

Caracterización nutricional de niños y adolescentes con fibrosis quística

Nutritional characterization of children and adolescents with cystic fibrosis

Lourdes Ortiz Paranza¹, Marta Sanabria², Laura González³, Marta Ascurra¹

RESUMEN

Introducción: El estado nutricional adecuado resulta fundamental en los pacientes con Fibrosis Quística (FQ) debido a que incide sobre la función pulmonar y la mortalidad de los mismos. **Objetivo:** Caracterizar el estado nutricional de los niños y los adolescentes con FQ que acuden al Programa Nacional de Detección Neonatal, sub Programa Fibrosis Quística, dependiente del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPyBS), de febrero a noviembre del 2016. **Material y método:** Estudio observacional, descriptivo, de corte trasverso con componente analítico, realizado a partir de la revisión de fichas clínicas de los pacientes con diagnóstico confirmado de FQ. Variables estudiadas: sociodemográficas (sexo, edad al diagnóstico, edad actual y procedencia), formas clínicas al diagnóstico y presencia de suficiencia pancreática, variables antropométricas y estado nutricional, función pulmonar (Volumen Espiratorio Forzado al primer segundo: VEF₁). Se utilizaron medidas descriptivas paramétricas y no paramétricas. T Student, Correlación de Pearson. Nivel de significancia $p < 0,05$. **Resultados:** Se analizaron 84 fichas clínicas (56% femenino). Edad promedio $7,5 \pm 4,7$ años. El 56% provenía del interior del país. La mediana de edad al diagnóstico fue 4,9 meses (64% a los ≤ 6 meses de vida). El 41% presentó forma clínica mixta (respiratoria/digestiva) al diagnóstico y 22% fue por detección neonatal. Los valores medios estandarizados de z Peso/Edad, z Talla/Edad y z Índice de Masa Corporal/Edad fueron -0,6, -1 y -0,2 respectivamente. En los menores de dos años ($n=9$), el 11% presentó desnutrición aguda moderada. En los \geq dos años ($n=75$), el 60% tuvo estado nutricional adecuado, 11% sobrepeso y 3% obesidad. El 17,3% del total evidenció talla baja y el 42% cumplió con la meta nutricional en FQ. El 41% presentó colonización

ABSTRACT

Introduction: Adequate nutritional status is essential in patients with Cystic Fibrosis (CF) as said status affects lung function and mortality. **Objective:** To describe the nutritional status of children and adolescents with CF who present for consultation in the Cystic Fibrosis Division of the National Neonatal Screening Program, run by the Ministry of Public Health and Social Welfare (MSPyBS), from February to November 2016. **Materials and methods:** This was an observational, cross-sectional, descriptive study with an analytical component, based on clinical records review of patients with a confirmed diagnosis of CF. The variables studied were: sociodemographics (sex, age at diagnosis, current age and origin), clinical forms at diagnosis and presence of pancreatic sufficiency, anthropometric variables and nutritional status, and pulmonary function (Forced Expiratory Volume in 1 second: FEV₁). Parametric and non-parametric descriptive measures, T Student and Pearson correlation were used. Level of significance was defined as $p < 0.05$. **Results:** We analyzed 84 clinical records (56% were female). Average age was 7.5 ± 4.7 years. 56% and came from rural areas of the country. The median age at diagnosis was 4.9 months (64% at ≤ 6 months of age). 41% presented a mixed clinical form (respiratory / digestive) at diagnosis and 22% of diagnosis were due to neonatal detection. The standardized mean values of z Weight / Age, z Size / Age and z Body Mass Index / Age were -0.6, -1 and -0.2 respectively. In patients aged < 2 years, 11% presented moderate acute malnutrition. In patients ≥ 2 years of age ($n = 75$), 60% had adequate nutritional status, 11% were overweight and 3% had obesity. 17.3% of the total showed short stature and 42% fulfilled the nutritional goal in CF. 41% presented chronic colonization by *Pseudomonas*

¹Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Programa de Detección Neonatal-Sub Programa de Fibrosis Quística. Asunción, Paraguay.

²Universidad Nacional de Asunción. Facultad de Ciencias Médicas. Cátedra y Servicio de Pediatría. San Lorenzo, Paraguay.

³Universidad Nacional de Asunción. Facultad de Ciencias Químicas. San Lorenzo, Paraguay.

Correspondencia: Dra. Lourdes Ortiz Paranza. E-mail: lortizp@yahoo.es

Conflicto de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés

Recibido: 3/11/2017. Aprobado: 28/12/2017

DOI: 10.18004/ped.2017.diciembre.205-217

crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. La función pulmonar media (VEF₁) fue 77,8%, el 58,1% presentó algún grado de afectación pulmonar, siendo los más comprometidos aquellos que se encontraban con desnutrición o en riesgo ($p=0,0266$, *Test t Student*). Los niños/adolescentes que presentaron *Pseudomonas aeruginosa* tuvieron un menor Índice de Masa Corporal/Edad comparado con los que no presentaban ($p=0,0324$, *Test t Student*) y los que tuvieron Índice de Masa Corporal más bajo presentaron menor función pulmonar (correlación de Pearson positiva, $p=0,001$). **Conclusión:** Los niños menores de dos años de edad no presentan compromiso de talla baja. En los niños mayores de dos años, seis de cada 10 presentan un estado nutricional adecuado por IMC/Edad. Sin embargo, la talla estuvo comprometida en más de la mitad de este grupo de niños. Un 14% presenta malnutrición por exceso. Casi seis de cada 10 pacientes con FQ presenta algún grado de afectación pulmonar, la cual está más comprometida en los niños con riesgo de desnutrición o desnutridos.

Palabras Clave: Fibrosis quística, niños, adolescentes, estado nutricional, desnutrición, sobrepeso.

INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) es una patología genética de patrón autosómico recesivo⁽¹⁾. Se produce como consecuencia de mutaciones que afectan a un gen, el cual codifica para una proteína de membrana, cuya función es actuar como canal de cloro y se denomina Regulador de Conductancia Transmembrana de FQ o CFTR por sus siglas en inglés: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator⁽²⁻⁵⁾. El CFTR es esencial para la regulación de los movimientos de sal y agua a través de las membranas celulares⁽³⁾. La función ausente o reducida del CFTR da lugar a la producción de secreciones mucosas espesas en órganos con revestimiento de células epiteliales, que conducen a la obstrucción de los conductos que los transportan⁽⁴⁾. El compromiso es multisistémico, pero afecta principalmente al aparato respiratorio, el sistema digestivo⁽⁶⁾, las glándulas sudoríparas y el conducto deferente⁽⁷⁾.

Aunque se describe que la FQ compromete principalmente a la población caucásica⁽²⁾ actualmente se reconoce que ningún grupo étnico puede ser considerado exento de FQ. Así, la incidencia puede variar desde 1/2.500 en Australia a 1/10.0000-35.0000 en Japón. En Latinoamérica las

aeruginosa. The mean pulmonary function (FEV₁) was 77.8%, 58.1% presented some degree of pulmonary involvement, with those who were undernourished or at risk for undernourishment showing the most pulmonary compromise ($p = 0.0266$, Student t test) . Children / adolescents who had *Pseudomonas aeruginosa* had a lower Body Mass Index/Age compared to those who did not ($p = 0.0324$, Student t test) and those who had a lower Body Mass Index had lower pulmonary function (positive Pearson correlation, $p = 0.001$). **Conclusion:** Children under two years of age did not show short stature. In children older than two years of age, six out of 10 had an adequate nutritional status by Body Mass Index/Age. However, stature was compromised in more than half of this group of children. 14% have malnutrition due to excess. Almost 6 out of 10 CF patients present some degree of pulmonary involvement, with those children at risk of malnutrition or undernourished showing more pulmonary compromise.

