

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

Tratamiento de reposición enzimática en la insuficiencia pancreática exocrina asociada a la fibrosis quística. Grupo de trabajo de Fibrosis Quística de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPHGAN).

Enzyme replacement treatment in exocrine pancreatic insufficiency associated with cystic fibrosis. Cystic fibrosis Working group of the Latin American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (LASPHGAN).

Garcete Mañotti, Lidia¹; Cázares Mendez, Josefina Monserrat²; Ortiz Paranza, Lourdes³; Rodríguez González, Lorena⁴; Wagener, Marta⁵

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas. Cátedra y Servicio de Clínica Pediátrica. San Lorenzo, Paraguay.

²Star Médica Hospital Infantil Privado, Consulta de gastroenterología. Ciudad de México, México.

³Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital general pediátrico Niños de Acosta Ñu, Unidad de fibrosis quística. Asunción, Paraguay.

⁴Hospital San Juan de Dios. Servicio de Pediatría. Unidad de Gastroenterología. Santiago de Chile, Chile.

⁵Universidad Nacional de Rosario, Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia. Santa Fe, Argentina.

Como referenciar éste artículo | How to reference this article:

Garcete Mañotti L, Cázares Mendez JM, Ortiz Parana L, Rodríguez González L, Wagener M. Tratamiento de reposición enzimática en la insuficiencia pancreática exocrina asociada a la fibrosis quística. Grupo de trabajo de Fibrosis Quística de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPHGAN). *An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción)*, Diciembre - 2022; 55(3): 76-85

RESUMEN

La fibrosis quística (FQ) es un trastorno hereditario, de las glándulas de secreción exocrina, considerada la causa más frecuente de insuficiencia pancreática exocrina (IPE) en la infancia. Esta revisión resume el panorama del tratamiento de reposición enzimática en la IPE asociada a la FQ, las formulaciones disponibles, su dosificación y modo de administración, así como las limitaciones y desafíos actuales y las posibles áreas del desarrollo futuro.

Palabras clave: fibrosis quística, insuficiencia pancreática exocrina, malabsorción, reposición enzimática.

Autor correspondiente: Prof. Dra. Lidia Garcete Mañotti. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Cátedra y Servicio de Clínica Pediátrica. San Lorenzo, Paraguay. E-mail: lidiagarcete2017@gmail.com

Fecha de recepción el 22 de agosto del 2022; aceptado el 27 de septiembre del 2022

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is an inherited disorder of the exocrine secretion glands, considered the most frequent cause of exocrine pancreatic insufficiency (EPI) in childhood. This review summarizes the landscape of enzyme replacement therapy in PEI associated with CF, the available formulations, their dosage and mode of administration, as well as the current limitations and challenges and potential areas for future development.

Keywords: cystic fibrosis, exocrine pancreatic insufficiency, malabsorption, enzyme replacement.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística es una afección de herencia autosómica recesiva, caracterizada por disfunción de las glándulas de secreción exocrina. Está causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (CFTR), y se expresa en órganos como pulmones, páncreas, tracto biliar, y glándulas sudoríparas (1). Es la causa más frecuente de insuficiencia pancreática exocrina (IPE) en la infancia. La IPE está presente en el 85-90 % de casos, observándose fuerte correlación genotipo/fenotipo. De las más de 2 mil variantes del gen FQ, la más común es la delección del alelo F508 del gen CFTR (Δ F508 o F508del), que se halla en aproximadamente 70% de los alelos CFTR defectuosos, variando según el grupo étnico. La mayoría de los homocigotos F508del tienen IPE, mientras los heterocigotos tienen función pancreática residual, pudiendo evolucionar hacia la IPE (2-4).

