

Fibrosis quística infantil: reporte de un caso en Moniquirá – Boyacá (Colombia)

Children cystic fibrosis: a case report in Moniquirá - Boyacá (Colombia)

Fibrose cística em crianças: relato de caso em Moniquirá - Boyacá (Colômbia)

• • •

Laura Y. Velandia G.^{1*}, María C. García B.²

Recibido: Octubre de 2013. Aceptado: Abril de 2014.

Citación Vancouver: Velandia LY, García MC. Fibrosis quística infantil: reporte de un caso en Moniquirá - Boyacá (Colombia). *Salud Soc. Uptc.* 2014;1(1): 31-36.

Resumen

La fibrosis quística es una enfermedad congénita y hereditaria de carácter autosómico recesivo, cuyas manifestaciones clínicas llevan a infección broncopulmonar crónica, insuficiencia pancreática, desnutrición progresiva y con el tiempo a otras complicaciones multisistémicas que incluyen: cirrosis macronodular, diabetes y osteopenia, entre otras. Se reporta un caso clásico de fibrosis quística en un escolar de nueve años con antecedente familiar de esta enfermedad, quien fue diagnosticado a los dos meses de edad. Se describen los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de esta patología.

Palabras clave: Fibrosis Quística, Regulador de Conductancia de Transmembrana de Fibrosis Quística, Hipertensión Portal, Cirrosis Hepática, Insuficiencia Pancreática Exocrina. (Fuente: DeCS)

Abstract

Cystic fibrosis is a congenital and hereditary autosomal recessive disease, the clinical manifestations are chronic bronchopulmonary infection, pancreatic insufficiency, malnutrition progressive and over time other multisystem complications including liver cirrhosis, diabetes and

osteopenia, among others. We report a classic case of cystic fibrosis in a nine-year school with a family history of this disease, who was diagnosed at two months old. We describe the clinical aspects, diagnosis and treatment of this disease.

Keywords: Cystic Fibrosis, Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, Hypertension, Portal, Liver Cirrhosis, Exocrine Pancreatic insufficiency. (Source: DeCS)

Resumo

A fibrose cística é uma doença congênita e hereditária de caráter autossômico recesivo cujas manifestações clínicas levam à infecção broncopulmonar crônica, insuficiência pancreática, desnutrição progressiva é com o tempo à outras complicações multissistêmica que incluem cirrose, macronodular diabete e osteopenia entre outras, se reporta um caso clássico de fibrose cística em um estudante de nove anos com antecedente familiar desta doença, quem foi diagnosticado aos dois meses de idade, se descrevem os aspecto clínico, diagnóstico e terapêuticos de esta patología.

Palavras chave: Fibrose Cística, Regulador de Condutância Transmembrana em Fibrose Cística, Hipertensão Portal, Insuficiência Pancreática Exócrina. (Fonte: DeCS)

¹ Hospital Universitario Erasmo Meoz E.S.E. (Cúcuta – Colombia).

² Hospital Regional de Sogamoso E.S.E. (Tunja – Colombia).

