

# ¿Es una alternativa terapéutica la pancrelipasa (Zenpep®) para pacientes con fibrosis quística?

## Mensajes clave

- En comparación a placebo, el uso de **pancrelipasa en niños** con fibrosis quística, **podría aumentar la absorción de grasa y nitrógeno** en un 34,5% y 34.6%, respectivamente.
- La utilización de **pancrelipasa en población adulta** con fibrosis quística, **podría aumentar la absorción de grasa y nitrógeno** en un 38.5% y 34.5%, respectivamente.
- La **pancrelipasa no cuenta con registro sanitario vigente** en Chile por lo que, de momento, habría que esperar la solicitud de registro, para incorporarla como alternativa terapéutica en pacientes tratados en nuestro país.

## ¿Qué es una síntesis rápida de evidencia?

Es una recopilación de la evidencia disponible para evaluar la pertinencia o efectos de una intervención, que se realiza en un plazo **no mayor a 20 días hábiles**



### Este resumen incluye:

- **Introducción:** Contextualización del problema.
- **Principales hallazgos:** Evidencia que aporta argumentos para la toma de decisiones.
- **Consideraciones de Implementación:** Elementos a considerar para la formulación de la política pública.



### No incluye:

- Recomendaciones explícitas para detallar el desarrollo de una política pública
- Datos de la realidad local de Chile en el tema abordado
- Lista de stakeholders involucrados en el tema en cuestión
- Análisis detallado sobre experiencias internacionales y legislación comparada.

## Se utilizan 8 estudios primarios

## Tiempo utilizado para preparar esta síntesis:

20 días hábiles

## ¿Quién solicitó este resumen?

Esta síntesis fue solicitada por la **Secretaría Técnica GES**, del Gabinete del Ministro, del Ministerio de Salud de Chile.

# Introducción

La fibrosis quística es una enfermedad multisistémica asociada a un componente genético, que se caracteriza por la presencia constante de secreciones en múltiples órganos, siendo las exacerbaciones pulmonares las que conllevan la mayor morbilidad y mortalidad (1,2).

Dentro de las consecuencias de esta condición de salud, la complicación gastrointestinal más frecuente es la insuficiencia pancreática, la cual es causada por una baja en la producción de enzimas (3). En estos casos, las terapias de reemplazo enzimático son una alternativa terapéutica utilizada, especialmente en niños y adolescentes (4).

El Ministerio de Salud, a través del plan de Garantías Explícitas en Salud (GES), comprende dentro de su cobertura para esta condición de salud, las terapias de reemplazo enzimático para insuficiencia pancreática. Sin embargo, existe un único laboratorio que cuenta con registro sanitario en Chile (pancreatina). De esta forma, se le ha solicitado al Ministerio la inclusión de otras alternativas terapéuticas disponibles y, en particular de pancrelipasa (Zenpep®).

Esta síntesis rápida de evidencia pretende aportar con la evidencia disponible que compare el uso de pancrelipasa con placebo para pacientes con fibrosis quística.

## ¿Para quién es este resumen?

Personas tomando decisiones sobre uso clínico o cobertura de enzimas pancreáticas para pacientes con fibrosis quística.

## ¿Cómo fue preparado este resumen?

Utilizando palabras clave como “Fibrosis quística”, “Enzimas” y “Pancrelipasa”, se buscó en las bases de datos [Epistemonikos](#), la [Biblioteca Cochrane](#), y [PubMed](#) con el objetivo de identificar revisiones sistemáticas que abordaran la pregunta formulada. Al no encontrarse revisiones que abordaran las comparaciones deseadas, se realizó una búsqueda de estudios primarios en PubMed. Los resultados de la búsqueda se presentan en los hallazgos del presente documento.

## Objetivo de esta síntesis

Informar la toma de decisiones respecto de si es posible contar con una alternativa terapéutica a la pancreatina (Creon®) para pacientes con fibrosis quística. Se presentan los principales hallazgos encontrados en la evidencia recopilada, además de algunas consideraciones sobre la implementación relacionadas a la intervención estudiada.

# Resumen de Hallazgos

Esta síntesis busca aportar evidencia sobre si es posible considerar a la pancrelipasa como alternativa terapéutica a la pancreatina, para el tratamiento de la insuficiencia pancreática en pacientes con fibrosis quística. Se incluyeron todas las preparaciones de pancrelipasa con cualquier nombre comercial. Se utilizó como comparador único placebo, priorizando éste por sobre la pancreatina.

