

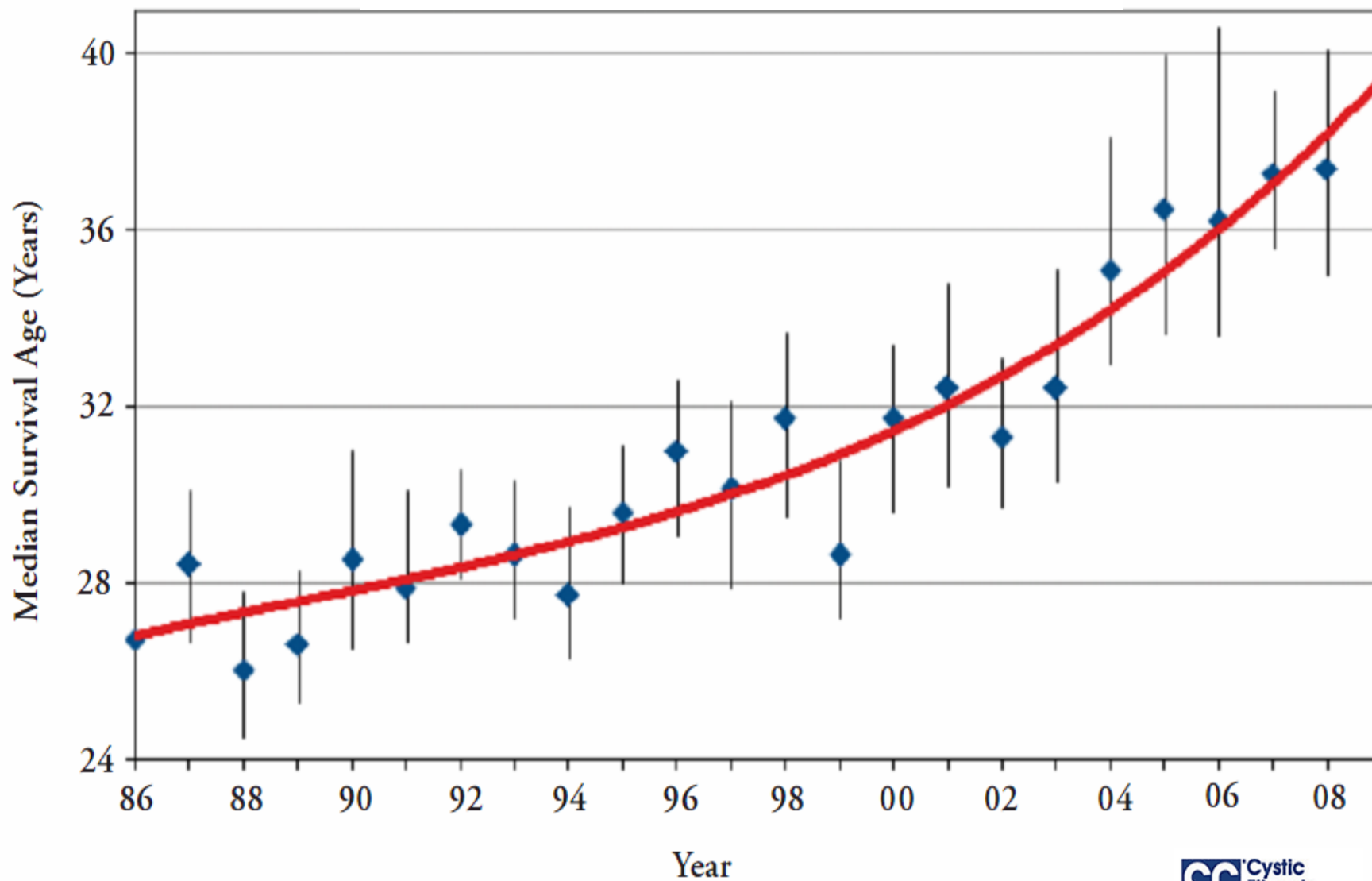
Fibrosis Quística

Aspectos Nutricionales

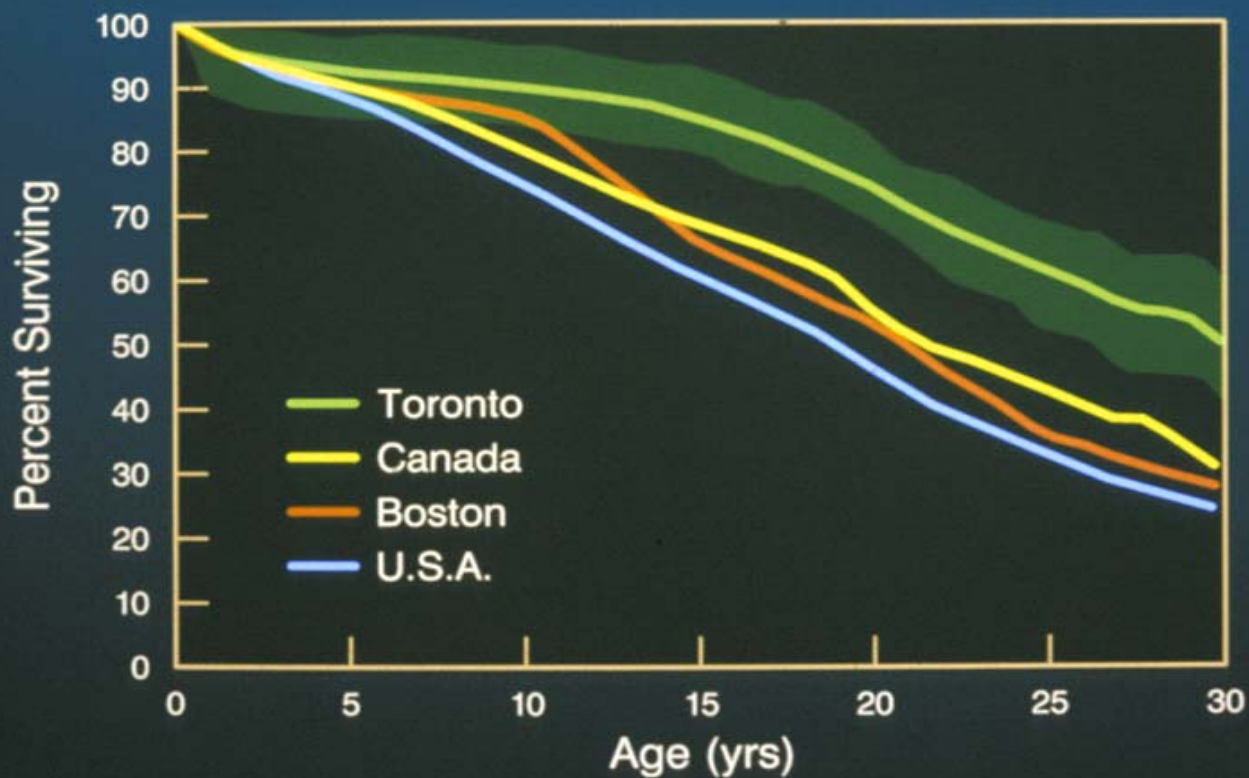


Dra. Adriana Fernández
Hospital de Niños de La Plata

Sobrevida media 1986-2008



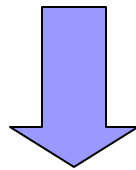
1972-81 Survival Curves CF Patients with Normal Birth