* Autor para correspondencia: lauveldia@uniboyaca.edu.co

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) fue caracterizada clínicamente por Andersen en 1934, y descrita en 1936 por Fanconi (1). Esta patología se hereda como un trastorno autosómico recesivo que lleva a infección broncopulmonar crónica, insuficiencia pancreática y con el tiempo a otras complicaciones multisistémicas que incluyen cirrosis macronodular, diabetes y osteopenia (2). El defecto fundamental es la función reducida o ausente de una proteína denominada regulador transmembrana de la fibrosis quística (proteína CFTR), la cual se codifica en el brazo largo del cromosoma 7 (2,3). La incidencia de FQ varía entre los diferentes grupos raciales, afecta con mayor frecuencia a la raza caucásica, con una incidencia de 1 por cada 2.500 recién nacidos vivos. La prevalencia de FQ en Estados Unidos es de 1 caso por cada 3.700 nacidos vivos y se estiman 1.000 casos nuevos diagnosticados cada año. En hispanos la incidencia es menor, considerándose en 1 por cada 13.500 recién nacidos vivos (4). En Colombia se tiene un censo de aproximadamente 500 pacientes con esta enfermedad. Sin embargo, de acuerdo con el registro nacional llevado por la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica, hay subdiagnóstico y subregistro evidente (5). Aunque en nuestro país no se conoce el dato exacto de los niños que nacen con la enfermedad, un estudio realizado por la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad del Rosario, reveló que uno de cada 5.000 recién nacidos en Colombia tendría FQ y una de cada 7.000 parejas estaría en riesgo de tener hijos con esta enfermedad (6). En este orden de ideas, la FQ resulta ser más frecuente de lo que se piensa; dado que el pronóstico de las personas que la padecen depende esencialmente de la detección temprana de esta enfermedad. Vale la pena que el profesional de salud y la comunidad en general conozca más sobre sus manifestaciones clínicas y signos de alarma para poder realizar un diagnóstico precoz, ya que cuanto más tardío es el diagnóstico, más se posterga la iniciación del tratamiento apropiado, lo que impide disminuir la afección nutricional y respiratoria progresiva. Así mismo, es importante conocer sobre los aspectos fisiopatológicos de esta enfermedad. Las evidencias más recientes indican que su patogénesis está relacionada con un defecto en la conductancia del ion cloro a través de los canales de las células epiteliales por una falla en la respuesta de dichos canales al AMP cíclico. En cerca del 70% de los casos el proceso bioquímico parece iniciarse con un producto proteico anormal secundario a un error en el locus F508 en el gen de la FQ (7,8).

La proteína CFTR se sitúa en la porción apical de la membrana de las células epiteliales y se expresa en las células secretoras, senos paranasales, pulmones, páncreas, hígado y tracto reproductivo (3,9). Un error en la función de esta proteína conduce a anomalías en las glándulas exocrinas que son más notorias en el tracto gastrointestinal por la destrucción del tejido pancreático acinar debido a la obstrucción ductal (10). Como resultado,

existe una pérdida de la capacidad de secretar enzimas pancreáticas y bicarbonato al duodeno, lo que caracteriza a la insuficiencia pancreática (9-12). La combinación de la falta de actividad enzimática y ausencia de sales biliares conduce a la mala absorción de nutrientes ingeridos, especialmente grasas, lo que se manifiesta por la diarrea con esteatorrea y el retardo del crecimiento (9,12).

A nivel de las células epiteliales de las vías aéreas, la concentración anormal de sodio y cloro extraen agua de la vía aérea hacia el interior de la célula, produciendo un moco viscoso y espeso donde las bacterias proliferan provocando infecciones recurrentes con daño de la pared bronquial (7-9,13,14).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un menor de sexo masculino, de nueve años de edad, procedente de Moniquirá (Boyacá), quien es atendido por el servicio de pediatría del Hospital Regional de Moniquirá desde hace seis años, con diagnóstico de FQ. Con antecedente perinatal de ser producto de quinta gestación, de 36 semanas de duración, parto por cesárea debido a oligoamnios y sufrimiento fetal que requirió maduración pulmonar. En cuanto a los antecedentes familiares cabe resaltar que tuvo dos hermanas fallecidas por enfermedad pulmonar; sus antecedentes personales incluyen cuadros recurrentes de tos, disnea, deposiciones abundantes con cambios en su consistencia y frecuencia y presencia de esteatorrea. Se sospechó de FQ a los dos meses de edad, diagnóstico que se confirmó por examen de electrolitos en sudor.

En el último ingreso al hospital, consultó por cuadro de hematemesis, asociado a dolor epigástrico y lumbar. Se encontraba en regular estado general, desnutrido, con un peso de 18 Kg y talla de 117 cm, para un IMC de 13,23 Kg/m². Presentaba temperatura corporal normal, conjuntivas levemente hipocrómicas, ruidos cardíacos taquicárdicos, velados; ruidos respiratorios sin agregados; abdomen ascítico, blando, depresible, con circulación colateral, y con dolor a la palpación en epigastrio, hepatomegalia dura; extremidades hipotónicas, dedos en palillo de tambor; cifosis marcada, piel y mucosas de color terroso. Se manejó como una complicación de la fibrosis quística, con buena evolución. En los paraclínicos se encontró aumento en los tiempos de coagulación y cuadro hemático con leucocitosis, neutrofilia, anemia severa microcítica e hipocrómica y trombocitosis. El paciente fue remitido a una institución de cuarto nivel donde se realizaron estudios complementarios como doppler hepático en el cual se evidenció hepatopatía severa crónica con cambios de cirrosis. La radiografía de tórax mostró gran hiperinsuflación, atrapamiento aéreo, bronquiectasias saculares en lóbulo superior derecho y consolidación sugestiva de neumonía, sin cardiomegalia, segundo arco pulmonar prominente. Otros exámenes como electrocardiograma, transaminasas, fosfatasa

