

## REVISIÓN

# La fibrosis quística en la actualidad (I): aspectos digestivos\*

A. Sojo Aguirre, C. Bousoño García<sup>1</sup>

Unidad de Fibrosis Quística. Hospital de Cruces. Barakaldo (Bizkaia).

<sup>1</sup>Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

## Resumen

La fibrosis quística es una enfermedad genética, caracterizada fundamentalmente por neumopatía crónica progresiva e insuficiencia pancreática, pero presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas. En los últimos años se ha profundizado notablemente en su conocimiento y en el desarrollo de nuevas medidas terapéuticas, lo que ha conducido a la prolongación de la expectativa de vida y a una considerable mejora en la calidad de ésta. El pronóstico depende principalmente de la severidad de la afectación pulmonar; sin embargo, controlar las diversas manifestaciones digestivas y evitar la desnutrición es esencial para lograr una buena evolución. Los aspectos digestivos son diversos, y en este trabajo se revisan los más recientes tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico. La enfermedad hepática, relativamente frecuente, aparece como una complicación temprana; en la mayoría de los casos se desarrolla una afectación leve, aunque una pequeña proporción de pacientes cursan con una alteración severa con cirrosis, que conduce a hipertensión portal e hiperesplenismo. La insuficiencia pancreática exocrina aparece en aproximadamente el 90% de los pacientes, que precisan tratamiento sustitutivo enzimático. Otras complicaciones, como la esteatorrea rebelde, la inflamación intestinal y el síndrome de obstrucción intestinal distal, han adquirido especial relevancia en los últimos años.

## Palabras clave

Fibrosis quística, insuficiencia pancreática exocrina, tratamiento sustitutivo enzimático, esteatorrea rebelde, inflamación intestinal, síndrome de obstrucción intestinal distal, enfermedad hepática

## Introducción

Han pasado más de 70 años desde la primera descripción de esta enfermedad (C. Andersen, 1938), y más de 20 desde el descubrimiento del defecto genético (J.R. Riordan, L.C. Tsui y F.S. Collins, 1989), y es incuestionable que el avance más importante es la prolongación de la expectativa de vida y una

## Abstract

*Title:* Cystic fibrosis update time (I): digestive aspects

Cystic fibrosis is a genetic disorder characterized mainly by a chronic progressive pulmonary disease and pancreatic insufficiency but with a wide range of clinical manifestations. Over the last years breakthroughs in the understanding of its pathogenesis and the development of new therapies have led to outstanding improvements both in survival and quality of life. Its prognosis mostly depends on the severity of the pulmonary impairment but adequate control of the gastrointestinal manifestations, ensuring a good nutritional condition is essential for achieving a good outcome. The digestive aspects are various and they will be examined from the most recent points of view of therapeutical diagnosis. Liver disease is quite common. It often has an early onset but most patients have competitively mild impairment with only a few developing multifocal cirrhosis with conducts to a portal hypertension and hypersplenism. Pancreatic exocrine insufficiency occurs in over 90% of the patients and requires of a replacement enzyme therapy. Other complications like unresponsive steatorrhea control, intestinal inflammation and distal intestinal obstruction syndrome have acquired special relevance in the last years.

## Keywords

Cystic fibrosis, pancreatic insufficiency, pancreatic enzyme replacement therapy, unresponsive steatorrhea, intestinal inflammation, distal intestinal obstruction syndrome, liver disease

mejora notable de su calidad<sup>1</sup>. Así, la fibrosis quística (FQ) ya no se concibe como una enfermedad exclusivamente pediátrica de mal pronóstico, y ha pasado a ser un trastorno crónico progresivo que, aunque tiene como manifestaciones prevalentes la enfermedad pulmonar y la insuficiencia pancreática exocrina (IPE), se considera una entidad compleja de expresión multisistémica con grandes variaciones fenotípicas<sup>2</sup>. De natu-

©2010 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Fecha de recepción: 31/05/10. Fecha de aceptación: 28/06/10.

**Correspondencia:** A. Sojo Aguirre. Hospital de Cruces. Pediatría. Unidad de Fibrosis Quística. Pl. de Cruces, s/n. 48903 Barakaldo (Vizcaya). Correo electrónico: amaia.sojoguirre@osakidetza.net

\*Este artículo se presentó como documento de consenso en el XVII Congreso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición.

raleza hereditaria, el defecto se debe a mutaciones del gen *7q31.2*, que codifica para una proteína (regulador transmembrana de fibrosis quística [CFTR]) expresada en la membrana de las células epiteliales de las glándulas mucosas del tracto respiratorio, digestivo y reproductor y en las glándulas serosas del sudor y la saliva, y que se comporta como un canal de cloro regulado por AMP-c. El hecho patogénico fundamental es la afectación de las funciones de las glándulas exocrinas y un transporte transepitelial anómalo de iones, que dan lugar a secreciones anormalmente espesas y viscosas, lo que favorece la obstrucción y, más tarde, facilita la colonización bacteriana que altera el funcionalismo normal de múltiples órganos y sistemas.

