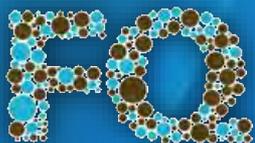


Fibrosis Quística

Manejo digestivo y nutricional

27 octubre 2016



Vianor Pablo Silvero Enríquez

Supervisado por Dr. Alejandro José Romero Albillos

Residencia de Pediatría HMI, Badajoz 2016

1 Introducción

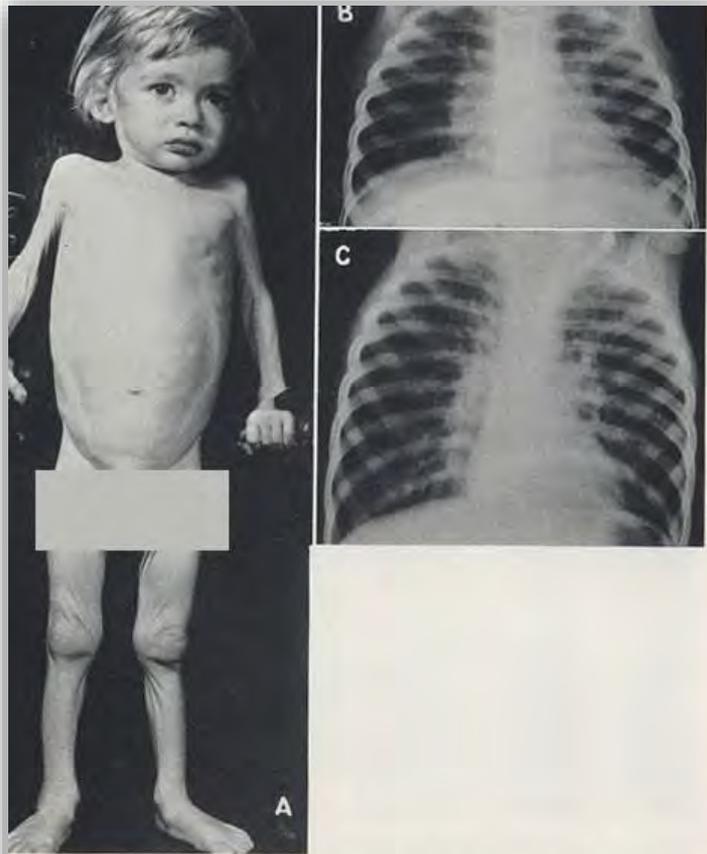


Figure 7. A. Patient with Cystic Fibrosis of the Pancreas at two years, five months. B. Lungs at one year, two months. C. Lungs at two years, five months. When infection becomes established in the viscid secretion of the bronchioles at an early age, and persists, the lungs show progressive development of peribronchovascular infiltration and emphysema. The nutritional state deteriorates with advance of the infection. (Reproduced from Plate V, May, C. D. and Lowe, C. U., Fibrosis of the Pancreas in Infants and Children, *J. Pediat.*, 34:663 (1949) with permission of C. V. Mosby, St. Louis.)

“Pobre niño aquel que al besar su frente sabe a sal, un embrujo pesa sobre él y no tardará en morir”

Anónimo, siglo VII.

F. Chopin (1810-1849).



Ola de calor de 1948 en Nueva York
5 de cada 10 niños hospitalizados presentaba
respuesta anómala al calor (FQ).

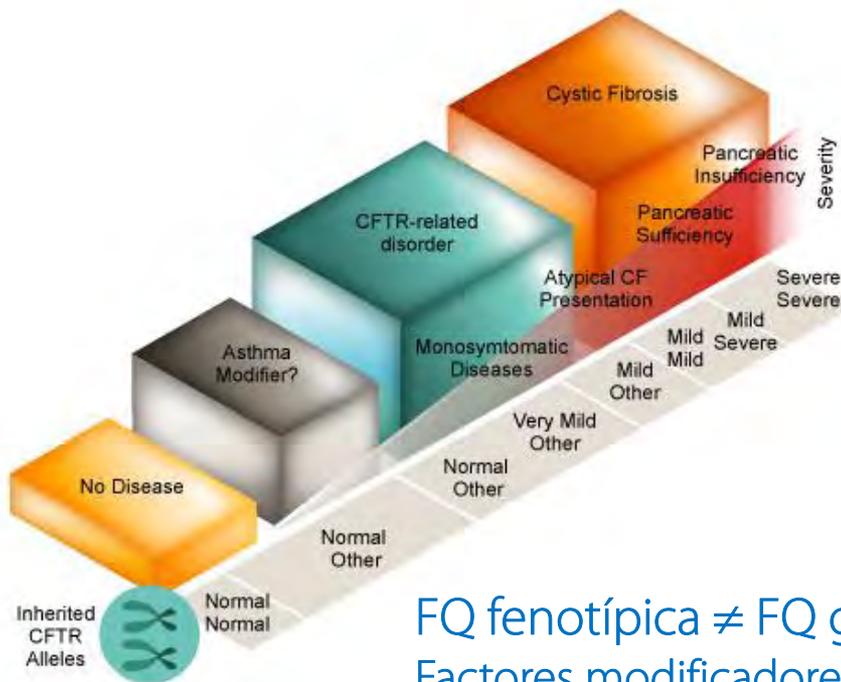
Sesión Pediatría HMI. Badajoz 2016

1

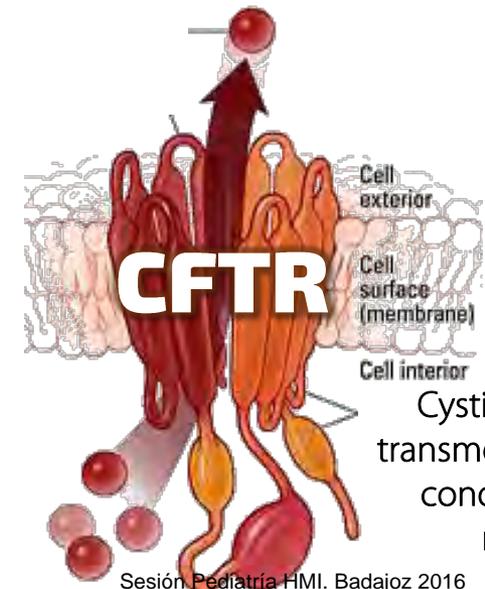
Introducción

Enfermedad **genética multisistémica** que afecta al sistema respiratorio (*principal causa de morbimortalidad*), digestivo, reproductor y las glándulas sudoríparas, por un transporte anormal de cloruro y sodio a través de sus epitelios, produciendo **secreciones espesas** y viscosas.

Es la enfermedad genética **más frecuente** en la raza caucásica (1/2500 RNV)



FQ fenotípica \neq FQ genotípica
Factores modificadores (MBL, TGF-1),
factores ambientales.

