

## Actualización en nutrición clínica

### IMPORTANCE OF NUTRITIONAL SUPPORT IN ADULTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Cystic fibrosis (CF) is the lethal most frequent autosomal recessive disease among Caucasians. Over the last four decades, survival has markedly increased in patients with CF, which used to be a "lethal disease of children" and has now become a "chronic multisystemic" disease. One of the factors that has contributed to this change is proper nutritional follow-up. The prevalence of malnutrition in CF is high and malnutrition is a predictor of morbidity and mortality independently of the severity of pulmonary function deterioration. The interaction between nutrition and pulmonary function is therefore highly important, since deterioration in both factors will negatively affect both the patient's quality of life and prognosis for survival. Moreover, in addition to improving nutritional status, nutritional intervention could also slow the progressive decrease in pulmonary function. Consequently, the consensus document on standards of care for people with CF of the European Cystic Fibrosis Society stipulates that multidisciplinary teams should include a dietitian or specialist in nutrition who should be responsible for the patient's nutritional evaluation, education and management. In patients with CF, a routine calorie intake of between 120 and 150% of that recommended in healthy individuals as well as a high fat content are recommended. In patients with pancreatic insufficiency, systematic supplementation with liposoluble vitamins is advisable. If dietary modifications to not achieve or maintain the established nutritional goals, artificial supplements can be added and, if these measures fail, enteral nutrition through a tube (generally through gastrostomy) is indicated.

**Key words:** Nutrition. Cystic fibrosis. Enteral nutrition.

## Importancia del soporte nutricional en adultos con fibrosis quística

GABRIEL OLVEIRA FUSTER Y MARÍA LAÍNEZ LÓPEZ

*Unidad de Nutrición Clínica. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Red de Centros de Metabolismo y Nutrición. Málaga. España.*

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad letal, de herencia mendeliana recesiva, más frecuente en la población caucásica. Durante las últimas 4 décadas se ha incrementado notablemente la supervivencia de las personas con fibrosis quística, y ha pasado de ser una enfermedad propia "de niños y mortal" a convertirse en una enfermedad "crónica multisistémica". Uno de los factores que han favorecido este cambio es el correcto seguimiento nutricional. La prevalencia de desnutrición en la FQ es elevada y se comporta como un factor predictor de morbilidad, de forma independiente del grado de afección de la función pulmonar. La interacción entre nutrición y función pulmonar, por tanto, posee gran relevancia porque, al descender de forma paralela, influirían en la calidad de vida y el pronóstico de supervivencia del paciente. La intervención nutricional, además de mejorar los parámetros nutricionales, podría enlentecer la disminución progresiva de la función pulmonar. Por ello, la Sociedad Europea de FQ, en su documento de consenso acerca de los estándares asistenciales para las personas con FQ, indica que el equipo multidisciplinario debe contar con un dietista o especialista en nutrición que debe ser el responsable de la valoración, la educación y la asistencia nutricionales. Para los pacientes con FQ, se recomienda que la ingesta habitual aporte entre el 120 y el 150% de las calorías recomendadas para las personas sanas y que sea de alto contenido en grasas. Para los pacientes con insuficiencia pancreática, se recomienda la suplementación sistemática con vitaminas liposolubles. Si con las modificaciones de la dieta no se consigue alcanzar o mantener los objetivos nutricionales previstos, se pueden adicionar suplementos artificiales y, si estas medidas fallan, indicar la nutrición enteral por sonda (generalmente mediante gastrostomías).

**Palabras clave:** Nutrición. Fibrosis quística. Nutrición enteral.

### IMPORTANCIA DE LA NUTRICIÓN EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética causada por la alteración de un único gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7 (gen *RTFQ*, regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística). Es la enfermedad letal, de herencia mendeliana recesiva, más frecuente en la población caucásica. Se estima una prevalencia en esta población de 1 cada 2.500 individuos.

Correspondencia: Dr. G. Olveira Fuster.

Unidad de Nutrición y Dietética. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Avda. Carlos Haya, s/n, 4.<sup>a</sup> planta, Pabellón A. 29010 Málaga. España.

Correo electrónico: gabrielm.olveira.sspa@juntadeandalucia.es

Manuscrito recibido el 26-10-2005 y aceptado para su publicación el 14-11-2005.

duos, y la frecuencia de portadores es de 1 cada 25<sup>1</sup>. En España, según estudios realizados mediante cribado neonatal en Cataluña, se observó una incidencia de 1/5.352 recién nacidos vivos<sup>2</sup>.

El gen *RTFQ* se comporta como un canal de cloro y las mutaciones de este gen dan lugar a un defecto en el transporte del cloro en las células epiteliales del aparato respiratorio, hepatobiliar, gastrointestinal, reproductor y pancreático de las glándulas sudoríparas<sup>1</sup>. Por la multiplicidad de órganos y sistemas a los que afecta, la FQ es una enfermedad muy compleja que requiere ser abordada de forma integral en su seguimiento y tratamiento. Por ello es necesario que los pacientes sean atendidos en centros de referencia y por unidades multidisciplinarias<sup>3</sup>.

Durante las últimas 4 décadas, se ha incrementado notablemente la supervivencia de las personas con FQ<sup>3-5</sup> y ha pasado de ser una enfermedad propia “de niños y mortal” a convertirse en una enfermedad “crónica multisistémica” de personas que, en la mayoría de los casos, alcanzan la edad adulta. Estos sujetos están incrementando su esperanza de vida de forma progresiva y desean no sólo “alargar la vida”, sino vivirla, además, con suficiente calidad. Este cambio tan radical se debe a múltiples factores entre los que destacan: *a*) la mejora del diagnóstico, tanto en población pediátrica (por la mayor sensibilización como por el cribado neonatal implementado en algunos países<sup>6</sup> y comunidades autónomas en España) como adulta (con un mayor diagnóstico de formas más leves con menor afección digestiva)<sup>7</sup>; *b*) el tratamiento integral en unidades de FQ; *c*) los avances recientes en la terapia antibiótica (oral, inhalada e intravenosa); *d*) la incorporación de las enzimas pancreáticas resistentes al ácido en los años ochenta, y *d*) un correcto seguimiento nutricional<sup>8-11</sup>.