Keywords: Cystic fibrosis, children, adolescents, nutritional status, malnutrition, overweight.

estimaciones sugieren que la FQ afecta entre 1/6.000-14.000 nacidos vivos⁽⁸⁾. En Paraguay, según datos preliminares, aún no publicados por el Programa Nacional de Detección Neonatal-Sub Programa Fibrosis Quística, la incidencia sería de 1/4.963.

En la FQ diferentes son los factores que favorecen un estado nutricional sub óptimo. Por un lado la insuficiencia pancreática, que puede conducir a mal absorción y por otro las infecciones respiratorias recurrentes con inflamación persistente de la vía aérea⁽²⁾ secundaria sobre todo a la colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*⁽⁹⁾. Consecuentemente a lo mencionado, un gasto energético incrementado sumado a una insuficiente ingesta alimentaria, se constituyen en aspectos determinantes para la instalación de un estado de desnutrición^(2,4).

Sin embargo, diferentes registros internacionales de pacientes con FQ, como el de la European Cystic Fibrosis Society (ECFS)⁽¹⁰⁾ o la Cistic Fibrosis Foundation (CFF)⁽¹¹⁾, los registros de Australia⁽¹²⁾ o el Reino Unido⁽¹³⁾, reportan una mejora en el estado nutricional durante las últimas 2 décadas, con incremento paralelo en la supervivencia. Esto, debido

al manejo multidisciplinario en centros de FQ, con el empleo de un soporte nutricional adecuado, en base al incremento del aporte energético (aumentando incluso hasta el 200% de los requerimientos para la edad en las fases de exacerbación respiratoria)^(2,3,14). Todo lo mencionado, acompañado además de una buena adherencia a la suplementación enzimática, así como de vitaminas y minerales,^(15,16,17) junto a los avances terapéuticos para el mantenimiento de una mejor función pulmonar, y el diagnóstico precoz y oportuno a través de la pesquisa neonatal.

El objetivo del presente estudio, fue caracterizar el estado nutricional de los niños y los adolescentes con FQ, en seguimiento en el Programa Detección Neonatal-Sub Programa de Fibrosis Quística, en base a las guías y recomendaciones actuales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, de corte trasverso con componente analítico, utilizando los datos de los registros médicos de los niños y adolescentes con FQ, que acuden al programa de Detección Neonatal-Sub Programa de Fibrosis Quística, dependiente del MSPyBS. Para el mismo se consideró el control correspondiente a la revisión anual o semestral de aquellos pacientes menores de 19 años de edad, que consultaron entre febrero y noviembre del año 2016 y que al momento de la evaluación no presentaron exacerbación respiratoria⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

Cada niño o adolescente fue identificado con un código, registrándose fecha de nacimiento, fecha de consulta, sexo, edad actual, procedencia, edad al diagnóstico, forma clínica de presentación, peso, talla/estatura, perímetro cefálico (este último en < de tres años de edad), valor del VEF₁, presencia o no de suficiencia pancreática y presencia o no de colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, en cultivo de secreción traqueal.

Las mediciones antropométricas fueron realizadas por la autora principal, según protocolos estandarizados, siguiendo las directrices de evaluación nutricional del Instituto Nacional de Alimentación y Nutrición (INAN) del MSPyBS⁽¹⁸⁾.

Los datos antropométricos fueron tipificados (puntaje z) según las curvas de referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2006. En cuanto a la clasificación del estado nutricional, cada niño o adolescente se clasificó en riesgo de desnutrición, desnutrido, normal, sobrepeso u obesidad según los puntos de corte de la OMS 2006⁽¹⁹⁾. Y se consideró como meta de estado nutricional óptimo en FQ, alcanzar, en niños menores de dos años de edad, una relación Peso/Talla (P/T) en 0 DE (Mediana) o percentil 50 (P₅₀) y en niños iguales o mayores a dos años de edad, un Índice de Masa Corporal/Edad (IMC/E) en 0 DE o percentil 50 (P₅₀) pues esto se relaciona con una mejor función pulmonar.^(2,20-23)

La suficiencia pancreática se evaluó midiendo el esteatocrito en muestra de heces, considerándose presencia de insuficiencia pancreática a aquellos con valores mayores al 2%.⁽¹⁶⁾

La medición del VEF₁, fue realizada a través de espirometría, en el control de rutina con neumología pediátrica, en niños de 6 años o más, definiéndose las siguientes categorías: Normal: VEF₁ ≥ 80%, afectación leve 65-79 %, afectación moderada 41-64 % y afectación severa VEF₁ ≤ 40%.⁽²¹⁾

Los datos recolectados fueron digitalizados en una planilla de Microsoft Office® Excel® 2007 y posteriormente analizados con el software estadístico STATA® versión 12. Se evaluó la distribución normal de las variables mediante métodos de inspección visual y test estadísticos (Shapiro Wilk). A continuación se procedió a utilizar la estadística descriptiva para la presentación de los resultados. Las variables continuas fueron resumidas en medidas de tendencia central y dispersión, se utilizó promedios y desviación estándar cuando la distribución fue normal, y medianas y rangos intercuartílicos cuando la distribución fue no paramétrica. En el caso de las variables categóricas se realizaron cálculos de porcentaje y frecuencia absoluta por categoría.

Para explorar las diferencias entre promedios se utilizó la prueba estadística test *t* Student y ANOVA, en el caso de las variables categóricas se utilizó el Test exacto de Fisher y para observar la relación entre variables continuas se utilizó el test de correlación de Pearson, se consideró un nivel de

significación estadística igual a $p < 0,05$.

Para el cálculo de las puntuaciones estandarizadas de los indicadores z Peso/Edad (zP/E), z Peso/Talla (zP/T), z Talla/Edad (zT/E), en niños < 5 años, se utilizó el programa Anthro de la OMS y para el cálculo de las puntuaciones estandarizadas de z IMC/E y zT/E, en los niños ≥ 5 años se utilizó el programa Anthro Plus de la OMS.

RESULTADOS

Fueron incluidas 84 fichas clínicas. Las características sociodemográficas de los niños y adolescentes con FQ se presentan en la Tabla 1. El 56% (n=47) correspondió al sexo femenino. En promedio, la edad fue de $7,5 \pm 4,7$ años (mínimo 1,2 años y máximo 18,6 años). Al agrupar en categorías por edad, el 10,7% fueron lactantes menores de dos años de edad, un tercio del total estuvo en el grupo comprendido de pre escolares y aproximadamente seis de cada 10 participantes tuvo más de 5 años de edad. En relación al lugar de residencia, el 56 % (n=47) residía en el interior.

