

# Universidad Europea De Valencia

Facultad De Ciencias De La Salud



## TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

### Título

“Abordaje nutricional en fibrosis quística: optimizando el manejo de las complicaciones digestivas”

Autor: Lucía Patricia Fornieles Pérez

Tutor: Susana Cifre Martínez

Curso 2023 – 2024

## RESUMEN

La fibrosis quística es una enfermedad genética autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana, responsable de codificar proteínas implicadas en el transporte de cloro y bicarbonato. Estas mutaciones provocan disfunciones multisistémicas debido a alteraciones en el transporte de agua y electrolitos, lo que conduce a la formación de secreciones viscosas que obstruyen conductos y órganos, afectando principalmente los sistemas respiratorio y digestivo. Más del 90% de los pacientes presentan complicaciones gastrointestinales, por lo que el manejo dietético es esencial para abordar esta condición.

Es este contexto, se ha examinado la relevancia del enfoque nutricional en la fibrosis quística, analizando las necesidades energéticas y los requerimientos específicos de macronutrientes y micronutrientes necesarios para mantener un estado nutricional óptimo. Un componente clave de este tratamiento es la administración de enzimas pancreáticas, que facilita la absorción de grasas y otros nutrientes esenciales.

Asimismo, se ha analizado el impacto de las terapias moduladoras que optimizan la función de las proteínas alteradas por las mutaciones genéticas. Estas terapias han demostrado avances significativos en la corrección de las alteraciones funcionales derivadas de estas anomalías. No solo han mejorado notablemente el estado nutricional de los pacientes, sino que también han reducido de forma significativa las complicaciones gastrointestinales, contribuyendo a una mejor absorción de nutrientes.

En conclusión, un enfoque nutricional individualizado y adecuado es fundamental para manejar las complicaciones digestivas en la fibrosis quística, ya que optimiza la absorción de nutrientes y previene la desnutrición. Este manejo nutricional integral no solo mejora el estado general de salud, sino que también desempeña un papel crucial en prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes con fibrosis quística.

**Palabras clave:** Fibrosis quística, enfermedades del aparato digestivo, manifestaciones gastrointestinales, dieta, alimentación y nutrición.

## **ABSTRACT**

Cystic fibrosis is an autosomal recessive genetic disorder caused by mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, which is responsible for encoding proteins involved in chloride and bicarbonate transport. These mutations lead to multisystem dysfunctions due to alterations in water and electrolyte transport, resulting in the formation of viscous secretions that obstruct ducts and organs, primarily affecting the respiratory and digestive systems. More than 90% of patients experience gastrointestinal complications, making dietary management essential to address this condition.

In this context, the relevance of nutritional approaches in cystic fibrosis has been examined, analyzing the energy needs and specific requirements for macronutrients and micronutrients necessary to maintain an optimal nutritional status. A key component of this treatment is the administration of pancreatic enzymes, which facilitates the absorption of fats and other essential nutrients.

Additionally, the impact of modulator therapies that optimize the function of proteins altered by genetic mutations has been analyzed. These therapies have shown significant advances in correcting the functional alterations resulting from these anomalies. They have not only significantly improved the nutritional status of patients but also markedly reduced gastrointestinal complications, contributing to better nutrient absorption.

In conclusion, an individualized and appropriate nutritional approach is essential for managing digestive complications in cystic fibrosis, as it optimizes nutrient absorption and prevents malnutrition. This comprehensive nutritional management not only improves overall health status but also plays a crucial role in prolonging survival and enhancing the quality of life of patients with cystic fibrosis.

**Keywords:** Cystic fibrosis, digestive system diseases, gastrointestinal manifestations, diet, food, and nutrition.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Etiología</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Epidemiología</b> .....	<b>3</b>
<b>1.3 Diagnóstico</b> .....	<b>4</b>
<b>1.3.1 Cribado neonatal</b> .....	<b>4</b>
<b>1.3.2 Prueba de cloruro en sudor</b> .....	<b>4</b>
<b>1.3.3 Hallazgos clínicos</b> .....	<b>5</b>
<b>1.3.4 Hallazgos de laboratorio</b> .....	<b>5</b>
<b>1.4 Manifestaciones gastrointestinales</b> .....	<b>6</b>
<b>1.4.1. Enfermedades digestivas ligadas al defecto CFTR</b> .....	<b>8</b>
<b>1.4.2 Enfermedades digestivas no relacionadas directamente con CFTR y/o iatrogénicas</b> .....	<b>10</b>
<b>1.5 Contribución a la sostenibilidad</b> .....	<b>12</b>
<b>2. HIPÓTESIS</b> .....	<b>13</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>14</b>
<b>3.1 Objetivo general</b> .....	<b>14</b>
<b>3.2 Objetivos específicos</b> .....	<b>14</b>
<b>4. METODOLOGÍA</b> .....	<b>15</b>
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>18</b>
<b>5.1 Requerimientos energéticos</b> .....	<b>19</b>
<b>5.2 Requerimientos de grasas</b> .....	<b>20</b>
<b>5.3 Requerimientos de proteínas</b> .....	<b>21</b>
<b>5.4 Requerimientos de hidratos de carbono</b> .....	<b>22</b>
<b>5.5 Requerimientos de vitaminas</b> .....	<b>23</b>
<b>5.6 Requerimientos de minerales</b> .....	<b>26</b>
<b>5.7 Requerimientos para la terapia de reemplazo de enzima pancreática</b> .....	<b>32</b>
<b>5.8 Terapia moduladora</b> .....	<b>33</b>
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	<b>34</b>
<b>6.1 Requerimientos energéticos</b> .....	<b>34</b>
<b>6.2 Requerimientos de grasas</b> .....	<b>35</b>
<b>6.3 Requerimientos de proteínas</b> .....	<b>37</b>

6.4	Requerimientos de hidratos de carbono.....	37
6.5	Requerimientos de vitaminas.....	38
6.6	Requerimientos de minerales .....	41
6.7	Requerimientos para la terapia de reemplazo de enzima pancreática .....	44
6.8	Terapia moduladora .....	46
7.	CONCLUSIONES.....	48
8.	LIMITACIONES.....	49
9.	PERSPECTIVA FUTURA Y PROPUESTA PARA APLICACIÓN CLÍNICA.....	50
10.	BIBLIOGRAFÍA .....	52

## **ABREVIATURAS**

**AGCC:** Ácidos Grasos de Cadena Corta

**AGE:** Ácidos Grasos Esenciales

**AND-FQ:** Academia de Nutrición y Dietética para la FQ

**CFF:** Fundación de Fibrosis Quística

**CFTR:** Regulador de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística

**DRFQ:** Diabetes Relacionada con la Fibrosis Quística

**ESPGHAN:** Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición

**ESPEN:** Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo

**FQ:** Fibrosis Quística

**G:** Gramo

**GER:** Gasto Energético en Reposo

**GI:** Gastrointestinal

**HC:** Hidratos de Carbono

**KG:** Kilogramo

**IM:** Íleo Meconial

**IMC:** Índice de Masa Corporal

**IP:** Insuficiencia Pancreática

**IPE:** Insuficiencia Pancreática Exocrina

**mEq:** Miliequivalentes

**MeSH:** Medical Subject Headings

**MG:** Miligramo

**mL:** Mililitro

**MMOL:** Milimol

**NG:** Nanogramos

**ONU:** Organización de las Naciones Unidas

**PIO:** Población, Intervención, Resultados

**PRISMA:** Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

**RGE:** Reflujo Gastroesofágico

**SIBO:** Sobrecrecimiento Bacteriano del Intestino Delgado

**SOID:** Síndrome de Obstrucción Intestinal Distal

**TREP:** Tratamiento de Sustitución de Enzimas Pancreáticas

**TSANZ:** Sociedad Torácica de Australia Nueva Zelanda

**U:** Unidades

**UI:** Unidades Internacionales

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Mutaciones del gen CFTR.....	2
<b>Figura 2.</b> Diagrama PRISMA.....	16

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Requerimientos energéticos en personas con FQ.....	19
<b>Tabla 2.</b> Requerimientos de grasas en personas con FQ.....	20
<b>Tabla 3.</b> Requerimientos de proteínas en personas con FQ .....	21
<b>Tabla 4.</b> Requerimientos de hidratos de carbono en personas con FQ .....	22
<b>Tabla 5.</b> Requerimientos de vitaminas en personas con FQ .....	23
<b>Tabla 6.</b> Requerimientos de minerales en personas con FQ.....	26
<b>Tabla 7.</b> Requerimientos de terapia de enzima pancreática en personas con FQ.....	32
<b>Tabla 8.</b> Terapia moduladora.....	33
<b>Tabla 9.</b> Guía de selección de alimentos para personas con FQ .....	51

## **1. INTRODUCCIÓN**

La fibrosis quística (FQ), también conocida como mucoviscidosis, es una enfermedad genética autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), localizado en el cromosoma 7, específicamente en la banda q31.2 (Dickinson & Collaco, 2021; Tam et al., 2022; Yule et al., 2023; McDonald et al., 2024).

La presencia de proteínas CFTR defectuosas o insuficientes en las membranas de las mucosas del organismo provoca una desregulación de electrolitos y agua, ocasionando daños progresivos en múltiples sistemas orgánicos en los que el transporte de fluidos es crucial para su correcto funcionamiento (McDonald et al., 2024). Entre los órganos afectados se encuentran principalmente el aparato respiratorio, digestivo, endocrino y reproductor (Colombo et al., 2019; Greaney et al., 2023; Leonard et al., 2023; McDonald et al., 2024).

### **1.1 Etiología**

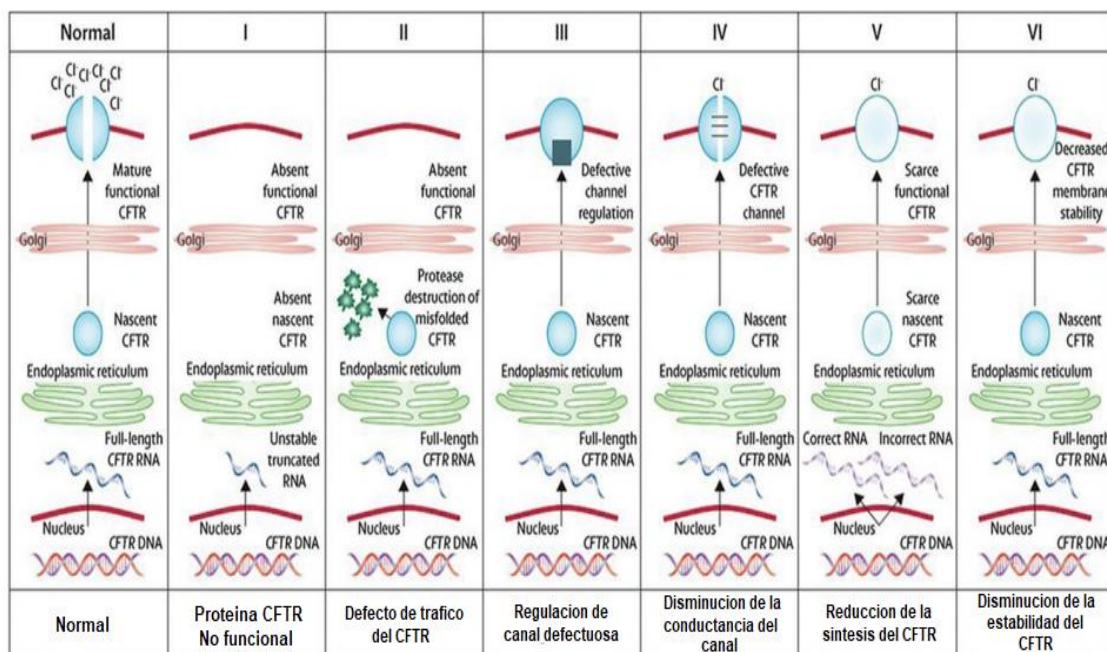
La proteína CFTR es una adenosín trifosfatasa transmembrana que también funciona como canal aniónico, regulada por el monofosfato de adenosina cíclico y la fosforilación de la proteína quinasa A. Las mutaciones en el gen CFTR pueden causar diversas anomalías en la proteína, desde problemas en su plegamiento, reduciendo su capacidad de facilitar el transporte de iones a través de la membrana celular, hasta mutaciones que pueden interferir significativamente con el procesamiento celular normal de dicha proteína, lo que ocasiona una disminución drástica o incluso la ausencia total de proteínas funcionales maduras en la membrana celular (Bell et al., 2020; Dickinson & Collaco, 2021).

El canal iónico epitelial CFTR es responsable del transporte de cloruro a través de las membranas celulares (Bass et al., 2021). Estos canales son altamente prevalentes en las células epiteliales y regulan importantes funciones relacionadas con el equilibrio de iones y agua en múltiples sistemas orgánicos. Por lo tanto, la ausencia o disfunción de la proteína CFTR en la membrana plasmática apical de las células epiteliales altera el equilibrio hidro-electrolítico, lo que provoca secreciones espesas y pegajosas (Bell et al., 2020; McDonald et al., 2024). Asimismo, la proteína CFTR desempeña funciones adicionales, como la secreción de bicarbonato, que regula el pH del líquido en la superficie de las vías respiratorias, y la inhibición del canal de sodio epitelial, que juega un papel crucial en la hidratación de las secreciones y mucinas (Bell et al., 2020).



Hasta la fecha, se han identificado más de 2.000 mutaciones en el gen CFTR, aunque sólo una minoría está relacionada con el fenotipo de la FQ (Bell et al., 2020; Bass et al., 2021; Dickinson & Collaco, 2021; McDonald et al., 2024). La mutación más común causante de la enfermedad es la variante patogénica F508del, y más del 85% de las personas con FQ son portadoras de al menos una copia de esta variante (Dickinson & Collaco, 2021; Ng et al., 2021; Mariotti Zani et al., 2023; McDonald et al., 2024).

Las mutaciones en CFTR se clasifican del I al VI en función de sus efectos funcionales (Figura 1) (Bell et al., 2020; McDonald et al., 2024). Las mutaciones de clase I provocan la síntesis de la proteína CFTR defectuosa. Las variantes de clase II alteran el proceso de maduración celular de la proteína CFTR o su transporte a la membrana plasmática. Las mutaciones de clase III afectan la activación y regulación del canal de cloro. Las mutaciones de clase IV reducen la conductancia del canal iónico. Las mutaciones de clase V alteran las regiones promotoras o sitios de empalme, disminuyendo la cantidad total de proteína en la superficie celular. Las mutaciones de clase VI causan inestabilidad de la proteína CFTR madura en la superficie celular, aumentando la renovación de la proteína funcional y disminuyendo el transporte total de iones en la célula (Bell et al., 2020; Bass et al., 2021; Dickinson & Collaco, 2021).



**Figura 1.** Mutaciones del gen CFTR. Las mutaciones de clase I impiden la producción de proteínas. Las mutaciones de clase II, entre las que se encuentra la más común, Phe508del, provocan la retención de una proteína mal plegada en el retículo endoplasmático, donde es posteriormente degradada por el proteasoma. Las mutaciones de clase III afectan a la regulación del canal, impidiendo su apertura. Las mutaciones de clase IV reducen la conductancia del canal. Las mutaciones de clase V disminuyen significativamente la cantidad de ARNm, de proteína o de ambos. Las mutaciones de clase VI afectan la estabilidad de la membrana plasmática. Adaptado de Bell et al., (2020).

De estas mutaciones, las de clase I, II y III se asocian con una función CFTR escasa o nula y se relacionan con un fenotipo grave que incluye insuficiencia pancreática y exacerbaciones pulmonares recurrentes. En contraste, las mutaciones de clase IV, V y VI se asocian a una función residual del CFTR y a un fenotipo leve, caracterizado por insuficiencia pancreática temprana y exacerbaciones pulmonares escasas o leves. No obstante, la gravedad de la FQ no depende solo de estas mutaciones; también está influenciada por otros factores, como los modificadores genéticos, los factores epigenéticos y los factores ambientales (Dickinson & Collaco, 2021). Esto contribuye a la aparición de comorbilidades multisistémicas y dificulta el mantenimiento de un estado nutricional adecuado en pacientes con FQ, ya que disminuye la ingesta nutricional, aumenta las demandas metabólicas y disminuye la absorción intestinal (Patel et al., 2022). Además, la gravedad del defecto proteico suele correlacionarse con la severidad de la enfermedad clínica (Bell et al., 2020; Dickinson & Collaco, 2021; Patel et al., 2022).

