



# Tratamiento nutricional en pacientes con fibrosis quística

## Nutritional management in patients with cystic fibrosis

Lizbeth López-Mejía,<sup>1</sup> Mónica Vergara-Vázquez<sup>2</sup>, Fabiola López-Olivan,<sup>2</sup> Miriam Bautista-Silva,<sup>3</sup> Sara Guillén-López<sup>1</sup>

### Resumen

La fibrosis quística es una enfermedad genética, de herencia autosómica recesiva, ocasionada por una mutación en el gen regulador de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística (CFTR). La nutrición forma parte del tratamiento multidisciplinario y juega un papel fundamental porque el mantenimiento de un adecuado estado nutricional se relaciona con mayor supervivencia y mejor calidad de vida. Como parte de la rutina a partir del momento del diagnóstico y a lo largo de toda la vida es necesaria la evaluación nutricional completa. La desnutrición es uno de los principales problemas de los pacientes con fibrosis quística; se asocia con tres factores: incremento de la demanda energética, disminución de la ingestión dietética y aumento de las pérdidas energéticas por malabsorción. El requerimiento de energía, proteína y lípidos es mayor en comparación con individuos sanos. Se recomienda la suplementación con vitaminas liposolubles, y la de otros micronutrientes, como calcio, hierro y sodio. La prescripción de antioxidantes, ácidos grasos omega-3 y probióticos está en estudio. Puesto que 80-90% de los pacientes sufren insuficiencia pancreática exocrina es indispensable el reemplazo enzimático con dosis individualizadas de acuerdo con la edad, estado nutricional y signos clínicos.

**PALABRAS CLAVE:** Fibrosis quística; aporte calórico; vitaminas; suplementos de micronutrientes; CFTR; tamizaje del recién nacido.

### Abstract

Cystic fibrosis is an autosomal recessive disease caused by a mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene (CFTR). Nutrition as part of multidisciplinary team, plays a key role in maintaining a good nutritional status, this has been associated with longer survival and a better quality of life.

Routine nutritional assessment from diagnosis and for lifetime is necessary. Malnutrition is one of the main problems in patients with cystic fibrosis and it is related to three factors: increased energy metabolism, inadequate caloric intake and energy losses due to malabsorption. Energy, protein and lipid requirements are higher in cystic fibrosis patients than in healthy people. Fat-soluble vitamins supplementation is recommended; other micronutrients supplements such as calcium, iron and sodium may be required. Antioxidants, omega-3 fatty acids and probiotics supplementation is still under study. Exocrine pancreatic insufficiency is present in 80-90% of patients with cystic fibrosis, so pancreatic enzyme replacement therapy is essential; the enzyme dosing is personalized and must be adjusted based on age, nutritional status, and clinical symptoms.

**KEYWORDS:** Cystic fibrosis; Caloric intake; Vitamins; Micronutrients Supplements; CFTR, newborn screening.

<sup>1</sup> Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Departamento de Atención al Recién Nacido y Prevención de la Discapacidad, Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Servicio de Gastroenterología y Nutrición, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, México.

### Correspondencia

Sara Guillén López  
sara\_guillen@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

López Mejía L, Vergara Vázquez M, López Olivan F, Bautista Silva M, Guillén López S. Tratamiento nutricional en pacientes con fibrosis quística. Acta Pediatr Mex. 2018;SI(39):81S-89S.

## INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística es una enfermedad genética, autosómica y recesiva ocasionada por una mutación en el gen regulador de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística (CFTR, por sus siglas en inglés). Esta proteína codifica para la síntesis de una proteína que se expresa en las células epiteliales y que funciona como un canal de cloro.<sup>1</sup> Cuando la proteína CFTR no funciona correctamente existe un trastorno en el transporte de cloro y sodio, caracterizado por disminución en la secreción de cloro e incremento en la absorción de sodio, lo que por un efecto osmolar reduce la cantidad de agua en las secreciones haciéndolas viscosas y espesas y ocasionando de forma progresiva la pérdida de la función de las glándulas secretoras.<sup>2</sup> La fibrosis quística es una enfermedad multisistémica que afecta: pulmones, páncreas, intestino, hígado, sistema reproductor, glándulas sudoríparas y senos paranasales.<sup>3</sup>

