

ALTERACIONES DIGESTIVAS Y NUTRICIONALES DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

HÉCTOR ESCOBAR CASTRO, M.D*., JORGE AGRIMBAU VÁZQUEZ, M.D*.

RESUMEN

Son consideradas manifestaciones digestivas de la Fibrosis Quística (FQ), la insuficiencia pancreática (IP), las alteraciones hepáticas y digestivas. Algunas tienen un carácter crónico y evolucionario como la insuficiencia del páncreas exocrino y la enfermedad hepática relacionada con la FQ (EHRFQ), mientras otras pueden aparecer como manifestaciones agudas como el síndrome de obstrucción ileal distal (SOID).

Palabras clave: Fibrosis Quística, Alteraciones Digestivas, Alternaciones Nutricionales, Niños

SUMMARY

Are considered digestive manifestations of Cystic Fibrosis (CF), the pancreatic insufficiency (PI), the liver and digestive alterations. Some have a chronic and evolutionary character like the insufficiency of the exocrine pancreas and the liver disease related to CF (LDRCF), whereas others can appear like acute manifestations like the distal ileal obstruction syndrome (DIOS).

Key words: Cystic fibrosis, digestive alterations, nutritional alterations, children

ALTERACIONES DIGESTIVAS

Tradicionalmente, se consideran como manifestaciones digestivas de la Fibrosis Quística (FQ), la insuficiencia pancreática (IP), las alteraciones hepáticas y gastrointestinales. Algunas tienen un carácter crónico y evolutivo como la insuficiencia del páncreas exocrino y la enfermedad hepática relacionada con la FQ (EHRFQ), mientras que otras pueden presentarse como cuadros agudos como el síndrome de obstrucción ileal distal (SOID).

ÍLEO MECONIAL

La producción de meconio se inicia hacia el cuarto mes de gestación, depositándose en el intestino delgado distal. En alrededor del 95 % de los recién nacidos

* MD. Unidad de Fibrosis Quística, Hoapital Ramón y Cajal, Madrid. Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España.

Recibido para publicación: Febrero 15, 2007

Aprobado para publicación: Marzo 31, 2007

normales la meconiorrexis tiene lugar en las primeras 24 horas de vida. La alteración de la proteína CFTR, es la responsable del meconio espeso característico de los pacientes con FQ: esta mayor densidad es la causa por la que en el 10-15 % de los niños con FQ no se observa eliminación del meconio en el periodo neonatal inmediato. Cuando esta retención persiste, da origen al íleo meconial, que constituye la manifestación clínica más temprana de esta enfermedad.

Los hallazgos clínicos y radiológicos del íleo meconial corresponden a los de una obstrucción intestinal. En el aspecto anatomopatológico el colon es pequeño, el intestino delgado distal contiene acúmulos de meconio espeso y a nivel proximal está muy dilatado, con engrosamiento de la pared y con meconio espeso ocupando el espacio intraluminal. A nivel yeyunal hay menos alteraciones y el contenido es más fluido¹.

El meconio en estas circunstancias es claramente anormal y viscoso, resultado de la producción alterada de moco en el intestino, el contenido de agua es

escaso, tiene mayor concentración de albúmina, disacaridasas y calcio y una menor proporción de electrolitos: sodio, potasio, magnesio, cobre, cinc y manganeso.

El tratamiento es inicialmente conservador, con hidratación intravenosa y enemas de gastrografin, aunque la mayoría de los casos requieren intervención quirúrgica para resolver la obstrucción, debido al riesgo de necrosis isquémica y perforación.

SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN ILEAL DISTAL

Esta terminología sustituye a la de equivalente del íleo meconial, utilizada desde hace más de tres décadas², para describir los episodios de obstrucción intestinal en edades posteriores al periodo neonatal.

Aunque puede aparecer a cualquier edad es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes³, y se relaciona con un aporte inadecuado de enzimas pancreáticos asociado a alteraciones en la motilidad intestinal. La fermentación anaeróbica de moco y carbohidratos sin digerir, favorece la formación de cantidades excesivas de ácidos grasos de cadena corta en la luz intestinal, con inhibición de la actividad peristáltica⁴.