## **1.2 Epidemiología**

La FQ afecta a personas de todas las razas y etnias. Sin embargo, su incidencia varía según la región geográfica y los grupos étnicos. Se estima que afecta a alrededor de 70.000 personas en todo el mundo (Ng et al., 2021). La prevalencia media en Estados Unidos y la Unión Europea es similar, con tasas de 0,74 y 0,80 por cada 10.000 habitantes, respectivamente (Wilschanski et al., 2024).

En 1938, cuando se identificó por primera vez la FQ, era considerada una enfermedad infantil, ya que la esperanza de vida era sólo de unos meses y la muerte solía estar causada por la malnutrición (Brownell et al., 2019). Hoy en día, la esperanza de vida de estos pacientes ha aumentado significativamente y hay más adultos con FQ que niños (Brownell et al., 2019; Bell et al., 2020; Greaney et al., 2023). Esta mejora notable del pronóstico de la FQ ha ocurrido en los últimos 20 años debido a una combinación de avances en el tratamiento médico: el diagnóstico precoz mediante cribado neonatal, que permite una intervención nutricional temprana y una mejora del crecimiento a corto y largo plazo, los avances en el tratamiento nutricional, la administración de terapia de reemplazo enzimático de enzimas pancreáticas (TREP) que mejoran la digestión y la absorción de nutrientes, un mejor manejo de infecciones debido al uso de antibióticos y la inclusión de la terapia moduladora de la proteína CFTR (Brownell et al., 2019; Colombo et al., 2019; Patel et al., 2022; Sankararaman et al., 2022; McDonald et al., 2024).

Estos avances han dado lugar a aumentos notables en la longevidad (McDonald et al., 2024), con una supervivencia estimada de 48 años. Actualmente, la principal causa de muerte es una complicación de la enfermedad pulmonar (Colombo et al., 2019; McDonald et al., 2024).

## **1.3 Diagnóstico**

### **1.3.1 Cribado neonatal**

El cribado neonatal de la FQ permite un diagnóstico precoz, en algunos casos antes de que aparezcan los primeros síntomas (Brownell et al., 2019; Wilschanski et al., 2024). Esto posibilita una intervención nutricional temprana y una mejora del crecimiento a corto y largo plazo, mejorando otros resultados clínicos y promoviendo una mayor supervivencia (Brownell et al., 2019).

Este cribado se basa en la cuantificación del tripsinógeno inmunorreactivo en sangre (Brownell et al., 2019; Colombo et al., 2019; Bell et al., 2020; Dickinson & Collaco, 2021; Mariotti Zani et al., 2023). Se considera que el análisis es positivo si el nivel de tripsinógeno inmunorreactivo permanece persistentemente entre los 7 y los 14 días de vida, o si las pruebas genéticas identifican al menos una variante deletérea del gen CFTR. Este método, sin embargo, produce un gran número de resultados falsos positivos que requieren la realización de una prueba diagnóstica de cloruro en sudor (Dickinson & Collaco, 2021).

### **1.3.2 Prueba de cloruro en sudor**

La prueba de cloruro en sudor se considera la herramienta diagnóstica más sensible y específica para el diagnóstico de la FQ (Bell et al., 2020). Esta prueba mide específicamente la cantidad de cloruro en el sudor de una persona y debe realizarse lo antes posible tras un resultado positivo en el cribado neonatal. Puede efectuarse tan pronto como 48 horas después del nacimiento, ya que los niveles de sodio en el sudor se elevan transitoriamente en las primeras 24 horas. Sin embargo, idealmente, la prueba debería realizarse entre los 10 días y, si es posible, antes de las 4 semanas de edad (Dickinson & Collaco, 2021).

Según Calvo-Lerma et al. (2020) y Dickinson & Collaco (2021), los resultados de la prueba de cloruro en sudor se interpretan de la siguiente manera:

- Niveles menores a 30 mmol/L sugieren una baja probabilidad de padecer FQ. Sin embargo, si se identifican dos variantes genéticas causantes de la FQ, el diagnóstico debe ser confirmado.
- Niveles de entre 30-59 mmol/L indican la necesidad de repetir las pruebas de sudor periódicamente y considerar pruebas adicionales o una evaluación más detallada para confirmar o descartar la presencia de FQ. El diagnóstico puede confirmarse si se identifican dos variantes genéticas causantes de FQ.

- Niveles mayores a 60 mmol/L requieren una segunda prueba confirmatoria o la identificación de dos variantes genéticas causantes de FQ para realizar el diagnóstico.

En caso de obtener un resultado anormal en la prueba del sudor, es necesario repetirla o confirmarla mediante análisis genéticos. Actualmente, estos exámenes son ampliamente accesibles y se recomiendan para confirmar el diagnóstico de FQ, particularmente en casos con valores intermedios de cloruro en sudor y en individuos con presentaciones atípicas de FQ y trastornos relacionados (Bell et al., 2020; Dickinson & Collaco, 2021).

### **1.3.3 Hallazgos clínicos**

Algunos autores (Bell et al., 2020; Dickinson & Collaco, 2021), describen que los hallazgos clínicos asociados a la FQ abarcan una variedad de sistemas corporales, presentando manifestaciones significativas que incluyen:

- Síntomas gastrointestinales: desnutrición, crecimiento deficiente, esteatorrea, obstrucción intestinal, estreñimiento crónico, prolapso rectal, síndrome obstructivo intestinal distal (SOID) e íleo meconial. En lo que respecta al páncreas, se puede observar insuficiencia pancreática exocrina, pancreatitis recurrente, diabetes relacionada con la FQ (DRFQ). A nivel hepático, es común la ictericia neonatal prolongada y la cirrosis biliar.
- Síntomas respiratorios: tos crónica húmeda o productiva, neumonía recurrente, bronquiectasias, poliposis nasal, sinusitis, infección respiratoria por *Pseudomonas aeruginosa* u otros organismos gramnegativos atípicos.
- Síntomas reproductivos: reducción de la fertilidad.

### **1.3.4 Hallazgos de laboratorio**

Los hallazgos de laboratorio de la FQ son fundamentales para el diagnóstico y manejo de la enfermedad. Los pacientes con FQ presentan una serie de alteraciones características en los estudios de laboratorio, que incluyen hiponatremia, hipocloremia, hipopotasemia, hipoproteinemia y alcalosis metabólica crónica. Durante la primera infancia, estos pacientes pueden presentar un síndrome de depleción salina, caracterizado por una alcalosis metabólica hiponatémica, hipoclorémica e hipocalémica, así como edema y acrodermatitis debido a la hipoproteinemia resultante de la malabsorción. Además, los pacientes pueden presentar deficiencias de vitaminas liposolubles, como las vitaminas A, D, E y K (Altman et al., 2019; Dickinson & Collaco, 2021; McDonald et al., 2024).

## 1.4 Manifestaciones gastrointestinales

Más del 90% de los pacientes FQ pueden experimentar síntomas y complicaciones gastrointestinales (GI) (Dickinson & Collaco, 2021; Van Dorst et al., 2022; Bass & Alvarez, 2024). De hecho, el tracto GI suele ser el primer sistema en mostrar el impacto de la FQ, con síntomas que pueden estar presentes desde la etapa prenatal o preceder a los síntomas pulmonares (Brownell et al., 2019; Mariotti Zani et al., 2023). Estos síntomas parecen estar relacionados con la malabsorción, la dismotilidad intestinal, la disbiosis intestinal y la inflamación (Altman et al., 2019; Yule et al., 2023).

En un estado saludable, el microbioma gastrointestinal desempeña funciones importantes, como el mantenimiento de la función de barrera intestino-epitelial, la resistencia a la colonización por patógenos entéricos, la síntesis de vitaminas y aminoácidos esenciales, la regulación de metabolismo de las grasas, la modulación de sistema inmunitario y la descomposición de carbohidratos complejos indigeribles en ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Los AGCC son cruciales para la salud del epitelio gastrointestinal, ya que sirven como fuente de energía para los enterocitos, mejoran la inflamación intestinal, modulan la producción de varias citoquinas inflamatorias, refuerzan la barrera de defensa epitelial y regulan la motilidad intestinal (Green et al., 2024).

Sin embargo, un aspecto distintivo en la FQ es la reducción de la diversidad bacteriana en el microbioma intestinal, observable desde los primeros años de vida y persistente hasta la edad adulta (Tam et al., 2022). En comparación con el intestino sano, el intestino de los pacientes con FQ presenta una mayor abundancia de bacterias patógenas de las familias *Enterobacteriaceae*, *Veillonellaceae*, *Clostridiaceae* y *Enterococcaeae*, con una especial concentración de los géneros patógenos *Staphylococcus*, *Streptococcus* y las especies *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*, esta última se asocia con marcadores fecales de inflamación intestinal y malabsorción de nutrientes (Tam et al., 2022; Wrigley-Carr et al., 2022).

Por el contrario, se observa una disminución relativa de especies bacterianas beneficiosas como las de las familias *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*, *Rikenellaceae* y *Bifidobacteriaceae*, las cuales desempeñan funciones metabólicas esenciales en el sistema GI. Los géneros *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* y *Roseburia* son productores de butirato, mientras que el género *Alistipes* sustratos para la gluconeogénesis. Además, se ha observado que el género *Akkermansia* posee propiedades antiinflamatorias y mejora la integridad de la barrera intestinal (Sathe et al., 2021; Wrigley-Carr et al., 2022). Por su parte, *Bacteroides* y *Bifidobacterium* contribuyen a la expansión de las células T (Wrigley-Carr et al., 2022). En este contexto, es relevante mencionar que los pacientes con FQ, también tienen menos bacterias productoras de AGCC, como *Prevotella* y *Parabacteroides*, y una mayor abundancia de bacterias asociadas con inflamación y cáncer colorrectal (Green et al., 2024).

El CFTR es esencial en la fisiología normal del tracto GI, y su disfunción tiene efectos significativos en la homeostasis GI (Van Dorst et al., 2022). Esta proteína se expresa en todo el tracto GI, principalmente en los intestinos delgado y grueso, con un mayor gradiente de concentración en las criptas intestinales y un gradiente decreciente desde el segmento proximal al distal (Tam et al., 2022). Su función principal es la secreción de bicarbonato y cloruro, lo que ayuda a regular la acidez y la viscosidad de las secreciones (Van Dorst et al., 2022).

En la FQ, su disfunción provoca la producción de moco viscoso y con contenido ácido. Esto reduce el pH intestinal, retrasa el tránsito intestinal y dificulta la eliminación de las secreciones mucosas, que se acumulan en los intestinos (Van Dorst et al., 2022; Wrigley-Carr et al., 2022). Además, el CFTR también desempeña un papel crucial en el mantenimiento de las uniones epiteliales, la modulación del flujo de fluidos, la regulación de los canales iónicos (incluidos los de sodio, potasio, calcio y otros canales de cloro) y la coordinación de la motilidad intestinal (Van Dorst et al., 2022). Su disfunción también fomenta la inflamación intestinal al activar distintas vías proinflamatorias, lo que, combinado con la hiperacidez y la acumulación de secreciones mucosas espesas, exacerba la inflamación intestinal (Tam et al., 2022; Wrigley-Carr et al., 2022). Como resultado, la inflamación GI se presenta como una característica casi universal en los pacientes con FQ (Wrigley-Carr et al., 2022). En conjunto, las alteraciones de estas funciones normales y vitales del CFTR resultan en un tracto GI anormal (Van Dorst et al., 2022).

Las complicaciones GI de la FQ tienen implicaciones nutricionales significativas, afectando de manera crucial el crecimiento y el estado nutricional de los pacientes (Brownell et al., 2019). Esta patología puede afectar diversas partes del tracto GI, como el esófago, estómago, intestino delgado, colon, páncreas, hígado y vesícula biliar (McDonald et al., 2024). La acumulación de moco espeso y pegajoso en los conductos pancreáticos y biliares puede provocar malabsorción de nutrientes, deficiencia de vitaminas liposolubles, malnutrición y problemas digestivos, como obstrucciones intestinales (Bass et al., 2021; McDonald et al., 2024).

Los síntomas principales incluyen estreñimiento, distensión y dolor abdominal, flatulencia, hinchazón, heces grasas, anorexia, vómitos, diarrea y náuseas, los cuales impactan negativamente en la calidad de vida (Patel et al., 2022; Yule et al., 2023; McDonald et al., 2024). Además, las personas con FQ tienen un mayor riesgo de padecer cánceres del tracto digestivo, como los de intestino delgado, colon, páncreas y vías biliares, siendo el cáncer colorrectal el que representa un mayor riesgo (Yule et al., 2023; McDonald et al., 2024).

#### **1.4.1. Enfermedades digestivas ligadas al defecto CFTR**

##### *Insuficiencia pancreática*

La insuficiencia pancreática (IP) afecta negativamente a la digestión y absorción de grasas, proteínas y vitaminas liposolubles. Esta condición puede resultar en una pérdida significativa de energía a través de la excreción de grasa en las heces, lo que provoca un crecimiento deficiente y falta de aumento de peso en niños, así como en pérdida de peso corporal y desnutrición en adultos (Somaraju & Solis-Moya, 2020).

La FQ altera las funciones exocrinas y endocrinas del páncreas (Dickinson & Collaco, 2021). La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) está presente en el 70-85% de los pacientes con FQ, y es la principal causa de malabsorción de nutrientes en pacientes con FQ (Altman et al., 2019; Brownell et al., 2019; Colombo et al., 2019; Bass et al., 2021; Calvo-Lerma et al., 2021).

La IPE se produce debido a la obstrucción de los conductos pancreáticos por tapones de moco, la inhibición de la endocitosis en las células acinares, la inflamación y el desequilibrio en los lípidos de la membrana celular (Bass et al., 2021; Dickinson & Collaco, 2021; Leonard et al., 2023; McDonald et al., 2024). Estos factores pueden comprometer la función del páncreas, dificultando la secreción adecuada de enzimas pancreáticas como lipasa, amilasa o proteasas (McDonald et al., 2024).

Como resultado, la IPE compromete la absorción de nutrientes, provocando que las grasas y las vitaminas liposolubles se excreten por las heces (Colombo et al., 2019; Calvo-Lerma et al., 2021; Ng et al., 2021). Esto genera alteraciones GI, como diarrea, hinchazón y dolor abdominal, afectando la calidad de vida (Bass et al., 2021; Calvo-Lerma et al., 2021; Leonard et al., 2023; McDonald et al., 2024). A largo plazo, dichos síntomas pueden deteriorar el estado nutricional, un factor que está estrechamente vinculado con el pronóstico de la enfermedad y la supervivencia (Calvo-Lerma et al., 2021).

En casos de daño acinar grave, también puede producirse una insuficiencia pancreática endocrina, lo que lleva a la aparición de diabetes mellitus (McDonald et al., 2024). La DRFQ es causada por el daño obstructivo continuado en el páncreas debido a secreciones espesas, lo que provoca infiltración grasa y la destrucción de las células de los islotes pancreáticos (Dickinson & Collaco, 2021; Patel et al., 2022). La DRFQ es la comorbilidad más común en la FQ, afectando aproximadamente al 35-50% de los pacientes (McDonald et al., 2021). Además, la presencia de DRFQ está asociada con un aumento de la morbilidad y mortalidad, debido principalmente a un deterioro en el estado nutricional (Dickinson & Collaco, 2021; Wilschanski et al., 2024).