Al realizar la búsqueda, los títulos y resúmenes fueron seleccionados por dos revisores independientes, discutiendo cada uno de los disensos encontrados. Se encontraron inicialmente 2 revisiones sistemáticas (5,6). Sin embargo, estos estudios comparaban principalmente distintas formas farmacéuticas o dosis de enzimas pancreáticas, por lo que se consideró que no abordaba la pregunta formulada.

De esta forma, se realizó una búsqueda de estudios primarios, la cual también fue seleccionada por dos revisores independientes, con discusión de cada uno de los disensos. Finalmente, **se seleccionaron 8 estudios primarios** (7-14) publicados entre 2000 y 2013. Todos fueron ensayos controlados aleatorizados con crossover, con excepción de uno que fue paralelo (9).

Los hallazgos aquí presentados son separados según la población que se está estudiando. De esta forma, el hallazgo 1 reporta la eficacia de la pancrelipasa en niños, el hallazgo 2 en adultos, y el hallazgo 3 reporta los estudios que no reportaron los resultados según grupo de edad. Cada hallazgo contiene además una tabla resumen con los resultados, mostrando la certeza en la evidencia de cada uno de los desenlaces encontrados, de acuerdo al sistema GRADE (ver recuadro).

## Hallazgo 1. Pancrelipasa en niños

**En comparación a placebo, la utilización de pancrelipasa en niños con fibrosis quística podría:**

- Aumentar el coeficiente de absorción de grasa en un 34,5% (IC 95% 28,3 a 40,6).
- Aumentar el coeficiente de absorción de nitrógeno en un 34,6% (IC 95% 32,7 a 36,6).
- Disminuir la frecuencia de deposiciones de intestino en 3,8 veces por cada 72 horas (-8,31 a 0,71).
- Disminuir los gramos de grasa en las deposiciones 124gr (-152.8 a -96.8).
- Disminuir los gramos de nitrógeno en las deposiciones 16gr (-21 a -11).

**La certeza en la evidencia es baja.**

Se seleccionaron 3 estudios primarios(7,9,12). Todos fueron ensayos controlados aleatorizados con crossover, con excepción de uno (9) que fue paralelo. La dosis utilizada en estos estudios varió entre 12.000 – 20.000 UI de Lipasa, en presentaciones variables como capsulas de liberacion prologranda, capsulas con microesferas resistentes, capsula con microesferas resistentes y buffer de bicarbonato. Los tratamientos tuvieron una duracion entre 5 a 8 días.

### Sobre la certeza de la evidencia (GRADE)

⊕⊕⊕⊕

**Alta:** Esta investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto será sustancialmente diferente es baja

⊕⊕⊕○

**Moderada:** Esta investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto será sustancialmente diferente es moderada.

⊕⊕○○

**Baja:** Esta investigación entrega una alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto será sustancialmente diferente es alta.

⊕○○○

**Muy baja:** Esta investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto será sustancialmente diferente es muy alta.

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios )	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Placebo	Pancrelipasa	Diferencia		
Coefficiente de absorción de grasa después de 72 h	NA Nº de participantes : 89 (3 ECAs)	Promedio de <b>48.6%</b>	Promedio de <b>83%</b>	MD <b>34.5 más alto.</b> (28.3. a 40.6)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,b,c</sup>	Los niños con fibrosis quística que toman pancrelipasa podrían aumentar su coeficiente de absorción de grasa y de nitrógeno, en comparación a los pacientes que ingieren placebo. La certeza en la evidencia es baja.
Coefficiente de absorción de nitrógeno después de 72 h	NA Nº de participantes : 52 (2 ECAs)	Promedio de <b>44.3%</b>	Promedio de <b>79.1%</b>	MD <b>34.6 más alto.</b> (32.7 a 36.6)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,c</sup>	
Frecuencia de deposiciones (movimientos de intestino por cada 72h)	NA Nº de participantes : 20 (1 ECA)	<b>9.4</b> mov/72 h	<b>5.6</b> mov/72 h	MD <b>3.8 menor</b> (-8.31 a 0.71)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,c,d</sup>	Los niños con fibrosis quística que toman pancrelipasa podrían disminuir su frecuencia de deposiciones, en comparación a los pacientes que ingirieron placebo. La certeza en la evidencia es baja.
Grasa en deposiciones	NA Nº de participantes : 32 (1 ECA)	<b>182.9</b> gramos	<b>58.1</b> gramos	MD <b>124.8 menor</b> (-152.8 a -96.8)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,b,c</sup>	Los niños con fibrosis quística que toman pancrelipasa podrían tener menos grasa y nitrógeno en deposiciones que los que ingieren placebo. La certeza en la evidencia es baja.
Nitrógeno en deposiciones	NA Nº de participantes : 32 (1 ECA)	<b>24</b> gramos	<b>8</b> gramos	MD <b>16 menor</b> (-21 a -11)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,b,c</sup>	

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). El riesgo del grupo con placebo se basa en el resultado de del grupo control de los estudios incluidos.