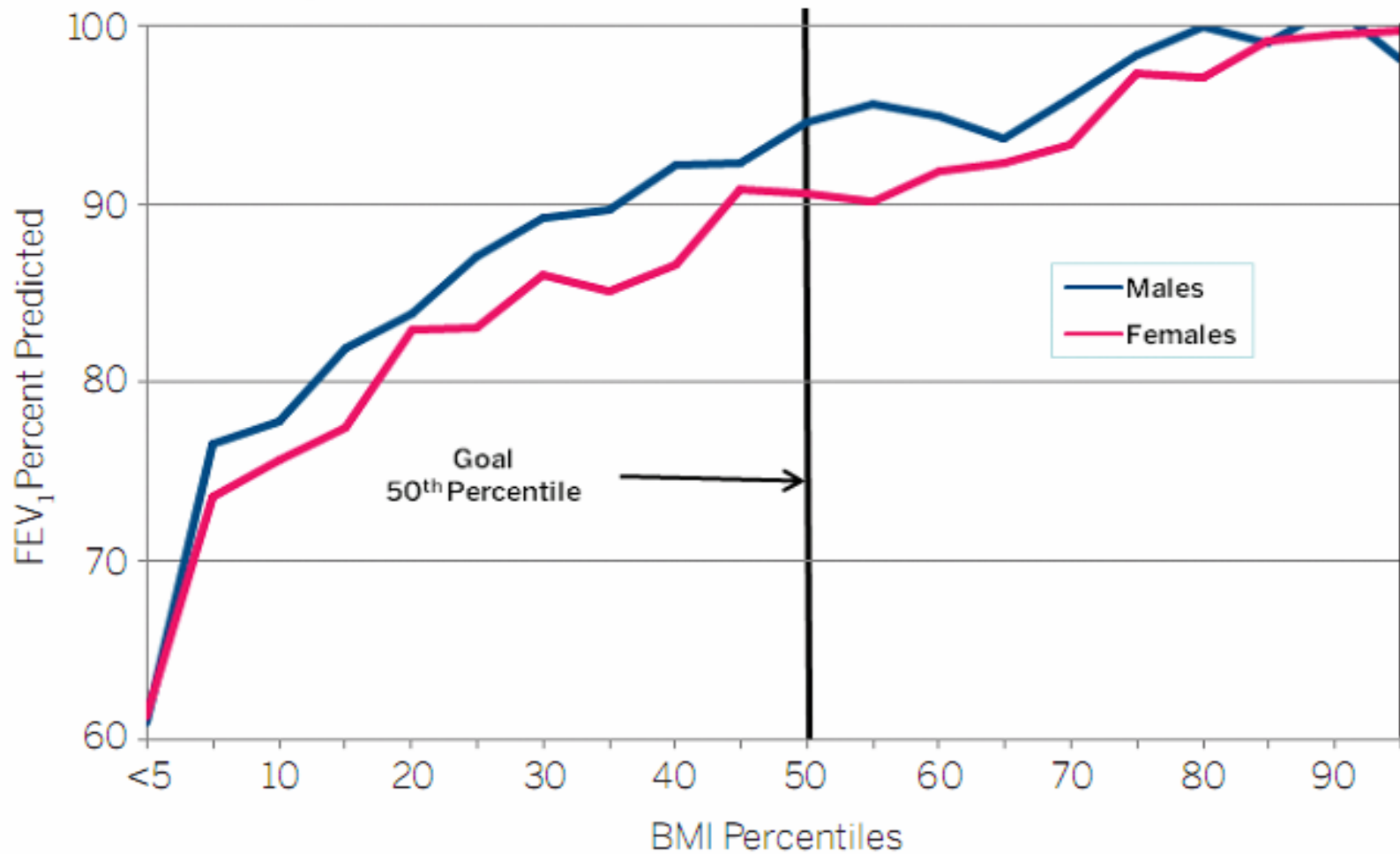
FQ: Nutrición

Objetivo: Crecimiento Normal



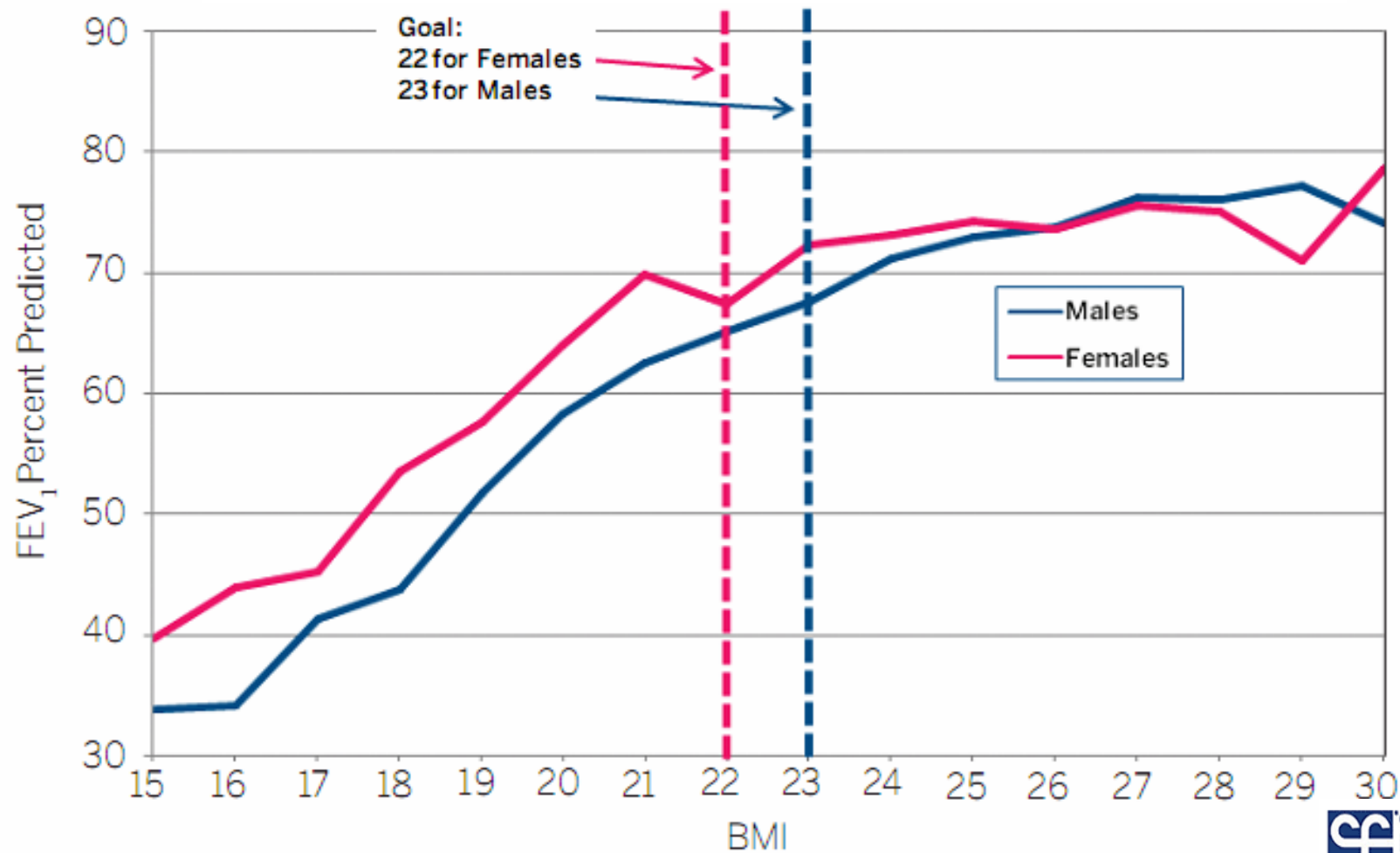
**No existen pruebas científicas para
justificar el crecimiento anormal
en niños con fibrosis quística**

FEV₁ vs. IMC en niños de 5-20 años



Objetivo: Talla genética

FEV₁ vs. IMC en adultos de 15-30 años



EVALUACIÓN CLÍNICA-FUNCIONAL DE NIÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA (FQ) DETECTADOS POR PESQUISA NEONATAL O POR SÍNTOMAS CLÍNICOS: CUATRO AÑOS DE SEGUIMIENTO

		2005			2006			2007			2008	
	z IMC	Z T/E*	VEF ₁	Z IMC*	Z T/E*	VEF ₁	z IMC	Z T/E*	VEF ₁	z IMC	Z T/E	VEF ₁
P	0,18	-0,21	96%	0,44	-0,28	86%	0,12	0,07	95%	-0,07	0,06	93%
S	-0,17	-0,95	88%	-0,50	-1,01	76%	-0,50	-0,80	83%	-0,45	-0,80	76%

Variables	Grupo P	Grupo S	p
Edad al diagnóstico (años)	0,16 ± 0,13	1,03 ± 1,23	0,002
Edad derivación (años)	0,98 ± 1,69	1,28 ± 1,25	0,5

Fibrosis Quística: Nutrición

Dieta libre

Mayor contenido de energía y proteínas

Mayor ingesta de sal

Suplementos con vitaminas liposolubles (A,D,E y K)

Reemplazo enzimático

Intervenciones nutricionales (conducta, suplementación, soporte nutricional)

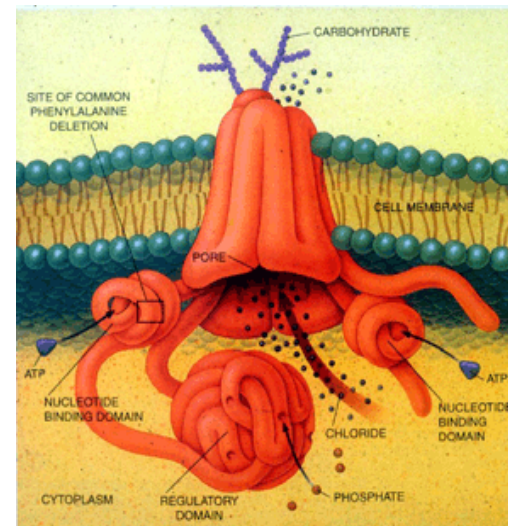
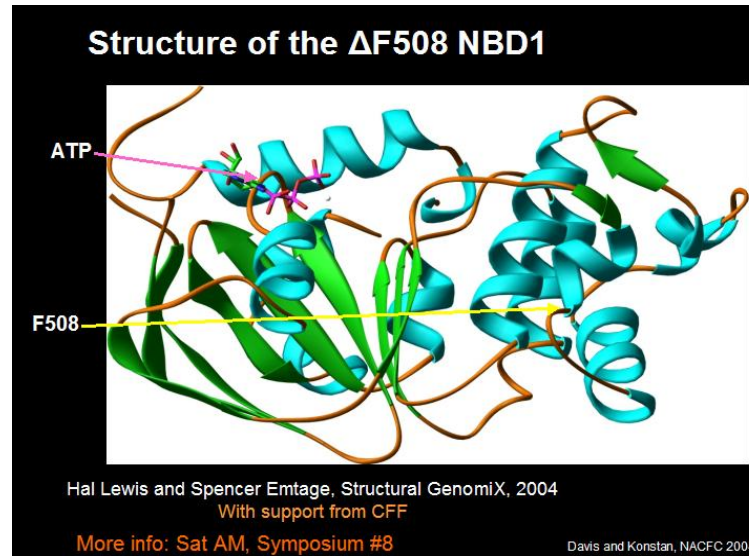
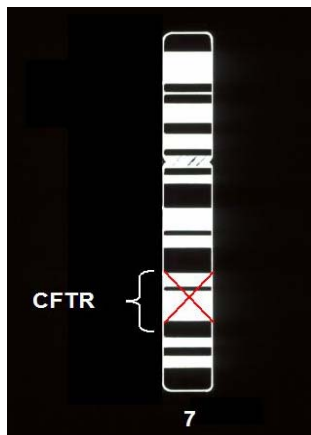
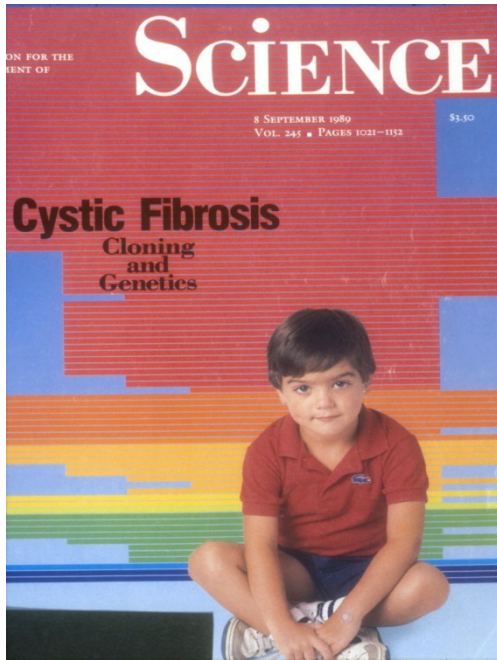




