| <b>Niacina</b>                         | mg      | 10                    |                           | 6                  | 1,2         |
| <b>Vitamina B6</b>                     | mg      | 1,9                   |                           | 0,6                | 1,2         |
| <b>Ácido fólico</b>                    | µg      | 200                   |                           | -                  | -           |
| <b>Vitamina B12</b>                    | µg      | 12                    |                           | -                  | -           |
| <b>Vitamina C</b>                      | mg      | 75                    |                           | 45                 | 90          |
| <b>Biotina</b>                         | µg      | 100                   |                           | 15                 | 30          |
| <b>Ácido Pantoténico (Vitamina B5)</b> | mg      | 12                    |                           | 3                  | 6           |
| <b>Zinc</b>                            | mg      | 10                    |                           | 5                  | 10          |
| <b>Selenio</b>                         | µg      | 75                    |                           | 10                 | 20          |
| <b>Co-enzima Q10</b>                   | mg      | 10                    |                           | 2                  | 4           |

|                  | Vitamina D3 Kern<br>(2000 U/ml) | Vitamina D3<br>Deltius | Hidropolivit<br>(comprimido) | Protovit (1 ml =<br>24 gotas) |
|------------------|---------------------------------|------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| <b>VITAMINAS</b> |                                 |                        |                              |                               |
| Vitamina D3      | 6 gotas → 400 UI                | 1 gota → 200 UI        | 400 UI                       | 900 IU                        |
| Vitamina E       |                                 |                        | 4 mg                         | 15 mg                         |
| Vitamina A       |                                 |                        | 1500 IU (Retinol)            | 3000 IU (Retinol)             |
| Vitamina C       |                                 |                        | 50 mg                        | 80 mg                         |
| Vitamina B1      |                                 |                        | -----                        | 2 mg                          |
| Vitamina B2      |                                 |                        | 2 mg                         | 1.5 mg                        |
| Vitamina B3      |                                 |                        | 15 mg                        | 15 mg                         |
| Vitamina B6      |                                 |                        | 1.6 mg                       | 2 mg                          |
| Biotina          |                                 |                        | 0,15 mg                      | 0,2 mg                        |
| <b>MINERALES</b> |                                 |                        |                              |                               |
| Fósforo          |                                 |                        | 39 mg                        |                               |
| Calcio           |                                 |                        | 25 mg                        |                               |
| Magnesio         |                                 |                        | 6 mg                         |                               |
| Hierro           |                                 |                        | 2 mg                         |                               |
| Zinc             |                                 |                        | 1 mg                         |                               |

Tabla 15. Contenido de otros compuestos

## 6. SEGUIMIENTO CLÍNICO EN CONSULTAS EXTERNAS

La frecuencia de las visitas se establecerá según el estado y la edad del paciente. Por regla general, se realizará una visita cada 3 meses con una evaluación por los especialistas de Gastroenterología y Nutrición y Neumología. En pacientes menores de un año puede ser necesaria aumentar la frecuencia de las revisiones. Los controles en los pacientes estabilizados que vivan lejos del hospital, como mínimo debe incluir una visita de control **semestral** por el centro de referencia y las visitas más frecuentes se pueden realizar en el hospital comarcal o de área más cercano a su domicilio.

### En cada visita de Gastroenterología y Nutrición se realizará:

- **Anamnesis** desde el último control, aspecto de las deposiciones, dolor abdominal, pérdida de peso, infecciones recientes, etc. Encuesta de recuerdo alimentario.
- **Exploración clínica**, auscultación cardiorespiratoria, abdomen, grado de acropaquias, etc.
- **Antropometría**: peso, talla, IMC, perímetro braquial y pliegue tricipital, con cálculo de percentiles y z-score. Para valorar el estado nutricional se debe utilizar el percentil o z-score de peso para la talla o del IMC. El objetivo es mantener el peso para la talla o el IMC en el percentil 50 así como la talla/edad (mejor signo de control de la enfermedad).