Como enfermedad multisistémica crónica y progresiva requiere tratamiento nutricional rigurosamente controlado y respaldado por un equipo multidisciplinario e integral.<sup>4</sup> Los objetivos del tratamiento son: mantener el adecuado crecimiento para la edad y estado nutricional óptimo para toda la vida.<sup>5</sup> Éste se ha relacionado con mejor función pulmonar y con mayor supervivencia.<sup>6,7</sup>

### Evaluación nutricional

En todas las edades, los pacientes con fibrosis quística tienen riesgos nutricionales, por lo que la evaluación nutricional completa debe incluir: datos antropométricos, bioquímicos, clínicos y dietéticos desde el momento del diagnóstico y durante el resto de la vida. Esta información permite identificar cambios en el estado nutricional y efectuar intervenciones oportunas que mejoren la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes.<sup>8</sup>

La intervención nutricional temprana es fundamental para los recién nacidos detectados mediante el tamiz neonatal porque les permite mantener un crecimiento adecuado antes de que aparezcan los signos clínicos.<sup>9</sup>

Las guías de práctica clínica internacionales recomiendan utilizar el índice de masa corporal (IMC) para valorar el estado nutricional de los pacientes. El peso y talla en los niños menores de dos años deben estar en el percentil 50 ó 0 desviaciones estándar (DE) para su edad. En niños mayores y adolescentes se recomienda mantener un IMC igual o superior al percentil 50 (0 DE) para su edad. Un cambio en la velocidad de crecimiento debe considerarse riesgo nutricional. En adultos el objetivo es un IMC igual o superior a 22 kg/m<sup>2</sup> en mujeres y 23 kg/m<sup>2</sup> o más en hombres.<sup>10</sup> En el **Cuadro 1** se muestra la periodicidad con la que debe llevarse a cabo la evaluación nutricional de acuerdo con la edad del paciente.<sup>8</sup> Esta frecuencia puede variar en situaciones especiales, como en los periodos de exacerbaciones infecciosas, cuando no se recupere el peso luego de una exacerbación, en el periodo peripuberal (mujeres de entre 9 y 16 años, varones de entre 12 y 18 años) y durante el embarazo y la lactancia.<sup>11</sup>

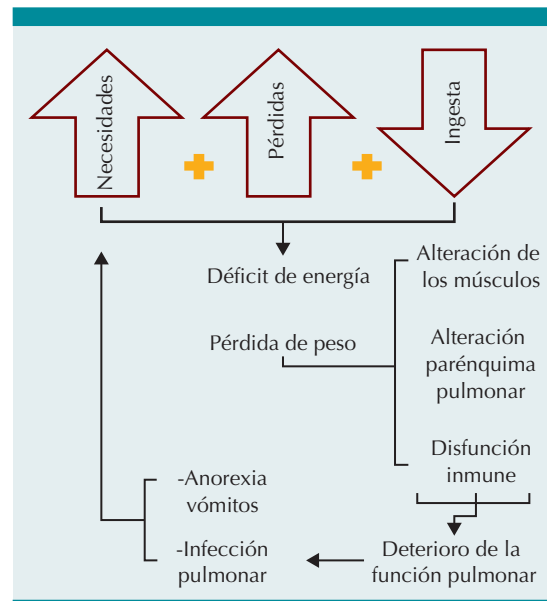
La detección de la desnutrición debe realizarse mediante la combinación de diversos métodos en función de la disponibilidad. También debe llevarse a cabo una valoración detallada y monitorización de la dieta. El Consenso Europeo de Nutrición para pacientes con fibrosis quística propone la medición de las concentraciones plasmáticas de las vitaminas liposolubles al menos una vez al año y siempre que se produzcan cambios en el tratamiento; y medir los ácidos grasos esenciales porque habitualmente se encuentran en concentraciones anormales.<sup>12</sup>