alcalina y proteínas totales en suero, se encontraron normales. No obstante, la albúmina, el colesterol total, colesterol HDL y glicemia se encontraron en niveles bajos. Posteriormente se realizaron exámenes complementarios como una escanografía de senos paranasales que evidenciaron sinusitis generalizada y poliposis sinonasal; un ecocardiograma reportó hipertensión pulmonar y dilatación ventricular derecha leve.

Desde esta hospitalización, el paciente ha presentado gran mejoría; inspeccionando su evolución clínica se tiene que después de su nacimiento empezó a presentar dificultad en la succión, deposiciones abundantes, fétidas, blandas y repetidos cuadros de tos y dificultad respiratoria, esto sumado a los antecedentes familiares condujo a la alta

sospecha de FQ, motivo por el cual se le realizó la prueba de electrolitos en el sudor, encontrando un aumento de la concentración de sodio y cloruro, resultado que apoya dicho diagnóstico. A lo largo de su desarrollo se evidenció retardo en el crecimiento, bajo peso y aproximadamente a los cuatro años de edad manifestó dedos en "palillo de tambor" (Figura 1) y abdomen distendido (Figura 2).

Inicialmente fue tratado como un síndrome bronco-obstruivo con inhaladores β -2 agonistas e inhibidores de la bomba de protones por las manifestaciones gastrointestinales; una vez hecho el diagnóstico se adicionó enzimas pancreáticas (Panzitrat®), que luego fueron suspendidas por problemas económicos de la familia lo que repercutió en su evolución clínica, empeorando significativamente.

Figura 1. Hipocratismo digital (dedos en palillo de tambor).



Figura 2. Abdomen ascítico (nótese la circulación colateral)



El paciente ha tenido múltiples hospitalizaciones por exacerbaciones de origen infeccioso a nivel pulmonar. Como complicaciones ha desarrollado cirrosis hepática, hipertensión portal, várices esofágicas, insuficiencia pancreática, hipertensión pulmonar de grado leve y dilatación ventricular derecha leve. En el último año ha requerido siete hospitalizaciones; sin embargo se ha logrado compensar de manera progresiva.

Su manejo actual incluye terapia respiratoria, evaluaciones periódicas en la institución de salud, micronebulizaciones con domasa alfa, broncodilatadores y esteroides inhalados, espirolactona y propranolol. Su manejo nutricional y digestivo incluye enzimas pancreáticas, vitaminas A, C y K, omeprazol, hidróxido de Aluminio y suplementos nutricionales.

En la última consulta el menor presentó una notable mejoría, refirió sentirse bien, sin dificultad respiratoria, no ha vuelto a presentar hematemesis, ha aumentado de peso, sus deposiciones han mejorado en cuanto a consistencia y frecuencia. Todo esto demuestra que el manejo actual está siendo efectivo y que sin lugar a dudas, las enzimas pancreáticas cumplen un papel importante en esta satisfactoria evolución, ya que ha sido el único cambio en el tratamiento y a partir de su readministración, se ha logrado una gran mejoría en síntomas gastrointestinales.

DISCUSIÓN

En Colombia la FQ se presenta con mayor frecuencia en Bogotá, Barranquilla, Antioquia, Boyacá y el Eje Cafetero (6,15). A pesar de que el departamento de Boyacá figura como una zona de alta incidencia de esta patología, hasta el momento no se habían publicado reportes de casos autóctonos.