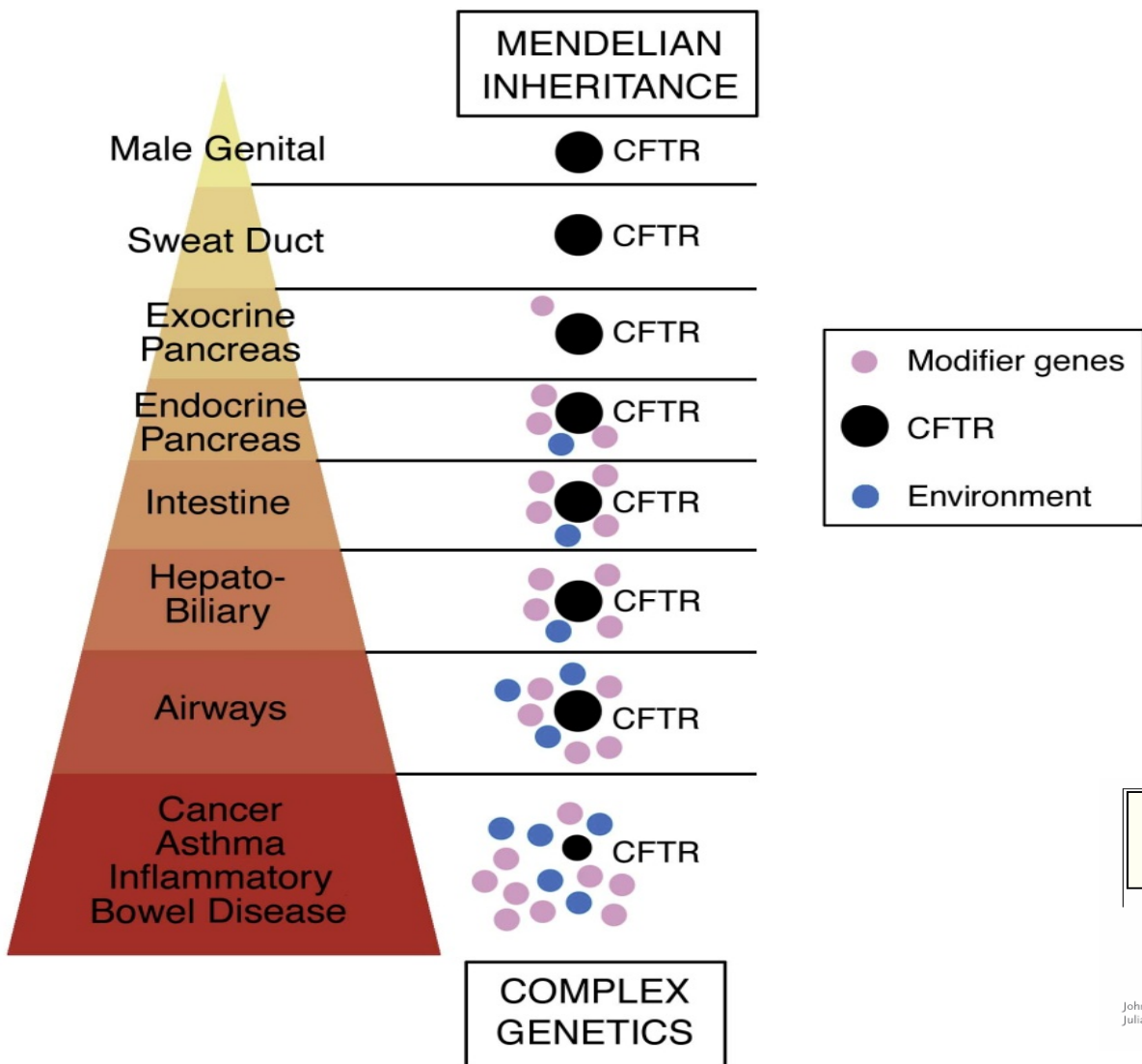
Sociedad Argentina de Pediatría
Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Consenso Nacional de Fibrosis Quística
Cystic Fibrosis: a Consensus Statement

Comités Nacionales de Neumonología, Nutrición, Gastroenterología e Infectología



FIBROSIS QUÍSTICA



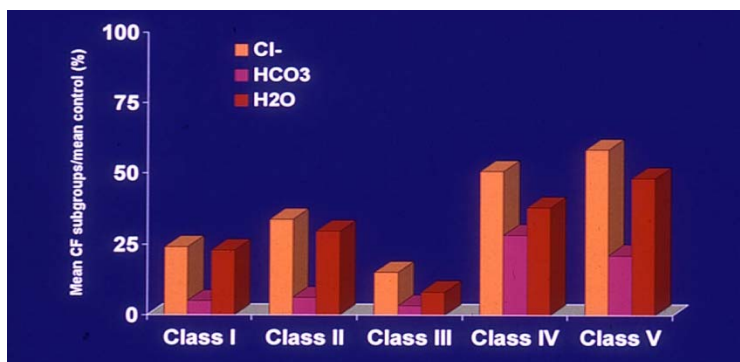
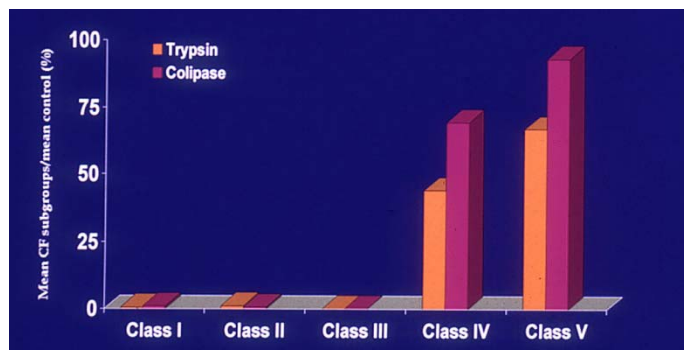
The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 OCTOBER 6, 2005 VOL. 353 NO. 14

Genetic Modifiers of Lung Disease in Cystic Fibrosis

Mitchell L. Drumm, Ph.D., Michael W. Konstan, M.D., Mark D. Schluchter, Ph.D., Allison Handler, R.N., Rhonda Pace, B.S., Fei Zou, Ph.D., Maimoona Zariwala, Ph.D., David Fargo, Ph.D., Airong Xu, M.D., John M. Dunn, M.S., Rebecca J. Darragh, M.S., Ruslan Dorfman, Ph.D., Andrew J. Sandford, Ph.D., Mary Corey, Ph.D., Julian Zielenski, Ph.D., Peter Durie, M.D., Katrina Goddard, Ph.D., James R. Yankaskas, M.D., Fred A. Wright, Ph.D., and Michael R. Knowles, M.D., for the Gene Modifier Study Group*

Insuficiencia Pancreática en FQ



GENOTIPO	IP (%)	SP (%)
$\Delta F508/\Delta F508$	99	1
$\Delta F508/otra$	70	30
Otra/otra	34	66

Score de pacientes con Insuficiencia pancreática con mutación conocida

Mutation	Total PI	Total PI+PS	PIP score
621+1G>T	96	96	1.00
711+1G>T	36	36	1.00
R553X	24	24	1.00
I507del	11	11	1.00
G542X	74	75	0.99
F508del	1276	1324	0.96
1717-1G>A	20	21	0.95
W1282X	19	20	0.95
N1303K	45	48	0.94
R1162X	12	13	0.92
G551D	59	67	0.88
G85E	16	22	0.73
A455E	18	37	0.49
2789+5G>A	6	16	0.38
R334W	1	10	0.10
3849+10kbC>T	2	22	0.09
R117H	1	25	0.04



Consensus Report-Enzyme Dosing CF Foundation (US) and FDA

Lactantes	2000-4000 UI Lipasa/120ml Fórmula o leche materna
Niños < 4 años	1000 UI Lipasa/Kg/comida
Niños > 4 años/adultos	500 UI Lipasa/Kg/comida no superar 2500 UI

NO SUPERAR 10.000 UI/Kg./LIPASA



Terapia Enzimática

- Comercializadas en 1931 antes de la creación de la FDA (sin comprobación de seguridad y eficacia)
- Las microcápsulas con cubierta entérica nunca fueron aprobadas
- En los 90' por aparición de casos con colonopatía fibrosante se reevaluó su eficacia y seguridad
- En el 2004 FDA lanza una guía para que en 4 años los fabricantes aseguren eficacia y seguridad del producto

Reaction by the FDA

- Federal Register of July 15, 1991 (56 FR 32282)
 - Due mostly to bioavailability problems associated with use of pancreatic extract drug products and other problems reported with the products manufactured as enteric-coated tablets and encapsulated enteric-coated microspheres, the FDA concluded that preclearance of each product to standardize enzyme bioactivity would be necessary
 - The FDA also determined that continuous physician monitoring of patients is a collateral measure necessary to the safe and effective use of pancreatic enzyme drug products, requiring such products to be available by prescription only



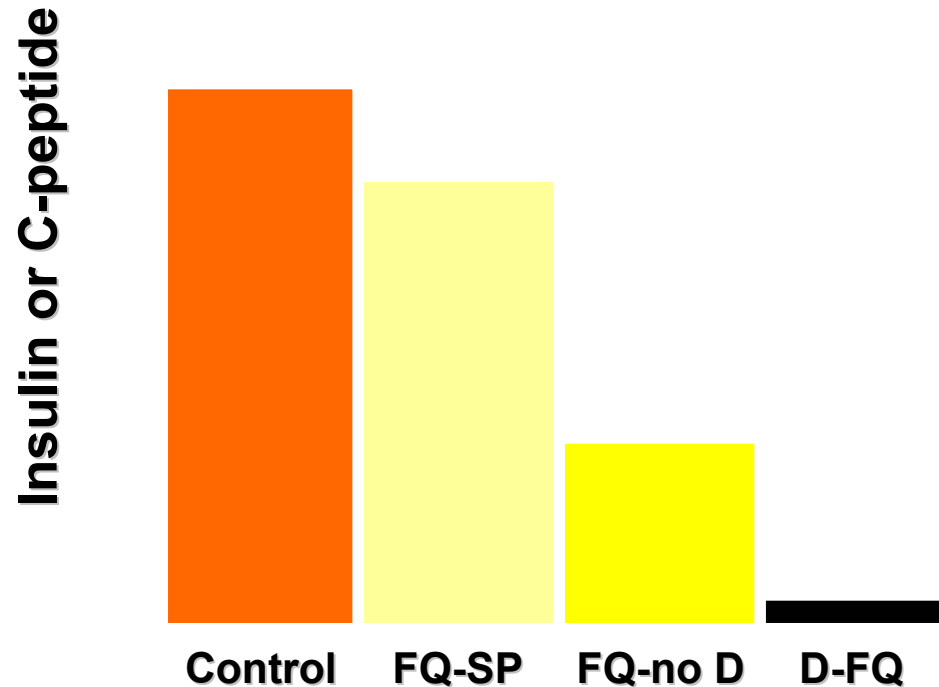
Terapia Enzimática

En la actualidad sólo tres productos fueron aprobados bajo las nuevas exigencias de la FDA, otros se encuentran cumplimentando los requisitos.

Creon® (Abbott Products, Inc.)
Zenpep® (Eurand Pharmaceuticals)
Pancreaze® (Johnson & Johnson)
Abril 2010

Fibrosis quística

Secreción pancreática endocrina



PS= suficiente pancreático
D= diabetes

* $P < 0.001$ vs. control

Moran A, et al. *J Pediatr.* 1991.



Diabetes relacionada a Fibrosis Quística

2% de niños, 19% de adolescentes, 40% de los adultos, no asociada a obesidad, asociada con mal pronóstico.

D-FQ y DII compartirían orígenes genéticos similares.

