

Diagnóstico intraquirúrgico de íleo meconial en un paciente con tamizaje metabólico positivo para fibrosis quística. Presentación de caso

Intraoperative Diagnosis of Meconium Ileus in a Neonatal with a Positive Screening for Cystic Fibrosis. A Case Report

Recibido: 09/02/2022 | Aceptado: 11/10/2022

MARÍA J. SILVA-VALENCIA^a

Médica residente de la Especialización de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana-Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8344-0340>

ÉDGAR SALAMANCA GALLO

Médico especialista en Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario San Ignacio-Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5213-5818>

MICHELL S. GALLARDO A.

Médica interna especial de la carrera de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana-Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7875-9223>

MARÍA ISABEL GARCÍA

Médica residente de la Especialización de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana-Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5917-8212>

^aAutora de correspondencia: msilvav@javeriana.edu.co

Cómo citar: Silva-Valencia MJ, Salamanca Gallo E, Gallardo MS, García MI. Diagnóstico intraquirúrgico de íleo meconial en un paciente con tamizaje metabólico positivo para fibrosis quística: presentación de caso. Univ Med. 2023;64(1). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed64-1.ileo>

RESUMEN

El íleo meconial se define como la retención de meconio, usualmente en el íleon distal, que produce en el recién nacido un cuadro de obstrucción intestinal en los primeros días, por diferentes causas; sin embargo, la fibrosis quística representa el 15%-20% de los casos. De ahí que durante el diagnóstico posnatal, el tamizaje básico neonatal cobra especial importancia, debido a la facilidad de su realización, mediante la medición del tripsinógeno inmunorreactivo, prueba de obligatorio procesamiento en Colombia desde 2019. El artículo presenta el caso de un recién nacido con diagnóstico prenatal y hallazgos posnatales de obstrucción intestinal llevado a cirugía, y en quien se encontraron perlas de meconio. Se describe su diagnóstico, evolución, complicaciones y retos en el manejo.

Palabras clave

íleo meconial; tamizaje neonatal; fibrosis quística; neonato; recién nacido.

ABSTRACT

Meconium ileus is defined as the retention of meconium, usually in the distal ileum, which produces intestinal obstruction in the newborn in the first days for different reasons, however, cystic fibrosis accounts for 15-20% of the cases. That is why, during postnatal diagnosis, basic neonatal screening becomes especially important due to the ease of its performance, by measuring immunoreactive trypsinogen, a mandatory test in Colombia since 2019. This article presents the case of a newborn

with prenatal diagnosis and postnatal findings of intestinal obstruction led to surgery, and in whom meconium pearls were found. Its diagnosis, evolution, complications and challenges in management are described.

Keywords

meconium ileus; neonatal screening; cystic fibrosis; neonate; newborn.

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es un trastorno autosómico recesivo que resulta de mutaciones genéticas que producen un funcionamiento anómalo de la proteína transmembrana reguladora de la FQ (CFTR, por sus siglas en inglés). Esta es la enfermedad autosómica recesiva más común entre la población caucásica. Se encuentra en aproximadamente uno de cada 3500 nacimientos (1). Sus manifestaciones pueden ser muy variables, desde complicaciones respiratorias hasta complicaciones digestivas, hepatobiliares y endocrinológicas. Independientemente del momento en el que se realice el diagnóstico, el manejo de las manifestaciones puede ser desafiante (2).

El íleo meconial (IM) es una de las manifestaciones gastrointestinales más importantes en los recién nacidos, al ser evidente en el 15% al 20% de los casos. Se presenta en el recién nacido como un cuadro de obstrucción intestinal secundario, usualmente en los primeros días de vida (3). Es posible su diagnóstico, de manera antenatal, con cambios sugestivos de obstrucción intestinal o, de manera posnatal, mediante la presentación clínica (4). El tratamiento depende de su presentación clínica y del IM que se obtenga durante la evaluación clínica, que varía desde manejo médico con instalaciones de enemas solubles en agua (con tasas de éxito del 5% al 83%, reportadas en la literatura sobre el tema) hasta manejo quirúrgico obligatorio en los casos de IM complicado (5).