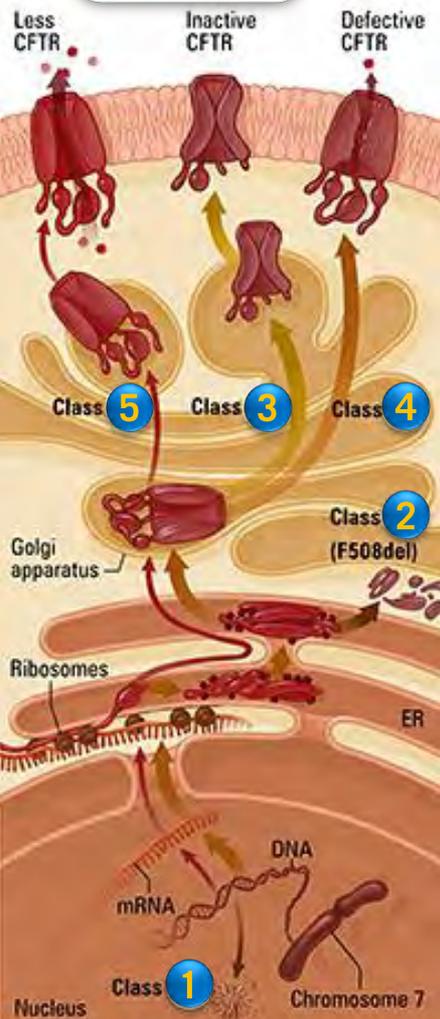


Sesión Pediatría HMI. Badajoz 2016

2 Genética y patogenia

CFTR

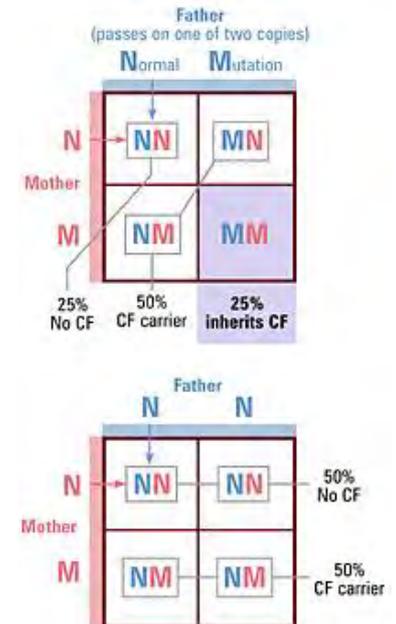
Brazo largo del cromosoma 7.



Más de 2000 mutaciones descritas, con agregación étnica y geográfica.
 España: ± 100 mutaciones; sólo 10 con $>1\%$.
 Mutación más frecuente en FQ: **$\Delta F508$** .
 (pérdida de Phe en codón 508)

Herencia autosómica recesiva

Para padecer enfermedad se requieren 2 mutaciones patogénicas en ambas copias del gen

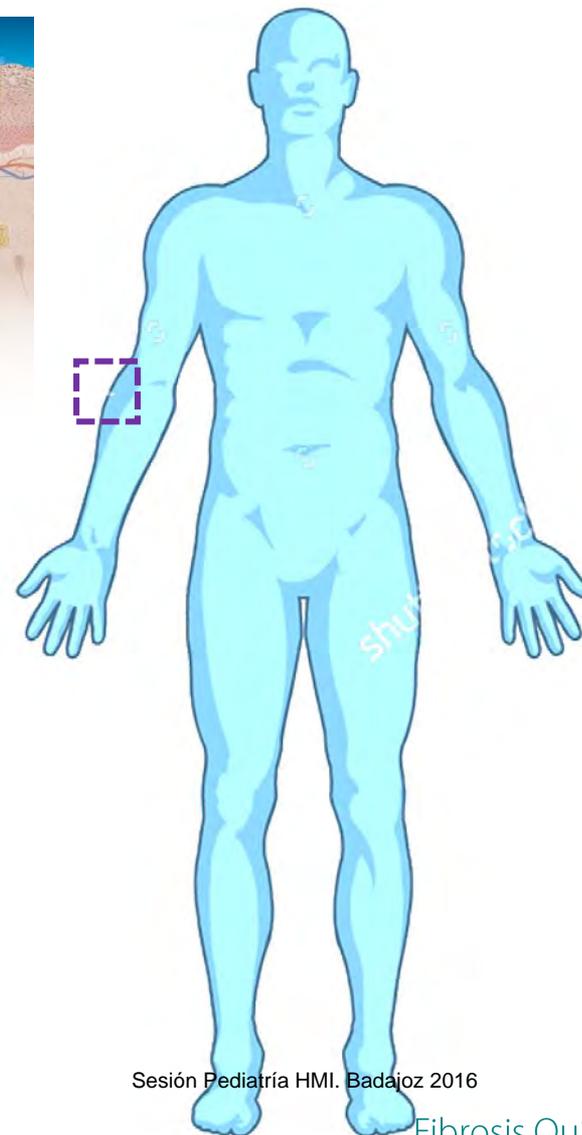
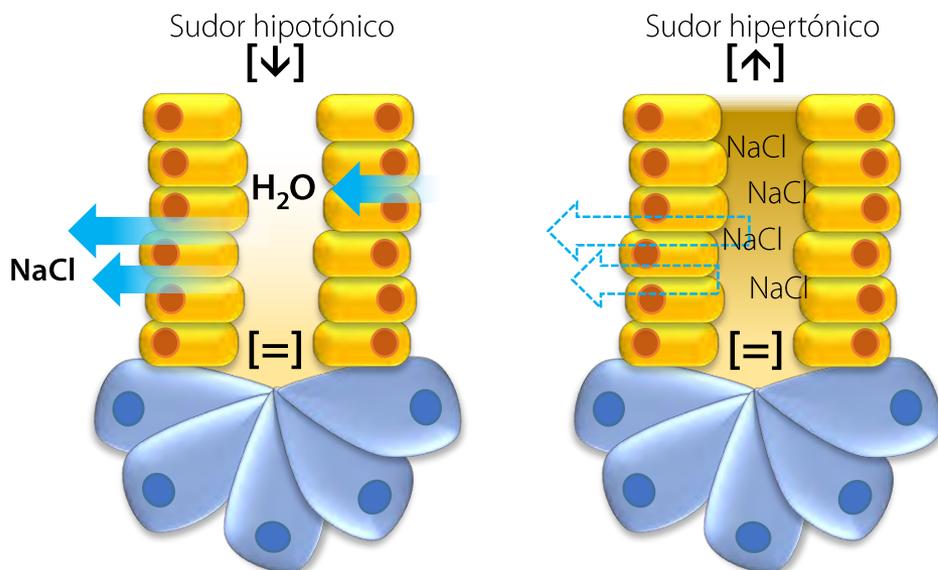


- 5 Número insuficiente de proteínas, pero son normofuncionantes.
- 4 Proteína en membrana pero con escaso flujo iónico a su través.
- 3 Proteína alcanza la membrana pero no permite su apertura.
- 2 Proteína defectuosa que impide su correcto procesamiento. Ej- $\Delta F508$.
- 1 No existe proteína, por terminación prematura del mRNA.