### *Íleo meconial*

El íleo meconial (IM) es una complicación exclusiva de la FQ, con una prevalencia media del 12% (Dickinson & Collaco, 2021; Yule et al., 2023). Este trastorno clínico abarca un espectro que varía desde una obstrucción ileal provocada por meconio, conocida como IM simple, hasta formas más severas en las que segmentos de intestino delgado están llenos de meconio, y que se asocian con vólvulo, atresia o perforación, denominadas IM complejo (McDonald et al., 2024). Los pacientes que presentan IM deben ser considerados de alto riesgo nutricional debido a las complicaciones asociadas (Wilschanski et al., 2024).

La etiología del IM probablemente se deba a la disminución de la secreción de bicarbonato en el intestino delgado debido a una disfunción del CFTR, lo que conduce a un entorno luminal ácido y la deshidratación de la mucosa (McDonald et al., 2024).

### *Síndrome de obstrucción intestinal distal*

El SIOID es otra de las complicaciones exclusivas de la FQ y presenta una prevalencia media del 8,5% (Yule et al., 2023). Se manifiesta como una obstrucción parcial o completa del intestino delgado secundaria a la impactación fecal viscosa en el intestino distal (Dickinson & Collaco, 2021). A diferencia del IM, que puede presentarse tanto en el período neonatal como en el prenatal, el SIOID se manifiesta más tarde, durante la infancia o en la edad adulta (Yule et al., 2023).

Las manifestaciones clínicas del SIOID incluyen dolor y distensión abdominal, emesis y disminución de las deposiciones. Los factores de riesgo para desarrollar SIOID comprenden la deshidratación, cambios en la dieta, absorción subóptima de grasas, inmovilización, sobrecrecimiento bacteriano, genotipo grave y la insuficiencia pancreática (Dickinson & Collaco, 2021).

### *Prolapso rectal*

El prolapso rectal ocurre en aproximadamente el 3% de los niños con FQ. Actualmente, es una complicación poco común de la FQ. En el pasado, era mucho más frecuente y afectaba hasta al 20% de las personas con FQ. El prolapso rectal en pacientes con FQ se ha asociado con estreñimiento, diarrea y desnutrición. Puede afectar sólo a la mucosa o comprometer todas las capas del anorrecto (Dickinson & Collaco, 2021; Yule et al., 2023).



### *Colonopatía fibrosante*

La colonopatía fibrosante es otra complicación exclusiva de la FQ o de su tratamiento (Yule et al., 2023). Se caracteriza por una obstrucción colónica debida a un estrechamiento fibrótico de la luz del colon. Los hallazgos histológicos muestran inflamación de la mucosa con predominio de eosinófilos y fibrosis en la submucosa. Actualmente, esta afección es poco frecuente en el contexto de la FQ, siendo su principal factor de riesgo el uso de altas dosis de terapia de sustitución de enzimas pancreáticas, especialmente más de 24.000 unidades (U) de lipasa por kilogramo (kg) y día (Yule et al., 2023; McDonald et al., 2024).

#### **1.4.2 Enfermedades digestivas no relacionadas directamente con CFTR y/o iatrogénicas**

##### *Enfermedad por reflujo gastroesofágico*

El reflujo gastroesofágico (RGE) es la complicación GI más frecuente de la FQ, afectando aproximadamente al 40% de las personas que la padecen (Brownell et al., 2019; Mariotti Zani et al., 2023).

El principal mecanismo causante de RGE en individuos con FQ parecer ser la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior, que también es el mecanismo más común en pacientes sin FQ. Además, se observan factores como un aumento de la presión intraabdominal debido a tos crónica, sibilancias e hiperinsuflación pulmonar, disminución del tono basal del esfínter esofágico inferior, hiperacidez gástrica, alteración de la eliminación del ácido esofágico por la saliva y retraso del vaciado gástrico (Patel et al., 2022; Yule et al., 2023)

Diferentes estudios han demostrado que el esfínter esofágico inferior de las personas con FQ genera menos presión que el de los controles sanos (Yule et al., 2023); esto explica por qué esta manifestación se diagnostica con más frecuencia en personas con FQ que en la población general (McDonald et al., 2024).

Los síntomas clínicos del RGE como dolor torácico, acidez, ardor de estómago, disfagia y la dispepsia pueden limitar la ingesta de alimentos al disminuir el apetito (Brownell et al., 2019; Mariotti Zani et al., 2023).

##### *Estreñimiento*

El estreñimiento es un problema frecuente en personas con FQ, afectando hasta el 47% de los pacientes (Patel et al., 2022; McDonald et al., 2024). Los mecanismos subyacentes probablemente se deben a la composición anormal del líquido intestinal, la dismotilidad y la insuficiencia pancreática. Aunque los pacientes pueden tener una frecuencia regular en las deposiciones, estas a menudo están asociadas con una alta carga fecal en el colon. El

tratamiento del estreñimiento en pacientes con FQ rara vez requiere intervención quirúrgica; en su lugar, se suelen administrar enemas hiperosmolares en casos agudos y laxantes osmóticos como medida preventiva diaria (McDonald et al., 2024).

#### *Sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado*

El sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO) afecta al 35% de las personas con FQ, y se diagnostica mediante pruebas de hidrógeno espirado (Altman et al., 2019). Factores como la disminución del pH intestinal, la mucosidad espesa y pegajosa, la insuficiencia pancreática exocrina, el retraso de la motilidad intestinal y el uso frecuente de antibióticos contribuyen a la inflamación GI, que promueve la disbiosis y el desarrollo de SIBO (Patel et al., 2022; Yule et al., 2023; Green et al., 2024; McDonald et al., 2024).

El SIBO se caracteriza por una reducción de la diversidad bacteriana intestinal, un aumento de las bacterias proinflamatorias y una disminución de las bacterias antiinflamatorias (Altman et al., 2019; Yule et al., 2023; McDonald et al., 2024). Estas alteraciones pueden llevar a que las bacterias conviertan los nutrientes normales en sustancias tóxicas y no absorbibles, lo que daña los enterocitos, promueve la malabsorción y, en última instancia, contribuye a la desnutrición. Los síntomas asociados al SIBO son hinchazón, flatulencia, malestar abdominal y diarrea (Green et al., 2024).

#### *Enfermedad celíaca*

Las personas con FQ también pueden padecer celiaquía, lo que agrava más la malabsorción (McDonald et al., 2024). Aunque la verdadera incidencia de la coexistencia no es clara, la evidencia actual sugiere que la prevalencia de la enfermedad celíaca en pacientes con FQ es hasta tres veces mayor en comparación con quienes no presentan FQ (Patel et al., 2022).

Si bien es improbable que ambas condiciones estén genéticamente relacionadas, la mayor incidencia de celiaquía en personas con FQ podría deberse a la disfunción inmunitaria intestinal vinculada a las variantes del gen CFTR (McDonald et al., 2024). Además, una mayor carga de antígenos provocada por el aumento de la permeabilidad intestinal, la inflamación y la insuficiencia pancreática exocrina secundaria a la disfunción del CFTR también podrían ser factores contribuyentes (Patel et al., 2022).

En definitiva, los síntomas, las complicaciones y las comorbilidades GI en la FQ son frecuentes, lo que hace que la investigación para disminuir su carga sea una prioridad para los pacientes (Yule et al., 2023). En este contexto, un estado nutricional óptimo es crucial para mejorar la calidad de vida, el pronóstico y el manejo de la enfermedad (Brownell et al., 2019).

## **1.5 Contribución a la sostenibilidad**

El presente trabajo sobre el abordaje nutricional en pacientes con fibrosis quística contribuye de manera significativa a la sostenibilidad en el marco del Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) 3: Salud y Bienestar, establecido en la Agenda 2030 de la ONU (Organización de las Naciones Unidas). Este objetivo busca garantizar una vida saludable y promover el bienestar para todas las personas, sin importar la edad. La fibrosis quística es una enfermedad crónica que requiere un manejo integral, donde la nutrición desempeña un papel crucial para mejorar la calidad de vida, reducir complicaciones y aumentar la esperanza de vida de los pacientes. Mediante el desarrollo de estrategias nutricionales personalizadas que optimizan el estado nutricional y reducen molestias digestivas asociadas a la patología, esta propuesta no solo mejora la salud individual de los pacientes, sino que también reduce la carga económica y sanitaria, promoviendo un sistema de salud más sostenible y equitativo. Además, este enfoque, alineado con el ODS 3 impulsa la investigación y la implementación de prácticas de salud pública que buscan generar un impacto positivo a largo plazo en comunidades vulnerables, garantizando que todos los pacientes, independientemente de su ubicación geográfica o situación económica, tengan acceso a un tratamiento nutricional adecuado y efectivo.

## **2. HIPÓTESIS**

Considerando los desafíos nutricionales a los que se enfrentan los pacientes con FQ, y la necesidad imperativa de mejorar tanto su estado nutricional como su calidad de vida, proponemos la siguiente hipótesis de investigación: ¿Podría el desarrollo e implementación de un protocolo de abordaje nutricional específico, focalizado principalmente en la afectación digestiva, mejorar de manera significativa el estado nutricional, los síntomas GI y la calidad de vida de pacientes con fibrosis quística?

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo general**

Realizar una revisión sistemática de la literatura científica actualizada sobre el abordaje nutricional en pacientes con FQ, con el enfoque en la optimización del manejo nutricional de las complicaciones digestivas, considerando los requerimientos de macronutrientes, micronutrientes, dosis de enzima pancreática y aplicación de terapias moduladoras.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia para mejorar el abordaje nutricional de pacientes con FQ, con el objetivo de optimizar su estado nutricional y su calidad de vida a largo plazo.
- Analizar la relación entre las manifestaciones GI y el estado nutricional en pacientes con FQ, evaluando como los problemas digestivos afectan la ingesta y la absorción de nutrientes.
- Analizar el impacto del uso adecuado de enzimas digestivas, suplementos nutricionales y terapias moduladoras en el manejo integral de las complicaciones digestivas en pacientes con FQ.

#### 4. METODOLOGÍA

La metodología de este Trabajo de Fin de Máster se ha desarrollado siguiendo las directrices de PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). La información se obtuvo a partir de bases de datos científicas internacionales, especialmente PubMed, Scopus y Sciencedirect. Para la búsqueda de literatura relevante, se utilizaron tesauros especializados, como MeSH (*Medical Subject Headings*) para refinar y focalizar la búsqueda. Los términos de los tesauros utilizados incluyeron: “*Cystic Fibrosis*”, “*Digestive System Diseases*” “*Gastrointestinal Manifestation*”, “*Diet, Food, and Nutrition*”, con el objetivo de mejorar la precisión de la búsqueda.

Además de utilizar tesauros, se aplicaron operadores booleanos como “OR” y “AND” para combinar los términos de búsqueda y restringir los resultados a artículos más pertinentes. Este enfoque permitió obtener artículos más relevantes para la temática de investigación. La combinación de términos que arrojó mejores resultados en ambos buscadores fue a siguiente: Cystic Fibrosis AND Digestive System Diseases OR Gastrointestinal Manifestation AND Diet, Food, and Nutrition.

Concretamente se obtuvieron 215 artículos en Pubmed, 82 en Scopus y 203 en Sciencedirect. Antes de proceder a la selección de artículos, se definieron los criterios de inclusión y exclusión para garantizar la relevancia y calidad de los estudios seleccionados.

Criterios de inclusión y exclusión:

- Tipo de estudio: Se incluyeron ensayos clínicos, metaanálisis, ensayos controlados aleatorizados, revisiones y revisiones sistemáticas. Se excluyeron libros y documentos.
- Fechas de publicación: La búsqueda se restringió a artículos publicados entre 2019 y 2024, ambos inclusive, para asegurar la inclusión de investigaciones recientes y relevantes.
- Idioma: Se seleccionaron únicamente artículos publicados en inglés
- Especies: Se limitaron los estudios a aquellos realizados en humanos. Se excluyeron estudios realizados en animales.

De acuerdo con los criterios establecidos y basándose únicamente en la lectura del título, se consideraron inicialmente 66 artículos como adecuados. Posteriormente, se procedió a leer los resúmenes, lo que llevó a descartar 23 artículos por centrarse principalmente en el manejo respiratorio, 5 por tratar sobre suplementación con probióticos y prebióticos, 2 por enfocarse en la salud ósea, 3 por abordar en la distorsión de la imagen corporal, 1 por ser un estudio

retrospectivo, 1 por ser un estudio observacional y 2 por centrarse en el período gestacional. Finalmente, se seleccionaron 29 artículos que cumplían con los criterios de inclusión para la revisión sistemática.

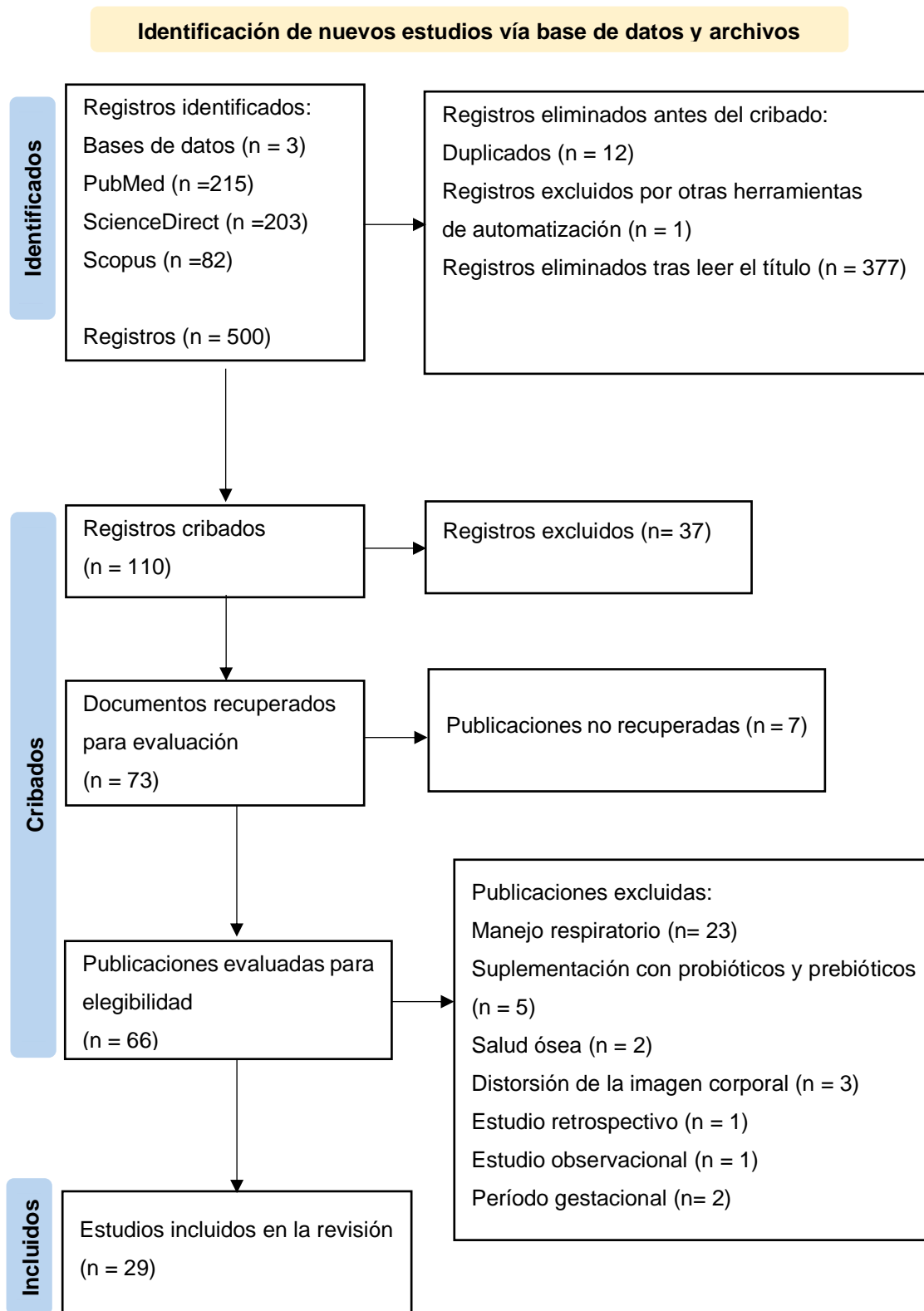


Figura 2. Diagrama PRISMA

La pregunta de investigación se redactó en formato PIO (población, intervención y resultado). Los estudios seleccionados debían cumplir con los siguientes criterios:

- Población: Pacientes con FQ
- Intervención: Abordajes nutricionales que consideren la distribución de macronutrientes y micronutrientes, la administración de enzimas pancreáticas y el uso de terapias moduladoras.
- Resultado: Optimización del manejo de las complicaciones digestivas, evaluando parámetros clínicos como el estado nutricional, la función GI y la calidad de vida.