En nuestro país el diagnóstico de la enfermedad es tardío, y como consecuencia los pacientes presentan alteraciones irreversibles que afectan su pronóstico (15). Es por esto que algunos expertos en el tema han propuesto la posibilidad del tamizaje neonatal en algunas zonas de Colombia donde el estimado de portadores es significativo (6). Del mismo modo es necesario tener un mejor acceso a métodos de diagnóstico presuntivo como la iontoforesis y también es importante la sensibilización del personal de salud para que tenga en cuenta su diagnóstico (6,10,15). Hay que destacar que aunque en este caso el diagnóstico se realizó oportunamente (dos meses de edad), esto no fue impedimento para que se desarrollaran las alteraciones descritas.

El diagnóstico además de ser oportuno, debe realizarse con objetividad para evitar pruebas innecesarias, proveer tratamiento adecuado, consejo genético y asegurar el acceso a servicios especializados.

Los hallazgos clínicos de la FQ incluyen: enfermedad respiratoria (95%), insuficiencia pancreática exocrina (85%-90%), diabetes mellitus (20%), poliposis nasal (10-25%), enfermedad hepática (5%), infertilidad por azoospermia (95%), síndrome ascítico edematoso y retraso en el crecimiento (12). Estas manifestaciones pueden comenzar desde temprana edad, incluso desde recién nacido, sin embargo lo más característico es que se inicie con infecciones respiratorias severas, tos crónica, desnutrición o diarreas prolongadas que en algunos casos puede causar dificultad respiratoria con silbidos que simulen un asma (16). El diagnóstico se basa en criterios clínicos y estudios de laboratorio (cuadro 1).

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de la fibrosis quística.

Se sospecha FQ cuando existe:

Una o más de las siguientes características fenotípicas:
 Enfermedad sinusopulmonar crónica.
 Anormalidades gastrointestinales o nutricionales.
 Síndrome de pérdida de sal.
 Azoospermia.
 O en antes del nacimiento:
 Hermano/a con FQ.
 Tamizaje neonatal positivo.

Se confirma la patología con:

Resultado positivo de la pruebas del sudor en al menos dos ocasiones (Cloro >60 mEq/L)
 Presencia de dos mutaciones del CFTR causantes de FQ
 Demostración de diferencia de potencial nasal transepitelial anormal.

Fuente: Consenso Nacional de Fibrosis Quística (12).

El caso descrito además de ser clínicamente compatible con una FQ clásica, presenta casi la totalidad de los criterios diagnósticos; exceptuando la azoospermia que no ha sido comprobada hasta el momento, por la edad del paciente. Se confirmó la patología por medio de un estudio genético, además de un examen de electrolitos en sudor positivo, sin embargo, no se ha demostrado la diferencia de potencial nasal transepitelial anormal.

La insuficiencia pancreática exocrina explica las deposiciones abundantes, fétidas, con características grasas en este paciente. Así mismo, la enfermedad hepática ha evolucionado hasta ocasionar hipertensión portal con abdomen ascítico, várices esofágicas y sangrado (motivo de la última consulta). El hipocratismo digital o dedos en "pallitos de tambor" son consecuencia de la enfermedad pulmonar crónica. El retraso en el crecimiento y la desnutrición son manifestaciones marcadas en este paciente, esto se atribuye en gran parte a la malabsorción intestinal.

La Fundación Neumológica Colombiana reportó el caso de una niña de nueve años con FQ, procedente de Bogotá; este caso fue considerado como una FQ clásica, con

afectación moderada de función pulmonar, desnutrición crónica, exacerbaciones frecuentes y diabetes. Del mismo modo, destaca la importancia de una intervención integral y continuada, la cual ha logrado reducir el número de exacerbaciones, mejorar la capacidad funcional, el entorno psicosocial y mejorar la calidad de vida en estos pacientes (5).

En cuanto al tratamiento, este debe ser individualizado, riguroso y cubrir todas las necesidades terapéuticas, en todas las etapas, tanto en las estables como en las exacerbaciones. Dicho tratamiento consta de tres pilares básicos que son la antibioticoterapia, la fisioterapia y la nutrición (17).

La antibioticoterapia cumple un papel importante, ya que la infección pulmonar es la principal causa de morbilidad en los pacientes con FQ (12), por ello el control de la infección endobronquial, la intervención precoz y agresiva de las complicaciones respiratorias es fundamental en la mejoría de la sobrevida del paciente y el pronóstico de esta enfermedad. El control mensual y permanente del cultivo de secreción bronquial permite detectar la infección por bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* (etiología bacteriana más frecuente) y evitar el desarrollo de infección endobronquial crónica (12,18). Asimismo el tratamiento antibiótico dependerá del patógeno aislado en el cultivo y su sensibilidad a los antibióticos.