3 Fisiopatología

GLÁNDULA SUDORÍPARA

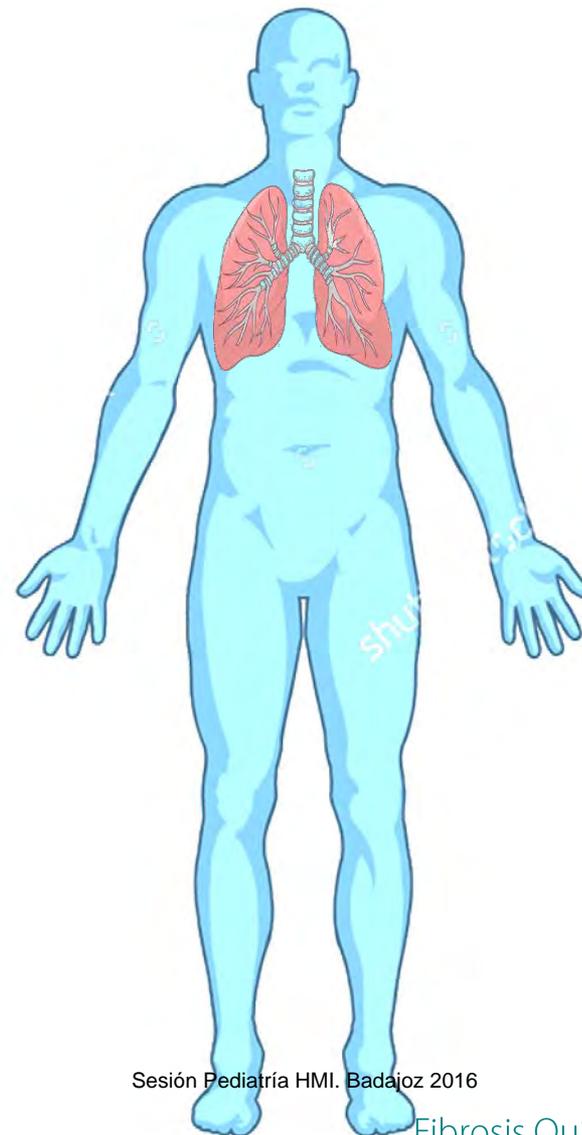
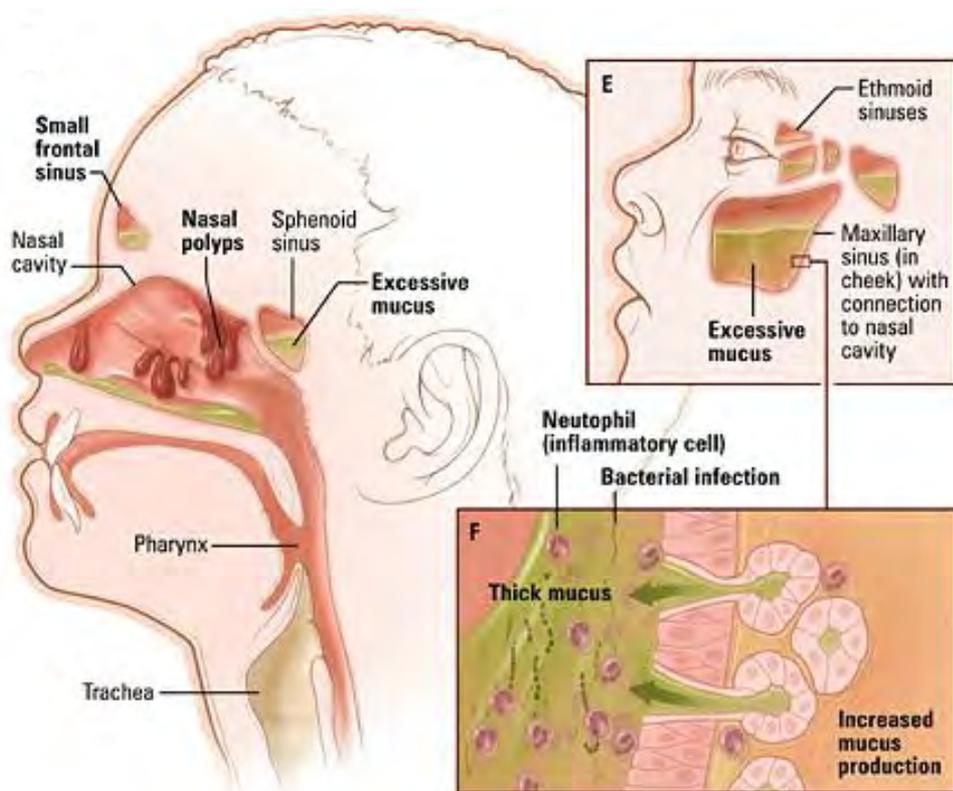
El Cl acompaña al gradiente de Na y juntos (NaCl) se reabsorben en la membrana apical del ducto glandular. Si no existe CFTR, aumenta la concentración de electrolitos en el sudor.



3 Fisiopatología

EPITELIO RESPIRATORIO ALTO

Sinusitis y pólipos nasales.



3 Fisiopatología

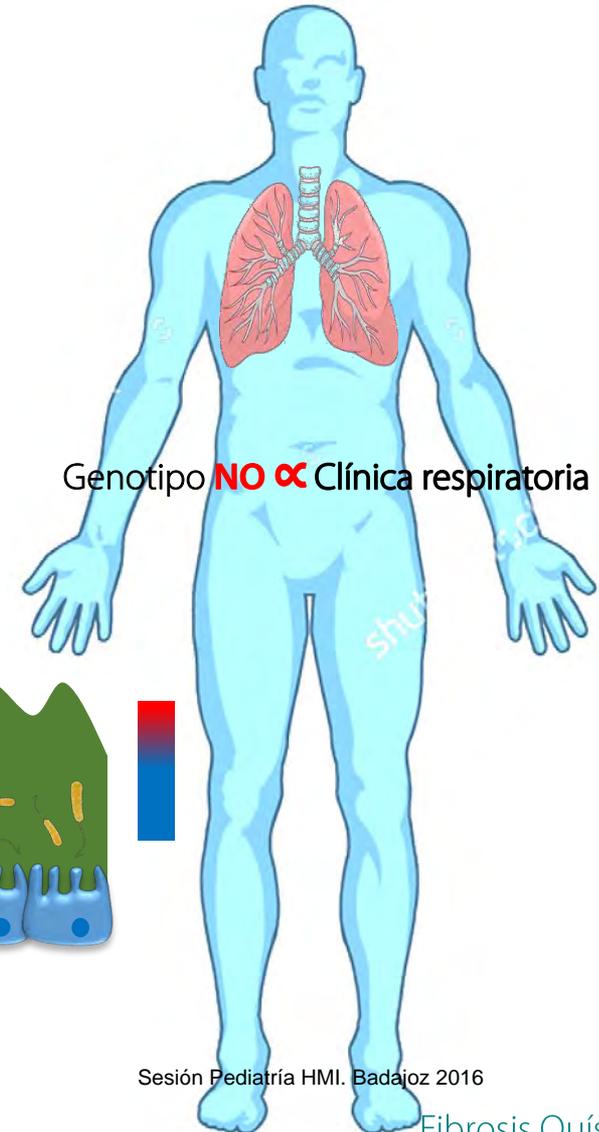
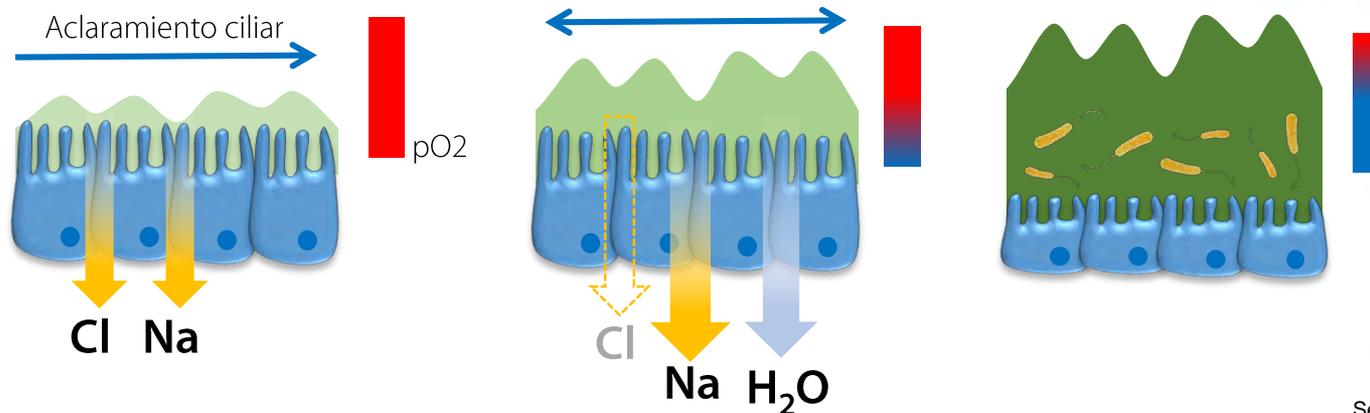
EPITELIO RESPIRATORIO BAJO