No se impusieron restricciones en cuanto a la edad de los participantes, las afecciones comórbidas o el contexto del tratamiento. Además, no se requirió la presencia de un grupo de comparación para la inclusión de los estudios.



## 5. RESULTADOS

En esta sección se presentan los resultados de la revisión sistemática realizada, organizados en tablas que detallan distintos aspectos clave del manejo nutricional y terapéutico de los pacientes con FQ. Las tablas incluyen información relevante sobre los requerimientos nutricionales, las dosis recomendadas para diferentes componentes, y las terapias actuales para el manejo de la FQ.

Primero se abordan los requerimientos energéticos, resumiendo la necesidad calórica de los pacientes con FQ. Luego, se presentan los requerimientos de macronutrientes, desglosados en grasas, proteínas e hidratos de carbono (HC), destacando cantidades recomendadas. También se analizan requerimientos de vitaminas y minerales, enfocándose en las dosis necesarias para corregir o prevenir deficiencias comunes en esta patología. Además, se incluye una sección dedicada a la dosificación de enzima pancreática. Finalmente, se ofrece información sobre la terapia moduladora del CFTR.

Los resultados se han obtenido a partir de las principales guías de referencia, que incluyen las de la Fundación de Fibrosis Quística (CFF), la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN), la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN), la Sociedad Europea de Fibrosis Quística (ESFS), la Sociedad Torácica de Australia Nueva Zelanda (TSANZ) y las directrices de la Academia de Nutrición y Dietética para la FQ (AND-FQ), recopiladas en artículos de revisión.

## 5.1 Requerimientos energéticos

**Tabla 1.** Requerimientos energéticos en personas con FQ

Autor	Guía de referencia	Resultados
(Brownell et al., 2019; Bailey et al., 2022; Greaney et al., 2023; Bass & Alvarez, 2024; Gabel et al., 2024)	CFF, 2008	110-200% de las necesidades energéticas de la población sana, ajustadas según la edad, sexo y tamaño corporal.
(Colombo et al., 2019; McDonald et al., 2021; Bailey et al., 2022; Van Dorst et al., 2022)	ESPEN-ESPGHAN-ECFS, 2016	Directrices europeas: 120-150% de las necesidades energéticas de la población sana, ajustadas según la edad, sexo y tamaño corporal. Directrices estadounidenses: 110- 200% de las necesidades energéticas de la población sana, ajustadas según la edad, sexo y tamaño corporal.
(Bailey et al., 2022; Van Dorst et al., 2022)	TSANZ, 2017	110-200% de las necesidades energéticas de la población sana, ajustadas según la edad, sexo y tamaño corporal.
(Bailey et al., 2022; Greaney et al., 2023)	AND-FQ, 2020	125% de las necesidades energéticas de la población general, adaptadas según el estado nutricional, la medicación, el nivel de ejercicio físico y la gravedad de la enfermedad.
(Wilschanski et al., 2024)	ESPEN-ESPGHAN-ECFS, 2024	No ofrece datos basados en las necesidades energéticas. Recomienda terapia nutricional individualizada para energía.

## 5.2 Requerimientos de grasas

**Tabla 2.** Requerimientos de grasas en personas con FQ

Autor	Guía de referencia	Resultados
(Bailey et al., 2022; Van Dorst et al., 2022; Bass & Alvarez, 2024)	CFF, 2008	20-30% de la ingesta energética total en forma de grasas, en adultos clínicamente estables; 35-40% en adultos clínicamente inestables.
(McDonald et al., 2021)	ESPEN-ESPGHAN- ECFS, 2016	35-40% de las calorías proceden de las grasas.
(McDonald et al., 2021; Bass & Alvarez, 2024)	TSANZ, 2017	35-40% de las calorías proceden de las grasas.
(Bailey et al., 2022)	AND-FQ, 2020	Misma distribución porcentual que la recomendada para la población sana de la misma edad.
(Wilschanski et al., 2024)	ESPEN-ESPGHAN- ECFS, 2024	No proporciona datos basados en las necesidades de grasas. En su lugar, recomienda una ingesta de grasas individualizada.

### 5.3 Requerimientos de proteínas

**Tabla 3.** Requerimientos de proteínas en personas con FQ

Referencia	Guía de referencia	Resultados
(Bass et al., 2021; Bailey et al.,2022)	CFF, 2008	20% del total de las calorías proceden de las proteínas.
(Brownell et al., 2019; Declercq et al., 2019; McDonald et al.,2021; Bailey et al., 2022; Van Dorst et al., 2022)	ESPEN-ESPGHAN-ECFS, 2016	15-20% del total de las calorías proceden de las proteínas.
(Declercq et al., 2019; Bailey et al., 2022; Van Dorst et al.,2022; Greaney et al., 2023)	TSANZ, 2017	15-20% del total de las calorías proceden de las proteínas, con un límite superior del 25%.
(Bailey et al., 2022)	AND-FQ, 2020	Misma distribución porcentual de proteínas que la recomendada para la población sana de la misma edad.
(Wilschanski et al., 2024)	ESPEN-ESPGHAN-ECFS, 2024	No proporciona datos basados en las necesidades de proteínas. En su lugar, recomienda una ingesta proteica individualizada.

## 5.4 Requerimientos de hidratos de carbono

**Tabla 4.** Requerimientos de hidratos de carbono en personas con FQ

Autor	Guía de referencia	Resultados
(Bailey et al., 2022)	CFF, 2008	40-45% de las calorías procedentes de HC.
(McDonald et al., 2021; Van Dorst et al., 2022; Greaney et al., 2023; Mariotti Zani et al., 2023)	ESPEN- ESPGHAN-ECFS, 2016	40-45% de las calorías procedentes de HC.
(Van Dorst et al., 2022; Mariotti Zani et al., 2023; Greaney et al., 2023)	TSANZ, 2017	40-45% de las calorías procedentes de HC; sugiere también un rango de 45-65% de las calorías proceden de los HC, en línea con las recomendaciones para la población general.
(Bailey et al., 2022)	AND-FQ, 2020	Misma distribución porcentual de HC que la recomendada para la población sana de la misma edad.
(Wilschanski et al., 2024)	ESPEN- ESPGHAN-ECFS, 2024	No proporciona datos basados en las necesidades de HC. En su lugar, recomienda una ingesta de carbohidratos individualizada.

## 5.5 Requerimientos de vitaminas

Tabla 5. Requerimientos de vitaminas en personas con FQ

Autor	Guía de referencia	Grupo etario	Resultados de suplementación
<b>Vitamina D</b>			
(Altman et al., 2019; Brownell et al., 2019)	CFF: 2002, 2008, 2009	0-12 meses	400 UI (unidades internacionales) /día.
		>1 año	400-800 UI/día.
(Colombo et al., 2019; Sankararaman et al., 2022)	CFF, 2012	0-12 meses	400-500 UI/día de vitamina D3.
		1-10 años	800-1000 UI/día de vitamina D3.
		>10 años	800-2000 UI/día de vitamina D3.
(Brownell et al., 2019; Mariotti Zani et al., 2023)	ESPEN-ESPGHAN-ECFS, 2016	Lactantes	400 UI/día de vitamina D3 (límite máximo de 1.000 UI/día).
		1-10 años	800 UI/día de vitamina D3 (límite máximo de 2.000 UI/día).
		>10 años	4.000 UI/día.
(Brownell et al., 2019)	TSANZ, 2017	Lactantes	4.00-1.000 UI/día.
		Niños pequeños	800-2.000 UI/día.
		Resto de edades	800-4.000 UI/día.
(Wilschanski et al., 2024)	ESPEN-ESPGHAN-ECFS, 2024	Lactantes	400 UI/día de vitamina D3 (límite máximo de 1.000 UI/día).
		1-10 años	800 UI/día de vitamina D3 (límite máximo de 2.000 UI/día).
		>10 años	4.000 UI/día.

<b>Vitamina A</b>			
(Altman et al., 2019; Brownell et al., 2019; Sankararaman et al., 2022)	CFF: 2002, 2008, 2009	0-12 meses	1.500 UI/día.
		1-3 años	5.000 UI/día.
		4-8 años	5.000-10.000 UI/día.
		>8 años	10.000 UI/día.
(Brownell et al., 2019)	ESPEN- ESPGHAN- ECFS, 2016	No específico por edad.	Debe estar basada en valores séricos y tipo de suplemento.
(Brownell et al., 2019)	TSANZ, 2017	Lactantes	1.500-2.000 UI/día.
		Niños pequeños	1.500-2.000 UI/día.
		Resto de edades	2.500-5.000 UI/día.
(Wilschanski et al., 2024)	ESPEN- ESPGHAN- ECFS, 2024	No específico por edad.	Beta-caroteno (provitamina A), 1 miligramo (mg) /kg/día (máximo 50 mg/día) durante 12 semanas; continuar con dosis de mantenimiento (máximo 10 mg/día).
<b>Vitamina K</b>			
(Altman et al., 2019; Brownell et al., 2019; Sankararaman et al., 2022)	CFF: 2002, 2008, 2009	0-12 meses	0,3-0,5 mg/día.
		>1 año	0,3-0,5 mg/día.
(Brownell et al., 2019; Greaney et al., 2023; Mariotti Zani et al., 2023)	ESPEN- ESPGHAN- ECFS, 2016	Lactantes	0,3-1,0 mg/día.
		Resto de edades	1-10 mg/día.

(Brownell et al., 2019)	TSANZ, 2017	Lactantes	0,3-1 mg/día.
		Resto de edades	1-10 mg/día.
(Wilschanski et al., 2024)	ESPEN- ESPGHAN- ECFS, 2024	Lactantes	0,3-1,0 mg/día.
		Resto de edades	1-10 mg/día.
<b>Vitamina E</b>			
(Altman et al., 2019; Brownell et al., 2019; Sankararaman et al., 2022)	CFF: 2002, 2008, 2009	0-12 meses	40-50 UI/día.
		1-3 años	80-150 UI/día.
		4-8 años	100-200 UI/día.
		>8 años	200-400 UI/día.
(Brownell et al., 2019; Mariotti Zani et al., 2023)	ESPEN- ESPGHAN- ECFS, 2016	Lactantes	50 UI/día para (1 mg $\frac{1}{4}$ 1,49 UI) /día.
		Resto de edades	100-400 UI/día de $\alpha$ -tocoferol.
(Brownell et al., 2019)	TSANZ, 2017	Lactantes	40-80 UI/día.
		Niños pequeños	50-150 UI/día.
		Niños mayores	150-300 UI/día.
		Resto de edades	150-500 UI/día.
(Wilschanski et al., 2024)	ESPEN- ESPGHAN- ECFS, 2024	Lactantes	50 UI/día de $\alpha$ -tocoferol.
		Resto de edades	100-400 UI/día de $\alpha$ -tocoferol.



Vitamina B12			
(Brownell et al., 2019)	ESPEN- ESPGHAN- ECFS, 2016	No específico por edad.	Tras una resección ileal extensa, 100 mg/mes, inyección intramuscular en caso de deficiencia:

## 5.6 Requerimientos de minerales

Tabla 6. Requerimientos de minerales en personas con FQ

Autor	Guía de referencia	Grupo etario	Resultados
<b>Sodio</b>			
(Altman et al., 2019; Brownell et al., 2019; Sankararaman et al., 2022; Mariotti Zani et al., 2023; McDonald et al., 2024)	CFF: 2002, 2008, 2009	0-6 meses	Suplementación: 1/8 cucharada de sal/día.
		< 2 años	Ingesta: 4 mEq (miliequivalentes)/kg/día. Suplementación: ¼ de cucharada de sal/día.
		Niños	Ingesta: consumir una dieta rica en sal. Suplementación: en situaciones especiales (climas cálidos o durante la práctica de ejercicio), añadir 1/8 de cucharada de sal de mesa a 12 onzas de bebida deportiva.
		Adultos	Ingesta: consumir una dieta rica en sal. Suplementación: en situaciones especiales (climas cálidos o durante la práctica de ejercicio), añadir 1/8 de cucharada de sal de mesa a 12 onzas de bebida deportiva.
(Brownell et al., 2019; Colombo et al., 2019; Declercq et al., 2020;	ESPEN- ESPGHAN- ECFS, 2016	Lactantes	Ingesta: no ofrece recomendación. Suplementación: 1-2 mmol (milimol)/kg/día, máximo 4 mmol/kg/día en situaciones especiales).

Mariotti Zani et al., 2023; Gabel et al., 2024)		Niños	Ingesta: no ofrece recomendación. Suplementación: 1-2 mmol/kg/día (hasta 4 mmol/kg/día en situaciones especiales).
		Adultos	Ingesta: no ofrece recomendación. Suplementación: 1-2 mmol/kg/día (hasta 4 mmol/kg/día en situaciones especiales).
(Brownell et al., 2019)	TSANZ, 2017	Lactantes	Ingesta: 500-1.000 mg/día. Suplementación: 1-2 mmol/kg/día.
		Niños	Ingesta: 1.000-4.000 mg/día. Suplementación: 1-2 mmol/kg/día.
		Adultos	Ingesta: 6.000 mg/d. Suplementación: 1-2 mmol/kg/día.
(Wilschanski et al., 2024)	ESPEN- ESPGHAN- ECFS, 2024	0-6 meses	Suplementación: 1-2 mmol/kg/día para lactantes con riesgo de deficiencia de sodio. En lactantes con consideraciones especiales: hasta 4 mmol/kg/día.
		Niños-adultos	Ingesta: consumir alimentos salados. Suplementación: cápsulas/viales de cloruro sódico en situaciones de estrés cuando se espera una sudoración excesiva (fiebre, ejercicio/deportes, tiempo caluroso).
<b>Calcio</b>			
(Brownell et al., 2019)	CFF: 2002, 2008, 2009	0-6 meses	Ingesta: 210 mg/día.
		7-12 meses	Ingesta: 270 mg/día.
		1-3 años	Ingesta: 500 mg/día.
		4-8 años	Ingesta: 800 mg/día.
		9-18 años	Ingesta: 1.300 mg/día.

		19-50 años	Ingesta: 1.000 mg/día.
		>51 años	Ingesta: 1.200 mg/día.
(Brownell et al., 2019; Sankararaman et al., 2022)	ESPEN- ESPGHAN- ECFS, 2016	0-6 meses	Ingesta: 200 mg/día.
		7-11 meses	Ingesta: 280 mg/día.
		1-3 años	Ingesta: 450 mg/día.
		4-10 años	Ingesta: 800 mg/día.
		11-17 años	Ingesta: 1.150 mg/día.
		18-25 años	Ingesta: 1.000 mg/día.
		>25 años	Ingesta: 950 mg/día.
(Brownell et al., 2019)	TSANZ, 2017	0-6 meses	Ingesta: 210 mg/día.
		7-12 meses	Ingesta: 270 mg/día.
		1-3 años	Ingesta: 500 mg/día.
		4-10 años	Ingesta: 700 mg/día.
		9-11 años	Ingesta: 1.000 mg/día.
		12-18 años	Ingesta: 1.300 mg/día.
		18-70 años	Ingesta: 1.000 mg/día.
		>70 años	Ingesta: 1.300 mg/día.
(Wilschanski et al., 2024)		0-6 meses	Ingesta: 200 mg/día.
		7-11 meses	Ingesta: 280 mg/día.