Causada primariamente por insuficiente secreción insulínica, con resistencia insulínica fluctuante

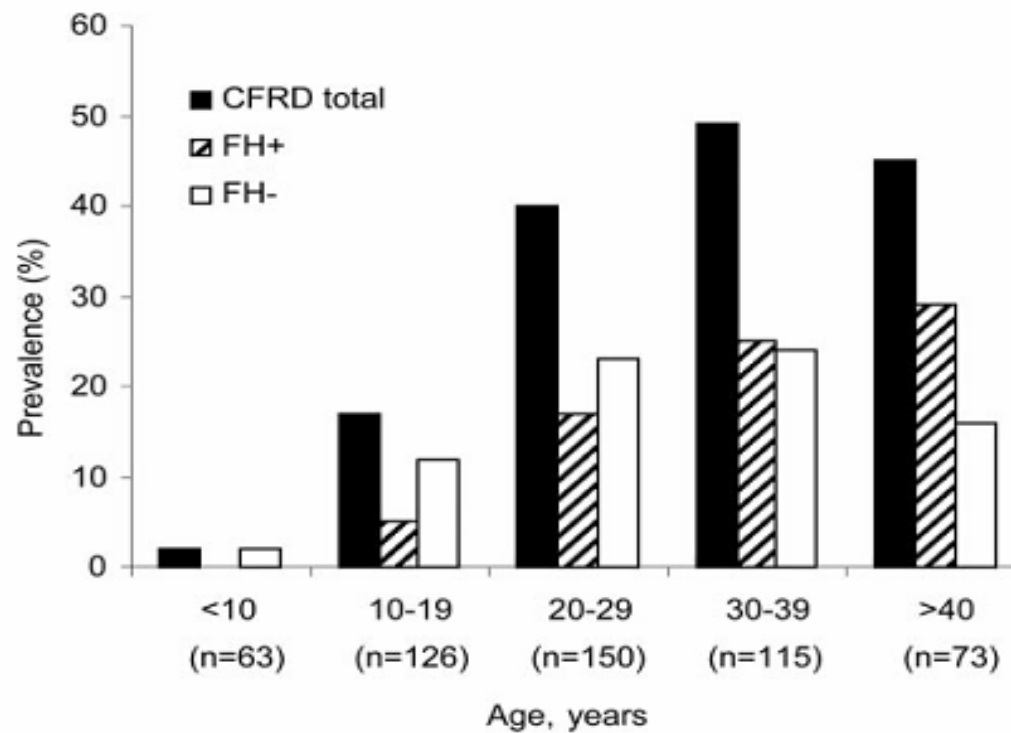
Factores de riesgo:

hermano con D-FQ, sexo femenino
adolescencia/adulthood,
IP o dos mutaciones graves,
baja FP, bajo IMC,
trat. prolongado con glucocorticoides,
enf. hepática asociada

Asociada a:

pérdida de peso,
catabolismo proteico,
caída de la FP,
aumento de la mortalidad

Prevalencia de diabetes en pacientes con FQ



Clinical Care Guidelines for Cystic Fibrosis-Related Diabetes

A position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society

DIABETES CARE, VOLUME 33, NUMBER 12, DECEMBER 2010

ANTOINETTE MORAN, MD¹
CAROL BRUNZELL, RD, LD, CDE¹
RICHARD C. COHEN, MD²
MARCIA KATZ, MD³
BRUCE C. MARSHALL, MD⁴
GARY ONADY, MD, PHD³

KAREN A. ROBINSON, PHD⁶
KATHRYN A. SABADOSA, MPH⁷
ARLENE STECENKO, MD⁸
BONNIE SLOVIS, MD⁹
THE CFRD GUIDELINES COMMITTEE



Diabetes relacionada a Fibrosis Quística

Screening:

El test recomendado es la POTG comenzando a los 10 años.

Dosar glucemia en ayuno y post-prandial durante las primeras 48hs de enf. aguda o trat. con glucocorticoides sistémico.

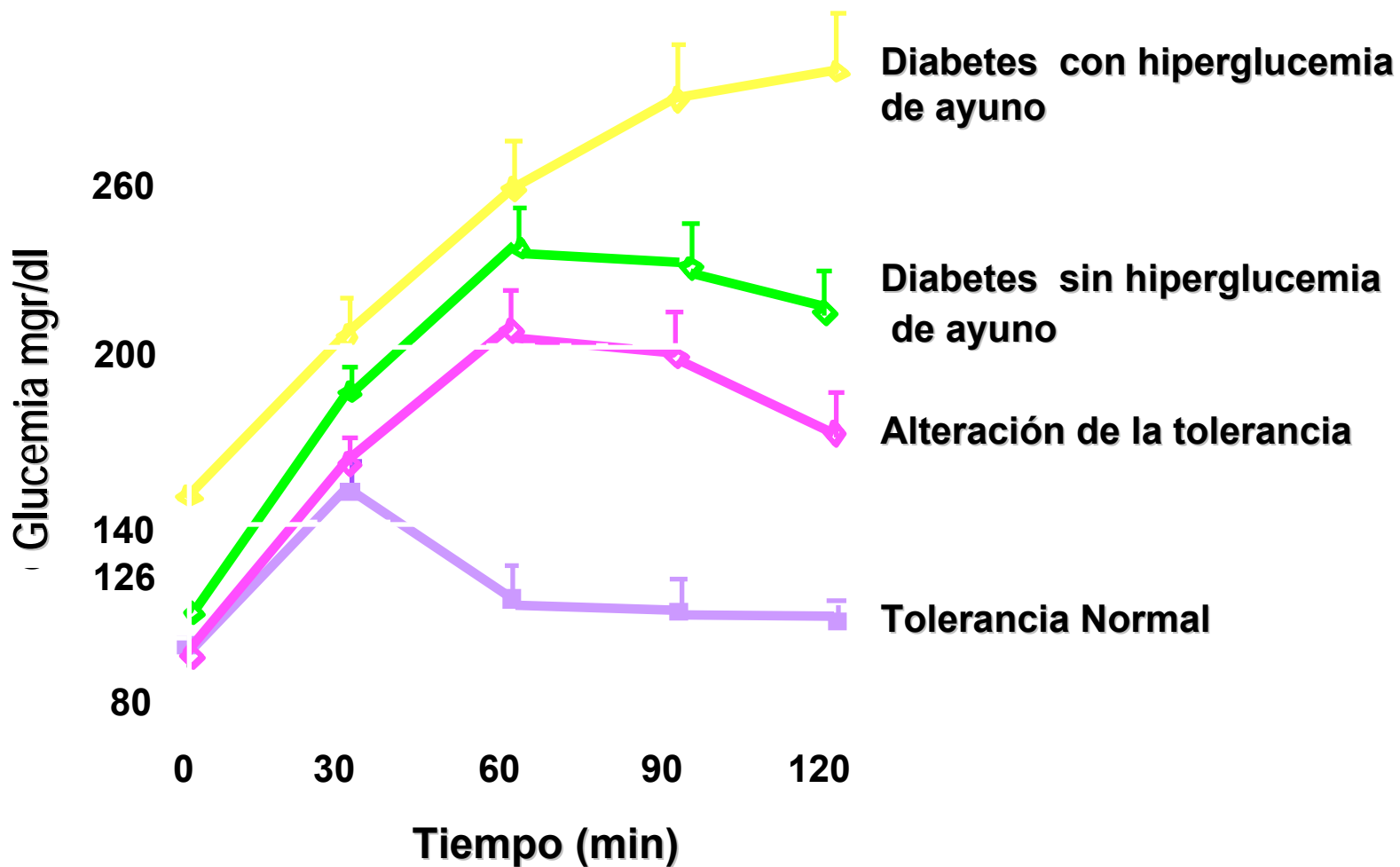
Dosar glucemias en la mitad y en el final de la NE cuando se inicia.

Chequear pacientes pre y durante el embarazo (2do y 3er trimestre).

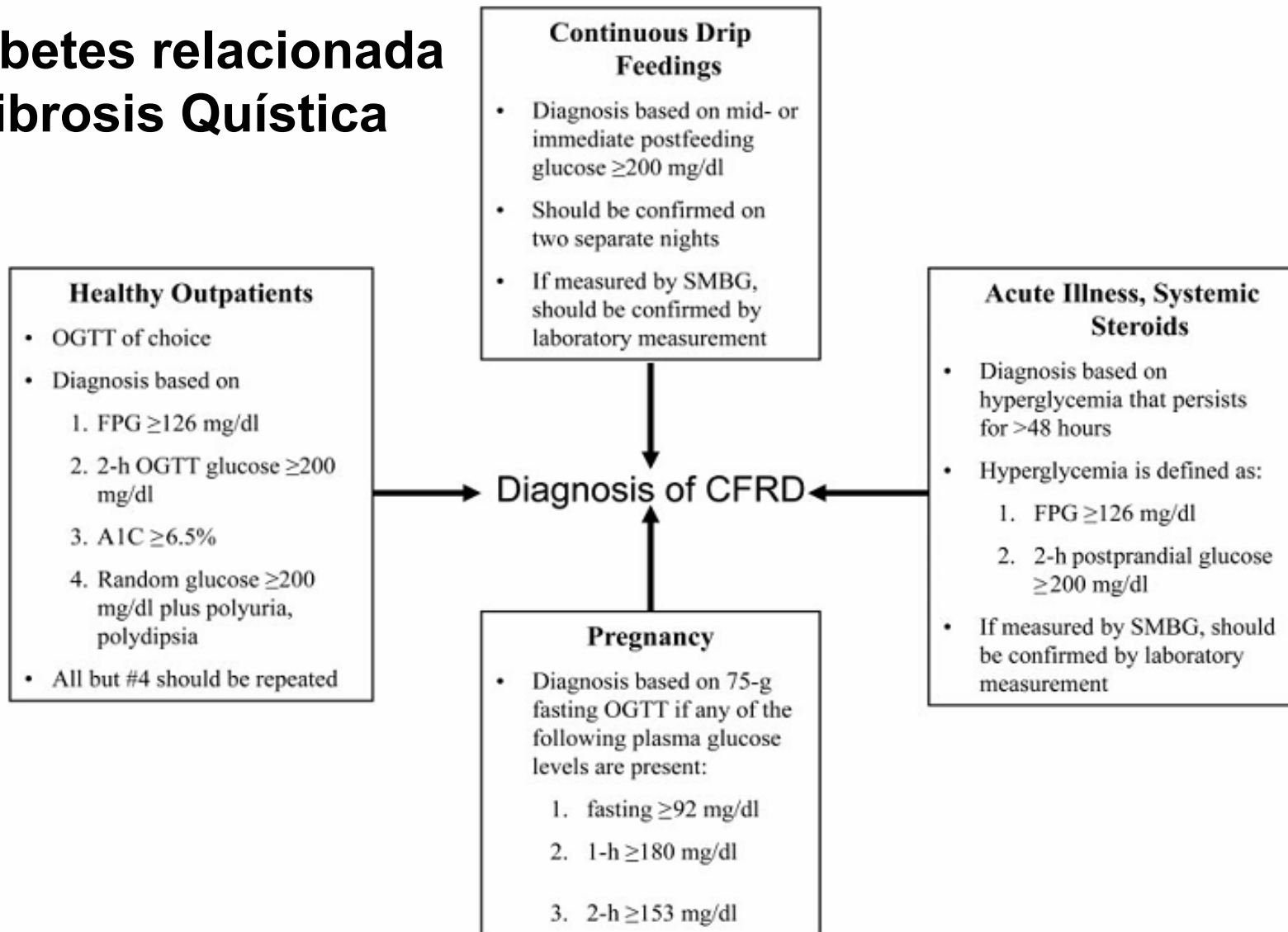
Realizar screening en pacientes candidatos a Tx.