**Cuadro 1.** Frecuencia recomendada de la evaluación nutricional en el paciente con fibrosis quística

Intervención	Edad	Frecuencia
Evaluación antropométrica	0-12 meses	Al inicio, semanal. Cuando se asegure un adecuado estado nutricional, mensual.
	>12 meses	Mínimo cada 3 meses
	Adultos	Cada 3 meses
Evaluación de terapia de reemplazo enzimático	0-12 años	Cada mes
	12-18 años	Cada 3 meses
	Adultos	Cada 6 meses
Evaluación bioquímica completa (Biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, albúmina, pre-albúmina, transferrina, vitaminas liposolubles, ferritina)	0-18 años	Cada año
	Adultos	Cada año
Prueba de tolerancia a la glucosa	A partir de los 10 años	Cada año
DXA	A partir de los 8 años	Cada año
Evaluación dietética	0-12 meses	Mensual
	12-18 años	Cada 3 meses
	Adultos	Cada 6 meses

### Patogénesis de la desnutrición

La desnutrición es un problema frecuente entre los pacientes con fibrosis quística.<sup>13</sup> Su fisiopatología se relaciona con un balance negativo de energía determinado por tres factores principales: aumento de los requerimientos, disminución de la ingestión e incremento de las pérdidas porque esta enfermedad tiene una repercusión negativa en la función de los órganos abdominales con función secretora.<sup>14</sup> **Figura 1**<sup>12</sup>



**Figura 1.** Patogénesis de la desnutrición en pacientes con fibrosis quística.

De 85-90% de los pacientes con fibrosis quística sufren insuficiencia pancreática exocrina, que es el principal factor de la malabsorción y pérdida de energía.<sup>8,15</sup> La afectación del páncreas genera reducción de las secreciones de agua, bicarbonato, electrolitos y enzimas con la consecuente disminución en la absorción, particularmente de grasas, que constituyen una fuente primordial de energía en la mayor parte de las dietas.<sup>16</sup>

La enfermedad pulmonar aumenta la demanda energética a través de distintos mecanismos. La inflamación crónica, la colonización bacteriana y las infecciones recurrentes promueven la liberación de citocinas pro inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral y las interleucinas 1 y 6, aumentan el gasto energético.<sup>14</sup>

La anorexia es común entre los pacientes con fibrosis quística. El tratamiento recurrente con antibióticos, el reflujo gastroesofágico, el crecimiento bacteriano y el estreñimiento son algunos de los factores que ocasionan disminución del apetito.<sup>17</sup>

## Recomendaciones nutricionales en pacientes con fibrosis quística

### Energía

Las demandas energéticas en pacientes con fibrosis quística son mayores que en la población general. Las guías recomiendan una ingestión de energía entre 110-200% con respecto a la población de la misma edad.<sup>8</sup> Para establecer el requerimiento energético es importante individualizar y hacer los ajustes necesarios tomando en cuenta datos de malabsorción, estado nutricional y frecuencia de exacerbaciones pulmonares.<sup>18</sup>

### Macronutrientos

Las guías vigentes recomiendan la siguiente distribución de macronutrientos:<sup>8</sup>

- Lípidos: 35-40%
- Proteínas: 20%
- Hidratos de carbono: 40-45%

Las personas con fibrosis quística tienen pérdidas de proteína a través del esputo, por lo que deben consumir mayor cantidad de este macronutriente en comparación con las personas sanas. Para evitar la pérdida de masa muscular es importante asegurar que las proteínas que se ofrezcan sean de alto valor biológico.<sup>19</sup>

Debido a que el exceso de hidratos de carbono provoca retención de  $\text{CO}_2$ , que aumenta la dificultad respiratoria, se recomienda una cantidad menor de hidratos de carbono en la dieta de los pacientes comparado con la de individuos sanos. Es importante limitar el consumo de hidratos de carbono simples y recomendar el consumo de hidratos de carbono complejos porque una de las complicaciones a largo plazo de la enfermedad es la diabetes asociada con fibrosis quística.<sup>20, 21</sup>

El metabolismo de los hidratos de carbono puede resultar relevante en el contexto nutricional porque el daño pancreático progresivo termina por alterar la función de los islotes de Langerhans, lo que implica una reducción progresiva de la tolerancia a la glucosa, antes del inicio de la diabetes clínica.<sup>12</sup> Existen situaciones en donde la resistencia a la insulina se ve incrementada, como en las infecciones pulmonares agudas, con el consumo de glucocorticoides, con la suplementación de una dieta alta en hidratos de carbono y con la alimentación enteral nocturna continua.<sup>22</sup> En pacientes con diabetes secundaria a la enfermedad de base se recomienda individualizar el tratamiento, monitorizar las glucemias y en caso de hiperglucemia considerar los edulcorantes no calóricos, sin restricción energética y misma distribución de macronutrientos.<sup>23</sup>