El diagnóstico de SOID se sospecha por la clínica: dolor abdominal recurrente en fosa ilíaca derecha, masa palpable y estreñimiento. Suele haber distensión abdominal y vómitos y puede presentarse en forma aguda o subaguda, según el grado de obstrucción intestinal sea parcial o completo. Frecuentemente se localiza en el íleon terminal o en colon derecho⁶. Otros síntomas, como disminución del apetito, sensación de plenitud post-pandrial o pérdida de peso, pueden preceder al cuadro agudo o expresar una obstrucción incompleta⁶.

En ocasiones puede resultar difícil el diagnóstico diferencial con otros trastornos que cursan también con dolor abdominal como apendicitis, invaginación, estreñimiento, vólvulo, pancreatitis y colecistitis.

El estudio de estos pacientes debe incluir radiografía simple de abdomen en decúbito y bipedestación, en la que se observa la imagen característica del material

fecal en burbujas en la porción distal del intestino delgado y proximal del colon. Puede haber niveles hidroaéreos, con grado variable de dilatación del intestino delgado⁷. En caso de ser necesaria la realización de otros estudios radiológicos como enema opaco, se deberá utilizar bario diluido para prevenir otra complicación como sería la impactación de este medio de contraste. Si éste no refluye a íleon distal hay que sospechar SOID. La ecografía abdominal debe realizarse para descartar patología biliar, renal o de otros órganos pélvicos.

En cuanto a las medidas terapéuticas, en algunos casos basta con ajustar la dosis de enzimas pancreáticas e instaurar una dieta rica en fibra y una adecuada hidratación. Con frecuencia es necesario recurrir a la administración de N-acetilcisteína o de gastrografin por vía oral o en enemas, o incluso a la extracción de la masa fecal a través del colonoscopio.

PROLAPSO RECTAL

El prolapso de la mucosa rectal puede ocurrir en aquellos pacientes menores de cinco años, que aun no han sido diagnosticados o tratados adecuadamente. En estos casos, puede ser incluso la primera manifestación clínica de la enfermedad, por lo que siempre está indicada la determinación posterior de electrolitos en el sudor⁸.

Generalmente se resuelve sin complicaciones de forma manual. Las recurrencias desaparecen espontáneamente una vez que se establece el tratamiento adecuado con enzimas pancreáticas, dieta rica en fibra y mejoría del estado nutricional.

COLONOPATÍA FIBROSANTE

Es una complicación rara que se ha observado exclusivamente en niños con FQ.

Se caracteriza por la presencia de áreas de estenosis en colon ascendente y está relacionada con la administración de altas dosis de enzimas pancreáticas de elevada concentración. Es una de las complicaciones más recientemente descritas, coincidiendo con la aparición en el mercado de los preparados con elevadas concentraciones de enzimas⁹.

Se desconoce la incidencia y la etiología exacta.

Algunos investigadores han encontrado un predominio en varones durante la primera década de la vida¹⁰. La estenosis es consecuencia del engrosamiento de la submucosa por tejido conectivo fibroso, sin apenas modificarse el diámetro externo del segmento afectado. Debe sospecharse en niños con FQ que tengan sintomatología de obstrucción intestinal, diarrea sanguinolenta o ascitis quilosa, y también en caso de dolor abdominal o diarrea persistente o escasa ganancia ponderal. Se consideran factores de riesgo tener antecedentes de íleo meconial, SOID, cirugías intestinales previas o enfermedad inflamatoria intestinal asociada¹¹.

El enema con contraste, la endoscopia y la ultrasonografía pueden ser útiles pero el diagnóstico definitivo sólo es posible con el estudio anatomopatológico del segmento intestinal afectado. El tratamiento consiste en reducir la dosis de enzimas pancreáticas y mantener un adecuado soporte nutricional si es preciso con alimentación enteral o parenteral. En los casos con evidencia de obstrucción, ascitis o diarrea sanguinolenta incontrolable, está indicada la resección quirúrgica.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO (RGE)

Es un hallazgo frecuente¹². La mayoría de los estudios se han realizado en pacientes con síntomas como dolor abdominal, regurgitaciones, pirosis y otras manifestaciones clínicas sugestivas de disfunción esofágica. Todavía está sin dilucidar si el reflujo aparece por una alteración primaria o como consecuencia de la afectación pulmonar o por factores predisponentes como la tos pertinaz, el aumento de la presión intraabdominal o el uso frecuente de broncodilatadores.

