

## Fibrosi quística

Ester Calvo Fernández<sup>1</sup>, Joana Broto Domingo<sup>1</sup>, Iris Pontón Barroso<sup>1</sup>, Cristina Rico Gili<sup>1</sup>, Robin Wijngaard<sup>1</sup>, Maria Teresa Bosch Peligero<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultat de Farmàcia. Universitat de Barcelona; <sup>2</sup>Servei de Farmàcia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

### Introducció

La fibrosi quística (FQ) és una malaltia crònica i hereditària que es caracteritza per la producció de mucositats anormalment espesses i adherents, ocasionades per un gen defectuós. Afecta a l'organisme de forma multisistèmica, fonamentalment als pulmons, als intestins, al pàncrees i al fetge, causant una discapacitat progressiva i la mort prematura. Es tracta d'una de les malalties genètiques més comunes a nivell mundial, que afecta al voltant de 75.000 persones<sup>1</sup>. Pel que fa a Catalunya, la incidència és d'1 cada 5.600 naixements, és a dir, cada any neixen 20 nens amb FQ<sup>2</sup>. Actualment no existeix cura i l'esperança de vida dels pacients està al voltant dels 37 anys en països desenvolupats.

### Etiologia i fisiopatologia

La malaltia és causada per una mutació en un gen localitzat en el cromosoma 7, que codifica per la proteïna reguladora de la conductància transmembrana anomenada *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). La proteïna CFTR és una glucoproteïna que exerceix diverses funcions, però principalment regula el canal de clor dependent d'AMPc en les cèl·lules epitelials. L'alteració en el gen de la CFTR interfereix en l'absorció i la secreció de diferents ions i de l'aigua, alterant la producció de suor, sucs gàstrics i mucositat. Degut a això, els pacients segreguen mucositats espesses en totes les glàndules, que predisposen a obstruccions orgàniques i una major incidència d'infeccions. Actualment es coneixen més de 2.000 mutacions diferents causants de l'FQ; la més comuna és una deleció de l'aminoàcid fenilalanina en la posició 508<sup>3,4</sup>.

### Alteracions orgàniques i manifestacions

#### Aparell respiratori

En el cas de l'FQ, quan la proteïna CFTR s'altera, s'acumula mucositat espessa que obstrueix les vies respiratòries i afavoreix el creixement bacterià. Aquestes alteracions poden desencadenar l'aparició de tos amb expectoració i sibilàncies, infeccions cròniques o recurrents de les vies respiratòries amb exacerbacions, pòlips nasals, rinitis i sinusitis, insuficiència respiratòria i acropàquies<sup>3</sup>.

Aquests quadres clínics poden presentar com a complicacions pneumotòrax, hemorràgia respiratòria amb hemoptisi i aspergil·losi broncopulmonar al·lèrgica.

#### Pàncrees

A l'epiteli del pàncrees exocrí, la proteïna CFTR regula l'intercanvi de clor i bicarbonat; en l'FQ s'altera la secreció d'aigua i bicarbonat amb una conseqüent acidificació i una insuficient hidratació de les secrecions. Aquestes poden formar taps als conductes i provocar una posterior destrucció cel·lular. La pèrdua de funció dels acinets i dels conductes provoca la reducció d'enzims, esteatorrea, creatorrea i la disminució de l'absorció de vitamines liposolubles.

Les complicacions que poden derivar de l'afectació poden ser pancreatitis, fibrosi pancreàtica, insuficiència pancreàtica crònica i diabetis no autoimmunitària<sup>5</sup>.

#### Sistema hepatobiliar

La proteïna CFTR es localitza a la membrana dels conductes biliars i de la vesícula biliar. La seva alteració causa canvis en la bilis i fa que es torni espessa i provoqui l'obstrucció dels conductes biliars i dany hepàtic<sup>4</sup>. Les principals manifestacions de la malaltia hepàtica associada a l'FQ són colèlitiasi o litiasi biliar, colecistitis, colèstasi, esteatosi hepàtica i hepatitis.

Amb el temps es desenvolupa cirrosi hepàtica, un estat irreversible de dany hepàtic que causa resistència al flux sanguini a nivell de la vena porta. Les seves complicacions associades són les següents: hipertensió portal, varices esofàgiques, insuficiència hepàtica i encefalopatia hepàtica<sup>6</sup>.