En los pacientes con fibrosis quística se alteran las concentraciones de ácidos grasos esenciales, señal de que la suplementación con ácidos grasos omega-3 aumenta significativamente las concentraciones de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA).<sup>24</sup> En una revisión Cochrane se concluye que aunque los pacientes pueden verse beneficiados con la suplementación, no hay evidencia suficiente para establecer una dosis específica, por lo que la recomendación del uso rutinario de este suplemento sigue siendo controvertida.<sup>25</sup>

### Micronutrientos

#### Vitaminas

En pacientes con fibrosis quística está documentada la deficiencia de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), por eso la suplementación es parte fundamental del tratamiento nutricional.<sup>26, 27</sup> Las dosis sugeridas se encuentran en el **Cuadro 2**.<sup>8, 28</sup> Debido a que las vitaminas liposolubles se disuelven en grasa para su posterior absorción, es importante consumirlas junto con las comidas

que contengan lípidos y con la administración de enzimas pancreáticas. En la actualidad, en el mercado existe un multivitamínico con vitaminas liposolubles y antioxidantes recubiertas por una capa hidrofóbica que facilita su absorción, llamado AquADEKS®; sin embargo, aún no se encuentra disponible en México.<sup>29</sup>

**Cuadro 2.** Ingestión recomendada de vitaminas para el paciente con fibrosis quística, dependiendo de su edad.

Edad	Vitamina A (UI)	Vitamina E (UI)	Vitamina D (UI)	Vitamina K (mg)
0-12 meses	1500	50	400	0.3-1
1-3 años	5000	100-400	800	1.0-10.0
4-8 años	5000-10000	100-400	800	1.0-10.0
>8 años	10000	100-400	800	1.0-10.0

#### Vitamina A

La deficiencia de vitamina A en pacientes con fibrosis quística se ha reportado en 10-40%, independientemente de la función pancreática, edad, estado nutricional, genotipo y severidad de la enfermedad. Las bajas concentraciones de vitamina A se asocian con deterioro del estado clínico, función pulmonar e incremento de las exacerbaciones pulmonares; por eso se recomienda medir las concentraciones séricas de retinol cada año. Es necesaria su suplementación en mujeres antes de la concepción o, en su defecto, en el primer trimestre del embarazo.<sup>8</sup>

#### Vitamina D

La disminución de la densidad mineral ósea puede ser causada por deficiencia de vitamina D, que juega un papel importante en la absorción intestinal de calcio. Se sugiere la suplementación de vitamina D para mantener concentraciones de 25-hidroxicalciferol (25(OH)D) superiores a 20 ng/mL. Monitorizar de 3 a 6 meses después del cambio de dosis.<sup>8</sup>

#### Vitamina E

Más de 23% de los niños con diagnóstico reciente y 14% en el resto tienen carencia de vitamina E. Los requerimientos de esta vitamina se incrementan por el estrés oxidativo durante las exacerbaciones pulmonares, y con la edad. Se sugiere la suplementación de vitamina E para mantener concentraciones normales de  $\alpha$ -tocoferol.<sup>8</sup>

#### Vitamina K

La vitamina K tiene un papel importante en la coagulación y en la salud ósea. Es necesaria su suplementación en lactantes alimentados solo con leche humana y en recién nacidos con enfermedad hepática, con terapia de antibióticos de amplio espectro y con severa malabsorción intestinal.<sup>8</sup>

#### Vitaminas hidrosolubles

No se han reportado trastornos en la absorción y utilización de las vitaminas hidrosolubles, excepto de vitamina B<sub>12</sub>, que puede estar deficiente en pacientes con íleo meconial complicado a quienes se ha practicado resección del íleon terminal porque la absorción de esa vitamina se efectúa en esta parte del intestino.<sup>8</sup>