No se absorbe Cl del moco respiratorio, y hay un exceso de reabsorción de Na, que arrastra agua, deshidratándolo y haciéndolo más espeso.

Repercusiones:

- Disminuye aclaramiento mucociliar.
- Colonización por **Ps. Aeruginosa** (CFTR como receptor para su fagocitosis), *St. Aureus*, *Haemophilus* y *Burkholderia cepacia*.
- Inflamación mantenida: neutrófilos producen elastasa que supera la actividad antiproteasa del tejido pulmonar. Los detritus celulares también aumentan espesor de las secreciones.

Tos persistente productiva e hiperinsuflación pulmonar, bronquiectasias, acropaquias...



3

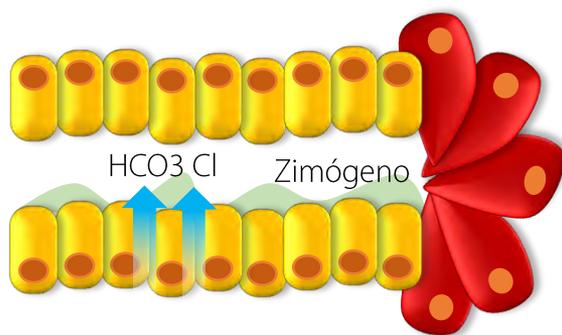
Fisiopatología

AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL

1. PÁNCREAS

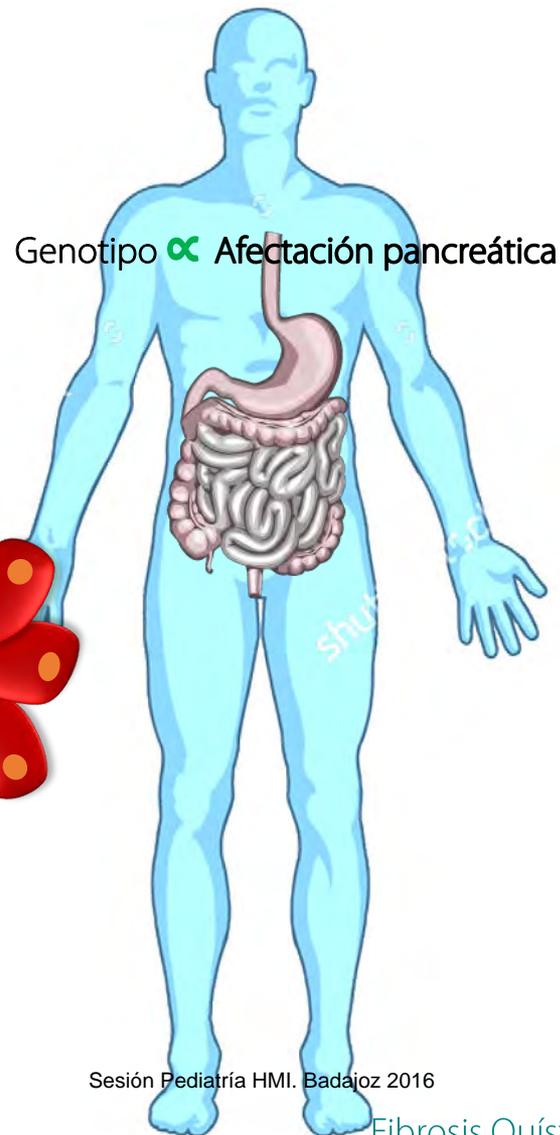
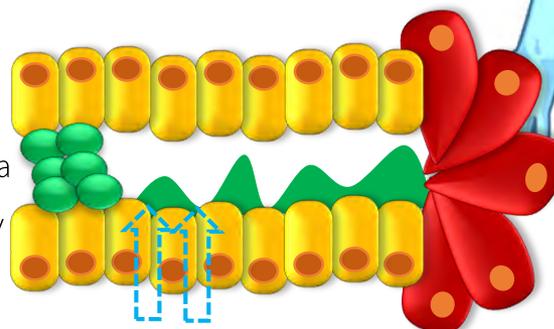
En la membrana de los conductos pancreáticos, los canales de Cl y HCO_3 funcionan 'en paralelo'. El HCO_3 liberado produce una secreción alcalina que hidrata, solubiliza e inactiva las secreciones acinares. En la FQ, la secreción espesa obstruye los conductos.

- **Insuficiencia pancreática exocrina.**
- Pancreatitis.
- Insuficiencia pancreática endocrina (**diabetes**).



Secreción ácida

Precipitación y obstrucción



2. INTESTINO y HEPATOBILIAR

Deshidratación y compactación de heces: **íleo meconial** (10-20% de las FQ; 50% de los IM tendrán FQ) y síndrome de obstrucción intestinal distal; prolapso rectal. Cirrosis biliar focal, colelitiasis.