La disfunción de la proteína CFTR, reguladora del transporte de cloro en la superficie epitelial, condiciona secreciones viscosas que obstruyen los conductos pancreáticos (4,5). La IPE es el resultado de la destrucción del tejido exocrino, con pérdida de función de acinos y conductos, que inicia entre las 28 y 32 semanas de vida fetal. Al año ya hay destrucción acinar avanzada. Se reduce la secreción de agua, bicarbonato y enzimas (lipasa, proteasa y amilasa), dando lugar a maldigestión de grasas, proteínas y vitaminas liposolubles. Por la escasez de bicarbonato, un pH ácido intestinal favorece la inactivación de la lipasa y la precipitación de sales

biliares, dificultando la formación de micelas y la absorción de grasas. La malabsorción se expresa como dolor abdominal, flatulencias, diarrea crónica, esteatorrea, creatorrea y escasa ganancia ponderal (1,4,6).

La IPE puede manifestarse desde las primeras semanas en las variantes severas, o instalarse a lo largo de los primeros meses o años de vida. Dada la capacidad de reserva del páncreas, los síntomas pueden no apreciarse hasta que la función esté muy alterada y la destrucción sea mayor del 90 %. La esteatorrea se evalúa cuantificando la grasa en materia fecal a través de la técnica de Van de Kamer y el Coeficiente de Absorción de Grasas que relaciona la grasa excretada respecto de la ingerida siendo normales valores mayores a 85% y 93% en niños menores de 6 meses y mayores respectivamente (5).

La elastasa 1 fecal (EF-1) examen sencillo y no invasivo, es altamente predictivo de IPE en niños con síntomas gastrointestinales o escasa ganancia de peso, pues niños sanos, aún prematuros, muestran niveles de EF en rangos normales desde las dos semanas de vida. Una concentración $<200 \mu\text{g/g}$ en las heces se considera anormal. La sensibilidad de EF-1 para IPE leve, moderada y grave es del 63%, 100% y 100%, respectivamente. La EF tiene una especificidad del 93% en pacientes con IPE (1,7,8).

Por la malabsorción de macro y micronutrientes y desajustes entre requerimientos e ingesta, la IPE aboca a la desnutrición sin terapia adecuada. Tratar la malabsorción para

optimizar el crecimiento y el estado nutricional es clave (9). La terapia de reposición con enzimas pancreáticas (TREP), ha mostrado eficacia para compensar la malabsorción, logrando crecimiento y estado nutricional óptimos, con síntomas mínimos (2,3,9,10).

En la FQ es esencial una TREP con una dieta alta en calorías, grasas y suplementos de vitaminas liposolubles, pues el estado nutricional se correlaciona directamente con el pronóstico, la calidad de vida y la supervivencia (3,9,10).

Para optimizar la absorción sería deseable en el duodeno una concentración de lipasa, amilasa y proteasa similar a una secreción pancreática fisiológica. Las enzimas con cubierta entérica (CE) de origen porcino, utilizadas desde la década de los 80, constituyen el tratamiento estándar para la IPE, pues permiten una dieta variada, normal o alta en lípidos, con una absorción entre 85-95% de la grasa ingerida (2).

Actualmente, se investigan enzimas alternativas a las de origen porcino (7). Ante la sospecha clínica de IPE se debe iniciar la TREP ajustando la dosis según la respuesta. Se requieren más ensayos controlados aleatorizados bien diseñados para optimizar la TREP (2,11).

PRESENTACIONES ENZIMATICAS PARA LA TREP

La TREP es la terapéutica actual para la IPE en la FQ. Las formulaciones contienen una combinación de enzimas pancreáticas: lipasa, amilasa, proteasa y otros componentes, derivados de páncreas porcino (2,9).

La FDA, incluye a las enzimas pancreáticas en la categoría de productos biológicos (12).

Los preparados buscan normalizar la absorción de los nutrientes, de manera fisiológica, apuntando a que en el duodeno haya concentración de lipasa, amilasa y proteasa similar a la secreción pancreática normal, con “provisión de cantidad correcta” de enzimas,

en el “lugar adecuado”, en el “momento oportuno”, con un ritmo de liberación paralelo al vaciado gástrico de los alimentos (13).