En el aparato digestivo produce alteraciones en el intestino, el hígado y el páncreas, con expresión de la CFTR en las células epiteliales de las criptas intestinales (la retención mucosa en las glándulas de Brunner y las células caliciformes facilita la producción de secreciones espesas y viscosas), de los conductos biliares (favorece la producción de una bilis menos fluida y alcalina debido a una menor secreción de bicarbonato y agua, lo que dificulta el flujo biliar y aumenta la susceptibilidad del epitelio biliar a lesionarse) y de los conductos pancreáticos (se producen unas secreciones viscosas, deficitarias en agua y bicarbonato, que forman tapones en los ductos intralobulares y conducen a la digestión retrógrada de la glándula, con desaparición de los acinos pancreáticos que se reemplazan por tejido fibroso que rodea las zonas quísticas, con el consiguiente desarrollo de la insuficiencia). Por ello, pueden aparecer manifestaciones clínicas dependientes de la afectación de cualquiera de estos órganos.

En este trabajo se tratan algunos de los aspectos digestivos de la FQ, y se exponen los conocimientos más recientes y las recomendaciones actuales.

## Afectación hepática

La enfermedad hepática es relativamente habitual y aparece como una complicación temprana. La lesión típica es la cirrosis biliar focal (CBF), causada por una obstrucción biliar y una fibrosis periportal progresiva, pero en la mayoría de los casos se desarrollan alteraciones hepáticas leves con una discreta elevación de las pruebas bioquímicas y áreas focales de afectación del tracto portal con obstrucción biliar, proliferación de los conductillos biliares y colangitis, y sólo una pequeña proporción de pacientes desarrollan una alteración severa con cirrosis multilobular (CBM), que conduce a la aparición de hipertensión portal (HP) e hiperesplenismo<sup>3,4</sup>. La etiopatogenia es multifactorial, con determinantes genéticos y ambientales.

No se conoce bien la incidencia y la prevalencia de la enfermedad hepática, al no disponerse de marcadores diagnósticos sensibles y específicos, y se considera que si hay un diagnóstico de sospecha, tras la valoración clínica y bioquímica y mediante técnicas de imagen, las cifras se sitúan entre el 18 y el 37%. En una revisión realizada en varios hospitales de nuestro

país se constató hace unos años una frecuencia del 20,1%, y la edad media de presentación de la enfermedad fue de 7,2 años. La CBM aparece en un 5-15% de los casos y la prevalencia de HP es del 8%<sup>5-7</sup>. Así pues, se puede afirmar que, si bien la enfermedad hepática es una complicación relativamente frecuente, la significación pronóstica de la HP supone sólo un 2,5% de la mortalidad total por FQ.

Es una complicación que se inicia en la infancia, alcanza un pico máximo de incidencia en la adolescencia, decrece con la edad y raramente aparece después de los 18 años, como se demuestra en diversos estudios<sup>8,9</sup>. Entre otros factores de riesgo para desarrollar dicha afectación se consideran la IPE, el antecedente de íleo meconial, el sexo masculino y las mutaciones severas<sup>7</sup>. Aparece en las mutaciones de clase I-III, aunque no hay evidencia de relación con una específica. La afectación clínica tiene su impacto en la propia enfermedad, con la consiguiente repercusión en la calidad de vida: empeora la desnutrición, repercute en la situación pulmonar y constituye además un factor de riesgo para desarrollar diabetes mellitus<sup>10</sup>. No existe relación entre el fenotipo FQ y el desarrollo o la severidad de la afectación hepática, y el hecho de que no todos los pacientes presenten hepatopatía y que tanto su comienzo como su severidad sean variables sugiere que otros genes, los denominados modificadores, así como determinados factores ambientales, pueden influir en su desarrollo. Algunos trabajos recientes muestran que la asociación de determinados polimorfismos en los genes que regulan la inflamación, la fibrosis o el estrés oxidativo, como la alfa-1-antiproteasa ( $\alpha$ -1-AT), el factor transformador del crecimiento (TGFB1), la glutatión-S-transferasa (GSTP1) y la lectina transportadora de manosa (MBL2), de modo aislado o asociados, aumenta significativamente el riesgo de desarrollar dicha afección, y se ha asociado a una enfermedad grave<sup>11</sup>. En un estudio multicéntrico<sup>12</sup> realizado en Estados Unidos y Canadá, se ha concluido que el gen *alfa-antiproteasa* (alelo Z) supone un riesgo 5 veces mayor de desarrollar una enfermedad hepática con HP, y en otro estudio<sup>13</sup> realizado en Italia se señala el haplotipo MBL2 y el ABCB4 como moduladores del riesgo de enfermedad.

