

Estrategias implementadas en Paraguay para la detección neonatal, diagnóstico y tratamiento de las personas con fibrosis quística

Strategies implemented in Paraguay for the neonatal detection, diagnosis and treatment of people with cystic fibrosis

Marta Ascurra¹, Adriana Valenzuela¹, Lourdes Ortiz Paranza¹

RESUMEN

Introducción: La fibrosis quística (FQ) es una patología autosómica recesiva, pasible de ser detectada en el periodo neonatal, causada por mutaciones en el gen regulador de conductancia transmembrana de FQ (CFTR, por sus siglas en inglés), la patología es multisistémica y el tratamiento precoz incide en la expectativa y calidad de vida de los afectados.

Objetivo: Presentar las principales estrategias y los resultados logrados para la detección, diagnóstico y tratamiento de las personas con FQ, en el Programa Nacional de Detección Neonatal.

Metodología: Se realizó una revisión del plan operativo anual, informes, publicaciones y documentos emitidos del 2004 al 2018.

Resultado: En 15 años se ejecutaron 16 estrategias que permitieron la detección, el diagnóstico así como el tratamiento de individuos afectados por la FQ. Entre las que se destacan el desarrollo de un proyecto piloto para el tamizaje de la FQ en RN, mediante dosaje de la tripsina inmunoreactiva (TIR), entrega de una canasta básica de medicamentos, insumos y equipos para el tratamiento de los individuos con FQ detectados por el programa así como los diagnosticados con anterioridad, implementación del test del sudor, elaboración de una Guía Clínica multidisciplinaria, automatización del dosaje de la TIR, que permitió la universalización del screening, y por último la identificación de las mutaciones presentes en los individuos afectados. En el 2015 se logró llegar al 100 % de cobertura de los RN atendidos en los servicios del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. De enero del 2004 a diciembre del 2018, 179 individuos reciben su tratamiento en el programa, 144 de los cuales fueron detectados en el periodo neonatal.

Conclusión: Las estrategias ejecutadas han tenido resultados muy auspiciosos que nos permitieron universalizar la detección neonatal y tratamiento, lo que conlleva a una mejor calidad y expectativa de vida de los individuos afectados por la FQ. En la actualidad solo faltaría implementar un Centro de Atención Multidisciplinario para las personas con Fibrosis Quística

Palabras claves: Programa, Detección neonatal, Fibrosis Quística

ABSTRACT

Introduction: Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive pathology, capable of being detected in the neonatal period, caused by mutations in the CF transmembrane conductance regulator gene (CFTR), the pathology is multisystemic and Early treatment affects the expectation and quality of life of those affected.

Objective: Present the main strategies and the results achieved for the detection, diagnosis and treatment of people with CF, in the National Neonatal Screening Program.

Methodology: A review of the annual operating plan, reports, publications and documents issued from 2004 to 2018 was made.

Result: In 16 years, 16 strategies were implemented that allowed the detection, diagnosis and treatment of individuals affected by CF. Among those that stand out the development of a pilot project for the screening of CF in RN, by means of immunoreactive trypsin (TIR), delivery of a basic basket of medicines, supplies and equipment for the treatment of the individuals with CF detected by the program as well as those previously diagnosed, implementation of the sweat test, elaboration of a multidisciplinary Clinical Guide, automation of the TIR dose, which allowed the universalization of the screening, and finally the identification of the mutations present in the affected individuals. In 2015, it was possible to reach 100% coverage of the RNs assisted in the services of the Ministry of Public Health and Social Welfare. From January 2004 to December 2018, 179 individuals received their treatment in the program, 144 of which were detected in the neonatal period.

Conclusion: The strategies implemented have had very auspicious results that allowed us to universalize neonatal detection and treatment, which leads to a better quality and life expectancy of the individuals affected by CF. At present, it would only be necessary to implement a Multidisciplinary Care Center for people with Cystic Fibrosis.

Keywords: Program, Neonatal screening, Cystic fibrosis

¹Programa Nacional de Detección Neonatal. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Correspondencia: Marta Ascurra marta.ascurra@gmail.com

Recibido el 12 de febrero de 2019, aprobado para publicación el 27 de marzo de 2019

INTRODUCCIÓN

La frase **“Pobre niño aquel que al besarle la frente sabe a sal, un embrujo opera sobre él y no tardará en morir”**, ha sido atribuida a diferentes autores, aunque es posible que provenga de la cultura popular y data de la edad media (Siglo VII), haciendo referencia a las personas con fibrosis quística (FQ).