Se ha evolucionado desde los “extractos pancreáticos liofilizados” en los que gran parte de las enzimas se inactivaban con la acidez gástrica, requiriendo agregado de bicarbonato o supresores de ácido, a las formulaciones de enzimas con cubierta entérica (CE) que, aunque resisten a la acidez gástrica, no obtienen un vaciado gastro-duodeno paralelo a las partículas alimentarias de menor tamaño. Surgen entonces las microesferas con CE, que logran disminuir la excreción residual de grasa (3,13).

Existen una variedad de concentraciones y presentaciones aprobadas por la FDA, para todos los rangos etarios (4). Entre ellas se encuentran las formulaciones de microesferas con CE; Creón y Pertyze y las micro tabletas; Pancreaze y Zenpep. Completa la lista Viokace que carece de CE (3).

Las características de los diferentes preparados se detallan en la Tabla 1 (ANEXO).

Las unidades de lipasa, amilasa y proteasas difieren entre un producto y otro. Igual variabilidad ocurre con el tamaño de las microesferas y micro tabletas. El tamaño óptimo para las microesferas sería de 1,4 + 0,3 mm, que lograría un vaciamiento gástrico en paralelo al de los alimentos (3).

Por convención el número agregado a la marca comercial, especifica la concentración de unidades de lipasa por capsula (4,14). El propósito de diferentes concentraciones, es optimizar las dosis reduciendo la cantidad de capsulas. Se recomienda optar por un solo tipo de preparado para evitar confusiones, ofreciendo orientaciones individualizadas y precisas sobre su uso apropiado (4). No se recomiendan las “enzimas genéricas” que han demostrado menor actividad de lipasa en relación con el informe del etiquetado (3).

Producto/Fabricante Forma Concentración	Lipasa Unidades *USP	Amilasa Unidades *USP	Proteasas Unidades *USP	Tamaño esfera mm
Creon/AbbVie Inc Microesferas				
3000	3000	15 000	9500	0.71-1.6
6000	6000	30 000	1900	0.71-1.6
12 000	12 000	60 000	38000	0.71-1.6
24 000	24 000	120 000	76000	0.71-1.6
36000	36000	18000	11400	0.71-1.6
Pertzye/Chiesi Microesferas tamponadas con bicarbonato				
4000	4000	14375	15125	0.8-1.4
8000	8000	30250	28750	0.8-2.2
16000	16000	60500	57500	0.8-2.2
24000	24000	90750	86250	0.8-2.2
Pancreaze /Vivus Inc Microtabletas				
2600 (MT 2)	2600	10 850	6200	2
4200 (MT 4)	4200	24 600	14 200	2
10 500 (MT 10)	10 500	61 500	35 500	2
16 800 (MT 16)	16 800	98 400	56 800	2
21 000 (MT 20)	21 000	83 900	54 700	2
Zenpep/Abbvie Microtabletas				
3000	3000	14 000	10 000	1.8-1.9
5000	5000	24 000	17 000	1.8-1.9
10000	10000	42 000	32 000	2.2-2.5
15000	15 000	63 000	47 000	2.2-2.5
20000	20 000	84 000	63 000	2.2-2.5
25000	25 000	105 000	79 000	2.2-2.5
40000	40 000	168 000	126 000	2.2-2.5
Viokace/Abbvie Tableta no entérica				
10,440 tableta redonda	10,440	39 150	39 150	0,49 gramos
20 880 tableta ovalada	20 880	78 300	78 300	0,96 gramos /

Tabla 1 FDA. Listado de medicamentos aprobados para la TREP.

En dosis equivalentes de lipasa, las enzimas con CE tamponada logran aumento significativo en la absorción grasa comparado con las de CE sin tampón. Pertzye® / Pancrecarb®: es una fórmula de CE tamponada con bicarbonato, para optimizar el pH en el microambiente que rodea las microesferas. La capacidad enzimática es preservada por la CE hasta su liberación en el duodeno (15).

NUEVAS ENZIMAS

Aunque las enzimas posean CE para evitar la inactivación por el ácido gástrico, los trastornos gastrointestinales aún son relevantes, pudiendo haber respuestas sub óptimas por factores como activación inadecuada en un duodeno con pH bajo, entre otros (15,16).