#### Tracte gastrointestinal

L'epiteli de les criptes intestinals conté canals de clor que regulen l'intercanvi dels ions clor i bicarbonat. Les muta-

Correspondència: Ester Calvo Fernández  
Facultat de Farmàcia  
Universitat de Barcelona  
Gran Via de les Corts Catalanes, 585  
08007 Barcelona  
Mòbil: 647 732 236  
Adreça electrònica: ecalvofe9@alumnes.ub.edu

cions de la proteïna CFTR produeixen un defecte en la secreció d'aigua i sodi, provocant la formació de mucositats espesses intestinals. A causa d'una incompleta digestió es produeixen problemes d'obstrucció intestinal: esteatorrea i ili meconial.

Les complicacions que poden aparèixer a partir de l'afectació intestinal són el prolapse rectal, la colopatia fibrosant, la síndrome d'obstrucció intestinal distal (SOID) i càncer digestiu<sup>5</sup>.

### Glàndules salivals i sudorípares

Els electròlits, principalment clor i sodi, no són reabsorbits sinó que es retenen i s'evaporen amb la suor; això provoca una pèrdua global de clorur sòdic a l'organisme i un gust salat a la pell dels malalts. Les glàndules salivals pateixen un procés semblant durant la producció de saliva, fent que també es presenti excés de clorur sòdic en aquestes secrecions<sup>7</sup>.

En situacions on es genera més suor com ara durant l'estiu, l'exercici i la febre, els nivells de clorur sòdic poden tornar-se baixos i provocar desequilibris electrolítics com hiponatrèmia, hipoclorèmia i hipopotassèmia. Finalment, aquesta situació es pot complicar i conduir a una alcalosi metabòlica i provocar arrítmies o la inducció del coma<sup>7</sup>.

### Aparell reproductor

En l'FQ els homes solen ser infèrtils a causa d'una azoospermia obstructiva que impedeix la sortida del semen o dels espermatozoides. En alguns homes es deu a l'absència congènita bilateral dels conductes deferents, encarregats de transportar espermatozoides dels testicles cap a la uretra<sup>8</sup>.

Les dones amb FQ presenten un aparell reproductor anatómicament normal; per tant, la seva capacitat reproductiva està conservada. Tot i això, presenten predisposició a tenir problemes reproductius degut a factors que modifiquen la fecunditat<sup>9</sup>: alteracions fisicoquímiques en la composició del moc cervical, amenorrea primària i alteracions en la menstruació.

### Diagnòstic

L'FQ es diagnostica mitjançant la presència de trets fenotípics conjuntament amb diferents proves i cribratges. Els trets fenotípics més comuns de l'FQ són: ili meconial, insuficiència pancreàtica, malalties senopulmonars, infeccions respiratòries, retard del creixement, complicacions associades a la pèrdua de clorur sòdic i absència bilateral congènita de conductes deferents<sup>10</sup>.

Els tests que es poden realitzar per confirmar el diagnòstic són:

- **Test de suor.** Es realitza a través del test de Gibson i Cooke. Consta de tres fases: estimulació de suor, recollida de suor i anàlisi de la mostra. És positiu si el contingut de clor és elevat (> 60 mmol/L)<sup>8</sup>.

- **Diagnòstic molecular.** Identificació de mutacions causants de la malaltia en el gen que codifica la proteïna CFTR a partir de *kits* comercials que permeten detectar gens mutats. S'ha de detectar mutacions als dos al·lels del gen<sup>3,10</sup>.

- **Alteració del transport d'ions detectat en l'epiteli nasal.** La prova mesura la diferència de potencial transepitelial nasal, en què es detecta l'alteració del transport d'electròlits<sup>3,10</sup>.

- **Diagnòstic prenatal.** L'estudi de les mutacions del gen CFTR ha de realitzar-se als familiars de primer grau dels pacients amb FQ quan es plantegin la possibilitat de tenir descendència. En cas que els dos individus siguin portadors, es pot plantejar l'avortament si el fetus té els dos al·lels del gen CFTR mutats. S'ha de realitzar un estudi prenatal durant l'embaràs a partir d'una biòpsia de les vellositats coriòniques<sup>3,10</sup>.