Hasta hace pocos años se consideraba que la “la FQ se asocia a malnutrición” debido a que al diagnóstico la desnutrición prácticamente siempre estaba presente y a que la gran mayoría de los pacientes sufría empeoramiento de la desnutrición en el curso de la enfermedad y fallecían muy desnutridos. La desnutrición en adultos se comporta como un factor de riesgo predictor de morbimortalidad, si bien es difícil separar sus efectos de la gravedad de la afección pulmonar<sup>12</sup>. Sin embargo, en trabajos recientes<sup>13</sup> la desnutrición (expresada como porcentaje del peso ideal) se comportó como predictor de mortalidad de forma independiente de la función pulmonar. La desnutrición (índice de masa corporal [IMC] < 18,5) también es un factor que incrementa el riesgo de mortalidad en pacientes con FQ en lista de espera de trasplante pulmonar<sup>14</sup>. Así, la interacción entre estos dos factores, nutrición y función pulmonar, tiene gran relevancia porque, al descender de forma paralela, influirían en la calidad de vida y el pronóstico de supervivencia del paciente. La intervención nutricional, además de mejorar los parámetros nutricionales, podría enlentecer la disminución progresiva de la función pulmonar<sup>8,15,16</sup>.

Por todo ello, la Sociedad Europea de FQ indica expresamente en su documento de consenso acerca de los estándares asistenciales para las personas con FQ<sup>3</sup>, que el equipo multidisciplinario debe contar con un dietista o especialista en nutrición que debe ser el responsable de la educación y la asistencia nutricionales. Ésta debe incluir una valoración nutricional completa con estimación de la ingesta, mediciones antropométricas y de la composición corporal, la educación y el tratamiento nutricionales, la valoración del estado de la función pancreática y de la absorción intestinal, el desarrollo puberal y la evaluación y el tratamiento de la densidad mineral ósea. En España, la formación que reciben los especialistas en endocrinología y nutrición los hace (en nuestra opinión) ser los profesionales más capacitados para atender de forma holística los aspectos nutricionales de unos pacientes adultos que, además, en un alto porcentaje presentan alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono<sup>17</sup>.

## PATOGENIA DE LA DESNUTRICIÓN EN LA FQ

La prevalencia de desnutrición en la FQ es elevada, si bien presenta unos rangos muy variables de entre el 10 y el 50% (o incluso mayores) dependiendo del grupo estudiado, de la edad al diagnóstico (mayor si la FQ se diagnostica en la infancia), del año de estudio (menor a partir de la década de los noventa, con la implementación universal de dietas ricas en grasa y con tratamiento enzimático adecuado y del cribado neonatal en algunos grupos), del grado de afección de los diversos órganos (mayor prevalencia si hay insuficiencia pancreática y en genotipos más graves) y del criterio empleado para su definición<sup>5,18-20</sup>. En nuestra serie de más de 40 pacientes adultos, la prevalencia de IMC < 18,5 fue del 19%<sup>21</sup>.

La génesis de la desnutrición está motivada por un desequilibrio entre el consumo energético y el gasto calórico, determinado por 3 factores: el aumento de los requerimientos, reducción de la ingesta y el aumento de las pérdidas<sup>8,15</sup> (fig. 1).

### Pérdidas energéticas

La pérdida de nutrientes en heces por la mala digestión o la absorción inadecuada es una causa conocida de desequilibrio energético. A pesar de la mejora de la potencia de las enzimas, muchos pacientes siguen con esteatorrea incluso aunque reciban las cantidades de suplementos enzimáticos que se considera adecuadas. Alteraciones en el pH intestinal, en la secreción de sales biliares, cumplimiento inadecuado o incluso interferencias con el moco intestinal, con propiedades físicas alteradas, pueden favorecer la mala absorción. Además, la diabetes relacionada con la FQ, si no se controla adecuadamente, puede aumentar las pérdidas calóricas por la glucosuria acompañante.

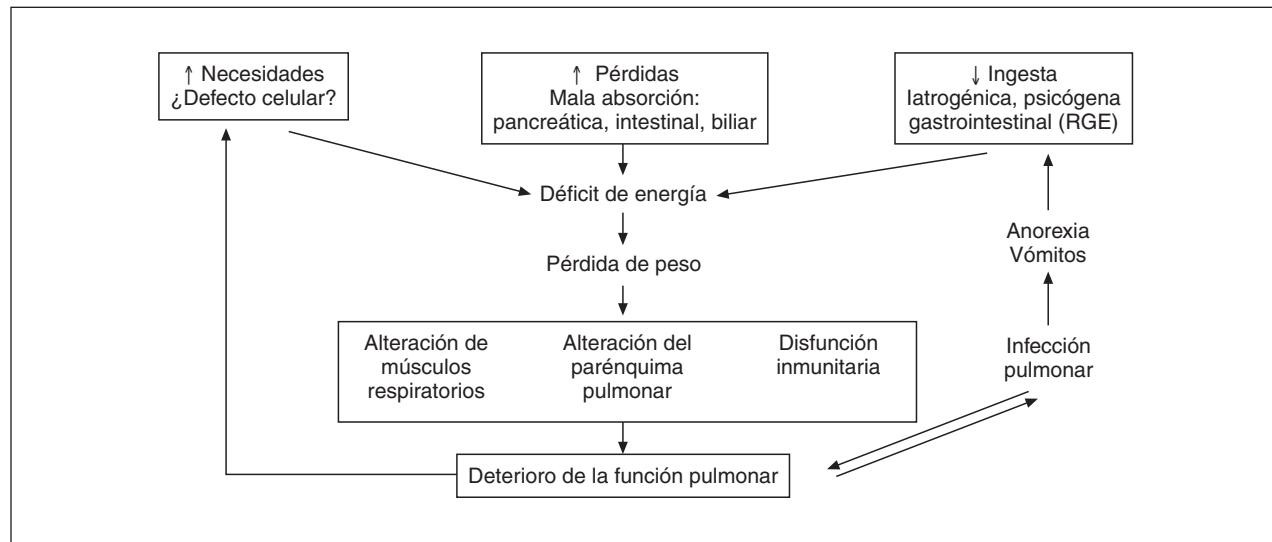


Fig. 1. Patogenia de la desnutrición en la fibrosis quística. RGE: reflujo gastroesofágico. Modificada de Pencharz et al<sup>15</sup>.