Nuevas formulaciones surgen con el interés de optimizar su acción:

Relizorb; es un “cartucho de enzimas pancreáticas” para hidrólisis de lípidos de las fórmulas enterales, de uso único, diseñado para el suministro durante la alimentación por sonda, lográndose la hidrólisis en más del 90 % de los triglicéridos en la mayoría de las fórmulas testeadas in vitro. Los reportes apuntan a su seguridad y efectividad, demostrando aumento al doble en los índices omega-3, importante en la absorción lipídica en pacientes con alimentación enteral. Aprobado en el año 2015 para adultos y en el 2017 para niños a partir de 5 años. Entre 10 a 15 % de niños y adolescentes con FQ, no logran el objetivo nutricional con la ingesta y requieren alimentación enteral. Ante la ausencia de estudios aleatorizados controlados con las enzimas convencionales, Relizorb constituye una opción (3,17,18).

Se encuentran en estudio otras enzimas como **Liprotamasa:** derivada de la biotecnología, que combina lipasa cristalina, proteasa cristalina y amilasa amorfa, sin CE y **Lipasa microbiana NM-BL**, aún no disponibles para su uso clínico” (3,4,10,19).

REQUERIMIENTOS Y DOSIFICACIÓN DE LATREP

En el tratamiento de la IPE en la FQ son de suma importancia: la educación de pacientes, el aporte nutricional adecuado y una TREP efectiva (4). La IPE está presente al nacimiento en el 60% de los diagnosticados a través del tamiz neonatal; evoluciona durante el primer año de vida y cerca de 90% de niños tendrán IPE al año de edad (1,8).

Los niños con FQ y evidencia de IPE deben iniciar TREP, aún en ausencia de signos de malabsorción, tanto aquellos con lactancia materna exclusiva, lactancia mixta o con fórmulas infantiles, incluidas fórmulas elementales con triglicéridos de cadena media (TCM); o los que reciben alimentación complementaria (1,8).

En niños, los requerimientos enzimáticos pueden ser calculados a partir del peso corporal o por el contenido de grasa de cada alimento. Es importante un manejo multidisciplinario, para el cálculo de la cantidad y tipo de grasa en cada alimento (4).

En lactantes, se recomienda iniciar a una dosis de 2000 a 5000 UI de lipasa por comida (usualmente 120 ml o 4 oz, aunque consuma menos). Se realizará seguimiento de peso y talla, así como de síntomas de malabsorción para guiar el ajuste de dosis. No hay estudios que determinen la dosis óptima (1,8).

En niños mayores de 2 años, la dosis recomendada es de 500 – 2500 UI de lipasa/kg por comida, y la mitad de esta dosis en cada colación (4). En base a los gramos de grasa ingeridos, se recomiendan 500 a 4000 UI de lipasa por gramo de grasa, ya que esta sería la respuesta pancreática de lipasa (4).

En niños de 2 a 5 años, de acuerdo con la Cystic Fibrosis Foundation (CFF) la dosis máxima es de 10,000 UI de lipasa/kg/día (20).

MODO DE ADMINISTRACIÓN

Han demostrado mayor eficacia. las enzimas en microesferas con CE. Las microesferas

vienen incluidas en una cápsula de gelatina que se disuelve en el estómago. Esta CE se disuelve a un pH de 5–5.5, que se obtiene en el intestino delgado distal en la FQ (21).

Si bien no existe evidencia de estudios controlados, se sugiere administrarlas al inicio de cada alimentación con leche materna, fórmula láctea, colación o comida. Si el tiempo de alimentación es prolongado, es necesario fraccionar la dosis de las enzimas: 50% al comienzo y 50% a la mitad de la comida, mientras se corrige el hábito o se plantean vías complementarias o alternativas de alimentación. Si no hay respuesta satisfactoria, podrán ser administradas durante o justo al finalizar cada comida, y no deben ser expuestas al calor, pues pueden perder efectividad (4).