#### Sodio

Los pacientes con fibrosis quística pierden grandes cantidades de sodio a través del sudor, por lo que su deficiencia es frecuente, sobre todo cuando están expuestos a altas temperaturas, ejercicio o en condiciones especiales de salud. La deficiencia de sodio se relaciona con detención del crecimiento y pobre ganancia ponderal. La leche humana y las fórmulas infantiles son bajas en este mineral, por lo que los lactantes están en riesgo de deficiencia.<sup>30</sup>

La suplementación debe individualizarse dependiendo de las condiciones de los pacientes. Las guías del ESPEN-ESPGHAN-ECFS recomiendan suplementar de 1 a 2 mmol de Na/kg/día en lactantes; más de 4 mmol/kg/día a pacientes con vómito, fiebre, diarrea o gasto importante por un estoma y ofrecer comidas saladas cuando se esté expuesto a condiciones que incrementen la producción de sudor, como las altas temperaturas y el ejercicio.<sup>8</sup>

### Calcio

En pacientes con fibrosis quística se ha reportado una densidad mineral ósea disminuida comparada con individuos sanos.<sup>31,32</sup> El calcio juega un papel fundamental en la salud ósea y su deficiencia puede manifestarse en individuos con fibrosis quística secundaria a la malabsorción intestinal y a una ingestión insuficiente. Es importante cubrir la ingesta diaria recomendada (IDR), idealmente a través de la dieta, con la ingestión de lácteos, si es necesario se pueden proporcionar

**Cuadro 3.** Ingestión recomendada de calcio según edad.

Edad	Calcio
0-6 meses	200 mg
7 a 11 meses	200 mg
1 a 3 años	450 mg
4 a 10 años	800 mg
11 a 1 años	1150 mg
18 a 25 años	1000 mg
> 25 años	950 mg

suplementos para evitar deficiencias. La correcta administración de enzimas pancreáticas ayuda a evitar que el calcio se excrete a través de las heces fecales.<sup>8</sup> En el **Cuadro 3** se muestran los valores recomendados de ingestión de calcio para la edad.<sup>8</sup>

### Zinc

Algunos estudios han reportado deficiencia de zinc en pacientes con fibrosis quística.<sup>33,34</sup> Su disminución en plasma puede deberse a la formación de complejos con lípidos y fósforo, sobre todo en los casos de esteatorrea. La deficiencia repercute negativamente en los pacientes ocasionándoles disgeusia, disminución del apetito, alteración del crecimiento y en el sistema inmunológico; además, promueve la inflamación y aumenta el estrés oxidativo.<sup>35</sup> Se recomienda suplementar en pacientes con riesgo de deficiencia en las siguientes dosis: lactantes y niños menores de 2 años 1 mg/kg/día (máximo 15 mg/día), niños de 2-18 años 15 mg/día, adultos 25 mg/día.<sup>8</sup>

### Hierro

La deficiencia de hierro también es común entre los pacientes con fibrosis quística;<sup>36</sup> existen múltiples factores que pueden contribuir a la deficiencia: malabsorción, infección crónica e ingestión inadecuada. Si los valores de hierro en sangre están disminuidos debe diferenciarse si la causa es por la deficiencia de hierro o por la inflamación crónica; para esto es necesario medir las concentraciones de transferrina, ferritina y la capacidad de fijación de hierro con el fin de determinar si la suplementación es necesaria.<sup>8</sup> No hay suficientes estudios que demuestren la seguridad de la suplementación de hierro y la función respiratoria.<sup>37</sup>

### Selenio y glutatión

Debido a las infecciones recurrentes, las personas con fibrosis quística tienen altas concentraciones de estrés oxidativo, por lo que se ha estudiado el efecto de la suplementación con micronutrientes antioxidantes para disminuir este problema. Sin embargo, hasta el momento no hay evidencia que la suplementación con an-



tioxidantes mejore la clínica de los pacientes, por lo que no se puede establecer una conclusión al respecto dirigida a la inclusión en el tratamiento rutinario.<sup>38</sup>

### Probióticos

En la bibliografía está descrita la disbiosis en pacientes con fibrosis quística. La microbiota intestinal está influida por la malabsorción de nutrientes, dieta hipercalórica y alta en grasas, así como por los tratamientos con inhibidores de bomba de protones, inhaladores y antibióticos. Los probióticos han demostrado reducir el número de infecciones respiratorias y gastrointestinales en niños hospitalizados. En un estudio doble ciego efectuado en pacientes con fibrosis quística con probióticos *Lactobacillus rhamnosus SP1* y *Bifidobacterium animalis* o placebo, se reportó que 13% normalizan la permeabilidad intestinal durante el consumo de probióticos; sin embargo, es necesario más investigación en este campo.<sup>39</sup>