El vínculo entre IM y FQ es tan relevante que el tamizaje para FQ se ha convertido en una acción imperativa. Desde 2019, la medición del tripsinógeno inmunorreactivo hace parte del tamizaje neonatal básico obligatorio en Colombia (6). El diagnóstico temprano

con la medición obligatoria por ley no solo representa la oportunidad de un seguimiento temprano para disminuir las complicaciones de un diagnóstico tardío, sino también el conocimiento de la epidemiología local para la ejecución de programas que mejoren la vigilancia y el control de la enfermedad (1).

Aprobación ética

La aprobación ética fue otorgada por el Comité de Ética del Hospital Universitario San Ignacio.

Consentimiento

El consentimiento informado escrito fue obtenido de los padres del paciente para la publicación de este artículo y sus imágenes.

Presentación del caso

Se presenta el caso de una recién nacida a término, fruto de la primera gestación de una madre de 32 años, con un embarazo sin complicaciones hasta la ecografía de la semana 37, en la cual se evidenciaba distensión de asas intestinales, hallazgos sugestivos de obstrucción intestinal; sin embargo, había bienestar fetal, por lo cual fue remitida para atención del parto en un hospital de cuarto nivel. El nacimiento fue vía vaginal sin complicaciones, adecuado peso al nacer y adecuado peso para la edad gestacional. En el examen físico de nacimiento, la recién nacida evidenció distensión abdominal importante (figura 1a), con verificación de la permeabilidad del ano y esófago con retorno de líquido claro. Dados los hallazgos prenatales, se hospitalizó a la paciente en la unidad de cuidado intensivo neonatal.

Se indicó la toma de una radiografía de abdomen, que mostró distensión de asas y líquido intrabdominal sin evidencia de gas distal. Así mismo, en la radiografía de control se evidenció una alteración en la distribución del patrón gaseoso, al igual que una leve distensión

abdominal de un asa en el flanco derecho, además de ausencia de gas distal (figura 1b).



Figura 1a.
Distensión abdominal evidenciada al examen físico de la recién nacida



Figura 1b.
Radiografía de abdomen con evidencia de distensión de asas

Dados los signos clínicos y paraclínicos de obstrucción intestinal de etiología no clara, a las veinte horas de vida, la paciente fue llevada a laparotomía exploratoria. Allí hubo hallazgos intraoperatorios de obstrucción de un metro del intestino delgado distal por perlas de meconio, además de dilatación proximal, sin evidencia de atresia intestinal asociada (figura 2). Se le realizó una instilación transrectal de N-acetilcisteína y coprostasis; sin embargo, no se logró la completa disolución de las perlas de meconio ni la desobstrucción del íleon. Dado esto y el aumento del contenido intraluminal tras las instilaciones, se decidió dejar la laparostomía con bolsa de viaflex, que se fijó con sutura de polipropileno (prolene) 4-0. Se trasladó a la recién nacida nuevamente a la unidad de cuidados intensivos neonatales y se indicó continuar con instilaciones y enemas de N-acetilcisteína.



Figura 2.
Hallazgos intraquirúrgicos de perlas de meconio en el intestino delgado con dilatación proximal

Un día después de esta intervención quirúrgica, la paciente presentó drenaje fecaloide por la pared abdominal. Por esta razón, fue llevada a una segunda laparotomía exploratoria. Durante el procedimiento se identificó una zona de isquemia y perforación en íleon distal, que requirió una resección de 10 cm de intestino. Se le realizó una nueva instilación de solución con N-acetilcisteína y se le dejó la ileostomía y un sistema de presión negativa. Por protocolo institucional, el tamizaje metabólico básico — el cual incluye la medición del tripsinógeno inmunorreactivo— fue tomado a la paciente al tercer día de vida.