Las cápsulas deben ser deglutidas intactas. En los lactantes, que no pueden deglutirlas, abrirlas inmediatamente antes de la alimentación y administrar los gránulos, sin molerlos, con un poco de líquido o fórmula, directamente en la boca, o si ya inició otros alimentos, mezclarlas con papillas o purés, de preferencia ácidos (por ej. de manzana) para evitar la activación de las microesferas, debiendo consumirse inmediatamente. No deben agregarse los gránulos de enzimas en el volumen total de la comida o leche, ni masticarse o triturarse, ya que pierden efectividad. Tampoco deben permanecer en la boca pues pueden causar irritación (4).

La secreción disminuida de bicarbonato en la FQ condiciona un ambiente intestinal ácido, que ocasiona disolución ineficaz de la CE de las enzimas, precipitación de los ácidos biliares esenciales para la formación de micelas y absorción de grasas, ocasionando mala digestión y malabsorción (22).

Los inhibidores de bomba de protones (IBP), pudieran mejorar la disponibilidad de ácidos biliares y la activación de las microesferas de enzimas optimizando la absorción. No hay evidencia clara sobre su uso rutinario. Se puede considerar un curso corto si no

hay ganancia de peso y/o persisten síntomas (4,23).

En la alimentación enteral: Si bien no hay guías precisas, se recomienda administrar la enzima al inicio, al término o en medio de la misma; ya sea que se administre en bolo o en infusión continua; pudiendo combinar métodos. No aplastar o disolver las microesferas, ya que pierden efectividad (4,23). Pueden suministrarse por tubos de alimentación enteral **Pertzye®**, **Creon®** y **Relizorb®**.

Pertzye 4000®: puede administrarse 4000 UI de lipasa, mezclado con 10 ml de puré de manzana, a través de tubos de gastrostomía de 14 Fr o mayor, las veces necesarias hasta alcanzar la dosis deseada. No dar más de 2 cápsulas a través de un tubo de gastrostomía a la vez (24). **Creon®:** Los gránulos se pueden mezclar con alimentos blandos para bebés de pH <4.5 y administrarse, sin obstrucción, adherencia o daño visible de estos, y sin pérdida de actividad de lipasa, a través de los tubos enterales Kimberly-Clark® MIC Bolus de 14 Fr, Botón Mic-Key de Kimberly-Clark® de 14 Fr o mayores, Bard® Tri-Funnel 18 Fr y Botón Bard® 18 Fr. **Relizorb®:** es un cartucho de lipasa específicamente diseñado para alimentación enteral (26).

EFICACIA Y CONTROL DE LA TREP

Si bien existe una dosis de enzimas establecida para el inicio, esta se ajustará según la respuesta clínica y analítica. Al evaluar la eficacia deben valorarse aspectos como: síntomas abdominales (malestar y distensión), características de las deposiciones (número, volumen, grasa fecal) y progresión pondero-estatural. El control bioquímico de la efectividad del tratamiento se basa en la cuantificación de grasas en heces y el coeficiente de absorción de grasas (13,27).

Se recomienda monitorear el estado nutricional a intervalos regulares: mensualmente en lactantes, cada 3 meses en niños mayores y adolescentes, y cada 6 meses en adultos (11).

No todos los productos son igualmente eficaces, variando en su potencia y propiedades.

La eficacia depende asimismo del recubrimiento y tamaño de las partículas de enzima.

Idealmente debieran dosificarse según el contenido de grasa de cada comida (2.000 UI lipasa/g de grasa), ajustando las dosis hasta los límites permitidos, según respuesta clínica y analítica (13,27). Un proyecto europeo, el Proyecto MyCyFAPP, ha desarrollado un método para ajustar la dosis de enzimas necesarias en cada comida. Se trata de una aplicación instalada en el celular, que, introduciendo los alimentos a ingerir, indica a cada paciente la dosis de enzimas necesarias (11).