Desde esta primera mención, muchos han sido los hitos de importancia en el conocimiento de esta compleja patología, Guido Fanconi, considerado por algunos, uno de los fundadores de la Pediatría Moderna, fue el primero en identificar la asociación entre la FQ congénita del páncreas y la enfermedad bronquial en 1936⁽¹⁾. En 1938, Dorothy Hansine Andersen realizó la primera descripción anatomopatológica de la enfermedad⁽²⁾. En 1943, se acuña el nombre de mucoviscidosis y se reconoce a la FQ como una enfermedad sistémica⁽³⁾. Paul Di Sant Agnese, en 1953 describió la existencia de un exceso de cloruro de sodio en el sudor de los niños afectados por la FQ, lo cual condujo a la utilización de esta alteración como prueba diagnóstica⁽⁴⁾. Harry Schwachman en 1958, propuso la importancia del diagnóstico precoz de la enfermedad y con ello el inicio temprano del tratamiento, mientras que Lucas Kulczycki hizo su aporte al tratamiento con enzima pancreática^(5,6). En 1983, Paul M. Quinton, describió de manera precisa la alteración en el transporte de sales, explicando el defecto en la permeabilidad de los iones cloruro (Cl⁻) en las células epiteliales afectadas de las glándulas sudoríparas, y en este mismo año Knowles observó el mismo fenómeno en el epitelio respiratorio^(7,8). Luego en 1989 se logra aislar el gen de la FQ en un esfuerzo colaborativo por los grupos de Tsui, Collins y Riordan⁽⁹⁻¹²⁾. Este gen se encuentra localizado en el cromosoma 7, en 7q31 y tiene 27 exones y la proteína que codifica está compuesta por 1.480 aminoácidos⁽¹³⁾.

La FQ es autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen que codifica para una proteína de membrana, denominada Regulador de Conductancia Transmembrana de FQ (CFTR, por sus siglas en inglés), para el que se han identificado más de 2.000 mutaciones^(14,15). La función de la proteína CFTR, es actuar como un canal regulador del transporte de cloruro, bicarbonato y agua en una variedad de tejidos epiteliales⁽¹⁶⁾. En consecuencia, su disfunción origina la producción de secreciones mucosas más espesas de lo habitual, que conducen a la obstrucción de los conductos que los transportan⁽¹⁷⁾.

El tipo de mutación en un paciente constituye en la actualidad un elemento de pronóstico y determina la posibilidad de tratamiento específico, apoyando el tratamiento convencional⁽¹⁸⁾.

El fenotipo clínico varía ampliamente en la FQ, y es en parte atribuible al grado de función residual de la proteína transmembrana según las diferentes mutaciones⁽¹⁹⁾. El compromiso es multisistémico, pero afecta principalmente a los sistemas respiratorio, digestivo, los conductos de las glándulas sudoríparas y el conducto deferente⁽²⁰⁾.

Aunque se describe que la FQ compromete principalmente a la población caucásica actualmente se reconoce que ningún grupo étnico puede ser considerado exento⁽¹⁴⁾.

Así, la incidencia puede variar desde 1/1.000 en población Europea, 1/2.000 en Estados Unidos y de menor frecuencia en poblaciones de India donde se ha observado una frecuencia de 1 en 40.000 a 1 en 1 en 100.000 recién nacidos⁽²¹⁾.

La FQ es considerada una enfermedad rara pasible de detección neonatal, que permite el diagnóstico e inicio precoz del tratamiento, a fin de mejorar la calidad y sobrevida del individuo afectado. Hace ya más de 25 años que a nivel mundial varios países iniciaron la detección neonatal de la FQ, y aun así hasta el 2015 en Latinoamérica solo Costa Rica, Uruguay y Paraguay lo incluyeron entre las patologías a ser tamizadas a todos sus recién nacidos, mientras que en los demás países estaba incluida en el panel de detección selectiva de enfermedades neonatales⁽²²⁾.

La detección neonatal se realiza a través de la determinación de la tripsina inmuno reactiva (TIR) en sangre total recogida en papel de filtro, debido a su aumento en los afectados, probablemente a causa de la obstrucción de los conductos pancreáticos, con reflujo de la tripsina a la sangre. Su confirmación o diagnóstico se lleva a cabo a través de diversas estrategias, una de ellas es la determinación de la TIR/TIR y Test del sudor⁽²³⁾.