Tabla 1. Características sociodemográficas de 84 niños y adolescentes con FQ que acudieron al Sub Programa de Fibrosis Quística del MSPyBS (2016)

Características	N	%	IC 95%
Sexo			
Femenino	47	56	45,4 ; 66,6
Masculino	37	44	33,4 ; 54,6
Edad (años)			
Lactantes (< 2 años)	9	10,7	4,1 ; 17,3
Pre escolares (≥ 2 años y < 5 años)	26	31	21,1 ; 40,9
Escolares y Adolescentes (≥ 5 años)	49	58,3	47,8 ; 68,8
Lugar de residencia			
Central	37	44	33,4 ; 54,6
Interior	47	56	45,4 ; 66,6

^a Valores expresados como media y desviación estándar [$\bar{X}(DE)$] (para todos los valores de este tipo).

La mediana de edad al diagnóstico fue de 4,9 meses, con un rango intercuartílico de 15,8 meses ($p_{25}=1,9$ meses y $p_{75}=17,7$ meses). En la Figura 1 se observa la distribución de los pacientes según la edad de diagnóstico. El 64,3% (n=54) de los niños fueron diagnosticados con FQ durante los primeros seis meses de vida.

Las manifestaciones clínicas principales a la hora de

la sospecha diagnóstica, fueron en el 41,7% de los casos, la denominada forma mixta, combinación de compromiso simultáneo, digestivo y respiratorio. Del 32,5% de los niños asintomáticos, (sin motivo de consulta clínica), en 22,6% (n=19) el diagnóstico se realizó por detección neonatal y en el 9,9% el diagnóstico se confirmó por datos de antecedentes familiares. Figura 2.

Con respecto a la presencia de insuficiencia pancreática, la misma se presentó en el 88% de los pacientes (n=74) IC: 81,2-95 (Datos no mostrados en tablas).

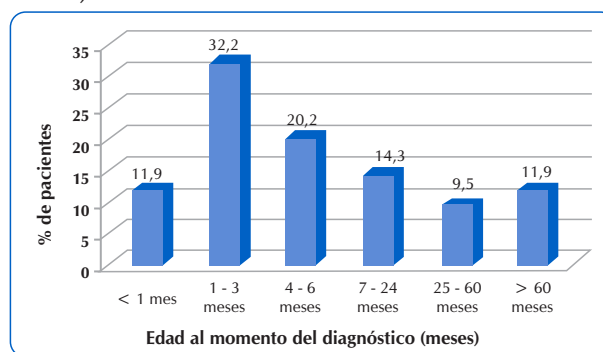


Figura 1. Distribución de 84 niños y adolescentes con FQ que acudieron al Sub Programa de Fibrosis Quística del MSPyBS, según la edad al momento del diagnóstico.

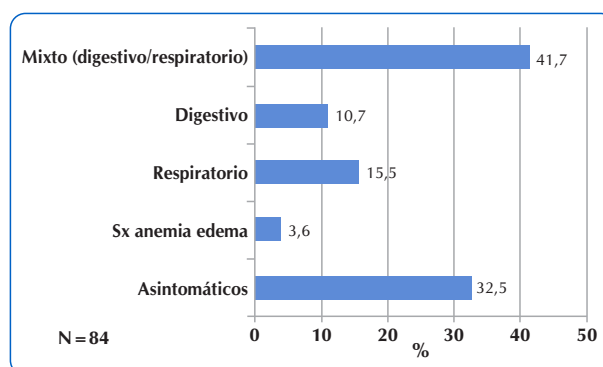


Figura 2. Distribución de 84 niños y adolescentes con FQ que acudieron al Sub Programa de Fibrosis Quística del MSP y BS, según las manifestaciones clínicas por Aparato y Sistema a la hora de sospecha diagnóstica.

Se destaca en la Figura 3 el porcentaje de niños diagnosticados con FQ por el Test del piecito (detección o pesquisa neonatal) en relación a la población total de niños con dicha patología.

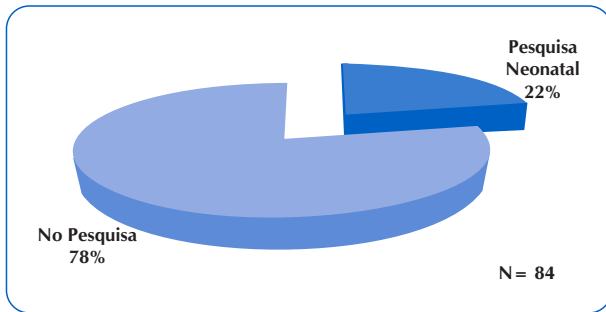


Figura 3. Porcentaje de niños con diagnóstico de FQ por Pesquisa Neonatal del MSP y BS.

En la Tabla 2 se observan las características antropométricas de los niños y adolescentes con FQ, los mismos presentaron en promedio estaturas en el límite de lo considerado como normal, según la población de referencia de la OMS (z T/E= -1,0 DE), sin embargo los promedios de la puntuación z score del P/E, del P/T e IMC/E se encontraron dentro de lo esperado de acuerdo al estándar (z P/E: -0,6; z P/T: 0,5; z IMC/E: -0,2). En los niños menores de tres años de edad, el perímetro cefálico para la edad (PC/E) se encontraba dentro de los valores adecuados según los estándares de referencia (z PC/E:-0,8).

Tabla 2. Características antropométricas de 84 niños y adolescentes con FQ que acudieron al Sub Programa de Fibrosis Quística del MSPyBS (2016).

Características	\bar{X}	DE	IC 95%
Peso (Kg)	24,3	13,8	21,3 ; 27,3
Talla (cm)	116,8	26,4	111,1 ; 122,5
Puntaje z Peso/Edad (DE) ^a	-0,6	0,8	-1,2 ; 0,005
Puntaje z Peso/Talla (DE) ^a	-0,5	1,1	-1,3 ; 0,3
Puntaje z Talla/Edad (DE)	-1,0	1,1	-1,2 ; -0,7
IMC (Kg/m ²) ^b	16,5	2,4	15,9 ; 17,0
Puntaje z IMC/Edad (DE) ^b	-0,2	1,1	-0,4 ; 0,1
Perímetro cefálico (cm) ^c	46,6	1,6	45,7 ; 47,4
Puntaje z Perímetro cefálico/Edad (DE) ^c	-0,8	0,8	-1,2 ; -0,4

*IMC: Índice de Masa Corporal, DE: Desviación estándar

^a Estimado en 9 niños < 2 años

^b Estimado en 75 niños \geq 2 años y < 19 años

^c Estimado en 18 niños < 36 meses

En la Tabla 3 se observa la clasificación general del estado nutricional de los niños y adolescentes, según los indicadores de la OMS: P/E, P/T, IMC/E, T/E y PC/E.

Para una mayor ilustración gráfica, se observan en la Figura 4 los detalles del estado nutricional de niños con FQ menores de dos años de edad (n=9) y en la Figura 5 el resumen del estado nutricional de los niños con FQ mayores de dos años de edad.

Tabla 3. Estado nutricional de 84 niños y adolescentes con FQ que acudieron al Sub Programa de Fibrosis Quística del MSP y BS (2016).