3 Fisiopatología

GÉNITO-URINARIO

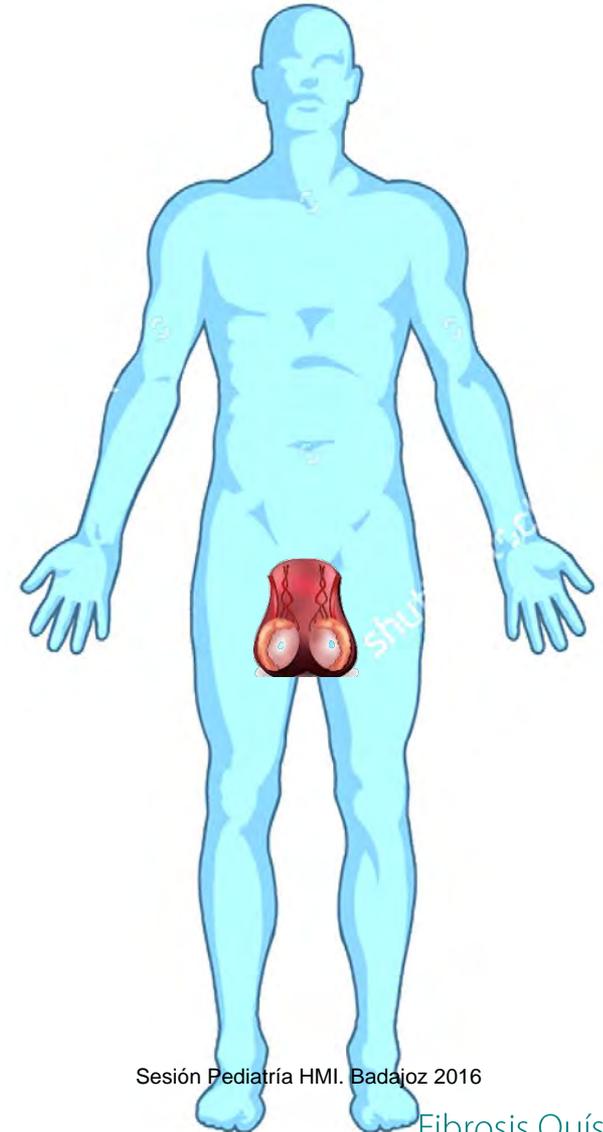
95% de varones con FQ son infértiles, aunque su espermatogénesis es normal: por alteraciones anatómicas-funcionales: **ausencia bilateral de conductos deferentes** o atrofia de vesículas seminales (*mutación R117H*). Valorar espermograma.

En **mujeres las alteraciones de la fertilidad son de forma indirecta**, el moco cervical puede ser más espeso y dificultar ascenso de espermatozoides. Se ha descrito retraso de pubertad en unos 2 años y alteraciones menstruales. Si una mujer FQ desea gestar, es recomendable al menos FEV1 >60-80%, 2 años post-trasplante pulmonar, e IMC > 18.

MÚSCULO-ESQUELÉTICO

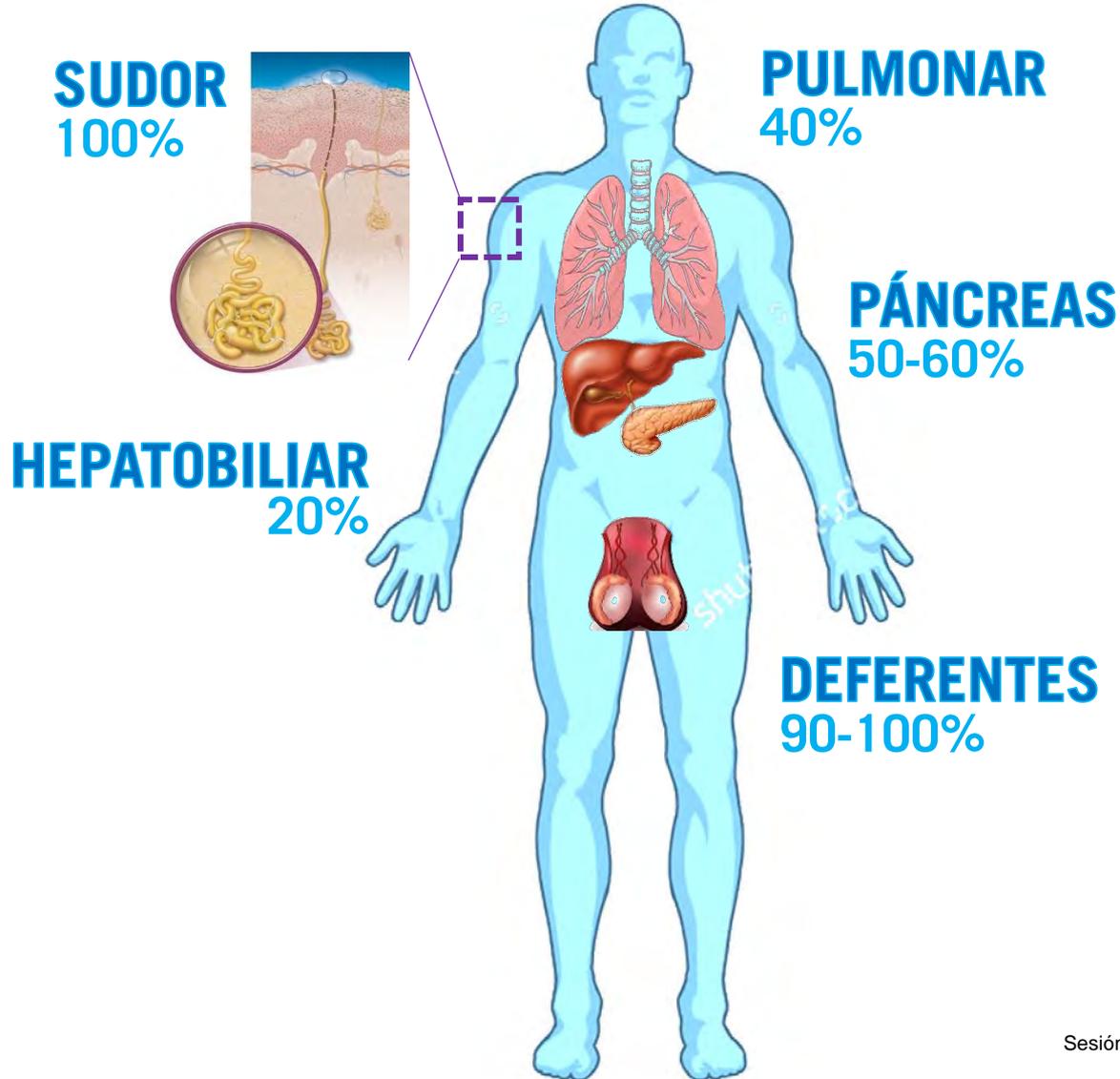
Densidad ósea disminuida, aumento de fracturas y cifoescoliosis.

Coadyuvado por malabsorción de vitamina D, desnutrición, corticoides, retraso puberal e hipogonadismo.



3

Fisiopatología



4 Diagnóstico

ETIOLÓGICO



IRT: Tripsina inmunorreactiva

Prueba de **screening universal** (*prueba del talón*). IRT es precursor de tripsina, elevado en FQ por no liberación de enzimas pancreáticas. No valor en >8 semanas de vida. Sensibilidad como único test: 85%. *Estrategias diagnósticas: IRT → IRT; IRT → DNA.*



Estudio genético (DNA)

Análisis de mutaciones más frecuentes. Si estrategia secuencial, eleva sensibilidad al 96%. Detección de **2 mutaciones confirma el diagnóstico**. Kit Extremadura: 40 mutaciones. Realizar **rastreo completo del gen** si análisis (-) y TS (2+) con clínica compatible o si sólo se encuentra una mutación con independencia de la clínica y resultado de TS.