En Paraguay la detección neonatal de la FQ se inicia con la Ley 2.138 del 9 de enero del 2003, con la creación del Programa de Prevención de la Fibrosis Quística y Retardo Mental (PPFQRM) dependiente de la Dirección General de Programas de Salud del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPyBS), ente rector de la salud donde ocurre aproximadamente el 65,6% de los nacimientos y que para su atención divide al Paraguay en 18 Regiones Sanitarias (RS); constituidas por los 17 departamentos y la 18 RS corresponde a la capital de la República del Paraguay, Asunción^(24,25).

Desde sus inicios en el PPFQRM, en el artículo 4to de la Ley 2.138 se contempló brindar tratamiento a los casos diagnosticados con anterioridad, por tanto con el

objetivo de ofrecer una atención de calidad a las personas con fibrosis quística, se recurrió al asesoramiento de los profesionales nacionales e internacionales así como a las Guías estandarizadas de cuidado de la Sociedad Europea de Fibrosis Quística (2005, 2014 y 2018), a la hora de elaborar los planes para la detección, el diagnóstico y el tratamiento, para que lo logrado pueda ser sostenible y pudiese brindarse a todos una atención de excelencia a través de los años, en especial los gastos de tratamiento que implicarían los nuevos casos diagnosticados, sin descuidar los anteriores⁽²⁶⁾.

Actualmente el Programa cuenta con 1.090 sitios de toma de muestra distribuidos en las 18 RS de las cuales provienen de forma mensual entre 7.000 a 8.000 muestras, con una cobertura para el año 2017 del 77,8% de los nacimientos registrados en el MSPyBS, cubriendo al 100% de los nacimientos ocurridos en los servicios dependientes de dicho ministerio^(25,27).

A fin de presentar las principales estrategias y los resultados logrados a través de la aplicación de estas por el Programa que tiene a su cargo en el país la detección, el diagnóstico y el tratamiento de las personas con FQ, se procedió a la revisión y análisis de los planes operativos anuales, informes, publicaciones y documentos emitidos del 2004 al 2018.

OBJETIVO

Presentar las principales estrategias y los resultados logrados para la detección, diagnóstico y tratamiento de las personas con FQ, en Programa Nacional de Detección Neonatal.

POBLACIÓN Y MÉTODO

Se realizó una revisión del plan operativo anual, informes, publicaciones y documentos emitidos desde el 2004 al 2018.

RESULTADO

Tras 16 años de la implementación por ley de la detección neonatal en la red de servicios del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social de Paraguay, del 2004 al 2018, se ejecutaron 16 estrategias entre las que se destacan el desarrollo de un proyecto piloto para el tamizaje de la FQ en RN, mediante el dosaje de la tripsina inmunoreactiva (TIR); entrega de una canasta básica de medicamentos, insumos y equipos para el tratamiento de los individuos con FQ detectados por el programa así como los diagnosticados con

anterioridad; implementación del test del sudor; elaboración de una Guía Clínica multidisciplinaria; automatización del dosaje de la TIR que permitió la universalización del screening, y por último la identificación de las mutaciones presentes en los individuos afectados.

En el 2015 se logró llegar al 100% de cobertura de los RN que acuden a los servicios del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (Tabla 1). A la fecha 179 individuos siguen su tratamiento en el programa, 144 de los cuales fueron detectados neonatalmente.

Tabla 1. Estrategias implementadas y sus resultados, por año (2004-2018)