Indicadores	n	%	IC 95%
Peso/Edad (de 0 a < 2 años)^a			; 64,1
Riesgo de desnutrición global (-2 y <-1 DE)	3	33,3	2,5 ; 97,5
Sin desnutrición (\geq -1 DE)	6	66,7	35,9
Peso/Talla (de 0 a < 2 años)^a			; 31,6
Desnutrición aguda moderada (-3 y <-2 DE)	1	11,1	-9,4 ; 49,4
Riesgo de desnutrición aguda (-2 y <-1 DE)	2	22,2	-5,0 ; 88,1
Sin desnutrición (\geq -1 y \leq +1 DE)	5	55,6	23,1 ; 31,6
Sobrepeso ($>$ +1 y < +2 DE)	1	11,1	-9,4
IMC/Edad (de 2 a 18 años)^b			; 35,1
Riesgo de desnutrición (-2 y <-1 DE)	19	25,3	15,5 ; 72,3
Adecuado (\geq -1 y \leq +1 DE)	46	61,3	50,3 ; 17,7
Sobrepeso ($>$ +1 y < +2 DE)	8	10,7	3,7 ; 6,4
Obesidad (\geq +2 DE)	2	2,7	-1,0
Talla/Edad (de 0-18 años)			; 25,1
Talla baja (<-2 DE)	14	16,7	8,3 ; 47,8
Riesgo de talla baja (\geq -2 y \leq -1 DE)	31	36,9	26,0 ; 57,7
Talla normal (>-1 DE)	39	46,4	35,1
Perímetro cefálico (de 0-3 años)^c			; 18,2
Microcefalia	2	11,1	4,0 ; 18,2
Riesgo de microcefalia	2	11,1	4,0 ; 87,2
Adecuado	14	77,8	68,4

^a Estimado en 9 niños < 2 años

^b Estimado en 75 niños \geq 2 años y < 19 años

Se destaca que en los menores de dos años de edad con FQ, ningún lactante presentó talla baja, el 56,6% presentó talla normal y un 11% presentó problemas relacionados a desnutrición moderada. Igual porcentaje presentó malnutrición por exceso (sobrepeso). Finalmente, al evaluar la prevalencia de microcefalia en los menores de 36 meses, ocho de cada 10 presentó perímetro cefálico adecuado, poco más del 10% presentó riesgo de microcefalia y el 11,1% restante presenta microcefalia. Figura 4.

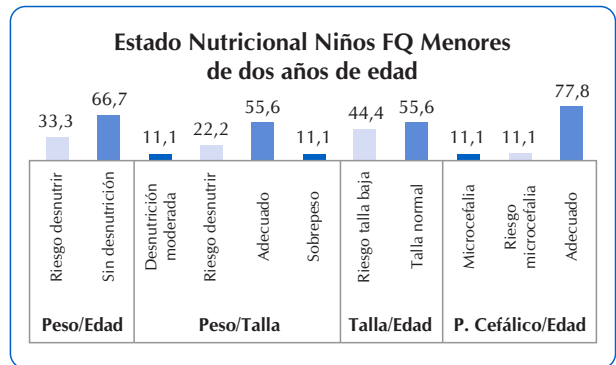


Figura 4. Estado nutricional de niños con FQ menores de dos años de edad, que asistieron al Sub Programa de Fibrosis Quística del MSPyBS (2016).

En el grupo de niños mayores de dos años y menores de 19 años (n=75), según el indicador IMC

para la edad, seis de cada 10 niños tuvo un estado nutricional adecuado, uno de cada 4 presentó riesgo de desnutrición, aproximadamente el 11% tiene sobrepeso y cerca del 3% obesidad, Al utilizar el indicador Talla para la edad para este grupo etáreo, el 17,3% presentó talla baja para la edad y poco más de un tercio riesgo de talla baja. Figura 5.

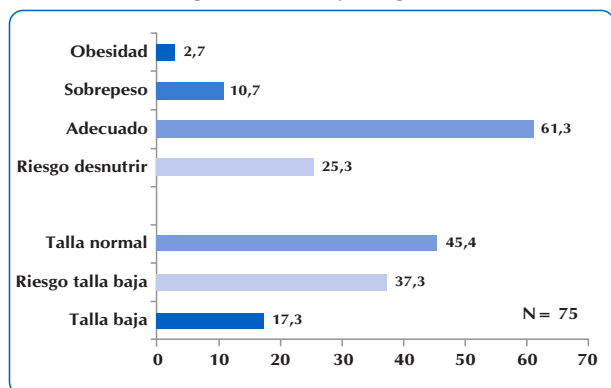


Figura 5. Estado nutricional de niños con FQ mayores de dos años de edad, que asistieron al Sub Programa de Fibrosis Quística del MSPyBS (2016).

Al comparar los datos antropométricos de los niños y adolescentes por sexo, se observó que si bien las mujeres presentaron menor puntaje z de P/E y T/E que los hombres, estas diferencias no alcanzaron a tener significancia estadística. Al clasificarlos por rango etario, entre los dos y 10 años se presentó el menor puntaje de T/E, sin embargo las diferencias por categorías de edad no fueron significativas, para ninguno de los indicadores (Tabla 4).

Tabla 4. Datos antropométricos de los niños y adolescentes con FQ que acudieron al Sub Programa de Fibrosis Quística del MSPyBS, clasificados según sexo y grupo de edad.

	Masculino	Femenino	valor P ^a	
Peso/Edad (puntaje z) ^b	-0,5 (0,3)	-0,7 (0,4)	0,7913	
Talla/Edad (puntaje z) ^c	-0,8 (0,2)	-1,1 (0,1)	0,255	
IMC/Edad (puntaje z) ^d	-0,3 (0,2)	-0,09 (0,2)	0,4619	
	≤ 2 años n=9	De 2 a 10 años n=58	≥ 10 años n=17	valor P ^a
Peso/Edad (puntaje z) ^b	-0,6 (0,8)	-	-	-
Talla/Edad (puntaje z)	-0,4 (1,3)	-1,1 (1,1)	-0,8 (0,9)	0,1626
IMC/Edad (puntaje z)	-0,5 (1,2)	-0,1 (1,1)	-0,4 (1,2)	0,4484

^a Diferencias por sexo evaluadas utilizando Test t-Student.
^b Estimado en 9 niños < 2 años
^c Estimado en los 84 niños
^d Estimado en 75 niños ≥ 2 años y < 19 años
^e Diferencias por grupo etario evaluadas utilizando ANOVA

Al considerar la meta de estado nutricional en niños con FQ mayores de dos años de edad, de IMC/E

igual o mayor a la mediana, se encontró que 32 niños y adolescentes (42,7%) estuvieron en este grupo. Sin embargo, también se destaca que 10 de los 32 niños presentó malnutrición por exceso. Figura 6.

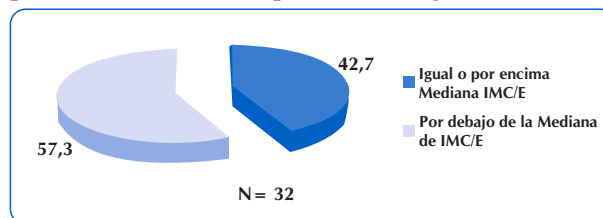


Figura 6. Porcentaje de niños y adolescentes con FQ mayores de dos años de edad, que presentaron IMC/E igual o mayor a la mediana.

En relación al aislamiento de *Pseudomona aeruginosa*, un total de 35 niños (41,7%, IC 31,2-52,2) presentó colonización crónica, siendo el promedio de edad 9±4,1 años. (Datos no mostrados en tablas).

En la Tabla 5, se observa que al analizar la función pulmonar a través de la espirometría (VEF₁) en los niños de seis años o más, se constató que cerca del 50% presentó afectación leve y aproximadamente 12% afectación moderada, los demás (41,9%) tuvieron función pulmonar normal.