A los 5 días de vida fue llevada a una tercera intervención quirúrgica. Esta vez con hallazgo de dos nuevas perforaciones en el íleon distal, que precisó una resección de dichos segmentos, lavado con solución salina hasta obtener paso libre a ciego, evacuación de importante cantidad de meconio espeso y realización de ileostomía de dos bocas. La paciente tuvo una evolución posoperatoria

adecuada. A los 13 días de vida, el reporte del tamizaje metabólico neonatal básico informó concentraciones de tripsina en 370 mg/ml, nivel patológico, por lo que se indicó que fuera valorada por el servicio de genética. Dados los hallazgos posnatales sugestivos de FQ, así como cantidades de tripsinógeno inmunorreactivo elevados, el Departamento de Genética Clínica indicó la realización de un estudio molecular. La secuenciación completa del gen CFTR reportó ser homocigoto para la variante c.1521-1523del (p.Phe508del) en el gen CFTR, con un patrón autosómico recesivo. De este modo, se confirmó genéticamente la FQ y se continuó el estudio complementario de la patología, además del acompañamiento interdisciplinario a los padres.

A los 7 meses de vida, dada la evolución satisfactoria, la paciente fue llevada a cirugía. Allí se hallaron adherencias interasas, perlas de meconio intraluminales, obliteración en el íleon distal y la válvula ileocecal y estenosis en el colon descendente. Estos segmentos se resecaron con anastomosis término-terminal y cierre de ileostomía. Se dejó el abdomen abierto para una segunda mirada 2 días después, en la cual se identificaron suturas indemnes y se cerró el abdomen. La evolución posoperatoria fue satisfactoria, la bebé toleró el reinicio de la vía oral con signos de tránsito intestinal y disminución de la nutrición parenteral.

A los 9 meses de vida, se encontró una adecuada tolerancia a la fórmula parcialmente hidrolizada y alimentación complementaria, y adecuada ganancia de peso sin requerimiento de nutrición parenteral; en manejo nutricional con enzimas pancreáticas, vitaminas liposolubles y α -dornasa, dados los hallazgos de bronquiectasias en una tomografía de tórax solicitada por el servicio de neumología pediátrica. La paciente tenía un adecuado proceso de adaptación intestinal, por lo que fue dada de alta para continuar el proceso de manera ambulatoria.

Discusión

El meconio es la primera deposición del recién nacido. Está compuesto por material ingerido

durante la vida intrauterina y contiene células epiteliales, lanugo, moco, pigmentos biliares, líquido amniótico y otros materiales presentes en el líquido amniótico (7). Su eliminación se considera normal cuando sucede durante las primeras 48 horas de vida, por lo que un retraso en este tiempo debe suponer un hallazgo anormal que debe incitar al clínico a la búsqueda de la causa. Cuando el diagnóstico de IM es evidenciado de manera intraquirúrgica, es esencial la búsqueda de FQ (1).

El IM se define como la obstrucción del intestino delgado en el íleon terminal, causado por meconio espeso (5). Dependiendo de las manifestaciones clínicas y de los hallazgos paraclínicos de pacientes con IM, podemos dividir el espectro de la enfermedad en dos: IM simple (o no complicado) e IM complicado (o complejo). El IM simple es una forma de presentación en la que los síntomas suelen iniciar 1-2 días después del nacimiento y se caracteriza por un cuadro de obstrucción intestinal por meconio espeso y viscoso, así como un íleon terminal y colon de pequeño calibre. Por otro lado, el IM complicado suele manifestarse en las primeras horas de vida y estar asociado a complicaciones como perforación intestinal, vólvulo segmentario, atresia yeyunoileal, peritonitis meconial o gangrena intestinal (8,9).

No se conoce con exactitud la incidencia de la FQ en Colombia, y la tasa de portadores varía según la región geográfica y el grupo étnico; sin embargo, existe un piloto de tamizaje neonatal para FQ realizado en Bogotá, a partir de la prueba de tripsinógeno inmunorreactivo, seguida de estudios moleculares, que reportó una incidencia de uno en 8297 recién nacidos (2); mientras otros estudios calculan que uno de cada 5000 recién nacidos se vería afectado por la misma enfermedad (10).

Su fisiopatología se basa en la secreción anormal de bicarbonato, debido al mal funcionamiento del CFTR. Este transportador es responsable de la excreción normal de cloro y bicarbonato, por lo que su mutación genera un desbalance luminal del pH, y crea un ambiente deshidratado y ácido que inhibe la

excreción adecuada de la mucina. Ello produce un moco espeso y deshidratado. Adicionalmente, el ambiente ácido promueve el aumento del contenido mineral y de carbohidratos, lo que eventualmente lleva a la obstrucción en el íleo terminal (11).