Algunos autores refieren una incidencia más elevada en pacientes con mayor deterioro pulmonar y es posible que el reflujo pueda exacerbar la enfermedad pulmonar. El tratamiento se basa en inhibidores de la acidez y estimuladores del peristaltismo.

En ocasiones, el RGE se asocia a dispepsia sin que se hayan encontrado alteraciones específicas en el estómago de los pacientes con FQ, aunque algunos trabajos sugieren que existe un vaciamiento gástrico

prolongado¹³ y los efectos adversos de las múltiples medicaciones que toman estos enfermos pueden en ocasiones producir una gastritis inespecífica.

Hay una tendencia cada vez mayor de administrar inhibidores de la acidez gástrica de forma sintomática a estos pacientes, sin unas bases bien definidas.

INSUFICIENCIA DEL PÁNCREAS EXOCRINO

La insuficiencia del páncreas exocrino se produce por la obstrucción de los conductos pancreáticos por material viscoso proteiforme. Esta alteración es consecuencia del defecto de secreción de cloro y la hiperabsorción de sodio y de agua secundarias a la alteración de la proteína CFTR. El resultado es que hay una hiposecreción en la luz del duodeno de bicarbonato, agua, lipasa, amilasa y proteasas, lo que da lugar a una maldigestión intraluminal de grasas, proteínas e hidratos de carbono y también de vitaminas liposolubles.

La escasa secreción de bicarbonato no permite neutralizar el ácido que llega del estómago, favoreciendo la precipitación de las sales biliares y la inactivación de la lipasa pancreática.

El deterioro de la función pancreática es progresivo y la esteatorrea se detecta cuando la alteración de la función es superior al 90%¹⁴.

Las alteraciones histológicas en el páncreas están presentes desde antes del nacimiento y van acentuándose con la edad, dando lugar a una atrofia glandular progresiva. Las manifestaciones clínicas de IP aparecen durante los primeros meses en el 80% de los pacientes, expresándose clínicamente por diarrea crónica con esteatorrea, creatorrea y disminución de absorción de vitaminas liposolubles. Cuando se hace la correlación genotipo-fenotipo¹⁵, se puede apreciar que la IP es más frecuente en los enfermos homocigotos para la delección DF508.

El diagnóstico de la IP se confirma con la determinación de la elastasa-1-fecal y la cuantificación de la esteatorrea.

El tratamiento se basa en la administración de enzimas pancreáticas y vitaminas liposolubles, adecuando la

dosis de forma individual y monitorizando a todos los pacientes periódicamente para realizar los ajustes necesarios. La cuantificación de grasa en heces y los niveles séricos de vitaminas liposolubles deben realizarse al menos cada 6-12 meses.

Es preciso tener en cuenta que aunque la administración correcta de enzimas corrige la esteatorrea, es difícil alcanzar valores normales¹⁶.

El uso de inhibidores de la acidez gástrica puede estar indicado en determinados pacientes para lograr mejorar la digestión de las grasas¹⁷, particularmente en los casos de esteatorrea que no responde al tratamiento enzimático¹⁸.

PANCREATITIS AGUDA

La pancreatitis es una complicación relativamente frecuente en los pacientes con FQ y suficiencia pancreática, por lo que es importante valorar este diagnóstico diferencial ante signos clínicos de alarma sugestivos de esta patología¹⁹. En los pacientes con IP, el tejido es tan escaso que no permite la expresión de la inflamación.

El cuadro clínico clásico consiste en dolor abdominal difuso o epigástrico irradiado a flancos y espalda, acompañado de náuseas y vómitos. En la analítica destaca un aumento importante de la amilasa y lipasa séricas. No son infrecuentes las recidivas.

En ocasiones, la pancreatitis puede preceder al diagnóstico de FQ²⁰, siendo la expresión de enfermedad atípica, relacionada con algunos genotipos determinados.