El diagnóstico de esta afección<sup>3,7,14</sup> se realiza mediante la combinación de los hallazgos clínicos (hepatomegalia o signos de disfunción hepática), analíticos (alteración de las enzimas y otras pruebas de función hepática) y de imagen. La ecografía<sup>15</sup> es la técnica más ampliamente utilizada, y permite documentar la esteatosis, la litiasis, la fibrosis, la cirrosis, la HP o las alteraciones del árbol biliar. Existen puntuaciones para valorar el grado de afectación; así, Williams et al.<sup>16</sup> basan la suya en la estructura (parénquima), la ecogenicidad (fibrosis periportal) y el borde hepático. También se realizan otras técnicas, como la tomografía computarizada o la resonancia magnética, que permiten efectuar un estudio morfológico. La gammagrafía es de utilidad para evaluar la función hepática y la excreción biliar, y la colangiorresonancia parece detectar con mayor precocidad la afectación biliar, tanto extrahepática como intrahepática. La endoscopia digestiva alta es una prueba muy sensible para detectar las complicaciones de la HP (varices, gastropatía, etc.).

La utilidad de la biopsia hepática es controvertida, ya que a pesar de detectar alteraciones tempranas e informar sobre el tipo de lesión, tiene el inconveniente de ser una técnica cruenta que, además, puede proporcionar unos resultados no representativos debido a un error de obtención de la muestra, al ser una lesión parcheada. No obstante, aporta una información importante y está indicada en casos dudosos o para establecer el diagnóstico de cirrosis.

Más recientemente, se han estudiado otros métodos. Se ha trabajado en los componentes séricos del remodelado de la matriz hepática en el laboratorio y se pueden determinar los marcadores precoces de fibrosis (hay que tener en cuenta que la lesión más importante es la obstrucción biliar y la fibrosis): alfa-glutación-S-transferasa A1 (GSTA), ácido hialurónico, colágena VI, IGFBP3, inhibidor de la metaloproteinasa de la matriz (TIMP-1), colágena IV, prolil-hidroxilasas y metaloproteinasa MMP-2. Estos marcadores tienen un valor potencial como determinantes precoces de lesión hepática. Otra herramienta diagnóstica es el FibroScan<sup>17</sup>, basado en la combinación de la ecografía y el estudio de la rigidez-elasticidad del hígado mediante la emisión de ondas de choque mecánicas que, en función de como se propaguen en el tejido, identifican los diferentes grados de elasticidad hepática y, por tanto, de fibrosis.

El tratamiento<sup>3,7,14</sup> hasta finales de los ochenta estaba dirigido a tratar las complicaciones evolutivas de la cirrosis y la HP. Posteriormente se dispuso del ácido ursodeoxicólico (se utiliza en dosis más elevadas, 20-25 mg/kg/día, que en otras colestasis, probablemente porque estos pacientes tienen una peor absorción intestinal de ácidos biliares), que previene o al menos retrasa el desarrollo de la enfermedad; así, se piensa que puede ser beneficioso en pacientes con riesgo de desarrollar la enfermedad, como ocurre en los casos de íleo meconial<sup>18</sup>. Ejerce su acción reemplazando los ácidos biliares hidrofóbicos que se retienen en la colestasis, y además posee un efecto citoprotector, disminuyendo la viscosidad de la secreción biliar y obteniendo una bilis más fluida y menos tóxica. Es bien tolerado y parece mejorar las alteraciones analíticas, las lesiones histológicas, la excreción biliar e incluso el patrón alterado de ácidos grasos. El tratamiento de las complicaciones evolutivas de la hepatopatía, como la HP, no difiere en general del de las de otra etiología: se utilizan protectores gástricos, bloqueadores beta y procedimientos quirúrgicos, como la ligadura de varices, la derivación portosistémica e incluso la esplenectomía. Respecto a esta última, se ha descrito un efecto beneficioso sobre la función pulmonar y el estado nutricional<sup>19</sup>. En pacientes con cirrosis muy avanzada, el trasplante, aislado o combinado con el pulmonar, es una opción que cabe considerar, con tasas de supervivencia aceptables (del 85% al año y del 64% a los 5 años) y efectos beneficiosos sobre la función pulmonar, el estado nutricional, la composición corporal y la calidad de vida en muchos casos, aunque algunos autores presentan cifras más bajas, e incluso se discute sobre la idoneidad de su indicación y el momento de hacerlo<sup>7,20</sup>. Otros autores defienden la realización del procedimiento precozmente (cuando