- **Diagnòstic neonatal.** Es realitza en nounats mitjançant el test del tripsinogen immunoreactiu en sang, que identifica valors més elevats de tripsinogen en nens amb FQ<sup>3,10</sup>.

- **Proves complementàries.** Existeixen proves que ajuden al diagnòstic, com la radiografia de tòrax, l'examen de greix fecal, l'estimulació de secretina i proves de funció pulmonar i pancreàtica, entre d'altres<sup>3,10</sup>.

TAULA 1. Criteris en què s'ha de basar el diagnòstic de la fibrosi quística (FQ) segons la Fundació Americana de Fibrosi Quística<sup>3</sup>

<p>El diagnòstic s'ha de basar en un o més dels següents criteris</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trets fenotípics característics de l'FQ</li> <li>- Història d'FQ en germà o cosí germà</li> <li>- Cribratge neonatal positiu</li> </ul>
<p>I, a més, l'evidència de disfunció del CFTR* ha d'estar demostrada per:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diferència de potencial nasal anormal</li> <li>- Concentracions elevades de clor en suor en dues o més mostres</li> <li>- Identificació de dues mutacions causants de la malaltia</li> </ul>

\* CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator.

### Tractament

El tractament és simptomàtic ja que l'FQ és una malaltia actualment incurable. S'aborda de forma multidisciplinària amb l'objectiu de millorar la qualitat i l'esperança de vida.

### Mesures higiènicodietètiques

La nutrició és un aspecte decisiu en el tractament de l'FQ ja que repercuteix directament en la qualitat de vida i en la supervivència dels pacients. Una ingesta calòrica inadequada condiciona el retard del creixement, l'empitjorament de la malaltia pulmonar, un sistema immunitari debilitat i

una mala evolució de l'FQ. Per tant, és fonamental donar consells nutricionals tant als pacients com als familiars per prevenir la malnutrició i assegurar una ingesta que aporti un balanç positiu en tot moment, tant en períodes de remissió com en els d'exacerbació. En tots els casos, l'aportació calòrica ha d'estar entre el 110% i el 200% de les recomanacions d'ingesta d'una persona sana<sup>11</sup>.

Si els pacients no aconsegueixen arribar o mantenir els objectius nutricionals amb la dieta, es poden afegir suplementos nutricionals.

### Aparell respiratori

Des del punt de vista de l'aparell respiratori, les bases de la terapèutica són la neteja mecànica de les secrecions purulentes del tracte respiratori i l'administració d'antibiòtics per tractar les infeccions pulmonars<sup>3,11</sup>.

– **Antibiòtics.** Els antibiòtics són un pilar essencial i permeten reduir notablement el nombre de microorganismes patògens que produeixen la infecció. Malauradament, pocs cops s'aconsegueix erradicar els patògens; per tant, l'objectiu principal és tenir-los sota control.

Des dels primers mesos de vida, alguns pacients pateixen colonització i inflamació crònica endobronquial. La fase inicial normalment es caracteritza per la presència d'*Haemophilus influenzae* i *Staphylococcus aureus*. Posteriorment, quasi tots els pacients presenten una colonització per *Pseudomonas aeruginosa*, que s'associa a un deteriorament progressiu i irreversible de la funció pulmonar. La infecció endobronquial per *Pseudomonas aeruginosa* és la causa més important de morbiditat i mortalitat dels pacients amb FQ.

Selecció dels antibiòtics es realitzarà segons el tipus de patògen i les seves sensibilitats. La via d'administració dels fàrmacs serà oral, inhalada o intravenosa en funció de la gravetat de la infecció, essent la via intravenosa la més utilitzada en casos greus. La via oral es fa servir per exacerbacions lleus-moderades així com la via inhalada, que també es fa servir pel manteniment.

– **Broncodilatadors.** Habitualment es fan servir  $\beta$ -adrenèrgics o anticolinèrgics. Es recomana la seva administració abans de la fisioteràpia, per afavorir l'eliminació de secrecions i també abans de l'administració d'antibiòtics inhalats per tal de millorar-ne la seva eficàcia.