Tabla 5. Función pulmonar de 43 niños y adolescentes ≥ 6 años con FQ que acudieron al Sub Programa de Fibrosis Quística del MSP y BS.

	n	%	IC 95%
VEF ₁ (continuo)* ^a	77,8	10	74,8 ; 80,9
Categorías de función pulmonar ^b			
Normal (VEF ₁ ≥ 80%)	18	41,9	27,2 ; 56,6
Afectación leve (VEF ₁ 65-79%)	20	46,5	31,6 ; 61,4
Afectación moderada (VEF ₁ 41-64%)	5	11,6	2,0 ; 21,2

*VEF₁: Volumen Espiratorio Forzado al Primer Segundo
^a Valores expresados como media y desviación estándar [X (DE)] (para todos los valores de este tipo)
^b Estimado en 43 de 46 niños ≥ 6 años

Al comparar el puntaje z IMC según la ausencia o presencia de *Pseudomona aeruginosa*, se observó que los niños con presencia de *Pseudomona aeruginosa* tienen significativamente peor estado nutricional que aquellos que no presentan *Pseudomona aeruginosa* (promedio de z IMC 0,02 versus -0,5 DE; p = 0,0324). Los datos constan en la Figura 7.

En la Tabla 6 se observa que, los niños y adolescentes que se encontraban con desnutrición o en riesgo de padecerla, presentaron significativamente peor función pulmonar que aquellos que no estuvieron en esa condición.

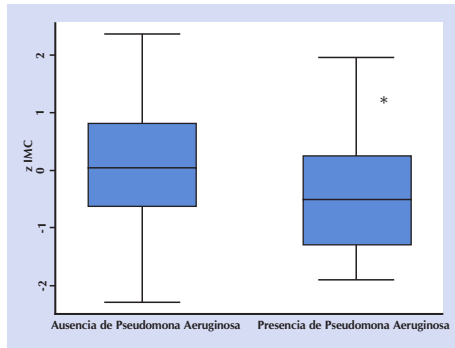


Figura 7. Comparación del estado nutricional de 84 niños y adolescentes con FQ que acudieron al Sub Programa de Fibrosis Quística del MSP y BS, según presencia o no de *Pseudomona aeruginosa*.

*Diferencia estadísticamente significativa $p < 0,05$

Tabla 6. Diferencia promedio en el volumen espiratorio forzado al primer segundo en 43 niños y adolescentes \geq seis años con FQ que acudieron al Sub Programa de Fibrosis Quística del MSPyBS, según estado nutricional.

Función pulmonar	Desnutrición o riesgo de desnutrición n = 12	Sin desnutrición, sobrepeso y obesidad n = 31	Valor P *
VEF ₁ *	72,5 (1,5)	79,9 (1,8)	0,0266

*VEF₁: Volumen Espiratorio Forzado al Primer Segundo

*Diferencias por estado nutricional evaluadas utilizando Test t-Student

Al analizar la correlación entre la función pulmonar, a través del VEF₁, y el estado nutricional (z IMC) en 43 niños y adolescentes \geq 6 años con FQ, se encontró un Coeficiente de correlación de Pearson: $r = 0,2527$ ($p = 0,001$). Figura 8

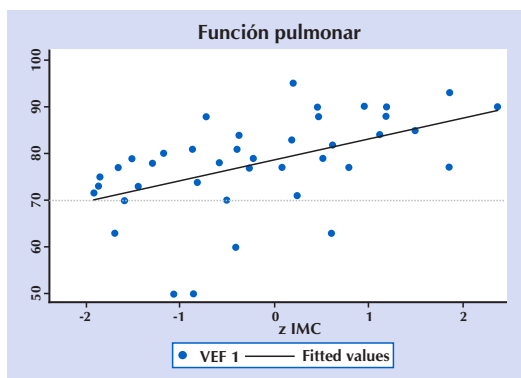


Figura 8. Correlación entre la función pulmonar (VEF₁) y el estado nutricional (z IMC) en 43 niños y adolescentes \geq 6 años con FQ. VEF₁: Volumen espiratorio forzado del primer segundo; z IMC: Puntuación z de índice de masa ponderal para la edad. Coeficiente de correlación de Pearson: $r = 0,2527$ ($p = 0,001$).

DISCUSIÓN

El déficit nutricional y el compromiso pulmonar progresivo son frecuentes en los pacientes con fibrosis quística. El deterioro clínico, asociado a altas tasas de mortalidad podría prevenirse con la detección neonatal y el diagnóstico precoz⁽²⁴⁾.

En el presente estudio, la mediana de edad al diagnóstico de FQ fue de 4,9 meses, siendo el 64% de los niños diagnosticados antes de los seis meses de vida, cifras que traducen un diagnóstico oportuno. En Paraguay, Garcete et al describieron en el año 2002 una mediana de edad al diagnóstico de 21 meses⁽²⁵⁾ sobre una población de 31 pacientes, cifra que comparada con la actual investigación, evidencia un importante avance. Esta mejoría podría deberse a la creación, del Programa Nacional de Detección Neonatal en nuestro país, en el año 2005.

Al comparar la edad de diagnóstico de FQ con aquellos países que cuentan con registros nacionales de pacientes con FQ, se encontró que en Brasil la mediana de edad al diagnóstico es de 19 meses⁽²⁶⁾. En países desarrollados como Canadá, el reporte disponible hace referencia que el 66,5%⁽²⁷⁾ de los niños son diagnosticados antes del año de edad. El registro de EEUU comunica 3,8 meses como la mediana de diagnóstico⁽¹¹⁾, Inglaterra 2 meses⁽¹³⁾, el registro europeo⁽¹⁰⁾ que abarca datos de 26 países informa 3,6 meses y finalmente en Australia la media es de 3 meses⁽¹²⁾, gracias a los programas de detección neonatal que operan en todos sus estados. Así como Australia, el resto de los países del mundo, irá implementado de manera universal los programas de detección neonatal para FQ, y tal vez en unos años ya no hablemos de formas clínicas predominantes al momento del diagnóstico. De hecho hoy día, encontramos muy pocos trabajos actualizados entre cuyas variables se describen estos parámetros.

Se resalta por tanto la importancia de la detección neonatal para un diagnóstico y tratamiento oportuno. Las observaciones clínicas de las últimas décadas, muestran clara evidencia en cuanto a los beneficios referentes al diagnóstico en las primeras semanas de vida^(24,28-30), ya que ello posibilita el inicio precoz de la terapéutica específica, hecho que incide directamente en el pronóstico de la enfermedad. El cribaje en el

recién nacido mejora el estado nutricional, previene la desnutrición, brinda oportunidades de realizar intervenciones precoces para reducir el daño pulmonar irreversible y es mucho menos costoso que un diagnóstico tradicional^(31,32).

En el presente trabajo el 22% de los pacientes fue diagnosticado por prueba de detección neonatal, en comparación con Brasil y Argentina que reportan 22 y 29% respectivamente^(17,26). En países desarrollados el porcentaje es aún más elevado, llegando a 50% en Australia²⁹, 59,6% en EEUU⁽¹¹⁾, 75% en la unión europea⁽¹⁰⁾. En este sentido, debemos resaltar que la detección neonatal en Paraguay, se hizo universal para la FQ recién a partir de enero del año 2016, motivo por el cual la cifra de diagnóstico sintomático sigue siendo aún la predominante.