No se recomienda el uso de A1C como test de screening

Tolerancia a la glucosa en Fibrosis Quística



Diabetes relacionada a Fibrosis Quística





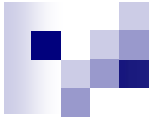
Diabetes relacionada a Fibrosis Quística

Tratamiento:

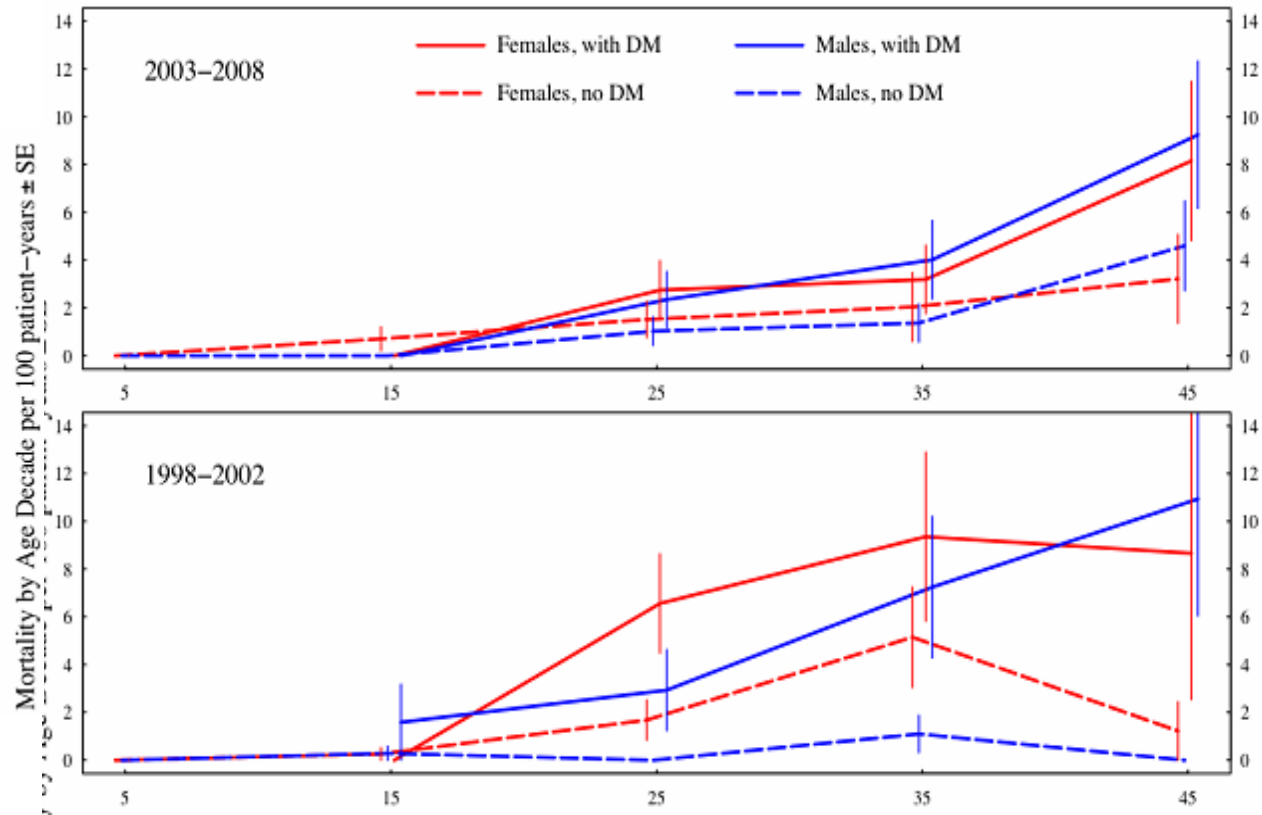
Derivación a un equipo especializado

Insulina: tratamiento de elección

No diferenciar entre D-FQ con o sin hiperglucemia de ayuno



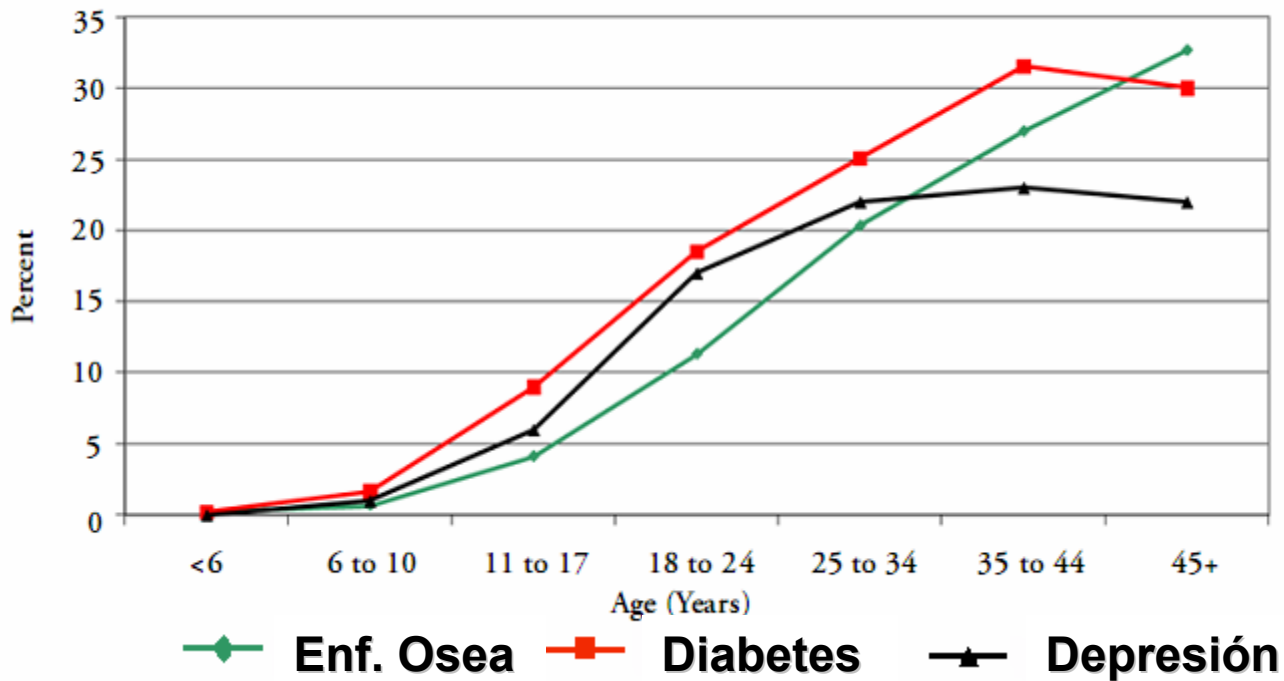
Cystic Fibrosis Related Diabetes: Current Trends in Prevalence, Incidence and Mortality



Antoinette Moran MD, Jordan Dunitz MD, Brandon Nathan MD, Asad Saeed MD, Bonnie Holme, William Thomas PhD

Fibrosis Quística

Morbilidades vs. Edad





ENFERMEDAD ÓSEA EN FIBROSIS QUÍSTICA

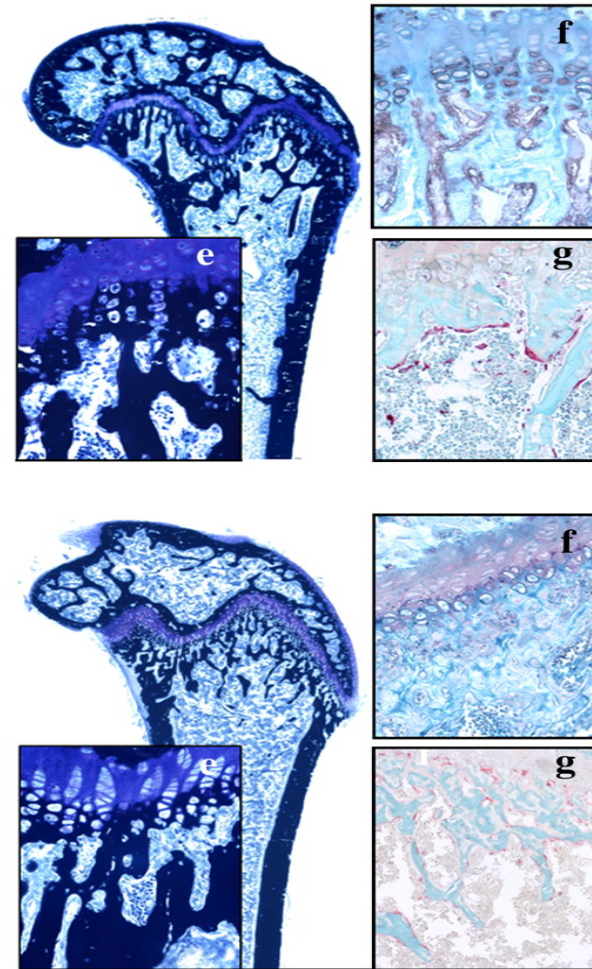
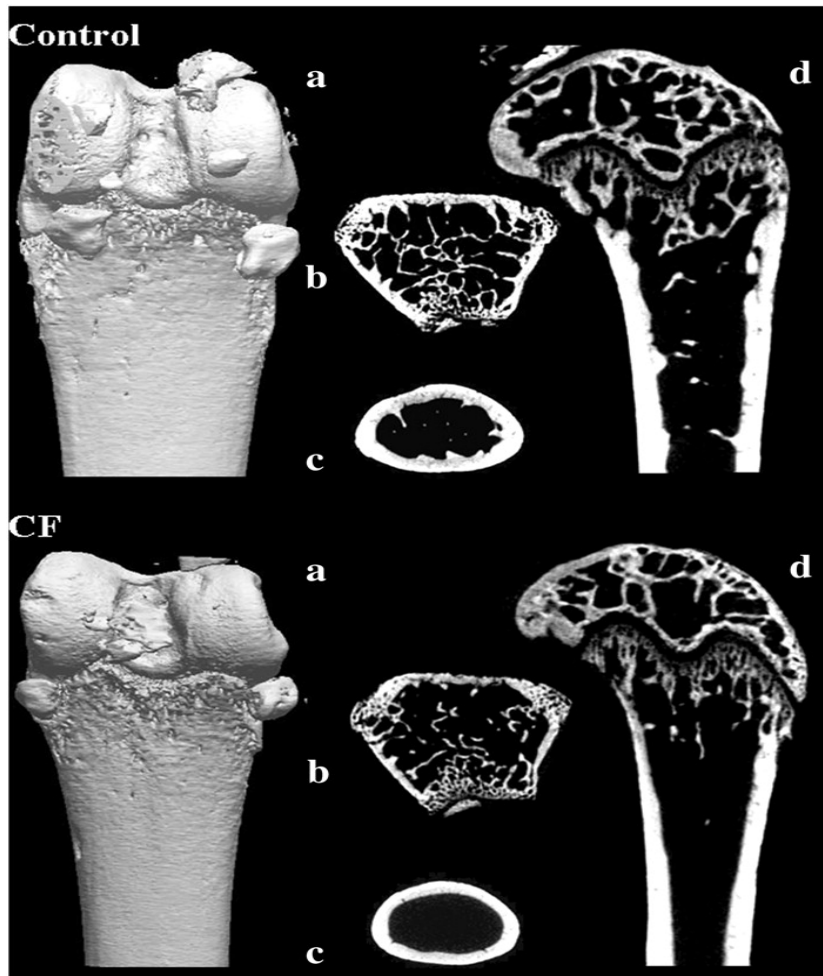
'Old' bones in young bodies: the tale of cystic fibrosis

Amy A. Sparks^{a,b}, Sarah J. McGee^a, Cheryl E. Boone^a, Isabel P. Neuringer^a,
Sarah K. Jones^c and Robert M. Aris^a