## Consumo energético

Los pacientes con FQ son especialmente propensos a complicaciones que limitan el consumo oral. La esofagitis por reflujo, el síndrome de obstrucción intestinal distal, las alteraciones de la vía biliar extrahepática o la enfermedad hepática avanzada también están relacionados con el bajo consumo calórico. Además, las reagudizaciones respiratorias normalmente producen restricción dietética por la anorexia y causan pérdida de peso aguda y, en estadios finales de la enfermedad pulmonar, la anorexia crónica es una característica constante. Además, los pacientes con enfermedades crónicas severas (como la FQ) presentan con más frecuencia trastornos psiquiátricos como depresión clínica y, en adolescentes y adultos jóvenes, trastornos del comportamiento alimentario.

## Gasto energético y metabolismo

El gasto energético basal (GEB) de los pacientes con FQ está aumentado. Hay mucha controversia sobre las causas de este aumento. Diversos estudios experimentales y algunos clínicos han señalado que el genotipo influiría directamente aumentando el GEB, mayor en homocigotos DF508. Sin embargo, otros autores no encuentran esta relación cuando se corrige por el grado de función pulmonar. La enfermedad pulmonar junto con las sobreinfecciones (la inflamación crónica asociada con liberación de citocinas) y el aumento del trabajo respiratorio aumentan el GEB. Parece que, en reposo, los pacientes con afección pulmonar moderada pueden experimentar aumentos muy discretos del GEB, mientras que, durante el ejercicio, se incrementa drásticamente el gasto energético total. Sin embargo, en los pacientes con enfermedad pulmonar severa, el GEB estaría aumentado también en re-

poso debido a la falta de reserva respiratoria. Posiblemente, los pacientes con enfermedad pulmonar moderada se adaptan al aumento del GEB reduciendo la actividad, y así mantienen el gasto energético total diario en grado similar al de los controles<sup>22</sup>.

## RECOMENDACIONES DIETÉTICAS EN LA FQ

A finales de la década de los ochenta se publicó una comparación entre los pacientes controlados en 2 importantes unidades de FQ, la de Boston y la de Toronto, y se observó que la supervivencia era claramente superior en Toronto (unos 9 años de diferencia). Tras minuciosos estudios clínicos y demográficos, se concluyó que eran poblaciones similares y que la única diferencia entre ellas era su tratamiento nutricional<sup>23</sup>. Desde 10 años antes, en Toronto se preconizaba una dieta normal (no hipograsa, como venía siendo habitual) y los suplementos enzimáticos que fueran necesarios para conseguir una esteatorrea escasa, mientras que en Boston seguían recibiendo una dieta hipograsa. La generalización de la propuesta de Toronto en todo el mundo no se hizo esperar. Las diferencias en cuanto a parámetros antropométricos a finales de la década de los noventa entre los pacientes con FQ de Estados Unidos y Canadá son ahora mucho menores<sup>20</sup>.

Debido a que las personas con FQ tienen un riesgo importante de desnutrición como consecuencia de balances energéticos negativos<sup>15</sup>, se recomienda que su ingesta habitual aporte entre el 120 y el 150% de las calorías recomendadas para las personas sanas de iguales edad, sexo y composición corporal (peso y talla)<sup>8-11</sup>. Aunque lo ideal para estimar el gasto energético basal (GEB) sería la calorimetría indirecta (ya que las fórmulas habitualmente empleadas para personas