### Suplementación con enzimas pancreáticas

El páncreas es el órgano responsable de la digestión de los hidratos de carbono, proteínas y lípidos a través de la secreción de enzimas digestivas.<sup>40</sup> La insuficiencia pancreática exocrina es una de las principales complicaciones en pacientes con fibrosis quística. Las manifestaciones clínicas comienzan cuando la producción de enzimas es menor de 5 a 10% de lo normal, ocasionando esteatorrea, dolor abdominal, detención del crecimiento y desnutrición.<sup>15</sup> El reemplazamiento enzimático es el tratamiento para la insuficiencia pancreática exocrina y está indicado en todas las edades. La dosis debe simular la respuesta del organismo a la secreción de enzimas pancreáticas y se determina por la cantidad de lípidos consumidos en la dieta y la

cantidad de lipasa necesaria para una adecuada digestión.<sup>15</sup> En el **Cuadro 4** se muestran las dosis recomendadas según la edad del paciente.<sup>41</sup>

La dosis debe ajustarse de acuerdo con la clínica del paciente; la cantidad máxima recomendada es de 10,000 IU/kg/día o 4,000 IU/g grasa/día porque las dosis mayores se han relacionado con colopatía fibrosante.<sup>41</sup>

Para la suplementación con enzimas pancreáticas es importante tomar en cuenta las siguientes recomendaciones:<sup>41</sup>

- Las enzimas están recubiertas por una capa entérica que se disuelve en medio básico, por lo que deben consumirse con agua o bebidas ácidas para evitar la liberación temprana de enzimas y la pérdida de actividad antes de la ingestión.
- No deben masticarse ni machacarse; en los lactantes se recomienda abrir las cápsulas y mezclarlas en una cucharadita de puré o jugo ácido.
- El efecto máximo se alcanza a los 30 minutos, por lo que deben administrarse justo antes de comidas que contengan grasa.
- A pesar de que los triglicéridos de cadena media utilizan menor cantidad de lipasa para la digestión se recomienda

**Cuadro 4.** Dosis de enzimas pancreáticas recomendadas para el paciente con fibrosis quística, según su edad

Edad	Dosis enzimas pancreáticas
0 a 12 meses	2000-4000 IU lipasa/120 ml de leche materna o de fórmula
1 años a 4 años	1000-2500 IU lipasa/kg/tiempo de comida. 500-1000 IU lipasa/g grasa
Mayores de 4 años	500-2500 IU lipasa/kg/comida 500-4000 IU lipasa/g grasa

la prescripción de enzimas pancreáticas luego de su ingestión.<sup>42</sup>

La insuficiencia pancreática exocrina suele aparecer en el primer año de vida; sin embargo, algunos pacientes con fibrosis quística inicialmente tienen una función pancreática normal y con el paso del tiempo evolucionan a insuficiencia pancreática exocrina porque la enfermedad causa daño pancreático progresivo. Se recomienda una evaluación anual de la función pancreática.<sup>8</sup>

### Situaciones especiales

La Asociación Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica (ESPGHAN por sus siglas en inglés) y la Sociedad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica de Norte América (NASPGHAN por sus siglas en inglés) combinó esfuerzos para reunir evidencia científica para el soporte nutricional en el tratamiento de pancreatitis aguda y crónica, entre sus principales aportaciones destaca la importancia del inicio temprano de la alimentación enteral en pancreatitis, siempre que sea posible y preferir esta vía a la nutrición parenteral.<sup>43</sup>

### CONCLUSIONES

Los pacientes con fibrosis quística se encuentran en riesgo de tener alteraciones en su estado nutricional. A partir del diagnóstico se recomienda la evaluación nutricional rutinaria que permita identificar problemas e intervenir de forma oportuna para mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. Un aporte energético adecuado, que casi siempre es mayor al requerimiento en individuos sanos, la suplementación de vitaminas liposolubles y la administración de enzimas pancreáticas son fundamentales para mantener un estado nutricional óptimo en los pacientes con fibrosis quística. Es importante individualizar el tratamiento nu-

tricional y asegurar que no existan deficiencias de micronutrientes. Se necesitan más estudios para poder establecer recomendaciones con respecto a la suplementación de omega-3, al uso de antioxidantes y de probióticos.