Aproximadamente el 3% de los pacientes pueden ser diagnosticados de manera prenatal, con hallazgos ecográficos como masas hipoeoicas correspondientes al meconio incipiente, polihidramnios, calcificaciones peritoneales o distensión de las asas intestinales (3). Además, en aquellos con alto riesgo de presentar FQ, es posible realizarles el tamizaje genético prenatal. Estos casos incluyen aquellos con padres portadores de alguna variante patogénica del gen CFTR, con una probabilidad del 25%, o con la evidencia de una imagen ecogénica en el intestino fetal, con una probabilidad del 0,8% al 13,3%.

Con el tiempo, el tamizaje prenatal busca disminuir los casos de FQ mediante consejería genética, al aportar información a la mujer para evadir el embarazo o a la gestante información para finalizarlo (12). El resto de los pacientes obtienen su diagnóstico en el periodo posnatal, usualmente durante las primeras 48 horas de vida. A pesar de que el IM puede estar asociado con otras etiologías, como la enfermedad de Hirschsprung o la enfermedad del tapón de meconio (13), es imperativo el tamizaje para FQ y su confirmación genética, en caso de ser positivo, como en el caso presentado. Concentraciones elevadas del tripsinógeno inmunorreactivo, un precursor de enzimas pancreáticas que se eleva en presencia de daño pancreático, es el primer acercamiento al diagnóstico (14).

Los síntomas dependen de la presencia o ausencia de complicaciones. Pueden ir desde síntomas como distensión abdominal y episodios eméticos biliosos repetidos con cada toma hasta peritonitis y choque secundario. Durante la vigilancia de los pacientes a corto y mediano plazo, los estudios clínicos han visto peores desenlaces en aquellos pacientes con diagnóstico de FQ que presentaron IM en su periodo neonatal (4). Otros estudios han identificado la relación con peor función

pulmonar, puntuaciones Z de índice de masa corporal más bajos, mayores hospitalizaciones, más intervenciones nutricionales y muertes; sin embargo, en el momento no hay evidencia lo suficientemente fuerte que sostenga esta aseveración (15).

El IM en el periodo neonatal puede estar acompañado de otras alteraciones gastrointestinales, como reflujo gastroesofágico, insuficiencia pancreática, prolapso rectal e intususcepción en los lactantes menores (1,16). La presencia de IM se ha relacionado con ciertas mutaciones del canal CFTR, dentro de las que se encuentra la Phe508del (17), sin que haya relación con estenosis o atresias intestinales. Empero, no está bien establecida la correlación genotipo/fenotipo (18).

El manejo del IM depende de la forma de presentación. El IM simple usualmente permite un abordaje conservador, que consiste en descompresión gástrica, reposición de volumen y soporte ventilatorio en caso de que sea necesario, inicio de antibiótico de amplio espectro y administración de N-acetilcisteína al 10%, que permite ablandar el meconio. El tratamiento quirúrgico en el IM simple está indicado cuando falla el manejo conservador con enema de contraste. Por otro lado, el IM complicado, dado que su presentación se relaciona con alta morbimortalidad en caso de no ser corregido de manera prioritaria, el abordaje de estos pacientes es casi siempre quirúrgico (8,9).

El tratamiento quirúrgico del IM tiene como principal objetivo aliviar la obstrucción intestinal y preservar la máxima longitud de intestino posible, a fin de prevenir un desenlace muy temido: el síndrome de intestino corto (9). Desde que Hiatt y Wilson, en 1948, reportaron el primer caso exitoso de intervención quirúrgica con enterotomía e irrigación con solución salina, se han desarrollado diferentes técnicas para el abordaje de estos pacientes. En 1953, Gross describió la liberación de la obstrucción intestinal tras reseca el íleon dilatado y crear enterostomías laterolaterales de Mikulicz (figura 3a), lo que evitaba la contaminación de la cavidad abdominal con el contenido intestinal. En 1957, Bishop y Coops (figura 3b)

implementaron la resección ileal, la Y de Roux proximal y la anastomosis término-lateral distal, con la creación de una estoma para irrigación posoperatoria con enzimas pancreáticas. Cuatro años después, Santulli (figura 3c) informó acerca de una resección de la porción ileal más dilatada y anastomosis en Y de Roux (término-lateral) con anastomosis en “chimenea” proximal y enterostomía con la terminación del intestino proximal. Todos estos procedimientos tienen la desventaja de incluir resección ileal en un paciente que ya cursa con alteración funcional intestinal, por lo que, en 1970, O’Neill popularizó el uso de un tubo de enterostomía ubicado en la unión del intestino distendido proximal, y en el intestino distal, una de menor calibre para irrigaciones postoperatorias (8).