Test del Sudor (TS)

Test cuantitativo mediante iontoforesis con pilocarpina. Sólo válido si **>2 semanas** de vida y **>2kg** de peso. **Necesario 2 determinaciones** en días no consecutivos. *En HMI: impedanciómetro que infiere la [Cl].*

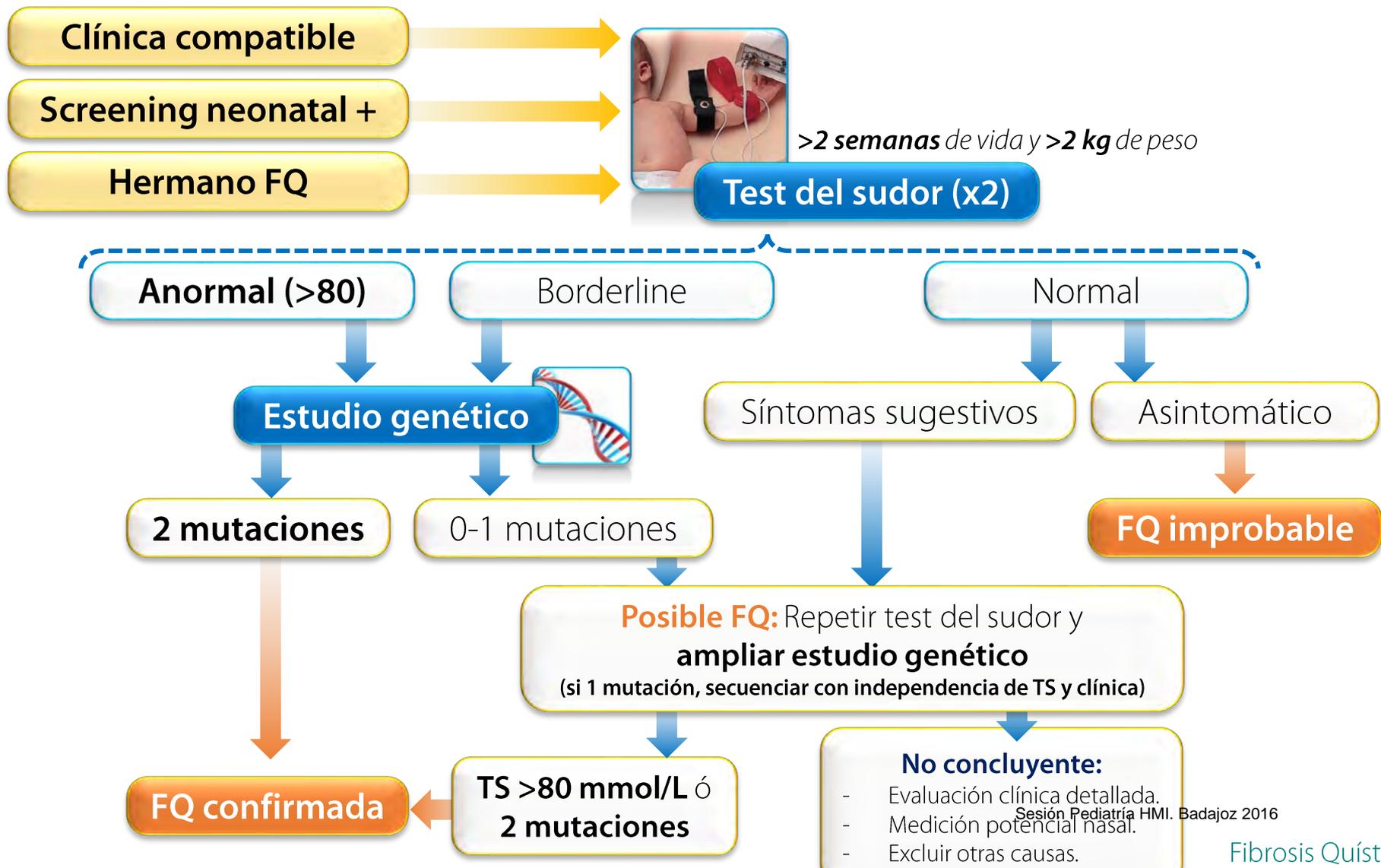
	< 6 meses	> 6 meses
Normal	<30 mmol/L	<40 mmol/L
Borderline	30-80 (60)	40-80 (60)
Sugiere FQ	>80 (60) mmol/L	



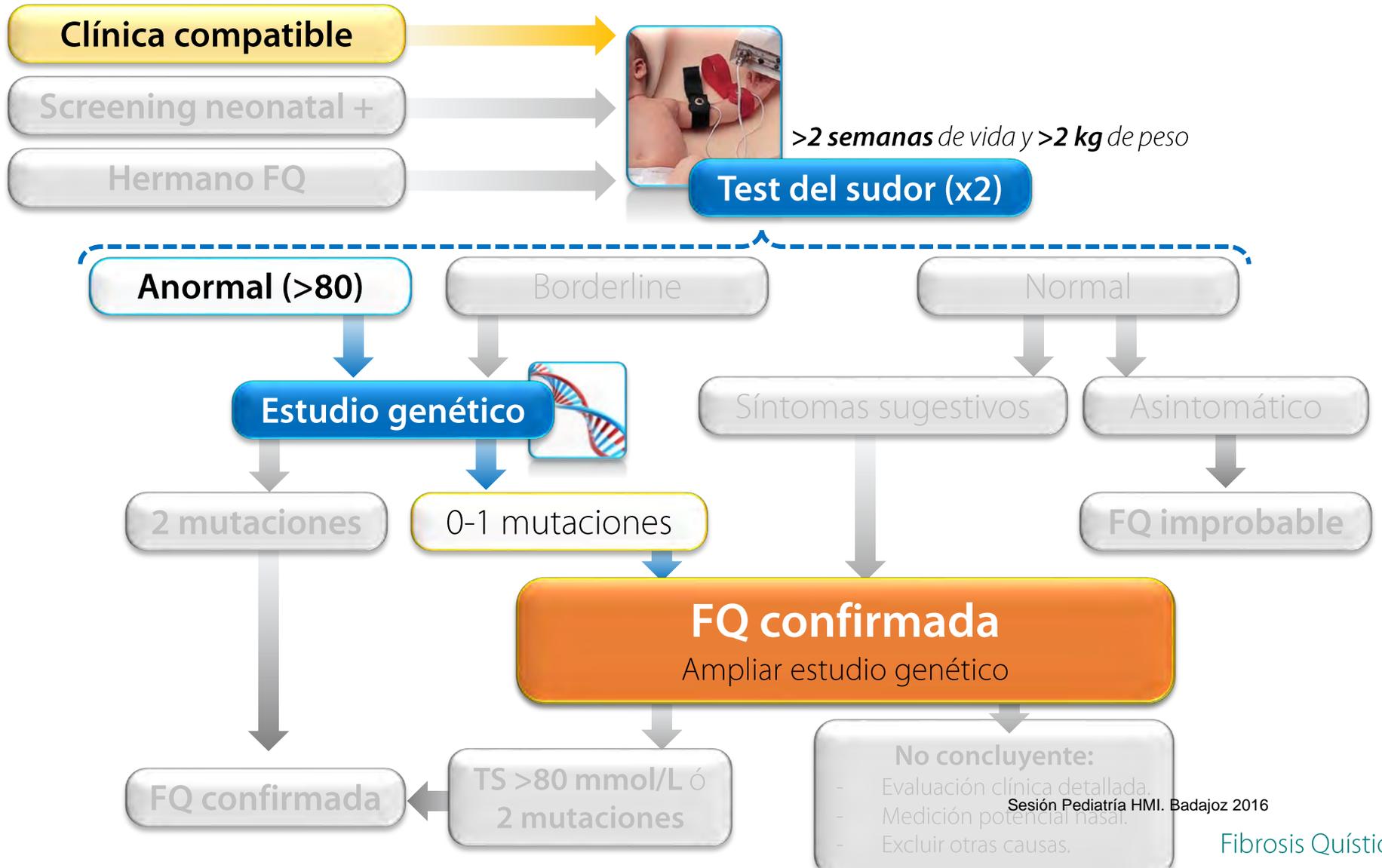
Impedanciometría (potencial nasal transmembrana)