**TABLA 1**

**Actitud ante la enfermedad hepática**

- Historia clínica y examen físico
- Pruebas de función hepática:
  - Citolisis: AST, ALT
  - Colestasis: GGT, bilirrubina, colesterol, FA
  - Síntesis: albúmina y tiempo de protrombina
- Ultrasonografía
- Marcadores séricos de fibrosis
- FibroScan
- Biopsia hepática

Manejo actual	Estrategia futura
Ácido ursodeoxicólico: 20 mg/kg/día	Terapia génica/modificación de la expresión de CFTR Actuación sobre genes modificadores Fármacos antifibrogénesis

do exista HP, pero antes de presentar descompensaciones severas), y algunos prefieren esperar a que exista una disfunción hepatocelular. La actitud a adoptar ante la enfermedad hepática se resume en la tabla 1.

**Insuficiencia pancreática exocrina**

Una de las manifestaciones prevalentes de la FQ es la IPE, que se presenta en el 60% de los recién nacidos y en el 85-90% de los pacientes después de los 8-10 años, y se manifiesta cuando la funcionalidad está por debajo del 10-15% de la capacidad funcional del páncreas, lo que condiciona una malabsorción con esteatorrea y pérdida de nutrientes, así como una deficiente absorción de vitaminas liposolubles y oligoelementos<sup>21</sup>. Se relaciona con mutaciones severas, y las manifestaciones clínicas fundamentales son la inadecuada ganancia ponderal y la distensión abdominal, junto con la existencia de deposiciones abundantes, pálidas, fétidas y aceitosas. La malabsorción, síntoma capital, aparece tempranamente; afecta al 59% de los casos a las 7 semanas, al 79% a los 6 meses y al 92% al año de edad<sup>22</sup>. Contribuyen a su desarrollo diversos factores, como los siguientes: a) función CFTR anormal de los conductos pancreáticos; b) deficiencia de enzimas pancreáticas y bicarbonato; c) incremento de la pérdida fecal de sales biliares; d) anomalías del transporte iónico de la mucosa intestinal; e) conducción y transporte anómalo de los ácidos grasos de cadena larga; f) alteración de la motilidad e incremento del tiempo de tránsito intestinal, y g) anomalías estructurales tras la cirugía (p. ej., del íleo meconial).

**Estudio de la función pancreática**

Se puede realizar<sup>23</sup> por métodos directos, pero son complicados, ya que es preciso utilizar técnicas invasivas que conllevan la realización de un sondaje duodenal con la posterior recogida de las secreciones para determinar las enzimas y el bicarbonato. Por ello, habitualmente, se utilizan métodos indirectos<sup>24</sup>:

- Determinación de grasa en heces, tras su recogida durante 72 horas y posterior análisis mediante el método de Van de Kamer, o mediante la absorción en el infrarrojo cercano

(FENIR); la excreción es normal hasta unos valores de 3-4 g/24 h en el niño y 6 g/24 h en el adulto. De todas formas, lo más correcto sería calcular el coeficiente de absorción de grasa combinando la determinación de ésta con la calibración de la dieta ingerida (valor normal del 80-85% en lactantes, del 85-90% en niños mayores y >95% en adolescentes). Otros métodos, como la determinación del esteatocrito fecal, aunque más sencillos de realizar, resultan menos fiables.

- Concentración de enzimas en heces, como la quimiotripsina y la elastasa. La quimiotripsina fecal, con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 84%, tiene el inconveniente de que puede afectarse por el tratamiento sustitutivo, y se encuentra disminuida o incluso ausente. Ha sido sustituida recientemente por la elastasa fecal<sup>25</sup>, el test de elección para detectar la IPE y su seguimiento, que tiene una sensibilidad del 98-100% y una especificidad del 93-100%. El valor normal es >200 µg/g de heces.
- La determinación de enzimas séricas tiene el inconveniente de presentar una menor sensibilidad y de no informar del grado de función residual del páncreas exocrino. La tripsina inmunorreactiva es la base del cribado neonatal, y es relevante fundamentalmente en las primeras épocas de la vida, ya que se encuentra elevada en recién nacidos y lactantes con IPE.
- Otro método son los test de aliento basados en la administración de sustratos marcados con C14 o C13. Éstos son digeridos por las enzimas pancreáticas (lipasa principalmente), absorbidos, metabolizados y, finalmente, eliminados por el aire espirado. El porcentaje de recuperación de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> en aire espirado, medido mediante espectrometría de masas o infrarrojos, se asume como el índice de función pancreática y/o absorción mucosa, dependiendo del sustrato administrado. Los más empleados son el test con 13-14C-trioleína, el test con 13C-octanoato de colesterol y el test con 13C-triglicéridos mixtos. En este último<sup>26</sup> –considerado un test simple, reproducible, seguro y no invasivo para la determinación de la eficacia de la digestión grasa–, una recuperación del CO<sub>2</sub> inferior al 45% indica la presencia de IPE, con una sensibilidad y una especificidad del 94%; además, permite la optimización de la dosificación del tratamiento sustitutivo enzimático de forma individual.