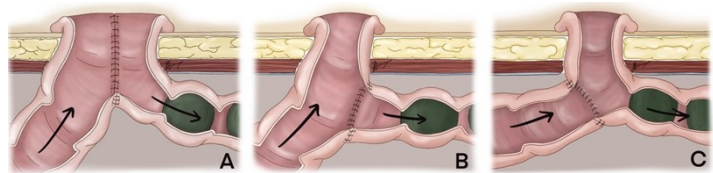


Figura 3.
A) Enterostomía latero-laterales de Mikulicz; **B)** Anastomosis término-lateral distal de Bishop y Coops; **C)** Anastomosis en Y de Roux (término-lateral) con anastomosis en “chimenea” proximal y enterostomía con la terminación del intestino proximal de Santulli.

En la actualidad, la técnica de elección depende de la etiología y los hallazgos intraoperatorios; puede ser necesario llevar a cabo una variedad de técnicas, como enterotomía con irrigación o resección con/sin estoma. En caso del IM complicado con intestino severamente distendido, atrésico o no viable, es preciso reseca los segmentos intestinales afectados, pues las zonas dilatadas proximales al segmento atrésico suelen ser atónicas (8,9). En el caso presentado fue necesaria la resección de segmentos obliterados y estenóticos, que incluyeron íleon distal, válvula ileocecal y segmentos de colon ascendente y descendente, lo que implicó un retraso en la corrección final de la ileostomía, más del tiempo indicado en la literatura sobre el tema.

Dada las consecuencias del diagnóstico tardío o errado de la FQ, los programas de tamizaje neonatal se han utilizado ampliamente para el diagnóstico temprano de patologías con alto valor discapacitante y alto costo para el sistema de salud. En Colombia, la implementación ha sido paulatina. Desde 2000, se inició la tamización para hipotiroidismo congénito; sin embargo, desde 2019, con la firma de la Ley 1980, se inició la toma del tamizaje básico neonatal que incluye, dentro de otras seis pruebas, la medición del tripsinógeno inmunorreactivo (6).

Esta decisión fue respaldada por un estudio de costo-efectividad realizado en 2014, en el cual se evaluó la factibilidad de la implementación de un programa similar en Colombia, lo que generó mayor confianza económica y permitió crear un programa para la tamización en el país (13). Este estudio evidenció una utilidad importante de las pruebas por espectrometría de masas, en relación con el costo de la compra, mantenimiento del equipo y del personal relacionado, y el pago por caso detectado en Colombia, con una prevalencia aproximada de uno por cada 10000. Posterior a la tamización temprana de errores innatos del metabolismo, se incrementaron las posibilidades terapéuticas, además de ser costo-efectiva, accesible y sustentable (19).

El diagnóstico temprano no solo representa una oportunidad de manejo antes de que surjan complicaciones, sino que puede significar mejores desenlaces en morbilidad a corto y largo plazo (1). Adicionalmente, permite conocer la epidemiología local, como base para un mejor control de la enfermedad y el desarrollo de estrategias que mejoren la calidad de vida de los pacientes con la enfermedad.