– **Agents que alteren les propietats de l'espüt.**

**Dornasa** (DNAsa recombinant): l'espüt purulent dels pacients amb FQ conté elevades quantitats de DNA procedent de la destrucció de neutròfils i bacteris. La dornasa trenca aquest DNA reduint la viscositat de les secrecions i facilitant la seva eliminació.

**Solucions salines hipertòniques:** augmenten la hidratació de la via aèria i afavoreixen l'aclariment mucociliar, reduint el nombre d'exacerbacions i millorant la funció pulmonar.

**N-acetilcisteïna:** redueix la viscositat de l'espüt al trencar els ponts disulfur i restaura la concentració de glutatió a la via aèria.

– **Antiinflamatoris.** Els corticoides orals han demostrat ser útils, tot i que avui dia el seu ús no es contempla degut als seus efectes secundaris. En canvi, l'ibuprofèn sí que s'ha utilitzat en els últims anys. També s'ha demostrat el benefici d'altres fàrmacs com l'azitromicina, les estatines i el metotrexat en la reducció del nombre d'exacerbacions respiratòries.

– **Fisioteràpia respiratòria.** La neteja de les vies respiratòries inferiors de secrecions espesses que contenen alt contingut de bacteris, elastases, citosines i productes bacterians és necessària en l'FQ.

– **Oxigenoteràpia i ventilació no invasiva.**

– **Trasplantament pulmonar.** L'FQ és la causa més freqüent del trasplantament pulmonar en nens. Es qüestiona si realment allarga la vida de menors de 18 anys; cal valorar el seu benefici-risc.

### Alteracions electrolítiques

Per evitar la pèrdua excessiva de clorur sòdic s'ha d'augmentar la ingesta de sal en situacions de risc com l'exercici, l'estiu i la febre. Si es complica i es produeix una alcalosi metabòlica, s'ha de fer tractament amb aigua, clor, sodi i potassi, depenent del grau de depleció. També es poden utilitzar antagonistes de mineralocorticoides com l'espironolactona i inhibidors de l'enzim anhidrasa carbònica com l'acetazolamida.

### Tracte gastrointestinal

– **Suplements d'enzims pancreàtics.** S'utilitzen per compensar el dèficit característic d'enzims pancreàtics, afavorint la digestió i l'absorció dels aliments. D'aquesta manera es minimitzen les pèrdues de greixos, vitamines, proteïnes i àcids biliars en femta i s'ajuda a prevenir el SOID.

La dosi de lipasa s'ha d'ajustar individualment, segons el grau d'esteatorrea i el tipus d'ingesta alimentària. S'ha d'evitar prendre llet o antiàcids a la vegada que s'administren els enzims i els àpats rics en greixos.

– **Suplements vitamínics.** Administració de vitamines liposolubles, sobretot A i E, i en funció dels nivells plasmàtics també D i K5.

### Sistema hepatobiliar

Té com a objectiu prevenir el dany hepàtic irreversible i tractar complicacions relacionades amb la cirrosi i la hipertensió portal.

– **Àcid ursodeoxicòlic (AUDC).** Indicat per a les complicacions hepatobiliars associades a la malaltia hepàtica. L'AUDC ajuda a disminuir la viscositat de la secreció biliar, afavoreix el drenatge, millora la funció enzimàtica del fetge, regula la secreció biliar i millora el perfil lipídic hepàtic. A més, té activitat colerètica i colàgoga, redueix

la formació de càlculs biliars i prevé la translocació bacteriana.

- **Dieta variada amb suplementos vitamínics liposolubles** per millorar i disminuir l'esteatosi hepàtica.

- **Restricció proteica.** En casos avançats de malaltia hepàtica on es manifesta descompensació de la insuficiència hepàtica i encefalopatia hepàtica.

- **Trasplantament del fetge.** En pacients amb estadi avançats de malaltia hepàtica cirròtica on el fetge ja no té capacitat funcional.