**TABLA 1. Fórmulas para estimar los requerimientos calóricos en pacientes con FQ**

Método 1. A partir de la fórmula de Harris-Benedict y datos de actividad física y gravedad de la enfermedad (adultos) GET (requerimientos en FQ) = gasto energético basal (GEB) × factor de actividad física × factor de enfermedad																																																
GEB según fórmula de Harris-Benedict: kcal diarias es igual a: $H = 66,47 + (13,75 \times \text{peso en kg}) + (5 \times \text{altura en cm}) - (6,76 \times \text{edad})$ $M = 665,1 + (9,6 \times \text{peso en kg}) + (1,85 \times \text{altura en cm}) - (4,68 \times \text{edad})$																																																
Factor de corrección según actividad física (AF)																																																
<table> <thead> <tr> <th rowspan="2">Sexo</th> <th colspan="2">Reposo cama</th> <th colspan="2">Actividad ligera</th> <th colspan="2">Actividad moderada</th> <th colspan="2">Actividad intensa</th> <th colspan="2">Actividad muy intensa</th> </tr> <tr> <th>V</th> <th>M</th> <th>V</th> <th>M</th> <th>V</th> <th>M</th> <th>V</th> <th>M</th> <th>V</th> <th>M</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Factor AF</td> <td>1,3</td> <td>1,3</td> <td>1,6</td> <td>1,5</td> <td>1,7</td> <td>1,6</td> <td>2,1</td> <td>1,9</td> <td>2,4</td> <td>2,2</td> </tr> </tbody> </table>										Sexo	Reposo cama		Actividad ligera		Actividad moderada		Actividad intensa		Actividad muy intensa		V	M	V	M	V	M	V	M	V	M	Factor AF	1,3	1,3	1,6	1,5	1,7	1,6	2,1	1,9	2,4	2,2							
Sexo	Reposo cama		Actividad ligera		Actividad moderada		Actividad intensa		Actividad muy intensa																																							
	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M																																						
Factor AF	1,3	1,3	1,6	1,5	1,7	1,6	2,1	1,9	2,4	2,2																																						
Factor de enfermedad: según gravedad (valorar de forma subjetiva): desde 1,2 (casos leves) hasta 1,5 (casos graves)																																																
Método 2. Estimar directamente las calorías totales por kg de peso según actividad física y multiplicar el dato resultante por el factor de enfermedad (adultos)																																																
<table> <thead> <tr> <th rowspan="2">Sexo</th> <th colspan="2">Reposo cama</th> <th colspan="2">Actividad ligera</th> <th colspan="2">Actividad moderada</th> <th colspan="2">Actividad intensa</th> <th colspan="2">Actividad muy intensa</th> </tr> <tr> <th>V</th> <th>M</th> <th>V</th> <th>M</th> <th>V</th> <th>M</th> <th>V</th> <th>M</th> <th>V</th> <th>M</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>kcal/kg/día</td> <td>31</td> <td>30</td> <td>38</td> <td>35</td> <td>41</td> <td>37</td> <td>50</td> <td>44</td> <td>58</td> <td>51</td> </tr> </tbody> </table>										Sexo	Reposo cama		Actividad ligera		Actividad moderada		Actividad intensa		Actividad muy intensa		V	M	V	M	V	M	V	M	V	M	kcal/kg/día	31	30	38	35	41	37	50	44	58	51							
Sexo	Reposo cama		Actividad ligera		Actividad moderada		Actividad intensa		Actividad muy intensa																																							
	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M																																						
kcal/kg/día	31	30	38	35	41	37	50	44	58	51																																						
Método 3. Fórmula de la Cystic Fibrosis Foundation <sup>a</sup> (adultos y niños)																																																
GET = GER (gasto energético en reposo) × (coeficiente de actividad + coeficiente de enfermedad) × coeficiente de absorción de grasa																																																
Gasto energético en reposo (fórmulas de la OMS)																																																
<table> <thead> <tr> <th>Edad</th> <th colspan="3">Mujeres</th> <th colspan="3">Varones</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-3</td> <td colspan="3"><math>61 \times p - 51</math></td> <td colspan="3"><math>60,9 \times p - 54</math></td> </tr> <tr> <td>3-10</td> <td colspan="3"><math>22,5 \times p + 499</math></td> <td colspan="3"><math>22,7 \times p + 495</math></td> </tr> <tr> <td>10-18</td> <td colspan="3"><math>12,2 \times p + 746</math></td> <td colspan="3"><math>17,5 \times p + 651</math></td> </tr> <tr> <td>18-30</td> <td colspan="3"><math>14,7 \times p + 496</math></td> <td colspan="3"><math>15,3 \times p + 679</math></td> </tr> <tr> <td>30-60</td> <td colspan="3"><math>8,7 \times p + 829</math></td> <td colspan="3"><math>11,6 \times p + 879</math></td> </tr> </tbody> </table>							Edad	Mujeres			Varones			0-3	$61 \times p - 51$			$60,9 \times p - 54$			3-10	$22,5 \times p + 499$			$22,7 \times p + 495$			10-18	$12,2 \times p + 746$			$17,5 \times p + 651$			18-30	$14,7 \times p + 496$			$15,3 \times p + 679$			30-60	$8,7 \times p + 829$			$11,6 \times p + 879$		
Edad	Mujeres			Varones																																												
0-3	$61 \times p - 51$			$60,9 \times p - 54$																																												
3-10	$22,5 \times p + 499$			$22,7 \times p + 495$																																												
10-18	$12,2 \times p + 746$			$17,5 \times p + 651$																																												
18-30	$14,7 \times p + 496$			$15,3 \times p + 679$																																												
30-60	$8,7 \times p + 829$			$11,6 \times p + 879$																																												
Nivel de actividad: en cama = 1,3; sedentario = 1,5; activo = 1,7																																																
Coeficiente de enfermedad: función pulmonar normal ( $FEV_1 \geq 80\%$ ) = 0; disfunción moderada ( $FEV_1, 40-80\%$ ) = 0,2; disfunción severa ( $FEV_1 \leq 40\%$ ) = 0,3-0,5																																																
Coeficiente de absorción de grasa: en pacientes sin IPE o con absorción normal (es decir > 93%) no se aplica el coeficiente de corrección. En pacientes con porcentaje de absorción menor del 93% se aplica el siguiente coeficiente: 0,93 / porcentaje de grasa absorbida (expresado en decimal). Ej.: absorción del 80% = 0,80; es decir, $0,93 / 0,80 = 1,1625$ (en caso de no disponer del dato, se aplica 0,85)																																																

<sup>a</sup>Modificado de Ramsey et al<sup>10</sup>.

sanas lo subestiman sistemáticamente)<sup>22</sup>, en la práctica, para estimar los requerimientos calóricos teóricos totales, solemos aplicar las fórmulas convencionales con factores de corrección según la actividad física y el grado de enfermedad. Las más empleadas se detallan en la tabla 1.

La distribución de macronutrientes respecto al valor calórico total (VCT) propuesta es entre el 15 y el 20% en forma de proteínas; entre el 40 y el 50% de hidratos de carbono, y entre el 35 y el 40% de grasas<sup>8-11</sup>. La proporción de grasas es ligeramente superior a la recomendada en España para la población general (< 35% del VCT)<sup>24</sup>. No obstante, en la práctica, las recomendaciones para la FQ son bastante realistas, ya que se adecuan a la ingesta real que realizan en nuestro medio tanto las personas sanas como los pacientes con FQ<sup>21</sup>. Respecto a la distribución de lípidos, nuestro objetivo inicial debe ser educar en lo que es una dieta saludable (con menos del 10% de grasas saturadas, menos del 1% de ácidos grasos [AG] trans, menos del 10% en forma de AG poliinsaturados y el resto a base de AG monoinsaturados). Esta distribución es potencialmente fácil de conseguir en nuestro medio incre-

mentando el consumo de aceite de oliva (crudo y/o cocinado) y frutos secos. No obstante, en otras ocasiones, para alcanzar los requerimientos energéticos estimados a base de alimentos naturales, es necesario aumentar el consumo de productos con alto contenido calórico, ricos en grasas saturadas o trans (natas, cremas, aperitivos, chucherías, bollería industrial, etc.). A pesar de ello, la gran mayoría de los pacientes mantienen un perfil lipídico normal o incluso disminuido respecto a la población sana<sup>25</sup>, por lo que no debe ser un motivo de inquietud. La ingesta de fibra debería ser la recomendada para la población general (unos 22 g/día en adultos)<sup>24</sup>.