Las medidas terapéuticas consisten en dieta absoluta, líquidos intravenosos y nutrición parenteral si es preciso, hasta la normalización de los niveles de amilasa y la recuperación clínica.

ENFERMEDAD HEPÁTICA RELACIONADA CON LA FQ

Las manifestaciones hepatobiliares de la FQ se acompañan de un amplio espectro clínico que va desde la esteatosis leve a la cirrosis multilobular y sus complicaciones como la hipertensión portal.

No se conoce con exactitud la patogénesis de la EHRFQ. Sí sabemos que, en el tejido hepático, la CFTR se encuentra en la membrana de los colangiocitos y en el epitelio de la vesícula biliar, pero no en los hepatocitos. La función anormal o ausente de la CFTR produce alteración del transporte de cloro y bicarbonato y por tanto secreciones espesas que terminan afectando al hígado y vías biliares.

La EHRFQ no se presenta en todos los pacientes y no se conoce hasta el momento ninguna mutación específica, por lo que no es posible predecir quienes van a desarrollarla.

Menos del 5% de los recién nacidos con FQ tienen ya un cuadro de colestasis neonatal que se resuelve espontáneamente. En general, se presenta en las primeras dos décadas de vida y suele tener una evolución silente y progresiva²¹. Se debe buscar siempre de forma rutinaria en todas las revisiones. Los hallazgos más precoces suelen ser la presencia de hepatomegalia, elevación leve de aminotransferasas y fosfatasa alcalina (fracción hepática) y alteraciones ecográficas.

En general se acepta que del 10 al 25% tienen enfermedad hepática y de éstos, entre el 7 y el 13% evolucionan hacia una cirrosis. Sólo un bajo porcentaje de pacientes presenta complicaciones específicas de la cirrosis como las várices hemorrágicas, ascitis y encefalopatía.

La evolución tampoco sigue un patrón uniforme, ya que muchos pacientes se mantienen con alteraciones sin repercusiones importantes, mientras que unos pocos evolucionan hacia un fracaso hepático que requiere el trasplante de este órgano.

El tratamiento se basa en la administración de ácido ursodeoxicólico (AUDC) y existe evidencia científica de que hay un cierto grado de respuesta, ya que se consigue normalizar las aminotransferasas, aunque el grado de beneficio final es incierto.

La cirrosis compensada no afecta en forma adversa la evolución del trasplante pulmonar.

Las opciones de tratamiento de la EHRFQ, además del AUDC, incluyen optimizar el estado nutricional y tratar las complicaciones de la enfermedad hepática en fase avanzada²².

ENFERMEDAD BILIAR EXTRAHEPÁTICA

Aproximadamente el 25% de los pacientes FQ presentan vesículas biliares no funcionantes. La presencia de cálculos en la vesícula biliar se ha detectado post mortem en alrededor del 25% de los pacientes adultos con FQ y en menos proporción en pacientes jóvenes, sugiriendo que el riesgo de colelitiasis aumenta con la edad. La estenosis o atresia de del conducto biliar es un hallazgo frecuente.

Los cálculos biliares se originan debido a la composición altamente viscosa de la bilis y al menor tamaño de la vesícula biliar observado en muchos casos. Los componentes predominantes de estas formaciones son el bilirrubinato cálcico y material proteináceo²³.

Las complicaciones que pueden derivarse de una colelitiasis incluyen el cólico biliar, la colecistitis y la obstrucción del conducto biliar, por lo que una vez establecido el diagnóstico es recomendable la colecistectomía laparoscópica seguida de la administración de AUDC incluso en los pacientes con deterioro pulmonar severo.

ALTERACIONES NUTRICIONALES

El estado nutricional repercute significativamente en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con FQ. El objetivo es mantener un buen estado nutritivo que permita alcanzar un crecimiento y desarrollo adecuados. Debe prevenirse precozmente la malnutrición clínica y subclínica a través de una educación nutricional a padres y pacientes mayores, que asegure una ingesta adecuada permanente para lograr siempre un balance positivo de energía.

Existen múltiples causas que favorecen un balance energético negativo: factores genéticos, aumento de necesidades, disminución de la ingesta, malabsorción, situación de inflamación tisular e infección crónica²⁴. Identificar los factores predominantes en cada caso, ayuda a diseñar la estrategia terapéutica más idónea²⁵.