	ESPEN- ESPGHAN- ECFS, 2024	1-3 años	Ingesta: 450 mg/día.
		4-10 años	Ingesta: 800 mg/día.
		11-17 años	Ingesta: 1.150 mg/día.
		18-25 años	Ingesta: 1.000 mg/día.
		>25 años	Ingesta: 950 mg/día.
<b>Zinc</b>			
(Brownell et al., 2019)	CFF: 2002, 2008, 2009	< 2 años	Suplementación empírica: 1 mg de zinc elemental/kg/día en dosis individualizadas durante 6 meses para aquellos con crecimiento deficitario a pesar de una ingesta calórica adecuada y un tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas. También en aquellos con deficiencia de vitamina A o ceguera nocturna que no respondan a la terapia con vitamina A sola.
		2-18 años	Suplementación empírica: durante 6 meses a pacientes con baja estatura o crecimiento deficiente. También en aquellos con deficiencia de vitamina A o ceguera nocturna que no respondan a la terapia con vitamina A sola.
(Brownell et al., 2019; Colombo et al., 2019; Sankararaman et al., 2022)	ESPEN- ESPGHAN- ECFS, 2016	<2 años	Suplementación: 1mg/kg/día (máximo 15 mg/día) durante 6 meses.
		2-18 años	Suplementación: 15 mg/día durante 6 meses.
		> 18 años	Suplementación: 25 mg/día durante 6 meses.
(Brownell et al., 2019)	TSANZ, 2017	< 2 años	Suplementación empírica: 1 mg/kg/día en dosis divididas durante 6 meses (máximo 15 mg/día) para pacientes con retraso persistente del crecimiento a pesar de una ingesta calórica adecuada y PERT y/o aquellos con esteatorrea grave.

		2-18 años	Suplementación: 15 mg/día durante 6 meses cuando presenten alto riesgo de deficiencia.
		> 18 años	Suplementación: 15 mg/día durante 6 meses en adultos con alto riesgo de deficiencia.
(Wilschanski et al., 2024)	ESPEN- ESPGHAN- ECFS, 2024	Lactantes	Suplementación: en caso de deficiencia demostrada, administrando 1 mg/kg/día (máximo 15 mg/día) durante un período de 6 meses.
		Niños	Suplementación: en caso de deficiencia demostrada, administrando 15 mg/día durante un período de 6 meses.
		Adultos	Suplementación: en caso de deficiencia demostrada, administrando 25 mg/día durante un período de 6 meses.
<b>Hierro</b>			
(Brownell et al., 2019)	CFF: 2002, 2008, 2009	No específico por edad	Suplementación: solo en pacientes con deficiencia de hierro documentada, identificada por un nivel bajo de hemoglobina/hematocrito.
(Brownell et al., 2019)	ESPEN- ESPGHAN- ECFS, 2016	No específico por edad	Suplementación: solo en casos de deficiencia de hierro. Se recomienda resolver la inflamación subyacente, y suplementar con hierro sólo si persiste la deficiencia.
(Brownell et al., 2019)	TSANZ, 2017	No específico por edad	Suplementación: solo en casos de deficiencia de hierro comprobada. Es crucial abordar primero la inflamación subyacente y, si la deficiencia persiste después de resolverla, proceder con suplementación.

(Wilschanski et al., 2024)	ESPEN- ESPGHAN- ECFS, 2024	No específico por edad	Suplementación: solo en casos de deficiencia de hierro comprobada. Es crucial abordar primero la inflamación subyacente y, si la deficiencia persiste después de resolverla, proceder con suplementación.
<b>Selenio</b>			
(Brownell et al., 2019)	CFF: 2002, 2008, 2009	No específico por edad	No recomienda el uso rutinario de suplementos de selenio.
(Brownell et al., 2019)	ESPEN- ESPGHAN- ECFS, 2016	No específico por edad	No recomienda el uso rutinario de suplementos de selenio.
(Wilschanski et al., 2024)	ESPEN- ESPGHAN- ECFS, 2024	No específico por edad	No hay evidencia suficiente para confirmar que la suplementación mejore los resultados nutricionales.
<b>Magnesio</b>			
(Sankararaman et al., 2022)	CFF: 2009	No específico por edad	No existen directrices específicas para el tratamiento del magnesio en la FQ.
(Mariotti Zani et al., 2023)	ESPEN- ESPGHAN- ECFS, 2016	No específico por edad	No existen evidencias que respalden la monitorización rutinaria ni la administración de suplementos de magnesio en la FQ.

## 5.7 Requerimientos para la terapia de reemplazo de enzima pancreática

**Tabla 7.** Requerimientos de terapia de enzima pancreática en personas con FQ

Autor	Guía de referencia	Grupo etario	Resultados
(Brownell et al., 2019)	CFF, 2008	Prematuros y nacidos a término (0-12 meses)	1.000-2.500 U de lipasa/kg/toma.
		1-4 años	500 U de lipasa/kg/comida.
		>4 años-adultos	500-2.500 U lipasa/kg/comida.
(Mariotti Zani et al., 2023)	CFF, 2009	< 12 meses	2.000-4.000 U lipasa/120 mililitros (mL) de leche o 2.000 unidades/gramo (g) de grasa.
		1-4 años	2.000-4.000 U lipasa/g de grasa.
		> 4 años	500 U lipasa/kg/comida.
(Declercq et al., 2019)	CFF, 2016	No específico por edad	500-2500 UI de lipasa/kg/comida o entre 2000 y 4000 UI de lipasa/g de grasa.
(Colombo et al., 2019; Ng et al., 2021)	ESPEN-ESPGHAN-ECFS, 2016	No específico por edad	500-2500 UI de lipasa/kg/comida o entre 2000 y 4000 UI de lipasa/g de grasa.
(Wilschanski et al., 2024)	ESPEN-ESPGHAN-ECFS, 2024	0-12 meses	2.000-4000 U de lipasa/120 mililitros de leche o 2.000 U de lipasa/g de grasa.
		1-4 años	2.000-4.000 U de lipasa/g de grasa.
		> 4 años-adultos	1.000-2.500 U de lipasa/kg de comida o 2.000-4.000 U de lipasa/g de grasa.

## 5.8 Terapia moduladora

**Tabla 8.** Terapia moduladora

Autor	Nombre del modulador	Mecanismo de acción	Elegibilidad inicial y actual (edad y mutación)
(Altman et al., 2019; Mariotti Zani et al., 2023; Bass & Alvarez, 2024; Gabel et al., 2024)	Ivacaftor	<b>Potenciador</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•2012: aprobado para <math>\geq 6</math> años con G551D.</li> <li>•2023: <math>\geq 1</math> mes con al menos una mutación que responda.</li> </ul>
(Dickinson & Collaco, 2021; Gabel et al., 2024)	Lumacaftor/ivacaftor	<b>Potenciador + corrector</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•2015: aprobado para <math>\geq 12</math> años, homocigoto para F508del.</li> <li>•2022: <math>\geq 12</math> meses, homocigoto para F508del.</li> </ul>
(Dickinson & Collaco, 2021; Gabel et al., 2024)	Tezacaftor/ivacaftor	<b>Potenciador + corrector</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•2018: aprobado para <math>\geq 12</math> años, homocigoto para F508del o al menos una mutación que responda.</li> <li>•2019: <math>\geq 6</math> años, homocigoto para F508del o al menos una mutación que responda.</li> </ul>
(Dickinson & Collaco, 2021; Sankararaman et al., 2022; Bass & Alvarez, 2024; Gabel et al., 2024)	Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor	<b>Potenciador + corrector</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•2019: aprobado para <math>\geq 12</math> años con al menos un F508del.</li> <li>•2023: <math>\geq 2</math> años con F508del o mutaciones que responda.</li> </ul>



## 6. DISCUSIÓN

La optimización del estado nutricional es fundamental en el tratamiento de los pacientes con FQ, dada la estrecha relación entre la nutrición, la progresión de la enfermedad y la alta prevalencia de malnutrición en estos pacientes. Los avances en la comprensión de los mecanismos subyacentes de la FQ, así como sus efectos en la absorción de nutrientes y el gasto energético, han resaltado la importancia de un enfoque nutricional adecuado (Brownell et al., 2019). Aunque los ensayos controlados aleatorizados en el ámbito de la nutrición en FQ son limitados y muchas de las recomendaciones se basan en la opinión de expertos, las directrices europeas, australianas y neozelandesas enfatizan la importancia de una dieta de calidad nutricional (McDonald et al., 2021; Wilschanski et al., 2024).

Uno de los principales retos para lograr una dieta óptima para las personas con FQ es asegurar una cantidad adecuada de calorías, macronutrientes y micronutrientes que prevenga la desnutrición y promueva una buena salud, minimizando a la vez los síntomas gastrointestinales relacionados con la FQ (McDonald et al., 2021). A continuación, se discutirán los principales hallazgos para el manejo nutricional y terapéutico de los pacientes con FQ y su relevancia clínica.

### 6.1 Requerimientos energéticos

La comprensión de las necesidades energéticas específicas de las personas con FQ ha sido objeto de numerosas investigaciones con el fin de determinar la ingesta óptima de energía para esta población (Brownell et al., 2019). Dado que, en la FQ, no todas las calorías se absorben y utilizan de la misma manera que en la población general, los objetivos nutricionales difieren significativamente. Factores como la disfunción pancreática exocrina, la DRFQ, y otros problemas gastrointestinales, como la deficiencia en la secreción de bicarbonato, el mayor recambio de ácidos grasos y la pérdida de sales biliares, junto con el aumento de la inflamación y el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, contribuyen a un estado nutricional deficiente en estas personas (Bass et al., 2021; Mariotti Zani et al., 2023).

Es esencial destacar que las personas con FQ requieren una ingesta energética superior a la de población general para alcanzar un crecimiento normal y mantener un estado nutricional adecuado (Colombo et al., 2019). Como se ilustra en la Tabla 1, la CFF de 2008, ESPEN-ESPGHAN-ECFS de 2016, y la TSANZ de 2017 recomiendan un incremento del 100 al 200% de las necesidades energéticas de la población sana. Esto se debe a que el gasto energético en reposo (GER) excede los valores esperados para individuos sanos. Además de los determinantes tradicionales, como el sexo, la edad, el peso, la talla y la actividad física, los requerimientos energéticos en personas con FQ se ven significativamente afectados por manifestaciones pulmonares y GI específicas de la enfermedad. Entre estas, destacan el grado de malabsorción, el nivel de inflamación crónica, la función pulmonar y la presencia de

exacerbaciones respiratorias agudas (Brownell et al., 2019; Colombo et al., 2019; Bass et al., 2021; Leonard et al., 2023; Mariotti Zani et al., 2023).

Durante décadas, la dieta hipercalórica rica en grasas ha sido considerada el tratamiento estándar para pacientes con FQ, con el objetivo de cubrir las elevadas demandas energéticas derivadas de la malabsorción y las complicaciones respiratorias asociadas con la enfermedad (Altman et al., 2019; Brownell et al., 2019; Bailey et al., 2022; Greaney et al., 2023; Leonard et al., 2023; McDonald et al., 2024). Sin embargo, en la actualidad, este enfoque ha sido cuestionado por sus posibles efectos adversos en la salud gastrointestinal y la calidad nutricional, ya que suele favorecer el consumo de alimentos poco saludables (Leonard et al., 2023; Green et al., 2024).

Así, aunque esta dieta logra satisfacer las energéticas, estudios recientes han revelado que esto a menudo se logra mediante una ingesta excesiva de alimentos que, pese a ser ricos en calorías, carecen de nutrientes necesarios para una nutrición adecuada (McDonald et al., 2021; Van Dorst et al., 2022). La prioridad de cumplir con las recomendaciones energéticas ha llevado a una menor atención hacia la calidad de la dieta, resultando en un patrón alimentario caracterizado por altos niveles de azúcares simples, grasas saturadas y ácidos grasos trans, y bajo contenido en fibra (Altman et al., 2019; McDonald et al., 2021; Bailey et al., 2022; Tam et al., 2022; Greaney et al., 2023; McDonald et al., 2024). Este patrón dietético ha contribuido al aumento en la prevalencia del sobrepeso y obesidad en personas con FQ, lo que podría tener implicaciones adversas para la salud cardiovascular y metabólica a largo plazo (Colombo et al., 2019; McDonald et al., 2021; Sankararaman et al., 2022; Van Dorst et al., 2022; Greaney et al., 2023; Leonard et al., 2023; McDonald et al., 2024).

A pesar de la necesidad de una ingesta energética elevada, es crucial evitar el consumo de alimentos con baja densidad nutricional (Greaney et al., 2023). En este sentido, la prioridad actual se enfoca en promover una dieta más nutritiva que favorezca la salud cardiometabólica, aumentando el consumo de grasas insaturadas, frutas, verduras, proteínas magras, lácteos, cereales integrales y legumbres, y reduciendo el consumo de cereales refinados, azúcares añadidos y grasas saturadas (Greaney et al., 2023; Leonard et al., 2023). Las directrices ESPEN-ESPGHAN-ECFS de 2024 (Tabla 1) reflejan esta tendencia, abogando por una terapia nutricional individualizada en lugar de una guía rígida basada en las necesidades energéticas.

## **6.2 Requerimientos de grasas**

La ingesta de grasa ocupa un lugar central en la atención nutricional de los pacientes con FQ (Brownell et al., 2019; Calvo-Lerma et al., 2021). En la Tabla 2 se presentan las recomendaciones sobre el consumo de grasas. Las directrices de la CFF de 2008, ESPEN-ESPGHAN-ECFS de 2016, y la TSANZ de 2017 sugieren que entre el 35% y el 40% de las

calorías totales deben provenir de las grasas (McDonald et al., 2021; Bailey et al., 2022; Van Dorst et al., 2022; Bass & Alvarez, 2024). Otras, como la AND-FQ de 2020, consideran que su ingesta debe ser igual a la de la población sana (Bailey et al., 2022). Sin embargo, las guías ESPEN-ESPAGHAN-ECFS de 2024 destacan la necesidad de adaptar la ingesta de grasas según del estado clínico individual del paciente. Estas recomendaciones subrayan la necesidad de un monitoreo continuo y los ajustes personalizados en función de la salud y las condiciones metabólicas del paciente (Wilschanski et al., 2024).

Dado que la grasa es el nutriente con mayor densidad energética, es crucial enfocarse en la calidad de las mismas en lugar de su cantidad, debido a su impacto en las membranas celulares, el transporte y el metabolismo (McDonald et al., 2021). En pacientes con FQ, es crucial fomentar el consumo de grasas dietéticas específicas, como los ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, que tienen un efecto positivo en la composición de ácidos grasos séricos. En contraste, un consumo excesivo de grasas saturadas puede fomentar la inflamación intestinal. Por lo tanto, se recomienda reducir la ingesta de grasas saturadas y aumentar las insaturadas para mejorar la salud general y reducir la inflamación en estos pacientes (Tam et al., 2022).

Se sugiere especialmente aumentar el consumo de ácidos grasos monoinsaturados, presentes en el aceite de oliva virgen, y de ácidos grasos poliinsaturados, como los encontrados en el pescado azul y los frutos secos, especialmente en pacientes con FQ que presentan insuficiencia pancreática (Brownell et al., 2019; Calvo-Lerma et al., 2020).

A pesar del aumento de la ingesta de grasas, los pacientes con FQ a menudo presentan alteraciones en los ácidos grasos séricos y deficiencia de ácidos grasos esenciales (AGE). Estos incluyen ácido linoleico, un ácido graso omega-6, y ácido linolénico, un ácido graso omega-3, así como el araquidónico, considerado condicionalmente esencial en ciertas situaciones (Patel et al., 2022). Es común, observar niveles insuficientes de linoleico, linolénico, eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), mientras que los niveles de ácido araquidónico, suelen ser normal o elevados (Colombo et al., 2019; Wilschanski et al., 2024).