### REFERENCIAS

1. Cant N, Pollock N, Ford RC. CFTR structure and cystic fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014; 52: 15-25.
2. Mall MA, Hartl D. CFTR: cystic fibrosis and beyond. *Eur Respir J.* 2014; 44(4):1042-54.
3. Radlović N. Cystic fibrosis. *Srp Arh Celok Lek.* 2012; 140 (3-4): 244-9.
4. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016; 388(10059):2519-31.
5. Collins S. Nutritional management of cystic fibrosis an update for the 21st century. *Paediatr Respir Rev.* 2018; 26:4-6.
6. Yen EH, Quinton H, Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics.* 2013; 162(3):530-5.
7. Marrichi Mauch R, Pezzo Kmit P, de Lima Marson F, Levy CE, Barros-Filho AA, Ribeiro JD. Association of growth and nutritional parameters with pulmonary function in cystic fibrosis: a literature review. *Rev Paul Pediatr.* 2016; 34(4):503-9.
8. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016; 35(3): 557-77.
9. Mak DY, Sykes J, Stephenson AL, Lands LC. The benefits of newborn screening for cystic fibrosis: The Canadian experience. *J Cyst Fibros.* 2016; 15(3):302-8.
10. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H, Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2008; 108(5):832-9.
11. Comités Nacionales de Neumología, Nutrición, Gastroenterología y Grupo de Trabajo de Kinesiología Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización 2014. Argentina. [Citado 26 de septiembre de 2018]. Disponible en: [www.fibrosisquistica.org.ar/images/consenso\\_fq\\_2014.pdf](http://www.fibrosisquistica.org.ar/images/consenso_fq_2014.pdf).
12. López Legarrea P, Martínez J A. Nutrición en el enfermo con fibrosis quística. *Nutr. clín. diet. hosp.* 2010; 30 (2):13-19
13. Panagopoulou P, Fotoulaki M, Nikolaou A, Nousia-Arvanitakis S. Prevalence of malnutrition and obesity among cystic fibrosis patients. *Pediatr Int.* 2014; 56(1):89-94.