Respuesta inadecuada a TREP

Ante una respuesta clínica inadecuada a TREP con dosis máximas, revisar posibles factores que puedan influir en la eficacia.

a) Factores de adherencia al tratamiento, voluntaria o por desconocimiento

- Olvidar las tomas o no ingerirlas en los momentos indicados de las comidas.
- Triturar o masticar las perlas de enzimas.
- Tiempo de alimentación prolongado.
- Exposición prolongada a alimentos alcalinos.
- Ingesta excesiva de jugos / zumos / gaseosas.
- Rechazo: adolescentes y pacientes que no quieren ganar peso.

b) Factores propios de la TREP

- Caducidad o almacenamiento inadecuado de enzimas.
- Concentración incorrecta.

c) Factores que influyen sobre la adecuada actividad enzimática (4,13)

- Inactivación por pH inadecuado, relacionada a secreción disminuida de bicarbonato.
- Retraso en la liberación / variaciones en el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal.
- Deficiencia de ácidos biliares: Emulsión inadecuada y escasa formación micelar.
- Moco intestinal espeso.
- Sobrecrecimiento bacteriano intestinal.
- Liberación de mediadores neurohormonales inhibitorios

d) Enfermedad gastrointestinal intercurrente

Enteroparasitosis. RGE mal controlado. Síndrome de intestino corto. Enteritis pseudomembranosa. Enfermedad hepatobiliar. Enfermedad celiaca. Enfermedad inflamatoria intestinal.

Se precisan investigaciones para definir la eficacia, seguridad y efectos a largo plazo de la TREP (13). La dosificación óptima, requiere discernimiento e individualización. Se recomiendan las preparaciones patentadas (3,28).

EFFECTOS ADVERSOS Y COMPLICACIONES ASOCIADOS A TREP

La TREP de origen porcino se utiliza con seguridad desde hace décadas sin efectos adversos graves. En forma infrecuente se observaron efectos leves relacionados a algunos preparados, la mayoría dosis dependiente, por administración inapropiada, o por exposición a altas temperaturas debido a conocimiento insuficiente (29,30). En raros casos pudieran relacionarse a hipersensibilidad a algún componente (19).

Efectos locales

Los efectos locales son en su mayoría dosis dependientes. La pancreatina puede producir

inflamación en boca y región perianal. Los gránulos no deben ser masticados ya que su activación precoz puede causar irritación de la mucosa oral (4). Si permanecen en la boca pueden producir irritación, estomatitis y úlceras mucosas. En lactantes si no pueden ser deglutidas rápidamente, se recomienda mezclarlas con un poco de alimento al inicio de la comida. Es importante el lavado bucal tras su administración (30-32).

Efectos generales

Los síntomas y signos generales atribuidos frecuentemente son dosis dependiente y raramente relacionados a reacciones de sensibilización (32).

Efectos adversos dosis dependiente:

- Síntomas digestivos: náuseas, vómitos, meteorismo, retortijones, diarrea, estreñimiento.
- Hiperuricemia e hiperuricosuria relacionados con dosis muy elevadas.
- Carencia de hierro: la TREP prolongada pudiera disminuir la absorción de hierro.
- Colopatía fibrosante: Se reportó estenosis de colon con fibrosis en pacientes que recibían dosis de TREP superiores a 10.000 U de lipasa/kilo/peso/día. Es el principal efecto adverso y debe sospecharse ante dolor abdominal y obstrucción intestinal. Únicamente fue descrita con altas dosis de TREP y aunque la asociación es clara, su fisiopatología no es bien comprendida (4,5,13,29,30).

Efectos adversos relacionadas a hipersensibilidad: muy infrecuentes y leves (32)

- Digestivos: diarrea, náuseas, calambres, dolor abdominal.
- Respiratorios: congestión nasal, estornudos, lagrimeo, rash cutáneo y urticaria, opresión torácica, dificultad respiratoria, crisis de broncoespasmo y asma.

- Cefalea y mareos, hematuria, artralgias, edema de pies o piernas.

Erróneamente son atribuidos a las TREP, las diarreas, cólicos, constipación o fallas de crecimiento relacionadas a ajustes inadecuados y dosis subóptimas de la TREP o los desajustes en las calorías para edad y peso (4,13,30).

La causa más común de efectos adversos se relaciona con el mal manejo o mal ajuste de las dosis de enzimas. Si son administradas en forma y dosis correcta, se debe adjudicar el efecto a otra causa ajena a la TREP (4,29).