**Anualmente:**

- **Pruebas analíticas de sangre**, deben realizarse anualmente y en caso de alteración de algún parámetro debe realizarse con la frecuencia necesaria para su control hasta la normalidad. (hemograma completo, perfil férrico, zinc, PCR y VSG, bioquímica completa con GOT, GPT, GGT, FA, albúmina, glucosa y hemoglobina glicada, carotenos, colesterol, ác. úrico, ác. fólico y vitamina B12, I. de Quick y niveles de vitaminas E, A, D y K).
  - Repetir el análisis a los 3-6 meses después de cada cambio de dosis de suplementación.
  - Si los niveles de vitamina A continúan bajos a pesar de la suplementación, deberán revisarse los valores de proteína transportadora del retinol (RBP) y niveles de zinc.
- **Prueba de tolerancia oral a la glucosa** a partir de los 10 años. Se da una sobrecarga de glucosa tras un ayuno de 12 h.
- **Ecografía abdominal**: valoración de hígado, vías biliares, signos de colonopatía fibrosante y páncreas.
- **Prueba de función pancreática**:
  - Elastasa-1 fecal, realización anual en los pacientes con función pancreática normal (E-1 > 200 mg en heces) y en los que presenten una insuficiencia pancreática leve o moderada, hasta conocer si presenta una IP severa (E-1 < 15 mg en heces).
  - Estudio de la esteatorrea: Test de Van de Kamer en heces marcadas de 72 h (normalmente la excreción de grasas en heces es < 7%). Se debe realizar anualmente una vez exista insuficiencia pancreática. Se considera leve de 6-10 g de grasa/24 h, moderada: 10-20 g de grasa/24 h y grave si > 20 g de grasa/ 24 h. En caso de esteatorrea severa a pesar del tratamiento con enzimas, tras valorar la dosis de lipasa/kg/día, realizar encuesta dietética, valorar la adherencia al tratamiento indicado controlando la esteatorrea en la frecuencia necesaria. No sobrepasar la dosis de lipasa de 10.000 u/kg/día.

**Cada 1-2 años:**

- **Estudio de densitometría ósea**, en pacientes con edad superior a 8-10 años y en adultos cada 1-5 años, y con más frecuencia (anual) si existen factores de riesgo de desmineralización ósea (IMC < p10, FEV1 < 50%, uso frecuente de corticoides, retraso puberal o historia de fracturas).

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1 *Libro Blanco de atención a la Fibrosis Quística*. Federación Española contra la Fibrosis Quística, 2002.
- 2 Borowitz D, Parad RB, Sharp JK, Sabadosa KA, Robinson KA, Rock MJ, et al. Cystic Fibrosis Foundation Practice Guidelines for the Management of Infants with Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome during the First Two Years of Life and Beyond. *J Pediatr*. 2009;155(6):S106-16.
- 3 Sermet-Gaudelus I, Mayell S J, Southern K W. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2010; 9(5):323-9.
- 4 Martínez-Costa C, Escribano A, Núñez Gómez F, García-Maset L, Luján J, Martínez-Rodríguez L. (2005). Intervención nutricional en niños y adolescentes con fibrosis quística: Relación con la función pulmonar. *Nutr Hosp*. 2005;20(3):182-8.
- 5 Salcedo A, Gartner S, Girón RM, García MD. (2012). *Tratado de fibrosis quística*. Madrid: Editorial Justim.
- 6 Aguirre, A. S. Afectación Digestiva y Nutricional en la FQ.
- 7 Robinson KA, Saldanha I J, McKoy NA. (2009). Management of infants with cystic fibrosis: a summary of the evidence for the cystic fibrosis foundation working group on care of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009;155(6):S94-105.
- 8 De Agüero MBG, Hernández GG, Gartner S, Grupo de trabajo de Fibrosis Quística. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. *An Pediatr*. 2009;71(3):250-64.
- 9 Pina DI, Ferreiro SR, Vernetta AT, Cantón OS, Smith M.M, Tizziano LG, Albert EH. Optimización de la función intestinal en pacientes con fibrosis quística mediante la administración de probióticos. *An Pediatr*. 2008;69(6):501-5.
- 10 Garriga, M, Horrisberger A, Lamas A, Ruiz DVM, Suárez L. Evaluation of the usefulness of a standard multivitamin supplement designed for patients with cystic fibrosis. *An Pediatr*. 2015; 83(4):277.
- 11 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:S23-42.
- 12 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.
- 13 Debray D, Narkewicz MR, Bodewes FAJA, Colombo C, Housset C, de Jonge HR, et al. Cystic Fibrosis–related Liver Disease: Research Challenges and Future Perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nut*. 2017;65(4):443–8.
- 14 Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016;35(3):557–77.
- 15 Garriga M, Horrisberger A, Ruiz de las Heras de la Hera A, Catalán N, Fernández G, Suárez M, et al. Guía de Práctica Clínica para el manejo nutricional de personas con Fibrosis Quística (GPC-FQ). *Rev Esp Nutr Hum Diet*. 2017; 21(1):74-97.
- 16 Quintana-Gallego E, Delgado-Pecellín I, Calero Acuña C. CFTR protein repair therapy in cystic brosis. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(4):146-50.
- 17 Moskowitz SM, Chmiel JF, Stern DL, et al. Clinical practice and genetic counseling for cystic brosis and CFTR-related disorders. *Genet Med*. 2008;10(12):851-68.
- 18 Gartner S, Mondéjar-López P, Asensio de la Cruz O. Protocolo de seguimiento de pacientes con fibrosis quística diagnosticados por cribado neonatal. *An Pediatr*. 2019;90(4):251.e1-e10.