### Tratamiento enzimático sustitutivo

Es uno de los pilares para la mejora en el pronóstico de la enfermedad, ya que reduce la malabsorción<sup>21,27</sup>; ha ido variando con el tiempo al buscar siempre los preparados más adecuados. Actualmente se emplean microesferas que contienen lipasa y proteasa (protegidas por una cubierta entérica resistente al pH ácido y capaces de resistir la acción proteolítica del estómago y, por tanto, de realizar su función en el duodeno), que son extractos de páncreas de cerdo. Entre sus condiciones están el asemejarse al patrón fisiológico humano, no ser inactivadas por el medio ácido, ser capaces de digerir al menos el 90% de la grasa ingerida, carecer de acción tóxica y/o efectos secundarios y ser bien toleradas, y entre sus objetivos están

**TABLA 2**

### Aporte enzimático sustitutivo

	UI de lipasa/kg/ comida	UI de lipasa/g grasa ingerida
Lactantes	2.000-4.000/120 mL	400-900
Niños menores de 4 años	1.000	500-4.000 (media 1.800)
Niños mayores de 4 años y adultos	500-2.500	500-4.000 (media 1.800)
No administrar dosis superiores a:		
• 2.500 UI/kg/comida		
• 10.000 UI/kg/día		
• 4.000 UI/g grasa/día		

controlar la sintomatología, normalizar las deposiciones, disminuir al máximo la esteatorrea y conseguir una nutrición y un desarrollo ponderoestatural adecuados<sup>28</sup>. Deben tomarse antes de las comidas y evitar su administración con bebidas alcalinas; en caso de abrir la cápsula, no hay que masticar las microesferas. La biodisponibilidad depende de múltiples factores<sup>29</sup>, como la máxima actividad adaptada al pH del medio, la lipasa gástrica, la secreción ácida, el vaciamiento gástrico, el bicarbonato y las sales biliares o la absorción por el enterocito, y la eficacia se puede controlar mediante examen subjetivo con control de los síntomas, de los parámetros de crecimiento y el desarrollo y el patrón fecal, y mediante examen objetivo con el coeficiente de absorción de grasas.

Para mejorar la eficacia y asegurar un adecuado cumplimiento terapéutico, más recientemente están apareciendo nuevas formulaciones de las enzimas, más potentes, con una cubierta entérica más eficaz y un alto contenido en lipasa<sup>30</sup>, y también microesferas de menor tamaño (minimicroesferas), con lo que disminuye el número de cápsulas que deben tomar muchos pacientes y se facilita su administración en los lactantes<sup>31</sup>. Además, se están utilizando enzimas (lipasas) de síntesis microbiológicas exentas de porcino de origen bacteriano<sup>32</sup>, así como microesferas de pancreolipasa con moléculas de bicarbonato<sup>33</sup>; también se trabaja en lipasas recombinantes<sup>34</sup> y otras provenientes del alga *Yarrowia lipolytica*.

Existen varios consensos<sup>35,36</sup> para su administración, pero en general se aconsejan entre 500 y 4.000 UI de lipasa por gramo de grasa ingerida, sin sobrepasar las 10.000 UI/kg/día con el fin de evitar una complicación importante, como la colonopatía fibrosante. En la tabla 2 se esquematizan las pautas.