AÑO	ESTRATEGIA	RESULTADO/LOGRO
2004	Elaboración y desarrollo de un proyecto piloto para la detección de la Tripsina Inmunoreactiva (TIR) para el tamizaje de la FQ	Cuantificación de los niveles de TIR en recién nacidos de riesgo ya sea por antecedentes familiares de fibrosis quística o con clínica.
2004	Elaboración de un Plan Financiero que permita contar con un presupuesto propio para llevar adelante el programa con fondos propios.	Asignación de un presupuesto dentro del Presupuesto General de la Nación
2005	Contratación de una especialista para la atención ambulatoria de las personas con FQ	Se cuenta con la presencia de una gastroenteróloga pediátrica para la atención ambulatoria de los pacientes
2006	Registro de personas con fibrosis quística que acuden al Programa	Se cuenta con un registro con información sobre edad, sexo, dirección y teléfono
2007	Elaboración e impresión de una Guía para padres sobre la Fibrosis Quística, dado que la enfermedad es aún poco conocida en nuestro medio.	Se logró contar con una Guía impresa dando así respuesta a las principales preguntas de los padres
2007	Desarrollo de una canasta básica de medicamentos, insumos, equipos para la atención.	A partir del 2005 fueron entregadas a las personas con FQ las enzimas pancreáticas así como otros medicamentos. Posteriormente fueron incluyéndose las fórmulas alimenticias, la tobramicina inhalada, la alfadornasa y la entrega de nebulizadores de alta potencia, entre otros recursos.
2007	Elaboración de una Guía de toma de muestra y criterios para el tamizaje neonatal de FQ en recién nacidos.	Se cuenta con una Guía Nacional para la toma de muestra del test del piecito.
2008	Implementación del Test de diagnóstico de la FQ, Test del Sudor.	Este método de diagnóstico es ofrecido de forma gratuita una vez al mes.
2009	Elaboración y redacción de una Guía en consenso entre los especialistas que atienden a personas con FQ.	Se logró una Guía Clínica: Fibrosis Quística, consensuada entre 33 profesionales de las distintas disciplinas.
2012	Incorporación de un kinesiólogo al programa	Fue incorporado un Licenciado en Kinesiología como parte del equipo
2013	Se crea día el Nacional de Lucha Contra la Fibrosis Quística, con el objeto concientizar a la población sobre la FQ.	Se cuenta con la Resolución del Ministerio de Salud N° 864. Es un día dedicado a la difusión de la enfermedad.
2015	Automatización del método de detección neonatal.	Se cuenta con un equipo automático que permite el estudio de hasta 1.000 muestras por día.
2015	Determinación del punto de corte de la Tripsina Inmuno Reactiva (TIR).	Determinación del punto de corte de la Tripsina Inmuno Reactiva, trabajo presentado en el XIV Congreso Paraguayo de Pediatría.
2015	Universalización de la cobertura de la TIR al 100% de las muestras.	Se consiguió que el estudio de la TIR pueda ser realizado en el 100% de las muestras ingresan al Programa. De enero del 2015 a Diciembre del 2018 fueron testadas 335.049 muestras y diagnosticados 58 casos.
2016	Cambio de denominación del Programa.	Por la Ley 5732, se crea el Programa Nacional de Detección Neonatal.
2017	Identificación de la incidencia de la FQ en la población de recién nacidos.	La incidencia de la FQ en la población de RN del Paraguay, para el 2017 fue de 1/5.112 RN.
2018	Identificación de la frecuencia y tipos de mutaciones de FQ en 86 personas con FQ.	El 82,5% de los pacientes testados presentan la mutación F508del.

DISCUSIÓN

En este trabajo, se presenta una revisión de las estrategias implementadas para la detección, el diagnóstico y el tratamiento de las personas afectadas por la fibrosis quística en Paraguay; así como los resultados o logros de las mismas. Numerosos son los estudios que han evidenciado que los niños diagnosticados por pesquisa neonatal, presentan mejores parámetros tanto nutricionales como respiratorios así como un mejor desarrollo intelectual en relación a aquellos diagnosticados tras presentar manifestaciones clínicas⁽¹⁷⁾.

En nuestro país, el primer paso fue la implementación de un proyecto piloto en el año 2004 para iniciar la detección neonatal de forma selectiva a pacientes de riesgo así como la contratación de una gastroenteróloga pediátrica para la atención de las personas afectadas y el apoyo para el desarrollo de las siguientes estrategias a ser ejecutadas, entre las que se destacan la Guía para padres (2.007) y la Guía Clínica para los profesionales de la salud, elaborada de forma consensuada por el equipo multidisciplinario que desde más de una década venía brindando diagnóstico y tratamiento a las personas con FQ y sus familias (2.009). El objetivo fundamental de este material, fue proporcionar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible, para unificar criterios en la atención Integral de la FQ en Paraguay.

En el 2007 se elabora una Guía de Toma de Muestra y criterios para el tamizaje de la FQ en recién nacidos, con miras a aumentar la cobertura. Así desde el 2008 se incluyen de forma paulatina, en principio al 20% del total de las muestras ingresadas al Programa, luego al 30 %, hasta que en el año 2015 se consigue la universalización del estudio para todos los RN del país, posicionándose al Paraguay entre los 21 países a nivel mundial que incluyen a la FQ en el panel de patologías a ser detectadas en el periodo neonatal, de los 94 países que hasta esa fecha ofrecían la pesquisa a nivel nacional⁽²²⁾.