Referencias

1. Mehta G, Macek M, Mehta A, European Registry Working Group. Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. *J Cyst Fibros*. 2010 Dec;9 Suppl 2:S5-21. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.08.002>
2. Galante G, Freeman AJ. Gastrointestinal, pancreatic, and hepatic manifestations of cystic fibrosis in the newborn. *Neoreviews*. 2019;20(1):e12-24. <https://doi.org/10.1542/neo.20-1-e12>
3. Lahiri T, Sullivan JS, Sartorelli KH, Murphy JJ. Delayed presentation of meconium ileus in an infant with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2020 Oct 25;146(4):e20193717. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3717>
4. Sathe M, Houwen R. Is meconium ileus associated with worse outcomes in cystic fibrosis? *J Cyst Fibros*. 2019;18(6):746. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.10.003>
5. Long AM, Jones IH, Knight M, McNally J, Saeed A, Lopes J, et al. Early management of meconium ileus in infants with cystic fibrosis: a prospective population cohort study. *J Pediatr Surg*. 2021;56(8):1287-92. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.02.047>
6. Ley 1980/2019, 26 de julio, por medio de la cual se crea el Programa de Tamizaje Neonatal en Colombia [internet]. *Diario Oficial* 51.026. Disponible en: <https://www.suin-juriscal.gov.co/viDocument.asp?ruta=Leyes/30036695>
7. Soens M, Tsen LC. Fetal physiology. En: Chestnut's obstetric anesthesia. 6.^a ed. Filadelfia: Elsevier; 2019. p. 77-95. Available from: <https://www.elsevier.com/books/chestnuts-obstetric-anesthesia-principles-and-practice/chestnut/978-0-323-56688-9>
8. Meconium syndromes and cystic fibrosis. En: Oldham KT, Colombani PM, Foglia RP, Skinner MA, editores. *Principles and practice of pediatric surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

9. Holcomb GW, Murphy JP, St. Peter SD. Meconium disease. En: Holcomb G, Murphy JP, St Peter S, editores. *Holcomb and Ashcraft's pediatric surgery*. 7.^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 517-35.
10. Amado González P. Tamizaje neonatal para fibrosis quística en una muestra de la ciudad de Bogotá [tesis de maestría en internet]. Bogotá: Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario; 2011. Disponible en: <http://repository.urosario.edu/handle/10336/3616>
11. Sathe M, Houwen R. Meconium ileus in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017 Nov;16 Suppl 2:S32-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.06.007>
12. Kessels SJM, Carter D, Ellery B, Newton S, Merlin TL. Prenatal genetic testing for cystic fibrosis: a systematic review of clinical effectiveness and an ethics review. *Genet Med*. 2020;22:258-67. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0641-8>.
13. Wood KE. Meconium ileus in a neonate with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2018;378:1142. <https://doi.org/10.1056/NEJMicm1700400>.
14. Rosselli D, Rueda JD, Ruiz-Patiño A. Análisis de costos de la tamización neonatal universal mediante espectrometría de masas en tándem para errores innatos del metabolismo en Colombia. *Pediatría (Santiago)*. 2014 jul;47(3):68-73. [https://doi.org/10.1016/S0120-4912\(15\)30138-5](https://doi.org/10.1016/S0120-4912(15)30138-5)
15. Min Joyce Tan S, Coffey MJ, Ooi CY. Differences in clinical outcomes of paediatric cystic fibrosis patients with and without meconium ileus. *J Cyst Fibros*. 2019;18:857-62. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.09.008>
16. Padoan R, Cirilli N, Falchetti D, Cesana BM, Meconium Ileus Project Study Group. Risk factors for adverse outcome in infancy in meconium ileus cystic fibrosis infants: a multicentre Italian study. *J Cyst Fibros*. 2019;18(6):863-8. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.07.003>
17. Neocleous V, Yiallourous PK, Tanteles GA, Costi C, Moutafi M, Ioannou P, et al. Apparent homozygosity of p.Phe508del in CFTR due to a large gene deletion of exons 4-11. *Case Rep Genet*. 2014;2014:613863. <https://doi.org/10.1155/2014/613863>
18. Kulczycki LL, Kostuch M, Bellanti JA. A clinical perspective of cystic fibrosis and new genetic findings: relationship of CFTR mutations to genotype-phenotype manifestations. *Am J Med Genet A*. 2003;116A(3):262-7. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.10886>
19. Doull I, Course CW, Hanks RE, Southern KW, Forton JT, Thia LP, et al. Cystic fibrosis newborn screening: the importance of bloodspot sample quality. *Arch Dis Child*. 2021 Mar 1;106(3):253-7. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-318999>

Notas

Conflicto de interés Los autores declaran no tener conflictos de intereses.