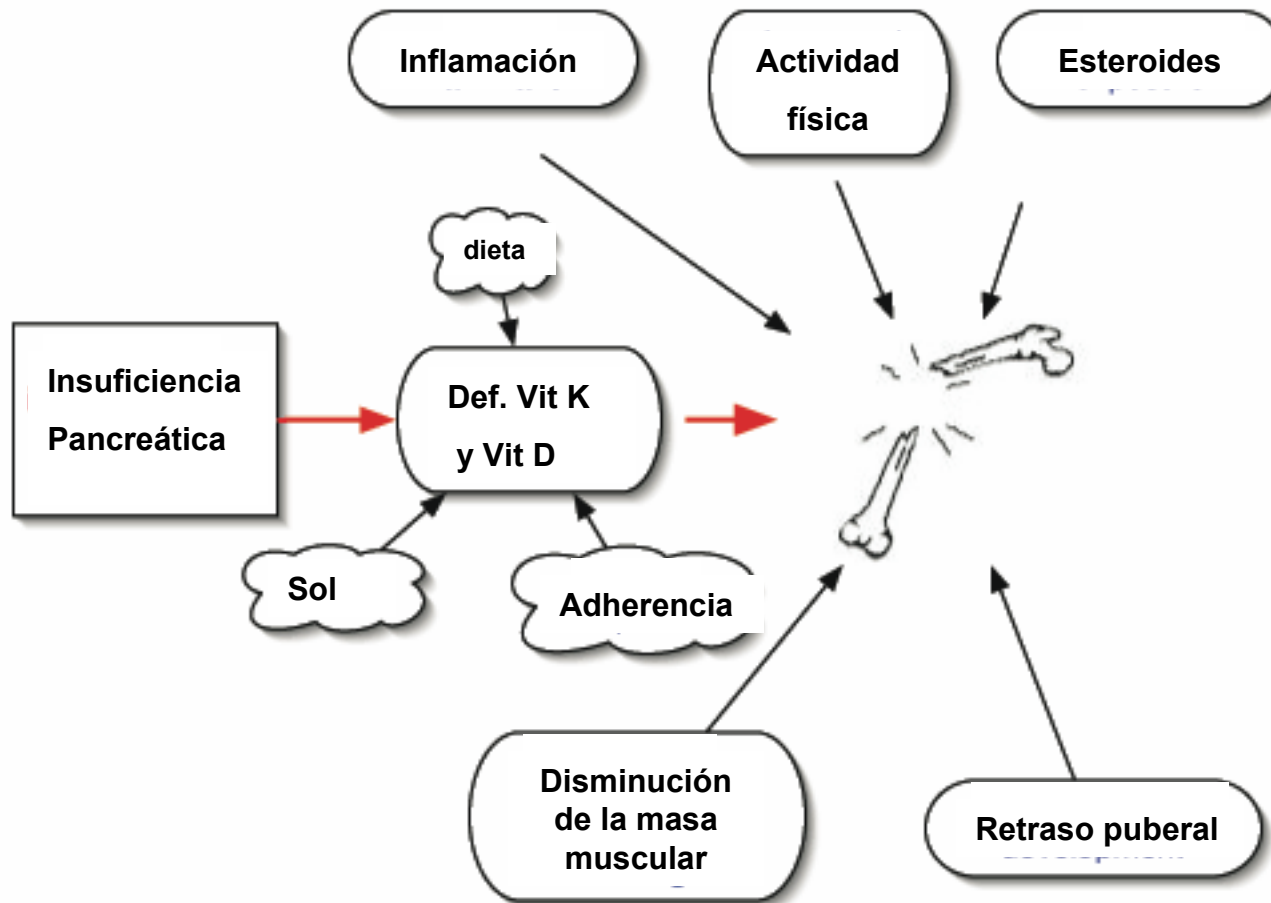
Current Opinion in Endocrinology, Diabetes &
Obesity 2009, 18:407-414

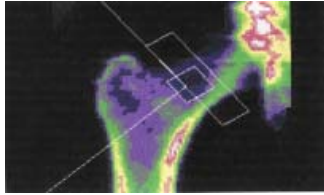
Reduced Bone in CFTR $-/-$ mice

Haston et al AJRCCM 2007

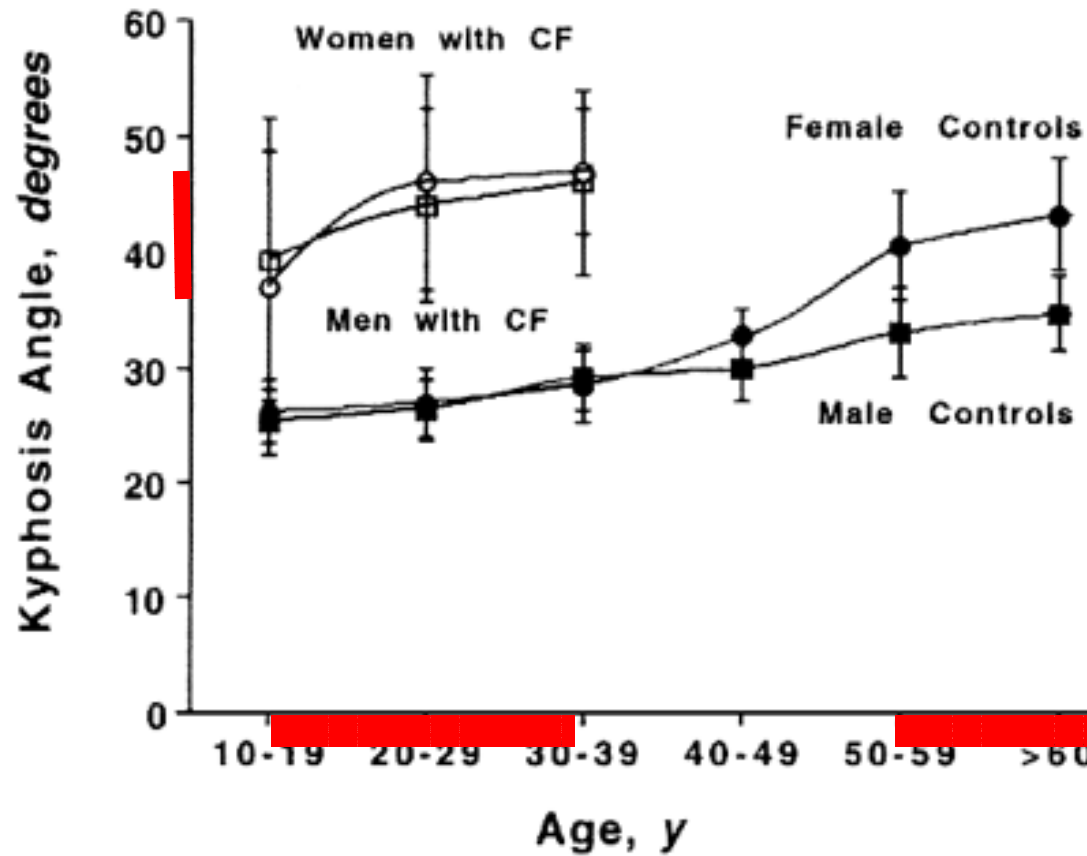


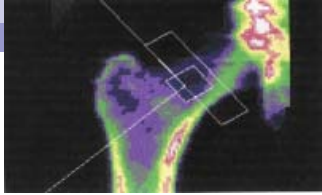
ENFERMEDAD ÓSEA EN FIBROSIS QUÍSTICA





Osteoporosis en FQ





Enfermedad Osea



Figure 1 Lateral chest radiograph of a 16 year old girl with cystic fibrosis and severe lung disease and osteoporotic fractures of the sternum (large arrow) and the vertebral bodies of B6 and B7 (small arrows).

■ Fracturas

Stephenson *et al*, 2006

Latzin *et al*, 2005

Elkin *et al*, 2001

Aris *et al* 1998

■ Cifosis

Aris *et al*, 2001

Henderson *et al*, 1994

■ Dolor Lunbar

Rose *et al*, 1987

■ Muerte

Latzin *et al*, 2005

Yen *et al*, 2002

■ Posible exclusión para TX

ENFERMEDAD OSEA EN FQ

0021-9725/08/50(1)1-100
Printed in U.S.A.

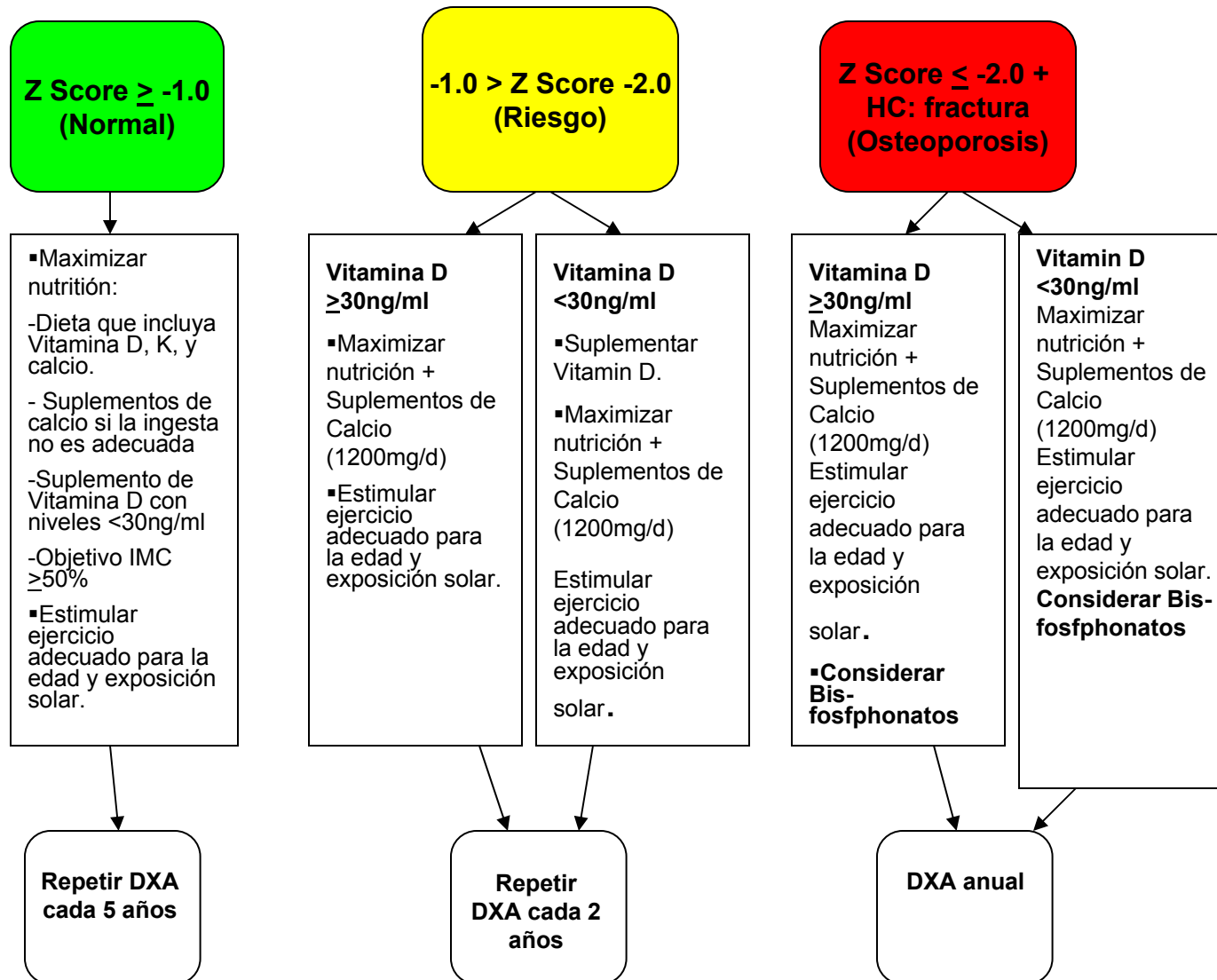
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 50(1):1-100
Copyright © 2008 by The Endocrine Society
doi: 10.1210/jc.2007-1629