Existe una relación entre la alteración genética que afecta al transporte iónico a través de las membranas celulares y el gasto energético total. Cuando se compara el gasto energético de los pacientes

homocigotos para la mutación DF508 con los heterocigotos y con los que tienen otras mutaciones se observa un mayor gasto energético en los primeros. Esto puede estar en relación con una respuesta celular determinada, aunque no está claro actualmente que este mayor gasto no sea consecuencia de la gravedad clínica que se asocia a esta mutación²⁶.

La etiología de la disminución de la ingesta es compleja y multifactorial. La infección pulmonar crónica más intensa durante las exacerbaciones agudas, la propia desnutrición junto a las alteraciones psicológicas (depresión, problemas de conducta alimentaria) son capaces de provocar disminución del apetito y por tanto una situación de menor ingesta calórica. También colaboran otros factores la existencia de RGE y dolor abdominal, la presencia aumentada de mediadores inflamatorios como las citocinas y el factor de necrosis tumoral.

La energía se pierde en las deposiciones por esteatorrea y creatorrea secundarias a la IP, a pesar de la terapia sustitutiva con enzimas pancreáticos²⁷.

Con frecuencia existe, además, una alteración de la motilidad intestinal y sobredesarrollo bacteriano²⁸ que agravan aún más la maldigestión y malabsorción de nutrientes.

También están alteradas la digestión parietal y la absorción a nivel de la mucosa del intestino por la presencia de una capa de moco muy espeso debido a la alteración de la proteína CFTR en el vértice de los enterocitos, una hipersecreción de mucina por las glándulas caliciformes y alteraciones del transporte²⁹. Otras causas de pérdida de energía son la tos crónica y el trabajo respiratorio adicional.

La inflamación tisular, constante en los pacientes con FQ produce un desbalance entre antioxidantes naturales y la agresión oxidante favoreciendo el daño del parénquima pulmonar³⁰.

La situación de infección crónica principalmente por *Pseudomonas aeruginosa*, con reagudizaciones frecuentes, favorece el desbalance energético por múltiples mecanismos como la perpetuación de la inflamación, la fiebre, el trabajo respiratorio, la tos, la taquicardia y la disminución del apetito³¹.

El seguimiento de los pacientes con FQ debe incluir siempre una valoración nutricional periódica que permita prevenir y detectar el inicio de la malnutrición. Además de las curvas de desarrollo que permiten tener una visión dinámica, el índice más idóneo es el % de peso / talla³². Es importante conocer la ingesta diaria y la cuantificación de pérdidas por heces.

La evaluación del estado nutritivo debe incluir: hemograma con recuento de linfocitos, albúmina sérica, ferritina, niveles de vitaminas liposolubles y cuantificación de grasas en heces de 72 horas. La esteatorrea permite conocer el coeficiente de reabsorción de grasas, correlacionándola con el resultado de la encuesta dietética y orienta sobre el grado de insuficiencia pancreática.

La evaluación de la afectación pulmonar incluye radiografía de tórax, oximetría, estudio de la función pulmonar (cuando el paciente tenga edad para colaborar) y cultivo de esputo.

El primer objetivo del tratamiento es evitar que el estado nutritivo se deteriore. Esta preocupación debe estar presente desde el momento del diagnóstico³³. Mantener una nutrición correcta precisa de la colaboración de todo el equipo multidisciplinario que atiende a estos enfermos y es fundamental la participación de especialistas en nutrición y dietistas. Debe indicarse una dieta variada, equilibrada e hipercalórica. Los padres y pacientes deben conocer el aporte calórico de los distintos alimentos, prestando especial atención a la recuperación nutricional durante y después de las reagudizaciones infecciosas.

El grado de intervención médica depende del balance energético, del índice de peso / talla y la ganancia ponderal. Se adoptan pasos terapéuticos «escalonados» que van desde la educación nutricional, el consejo dietético y la suplementación nutricional adecuada de enzimas pancreáticos y vitaminas liposolubles hasta, en los casos más avanzados, la nutrición enteral o parenteral.