En relación al estudio selectivo y al aumento progresivo de la cantidad de muestras a ser tamizadas, esto se debió al alto costo del tratamiento de una persona con FQ, teniendo en cuenta que por la Ley 2.138, tanto las personas detectadas a través del tamizaje así como las anteriormente diagnosticadas debían ser atendidas en el programa. En el mismo periodo de tiempo se implementa la canasta básica de medicamentos e insumos para las personas afectadas con el objetivo de lograr mayor adherencia al tratamiento, que inicialmente incluyó la entrega de las enzimas pancreáticas y que con el correr de los años se

amplió incluyendo otros medicamentos, insumos y equipos consensuados por los diversos especialistas, teniendo siempre en cuenta las Guías estandarizadas de cuidado de la Sociedad Europea de Fibrosis Quística⁽²⁶⁾.

La automatización del dosaje de la TIR en el 2015 permitió que el análisis iniciado de forma selectiva, se realice al 100% de las muestras que cumpliera con el criterio de la edad del niño al momento de la toma de muestra, pudiéndose describir la incidencia de la FQ en la población de recién nacidos en el Paraguay de ese año en adelante⁽²⁸⁾. Siguiendo con el análisis de las estrategias, mencionamos ahora el aspecto diagnóstico, y tal vez uno de los hitos más trascendentales haya sido la implementación por primera vez en el país del test del sudor mediante el sistema de recolección macroduct y análisis por cloridometro, tal como se realiza en los grandes centros de FQ, siguiendo las directrices de las Guías de buenas prácticas, referentes a los estándares mínimos para laboratorios que realizan Test del sudor, donde uno de los aspectos mencionados, para considerar personal con experiencia, es realizar más de 150 determinaciones por año, numero superado con creces por nuestro laboratorio (244 test del sudor/año), teniendo en cuenta que el estudio es realizado de manera gratuita tanto para los RN con TIR +, como para los pacientes derivados⁽²⁶⁾.

Reconociendo a la actividad física y la fisioterapia como parte fundamental del tratamiento de las personas con FQ, se incorporó a un kinesiólogo al equipo del Programa y se intentó la conformación de una red de atención en el área que permitiera el acceso a una asistencia fisioterapéutica a las personas afectadas, esta estrategia no próspero y constituye una tarea pendiente.

En el 2017 se inició un proyecto para la genotipificación de la mutación del gen de la CFTR lo cual es indispensable para llevar adelante terapias de punta como la farmacológica. El estudio incluyó a 86 personas con FQ de un registro de 150, la F508del se encontró en el 82,5% de la población analizada, 60,5% en homocigosis y 39,5 en heterocigosis⁽²⁹⁾.

Teniendo en cuenta la severidad de la enfermedad, sabiendo que la atención precoz permite mejorar la calidad y expectativa de vida de las personas con FQ, a pesar de que aún no existe cura para la misma, es que todas las estrategias realizadas apuntaron a la detección, diagnóstico e inicio del tratamiento precoz, preservando los órganos afectados y con ello mejorar la calidad y expectativa de vida de las personas con FQ.

CONCLUSIÓN

Diez y seis años han pasado desde la implementación por Ley de la detección neonatal en Paraguay. Desde entonces hasta la actualidad los grandes avances a nivel mundial en el manejo de la FQ hacen que los pacientes tengan el potencial de disfrutar de una buena calidad de vida en la edad adulta con una expectativa de vida cada vez mayor. Todos estos logros también se vislumbran en nuestro país, pudiendo decir que la sobrevida, con calidad de vida es posible en Paraguay gracias a que las estrategias desarrolladas han sido muy auspiciosas, y en la actualidad solo nos faltaría implementar un Centro de Atención Multidisciplinario para la Atención de las Personas con Fibrosis Quística.

AGRADECIMIENTOS

A las familias de personas con fibrosis quística, por confiarnos la salud de sus hijos.