CONSENSUS STATEMENT: Guide to Bone Health and Disease in Cystic Fibrosis

Robert M. Aris,^{*} Peter A. Merkel,^{*} Laura K. Bachrach, Drucy S. Borowitz, Michael P. Boyle, Sarah L. Elkin, Theresa A. Guise, Dana S. Hardin, Charles S. Haworth, Michael F. Holick, Patricia M. Joseph, Kimberly O'Brien, Elizabeth Tullis, Nelson B. Watts, and Terry B. White

Pulmonary Medicine and Cystic Fibrosis/Pulmonary Research and Treatment Center (R.M.A.), University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina 27599; Divisions of Rheumatology and Endocrinology (P.A.M., M.F.H.), Boston University, Boston, Massachusetts 02118; Pediatric Endocrinology (L.K.B.), Stanford University, Palo Alto, California 94304; Pediatric Gastroenterology (D.S.B.), State University of New York, Buffalo, New York 14214; Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (M.P.B.) and Center for Human Nutrition (K.O.), Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland 21205; Endocrinology Division (S.L.E.), Royal Brompton CF Unit, London SW3 6NP, United Kingdom; Division of Endocrinology (T.A.G.), University of Virginia, Charlottesville, Virginia 22908; Pediatric Endocrinology Division (D.S.H.), University of Texas, Dallas, Texas 75390; Manchester Adult CF Unit (C.S.H.), Manchester M13 9WL, United Kingdom; Divisions of Endocrinology and Pulmonary Medicine (P.M.J., N.B.W.), University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio 45267; Division of Respiriology (E.T.), University of Toronto, Toronto, Canada M5S 1W8; and Cystic Fibrosis Foundation (T.B.W.), Bethesda, Maryland 20814

FQ: Enfermedad ósea, algoritmo de diagnóstico y tratamiento

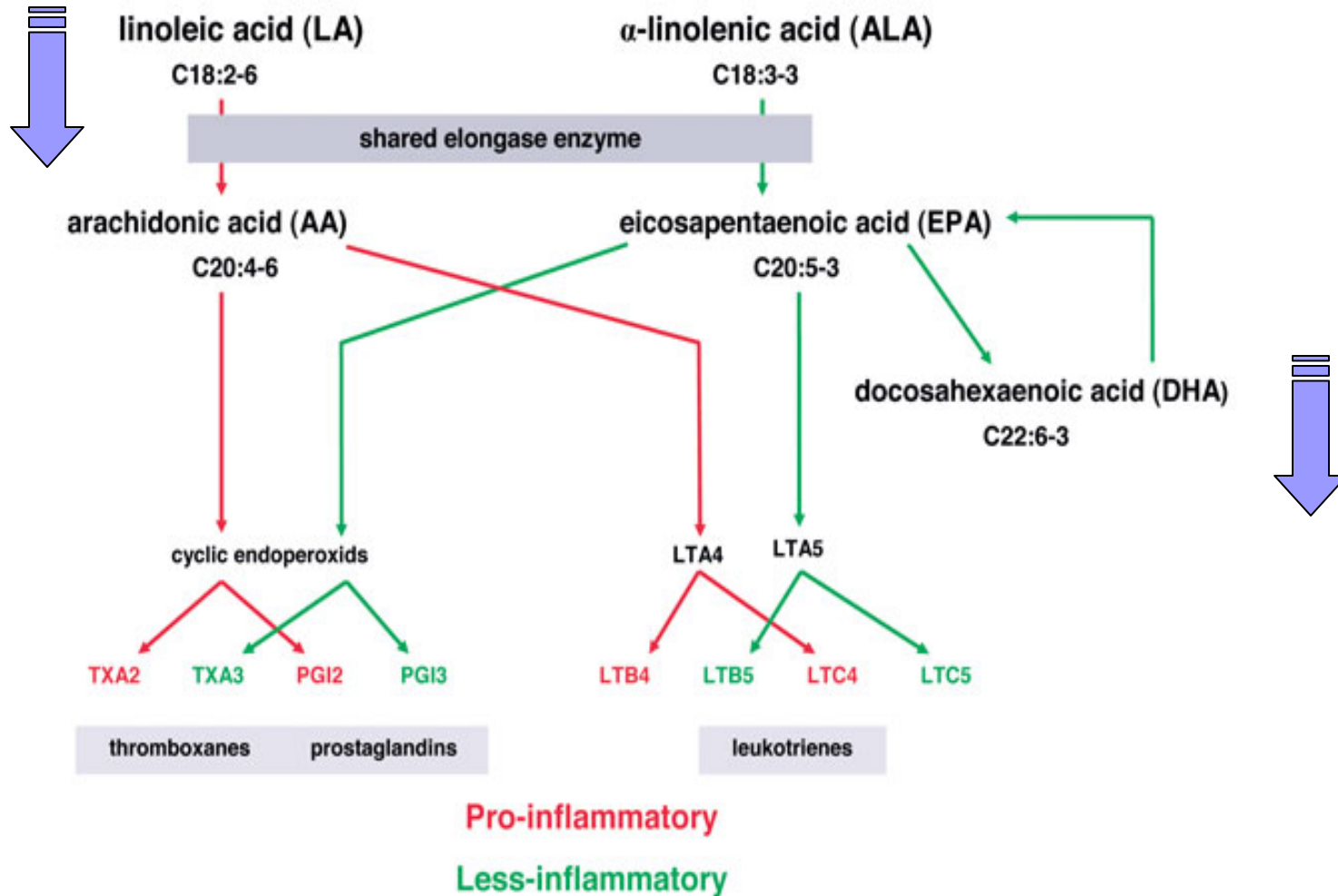


Metabolismo de Ácidos Grasos

Suplementación de ácidos grasos ω -3

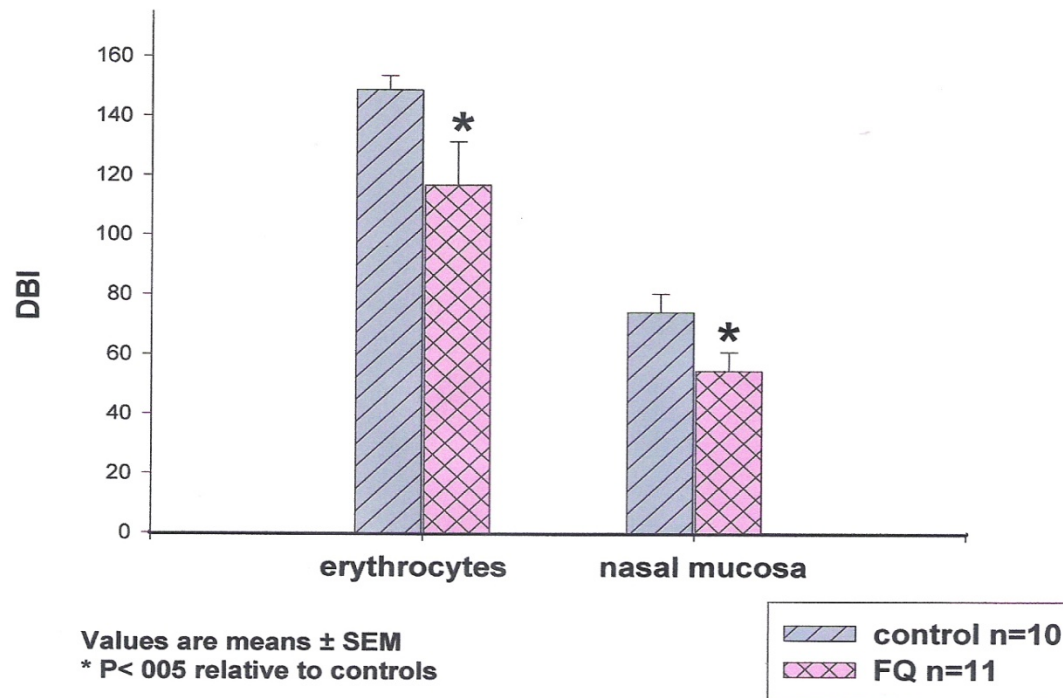


Metabolismo de Ácidos Grasos



Deficiencia de ácidos grasos esenciales en eritrocitos y mucosa nasal en niños con fibrosis quística

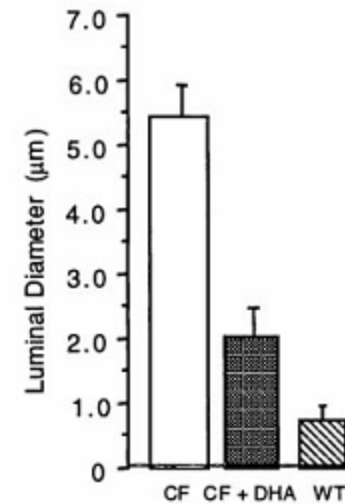
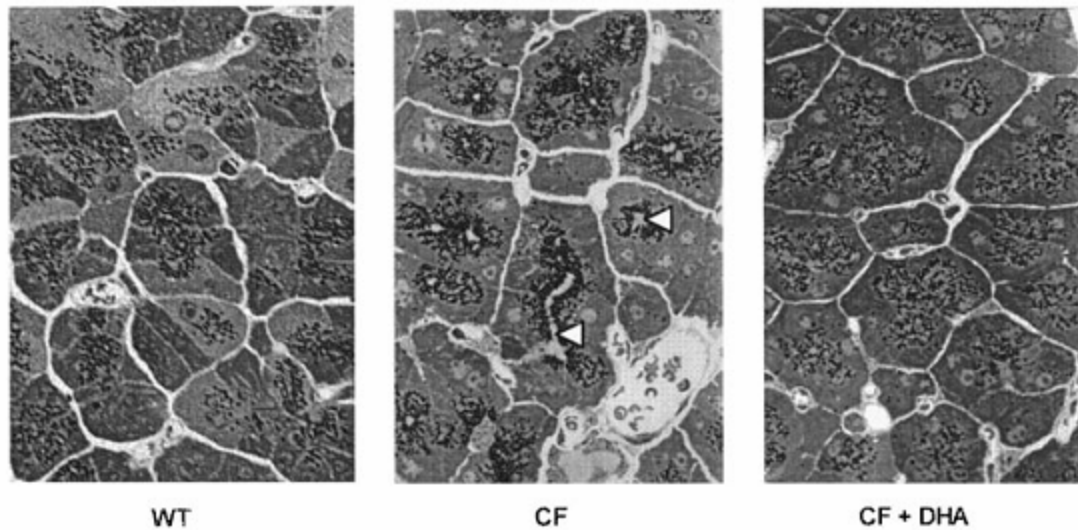
Double Bond Index in erythrocytes and nasal mucosa in FQ patients and controls