La intervención nutricional debe ser inmediata cuando se detecta una pérdida de 2 kilos de peso en 3 meses, cuando el peso y la talla permanecen en el p3 por más de 6 meses y cuando el % de peso / talla es inferior al 85%.

En general, el aporte de calorías debe ser del 120-150% de las recomendaciones de ingesta diaria (RDA), aunque siempre hay que personalizar.

La dieta debe incluir aportes elevados de grasas que aumenten la cantidad de calorías y mejoren el sabor³⁴. Además debe contemplar la ingesta de abundantes hidratos de carbono complejos y refinados, elevado aporte proteico sobre todo en los periodos de gran crecimiento y no hacer restricciones de sal.

Cuando existe insuficiencia pancreática es fundamental una suplementación enzimática correcta para conseguir las mínimas pérdidas fecales de grasas, vitaminas, proteínas y ácidos biliares, mejorando así el aprovechamiento y absorción de alimentos y vitaminas liposolubles.

Las indicaciones para el empleo de suplementos nutricionales precisan una valoración individual de cada paciente. Se indican en situaciones que requieren mayores aportes calóricos que los que el paciente es capaz de ingerir con la alimentación natural. Se prescriben dos o tres veces al día, entre o después de comidas.

La nutrición enteral a través de sonda nasogástrica o gastrostomía (en periodos prolongados)³⁵ puede utilizarse como suplemento de la dieta oral cuando no se logra la ingesta de las calorías necesarias. En estos casos no debe demorarse su indicación ya que puede mejorar notablemente el estado nutritivo y la evolución de la enfermedad³⁶.

La nutrición parenteral puede estar indicada por cortos períodos de tiempo en situaciones específicas o críticas.

Se ha especulado sobre la utilidad de dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados y se acepta actualmente por los resultados de grandes series de pacientes adultos con patología pulmonar, que las dietas ricas en pescado tienen efectos beneficiosos sobre la función pulmonar.

La suplementación con ácidos grasos produce una mejoría en el perfil plasmático de ácidos grasos esenciales, una reducción del sodio en sudor pero no del cloro, normaliza el transporte renal de sodio, mejora la quimiotaxis de los neutrófilos y el estado nutritivo.