CI: Intervalo de confianza ; ECA: Ensayo Controlado Aleatorizado; MD: Diferencia media; NA: No Aplica

a. Ensayos controlados aleatorizados con cross-over (riesgo de sesgo)

b. Tiempo de wash-out podría ser insuficiente para eliminar carry-over en algunos pacientes (riesgo de sesgo)

c. Tamaño de muestra pequeño (imprecisión)

d. Intervalo de confianza cruza el umbral entre recomendar o no una intervención (imprecisión).

## Hallazgo 2. Pancrelipasa en adultos

En comparación a placebo, la utilización de pancrelipasa en adultos con fibrosis quística podría:

- Aumentar el coeficiente de absorción de grasa en un **38.5%** (IC 95% 32.8 a 44.15).
- Aumentar el coeficiente de absorción de nitrógeno en un **34,5%** (IC 95% 29.5 a 39.5).
- Disminuir la frecuencia de deposiciones de intestino en **4.2 veces** por cada 72 horas (IC 95% -8,51 a 0,11).

La certeza en la evidencia es baja.

Se seleccionaron 3 estudios primarios (7,9,11). Todos fueron ensayos controlados aleatorizados con crossover, con excepción de uno que fue paralelo (Stern 2000). La dosis utilizada en estos estudios varió entre 12.000 – 24.000 UI de Lipasa, en presentaciones variables tales como cápsulas de liberación prolograda, cápsulas con microesferas resistentes, capsula con microesferas resitentes y buffer de bicarbonato. Los tratamientos tuvieron una duracion entre 5 a 8 días.

No se encontró evidencia que estudiara la eficacia de la pancrelipasa en adultos, en comparación a placebo, sobre la grasa o nitrógeno en deposiciones.

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios )	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Placebo	Pancrelipasa	Diferencia		
Coeficiente de absorción de grasa después de 72 h	NA Nº de participantes :121 (3 ECAs)	Promedio de <b>49.1%</b>	Promedio de <b>87.6%</b>	MD <b>38.5 más alto.</b> (32.8. a 44.15)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,b,c</sup>	Los adultos con fibrosis quística que toman pancrelipasa podrían aumentar su coeficiente de absorción de grasa y de nitrógeno, en comparación a los pacientes que ingieren placebo. La certeza en la evidencia es baja.
Coeficiente de absorción de nitrógeno después de 72 h	NA Nº de participantes :85 (2 ECAs)	Promedio de <b>50.2%</b>	Promedio de <b>84.7%</b>	MD <b>34.5 más alto.</b> (29.5 a 39.5)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,c</sup>	
Frecuencia de deposiciones (movimientos de intestino por cada 72h)	NA Nº de participantes :20 (1 ECA)	<b>10.8</b> mov/72 h	<b>5.2</b> mov/72 h	MD <b>4.2 menor</b> (-8.51 a 0.11)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,c,d</sup>	Los niños con fibrosis quística que toman pancrelipasa podrían disminuir la diferencia en su frecuencia de deposiciones, en comparación a los pacientes que ingirieron placebo. La certeza en la evidencia es baja.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). El riesgo del grupo con placebo se basa en el resultado de del grupo control de los estudios incluidos.

CI: Intervalo de confianza ; ECA: Ensayo Controlado Aleatorizado; MD: Diferencia media; NA: No Aplica

a. Ensayos controlados aleatorizados con cross-over (riesgo de sesgo)

b. Tiempo de wash-out podría ser insuficiente para eliminar carry-over en algunos pacientes (riesgo de sesgo)

c. Tamaño de muestra pequeño (imprecisión)

d. Intervalo de confianza cruza el umbral entre recomendar o no una intervención (imprecisión)

## Hallazgo 3. Pancrelipasa en niños y adultos

En comparación a placebo, la utilización de pancrelipasa en población con fibrosis quística podría:

- Aumentar el coeficiente de absorción de grasa en un 29,27% (IC 95% 28,3 a 40,6).
- Aumentar el coeficiente de absorción de nitrógeno en un 23,53% (IC 95% 19.45. a 27.62).