A membrane lipid imbalance plays a role in the phenotypic expression of cystic fibrosis in *cftr*^{-/-} mice

Steven D. Freedman^{*†}, Mark H. Katz^{*}, Eliza M. Parker^{*}, Michael Laposata[‡], Mark Y. Urman^{*}, and Juan G. Alvarez^{**}

PNAS | November 23, 1999 | vol. 96 | no. 24 | 13995-14000



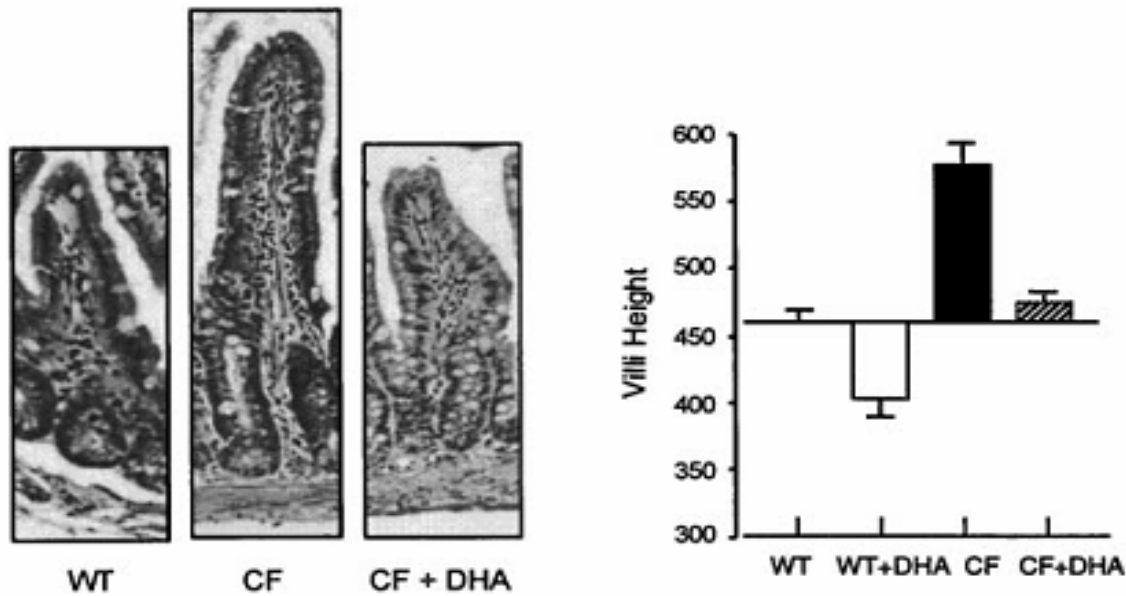
(CF) mice, and *cftr*^{-/-} mice treated orally with 40 mg per day of DHA


A membrane lipid imbalance plays a role in the phenotypic expression of cystic fibrosis in *cftr*^{-/-} mice

Steven D. Freedman^{*†}, Mark H. Katz^{*}, Eliza M. Parker^{*}, Michael Laposata[‡], Mark Y. Urman^{*}, and Juan G. Alvarez^{*†}

PNAS | November 23, 1999 | vol. 96 | no. 24 | 13995-14000

in





Linoleic acid supplementation results in increased arachidonic acid and eicosanoid production in CF airway cells and in *cftr*^{-/-}transgenic mice,

Zaman MM Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol November 2010 299:L599-L606.

El aumento de los niveles de ácido linoleico en pacientes con fibrosis quística produjo aumento de los niveles de ácido araquídónico y de los mediadores proinflamatorios.



Suplementación de ácidos grasos ω -3

10 estudios en alrededor de 150 pacientes fueron realizados:

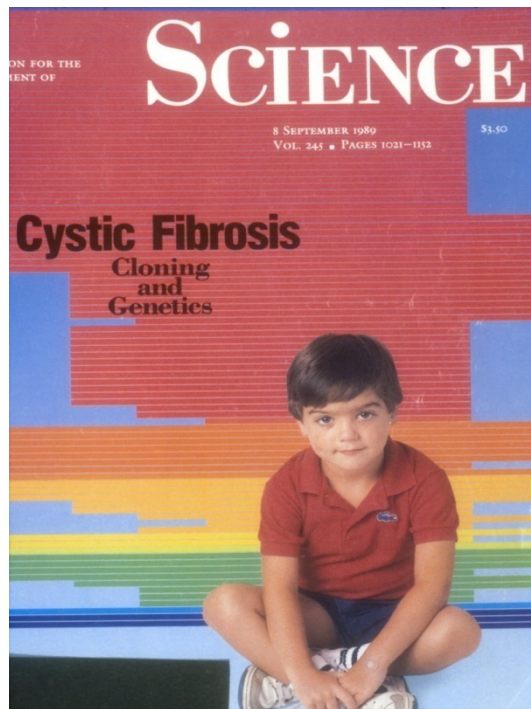
Se utilizaron diferentes compuestos, diferentes dosis de DHA y/o EPA

Un estudio utilizó emulsiones lipídicas con ω -3 observando disminución del glutatión.

Seis estudios no demostraron mejorías en la FP.

Se demostró aumento en los niveles de DHA y EPA

No existen actualmente recomendaciones dietéticas precisas.



The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 18, 2010

VOL. 363 NO. 21

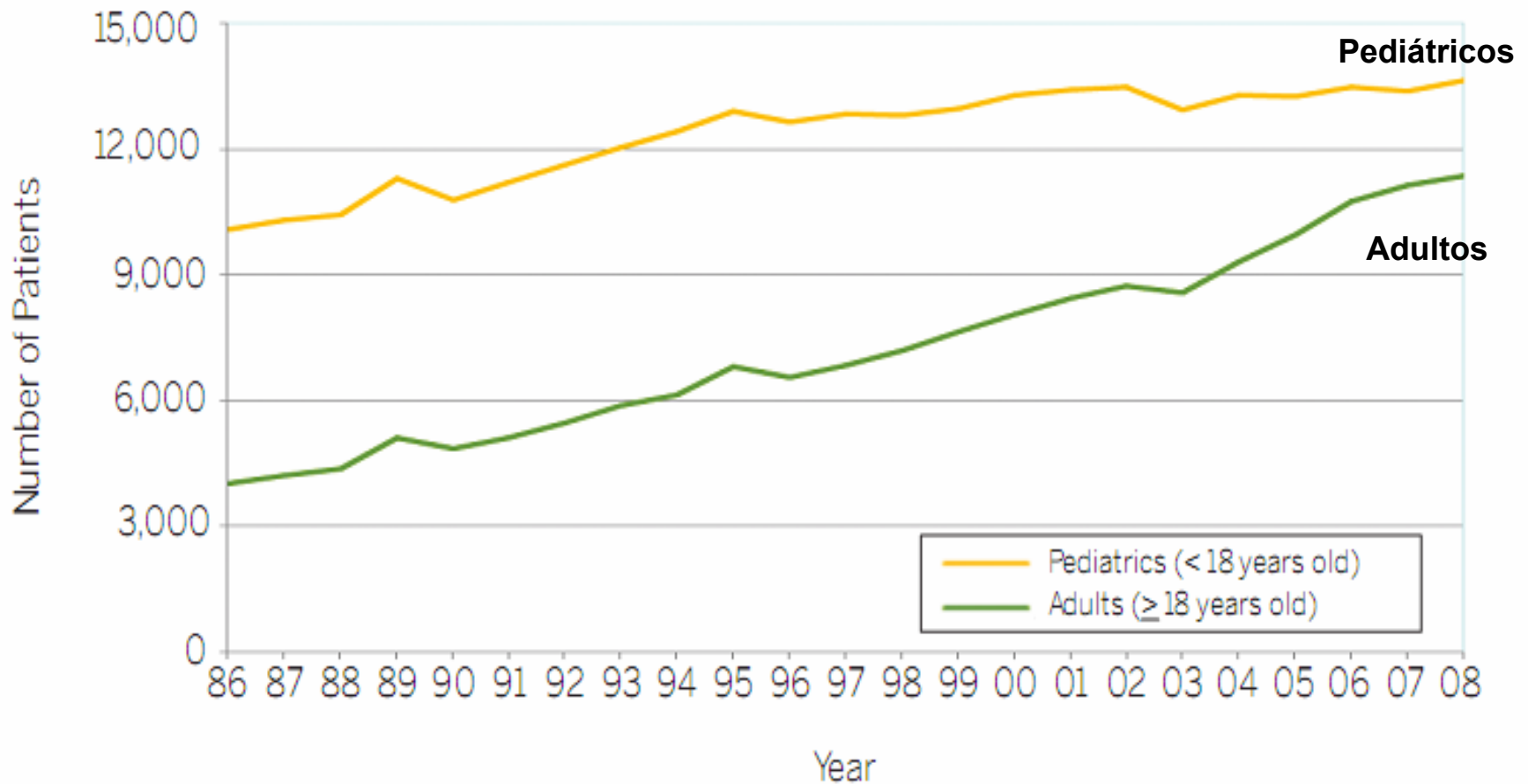
**Effect of VX-770 in Persons with Cystic Fibrosis
and the G551D-CFTR Mutation**

Frank J. Accurso, M.D., Steven M. Rowe, M.D., J.P. Clancy, M.D., Michael P. Boyle, M.D., Jordan M. Dunitz, M.D., Peter R. Durie, M.D., Scott D. Sagel, M.D., Douglas B. Hornick, M.D., Michael W. Konstan, M.D., Scott H. Donaldson, M.D., Richard B. Moss, M.D., Joseph M. Pilewski, M.D., Ronald C. Rubenstein, M.D., Ph.D., Ahmet Z. Uluer, D.O., Moira L. Aitken, M.D., Steven D. Freedman, M.D., Ph.D., Lynn M. Rose, Ph.D., Nicole Mayer-Hamblett, Ph.D., Qunming Dong, Ph.D., Jiahong Zha, Ph.D., Anne J. Stone, B.A., Eric R. Olson, Ph.D., Claudia L. Ordoñez, M.D., Preston W. Campbell, M.D., Melissa A. Ashlock, M.D., and Bonnie W. Ramsey, M.D.

CONCLUSIONS

This study to evaluate the safety and adverse-event profile of VX-770 showed that VX-770 was associated with within-subject improvements in CFTR and lung function. These findings provide support for further studies of pharmacologic potentiation of CFTR as a means to treat cystic fibrosis. (Funded by Vertex Pharmaceuticals and others; ClinicalTrials.gov number, NCT00457821.)

Pacientes con Fibrosis Quística 1986-2008



FIBROSIS QUÍSTICA