### Teràpia gènica

La teràpia gènica somàtica consisteix en la introducció i l'expressió de gens recombinants en cèl·lules somàtiques. Els adenovirus tenen capacitat per vehiculitzar el DNA complementari del gen de la proteïna CFTR no mutada dins les cèl·lules, on pot produir la proteïna funcional i revertir els símptomes respiratoris de l'FQ. Un exemple aplicat és l'empaquetament de DNA en liposomes nebulitzats, que són administrats per inhalació. Es fusionen amb les membranes de les cèl·lules de l'epiteli pulmonar, on transfereixen la informació genètica. En els últims anys s'ha fet una àmplia recerca de les mutacions presents en l'FQ. Això ha permès desenvolupar noves teràpies amb capacitat d'unió a les CFTR anormals per tal de millorar la seva funcionalitat<sup>5</sup>. Es descriuen a continuació:

### Teràpies innovadores actualment disponibles

- **Ivacaftor.** És el primer modulador de la proteïna CFTR aprovat per tractar l'FQ; en concret es tracten els pacients amb mutacions que afecten l'obertura del canal de clor. El fàrmac potencia aquesta proteïna fent que la freqüència d'obertura del canal sigui major. És específic per la mutació G551D del gen codificador per CFTR<sup>1</sup>.

- **Lumacaftor associat a ivacaftor.** És un tractament aprovat per pacients que tenen una deleció de l'aminoàcid fenilalanina en la posició 508. Amb aquest tractament es modula la deficiència de proteïna CFTR i s'augmenta l'obertura del canal de clor<sup>1</sup>.

### Teràpies en desenvolupament

- **Agents de lectura.** Algunes mutacions són causades per la producció d'mRNA incomplets i la seva posterior degradació. La cadena de DNA presenta codons tipus *stop* anormals que causen una aturada prematura de la traducció. Els agents de lectura actuen sobre el ribosoma i produeixen que el codó d'aturada es tradueixi<sup>1</sup>.

**Ataluren (PTC124).** Afecta el procés de transcripció en els ribosomes induint la producció d'una proteïna CFTR funcional. En assajos clínics amb administració nasal i oral s'ha vist una millora del transport de clor, encara que en assajos de fase 3 s'ha observat una disminució de l'efecte de l'ataluren en pacients que prenen tobramicina.

La hipòtesi és que aquest antibiòtic interfereix en el mecanisme d'acció de l'ataluren<sup>1</sup>.

- **Amplificadors i estabilitzadors de la proteïna CFTR.** S'estan desenvolupant per poder ser utilitzats en combinació amb altres teràpies gèniques. Els amplificadors incrementen la quantitat de la proteïna CFTR en les cèl·lules i faciliten l'acció dels fàrmacs potenciadors i correctors<sup>1</sup>.

**Cavosonstat.** És un estabilitzador del CFTR en estudi; el seu mecanisme d'acció es basa en la inhibició de la reductasa 5-nitrosoglutationa. Reduint els nivells d'aquesta reductasa disminuiria la degradació de CFTR i augmentaria la seva estabilitat en la membrana<sup>1</sup>.

- **Oligonucleòtids correctors del DNA i RNA.** Es basa en generar el DNA del gen correcte per tal d'obtenir la proteïna CFTR funcional. Tenen l'avantatge que no són específics per una mutació. Com a desavantatges, és una molècula gran i la biodisponibilitat no és alta. A més, en els estudis recents s'han observat respostes inflamatòries, expressió gènica baixa i un curt efecte<sup>1</sup>.

- **Inhibidors d'ENaC.** En condicions normals la proteïna CFTR contraresta l'ENaC, però en l'FQ la proteïna anormal permet una sobreactivitat de l'ENaC i, en conseqüència, la hiperabsorció de sodi. Els estudis no han mostrat millora de la funció pulmonar al cap de sis mesos de tractament amb inhibidors d'ENaC inhalat, cosa que es relaciona amb la baixa potència i la baixa vida mitjana del compost<sup>1</sup>.

- **Activadors d'altres canals de clor.** A part dels CFTR, trobem altres canals de clor en la membrana de les cèl·lules pulmonars. Amb la seva estimulació es pot compensar la disfuncionalitat dels CFTR. L'anoctamin-1 (TMEM16A) és un canal de clor que s'activa per l'ió calci. S'estan desenvolupant molècules que causen un augment de calci intracel·lular, augmentant la producció del canal de clor TMEM16A<sup>1</sup>.

### Atenció farmacèutica

El farmacèutic té com a funció prioritària augmentar l'adherència del pacient al tractament, mitjançant una bona comunicació amb el pacient, amb els seus familiars i amb el personal sanitari.