La certeza en la evidencia es baja.

Se seleccionaron 4 estudios primarios (7,8,10,14). Todos fueron ensayos controlados aleatorizados con crossover. La dosis utilizada en estos estudios varió entre 12.000 – 24.000 UI de Lipasa o Pancreasa (lipasa, proteasa y amilasa) – 10.500-61.000 UI en USP- en presentaciones variables, tales como capsulas de liberacion prologranda, capsulas con microesferas resistentes, capsula con microesferas resistentes y buffer de bicarbonato. Los tratamientos tuvieron una duracion entre 5 a 7 días.

No se encontró evidencia que estudiara la eficacia de la pancrelipasa, en comparación a placebo, en este grupo, sobre la grasa o nitrógeno en deposiciones.

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios )	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Placebo	Pancrelipasa	Diferencia		
Coeficiente de absorción de grasa después de 72 h	NA Nº de participantes :196 (4 ECAs)	Promedio de <b>55%</b>	Promedio de <b>85.7%</b>	MD <b>29.27 más alto.</b> (24.27 a 34.26)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,b,c</sup>	Los pacientes con fibrosis quística que toman pancrelipasa podrían aumentar su coeficiente de absorción de grasa y de nitrógeno, en comparación a los pacientes que ingieren placebo. La certeza en la evidencia es baja.
Coeficiente de absorción de nitrógeno después de 72 h	NA Nº de participantes : 196 (4 ECAs)	Promedio de <b>60%</b>	Promedio de <b>84.3%</b>	MD <b>23.53 más alto.</b> (19.45. a 27.62)	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,c</sup>	

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). El riesgo del grupo con placebo se basa en el resultado de del grupo control de los estudios incluidos.

CI: Intervalo de confianza ; ECA: Ensayo Controlado Aleatorizado; MD: Diferencia media; NA: No Aplica

- a. Ensayos controlados aleatorizados con cross-over (riesgo de sesgo)
- b. Tiempo de wash-out podría ser insuficiente para eliminar carry-over en algunos pacientes (riesgo de sesgo)
- c. Tamaño de muestra pequeño (imprecisión)

# Consideraciones de Implementación

A continuación, se presentan algunas consideraciones para interpretar la evidencia mostrada en esta síntesis. Es importante mencionar que éstas son únicamente evaluadas por los autores, sin una búsqueda de la literatura de por medio para complementar.

## Consideraciones de Aplicabilidad

La evidencia aquí contemplada se aplica a niños y adultos con insuficiencia pancreática por fibrosis quística. Se contemplaron todo tipo de presentaciones de pancreatina, las que podrían ser distintas a la que se está solicitando comercializar en el país.

Los niveles de absorción de grasa de los pacientes que no recibieron pancrelipasa fueron obtenidos de los grupos control de los estudios incluidos. Sin embargo, algunos estudios sugieren que estos niveles podrían ser aún menores (15), por lo que convendría evaluar el efecto reportado en los hallazgos de esta síntesis.

## Consideraciones Económicas

Se desconoce el costo del medicamento, ya que no se encuentra disponible en venta a nivel nacional.

## Consideraciones de Equidad

La indisponibilidad de una alternativa terapéutica efectiva en nuestro país, limita de forma transversal el acceso a la salud, de forma equitativa, a la población, considerando que solo tendrán acceso a este quienes puedan importarlo.

La inclusión de la pancrelipasa como alternativa terapéutica en el GES mejoraría la cobertura de la terapia de reemplazo enzimático en pacientes con fibrosis quística, garantizándolo para toda la población.

## Consideraciones de Monitoreo y Evaluación

Es necesario asegurar, que la alternativa terapéutica sería utilizada por los profesionales prescriptores a nivel nacional, para contar con el correcto acceso de la tecnología sanitaria.

El principio activo no cuenta con registro sanitario vigente en el Instituto de Salud Pública (ISPCH). No se encontró movimiento de venta o compra del medicamento en el año 2017, tanto en el mercado público nacional (mercado público), como en el mercado privado (IMSHealth), la única enzima pancreática que se encontró comercializada fue Pancreatina (Creon®). Se debe evaluar el interés de laboratorios proveedores de pancrelipasa de registrar su producto en Chile.

En la guía de práctica clínica del año 2017, se especifica como manejo habitual, que todos los pacientes con Fibrosis Quística reciban enzimas pancreáticas (16).