CONTRAINDICACIONES

Los preparados enzimáticos estarán contraindicados en los casos excepcionales de hipersensibilidad a proteínas porcinas (32).

TREP EN PACIENTES TRATADOS CON MODULADORES CFTR

En la actualidad existen reportes sobre la recuperación de la función pancreática con la asociación de los nuevos moduladores, sin embargo, la evidencia requiere mayor solidez para apoyar la interrupción de las enzimas pancreáticas en estos pacientes (33).

CONCLUSIÓN

La dosificación óptima de TRE, requiere discernimiento e individualización. Se precisan investigaciones que aporten mayor evidencia para definir las diferentes formas de TREP, su eficacia, seguridad y función en la mejora del estado nutricional, la calidad de vida, los efectos a largo plazo, así como precisar las dosificaciones según los rangos de IPE (13). Se recomiendan las preparaciones patentadas de enzimas pancreáticas, pues no hay evidencias sobre la eficacia de las preparaciones genéricas.

Agradecimientos a los Profesores del WG de LASPGHAN: Lucrecia Suarez Cortina (España) y Juan Rivera Medina (Perú) como revisores de los manuscritos.

Contribución de los autores:

- Dra. Josefina Monserrat Cázares: selección de artículos científicos y redacción de secciones asignadas
- Dra. Lourdes Ortiz Paranza: selección de artículos científicos y redacción de secciones asignadas
- Dra. Lorena Rodríguez González: selección de artículos científicos redacción de secciones asignadas
- Dra. Lidia Garcete Mañótti: selección de artículos científicos, organización y redacción del artículo.
- Dra. Marta Wagener: concepción del estudio, tutoría de investigación, revisión del artículo.
- Dra. Lucrecia Suarez Cortina: revisión del artículo.
- Dr. Juan Rivera Medina: revisión del artículo.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses, en relación a este artículo.

Financiación: No existe fuente de financiación externa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Contreras Bolivar V, Oliveira Fuster C, Blasco Alonso J, et al. Actualización en nutrición en la fibrosis quística. *Nutr Clin Med* 2019; XIII (1): 19-44. DOI: 10.7400/NCM.2019.13.1.5071
2. Calvo-Lerma J, Hulst J, Boon M, Colombo C, et al. Clinical validation of an evidence-based method to adjust Pancreatic Enzyme Replacement Therapy through a prospective interventional study in paediatric patients with Cystic Fibrosis. *PLoS ONE* 2019; 14(3):1-16 e0213216. DOI: 10.1371/journal.pone.0213216
3. Altman K, McDonald C, Michel S, Maguiness K. Nutrition in cystic fibrosis: From the past to the present and into the future. *Pediatric Pulmonology* 2019; 54: S56–S73.
4. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017;16: S70 -S78.
5. Can Gan, Yan-Hua Chen, Ling Liu, et al. Efficacy and safety of pancreatic enzyme replacement therapy on exocrine pancreatic insufficiency: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8(55): 94920-9493.
6. Tabori H, Arnold C, Jaudszius A, et al. Abdominal symptoms in cystic fibrosis and their relation to genotype, history, clinical and laboratory findings. *PLoS One* 2017; 12(5): e0174463.
7. Capurso G, Traini M, Piciocchi M, et al. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol* 2019; 12: 129–139.
8. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018;17(2):153-78.
9. Stalling A, Tindal A, Mascarenha M, et al. Improved residual fat malabsorption and growth in children with cystic fibrosis treated with a novel oral structured lipid supplement: A randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2020; 15(5):1-13 e0232685. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232685>
10. Heubi JE, Schaeffer D, Ahrens RC, et al. Safety and efficacy of a novel microbial lipase in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis: a randomized controlled clinical trial. *J Pediatr* 2016 176: 156-161.e1.
11. Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2016; 35(3): 557–77. pmid:27068495
12. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Exocrine Pancreatic Insufficiency Drug Products—Submitting New Drug Applications; Withdrawal of Guidance. Federal Register 2020/ Vol. 85, No. 44.
13. Somaraju URR, Solis Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Syst Rev* 2020, 8(8): CD008227. DOI: 10.1002/14651858.CD008227.pub4.
14. Kuhn R, Gelrud A, Munck A, Caras S. CREON (Pancrelipase Delayed-Release Capsules) for the Treatment of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Adv Ther* 2010; 27(12): 2-22. DOI 10.1007/s12325-010-0085-7.
15. Konstan MW, Accurso FJ, Nasr SZ, et al. Efficacy and safety of a unique enteric-coated bicarbonate-buffered pancreatic enzyme replacement therapy in children and adults with cystic fibrosis. *Clin Investig (Lond)*. 2013; 3(8): 723–729.