En esta investigación la forma más frecuente de presentación clínica fue la mixta, una asociación de compromiso simultáneo, respiratorio y digestivo/nutricional, observado en poco más del 40% de los participantes. Este valor, si bien mantiene la tendencia, difiere a lo descripto en el año 2011⁽³³⁾ en el que el 68% de los pacientes evidenció una forma mixta de presentación al momento del diagnóstico. Este hecho podría atribuirse a que entonces el 100% de los diagnósticos fueron sintomáticos, no estando presentes aun la categoría de forma asintomática, que incluye a los pacientes de detección neonatal y a aquellos diagnosticados por antecedentes familiares. El reporte realizado por Chaustre⁽³⁴⁾ en Venezuela, halló también una mayor frecuencia de la forma mixta de presentación e incluso con valores más altos que el descripto en este estudio, 76% de los casos. Sin embargo, González et al⁽³⁵⁾ reportan en España sólo un 18% de casos con forma mixta de presentación, mientras que en el Brasil un 64% de los pacientes debutó con clínica respiratoria exclusiva⁽²⁶⁾. Estas discrepancias podrían atribuirse probablemente a diferencias en el origen genético de las diversas poblaciones de FQ, así como a la variabilidad en la distribución de las diversas mutaciones.

Referente a la frecuencia de pacientes suficientes pancreáticos, el hallazgo de esta investigación fue similar a la descripta en estudios internacionales de diferentes series^(2,3,4,11).

La frecuencia de desnutrición en FQ es muy variable, con cifras que pueden oscilar entre el 10 y 50% o incluso más^(2,35) dependiendo de varios factores entre los que podemos citar: la edad de diagnóstico, la detección por pesquisa neonatal, el criterio utilizado para su definición, tales como parámetros antropométricos, patrones de referencia locales o internacionales, así como los puntos de corte⁽³⁶⁾. Dado lo trascendente de este punto y con la premisa de unificar criterios, en el año 2005 la CCF propone a un grupo de expertos reunirse con el objeto de evaluar criterios diagnósticos en FQ y a la vez definir los objetivos nutricionales⁽²⁰⁾. El grupo de trabajo sugirió utilizar el IMC/E dada su mayor sensibilidad para detectar déficit nutricional y su estrecha correlación con la función pulmonar. El punto de corte recomendado como meta, fue mantener un $IMC/E \geq$ al P_{50} o \geq a 0 DE en niños y adolescentes y una relación $P/T \geq$ al P_{50} o \geq 0 DE en niños menores de 2 años de edad^(2, 4,20). Esta directriz se basa en que sobre la mediana o por encima del percentil P_{50} de IMC, el VEF_1 evidencia un *plateau* superior a 80% y bajo la mediana o el P_{50} se deteriora, con mayor pendiente bajo P_{10} ^(20,21,22,23).

En esta investigación, si bien el 74% de los pacientes presentaron un IMC en rango según criterios de la OMS, solo el 42,7% llegó a la meta u objetivo nutricional. Como antecedente del tema a nivel nacional, en el año 2014 en una investigación previa, se reportó un porcentaje del 50% de pacientes en rango para IMC, de los cuales solo un 27%⁽³⁷⁾ llegaba entonces a la meta u objetivo nutricional, constatándose que los resultados actuales evidencian mejoría en las características nutricionales de los pacientes en Paraguay. Esta situación es experimentada desde hace tiempo atrás en otros países, documentada a través del reporte periódico de sus registros. Así, en el correspondiente al de EEUU, se puede apreciar claramente como los pacientes entre dos y 20 años han incrementado en las últimas décadas su IMC entre 15 y 25 percentiles^(2,11).

La tendencia actual para comparar el estado nutricional entre diferentes países o regiones, es utilizar el valor de la media del puntaje z para IMC/E o su ubicación con respecto al P_{50} . El valor de la media para IMC/E encontrada en esta investigación fue de -0,2 DE, que equivaldría en torno al P_{45} . Al comparar

estos datos con los registros internacionales de pacientes con FQ, son similares al de Brasil, que presenta una media de IMC en el P₄₃, lo que equivaldría a que el 57% de su población FQ no llega a la meta u objetivo nutricional⁽²⁶⁾. Para EEUU, la media se sitúa en el P₅₄⁽¹¹⁾ para Canadá en el P₄₄⁽²⁷⁾, Inglaterra P_{C54}⁽¹³⁾ y la Unión Europea P₅₀⁽¹⁰⁾. Estos datos generales traducirían, que la adhesión al tratamiento enzimático y el empleo de un apoyo nutricional intensivo basados en dietas hipercalóricas, han hecho posible que en las últimas décadas la mejora del estado nutricional sea realidad, con todas las ventajas que esto supone en cuanto a morbi mortalidad^(2,4).

La talla baja es una observación frecuente y de causa multifactorial en los niños y adolescentes con FQ, estando asociada la mayoría de las veces al diagnóstico tardío o a desnutrición severa. El registro de EEUU reporta un 9,9% de talla baja⁽¹¹⁾ entre sus pacientes, Chile 12%⁽²¹⁾, Brasil⁽²⁶⁾ en su registro no informa porcentajes, pero la media de z score para la talla es de -0,5, equivalente al P₂₅, Australia 2%⁽²⁹⁾, todos inferiores al 16% de talla baja reportada en este trabajo, situación que traduce un importante número de niños con desnutrición crónica, posible reflejo de marcado déficit ponderal en el pasado. Tienen importante influencia las características parentales de cada muestra, siendo una limitante en este caso no haber considerado o tenido en cuenta la talla genética para su corrección. Desde hace unos años se plantea, la necesidad de tal vez redefinir la talla baja en este grupo de pacientes y evaluar la necesidad de dar mayor énfasis a la velocidad de crecimiento⁽²²⁾.

Por otra parte, la obesidad y el sobrepeso en la edad infantil se han convertido en una auténtica epidemia tanto en los países desarrollados como en desarrollo. En Paraguay, la prevalencia de sobrepeso/obesidad en niños y adolescentes es cercana al 33%. Las causas de este fenómeno son multifactoriales, entre éstos, un mayor consumo de alimentos con alto contenido energético, la disminución de la actividad física y un mayor número de horas frente al televisor y computadoras. Esta tendencia en el estilo de vida no es exclusiva de la población sana, afectando a los pacientes con enfermedades crónicas, como la FQ, probablemente con mayor intensidad⁽³⁵⁾. Es

importante destacar que dos niños presentaron obesidad y ocho sobrepeso (en conjunto 13% del total). Este es un hallazgo bastante significativo ya que aparece en una patología históricamente relacionada con la desnutrición. En la literatura internacional, no existen datos relevantes sobre la verdadera frecuencia de este problema tal vez emergente en la FQ. Las publicaciones sobre el tema son muy escasas, de hecho los registros nacionales o regionales, no hacen ninguna mención al respecto, excepto el registro de Canadá⁽²⁷⁾ que cita una frecuencia de 2% para obesidad y 7% para el sobrepeso. En Inglaterra se citan cifras del 10%⁽²⁸⁾, en Grecia del 13,7%⁽³⁸⁾ y en España del 5%⁽³⁵⁾. El sobrepeso puede influir negativamente en la función pulmonar, y a la vez si está presente favorecer la aparición de complicaciones asociadas tales como la diabetes relacionada a la FQ⁽³⁹⁾, las dislipidemias y la esteatosis hepática. Se considera por tanto, que el soporte nutricional debe ser individualizado. De hecho, desde hace unos años se viene planteando, de la necesidad real de mayor aporte energético en todos los casos. Postulándose a la fecha, que el niño debe recibir una alimentación balanceada teniendo como parámetros de evaluación de requerimientos energéticos, sus curvas de ganancia en peso y talla⁽²⁾. Si con un aporte energético común para un niño sano, el niño con FQ crece y se desarrolla normalmente, no ameritaría un aporte extra sino, una vigilancia cercana para detectar cualquier necesidad de intervención oportuna^(2,4,40).