EPA y DHA son precursores de una serie de moléculas antiinflamatorias, como las resolvinas, los docosatrienos y las protectinas (Colombo et al., 2019). El desequilibrio entre ácidos grasos omega-3 y omega-6 refleja anomalías en el metabolismo de los ácidos grasos (Colombo et al., 2019). La deficiencia de AGE tiene una etiología multifactorial: disminución de la lipólisis puede provocar malabsorción de grasas de cadena larga; el incremento del recambio de ácidos grasos debido al aumento de la síntesis de ácido araquidónico como parte de la cascada inflamatoria; el estrés oxidativo por infecciones; y el balance energético negativo debido al bajo peso, lo cual puede agotar los ácidos grasos poliinsaturados. Esta deficiencia puede manifestarse con síntomas GI o pulmonares, disfunciones hepáticas, renales e inmunitarias,

lesiones cutáneas descamativas, retraso del crecimiento y mayor susceptibilidad a infecciones (Brownell et al., 2019; Mariotti Zani et al., 2023).

Aunque algunos investigadores han defendido el uso de ácidos grasos omega-3 como parte del tratamiento habitual de la FQ, las pruebas aún no son concluyentes. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones prácticas específicas sobre la suplementación dietética de ácidos grasos para mejorar los efectos antiinflamatorios en niños o adultos con FQ. Se requieren más estudios para validar la recomendación general de los AGE en población con FQ (Colombo et al., 2019; Wilschanski et al., 2024).

### **6.3 Requerimientos de proteínas**

Además de las grasas, las proteínas también desempeñan un papel fundamental en la dieta de los pacientes con FQ, especialmente para el mantenimiento de la masa muscular (Colombo et al., 2019). Las personas con FQ tienden a tener una menor masa libre de grasa en comparación con individuos sanos, lo que subraya la importancia de un adecuado consumo proteico (Bailey et al., 2022; Bass & Alvarez, 2024). La ingesta de óptima de proteínas es fundamental para prevenir la pérdida de masa muscular, ya que el cuerpo está en constante renovación de su reserva proteica, lo que requiere un suministro continuo de aminoácidos esenciales y no esenciales (Declercq et al., 2019; Mariotti Zani et al., 2023). En la Tabla 3 se muestra la variabilidad en las recomendaciones de ingesta de proteínas según diferentes guías clínicas y estudios. Aunque la mayoría de las guías más antiguas sugieren que entre el 15% y el 20% del total de las calorías diarias deben derivar de proteínas (Brownell et al., 2019; Declercq et al., 2019; McDonald et al., 2021; Bailey et al., 2022; Van Dorst et al., 2022; Greaney et al., 2023); la guía más reciente, ESPEN-ESPGHAN-ECFS de 2024, permiten ajustes basados en las características individuales de paciente y su estado de salud (Wilschanski et al., 2024).

### **6.4 Requerimientos de hidratos de carbono**

A diferencia de las grasas y las proteínas, la ingesta de HC en pacientes con FQ suele ser inferior al de la población general (Brownell et al., 2019; Colombo et al., 2019). Según la Tabla 4, entre el 40% y el 45% de las calorías en pacientes con FQ deben derivar de los HC (McDonald et al., 2021; Bailey et al., 2022; Van Dorst et al., 2022; Greaney et al., 2023; Mariotti Zani et al., 2023). Sin embargo, la TSANZ de 2017, por su parte, sugiere un rango más amplio de entre el 45% y el 65%, que coincide con las recomendaciones para la población sana (Van Dorst et al., 2022; Greaney et al., 2023; Mariotti Zani et al., 2023).

Aunque los HC se digieren bien incluso cuando la función de las enzimas pancreáticas es mínima y las pérdidas de HC en las heces son también bajas, la cantidad de HC debe ajustarse según las necesidades calóricas y la presencia o ausencia de intolerancia a la glucosa

o DRFQ (Brownell et al., 2019; Mariotti Zani et al., 2023). Estas recomendaciones están alineadas con las guías recientes de ESPEN-ESPHGAN-ECFS, 2024 que proponen ajustar la ingesta de HC, como la de otros macronutrientes, de manera individualizada según necesidades específicas del paciente (Wilschanski et al., 2024).

Los alimentos con bajo índice glucémico pueden ser particularmente beneficiosos para los pacientes con intolerancia a la glucosa, ya que minimizan los picos de glucosa posprandial y retrasan la necesidad de tratamiento con insulina (Colombo et al., 2019).

En cuanto a los HC, también es importante destacar la fibra. Se recomienda que las personas con FQ mantengan una ingesta acorde con las recomendaciones generales, ajustada según los síntomas GI y la tolerancia individual. Mantener la ingesta de fibra dentro de los niveles recomendados no aumenta el riesgo problemas como el estreñimiento, SOID u otros síntomas GI (McDonald et al., 2021).

## **6.5 Requerimientos de vitaminas**

Los micronutrientes, en particular las vitaminas y minerales, son esenciales en el manejo de la FQ debido al alto riesgo de deficiencias. Aproximadamente el 40% de los pacientes con FQ requieren suplementos nutricionales orales, según los datos de la CFF en 2020 (Sankararaman et al., 2022). Sin embargo, la prescripción rutinaria de suplementos debe ajustarse a las necesidades individuales de cada paciente, ya que no siempre es recomendable en todos los casos (Brownell et al., 2019).

Los pacientes con FQ e IP presentan un riesgo particular de deficiencias de vitaminas liposoluble debido a la malabsorción y la disminución de las sales biliares lumbales (Brownell et al., 2019; Sankararaman et al., 2022; Mariotti Zani et al., 2023). Esta situación, agravada por una mayor demanda metabólica y una ingesta dietética insuficiente, puede comprometer seriamente el estado nutricional. Cabe destacar que incluso los pacientes con FQ sin IP también pueden experimentar deficiencias de estas vitaminas (Brownell et al., 2019; Wilschanski et al., 2024).

Para abordar dichas deficiencias, es fundamental monitorear los niveles de vitaminas liposolubles al menos una vez al año en todas las personas con FQ. Tras el inicio de la suplementación, se deben reevaluar los niveles plasmáticos a los tres o seis meses, y posteriormente realizar un seguimiento anual (Sankararaman et al., 2022; Wilschanski et al., 2024).

En cuanto a la vitamina D, esta es crucial para la regulación de calcio y fósforo en sangre, y para la diferenciación celular en diversos tejidos, incluyendo los epiteliales, inmunitarios y

musculares (Brownell et al., 2019). La insuficiencia de vitamina D es un problema común en niños y adultos con FQ, que afecta al 90% de los pacientes, incluso en aquellos que reciben suplementos. Esta deficiencia suele deberse a la malabsorción de las grasas, pero también influyen factores como la baja ingesta nutricional, menor exposición al sol, elevada latitud, hidroxilación inadecuada de la vitamina D, pérdida fecal y falta de adherencia al tratamiento (Wilschanski et al., 2024).

La deficiencia de vitamina D tiene implicaciones significativas para la salud ósea, aumentando el riesgo de osteopenia y osteoporosis (Colombo et al., 2019; Wilschanski et al., 2024). Además, la vitamina D tiene efectos extraesqueléticos que pueden influir en la inflamación, la secreción de insulina y la sensibilidad, y en la predisposición a varias enfermedades autoinmunes y tipos de cáncer (Colombo et al., 2019).

La Tabla 5 proporciona una guía detallada sobre los requerimientos de vitamina D en pacientes con FQ, basada en diversas guías y estudios. Los autores coinciden en considerar las recomendaciones específicas según la edad, la ingesta dietética y la exposición al sol al evaluar la necesidad de suplementación con vitamina D. En caso de ser necesaria la suplementación, algunos autores sugieren el uso de colecalciferol (Brownell et al., 2019; Colombo et al., 2019; Sankararaman et al., 2022; Wilschanski et al., 2024).

Se consideran que existe deficiencia de vitamina D cuando los niveles de 25(OH)D son inferiores a 20 ng/mL (<50 nmol/L), mientras que niveles superiores a 30 ng/mL (>75 nmol/L) son suficientes. El objetivo es mantener los niveles de 25(OH)D entre 30 y 50 ng/mL (75-125 nmol/L), sin superar los 100 ng/mL (250 nmol/L) (Wilschanski et al., 2024). Es importante considerar la estación del año al evaluar los niveles de vitamina D, ya que estos tienden a ser más bajos en invierno (Colombo et al., 2019).

En lo que respecta a la vitamina A, fundamental para el sistema inmunitario y el funcionamiento adecuado de las células epiteliales, se estima que hasta el 40% de los pacientes con FQ pueden presentar deficiencia de esta vitamina (Patel et al., 2022). Esta deficiencia puede llevar a consecuencias clínicas significativas, como la ceguera nocturna y la xeroftalmia, condiciones que han sido documentadas en pacientes con FQ (Brownell et al., 2019). La suplementación con vitamina A puede ayudar a normalizar los niveles de esta vitamina. Sin embargo, es crucial evitar concentraciones séricas elevadas de retinol para prevenir el riesgo de toxicidad. Este riesgo es especialmente relevante después de un trasplante, durante el tratamiento con moduladores, o en individuos con enfermedad renal crónica (Wilschanski et al., 2024).

Como se muestra en la Tabla 5, las recomendaciones para la suplementación con vitamina A varían según las fuentes. Algunos autores ofrecen pautas específicas basadas en la

edad, mientras que otros sugieren un enfoque individualizado, ajustando la suplementación según los valores séricos y el tipo de suplemento.

Referente a la vitamina K, actúa como cofactor para la activación de proteínas tanto en la cascada de la coagulación como en la mineralización ósea, incluyendo la osteocalcina (Brownell et al., 2019). Su deficiencia es particularmente relevante en pacientes con FQ e IP debido a factores patológicos inherentes a estas condiciones y al uso prolongado de antibióticos que alteran la flora intestinal productora de vitamina K. Esta deficiencia puede manifestarse desde niveles bajos subclínicos en la sangre hasta síntomas clínicos graves, como coagulopatías, hemorragias GI, hematuria, epistaxis y hemorragias subcutáneas. Además, la falta de vitamina K afecta la función de las proteínas de fijación del calcio en los huesos, lo que puede llevar a una remineralización ósea deficiente y a una reducción de la densidad mineral ósea, contribuyendo potencialmente a la osteopenia o la osteoporosis (Mariotti Zani et al., 2023).

En la tabla 5 se presentan recomendaciones de suplementación de acuerdo con la edad, según diversos autores. Para los lactantes, los estudios sugieren un rango de suplementación de entre 0,3 a 0,5 o 0,3 a 1,0 mg/día. En el caso de niños y adultos, el rango recomendado es de 1 a 10mg/día (Altman et al., 2019; Brownell et al., 2019; Sankararaman et al., 2022; Mariotti Zani et al., 2023; Wilschanski et al., 2024).

Es crucial mencionar que, actualmente, no existen indicadores bioquímicos clínicos específicos para evaluar estado de vitamina K. La atención especial debe dirigirse a neonatos y a personas con FQ que también presentan enfermedad hepática asociada (Altman et al., 2019; Wilschanski et al., 2024).

Por otro lado, la vitamina E desempeña un papel crucial como antioxidante al proteger las membranas celulares del daño oxidativo. Su deficiencia puede agravar el estrés oxidativo asociado con la inflamación crónica, especialmente en los sistemas respiratorio y digestivo en los pacientes con FQ. Los síntomas de deficiencia de vitamina E incluyen deterioro cognitivo y anemias hemolíticas, debido a su papel en el mantenimiento de la integridad estructural de la hemoglobina (Brownell et al., 2019; Mariotti Zani et al., 2023).

A pesar de que algunos estudios sugieren que la deficiencia de vitamina E es común en los pacientes con FQ (Altman et al., 2019; Patel et al., 2022), en la práctica clínica actual esta deficiencia es menos frecuente, probablemente debido al diagnóstico temprano y a la intervención con suplementos vitamínicos (Sankararaman et al., 2022).

Las recomendaciones actuales para la suplementación de vitamina E, específicamente en forma de  $\alpha$ -tocoferol, varían según la edad y se detallan en la Tabla 5. Esta variabilidad en

las dosis recomendadas refleja la necesidad de adaptar la suplementación a las necesidades individuales de cada paciente.

En cuanto a las vitaminas hidrosolubles, las deficiencias en pacientes con FQ son relativamente poco comunes. No obstante, se ha documentado la deficiencia de cobalamina, o vitamina B12, en estos pacientes. En aquellos con IP, la acidificación intestinal puede dificultar la disociación de la cobalamina de la haptocorrina, impidiendo su unión al factor intrínseco, un paso crucial para su absorción en el íleon terminal (Brownell et al., 2019). Asimismo, la deficiencia de B12 puede ser causada por el consumo de cobalamina por parte de anaerobios, la competencia entre metabolitos bacterianos de cobalamina por los receptores ileales, o, en casos graves, debido a lesiones mucosas que afectan el sitio de unión (Green et al., 2024). Por estas razones, es importante considerar la deficiencia de cobalamina en pacientes con ingesta dietética reducida y anemia megaloblástica (Brownell et al., 2019). Actualmente, no existen recomendaciones específicas sobre dosis de suplementos de vitaminas hidrosolubles para la FQ, con la excepción de la vitamina B12, según lo establecido por ESPEN-ESPGHAN-ECFS, de 2016, que sugiere una dosis mensual de 100 mg por inyección intramuscular en caso de deficiencia (Tabla 5) (Brownell et al., 2019).

## **6.6 Requerimientos de minerales**

En relación con los electrolitos y minerales, las personas con FQ pueden tener necesidades superiores a las normales debido al aumento en la sudoración, la malabsorción intestinal y la inflamación crónica (Mariotti Zani et al., 2023). Se recomienda realizar una evaluación específica de sodio, calcio, zinc, hierro, selenio y magnesio, adaptada a las necesidades individuales (Altman et al., 2019).

Empezando por el sodio, es un mineral esencial para el funcionamiento óptimo del organismo, y su importancia se magnifica en los pacientes con FQ. La característica distintiva de la FQ es la pérdida excesiva de este mineral a través del sudor, que puede ser de dos a cuatro veces superior a la de la población general (Declercq et al., 2020; Wilschanski et al., 2024). Este problema afecta a personas de todas las edades, pero es especialmente crítico en lactantes y niños (Leonard et al., 2023; Wilschanski et al., 2024). En estos casos, la deficiencia de sodio puede ralentizar el crecimiento y provocar alteraciones electrolíticas, debido a su dieta baja en sodio (leche materna < 7 mmol/L y fórmula infantil < 15 mmol/L), junto con un mecanismo homeostático aún inmaduro (Colombo et al., 2019; Mariotti Zani et al., 2023; Gabel et al., 2024).

El sodio es esencial para la proliferación celular y la síntesis de proteínas, y su deficiencia se asocia con una reducción en el peso y la estatura (Brownell et al., 2019). Las recomendaciones para la ingesta de sodio en la FQ varían según la guía consultada y el grupo etario. Las guías más antiguas, como las de la CFF 2002, 2008 y 2009, sugieren una



suplementación rutinaria en lactantes, y una suplementación en niños y adultos solo en situaciones especiales. En contraste, las guías más recientes, como la ESPEN-ESPGHAN-ECFS, 2024, recomiendan la suplementación de sodio únicamente en situaciones especiales para cualquier grupo de edad (Tabla 6).

En condiciones normales, una dieta occidental suele ser suficiente para satisfacer las necesidades de sodio en niños y adultos con FQ (Mariotti Zani et al., 2023). No obstante, situaciones que implican una mayor pérdida de líquidos, como vivir en climas áridos, vómitos, fiebre, diarrea, taquipnea, ostomías, ejercicio y soporte enteral, pueden aumentar significativamente las necesidades de este mineral. En consecuencia, es necesario ajustar su ingesta según las circunstancias individuales de cada paciente para evitar descompensaciones y asegurar un manejo óptimo de la FQ (Wilschanski et al., 2024).

Respecto al calcio, es un mineral esencial para mantener la salud ósea y desempeña diversas funciones biológicas, como el plegamiento tridimensional de proteínas y la transducción de señales intracelulares. Aunque las deficiencias dietéticas de calcio son poco comunes en pacientes con FQ, la absorción del mineral puede verse afectada significativamente debido a deficiencias de vitamina D y a la IP (Brownell et al., 2019). Sin embargo, una disminución en la densidad mineral ósea es frecuente en estos pacientes, atribuida a varios factores como la inflamación crónica, la malabsorción GI, la infección pulmonar, la insuficiencia pancreática, y las deficiencias de vitamina D y K. Adicionalmente, el balance negativo de calcio, el hipogonadismo, y la diabetes relacionada con la FQ, y el uso prolongado de glucocorticosteroides y terapia inmunosupresora también contribuyen a una mayor vulnerabilidad a fracturas (Mariotti Zani et al., 2023).