### Esteatorrea rebelde

En ocasiones, existe una resistencia en la respuesta a este tratamiento sustitutivo<sup>21,37</sup>, que puede deberse a diferentes causas, como la inadecuación a la ingesta o la falta de cumplimiento terapéutico; en estos casos es preciso realizar un balance fecal de grasas, ajustando luego la dosis de enzimas y adecuándola a la ingesta, o incluso cambiar el fármaco, si es posible. En otras situaciones se observa una esteatorrea rebel-

## TABLA 3

**Causas de esteatorrea rebelde**

- Inadecuación entre dieta y opoterapia
- Falta de cumplimiento terapéutico
- Hiperacidez gástrica o duodenal
- Falta de solubilización micelar
- Alteración de la motilidad
- Alteración del enterocito
- Sobrecrecimiento bacteriano
- Hipocaliemia
- Enfermedades asociadas
- Deficiencia de ácidos grasos esenciales

de<sup>37</sup> debida a otros factores, diferentes del déficit de enzimas (lipasa y colipasa), como un pH intestinal más ácido secundario a la insuficiente secreción pancreática de bicarbonato, un moco viscoso que se adhiere y puede denudar la mucosa intestinal, la existencia de alteraciones del enterocito y sobrecrecimiento bacteriano, una inadecuada solubilización micelar de las grasas debida a un incremento de la excreción fecal de ácidos biliares o el vaciamiento gástrico. En estos casos, será preciso actuar específicamente; así, puede ser necesario recurrir a estrategias adicionales<sup>27</sup>, como disminuir la acidez gástrica o aumentar la alcalinización duodenal (antagonistas H<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones, bicarbonato), o actuar sobre las sales biliares mejorando la concentración micelar crítica y la solubilidad (ácido ursodeoxicólico). Otras intervenciones posibles serían la valoración y el tratamiento de las entidades asociadas<sup>38</sup>, como la enfermedad celiaca, la enfermedad inflamatoria intestinal, la giardiasis y la hipocaliemia (el potasio extracelular regula la función del páncreas exocrino), así como la administración de suplementos ricos en ácidos grasos esenciales (tabla 3).

**Inflamación intestinal**

En la FQ se ha demostrado una inflamación intestinal permanente añadida a la alteración pancreática exocrina. Smyth et al.<sup>39</sup> publicaron un trabajo en el que se analizaba la controversia de si la respuesta inflamatoria observada se produce secundariamente a una infección bacteriana o está causada por una disregulación asociada al defecto básico celular de la enfermedad. Estos autores abogan por la última posibilidad y describen un aumento de las proteínas inflamatorias (albúmina, IgG, IgM, eosinófilos, ECP, neutrófilos, IL-8) en los lavados del jugo intestinal. Otros autores<sup>40</sup> describen la detección de un aumento del infiltrado de células mononucleares en la lámina propia de la mucosa duodenal, así como una expresión aumentada de IL-2, INF-8, IL-2R, ICAM-1 y receptores de la transferrina.

Algunos factores, como la hipersecreción ácida gástrica, la alteración de la motilidad intestinal, el componente anómalo del moco que recubre los enterocitos y las múltiples medicaciones (enzimas pancreáticas, inhibidores de la bomba de protones, ácido ursodeoxicólico y antibioterapia sistemática), así

como la existencia de un sobredesarrollo bacteriano, pueden conducir a un mecanismo inflamatorio crónico, a un aumento de la permeabilidad intestinal y a una respuesta disminuida de los mecanismos de reparación de la mucosa, que a su vez explicarían las alteraciones intestinales y el dolor que presentan estos pacientes. ¿Existe realmente una enteropatía en la FQ? En los últimos años se han realizado diversos estudios en este campo mediante la determinación de la calprotectina<sup>41</sup> como marcador inflamatorio y con cápsula endoscópica, que pone de manifiesto diferentes tipos de lesiones en la mucosa intestinal.

En el caso del sobrecrecimiento bacteriano<sup>42</sup> en el intestino delgado, que se produce por el fallo de uno o más de los mecanismos que mantienen una esterilidad relativa, y que tiene como posibles consecuencias la inflamación de la mucosa, el aumento de la permeabilidad intestinal, la desconjugación de las sales biliares y la malabsorción de nutrientes, se han recomendado recientemente los probióticos, por sus propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias, así como de control de la permeabilidad intestinal y de la microbiota, e incluso se ha descrito una reducción de las exacerbaciones pulmonares con su administración, lo que sugiere una interrelación entre la inflamación intestinal y la pulmonar. En un primer estudio<sup>43</sup> se muestran unos niveles elevados de dos marcadores inflamatorios, la calprotectina fecal y el óxido nítrico, que se redujeron después de 4 meses de tratamiento con *Lactobacillus* GG. En otro estudio posterior<sup>44</sup> se informa de que durante la administración de *Lactobacillus* GG se produjo una reducción de las exacerbaciones pulmonares, una mejora en el FEV<sub>1</sub>, una menor hospitalización y un aumento de peso. Más recientemente, Infante et al.<sup>45</sup> han tratado a un grupo de pacientes durante 4 semanas con *Lactobacillus rhamnosus* GG y han observado en el 81,25% de los pacientes una mayor confortabilidad intestinal y un mejor aspecto de las heces, así como una disminución del número de deposiciones en un 59,25%, por lo que concluyen que el tratamiento con probióticos mejora la función intestinal desde el punto de vista clínico y bioquímico.