Como recomiendan los consensos<sup>3,9-11</sup>, se debe realizar una encuesta dietética exhaustiva (prospectiva, tipo diario dietético de 4 a 7 días) al menos una vez al año, que permita valorar la ingesta del paciente relacionándola con el estado nutricional y clínico. Esta información resulta muy útil a la hora de modificar posibles hábitos para mejorar el estado de nutrición. En el caso de pérdidas de peso en adultos o si el crecimiento se estanca en niños (en ausencia de reagudizaciones) se debe incrementar la ingesta habitual en un

TABLA 2. Suplementación de vitaminas en FQ

Vitamina	Pacientes candidatos	Dosis inicial	Control
A	IPE	4.000-10.000 UI/día	Valores séricos (retinol)
D	IPE y en baja exposición solar	400-800 UI/día	Valores séricos (25-OH-D)
E	Todos los pacientes	100-400 UI/día	Valores séricos (alfatocoferol)
K	IPE no controlada, hepatopatía, resección colónica, antibioterapia prolongada	1 mg/día a 10 mg/semana	Clínica <sup>a</sup> , tiempo de protrombina <sup>a</sup> , PIVKA-II <sup>b</sup>
B <sub>12</sub>	Resección ileal	100 µg i.m./mes	Valores séricos
Otras	Según ingesta <sup>c</sup>		

Factores de conversión de UI a peso. Vitamina A: UI × 0,3 = µg; vitamina D: UI / 40 = µg; vitamina E (acetato de all-rac-alfa-tocoferol): 1 UI = 1 mg; vitamina E (RRR-alfa-tocoferol): UI / 1,49 = 1 mg; IPE: pacientes con insuficiencia pancreática exocrina. <sup>a</sup>Protrombina inducida por la ausencia de vitamina K o protrombina infracarboxilada son marcadores mucho más sensibles pero más caros. <sup>b</sup>Marcadores muy poco sensibles en cuanto al déficit. <sup>c</sup>En el resto de las vitaminas no son necesarias si la ingesta del paciente es normal. Modificada del Consenso Europeo sobre Nutrición en pacientes con FQ<sup>8</sup>.

20-30% aumentando el aporte de grasas y azúcares de manera flexible.

En el tratamiento de la FQ el consejo dietético junto con la fortificación de la dieta habitual, utilizando alimentos altamente energéticos (p. ej., en forma de batidos, chucherías, frutos secos, aperitivos, cremas, fritos, aceite añadido a las comidas elaboradas, etc.) pueden ser eficaces en incrementar las calorías totales ingeridas<sup>26,27</sup>. En nuestra experiencia es posible alcanzar los requerimientos estimados en más del 75% de los pacientes adultos sin necesidad de emplear (salvo de forma puntual en reagudizaciones) suplementos dietoterápicos<sup>21</sup>.

Cuando la FQ es concomitante a la diabetes mellitus (más del 25% de los mayores de 20 años), el objetivo esencial debe ser mantener un buen estado nutricional<sup>28,29</sup>. Por tanto, siguiendo las directrices de la Asociación Americana de Diabetes, no se debe restringir el consumo de hidratos de carbono, sino más bien contabilizar el contenido total en cada una de las tomas. Los azúcares simples no deben ser restringidos, si son necesarios, en un individuo concreto para alcanzar los requerimientos nutricionales. En estos casos habrá que adecuar la medicación hipoglucemiante (generalmente insulina retardada o análogos lentos, mezclada con ultrarrápida) a la ingesta de los hidratos de carbono.

En pacientes con FQ es frecuente encontrar cantidades anormales de ácidos grasos esenciales en suero, plasma y membranas celulares de los tejidos<sup>21,30,31</sup>. Se objetivan (respecto a la población general) valores reducidos de ácido linoleico, así como de docosahexaenoico. La mala absorción por insuficiencia pancreática exocrina (IPE), la desnutrición, el incremento de la peroxidación lipídica y, posiblemente, la existencia de un defecto intrínseco en el metabolismo de los ácidos grasos, asociado al del gen regulador de la conductancia transmembrana de la FQ, pueden ser factores causales de estos hallazgos<sup>31</sup>. Ese perfil es similar al que se encuentra en el déficit de ácidos grasos esenciales y podría contribuir *per se* a la susceptibilidad a ciertas infecciones pulmonares en la FQ. Además, de forma concomitante, parece haber un metabolismo acelerado del ácido araquidónico (el mayor sustrato para la síntesis de eicosanoides proinflamatorios), lo que podría contribuir a la fisiopatología de la FQ<sup>30</sup>.

En los últimos años se han realizado intentos de normalizar (inicialmente) o de modificar (más recientemente) el patrón de ácidos grasos de los pacientes con FQ, con el objetivo de disminuir la respuesta inflamatoria mediante la suplementación de la dieta con diferentes ácidos grasos (incorporados o no a suplementos dietoterapéuticos). Así, se han realizado numerosos experimentos en animales (*in vitro* e *in vivo*) y también en humanos, suplementando con ácidos grasos poliinsaturados esenciales, como el linoleico, de la serie omega 3 (aceite de pescado, eicosapentaenoico, docohexanoico) y otros de la serie 6 (como el ácido gammalinolénico [GLN], presente en el aceite de borraja-)<sup>30,32-34</sup>. Los ácidos grasos omega 3 y el GLN, al incorporarse a las membranas celulares, sustituirían al ácido araquidónico y podrían facilitar la liberación de eicosanoides con menor poder inflamatorio o incluso con ciertas propiedades antiinflamatorias. Se ha demostrado que es posible modificar el perfil de ácidos grasos en plasma con suplementación oral de diversos ácidos grasos y, en algunos casos, mejorías en parámetros nutricionales, bioquímicos o espirométricos, al menos a corto plazo. No obstante, su repercusión en la evolución de los pacientes en cuanto a morbilidad es un tema que no está evaluado convenientemente y requiere la realización de estudios bien diseñados y a largo plazo<sup>34</sup>. Por ello, en la actualidad, no podemos recomendar el consumo de suplementos farmacológicos (salvo en protocolos de investigación), sino más bien la ingesta de estos ácidos grasos en el contexto de la dieta habitual en nuestro medio (con alto consumo de pescado).