Las directrices reflejan la falta de datos concluyentes sobre la administración de suplementos de calcio en personas con FQ, centrándose principalmente en la ingesta recomendada. La Tabla 6, proporciona rangos de ingesta de calcio según edad, en consonancia con las directrices para individuos sanos de la misma categoría etaria (Brownell et al., 2019; Sankararaman et al., 2022; Wilschanski et al., 2024). Sin embargo, no existen pruebas suficientes para afirmar que una ingesta de calcio superior a la recomendada ofrezca beneficios adicionales para los pacientes con FQ. A pesar de ello, es esencial identificar y corregir cualquier deficiencia en la ingesta de calcio. Se aconseja evaluar la ingesta de calcio al menos una vez al año para garantizar una adecuada acumulación esquelética y preservar la salud ósea en estos pacientes (Wilschanski et al., 2024).

En cuanto al zinc, este mineral está involucrado en numerosos procesos biológicos, actuando como catalizador en más de 300 metaloenzimas y desempeñando un papel crucial en la transcripción del ADN. Su absorción se produce en el intestino, pero puede verse afectada por factores como la inflamación entérica y la IP (Brownell et al., 2019).

En pacientes con FQ y IP, la deficiencia de zinc puede manifestarse en forma de inmunocompromiso, crecimiento deficiente y falta de apetito debido a la hipogeusia, así como en forma de erupciones cutáneas (Patel et al., 2022). Es mineral suele ser deficitario al nacimiento en los pacientes con FQ (Altman et al., 2019). No obstante, la implementación de la TREP frecuentemente corrige el estado de zinc en estos pacientes (Altman et al., 2019; Brownell et al., 2019; Mariotti Zani et al., 2023).

Aunque la mayoría de guías no respaldan la administración rutinaria de suplementos de zinc, muchos autores coinciden en que su uso debe considerarse en pacientes con deficiencia confirmada o en riesgo de insuficiencia (Tabla 6). Esto incluye a aquellos con crecimiento deficiente, ingesta dietética baja, alta susceptibilidad a infecciones, retraso en la maduración sexual, acrodermatitis, así como en aquellos pacientes con problemas como mala cicatrización de heridas, erupciones cutáneas o diarrea (Brownell et al., 2019; Wilschanski et al., 2024). Las dosis de suplementación varían según el grupo etario y la guía consultada. Sin embargo, todos los autores coinciden en una dosis máxima de 15 mg/día para menores de 2 años. En adultos, algunos establecen este mismo límite de 15 mg/día, mientras que otros sugieren hasta 25 mg/día (Brownell et al., 2019; Colombo et al., 2019; Sankararaman et al., 2022; Wilschanski et al., 2024).

En lo referente al hierro, los datos disponibles confirman que los pacientes con FQ tienen un elevado riesgo de desarrollar ferropenia, con una incidencia que alcanza aproximadamente el 33% en la población pediátrica y supera el 60% en los adultos. Entre los principales factores de riesgo se encuentran la IP, que provoca malabsorción de hierro, y la inflamación crónica, que afecta tanto la absorción como la utilización del hierro. Además, la malnutrición y la ingesta inadecuada de hierro, comunes en estos pacientes, también contribuyen al desarrollo de esta deficiencia (Patel et al., 2022; Mariotti Zani et al., 2023).

Las últimas directrices de la ESPEN-ESPGHAN-ECFS de 2024, recomiendan un seguimiento anual de los niveles de hierro sérico en niños, adolescentes y adultos con FQ (Wilschanski et al., 2024). Según los resultados de la Tabla 6, en caso de detectarse deficiencia de hierro, es crucial abordar la inflamación subyacente y, si la deficiencia persiste, se deben administrar suplementos de hierro (Mariotti Zani et al., 2023; Wilschanski et al., 2024). La duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la deficiencia de hierro en el momento del diagnóstico. En la población pediátrica, se espera que las reservas se restablezcan entre los 2 y 3 meses tras la estabilización de la hemoglobina, mientras que en los adultos este período de tiempo puede extenderse de 3 a 6 meses. Es fundamental repetir los estudios de hierro al finalizar el tratamiento para garantizar que la deficiencia se ha resuelto (Brownell et al., 2019).

Referido al selenio, se trata de un micronutriente esencial que desempeña un papel importante en la estimulación de la acción antioxidante. La forma más eficaz de obtenerlo es a través de una dieta bien equilibrada. Sin embargo, los datos sobre el contenido de selenio en la

dieta y el estado nutricional de las personas con FQ son muy limitados, ya que los estudios existentes no han analizado específicamente el selenio, sino que han abordado combinaciones de antioxidantes que lo incluyan (Wilschanski et al., 2024).

De acuerdo con Brownell et al. (2019), tanto las guías de la CFF en sus ediciones de 2002, 2008 y 2009, como las directrices de ESPEN-ESPGHAN-ECFS de 2016, no recomiendan la suplementación de selenio en personas con FQ. Además, Wilschanski et al., (2024) señalan que los estudios e informes sobre la ingesta dietética de selenio en la dieta de estas personas son escasos y que no hay suficientes datos o evidencias para concluir algún beneficio del selenio adicional sobre los resultados nutricionales.

Para cerrar el análisis de minerales, el magnesio desempeña un papel crucial como cofactor en diversas enzimas involucradas en la formación ósea, la transmisión nerviosa y la función muscular (Brownell et al., 2019; McDonald et al., 2024). Los pacientes con FQ que además presentan enfermedad renal tienen una mayor probabilidad de perder magnesio a través de la orina, lo que puede llevar a una deficiencia de este mineral. Además, la esteatorrea, una condición común en pacientes con FQ, también puede disminuir la absorción de magnesio (Brownell et al., 2019).

A pesar de la importancia de este mineral, no existe consenso sobre su manejo en el contexto de la FQ. Como muestra la Tabla 6, la CFF de 2009 señaló que no hay directrices específicas para tratamiento del magnesio en a FQ (Sankararaman et al., 2022). De igual manera, las guías de ESPEN-ESPGHAN-ECFS publicadas en 2016 afirmaron que no hay evidencia suficiente para recomendar una monitorización rutinaria o la administración de suplementos de magnesio en pacientes con FQ (Mariotti Zani et al., 2023).

## **6.7 Requerimientos para la terapia de reemplazo de enzima pancreática**

El tratamiento con TREP consiste en la administración exógena de suplementos que contienen amilasa, proteasa y lipasa (Calvo-Lerma et al., 2020; Somaraju & Solis-Moya, 2020; Wilschanski et al., 2024). El principal objetivo de esta terapia es compensar la deficiencia de enzimas digestivas, lo que permite una correcta absorción de nutrientes. Este enfoque es fundamental para prevenir la desnutrición, promover un crecimiento adecuado y mantener un estado nutricional óptimo. Además, ayuda a minimizar los síntomas GI adversos, como la esteatorrea y la mala digestión, así como prevenir la deficiencia de vitaminas liposolubles y ácidos grasos esenciales (Altman et al., 2019; Somaraju & Solis-Moya, 2020; Ng et al., 2021; Mariotti Zani et al., 2023; Gabel et al., 2024).

Se estima que entre el 80 y el 90% de las personas con FQ requieren esta terapia, especialmente aquellos con insuficiencia pancreática exocrina, signos o síntomas evidentes de

malabsorción, o resultados de laboratorio que indiquen una elastasa-1 fecal inferior a 200 µg/g en una deposición formada (Altman et al., 2019; Calvo-Lerma et al., 2021; Mariotti Zani et al., 2023).

Con una dosificación óptima de TREP, el coeficiente de absorción de grasas puede mejorar hasta el 85-95%. Comparativamente, el coeficiente de absorción de grasas en lactantes es del 85%, mientras que en adultos alcanza el 93% (Bass et al., 2021). Es crucial iniciar esta terapia tan pronto como se diagnostique la IP (Colombo et al., 2019; McDonald et al., 2024), ya que el objetivo principal de la administración de enzimas pancreáticas es mejorar la absorción de las grasas y controlar los síntomas asociados (Brownell et al., 2019; Calvo-Lerma et al., 2021).

Las enzimas están formuladas para resistir la acidez estomacal y liberarse eficazmente en el ambiente alcalino del intestino delgado, donde descomponen grasas, proteínas y carbohidratos gracias a la acción coordinada de lipasa, proteasa y amilasa (Brownell et al., 2019; Colombo et al., 2019; Calvo-Lerma et al., 2020; Somaraju & Solis-Moya, 2020; Ng et al., 2021; Mariotti Zani et al., 2023; Wilschanski et al., 2024). Deben administrarse por vía oral entre diez y veinte minutos antes de las comidas y los tentempiés (Somaraju & Solis-Moya, 2020).

No obstante, la determinación óptima de TREP aún no está estandarizada (Wilschanski et al., 2024). Aunque existen directrices (Tabla 7), la dosificación debe ser individualizada en función del grado de insuficiencia pancreática, la edad del paciente, su peso corporal, la ingesta de grasas en la dieta, la estructura de la matriz alimentaria y las interacciones entre macronutrientes (Altman et al., 2019; Brownell et al., 2019; Calvo-Lerma et al., 2020; Calvo-Lerma et al., 2021; Ng et al., 2021; Mariotti Zani et al., 2023). Un consenso general establece que la dosis de lipasa no debe superar las 10.000 unidades por kg de peso corporal o 2.500 unidades por kg de comida para evitar el riesgo de colonopatía fibrosante, y de otros efectos GI secundarios, como hinchazón abdominal, sensación de plenitud y náuseas (Colombo et al., 2019; Somaraju & Solis-Moya, 2020; Calvo-Lerma et al., 2021; Dickinson & Collaco, 2021; Ng et al., 2021; Mariotti Zani et al., 2023; McDonald et al., 2024).

A pesar del tratamiento con TREP, los pacientes con FQ a menudo experimentan pérdidas significativas de energía y grasa en heces en comparación con individuos sanos (Brownell et al., 2019). Aunque se ha observado una mejoría en los síntomas GI con esta terapia, pueden persistir diversos signos y síntomas asociados con la malabsorción de grasas, como dolor abdominal, distensión abdominal, flatos malolientes, RGE, náuseas, anorexia, esteatorrea, estreñimiento y SOID (Calvo-Lerma et al., 2020; McDonald et al., 2024; Wilschanski et al., 2024).

Además, la eficacia de las enzimas pancreáticas puede variar, ya que los productos disponibles difieren en potencia y propiedades. Esta variabilidad puede atribuirse a factores como la preparación y administración de enzimas, así como a condiciones relacionadas con la

enfermedad, como la secreción anormal de ácidos biliares o un pH intestinal alterado (Somaraju & Solis-Moya, 2020).

## 6.8 Terapia moduladora

La atención nutricional para las personas con FQ está cambiando significativamente con la introducción de los tratamientos moduladores de CFTR. Estas terapias buscan corregir el mal funcionamiento de la proteína CFTR (Altman et al., 2019; Mariotti Zani et al., 2023). Antes de su introducción, los tratamientos disponibles solo podían controlar los síntomas y limitar las complicaciones de la FQ. En cambio, los moduladores de CFTR abordan el defecto subyacente, lo que ha resultado en avances notables, como una reducción en la gravedad de los síntomas, un aumento en la esperanza de vida y un menor riesgo de desnutrición (Bell et al., 2020; McDonald et al., 2021; Wilschanski et al., 2024).

Los moduladores de CFTR son fármacos de moléculas pequeñas que se unen a la proteína CFTR en sitios específicos durante o después del procesamiento. Estos moduladores pueden clasificarse en categorías, como potenciadores o correctores, tal y como se detalla en los resultados de la Tabla 8 (Brownell et al., 2019; Dickinson & Collaco, 2021; Bass et al., 2021; Mariotti Zani et al., 2023; Bass & Alvarez, 2024). Desde la aprobación del ivacaftor en 2012, un potenciador de la función CFTR, se han logrado avances importantes en el tratamiento de la FQ. Este modulador se aprobó inicialmente para pacientes mayores de 6 años con la mutación G551D, y desde 2023, se ha ampliado a pacientes mayores de 1 mes con al menos una mutación que responda al tratamiento (Brownell et al., 2019; Bell et al., 2020; Bass et al., 2021; Bailey et al., 2022).

La introducción de moduladores combinados, como el lumacaftor/ivacaftor en 2015, mejoró el tratamiento al abordar problemas de plegamiento de la proteína CFTR en pacientes homocigotos para la mutación F508del, inicialmente aprobada para mayores de 12 años y, desde 2022, para mayores de 12 meses (Dickinson & Collaco, 2021; Gabel et al., 2024). A esto le siguió la combinación tezacaftor/ivacaftor en 2018, que se aprobó para pacientes mayores de 12 años con la misma mutación o con al menos una mutación que responda, y extendida en 2019, para pacientes de 6 años o más. El último avance en la terapia moduladora es la combinación elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, aprobada en 2019. Esta triple terapia ha mostrado beneficios adicionales, incluyendo mejoras en la función pulmonar, reducción de las exacerbaciones, un mejor estado nutricional y una disminución de la inflamación intestinal, lo que ha conducido a mejoras en los síntomas GI (Mariotti Zani et al., 2023). La ampliación de la elegibilidad para esta combinación a pacientes de 2 años con mutaciones que respondan también ha sido un paso importante (Dickinson & Collaco, 2021; Sankararaman et al., 2022; Bass & Alvarez, 2024).

El impacto de los moduladores del CFTR sobre el peso corporal y el IMC (índice de masa corporal) varía en función de la mutación genética específica de cada paciente y del tipo de modulador utilizado. Aunque todos los moduladores mencionados han contribuido a mejoras en estos parámetros, la triple terapia con elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor ha mostrado los aumentos más significativos (Wilschanski et al., 2024). Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para determinar si el aumento de peso con moduladores CFTR se debe a la acumulación de masa grasa o masa magra (Bailey et al., 2022).

Un aspecto importante a considerar es que todos los pacientes son aptos para la terapia moduladora. Las personas con mutaciones de clase I y II no son elegibles para monoterapia con ivacaftor, ya que la proteína no está presente en la superficie celular para potenciación (Bass & Alvarez, 2024). Sin embargo, los nuevos fármacos moduladores de CFTR resultan prometedores hasta el 90% de los pacientes, incluso en aquellos con mutaciones de CFTR para los que los moduladores anteriores resultaron ineficaces (Bass et al., 2021; Bass & Alvarez, 2024).

La mejora del estado nutricional asociada al tratamiento modulador del CFTR parece tener un origen multifactorial, incluyendo una posible disminución del gasto energético, lo que podría reducir la necesidad de prescripción energética para evitar el aumento de peso excesivo (McDonald et al., 2021; Bass & Alvarez, 2024). En el ámbito digestivo, estas terapias pueden revertir o mejorar los efectos patogénicos relacionados con CFTR, como aumentar el flujo de fluidos en el tracto GI, disminuir el estreñimiento, mejorar la absorción de nutrientes y reducir la inflamación intestinal (Brownell et al., 2019; Colombo et al., 2019; Mariotti Zani et al., 2023). Sin embargo, aún se desconoce cómo afectará a los resultados nutricionales a largo plazo, ya que estas terapias son recientes (Altman et al., 2019).

No hay pruebas suficientes que justifiquen la reducción o el cese de la terapia TREP cuando los pacientes empiezan a tomar moduladores CFTR (McDonald et al., 2021). A medida que se generaliza el uso de moduladores de CFTR, son necesarios estudios más amplios y a más largo plazo que incluyan diversas cohortes de pacientes para reforzar el conocimiento actual de los beneficios de estos fármacos (Tam et al., 2022).