En la kinesiterapia respiratoria es básico el drenaje permanente de las secreciones bronquiales, al menos dos veces al día, a lo largo de toda la vida del paciente con FQ. La aspiración de secreciones se puede complementar con el uso del "Flutter", pipa que permite espirar contra una bola de acero induciendo movimientos oscilatorios hacia la vía aérea que desprenden las secreciones (18).

Además la kinesiterapia puede apoyarse con actividad física, broncodilatadores, antiinflamatorios y el uso de mucolíticos, entre los cuales el mejor validado en la literatura es la DNAasa recombinante humana (Dornase alfa, Pulmozyme®), que hidroliza las cadenas del ADN, responsables de la alta viscosidad de las secreciones bronquiales (12,18-20).

La nutrición es fundamental para el pronóstico de la FQ, ya que se ha demostrado que a mejor estado nutricional, mejor función pulmonar. Las recomendaciones nutricionales deben incluir: aporte calórico del 120 al 150% de la recomendación normal (sin restricción de grasas) (18), enzimas pancreáticas, que sólo deben ser usadas una vez demostrada la insuficiencia pancreática (8,21); en los casos en que se ha demostrado la malabsorción, las más utilizadas

son las cápsulas con microgránulos de cubierta entérica, (Ultrase®, Panzirat®, Creón®) que vienen en diferentes concentraciones de acuerdo a la cantidad de lipasa aportada (12,18,21). En ocasiones existe una respuesta inadecuada a estas enzimas, en aquellos pacientes que necesiten dosis más altas debe valorarse la posibilidad de hiperacidez gástrica y el déficit de excreción de sales biliares, en tales casos puede disminuir el requerimiento de enzimas la administración de antihistamínicos H2 y de ácido ursodesoxicólico (21). Además los pacientes con insuficiencia pancreática confirmada deben recibir suplementos de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y los azúcares de absorción rápida deben ser eliminados de la dieta si existe alteración de la tolerancia a la glucosa (12,20,22). El tratamiento anteriormente descrito debe estar sustentado en un manejo multidisciplinario, sistemático y ordenado, donde el compromiso de los padres en el manejo diario y el compromiso del personal de salud en la educación y el refuerzo positivo permanente a los niños y su familia son fundamentales.

CONCLUSIONES

El presente caso corresponde a una FQ clásica, que fue diagnosticada a temprana edad y que ha desarrollado afectación de la función pulmonar, síndrome de malabsorción, desnutrición crónica, exacerbaciones, insuficiencia pancreática y hepática lo que ha deteriorado la calidad de vida de este paciente. A pesar de todas estas complicaciones, el menor aún no ha desarrollado diabetes, lo cual es muy frecuente en esta patología. La diversidad de complicaciones que puede presentar un paciente con FQ hace difícil su manejo, por ello esta enfermedad debería ser incluida en programas de tamizaje neonatal, ya que esto permitiría detectarla tempranamente y disminuiría los enormes costos que significan para el sistema de salud. Es importante resaltar lo fundamental que resulta brindar un manejo integral tanto médico, como psicológico y nutricional, complementado con una red de apoyo sólida, pues todo esto favorece significativamente la adherencia al tratamiento, el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes que padecen dicha enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo no hubiera sido posible sin la cooperación del paciente y sus padres. Así mismo agradecemos al Hospital Regional de Moquegua y la asesoría del Doctor Marco Rodríguez, médico pediatra de dicha institución y al profesor Román Ramírez por su orientación metodológica.