La medición del perímetro o circunferencia craneana es fundamental hasta los 3 años de vida⁽¹⁸⁾ ya que experimentan un gran aumento debido al crecimiento del encéfalo y a la maduración del sistema nervioso central. Este es afectado por el estado nutricional, una menor circunferencia cefálica está asociada a mayores posibilidades de retardo mental. Cabe destacar que dos pacientes presentaron microcefalia y otros dos lactantes, riesgo de microcefalia. Esta situación podría corresponder a pacientes con antecedentes de marcada afectación nutricional en los primeros meses de vida. Muchos factores influyen para un adecuado control y la posibilidad de realizar intervenciones óptimas. También las frecuentes internaciones empeoran aún más el déficit nutricional, por las horas de ayuno y el tipo de

alimentación recibida durante los ingresos hospitalarios. Estos pacientes se beneficiarían con un apoyo de estimulación oportuna. En este caso, los dos niños que presentaron microcefalia, tenían antecedente de ileo meconial, con numerosas re intervenciones y largas estadías hospitalarias.

La colonización crónica por *Pseudomona aeruginosa*⁽⁹⁾, se ha asociado con mayor deterioro de la función pulmonar y peor pronóstico, más aún si ocurre durante los primeros años de vida. Los controles rutinarios, con cultivos de secreción traqueal cada 2 a 3 meses^(16,17,41) según el caso en particular, permite el aislamiento precoz de esta bacteria, en fase asintomática⁽⁴²⁻⁴⁴⁾, permitiendo así iniciar de inmediato tratamiento agresivo, para intentar erradicación de la *Pseudomona aeruginosa* y de esa manera posponer el inicio de la colonización crónica^(16,17). En la edad adulta el porcentaje de colonización puede ser tan alto como del 70 a 80 %^(17,43).

En este estudio el 40% de los participantes mostraron colonización crónica para dicho microorganismo, en comparación con lo reportado por Brasil que describe cifras del 37%⁽²⁶⁾, EEUU de 47%⁽¹¹⁾ y la Unión Europea de 30%^(10,44). El promedio de edad de colonización en el presente trabajo fue de 9,04 años, bastante precoz probablemente por antecedente de diagnóstico tardío, situación en que un alto porcentaje ya está colonizado desde el diagnóstico y generalmente presenta antecedentes de internaciones por cuadros respiratorios a repetición. A diferencia de lo reportado por Inglaterra, donde los niños de 9 a 11 años presentan colonización solo en el 27 % de los casos⁽⁴⁴⁾. En cambio EE UU llega a nuestra misma proporción con un 42 % de colonizados⁽¹¹⁾.

El menor IMC que se evidenció en los portadores de dicho microorganismo, coincide con lo descrito por Barja en Chile²¹. Dicha asociación se explica porque la colonización conlleva *per se* altos requerimientos energéticos, acentuados por la mayor frecuencia de exacerbaciones que producen además anorexia, disminuyendo la ingesta de alimentos y empeorando la desnutrición.^(42,45)

La correlación directa entre VEF₁ e IMC también fue significativa en este estudio. Prácticamente todos los trabajos reportan este resultado. En la región, mencionamos a Barja et al en Chile⁽²¹⁾ y la exhaustiva

revisión de Marrichi et al en Brasil que también lo confirman⁽⁴⁶⁾. Aún no está claro el mecanismo de esta interacción, que probablemente depende de la preservación de masa magra, con mejor contractibilidad de los músculos respiratorios. Algunos estudios demuestran que la intervención nutricional puede asociarse a mejoría del VEF₁ o al menos a desaceleración de su deterioro⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾.

Varios estudios han demostrado que el IMC es un parámetro más sensible que el peso para la altura⁽²⁰⁾. Sin embargo, el IMC no debe utilizarse de forma aislada para evaluar el estado nutricional de los pacientes con FQ, ya que no determina la composición corporal⁽²⁾.

En la FQ, el desequilibrio entre la síntesis y la degradación proteica para satisfacer los requerimientos energéticos del cuerpo, puede conducir a una pérdida desproporcionada de masa corporal magra, con atrofia muscular, incluyendo atrofia muscular respiratoria. Dado que el peso corporal se compone principalmente de masa grasa y masa libre de grasa, la observación de estos dos compartimentos corporales por separado, puede proporcionar información más precisa sobre el estado nutricional, que está directamente relacionado con la enfermedad pulmonar, la principal causa de morbilidad y mortalidad en la FQ⁽⁴⁷⁾.

En conclusión, dentro del manejo transdisciplinar de las personas con FQ, uno de los principales pilares lo constituye el apoyo nutricional, el cual deberá ser siempre personalizado. A la fecha, aun con los grandes avances terapéuticos para esta patología, todavía un grupo importante de pacientes presenta un estado nutricional sub óptimo. Pero por otro lado, el apoyo nutricional en algunos casos muy agresivo, sumado a un estilo de vida poco saludable, estaría generando, aunque todavía en pequeña proporción, el surgimiento de trastornos nutricionales por exceso.

A partir del presente trabajo, se plantea la necesidad de creación del Registro Nacional de FQ que haría posible el monitoreo continuo de la situación de todos los pacientes, de manera a disponer de datos que puedan orientar a toma de decisiones, con el objeto de mejorar la calidad de vida de los niños y adolescentes con FQ.