14. Solomon M, Bozic M, Mascarenhas MR. Nutritional Issues in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med*. 2016; 37(1): 97-107.
15. Li L, Somerset S. Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: challenges for nutrition therapy. *Dig Liver Dis*. 2014; 46 (10):865-74.
16. Gibson-Corley KN, Meyerholz DK, Engelhardt JF. Pancreatic Pathophysiology in Cystic Fibrosis. *J Pathol*. 2016;238(2):311-20.
17. Woestenenk JW, Castelijns SJAM, van der Ent CK, Houwen RHJ. Nutritional intervention in patients with Cystic Fibrosis: A systematic review. *J Cyst Fibros*. 2013; 12(2): 102-15.
18. Hollander FM, de Roos NM, Heijerman HGM. The optimal approach to nutrition and cystic fibrosis: latest evidence and recommendations. *Curr Opin Pulm Med*. 2017; 23(6):556-61.
19. Engelen MP, Com G, Deutz NE. Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with Cystic Fibrosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014; 17(6): 515–20.
20. Siwamogsatham O, Alvarez JA, Tangpricha V. Diagnosis and treatment of endocrine comorbidities in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014; 21(5):422-9.
21. Suteerotrakool O, Sanguanrungrasirikul S, Sritippayawan S, Jantarabenjakul W, Sirimongkol P, Chomtho S. Effect of a low carbohydrate diet on respiratory quotient of infants with chronic lung disease. *J Med Assoc Thai*. 2015; 98 (1): S21-8.
22. Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 Compendium Management of cystic fibrosis related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018. doi:10.1111/pedi.1273.
23. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: A position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2010; 33(12):2697-708.
24. Hanssens L, Thiébaud I, Lefèvre N, Malfroot A, Knoop C, Duchateau J, et al. The clinical benefits of long-term supplementation with omega-3 fatty acids in cystic fibrosis patients - A pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2016; 108: 45-50.
25. Oliver C, Watson H. Omega-3 fatty acids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 5(1): CD002201.
26. Rana M, Wong-See D, Katz T, Gaskin K, Whitehead B, Jaffe A, et al. Fat-soluble vitamin deficiency in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Clin Pathol*. 2014; 67(7): 605-8.
27. Simoneau T, Bazzaz O, Sawicki GS, Gordon C. Vitamin D status in children with cystic fibrosis. Associations with inflammation and bacterial colonization. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11(2): 205-10.
28. Olson DL, Schwenk WF 2nd. Nutrition for patients with cystic fibrosis. *Nutr Clin Pract*. 2004; 19(6): 575-80.
29. Sagel SD, Sontag MK, Anthony MM, Emmett P, Papas KA. Effect of an antioxidant-rich multivitamin supplement in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011; 10(1): 31-6.
30. Knepper C, Ellemunter H, Eder J, Niedermayr K, Haerter B, Hofer P, et al. Low sodium status in cystic fibrosis as assessed by calculating fractional Na (+) excretion is associated with decreased growth parameters. *J Cyst Fibros*. 2016; 15(3): 400-5.
31. Calella P, Valerio G, Brodlie M, Donini LM, Siervo M. Cystic fibrosis, body composition, and health outcomes: a systematic review. *Nutrition*. 2018; 55-56: 131-39.
32. Vanacor R, Raimundo FV, Marcondes NA, Corte BP, Ascoli AM, Azambuja AZ, et al. Prevalence of low bone mineral density in adolescents and adults with cystic fibrosis. *Rev Assoc Med Bras*. 2014; 60(1):53-8.
33. Dampousse V, Mailhot M, Berthiaume Y, Rabasa-Lhoret R, Mailhot G. Plasma zinc in adults with cystic fibrosis: correlations with clinical outcomes. *J Trace Elem Med Biol*. 2014; 28(1):60-4.
34. Yadav K, Singh M, Angurana SK, Attri SV, Sharma G, Tajeja M, et al. Evaluation of micronutrient profile of North Indian children with cystic fibrosis: a case-control study. *Pediatr Res*. 2014; 75(6):762-6.
35. Van Biervliet S, Van Biervliet J-P, Robberecht E, Taylor C. Importance of zinc in cystic fibrosis patients. *Curr Pediatr Rev* 2009; 5 (3):184-8.
36. Uijterschout L, Nuijsink M, Hendriks D, Vos R, Brus F. Iron deficiency occurs frequently in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2014; 49(5): 458-62.
37. Gifford AH, Alexandru DM, Li Z, Dorman DB, Moulton LA, Price KE, et al. Iron supplementation does not worsen respiratory health or alter the sputum microbiome in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014; 13 (3): 311-18.
38. Ciofu O, Lykkesfeldt J. Antioxidant supplementation for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 8:CD007020.
39. Van Biervliet S, Hauser B, Verhulst S, Stepman H, Delanghe J, Warzee JP, et al. Probiotics in cystic fibrosis patients: A double blind crossover placebo controlled study: Pilot study from the ESPGHAN Working Group on Pancreas/CF. *Clin Nutr ESPEN*. 2018; 27:59-65.
40. Pallagi P, Hegyi P, Rakonczay Z Jr. The Physiology and Pathophysiology of Pancreatic Ductal Secretion: The Background for Clinicians. *Pancreas*. 2015; 44(8):1211-33.
41. Kuhn RJ, Gelrud A, Munck A, Caras S. CREON (Pancrelipase Delayed-Release Capsules) for the Treatment of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Adv Ther*. 2010; 27(12):895-916.
42. Gaskin KJ. Nutritional care in children with cystic fibrosis: are our patients becoming better? *Eur J Clin Nutr*. 2013; 67(5): 558-64.
43. Abu-El-Haija M, Uc A, Werlin SL, Freeman AJ, Georgieva M, Jojkić-Pavkov D, et al. Nutritional Considerations in Pediatric Pancreatitis: A Position Paper from the NAS-PHAN Pancreas Committee and ESPHAN Cystic Fibrosis/Pancreas Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 67(1):131-43.