Detección de voltaje transmembrana tras perfusión nasal con amiloride (bloqueo de canal de Na) y con isoprotenerol (AMPc agonista que estimula CFTR). *No suele aplicarse en clínica, más en investigación.*

4 Diagnóstico



4 Diagnóstico



4 Diagnóstico

EXTENSIÓN

Órgano		Tests
Páncreas	Exocrino	Van de Kamer (grasa en heces 72h con registro dietético). Requiere suspender opoterapia.
		Elastasa fecal (<200 ug/g). No requiere suspender opoterapia.
		Control de peso
	Estimulación secretina con endoscopia.	
Endocrino	Curva de glucemia (a los 8-10 años)	
Respiratorio	< 6 años	Rx tórax anual, frotis nasal y faríngeo IC a ORL para valorar pólipos nasales
	> 6 años	Espirometría , Rx tórax anual, frotis nasal y faríngeo TC pulmonar (a los 5 años del diagnóstico) Cultivo de esputos
Hepatobiliar		Ecografía abdominal
		Vitamina A, E, D; coagulación; GGT y bilirrubina.

5.1

Clínica gastrointestinal

ERGE

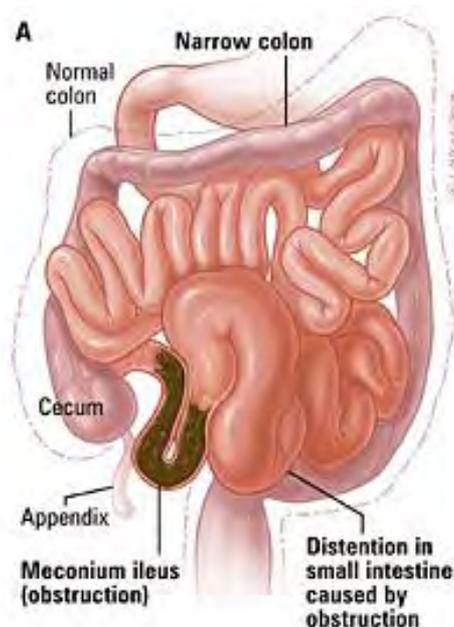
30-40% de las FQ. Varios mecanismos: relajación del EI, aumento de presión abdominal por tos e hiperinsuflación, peor aclaramiento de ácido en esófago, retraso en vaciamiento (dieta rica en grasa y posible gastroparesia diabética).

¿Tratar con IBP? Controvertido, en algunos estudios se enlentece empeoramiento respiratorio y retrasa adquisición de *P. aeruginosa*; mejora la aborción de grasas, mejora resultados de opoterapia.

Íleo meconial

Obstrucción intestinal en <3 días de vida, Rx abdominal muestra asas dilatadas, niveles hidroaéreos, perforación, calcificaciones...

Tratamiento: Enema hiperosmolar, cirugía...



Sesión Pediatría HMI. Badajoz 2016

5.1

Clínica gastrointestinal

Síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID)

Equivalente a íleo meconial en pacientes más mayores que ya se encuentran en insuficiencia pancreática por déficit de tratamiento enzimático sustitutivo.; produciendo esteatorrea que llega a obstruir luz intestinal. Tratamiento con *Gastrografín*® oral. (<6 a: 50 mL en 200 mL de agua; >6 a: 100 mL en 400 mL de agua o zumo).

Colonopatía fibrosante

Descrito en los 90s en pacientes que recibieron exceso de opoterapia. Se atribuye a compuesto que asociaban las formulaciones enzimáticas anteriores.

Estreñimiento

Manejo habitual con laxantes osmóticos. Lubiprostona en estudio: 'in vitro' activa canales de cloruro tipo 2 (medicación extranjera).

Otros

Invaginación, apendicitis, sobrecrecimiento bacteriano (motilidad disminuida, flora alterada por uso crónico de ATBs y uso de IBPs), prolapso rectal.



5.2

Clínica pancreática

Insuficiencia pancreática



Aumento de absorción de monosacáridos y Aa

Malabsorción de grasas

Principal causa de malnutrición.

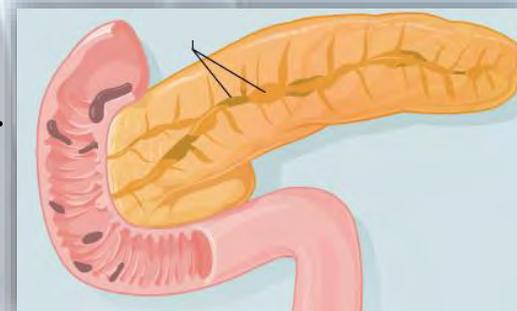
Esteatorrea, déficit de vitaminas liposolubles, fallo de medro, osteopenia/osteoporosis.

Pancreatitis

Más típica de pacientes con suficiencia pancreática, en adolescencia. Inflamación crónica que produce dolor abdominal en cinturón, elevación amilasa sérica $>3xVN$, calcificaciones en Rx abdominal.

Diabetes secundaria a FQ

Deficiencia relativa de insulina por destrucción de islotes pancreáticos, con aumento de resistencia a la insulina en las exacerbaciones. 20% de los adolescentes, 50% a los 30 años de edad. HbA1c no es un buen indicador de *screening*, tiene más valor la SOG.



5.3

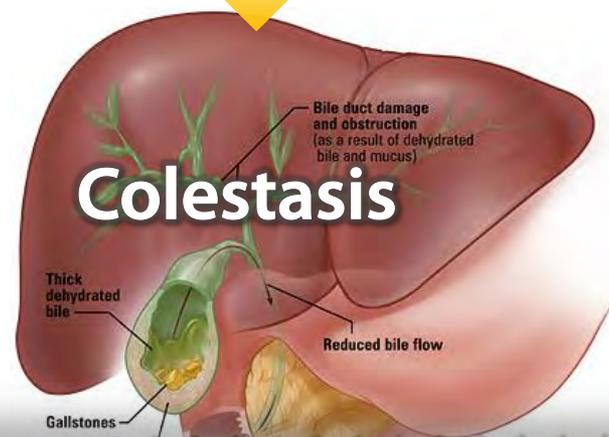
Clínica hepatobiliar

Patogenia NO se origina en el hepatocito, sino en el **canalículo biliar**.

Al obstruirse los ductos, se liberan agentes inflamatorios que sintetizan colágeno y producen **fibrosis** y finalmente **cirrosis**.