**ANEXO 1: Pruebas complementarias para monitorizar el estado nutricional para niños con FQ**

|                                           | Frecuencia recomendada             |                         |                                                                                                         | Test                                                      |
|-------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                                           | Al diagnóstico                     | Anual                   | Otros                                                                                                   |                                                           |
| <b>Vitamina A</b>                         | X                                  | X                       | Medir proteína transportadora de retinol en pacientes con afectación hepática                           | Vitamina A (retinol), carotenos                           |
| <b>Vitamina D</b>                         | X                                  | X                       |                                                                                                         | 25-OH                                                     |
| <b>Vitamina E</b>                         | X                                  | X                       |                                                                                                         | Vitamina E                                                |
| <b>Vitamina K</b>                         | X                                  |                         | Si el paciente tiene hemoptisis o hematemesis; en pacientes con afectación hepática                     | Vitamina K                                                |
| <b>Ácidos grasos esenciales</b>           | X                                  | X                       |                                                                                                         |                                                           |
| <b>Calcio/Estado mineral óseo</b>         | Variable según edad de diagnóstico | X                       | <b>Densitometría</b> a los 8 años si hay factores de riesgo presentes. Repetir cada 1-2 años si procede | Calcio, fósforo, fosfatasas alcalinas, PTH, densitometría |
| <b>Metabolismo del hierro</b>             | X                                  | X                       |                                                                                                         | Hb, hto, ferritina, hierro, IST                           |
| <b>Zinc</b>                               | X                                  |                         | Considerar prueba terapéutica durante 3 meses y seguimiento clínico                                     | Zinc sérico anual                                         |
| <b>Sodio y cloro</b>                      |                                    |                         | En casos de estrés o deshidratación                                                                     |                                                           |
| <b>Albúmina</b>                           | X                                  | X                       | Desnutrición o riesgo de ella                                                                           |                                                           |
| <b>Ecografía abdominal</b>                |                                    | X                       |                                                                                                         |                                                           |
| <b>Test de tolerancia oral de glucosa</b> |                                    | A partir de los 10 años |                                                                                                         |                                                           |

**ANEXO 2: Productos farmacéuticos disponibles en HCUV****DHA**

BRUDY NEN Cápsulas está compuesto de aceite enriquecido y antioxidantes naturales.

| <b>Información Nutricional</b> |                              |                                      |              |
|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|--------------|
| Dosis: 1 a 3 Cápsulas          |                              |                                      |              |
| Dosis por Envase: 30           |                              |                                      |              |
|                                | <b>Contenido por cápsula</b> | <b>Contenido por dosis (3 caps.)</b> | <b>% IR*</b> |
| Calorías / kJ                  | 5.1 kcal / 21,4 kJ           | 15.3 kcal / 64,2 kJ                  | 0,8%         |
| Grasas totales                 | 500 mg                       | 1.50 g                               | 2.3%         |
| DHA (Ácido Docosahexaenoico)   | 350 mg                       | 1050 mg                              | **           |
| EPA (Ácido Eicosapentaenoico)  | 42,5 mg                      | 127.5 mg                             | **           |
| Mezcla de Tocoferoles          | 0.38 mg                      | 0.75 mg                              | 6%           |

\* % Ingesta Diaria Recomendada basado en una dieta de 2000 calorías

\*\*Ingesta Diaria Recomendada no establecida

ALGATRIUM® PLUS está compuesto de aceite enriquecido y antioxidantes naturales.

| <b>INFORMACIÓN NUTRICIONAL</b> |                            |               |
|--------------------------------|----------------------------|---------------|
|                                | <b>Contenido por 1 ml.</b> | <b>% CDR*</b> |
| Calorías                       | 8.5 kcal                   | *             |
| Carbohidratos                  | 0 g                        | 0%            |
| Proteínas                      | 0 g                        | 0%            |
| Grasas totales                 | 0.94 g                     | 1.3%          |
| Grasas poliinsaturadas Omega-3 | 0,80 g                     | **            |
| DHA (Ácido Docosahexaenoico)   | 660 mg                     | **            |
| EPA (Ácido Eicosapentaenoico)  | 80 mg                      | **            |

\* % Cantidad Diaria Recomendada basado en una dieta de 2000 calorías

\*\*Cantidad Diaria Recomendada no establecida

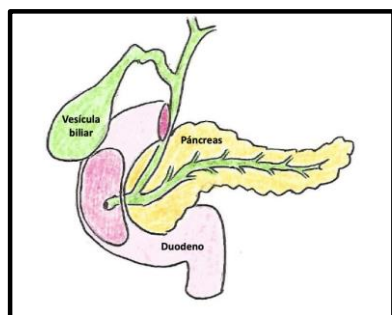
## ANEXO 3



**UNIDAD DE FIBROSIS QUÍSTICA**  
**SECCIÓN DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

**RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO CON ENZIMAS PANCREÁTICOS**

(Kreon®)



El páncreas es una glándula que tenemos en conexión con el intestino delgado. Una de sus funciones es producir enzimas que ayudan a digerir los alimentos. Cuando deja de funcionar, decimos que se produce una insuficiencia pancreática exocrina. Esto ocurre hasta en el 85-90% de los pacientes con fibrosis quística (FQ). Para el tratamiento de la insuficiencia pancreática, se deben administrar enzimas pancreáticas.