**Síndrome de obstrucción intestinal distal**

El síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID) –antes llamado «equivalente meconial» por una patogenia similar a la del íleo meconial del neonato– es una complicación también relacionada con la IPE; se produce sobre todo en niños mayores y adultos, con un aumento de su prevalencia con la edad. Está producido por la impactación del contenido intestinal viscoso y adherente, sobre todo en el íleon terminal y/o el colon proximal, y aparece fundamentalmente en pacientes con insuficiencia pancreática, con una incidencia estimada del 15-18%. Muy recientemente, el grupo de trabajo de FQ de la ESPGHAN<sup>46</sup> ha publicado un estudio multicéntrico en el que se refiere una incidencia del 6,2%; se encontró un genotipo severo en el 82% de los pacientes, de IPE en el 92% y de antecedente de íleo meconial en el 44%. Además, actualmente el SOID se define como una obstrucción fecal aguda completa o incompleta en la región ileocecal, mientras que la constipación se define como una impactación fecal gradual en el colon. ■

## Bibliografía

1. Davis PB. CF since 1938. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173: 475-482.
2. Turcios NL. CF: an overview. *J Clin Gastroenterol.* 2005; 39: 307-317.
3. Sokol R, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in CF. *JPGN.* 1999; 28: 1S-13S.
4. Shapira R, Hadzic N, Francavilla R, et al. Retrospective review of CF presenting as infantile liver disease. *Arch Dis Child.* 1999; 81: 125-128.
5. Corbert K, Kelleher S, Rowland M, et al. CF-associated liver disease: a population-based study. *J Pediatr.* 2004; 145: 327-332.
6. Colombo C, Musso MC, Zazzaron L, et al. Liver disease in CF. *J Pediatr Gastr Nutr.* 2006; 43: 49S-55S.
7. Colombo C. Liver disease in CF. *Curr Opin Pulm Med.* 2007; 13: 529-536.
8. Nash KL, Allison ME, McKeon D, et al. A single experience of liver disease in adults with CF 1995-2006. *J Cystic Fibrosis.* 2008; 7: 252-257.
9. Bhardwaj S, Canlas K, Kahi C, et al. Hepatobiliary abnormalities and disease in CF: epidemiology and outcomes through adulthood. *J Clin Gastroenterol.* 2009; 43: 858-864.
10. Municucci L, Lorini R, Giannattasio A, et al. Liver disease as risk factor for CF-related diabetes development. *Acta Pediatr.* 2007; 96: 736-739.
11. Salvatore F, Seudiero O, Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in CF: the role of modifiers genes. *Am J Med Genet.* 2002; 111: 88-95.
12. Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC, et al. Genetic modifiers of liver disease in CF. *JAMA.* 2009; 302: 1.076-1.083.
13. Tomaiuolo R, Degiorgio D, Coviello DA, et al. An MBL2 haplotype and ABCB4 variants modulate the risk of liver disease in CF patients: a multicentre study. *Dig Liver Dis.* 2009; 41: 817-822.
14. Moyer K, Balistreri W. Hepatobiliary disease in patients with CF. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009; 25: 272-278.
15. Mueller-Abt PR, Frawley KJ, Greer RM, et al. Comparison of ultrasound and biopsy in children with CF related liver disease. *J Cystic Fibrosis.* 2008; 7: 215-221.
16. Williams SG, Evanson JE, Barrett N, et al. An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in CF. *J Hepatol.* 1995; 22: 513-521.
17. Witters P, De Boeck K, Dupont L, et al. Non-invasive liver elastography (FibroScan) for detection of CF-associated liver disease. *J Cystic Fibrosis.* 2009; 8: 392-399.
18. Siano M, De Gregorio F, Boggia B, et al. Ursodeoxycolic acid treatment in patients with CF at risk of liver disease. *Dig Liver Dis.* 2009 [doi:10.1016/j.djd.2009.07.022].
19. Linnane B, Oliver MR, Robinson PJ. Does splenectomy in CF related liver disease improve lung function and nutritional status? A case series. *Arch Dis Child.* 2007; 92: 277-278.
20. Nash KL, Coller JD, French J, et al. CF liver disease: to transplant or not to transplant? *Am J Transplant.* 2008; 8: 162-169.
21. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in CF. *Pediatr Pulmonol.* 2006; 41: 35-49.