## SUPLEMENTACIÓN DE MICRONUTRIENTES

### Vitaminas

Todos los pacientes con IPE deben recibir suplementación con vitaminas liposolubles A, D y E (tabla 2) en su presentación liposoluble<sup>8-11</sup>. En los pacientes sin IPE el aporte farmacológico se ajusta al control de

**TABLA 3. Preparados de enzimas pancreáticas existentes en España**

Enzimas	Kreon 10.000 <sup>a</sup>	Pancrease <sup>a</sup>	Papine <sup>a</sup>
Lipasa	10.000	4.000	8.000
Amilasa (alfa)	8.000	4.444	9.000
Proteasa	600	400	450

Recomendaciones de empleo en FQ

- No mezclarlas con productos alimenticios con pH básico (lácteos) o antiácidos
- No masticarlas o machacarlas
- Tomarlas justo antes de las comidas y, en el caso de que sean muchas, 2/3 antes y 1/3 durante las comidas
- Para lactantes o niños pequeños, abrir las cápsulas y mezclarlas con agua o bebidas ligeramente ácidas (zumos o pulpa de fruta) en una cucharilla
- Se debe tomar las enzimas con comidas que contengan grasa
- La dosis será individualizada, entre 500 y 4.000 UI de lipasa/g de grasa, comenzando por la mínima dosis recomendada y aumentándola progresivamente
- Nunca sobrepasar la dosis de 10.000 UI de lipasa/kg de peso/día o las 2.500 unidades de lipasa/kg/dosis para evitar la colopatía fibrosante
- Ajustar las dosis según la clínica y la determinación de grasa en heces junto con la encuesta dietética
- Si la absorción de grasa es inadecuada y no se detectan problemas respecto a la distribución, administración o almacenamiento de las enzimas o en el cumplimiento terapéutico, se puede intentar mejorarlo disminuyendo el pH gastrointestinal mediante inhibidores de la bomba de protones o anti-H<sub>2</sub>

<sup>a</sup>Unidades de Farmacopea Europea (U.PH.EUR). Nota importante: las unidades de actividad proteasa, lipasa y amilasa PH.EUR son equivalentes a las Unidades de la Federación Internacional Farmacéutica (FIP), pero no en todos los casos a las Unidades de Farmacopea de Estados Unidos (USP): lipasa:1 U.PH.EUR = 1 FIP = 1 USP; amilasa: 1 U.PH.EUR = 1 FIP = 4,15 USP; proteasa: 1 U.PH.EUR = 1 FIP = 62,5 USP. Se ha retirado del mercado español las preparaciones con alto contenido en enzimas ( $\geq$  20.000 U de lipasa).

los valores plasmáticos, que se debe medir al menos una vez al año y siempre que se produzcan cambios en el tratamiento de suplementación o en el de la mala absorción. No obstante se propone para todos los pacientes (con y sin IPE) la suplementación con vitamina E debido a su efecto protector contra la oxidación de las lipoproteínas y la peroxidación lipídica. Los hallazgos recientes acerca del posible efecto deletéreo del consumo de dosis altas de vitamina E ( $>$  400 UI/día) nos obligan a ser prudentes en su uso<sup>35</sup>.

Para prevenir la osteoporosis y la osteopenia (muy frecuentes en adultos con FQ) se recomienda mantener concentraciones séricas de 25-OH-vitamina D en el rango alto de la normalidad (medidos al finalizar el invierno), lo que se suele conseguir sin efectos secundarios con dosis entre 400 y 2.000 UI de vitamina D<sup>36</sup>.

Hay controversia acerca de si se debe suplementar con vitamina K a todos los pacientes, especialmente porque su déficit, incluso subclínico, podría participar en la osteoporosis. No obstante, no está claro qué marcadores son los mejores para valorar su deficiencia. En cualquier caso, es obligado suplementarla en pacientes con IPE no controlada, hemoptisis, antibioterapia prolongada, hepatopatía severa o resecciones colónicas amplias. Las dosis a emplear para normalizar la protrombina infracarboxilada (PIVKA-II) (tabla 2) no están bien definidas; no obstante, su empleo en dosis muy elevadas no causa toxicidad<sup>8</sup>.

### Minerales y oligoelementos

En muchos pacientes es necesario suplementar con sal (cloruro sódico) en situaciones de ejercicio intenso, fiebre, hipersudoración o altas temperaturas. Puede ser necesaria la adición de preparados de magnesio en pacientes tratados con aminoglucósidos durante largos

períodos. El calcio se suplementa en caso de que la dieta sea deficitaria o en presencia de osteoporosis. El hierro se debe prescribir según el hemograma y los valores plasmáticos de Fe, ferritina y trasferrina. El cinc también debe suplementarse si hay escasez; no obstante, los valores séricos normales no siempre descartan un déficit, por lo que se recomienda su uso en pacientes con IPE no controlada y si hay un déficit de vitamina A concomitante<sup>8</sup>.

### Tratamiento con enzimas pancreáticas

El 80-85% de los pacientes con FQ presentan IPE. Estos pacientes toleran perfectamente una dieta alta en grasa si son tratados con enzimas pancreáticas en las dosis adecuadas. Así, en la mayoría es posible alcanzar una absorción de grasa entre el 85 y el 95% de la ingesta con las nuevas formulaciones del mercado<sup>8</sup> (tabla 3).

## NUTRICIÓN ARTIFICIAL

### Suplementación oral

Si los pacientes no consiguen alcanzar o mantener los objetivos nutricionales previstos con las modificaciones de la dieta, se puede adicionar suplementos nutricionales artificiales vía oral. Desde la perspectiva de la medicina basada en la evidencia, podemos realizar recomendaciones únicamente con un grado C. Esto se debe a que son muy escasos los trabajos prospectivos, aleatorizados y controlados<sup>26,27,37</sup>. Por otro lado, no se han realizado (ya que no sería ético) estudios en los que el grupo control no recibiera intervención nutricional (en pacientes que lo necesiten) ni tampoco se ha comparado de forma adecuada el empleo de terapia

conductual (cambios de hábitos dietéticos) y la suplementación oral. Los hallazgos más relevantes en pacientes con FQ serían:

1. La suplementación nutricional oral parece incrementar la energía total consumida sin reducir la ingesta calórica de alimentos naturales de forma significativa. Así, el incremento en la ingesta calórica total equivale aproximadamente a más del 80% de la energía aportada por la suplementación. No obstante, el empleo de suplementos que aporten gran volumen de alimentos y con poca palatabilidad puede reducir el apetito.

2. La suplementación oral consigue, en la mayoría de los trabajos, mejorar parámetros antropométricos y puede mejorar ciertos aspectos funcionales, como los parámetros espirométricos, el patrón de ácidos grasos o el nivel de actividad. En los trabajos en los que se ha evaluado, la mayoría de los pacientes prefieren continuar con la suplementación, tras la finalización de los ensayos clínicos, por los beneficios subjetivos que habían experimentado con su toma.