Los canalículos biliares cuentan con comunicaciones entre ellos que justifican que la obstrucción de algunos de ellos **no produzca cambios clínicos ni analíticos hasta bien avanzada la enfermedad**, pero sí que **va aumentando la fibrosis** hepática.

Bilis de mala calidad que causa toxicidad y maldigestión



VIGILAR SIGNOS DE HIPERTENSIÓN PORTAL

Esplenomegalia con secuestro plaquetario, varices esofágicas, coagulopatía, hipoalbuminemia, encefalopatía...

¡Dato ecográfico precoz!
hiperecogenicidad de las tríadas porta-arteria-canalículo



6

Tratamiento (1)

OPOTERAPIA

Enzimas pancreáticas

Extractos de páncreas porcinos que contienen **lipasa, proteasa y amilasa**.



Dosificación en base a las unidades de **lipasa**: dosis inicial en niños <4 a: 1.000 U/kg/comida; en >4 a: 500 U/kg/comida.

¿Cómo administrarlas? Antes de cada comida, ¡**no deben masticarse!**

Si el niño come muy despacio, fraccionar (2/3 y 1/3).

No exceder las 10.000 U/kg/día, relación con colonopatía fibrosante.

Fallo en respuesta: valorar reducir acidez gástrica mediante omeprazol (*cuidado, déficit B12 y osteopenia*) o antiH2 como ranitidina (taquifilaxia).

URSODESOXICÓLICO

Indicado en colestasis establecida. Reduce el daño en el hígado colestático sustituyendo los ácidos biliares citotóxicos e incrementando secreción de HCO_3 (citoprotector y antiinflamatorio).

6 Tratamiento (2)

CRECIMIENTO

IMC objetivo en estos pacientes: entre P_{50} y P_{85} .

NUTRICIÓN

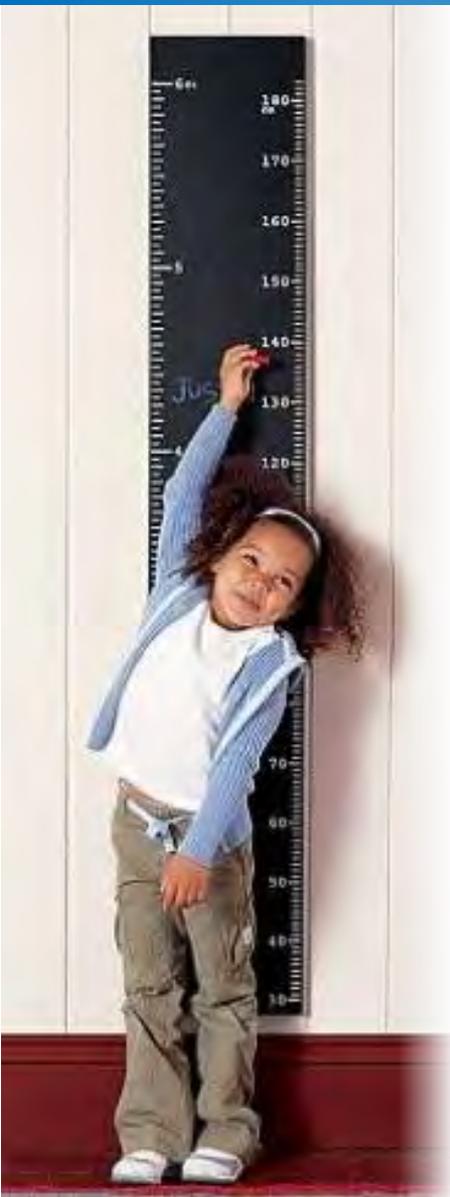
¿Cuánto? Aporte calórico 150% de valor diario recomendado.

¿Con qué? Se recomienda LM en época de lactante.

Posteriormente, dieta rica en grasas.

Si no se alcanza aporte calórico: Suplementación nutricional hipercalórica e hiperproteica (1'5-2 kcal/mL).

Para dosificar enzimas, sólo los LCT determinan su necesidad, los MCT requieren muy poca cantidad de lipasa (1600-2000 U/g de LCT).



6 Tratamiento (3)

VITAMINAS

Suplementar 100% de hidrosolubles y 200% de liposolubles.



A

Visión, reproducción,
crecimiento, inmunidad,
expresión génica

Suplementos en
forma de retinol.

5000-10000 UI/día.

*Control: retinol sérico, proteína
fijadora de retinol.*

*Toxicidad: pérdida de densidad
ósea y afectación hepática.*



D

Metabolismo
óseo

800-1000 UI/día.

Control: 25-OH-D3.

Normal >30 ng/mL.



E

Antioxidante, retira
radicales libres

Suplemento como
alfatocoferol

100-400 mg/día.

Control: índice

[vitamina E / (Colesterol+TG)].

N >0'6.

(Sus niveles se correlacionan con los lípidos).



K

Coagulación y
metabolismo óseo

0'3-0'5 mg/día
(aumentar dosis si ATB).

*Control: coagulación (TP),
factores dependientes de K.*

6 Tratamiento (4)

- **Suplementar sal.**
- **Ácidos grasos esenciales** ($\omega 3$, DHA, extraído de aceite de pescado). Se recomienda suplementación si síntomas sugestivos de déficit (dermatitis, alopecia, trombocitopenia, fallo de medro...).
- **Zinc:** en menores de 2 años que no responden a la terapia enzimática ni a la optimización nutricional, se puede realizar una prueba terapéutica a 1 mg/kg/día.



FDA (Julio'15) y EMA (Nov'15) aprueban combinación de lumacaftor e ivacaftor (Orkambi®) para >12 a **homocigotos para F508del**.
Pendiente aprobación AEMPS.

IVACAFTOR

Potenciador de CFTR que mejora función pulmonar y nutricional.

Valorar en **>2 años** con al menos una mutación de clase III (ej- *G551D*). No recomendado en <2 años, homocigotos para F508del o trasplantados.

(posicionamiento terapéutico de la AEMPS de mayo 2016)

Fibrosis Quística

BIBLIOGRAFÍA

- Salcedo Posadas, A; Gartner, S; Girón Moreno, R.M.; García Novo, M.D. Tratado de Fibrosis Quística (SEFQ, SENP, AEP, SEGHNP). Editorial Justim, 2012.
- Manual de Fibrosis Quística. Sociedad Científica Española de Lucha contra la Fibrosis Quística.
- Libro Blanco de Atención a la Fibrosis Quística.
- Cystic Fibrosis. Genetics and pathogenesis. UpToDate (Sept 2014).
- Cystic Fibrosis. Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate (Jun 2016).
- Cystic Fibrosis. Nutritional issues. UpToDate (May 2016).
- Cystic Fibrosis. Hepatobiliary disease. UpToDate (Oct 2015).
- Cystic Fibrosis. Overview of gastrointestinal disease. UpToDate (Jul 2015).
- Cystic Fibrosis. Assesment and management of pancreatic insufficiency. UpToDate (Oct 2015).
- Barrio Gómez de Agüero, M. I. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. An Pediatr 2009;71:250-64 - Vol. 71 Núm.3.
- Benítez Maestre, A. M. Test del Sudor. An Pediatr Contin, 2013; 11:291-4.

***¡Muchas gracias a todos por
vuestra atención!***