Se ha estudiado la eficacia de la adyuvancia de otros tratamientos a la pancrelipasa para mejorar la absorción de grasa en pacientes con fibrosis quística (17). De esta forma, sería importante evaluar la necesidad de incorporar fármacos como ranitidina u omeprazol en caso de que las preparaciones de enzimas pancreáticas no alcancen un nivel adecuado de absorción.

Existe una revisión Cochrane que comparó distintas presentaciones de enzimas pancreáticas, concluyendo que no existiría un beneficio adicional de las preparaciones con recubrimiento entérico. Además, señala la importancia de realizar estudios aleatorizados con grupos paralelos, para contar con evidencia de mejor calidad (5). De esta forma, sería conveniente monitorear la publicación de nueva evidencia en este campo de acción.

# Información Adicional

## Citación sugerida

F. Vera, C. Mansilla, M. Libuy ¿Es una alternativa terapéutica la pancrelipasa (Zenpep®) para pacientes con fibrosis quística?. Mayo 2018. Unidad de Políticas de Salud Informadas por Evidencia; Departamento ETESA/SBE; Ministerio de Salud, Gobierno de Chile.

## Palabras Clave

Pancreatic enzyme replacement therapy; pancrelipase; pancreatin; cystic fibrosis; rapid evidence synthesis; evidence-informed policy-making.

## Referencias

1. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet* (London, England). 2016;388(10059):2519–31.
2. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1:15010.
3. Haupt ME, Kwasny MJ, Schechter MS, McColley SA. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy Dosing and Nutritional Outcomes in Children with Cystic Fibrosis. *J Pediatr*. 2014 May;164(5):1110–1115.e1.
4. Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. Consensus Committee. *J Pediatr*. 1995 Nov;127(5):681–4.
5. Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2016 Nov;11:CD008227.
6. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review. *J Am Diet Assoc*. 2008 May;108(5):832–9.
7. Konstan MW, Accurso FJ, Nasr SZ, Ahrens RC, Graff GR. 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 Aug 1;3(8):723–9.
8. Konstan MW, Stern RC, Trout JR, Sherman JM, Eigen H, Wagener JS, et al. Ultrase MT12 and Ultrase MT20 in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: safety and efficacy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Dec;20(11–12):1365–71.
9. Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS, Ahrens R, Rock M, DoPico G, et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol*. 2000 Aug;95(8):1932–8.
10. Wooldridge JL, Heubi JE, Amaro-Gálvez R, Boas SR, Blake K V., Nasr SZ, et al. EUR-1008 pancreatic enzyme replacement is safe and effective in patients with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *J Cyst Fibros*. 2009 Dec;8(6):405–17.
11. Trapnell BC, Maguiness K, Graff GR, Boyd D, Beckmann K, Caras S. Efficacy and safety of Creon® 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009 Dec;8(6):370–7.
12. Graff GR, Maguiness K, McNamara J, Morton R, Boyd D, Beckmann K, et al. Efficacy and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules in children aged 7 to 11 years with exocrine pancreatic insufficiency and cystic fibrosis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period cross. *Clin Ther*. 2010 Jan;32(1):89–103.
13. Konstan MW, Liou TG, Strausbaugh SD, Ahrens R, Kanga JF, Graff GR, et al. Efficacy and Safety of a New Formulation of Pancrelipase (Ultrase MT20) in the Treatment of Malabsorption in Exocrine Pancreatic Insufficiency in Cystic Fibrosis. *Gastroenterol Res Pract*. 2010;2010:1–7.
14. Trapnell BC, Strausbaugh SD, Woo MS, Tong S-Y, Silber SA, Mulberg AE, et al. Efficacy and safety of PANCREAZE® for treatment of exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011 Sep;10(5):350–6.
15. Baker SS, Borowitz D, Duffy L, Fitzpatrick L, Gyamfi J, Baker RD. Pancreatic enzyme therapy and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005 Feb;146(2):189–93.
16. Ministerio de Salud. Guía de Práctica Clínica. Fibrosis Quística. Aspectos Broncopulmonares [Internet]. 2017 [cited 2018 May 23]. Available from: <http://diprece.minsal.cl/le-informamos/auge/acceso-guias-clinicas/guias-clinicas-desarrolladas-utilizando-manual-metodologico/fibrosis-quistica/>
17. Francisco MP, Wagner MH, Sherman JM, Theriaque D, Bowser E, Novak DA. Ranitidine and omeprazole as adjuvant therapy to pancrelipase to improve fat absorption in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002 Jul;35(1):79–83.