3. No se ha publicado una evidencia clara acerca de cuál es el momento idóneo para la suplementación. No obstante, parece lógico que las tomas se realicen fuera de las comidas principales para asegurar que no sustituyan a los alimentos naturales. Es frecuente recomendar que se ingieran a media mañana, media tarde o antes de dormir (1 o 2 h después de la cena).

En cualquier caso, su uso está ampliamente extendido con la intención de mejorar el estado nutricional de las personas con FQ. Los criterios para emplear la suplementación oral, tanto en niños como en adultos, son los que se utilizan de forma general para la mayoría de las enfermedades en las que se produce desnutrición o hay riesgo de desnutrición<sup>26</sup>:

1. Son útiles especialmente en personas con un IMC < 20.

2. No suelen aportar beneficios en pacientes adultos con IMC > 20 que mantengan un peso y clínica estables. No obstante, sí pueden ser útiles en personas con IMC > 20 que estén perdiendo peso (p. ej., más del 5% en los últimos 2 meses o más del 10% en los últimos 6 meses). En el caso de la FQ, estarían indicados especialmente en las reagudizaciones de la enfermedad durante períodos cortos.

3. La aceptación de la suplementación y su cumplimiento adecuado son claramente mejores cuando se elige conjuntamente con el paciente o sus cuidadores el tipo (consistencia, sabor, enriquecedores de alimentos naturales...) y el momento más idóneo para tomarla.

### **Nutrición enteral por sonda**

Los datos publicados que evalúan la terapia nutricional mediante sonda en pacientes con FQ se basan en estudios no aleatorizados que no comparan este tratamiento con el clínico habitual ni con otras opciones invasivas. En cualquier caso, de la revisión sistemática de los estudios disponibles, se puede concluir que el

soporte nutricional por sonda (nasogástrica o gástrostomía) en adultos con FQ podría tener los siguientes efectos<sup>26,27,38</sup>: a) mejora el aporte calórico; b) mejora el peso en adultos, con ganancia de masa magra y grasa; y c) mejora algunos parámetros objetivos como la función pulmonar (o al menos enlentece su disminución), la fuerza muscular o el balance nitrogenado y algunos subjetivos como la sensación de bienestar o la actividad. El efecto en parámetros de morbilidad no ha sido evaluado adecuadamente.

Como señala la revisión sistemática Cochrane<sup>38</sup>, dado que es un método invasivo, caro y que podría tener efectos negativos en la imagen corporal y la autoestima de los pacientes y ante la ausencia de trabajos que evalúen su eficiencia, parece razonable reservarlo para casos individuales concretos, en los que se valore claramente beneficios y riesgos. Así, sólo se debe emplearla cuando los métodos orales han fallado y se objetiva una desviación importante del peso o una intensa detención del crecimiento. Por ello, en nuestra opinión, los criterios propuestos por los consensos (peso para la talla menor del 85% y persistentemente, la pérdida de peso > 10% en los 6 meses anteriores en adultos)<sup>9-11</sup> serían, en muchos casos, excesivamente intervencionistas.

En la práctica, en la mayoría de las series, la proporción de pacientes que requieren este soporte es bajo (3-5%) y en muchas ocasiones durante la adolescencia<sup>39</sup>. Este tratamiento puede ser usado de forma eficaz como fuente única de nutrientes (raramente) o, más frecuentemente, como complementario a la ingesta habitual. En este caso, suele infundirse por la noche, durante 8-10 h, terminando 1-2 h antes de la fisioterapia respiratoria de la mañana. Se suele aportar el 40-50% de las calorías totales estimadas para todo el día. En general, las enzimas pancreáticas deben administrarse antes y al final de la nutrición por sonda. En el caso de que el paciente se levante por la noche, sería conveniente infundir una dosis extra de enzimas por los sistemas de nutrición enteral. Inicialmente se debe controlar la glucemia y tratar la hiperglucemia si fuera necesario. En caso de ingreso hospitalario y administración continua, lo ideal es la administración cada 3-4 h.

Dado que el soporte nutricional por sonda se debe mantener durante largos períodos (más de 2 meses), la mejor opción es nutrir mediante una gástrostomía (generalmente colocada mediante endoscopia), ya que son bien toleradas, conllevan escasas complicaciones y suelen ser mejor aceptadas que la sonda nasogástrica, pues permiten una relación social más satisfactoria<sup>40</sup>.

### **Tipos de preparados a emplear en suplementación oral y nutrición enteral por sonda**

Los preparados más empleados son los que aportan una alta densidad energética (en fórmulas líquidas de 1,5 a 2 kcal/ml). Son de elección las dietas poliméricas (aportan proteínas enteras). No se define en la lite-

ratura cuál es la mejor proporción de macronutrientes respecto al valor calórico total<sup>8,9</sup>. De modo general, se puede emplear dietas con aporte de macronutrientes estándar, normoproteínicas o hiperproteínicas (hidratos de carbono [HC], un 50-55%; lípidos [L], un 30-35%; proteínas, un 15-20% del contenido calórico total). No obstante, empíricamente parece razonable emplear dietas con alto aporte de grasas en el caso de insuficiencia respiratoria severa (p. ej., HC, 28%; L, 55%). Si la FQ es concomitante a diabetes mellitus, recomendamos emplear fórmulas “diseñadas para diabéticos” que aporten un contenido en lípidos alto (entre el 38 y el 50% del VCT) eligiendo, según el caso, una densidad calórica normal o moderadamente hipercalórica y una proporción proteínica normal o elevada. En el caso de la nutrición enteral por sonda se aplican los mismos principios.

Cuando estos preparados no son bien tolerados o hay mala absorción severa, se puede emplear dietas oligoméricas (aportan proteínas como oligopéptidos) o, raramente, elementales (aportan aminoácidos libres) que suelen estar enriquecidas con triglicéridos de cadena media (TCM) por su facilidad de absorción, sin necesidad de lipasa o sales biliares.