**QUÉ SON LOS ENZIMAS PANCREÁTICOS Y CÓMO FUNCIONAN:**

Los enzimas pancreáticos son un producto farmacológico que tiene como misión suplir la falta de producción por nuestro páncreas.

Vienen preparados en forma de cápsulas que contienen pequeños gránulos. Cada gránulo tiene una cubierta entérica, que ayuda a que sean liberados en el intestino y no se degraden a su paso por el estómago. Cuando se liberan en el intestino delgado, sus principales efectos son ayudar a la digestión de los hidratos de carbono, proteínas y grasas de la alimentación. Por tanto, si se toman bien, se facilita la digestión y aprovechamiento de los alimentos. Ello contribuye a asegurar el buen estado de nutrición del niño, que es muy importante, ya que una buena nutrición mejora las defensas frente a las infecciones, así como la función pulmonar.

Es muy importante tomar los enzimas que ha pautado el pediatra en todas las comidas y snacks.

También es muy importante tener en cuenta que los suplementos de vitaminas (sobre todo las vitaminas A, E, D y K) se tienen que tomar en las comidas junto con enzimas pancreáticos para que se absorban adecuadamente.

Disponemos de los siguientes productos comercializados:

**Kreon®**

- Preparado con microgránulos (cuchara dosificadora de 5.000 U) para lactantes y niños pequeños
- Cápsulas de 10.000 U y de 25.000 U.



**DISTRIBUCIÓN DE LOS ENZIMAS:**

Se debe distribuir la dosis adecuada en función de la grasa ingerida en cada comida, tentempié, snack o batidos. No es necesario administrar enzimas con algunos alimentos o bebidas como frutas o zumos de fruta, bebidas para deportistas o soluciones de rehidratación (como el Sueroral®), etc.

**CÓMO ADMINISTRAR LOS ENZIMAS:**

Las cápsulas deben ingerirse y tragarse, no chuparlas ni masticarlas.

En lactantes y en niños pequeños, se pueden abrir las cápsulas y mezclar los microgránulos con un medio ácido (por ejemplo yogur o compota de manzana). No introducirlos en el biberón o en papillas.

El 50% de la dosis debe ingerirse al comienzo de la comida y el resto a mitad. No se deben consumir enzimas al final de las comidas. La eficacia dura 30-45 minutos, por lo que una comida prolongada exige un nuevo consumo de enzimas.

**ALMACENAMIENTO Y CADUCIDAD:**

Deben almacenarse en envases al vacío en un sitio seco. No refrigerar. Controlar la fecha de caducidad que pone en el envase.

**POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:**

Los gránulos no se deben masticar ni triturar, pues su contacto con la boca puede producir aftas o ulceraciones bucales. En algunos casos se ha descrito irritación perianal, anafilaxia por inhalación o reacciones alérgicas digestivas. En algunos casos con dosis elevadas puede aumentar el ácido úrico, aspecto que controlará periódicamente su pediatra.

## ANEXO 4

**SECCIÓN DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA****RECOMENDACIONES PARA ENRIQUECER ENERGÉTICAMENTE LOS ALIMENTOS**

- ☐ En sopas, cremas, purés, pastas y arroces se pueden añadir: quesitos, queso rallado, huevo duro picado, picatostes de pan frito, jamón serrano, frutos secos molidos (almendras, nueces), salsa de tomate frito, aceite de oliva, etc.
- ☐ En los platos de verdura: rehogarlas con aceite, añadir un sofrito con ajos y jamón, añadir salsa bechamel, mahonesa, frutos secos, pasas.
- ☐ En las legumbres y arroces: añadir sofrito de jamón, huevo cocido.
- ☐ En los platos de pasta: salsas enriquecidas con nata, queso, beicon, etc.
- ☐ Elaborar albóndigas o croquetas de elaboración casera. Tortillas de atún, salmón, queso...
- ☐ En las carnes y pescados: sumergirlos en leche antes de cocinarlos, prepararlos empanados, guisados o rebozados.
- ☐ Los postres deben incluir fruta fresca, un lácteo y frutos secos.
- ☐ Elaborar batidos hipercalóricos caseros (mezcla de frutas, leche o yogur enriquecido con nata, con helado y frutos secos).