REFERENCIAS

1. Fernández M, Jané A, Rodríguez F, García H, Fernández S, Roblejo H. Fibrosis quística. Diagnóstico tardío en el adulto presentación de caso. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2010;9(2):196-202.
2. Minasian C, McCullagh A, Bush A. Fibrosis quística en neonatos y lactantes. *Rev Neumol Pediatr*. 2006;1(1):14-20.
3. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):58-65.
4. LUNGUSA: American Lung Association [Internet]. Estados Unidos: LUNGUSA; 2010 [citado 25 oct 2013]. Disponible en: <http://www.lung.org/assets/documents/publications/solddc-chapters/cf.pdf>
5. Vásquez C, Jurado J, Barón O, Medina M, Dueñas E. Fibrosis quística. Boletín trimestral de la Fundación Neumológica Colombiana. 2011; 11(1).
6. Escuela de medicina y ciencias de la salud, Universidad del Rosario. Fibrosis quística afectaría a uno de cada cinco mil recién nacidos. *Universidad, Ciencia y Desarrollo* [Internet]. 2010 [citado 10 Sep 2013]; 5 (11): 1-6. Disponible en: <http://repository.urosario.edu.co/bitstream/10336/3440/1/Fasc%C3%ADculo11-2010.pdf>.
7. Ratjen F. Cystic Fibrosis: Pathogenesis and Future Treatment Strategies. *Respir Care*. 2009; 54(5): 595–602.
8. Largo I. Fibrosis Quística. *Rev Ped Elec* [Internet]. 2009 [citado 24 may 2013]; 6(1): 2-18. Disponible en:
9. http://www.revistapediatria.cl/vol6num1/pdf/2_FIBROSIS_QUISTICA.pdf
10. Moran A, Becker D, Casella S, Gottlieb P, Kirkman M et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognostic Implications of Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Diabetes care*. 2010; 33 (12): 2677-2683.
11. Bush A. Diagnóstico de la fibrosis quística: lo fácil, lo difícil, lo imposible. *Rev Chil Neumol Pediatr*. 2010; 5 (1): 15-22.
12. Milla C. Nutrición en fibrosis quística. *Rev Chil Neumol Pediatr*. 2010; 5 (1): 23-28.
13. Castaños C, Rentería F, Abram L, Adot F, Aguerre V, Agüero L, et al. Consenso Nacional de Fibrosis Quística. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106(5):e01-52.
14. Cunningham J, Taussig L. ¿Qué es la fibrosis quística?. En: Cunningham J, Taussig L. Una introducción a la fibrosis quística para los pacientes y sus familias. 5ª ed. Estados Unidos: Cystic Fibrosis Foundation; 2006. p. 11-22.
15. Girón R, Salcedo A. Fibrosis Quística. [Internet]. Volumen VIII. Madrid: Monografías de la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica; 2005 [citado 20 sep 2013]. Disponible en: http://issuu.com/fedecapulmonar/docs/fibrosis_quistica.
16. Vásquez C, Aristizábal R, Daza W. Fibrosis quística en Colombia. *Rev Chil Neumol Pediatr*. 2010; 5 (1): 44-50.
17. FNC: Fundación Neumológica Colombiana [Internet]. Colombia:Neumologica.org [citado 15 oct 2013]. Disponible en: <http://www.neumologica.org/fibrosis%20quistica.htm>
18. Sánchez-Solis de Querol M. Epidemiología de las infecciones respiratorias en los pacientes con fibrosis quística. En: Sánchez-Solis de Querol M, coordinador. Los tres pilares del tratamiento en fibrosis quística. Valencia: Federación Española contra la Fibrosis Quística; 2007 p. 11-18.
19. Fielbaum O. Avances en fibrosis quística. *Rev Med Clin Condes*. 2011; 22(2) 150-159.
20. Bhatt J. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013; 22: 205–216.
21. García Fernández J. Introducción a la fisioterapia respiratoria en la fibrosis quística. En: Sánchez-Solis de Querol M, coordinador. Los tres pilares del tratamiento en fibrosis quística. Valencia: Federación Española contra la Fibrosis Quística; 2007 p. 67-70.
22. Donat Aliaga E, Ribes-Koninckx C. Tratamiento enzimático. En: Sánchez-Solis de Querol M, coordinador. Los tres pilares del tratamiento en fibrosis quística. Valencia: Federación Española contra la Fibrosis Quística; 2007 p. 136-139.
23. Gil Ortega D. Suplementación con vitaminas y minerales en pacientes con fibrosis quística. En: Sánchez-Solis de Querol M, coordinador. Los tres pilares del tratamiento en fibrosis quística. Valencia: Federación Española contra la Fibrosis Quística; 2007 p. 140-143.