22. Waters DL, Dorney SF, Gaskin KJ, et al. Pancreatic function in infants identified as having CF in a neonatal screening program. *N Engl J Med.* 1990; 322: 303-308.
23. Borowitz D. Update on the evaluation of pancreatic exocrine status in CF. *Curr Opin Pulm Med.* 2005; 11: 524-527.
24. Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Henker J, et al. Indirect pancreatic function test in children. *J Pediatr Gastr Nutr.* 2005; 40: 107-114.
25. Borowitz D, Baker S, Duffy L, et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with CF. *J Pediatr.* 2004; 145: 322-326.
26. Herzog DC, Delvin EE, Albert C, et al. <sup>13</sup>C-labeled mixed triglyceride breath test in healthy children and children with CF under pancreatic enzyme replacement therapy: a pilot study. *Clin Biochemistry.* 2008; 41: 1.489-1.492.
27. Kalnins D, Durie PR, Pencharz P. Nutritional management of CF patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007; 1.031: 438-451.
28. Baker SS, Borowitz D, Duffy L, et al. Pancreatic enzyme therapy and clinical outcomes in patients with CF. *J Pediatr.* 2005; 146: 189-193.
29. Aloulou A, Puccinelli D, Sarles J, et al. In vitro comparative study of three pancreatic enzyme preparations: dissolution profiles, active enzyme release and acid stability. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27: 283-292.
30. Trapnell BC, Maguiness K, Graff GR, et al. Efficacy and safety of Creon 24000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to CF. *J Cystic Fibrosis.* 2009; 8: 370-377.
31. Munck A, Duhamel JF, Lamireau T, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy for young CF patients. *J Cystic Fibrosis.* 2009; 8: 14-18.
32. Borowitz D, Goss CH, Limauro S, et al. Study of a novel pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic insufficient subjects with CF. *J Pediatr.* 2006; 149: 658-662.
33. Brady MS, Garson JL, Lamireau T, et al. An enteric-coated high-buffered pancrelipase reduces steatorrhea in patients with CF: a prospective randomised study. *J Am Diet Assoc.* 2006; 106: 1.181-1.186.
34. Lenoir G. Phase II study in young CF adults with the recombinant acid lipase Merispase<sup>®</sup>. *J Cystic Fibrosis.* 2008; 7 Supl 2: 29.
35. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with CF. *J Pediatr Gastr Nutr.* 2002; 35: 246-259.
36. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood JM, et al. Nutrition in patients with CF: a European consensus. *J Cystic Fibrosis.* 2002; 1: 51-75.
37. Borowitz D, Durie PR, Clark LL, et al. Gastrointestinal outcomes and confounders in CF. *J Pediatr Gastr Nutr.* 2005; 41: 273-285.
38. Wilschansky M, Durie PR. Patterns of GI disease in adulthood correlation associated with mutations in the CFTR gene. *Gut.* 2007; 56: 1.153-1.163.
39. Smyth RL, Croft NM, O'Hea U, et al. Intestinal inflammation in CF. *Arch Dis Child.* 2000; 82: 394-399.
40. Raia V, Maiuri L, De Ritis G, et al. Evidence of chronic inflammation in morphologically normal small intestine in CF patients. *Pediatr Res.* 2000; 47: 344-350.
41. Farina S, Ravenni MC, Cavichi A, et al. Calprotectin: an inflammatory intestinal marker in CF? *J Cystic Fibrosis.* 2009; 8 Supl 2: 17.
42. Fridge JL, Conrad C, Garson L, et al. Risk factors for small bowel bacterial overgrowth in CF. *J Pediatr Gastr Nutr.* 2007; 44: 212-218.
43. Bruzzese E, Raia V, Gaudiello G, et al. Intestinal inflammation is a frequent feature of CF and is reduced by probiotic administration. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20: 813-819.
44. Bruzzese E, Raia V, Spagnuolo MI, et al. Effect of Lactobacillus GG supplementation on pulmonary exacerbations in patients with CF: a pilot study. *Clin Nutr.* 2007; 26: 322-328.
45. Infante D, Redecillas S, Torrent A, et al. Optimización de la función intestinal en pacientes con FQ mediante la administración de probióticos. *An Pediatr (Barc).* 2008; 69: 501-505.
46. Houwen RH, Van der Doef HP, Sermet I, et al. Defining DIOS and constipation in CF with a multicentre study on the incidence, characteristics and treatment of DIOS. *J Pediatr Gastr Nutr.* 2010; 50: 38-42.