Basándose en los estudios comentados acerca del perfil de ácidos grasos en personas con FQ, así como en los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la enfermedad, en los últimos meses han aparecido en el mercado dietas “específicamente diseñadas” para personas con FQ que incorporan, además de AG esenciales, AG de la serie omega 3. Además, son hiperproteínicas e hipercalóricas, adicionan aceite TCM y ciertos micronutrientes en dosis más altas que las habituales. Asimismo, la dieta diseñada para el síndrome de distrés respiratorio del adulto (hipercalórica, rica en grasa y enriquecida en AG omega 3 y GLN) podría ser una opción alternativa. Desde un punto de vista teórico, ambos tipos de dietas presentan un diseño muy atrayente; no obstante, son necesarios estudios aleatorizados y controlados que los comparen con dietas isocalóricas e isonitrogénicas, para poder realizar recomendaciones definitivas basadas en la evidencia.

### Nutrición parenteral

Sólo está indicada en las escasas situaciones en que el tracto gastrointestinal no esté funcionante o sea imposible acceder a él y esté indicado el soporte nutricional artificial. En casos excepcionales de pacientes muy desnutridos, en espera de trasplante, en los que no es posible alcanzar los requerimientos vía enteral, puede utilizarse la nutrición parenteral como fuente complementaria.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez MT, García G. Fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2000;36 Supl 4:13-20.

2. Gatner S, Cobos N, Maya A, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in Catalunya (Spain). *Pediatr Pulmonol*. 2003;5:221.
3. Kerem E, Conway S, Elborn S, et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cystic Fibros*. 2005;4:7-26.
4. FitzSimmons SC. The Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 1997 Annual Data Report. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 1998.
5. Richardson I, Nyulasi I, Cameron K, et al. Nutritional status of an adult cystic fibrosis population. *Nutrition*. 2000;16:255-9.
6. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Pediatrics*. 2001;107;1-13.
7. Gracia J, Álvarez A, Mata F, et al. Fibrosis quística del adulto: estudio de 111 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:605-9.
8. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cystic Fibros*. 2002;1:51-75.
9. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35:246-59.
10. Ramsey BW, Farrell PM, Pencharz P and the Consensus Committee. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutr*. 1992;55:108-16.
11. Yankaskas J, Marshall BC, Sufian B, et al. Cystic fibrosis adult care. Consensus conference report. *Chest*. 2004;125:S1-39.
12. Kerem E, Corey M, Kerem BS, et al. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis –analysis of the most common mutation (DF508). *N Engl J Med*. 1990;323:1517-22.
13. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2001;56:746-50.
14. Snell GI, Bennetts K, Bartolo J, et al. Body mass index as a predictor of survival in adults with cystic fibrosis referred for lung transplantation. *J Heart Lung Transpl*. 1998;17:1097-103.
15. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr*. 2000;19:387-94.
16. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, et al. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr*. 2000;137:374-80.
17. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, et al. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cystic Fibros*. 2004;209-22.
18. Dray X, Kanaan R, Bienvenu T, et al. Malnutrition in adults with cystic fibrosis. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59:152-4.
19. White H, Morton AM, Peckham DG, et al. Dietary intakes in adult patients with cystic fibrosis –do they achieve guidelines? *J Cystic Fibros*. 2004;3:1-7.
20. Lai HC, Corey M, FitzSimmons S, et al. Comparison of growth status of patients with cystic fibrosis between the United States and Canada. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:531-8.
21. Olveira G, Dorado A, Olveira C, et al. Serum phospholipid fatty acid profile and dietary intake in a mediterranean adult population with cystic fibrosis. *Br J Nutr*. [2006 en prensa].
22. Shepherd RW, Greer RM, McNaughton SA, et al. Energy expenditure and the body cell mass in cystic fibrosis. *Nutrition*. 2001;17:22-5.
23. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, et al. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol*. 1988;41:583-91.
24. Serra L, Aranceta J. Objetivos nutricionales para la población española. Consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). En: SENC, editor. *Guías alimentarias para la población española*. Madrid: IM&C; 2001. p. 345-51.
25. Figueiroa V, Milla C, Parks EJ, et al. Abnormal lipid concentrations in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:1005-111.

26. Stratton RJ, Greem CJ, Elia M. Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment. Wallingford: CAB International; 2003.
27. Jelalian E, Stark LJ, Reynolds L, et al. Nutrition intervention for weight gain in cystic fibrosis: a meta analysis. *J Pediatr*. 1998;132:486-92.
28. Wilson DC, Kalnins D, Stewart C, et al. Challenges in the dietary treatment of cystic fibrosis related diabetes mellitus. *Clin Nutr*. 2000;19:87-93.
29. Rolon MA, Benali K, Munck A, et al. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr*. 2001;90:860-7.
30. Christophe A, Robberecht E. Directed modification instead of normalization of fatty acid patterns in cystic fibrosis: an emerging concept. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2001;4:111-3.
31. Freedman SD, Blanco PG, Zaman MM, et al. Association of cystic fibrosis with abnormalities in fatty acid metabolism. *N Engl J Med*. 2004;350:560-9.
32. Lepage G, Yesair DW, Ronco N, et al. Effect of an organized lipid matrix on lipid absorption and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis. *J Pediatric*. 2002;141:178-85.
33. De Vizia B, Raia V, Spano C, et al. Effect of an 8-month treatment with omega 3 fatty acids (eicosapentanoic and docosahexanoic) in patient with cystic fibrosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2003;27:52-7.
34. Beckles WN, Elliot TM, Everard ML. Omega-3 fatty acids (from fish oils) for cystic fibrosis (Cochrane Methodology Review). En: Cochrane Library 2003;issue 4. Chichester: John Wiley & Sons; 2003.
35. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high dosage vitamin E supplementation may increase all cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005;142:37-46.
36. Aris R, Lester G, Ontjes D. Treatment of bone disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulmon Med*. 2004;10:524-30.
37. Smyth R, Walters S. Oral calorie supplements for cystic fibrosis (Cochrane Methodology Review). En: Cochrane Library 2003;issue 4. Chichester: John Wiley & Sons; 2003.
38. Conway SP, Morton A, Wolfe S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis (Cochrane Methodology Review). En: Cochrane Library 2003;issue 4. Chichester: John Wiley & Sons; 2003.
39. Robinson P. Nutritional status and requirements in cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2001;20 Suppl 1:81-6.
40. Olveira G, Guillén P. Gastrostomía endoscópica percutánea. En: Olveira Fuster G, director. *Manual de nutrición clínica*. Madrid: Díaz de Santos; 2000. p. 123-32.