Estos avances subrayan la necesidad de que los dietistas-nutricionistas actualicen las estrategias de terapia médica nutricional para alinearse con los nuevos enfoques de tratamiento. Proporcionar una atención nutricional adecuada y personalizada, considerando el 90% de los pacientes que recibirán tratamiento modulador CFTR, requerirá una mayor implicación por parte de los profesionales de la nutrición (McDonald et al., 2021). Es fundamental que los dietistas-nutricionistas trabajen en estrecha colaboración con los pacientes, sus familias y los equipos de atención interdisciplinarios para desarrollar una terapia individualizada que tenga en cuenta las preferencias personales, los factores psicológicos y psicosociales, las necesidades fisiológicas, el estado de salud y las intervenciones farmacológicas específicas (Bailey et al., 2022).

## 7. CONCLUSIONES

- El análisis de la revisión sistemática actualizada subraya la importancia de un tratamiento dietético individualizado en pacientes con FQ, ajustando las necesidades energéticas, macronutrientes y micronutrientes según la severidad de la enfermedad, el uso de moduladores CFTR y las preferencias dietéticas para optimizar su estado nutricional y calidad de vida.
- Más allá del conteo calórico, es fundamental considerar la calidad de los nutrientes y micronutrientes para mejorar el estado de salud a largo plazo.
- Las manifestaciones gastrointestinales en la FQ son frecuentes y complejas, dando lugar a una variedad de síntomas y complicaciones que afectan significativamente el estado nutricional de los pacientes, lo que resalta la necesidad de enfoques terapéuticos específicos para su manejo.
- El uso rutinario de suplementos de vitaminas y minerales no está recomendado, ya que su administración debe ajustarse a las necesidades específicas de cada paciente.
- La administración de TREP es esencial en muchos pacientes con FQ para la absorción de nutrientes. Aunque las directrices ofrecen un marco general para la dosificación, es crucial ajustar la dosis considerando factores como insuficiencia pancreática, edad, peso corporal, ingesta de grasas, composición de la dieta y las interacciones entre macronutrientes.
- Los avances recientes en terapias moduladoras del CFTR sugieren un impacto positivo en la salud nutricional y en las alteraciones gastrointestinales, aunque es necesario realizar más investigación para entender completamente sus mecanismos de acción y efectos a largo plazo.
- Es necesario realizar ensayos clínicos adicionales, dado que los resultados obtenidos en los cinco últimos años se han basado principalmente en las guías existentes, limitando la actualización del manejo nutricional de estos pacientes.
- Para garantizar una atención nutricional efectiva en la era moderna de la FQ, los dietistas-nutricionistas deben actualizar las estrategias terapéuticas y colaborar estrechamente con pacientes, familias y equipos interdisciplinarios, asegurando un enfoque integral y coordinado.

## **8. LIMITACIONES**

Una de las principales limitaciones de este TFM es la escasez de ensayos clínicos que investiguen las necesidades nutricionales específicas de los pacientes con FQ y su impacto en el manejo de la patología digestiva asociada. La falta de ensayos clínicos dirigidos a este grupo de pacientes limita la disponibilidad de datos actualizados, lo que puede afectar la precisión y aplicabilidad de las recomendaciones formuladas en este trabajo.

Además, los estudios existentes para evaluar el estado nutricional de los pacientes con FQ se han basado en parámetros como el IMC, sin considerar otras métricas importantes como la masa grasa o la masa magra. Esta metodología limitada no proporciona una visión completa del estado nutricional del paciente, lo que puede resultar en una evaluación inadecuada y en recomendaciones nutricionales que no aborden completamente las necesidades individuales.

Adicionalmente, existe una notable carencia de profesionales especializados, como dietistas-nutricionistas, que se dediquen a la elaboración de recomendaciones nutricionales específicas para pacientes con FQ. Esta falta de especialistas en el área podría limitar la implementación efectiva de las recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia y, por ende, influir negativamente en la calidad de la atención brindada a los pacientes.



## 9. PERSPECTIVA FUTURA Y PROPUESTA PARA APLICACIÓN CLÍNICA

La evaluación nutricional precisa es esencial para mejorar los resultados clínicos en personas con FQ. Aunque tradicionalmente se ha utilizado el IMC como principal indicador, basar la evaluación únicamente en este parámetro puede llevar a retrasos en la identificación de la malnutrición (Declercq et al., 2019). En el caso de la FQ, la masa libre de grasa es un mejor indicador de salud y de la función pulmonar (Bass & Alvarez, 2024). Por ello, esta propuesta enfatiza la importancia de una valoración nutricional que considere tanto comportamientos alimentarios como la composición corporal.

La monitorización del crecimiento y el estado nutricional en personas con FQ debe ser frecuente, especialmente en edades tempranas o cuando el paciente presenta un estado nutricional deficiente (Bass et al., 2021; Wilschanski et al., 2024; Gabel et al., 2024). Por lo tanto, los objetivos nutricionales deben adaptarse a las necesidades individuales y no basarse únicamente en el IMC (Declercq et al., 2019).

Estudios han demostrado que las personas con FQ tienden a tener una menor masa libre de grasa en comparación con individuos sanos, a pesar de tener niveles similares de grasa (Bailey et al., 2022; Bass & Alvarez, 2024). Mitigar la pérdida de masa libre de grasa en pacientes con FQ es fundamental; por lo tanto, es necesario diseñar estrategias dietéticas que no solo incrementen la ingesta calórica, sino que también incluyan alimentos ricos en nutrientes y proteínas (Mariotti Zani et al., 2023; Bass & Alvarez, 2024). En este sentido, la Tabla 9 muestra una guía de selección de alimentos para estos pacientes, enfatizando la importancia de evitar el consumo habitual de alimentos calóricos altamente procesados con baja calidad nutricional (Bailey et al., 2022).

Además, si las necesidades energéticas no se cubren adecuadamente, se pueden enriquecer las comidas añadiendo alimentos energéticos que se adapten a las tolerancias individuales, como guacamole, leche de coco, linaza molida, hummus, leche en polvo, o aceite de oliva (Gabel et al., 2024).

No obstante, los programas nutricionales deben personalizarse según las preferencias y necesidades individuales, ya que el éxito está estrechamente vinculado a la adherencia a la dieta (Bass & Alvarez, 2024). Por lo tanto, se recomienda ajustar individualmente la ingesta de grasas, proteínas, HC y energía (Colombo et al., 2019). El dietista-nutricionista debe proporcionar educación nutricional tanto a las familias como a los pacientes con FQ, además de diseñar estrategias dietéticas individualizada y realizar mediciones de composición corporal mediante análisis antropométricos, impedancia bioeléctrica y dinamometría. A su vez, el fisioterapeuta o terapeuta físico, debe ofrecer un programa de ejercicio personalizado, con el objetivo de integrar

actividades físicas en un estilo de vida saludable y optimizar la masa corporal magra (Leonard et al., 2023).

**Tabla 9.** Guía de selección de alimentos para personas con FQ. Adaptada de Bailey et al., (2022).

<b>Grupo de alimentos</b>	<b>Alimentos recomendados</b>	<b>Alimentos a considerar reducir</b>
HC	Granos enteros*: pasta integral, arroz integral, cereales integrales, quinoa, avena, etc. Frutas enteras Vegetales de todo tipo.	Granos refinados: pan blanco, arroz blanco, bizcochos, pasteles etc. Azúcares añadidos: refrescos, cereales de desayuno, postres, dulces, etc.
Grasas	Grasas insaturadas: aceites de oliva, nueces, aguacates, frutos secos, semillas, pescado azul, etc.	Grasas saturadas: mantequilla, margarina, nata, queso crema, etc.
Proteínas	Carnes magras: pollo, huevos, mariscos, etc. Legumbres: lentejas, garbanzos, frijoles, guisantes, etc. Lácteos	Carnes procesadas y embutidos

\*El consumo de fibra debe ajustarse según los síntomas GI y a la tolerancia individual (McDonald et al., 2021).

## 10. BIBLIOGRAFÍA

Altman, K., McDonald, C. M., Michel, S. H., & Maguiness, K. (2019). Nutrition in cystic fibrosis: From the past to the present and into the future. *Pediatric Pulmonology*, *54 Suppl 3(S3)*, S56–S73. <https://doi.org/10.1002/ppul.24521>

Bailey, J., Krick, S., & Fontaine, K. R. (2022). The changing landscape of nutrition in cystic fibrosis: The emergence of overweight and obesity. *Nutrients*, *14(6)*, 1216. <https://doi.org/10.3390/un14061216>

Bass, R., & Alvarez, J. A. (2024). Nutritional status in the era of highly effective CFTR modulators. *Pediatric Pulmonology*, *59 Suppl 1(S1)*, S6–S16. <https://doi.org/10.1002/ppul.26806>

Bass, R., Brownell, J. N., & Stallings, V. A. (2021). The impact of highly effective CFTR modulators on growth and nutrition status. *Nutrients*, *13(9)*, 2907. <https://doi.org/10.3390/un13092907>

Bell, S. C., Mall, M. A., Gutierrez, H., Macek, M., Madge, S., Davies, J. C., Burgel, P.-R., Tullis, E., Castaños, C., Castellani, C., Byrnes, C. A., Cathcart, F., Chotirmall, S. H., Cosgriff, R., Eichler, I., Fajac, I., Goss, C. H., Drevinek, P., Farrell, P. M., ... Ratjen, F. (2020). The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *The Lancet. Respiratory Medicine*, *8(1)*, 65–124. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30337-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30337-6)

Brownell, J. N., Bashaw, H., & Stallings, V. A. (2019). Growth and nutrition in cystic fibrosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, *40(6)*, 775–791. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1696726>

Calvo-Lerma, J., Asensio-Grau, A., Heredia, A., & Andrés, A. (2020). Lessons learnt from MyCyFAPP Project: Effect of cystic fibrosis factors and inherent-to-food properties on lipid digestion in foods. *Food Research International (Ottawa, Ont.)*, *133(109198)*, 109198. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109198>

Calvo-Lerma, J., Boon, M., Colombo, C., de Koning, B., Asseiceira, I., Garriga, M., Roca, M., Claes, I., Bulfamante, A., Walet, S., Pereira, L., Ruperto, M., Masip, E., Asensio-Grau, A., Giana, A., Affourtit, P., Heredia, A., Vicente, S., Andrés, A., ... Ribes-Koninckx, C. (2021). Clinical evaluation of an evidence-based method based on food characteristics to adjust pancreatic enzyme supplements dose in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, *20(5)*, e33–e39. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.11.016>

Colombo, C., Nobili, R. M., & Alicandro, G. (2019). Challenges with optimizing nutrition in cystic fibrosis. *Expert Review of Respiratory Medicine*, *13(6)*, 533–544. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1614917>

Declercq, D., Van Braeckel, E., Marchand, S., Van Daele, S., & Van Biervliet, S. (2020). Sodium status and replacement in children and adults living with cystic fibrosis: A narrative review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 120(9), 1517–1529. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2020.05.011>

Declercq, D., Van Meerhaeghe, S., Marchand, S., Van Braeckel, E., van Daele, S., De Baets, F., & Van Biervliet, S. (2019). The nutritional status in CF: Being certain about the uncertainties. *Clinical Nutrition ESPEN*, 29, 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.10.009>

Dickinson, K. M., & Collaco, J. M. (2021). Cystic fibrosis. *Pediatrics in Review*, 42(2), 55–67. <https://doi.org/10.1542/pir.2019-0212>

Gabel, M. E., Gaudio, R. E., & Shaikhkhalil, A. K. (2024). Improving growth in infants with CF. *Pediatric Pulmonology*, 59 Suppl 1(S1), S17–S26. <https://doi.org/10.1002/ppul.26871>

Greaney, C., Doyle, A., Drummond, N., King, S., Hollander-Kraaijeveld, F., Robinson, K., & Tierney, A. (2023). What do people with cystic fibrosis eat? Diet quality, macronutrient and micronutrient intakes (compared to recommended guidelines) in adults with cystic fibrosis-A systematic review. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 22(6), 1036–1047. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.08.004>

Green, N., Chan, C., & Ooi, C. Y. (2024). The gastrointestinal microbiome, small bowel bacterial overgrowth, and microbiome modulators in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, 59 Suppl 1(S1), S70–S80. <https://doi.org/10.1002/ppul.26913>

Leonard, A., Bailey, J., Bruce, A., Jia, S., Stein, A., Fulton, J., Helmick, M., Litvin, M., Patel, A., Powers, K. E., Reid, E., Sankararaman, S., Clemm, C., Reno, K., Hempstead, S. E., & DiMango, E. (2023). Nutritional considerations for a new era: A CF foundation position paper. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 22(5), 788–795. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.05.010>

Mariotti Zani, E., Grandinetti, R., Cunico, D., Torelli, L., Fainardi, V., Pisi, G., & Esposito, S. (2023). Nutritional care in children with cystic fibrosis. *Nutrients*, 15(3), 479. <https://doi.org/10.3390/nu15030479>

McDonald, C. M., Bowser, E. K., Farnham, K., Alvarez, J. A., Padula, L., & Rozga, M. (2021). Dietary macronutrient distribution and nutrition outcomes in persons with cystic fibrosis: An evidence analysis center systematic review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 121(8), 1574-1590.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2020.03.016>

McDonald, C. M., Reid, E. K., Pohl, J. F., Yuzyuk, T. K., Padula, L. M., Vavrina, K., & Altman, K. (2024). Cystic fibrosis and fat malabsorption: Pathophysiology of the cystic fibrosis

gastrointestinal tract and the impact of highly effective CFTR modulator therapy. *Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 39 Suppl 1(S1), S57–S77. <https://doi.org/10.1002/ncp.11122>

Ng, C., Major, G., & Smyth, A. R. (2021). Timing of pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8(8), CD013488. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013488.pub2>

Patel, D., Shan, A., Mathews, S., & Sathe, M. (2022). Understanding cystic fibrosis comorbidities and their impact on nutritional management. *Nutrients*, 14(5), 1028. <https://doi.org/10.3390/un14051028>

Sankararaman, S., Hendrix, S. J., & Schindler, T. (2022). Update on the management of vitamins and minerals in cystic fibrosis. *Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 37(5), 1074–1087. <https://doi.org/10.1002/ncp.10899>

Sathe, M., Sharma, P. B., & Savant, A. P. (2021). Year in review 2020: Nutrition and gastrointestinal disease in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, 56(10), 3120–3125. <https://doi.org/10.1002/ppul.25587>

Somaraju, U. R., & Solis-Moya, A. (2016). Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, CD008227. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008227.pub3>

Tam, R. Y., van Dorst, J. M., McKay, I., Coffey, M., & Ooi, C. Y. (2022). Intestinal inflammation and alterations in the gut Microbiota in cystic fibrosis: A review of the current evidence, pathophysiology and future directions. *Journal of Clinical Medicine*, 11(3), 649. <https://doi.org/10.3390/jcm11030649>

van Dorst, J. M., Tam, R. Y., & Ooi, C. Y. (2022). What do we know about the microbiome in cystic fibrosis? Is there a role for probiotics and prebiotics? *Nutrients*, 14(3), 480. <https://doi.org/10.3390/nu14030480>

Wilschanski, M., Munck, A., Carrion, E., Cipolli, M., Collins, S., Colombo, C., Declercq, D., Hatziaorou, E., Hulst, J., Kalnins, D., Katsagoni, C. N., Mainz, J. G., Ribes-Koninckx, C., Smith, C., Smith, T., Van Biervliet, S., & Chourdakis, M. (2024). ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 43(2), 413–445. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.12.017>

Wrigley-Carr, H. E., van Dorst, J. M., & Ooi, C. Y. (2022). Intestinal dysbiosis and inflammation in cystic fibrosis impacts gut and multi-organ axes. *Medicine in Microecology*, 13(100057), 100057. <https://doi.org/10.1016/j.medmic.2022.100057>

Yule, A., Sills, D., Smith, S., Spiller, R., & Smyth, A. R. (2023). Thinking outside the box: a review of gastrointestinal symptoms and complications in cystic fibrosis. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 17(7), 547–561. <https://doi.org/10.1080/17476348.2023.2228194>