REFERENCIAS

1. Edmondson C, Davies J. Current and future treatment options for cystic fibrosis lung disease: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Chronic Dis* 2016;7(3):170-83.
2. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2016;35(3):557-77.
3. Sabharwal S. Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2016;12(1):43-7.
4. Cystic Fibrosis Trust. Nutrition Working Group. Nutritional Management of Cystic Fibrosis. Bromley, UK: Cystic Fibrosis Trust; Setember 2016. Disponible en <https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/clinical-care/consensus-documents>.
5. Paul L. Is bronchoscopy an obsolete tool in cystic fibrosis? The role of bronchoscopy in cystic fibrosis and its clinical use. *J Thorac Dis* 2017;9(10):S1139-45.
6. Assis D, Debray D. Gallbladder and bile duct disease in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017;16:S62-9.
7. Sosnay P, White T, Farrell P, Ren C, Derish N, Howestine M, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Nonscreened Populations *J Pediatr* 2017;181S:S52-7
8. Silva Filho L, Castaños C, Hernán Ruíz H. Cystic fibrosis in Latin America. Improving the awareness. *J Cyst Fibros* 2016;15(6):791-3.
9. Pressler T, Bohmova C, Conway S, Dumcius S, Hjelte L, Høiby N et al. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection definition: Euro Care CF. Working Group report. *J Cyst Fibros* 2011;10(suppl 2):S75-8.
10. ECFSPR Annual Report 2014. (European Cystic Fibrosis Society Patient Report) Zolin A, McKone E, van Rens J, Fox A, Iansa P, Preftitsi A, et al. Karup, Denmark: European Cystic Fibrosis Society; 2016. Consultado 20 noviembre 2016. Disponible en https://www.ecfs.eu/sites/default/files/images/ECFSPR_Annual%20Report%202014_Nov2016.pdf
11. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2015 Annual Data Report Bethesda, Maryland ©2016 Cystic Fibrosis Foundation. Consultado 20 noviembre 2016. Disponible en <https://www.cff.org/Our-Research/CF-Patient-Registry/2015-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
12. Australian Cystic Fibrosis Data Registry 2014. Consultado 20 noviembre 2016. Disponible en <https://www.monash.edu/medicine/news/latest/articles/australian-cystic-fibrosis-data-registry-comes-to-sphpm>
13. UK CF Registry. Annual data report 2015. Kent: Cystic Fibrosis Trust; 2016. Consultado 20 noviembre 2016. Disponible en www.cysticfibrosis.org.uk/registryreports
14. Saxby N., Painter C., Kench A., King S., Crowder T. and the Australian and New Zealand Cystic Fibrosis Nutrition Guideline Authorship Group (2016). Nutrition Guidelines for Cystic Fibrosis in Australia and New Zealand, ed. Scott C. Bell, Thoracic Society of Australia and New Zealand, Sydney.
15. Gaskin KJ. Nutritional care in children with cystic fibrosis: are our patients becoming better? *Eur J Clin Nutr* 2013;67:558-64.
16. Programa de Prevención de Fibrosis Quística y del Retardo Mental, Dirección General de Programas de Salud, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Guía Clínica: Fibrosis Quística. Asuncion-Paraguay; 2009.
17. Comités Nacionales de Neumonología, Nutrición, Gastroenterología y Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. 2014. Argentina 61 p. Consultado 20 noviembre 2016. Disponible en www.fibrosisquistica.org.ar/images/consenso_fq_2014.pdf
18. Manual básico de evaluación nutricional antropométrica. Asunción: Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Instituto Nacional de Alimentación y Nutrición. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social; 2015:3-30.
19. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. The WHO child growth standards. 2006. Consultado 20 noviembre 2016. Disponible en <http://www.who.int/childgrowth/en/>
20. Stallings V, Stark L, Robinson K, Feranchack A, Quinton H: Evidence-Based Practice. Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency:

Results of a Systematic Review: clinical practice guidelines on growth and nutrition subcommittee; ad hoc working group. *J Am Diet Assoc* 2008;108:832-9.

21. Barja S, Espinoza T, Cerda J, Sánchez I. Evolución nutricional y función pulmonar en niños y adolescentes chilenos con fibrosis quística. *Rev Med Chile* 2011; 139: 977-84.
22. Lai HJ, Shoff SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(1):161-6.
23. Schindler T, Michel S, Wilson A. Nutrition Management of Cystic Fibrosis in the 21st Century. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(4):488-500.
24. Farrell P, Lai H, Li Z, Kosorok M, Laxova A, Green C, et al. Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: enough is enough! *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S30-6.
25. Garcete L, Corrales B. 2002. Evaluación Nutricional de pacientes con fibrosis quística. *Pediatría Py (Paraguay)* 2002;29:25(Abstract 77).
26. Brazilian Cystic Fibrosis Patient Registry 2013 Annual Data Report. Consultado 20 noviembre 2016. Disponible en http://portalgbefc.org.br/wp-content/uploads/2016/03/REBRAFC_2013_EN.pdf
27. Canadian Cystic Fibrosis Registry 2013 Annual Report. Consultado 20 noviembre 2016. Disponible <http://www.cysticfibrosis.ca/uploads/cf%20care/Canadian-CF-Registry-2013-Final.pdf>
28. Sermet-Gaudelus I, Mayell S, Southern K, European Cystic Fibrosis Society NSWG. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros* 2010;9:323-9.
29. Nguyen TT-D, Thia LP, Hoo A-F, Bush A, Aurora O, Wade A et al. Evolution of lung function during the first year of life in newborn screened cystic fibrosis infants. *Thorax* 2014;69:910-7.
30. Farell P, Kosorok M, Rock M, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis in cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Pediatrics* 2001;107:1-14.
31. McKay K, Waters D, Gaskin K. The influence of newborn screening for cystic fibrosis on pulmonary outcomes in New South Wales. *J Pediatr* 2005;147(3):S47-50.
32. Southern K, Munck A, Pollitt R. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros* 2007;6:57-65.
33. Ortiz-Paranza L, Castro H, Dalles I, Asurra M. Aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* al Diagnóstico en Niños con Fibrosis Quística. *Rev. Inst. Med. Trop*. 2011;6:24(Abstrac067).
34. Chaustre I. Fibrosis quística en Venezuela. *Revista Neumología Pediátrica* 2010;51(1):53-5.
35. González D, Díaz J, Bousoño- García C, Rivas M, Acuña M, Heredia S et al. Estado nutricional en pacientes pediátricos con fibrosis quística. *BOL PEDIATR* 2012;52:14-8.
36. Lai HJ. Classification of nutritional status in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12(6):422-7.
37. Ortiz Paranza L, Berton A, Alcaraz A, Dalles I, Ascurra M. 2014. Fibrosis quística: perfil epidemiológico en un Programa Nacional (en línea). Natal, Brasil. 19 ° Congreso Latinoamericano. 10 ° Congreso Iberoamericano de Gastroenterología, Hepatología y Nutricion. Consultado 20 noviembre 2016. Disponible en <http://www.sbp.com.br/trabalhos-de-congressos-da-sbp/15-congresso-brasileiro-de-gastroenterologia-peditrica/0334-fibrosis-quistica-fq-perfil-epidemiologico-depacientes.pdf>
38. Panagopoulou, M, Nikolaou A, Nousia-Arvanitakis S. Prevalence of malnutrition and obesity among cystic fibrosis patients. *Pediatrics International* 2014;56:89-94.
39. Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2014;15(Suppl. 20):65-76.
40. Wilschanski M, Braegger C, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R et al. Highlights of the ESPEN-ESPGHAN-ECFS Guidelines on Nutrition Care for Infants and Children With Cystic Fibrosis. *JPGN* 2016;63(6):671-5.
41. Ministerio de Salud. Guía Clínica Fibrosis Quística Santiago: Minsal, 2007
42. Mc Phail G, Acton J, Fenchel M, Amin R, Seid M. Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic pseudomonas aeruginosa infections, and dornase alfa use. *J Pediatr* 2008;153:752-7.

43. Milla C. Nutrition and lung disease in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2007;28:319-30.
44. Mc Kornick J, Sims E, Green M, Metha G, Culross F, Metha A. Comparative analysis of Cystic Fibrosis Registry data from the UK with USA, France and Australasia B. *J Cyst Fibros* 2005;4:115-22.
45. Miranda C, Alves J, de Oliveira C, Gomez M, Pereira A. Association between nutritional status measurements and pulmonary function in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35(5):409-14.
46. Marrchi R, Pezzo A, De Lima F, Levy C, Barros A, Riberiro J. Associação dos parâmetros de crescimento e nutricionais com função pulmonar na fibrose cística: revisão da literatura. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(4):503-9.
47. Engelen M, Com G, Deutz N. Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17:515-20.