REFERENCIAS

1. Eggermont E. The role of the small intestine in cystic fibrosis patients. *Acta Paediatr Scand* 1985; suppl 317: 16-21
2. Jensen K. Meconium ileus equivalent in a fifteen year old patient with mucoviscidosis. *Acta Paediatr Scand* 1962; 51: 344-348
3. Park RW, Grand RJ. Gastrointestinal manifestations in cystic fibrosis: a review. *Gastroenterology* 1981; 1143-1161.
4. Taylor C, Hardcastle J. Gut disease: clinical manifestations, pathophysiology, current and new treatments. En: *Cystic Fibrosis in the 21st century*, Editor: C.T. Bolliger, KARGER, 2006; 34: 232-239
5. Rubistein S, Moss R, Lewiston N. Constipation and meconium ileus equivalent in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1986; 78: 473-479
6. Dalzell AM, Heaf DP, Carty H. Pathology mimicking distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1990; 65: 540-541
7. Westaby D. Variceal bleeding. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 1992. Saunders, Philadelphia.
8. Stern RC, Izant RJ, Boat TF, et al. Treatment and prognosis of rectal prolapse in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 1992;82: 707-710
9. Smyth RL, van-Velsen D, Smyth AR, Lloyd DA, Heaf DP. Strictures of ascending colon in cystic fibrosis and high-strength pancreatic enzymes. *Lancet* 1994; 343: 85-86
10. Smyth RL, Ashby D. The United Kingdom cystic fibrosis epidemiology study. *Postgr Med J* 1996; 72 (suppl 2): S4-S10
11. Campbell CA, Forrest J, Musgrove C. High-strength pancreatic enzymes supplements and large-bowel stricture in cystic fibrosis. *Lancet* 1994; 343: 109-110
12. Smith H. Gastro-oesophageal reflux and the lung [letter; comment] *Arch-Dis-Child*. 1991; 66: 1003-1004
13. Littlewood JM. Gastrointestinal complications in cystic fibrosis. *J Royal Society Medicine* 1992, Suppl 19, 85: 13-19
14. Sheperd RW, Cleghorn G, Ward LC, Wall CR, Holt TL. Nutrition in cystic fibrosis. *Nutr Res Rev* 1991; 4: 51-67
15. O'Rawe A, McIntosh I, Dodge J. Increased energy expenditure in cystic fibrosis is associated with specific mutations. *Clin Sci* 1992; 82:71-76
16. Murphy JL, Wootton SA, Bond SA, Jackson AA. Energy content of stools in normal healthy controls and patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 495-500
17. Suárez L, Arranz I, Camarero C, Escobar H. Cimetidine in Cystic Fibrosis. Effect on steatorrhea and serum fatty acids. *Act Paedia Bel* 1980; 33: 23-25
18. Tran TMD, Van den Neucker A, Hendriks JJE, Forget P, Forget P-Ph. Effect of a proton-pump inhibitor in cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 1998; 87: 553-558
19. Shwachman H, Lebenthal E, Khaw K. Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes. *Pediatrics* 1975; 55: 86-94
20. Vergara M, Puig-Divi V, Guarner L, Malagelada JR. Pancreatitis aguda en la fibrosis quística. *Rev Esp Enf Digest* 1996; 88: 576-579
21. Westaby D. Cystic Fibrosis: liver disease. En: *Cystic Fibrosis in the 21st century*, Editor: C.T. Bolliger, KARGER, 2006; 34: 252-259
22. Beigman C, Feranchak A. Liver involvement in cystic fibrosis. Current treatment options in *Gastroenterology* 2006; 9: 484-496
23. Kozarek RA. Endoscopic approach to biliary stones. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 1991. Saunders, Philadelphia
24. Reilly JJ, Edwards ChA, Weaver LT. Malnutrition in children with cystic fibrosis: the energy-balance equation. *JPGN* 1997; 25: 127-136
25. Durie PR, Pencharz PB. Nutrition. *Br Med Bull* 1992; 48: 823-847
26. Tomezsko JL, Stallings VA, Kawchak DA, Goin JE, Diamond G, Scanlin F. Energy expenditure and genotype of children with cystic fibrosis. *Pediatr Res* 1994; 35: 451-460
27. Durie PR, Gordon G, Forstner G. The exocrine pancreas. En: *Cystic Fibrosis in Adults*, edited by JR Yankaskas and MR Knowles, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1999, p: 261 -287
28. Escobar H, Perdomo M, Vasconez F, Camarero C, Olmo MT, Suarez L. Intestinal permeability to 51Cr-EDTA and orocecal transit time in cystic fibrosis. *JPGN* 1992; 14: 204-207.
29. Chen SH, Gregory RJ, Marshall J, Paul S, Souza DW, White GA, O' Riordan R, Smith AE. Defective Intracellular Transport and Processing of CFTR is the Molecular Basis of Most Cystic Fibrosis. *Cell* 1990; 63: 827-834
30. Sridhar MK. Clinical nutrition and metabolism group symposium on «nutrition and lung health». *Nutrition and lung health*. *Pro Nutr Soc* 1999; 58: 303-308
31. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284: 1318-1322
32. Ramsey BW, Farrell PhM, Pencharz PB, and the Consensus Committee. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:108-116
33. Jeladian E, Stark LJ, Reynolds L, Seifer R. Nutrition interventions for weight gain in cystic fibrosis: a meta-analysis. *J Pediatr* 1998; 132: 486-492
34. Reilly JJ, Evans TJ, Wilkinson J, Paton JY. Adequacy of clinical formulae for estimation of energy requirements in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1999; 81: 120-124
35. Akobeng AK, Miller V, Thomas A. Percutaneous endoscopic gastrostomy feeding improves nutritional status and stabilizes pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *JPGN* 1999; 29: 485-486
37. Levin JJ. Nutritional supplementation in cystic fibrosis: are all patients candidates for aggressive therapy? (editorial). *JPGN* 1998; 27: 120-121
38. Horrocks LA, Yeo YK. Health benefits of docosahexanoic acid. *Pharmacol Res* 1999; 40 (3): 211-225