16. Assis DN, Freedman SD. Gastrointestinal Disorders in Cystic Fibrosis Clin Chest Med 2016; 37:109–118.
17. Freedman S, Orenstein D, Black P, et al. Increased fat absorption from enteral formula through an in-line digestive cartridge in patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;65: 97–101.
18. Stevens J, Wyatt C, Brown P, et. al. Absorption and safety with sustained use of RELIZORB. Evaluation (ASSURE) Study in Patients With Cystic Fibrosis Receiving Enteral Feeding. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; 67: 527–532.
19. Konstan M, Wagener J, Wilschanski M, et al. A comparison of lipotamase, a non-porcine pancreatic enzyme replacement therapy, to porcine extracted pancrelipase in a noninferiority randomized clinical trial in patients with cystic fibrosis. Clin Invest(Lond) 2018; 8(4): 14-154.
20. Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, et. al. Clinical Practice Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers with Cystic Fibrosis. Pediatrics 2016; 1(37): 1-26.
21. Gelfond D, Ma C, Semler J, et. al. Intestinal pH and gastrointestinal transit profiles in cystic fibrosis patients measured by wireless motility capsule. Dig Dis Sci 2013; 58(8): 2275 -81.
22. Borowitz D. CFTR, bicarbonate, and the pathophysiology of cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2015; 50(Suppl. 40): S24 -30.
23. Schwarzenberg SJ, Hempstead SE, McDonald CM, et. al. Enteral tube feeding for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation evidence-informed guidelines. Journal of Cystic Fibrosis 2016; 15: 724 -735.
24. 24.Highlights of prescribing information for PERTZYE. ReferenceID. 4578388. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/022175s006lbl.
25. Shlieout G, Koerner A, Maffert M, et al. Administration of CREON pancrelipase pellets via gastrostomy tube is feasible with no loss of gastric resistance or lipase activity. An in vitro study. Clin Drug Investig 2011; 31 (7): e1 - e7.
26. Boullata JI, Clarke JL, Stone A, et. al. Optimizing clinical and cost outcomes for patients on enteral nutrition support for treatment of exocrine pancreatic insufficiency: proceedings from an expert advisory board meeting. Popul Health Manag 2019; 22(S1): S1 -S10.
27. Ratchford TL, Teckman JH, Patel DR. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis, Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2018; 12(9): 853 – 862. DOI: 10.1080/17474124.2018.1502663
28. Declercq D, Meerhaeghe SV, Marchand S, et al: The nutritional status in CF: being certain about the uncertainties. Clinical Nutrition ESPEN 29. 2019; 29: 15-21.
29. Ooi CY, Durie PR. Cystic Fibrosis from the Gastroenterologist's perspective. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016; 13(3): 175 – 85.
30. Wilschanski M, Braegger C, Colombo C, et al. Highlights of the ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants and children with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016; 63(6): 671-675.
31. Kalnins D, Wilschanski M. Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies. Drug Des Devel Ther 2012; 6:151-61.
32. Nakajima K, Oshida H, Muneyuki T, et al. Pancrealipase: an evidence-based review of its use for treating pancreatic exocrine insufficiency. Core Evid 2012; 7: 77-91.
33. Crowley J, Croining K, Mullane D, et al. Restoration of exocrine pancreatic function in child with lumacaftor/ivacaftor therapy in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2022; 21(2): 264. DOI:10.1016/j.jcf.2021.08.032.Epub 2021 set 10.