A todos los miembros del Programa por el compromiso invaluable para con su comunidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fanconi G, Vehlinger E, Knauer C. Das Coeliakie-Syndrom bei angeborenem zystischem Pankreas fibromatose und Bronchiektasien. *WienMedWschr* 1936; 86: 753-756.
2. D.H. Andersen, Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: A clinical and pathological study, *Am J Dis Child*, 56 (1938), pp. 344-399.
3. Farber S, Shwachmann H, Maddock CL. Pancreatic function and disease in early life. I. Pancreatic enzyme activity and the celiac syndrome. *J Clin Invest*. 1943;20:827-33.
4. Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics*. 1953;12:549-63.
5. Shwachman H, Diamond LK, Oski FA, Khaw KT. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J Pediatr*. 1964;65:645-63.
6. Kulczycki.
7. Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature*. 1983;301:421-2.
8. Knowles MR, Gatzky JT, Boucher RC. Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. *N Eng J Med*. 1981;305:1489-95.
9. TSIU, L.-C.; ZSIGA, M.; KENNEDY, D.; PLAVSIC, N.; MARKIEWICZ, D.; BUCHWALD, M. (1985) Cystic fibrosis: progress in mapping the disease locus using polymorphic DNA markers. I. *Cytogenet. Cell. Genet*. 29: 299-301.
10. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Chromosome walking and jumping. *Science*. 1989;245:1059-65.
11. Riordan J, Rommens J, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066-1073.
12. Kerem B, Rommens J, Buchanam J, Markewicz D, Cox T, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1074-1080.
13. Ortigosa L, Fibrosis quística. Aspectos diagnósticos, *ColombMed* 2007; 38 (Supl 1): 41-491.
14. Espel J, Palac H, Bharat A, Cullina J, Prickett M, Sala M et al. The relationship between sweat chloride levels and mortality in cystic fibrosis varies by individual genotype. *J CystFibros* 2018;17:34-42.
15. Cystic Fibrosis Mutation Database. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>;2018.
16. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2016;35(3):557-77.
17. Cystic Fibrosis Trust. Nutrition Working Group. Nutritional Management of Cystic Fibrosis. Bromley, UK: Cystic Fibrosis Trust; Setiembre 2016. Disponible.
18. Repetto L, Gabriela, Poggi M, Helena, Harris D, Paul, Navarro M, Héctor, Sánchez D, Ignacio, Guiraldes C, Ernesto et al. Identificación de mutaciones en el gen CFTR en pacientes chilenos con fibrosis quística. *Rev. méd. Chile [Internet]*. 2001
19. Green DM, McDougal KE, Blackman SM, et al. Mutations that permit residual CFTR function delay acquisition of multiple respiratory pathogens in CF patients. *Respir Res* 2010;11:140

20. Assis D, Debray D. Gallbladder and bile duct disease in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017;16:S62–9.
21. Ibarra-Gonzalez I, Gutierrez-Morales G, Vela-Amieva M, Castillo-Mogel JA, Del Alba L, et al. Retos y Oportunidades en la Implementación del Tamiz Neonatal. *Acta PediatrMex.* 2018 Suplemento 1 (39):35S-46S.
22. Therrell, Bradford L; Padilla, Carmencita David; Loeber, J Gerard; Kneisser, Issam; Saadallah, Amal; Borrajo, Gustavo J C; Adams, John, Current status of newborn screening worldwide: 2015, *Seminars in Perinatology*, Volume 39, Issue 3, 171 - 187
23. Borrajo GJC. Pesquisa neonatal de enfermedades congénitas/Tesis Doctoral/. Universidad Nacional de la Plata. La Plata: Facultad de Ciencias Exactas. Departamento de Biología; 2011.
24. Guía Clínica: Fibrosis Quística, Programa de Detección Neonatal, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Agosto 2009, Asunción, Paraguay.
25. Indicadores Básicos de Salud 2018. OPS/MSPyBS.
26. Castellani C, Duff A, Bell S, Heijerman H, Munck A, Ratjen F et al. European Cystic Fibrosis, Best Practice Guidelines, *Journal of Cystic Fibrosis* 17 (2018)153-178.
27. <https://www.mspbs.gov.py/dependencias/pndc/adjunto/47592f-INFORMEMESAMES2017.pdf>
28. Ascurra M, Valenzuela A, SalinasM, RodríguezS, PorzioG, Ortiz L, et.al. Incidencia de la fibrosis quística en Paraguay. 2019; 46(1):6-10.
29. Ascurra M, Espinola D, Vega C, Valenzuela A, Ortiz L. Utilización de herramientas moleculares para la detección de mutaciones en personas con fibrosis quística. *Pediatr (Asunción)*, Vol 45, Suplemento 2018, 75.