La medicació de l'FQ està totalment subvencionada i es recull en els serveis de farmàcia hospitalària. Quan es dispensen, s'obtenen dades sobre la història farmacoterapèutica del pacient, per evitar reaccions adverses i errors de medicació.

El farmacèutic, com a professional de l'equip assistencial, fa un seguiment de l'ús adequat dels fàrmacs, educa i orienta el pacient i els familiars sobre l'administració i la posologia, fa l'entrega de fulls informatius i, en cas d'embaràs, assessora sobre el risc afegit. Alhora, organitza sessions informatives pels ciutadans sobre la malaltia i

s'encarrega de la intercomunicació amb la resta de personal sanitari.

En cas d'embaràs, la taxa d'avortament i la morbimortalitat perinatal augmenten com a conseqüència de la prematuritat i el creixement intrauterí restringit, és a dir, el pes i grandària es troba per sota de l'habitual. És fonamental valorar el grau de nutrició i la situació cardiopulmonar de la mare en aquesta etapa. No es recomana l'embaràs en presència de mal estat nutricional matern, malaltia pulmonar greu, cor pulmonar, insuficiència cardíaca, trasplantament pulmonar, malaltia hepàtica greu o diabetis mellitus. Per un embaràs més segur, l'índex de massa corporal ha de ser superior a 18,5 i l'embarassada ha de prendre suplementes de folats, iode i vitamines liposolubles, amb especial cura amb la vitamina A.

Un cop neixi, s'hauran de fer controls addicionals al nadó per les altes probabilitats de desenvolupar la malaltia i s'haurà de conscienciar que serà portador ja que haurà heretat les mutacions gèniques de la mare.

## REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Fajac I, Wainwright CE. New treatments targeting the basic defects in cystic fibrosis. *Presse Med.* 2017;46(6 Pt 2):e165-e175.
2. Associació Catalana de Fibrosi Quística [internet]. Barcelona: Associació Catalana de Fibrosi Quística; 1988 [citad 1 juny 2017] Consultable a: <http://www.fibrosiquistica.org/es>.
3. Escobar Castro H, Sojo Aguirre A, Gil Ortega D, Nadal Ortega JM. Fibrosis quística. A: Junta directiva de la SEGHN, coord. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica SEGHN-AEP. 2ª ed. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2010. p. 77-84.
4. Lay-Son G., Repetto G. Genética y fibrosis quística: desde el gen CFTR a los factores modificadores. *Neumol Pediatr.* 2010;51:4-9.
5. Pérez-Aguilar F, Berenguer Lapuerta J. Fibrosis quística y aparato digestivo: consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas. *Med Clin (Barc).* 1998;111:508-15.
6. Kobelska-Dubiel N, Klinecicz B, Cichy W. Liver disease in cystic fibrosis. *Prz Gastroenterol.* 2014;9:136-41.
7. Quinton PM. Cystic fibrosis: a disease in electrolyte transport. *Faseb J.* 1990;4:2709-17.
8. Leonardi S, Bombace V, Rotolo N, Sciuto C, La Rosa M. Congenital absence of vas deferens and cystic fibrosis. *Minerva Pediatr.* 2003 Feb;55(1):43-50.
9. López-Sosa, C. Hablemos de sexo: salud sexual, anticonceptiva y reproductiva en los jóvenes con fibrosis quística [Internet]. Valencia: Federación Española de Fibrosis Quística; 2011 [citad 1 juny 2017] Consultable a: <https://fibrosiquistica.org/download/hablemos-de-sexo-salud-sexual-anticonceptiva-y-reproductiva-en-los-jovenes-con-fibrosis-quistica/>.
10. Barrio Gómez de Agüero M, García Hernández G, Gartner S. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. *An Pediatr.* 2009;71:250-64.
11. Asociación Española de Fibrosis Quística. Los tres pilares del tratamiento en fibrosis quística [Internet]. Valencia: Federación Española contra la Fibrosis Quística; 2011 [citad 1 juny 2017]. Consultable a: <https://fibrosiquistica.org/download/los-tres-pilares-del-tratamiento-en-fibrosis-quistica-antibioterapia-fisioterapia-y-nutricion/>.