

# Pesquisa neonatal en fibrosis quística: un modelo de coordinación multidisciplinaria. Ha llegado la hora de los centros de fibrosis quística

Dr Eduardo Lentini,<sup>1</sup> Lic Adriana López Millán,<sup>1</sup> Bioquímicas Ana María Guercio,<sup>2</sup> Norma Villarías,<sup>2</sup> Luz Marina Navarta,<sup>2</sup> Tarek Akil<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Neumonología, Centro Provincial de Fibrosis Quística;

<sup>2</sup> Servicio de Bioquímica;

Hospital Pediátrico "Dr HJ Notti", Bandera de los Andes 2603, Guaymallén, Mendoza, Argentina.

## Resumen

**Introducción.** La pesquisa neonatal para fibrosis quística ha demostrado su utilidad en el diagnóstico precoz con mejoría en nutrición, función pulmonar y cognición. Se coordinaron dos centros para la medición de los valores de TIR y diagnóstico de fibrosis quística, usando un algoritmo tradicional y uno adaptado para mejorar resultados previos sin coordinación. **Método.** Se presentan datos del período pre-coordinación donde no hubo diagnósticos de FQ a partir de TIR. Se detallan datos del período coordinado, que aun no siendo cronológica ni numéricamente igual al anterior, muestran resultados totalmente distintos. Para TIR se utilizó DELFIA y para test de sudor iontoforesis por pilocarpina. **Resultados.** Período pre-coordinación entre centros (enero de 2005 a febrero de 2010): se realizaron 18.732 determinaciones de TIR. 74 fueron TIR (+). No hubo diagnósticos de FQ por problemas de seguimiento. Período coordinado: desde el 1° de marzo de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2011. Se realizaron 41.142 determinaciones de TIR. Se encontró TIR elevado en la 1ª muestra en 91 niños (0,22%). Se diagnosticaron 4 fibroquísticos por medio de los algoritmos presentados. **Conclusiones.** En 71 RN seguidos efectivamente con TIR positivo, se diagnosticaron 4 FQ en el período coordinado. Disminuyó la edad media al diagnóstico de 4,54 años a 2,5 meses (aún pocos casos) y la cantidad de perdidos al seguimiento bajó de 36,95 % a 15,90%. Estas cifras sugieren un resultado positivo producto de la integración y centralización de los sistemas como lo cita toda la literatura.

**Palabras claves.** Centro de Estudios para las Enfermedades Inaparentes de la Infancia, Centro Provincial de Fibrosis Quística, tripsinógeno immuno-reactivo, fibrosis quística, pesquisa neonatal.

## Cystic Fibrosis Screening: A multidisciplinary coordination approach. The time for Cystic Fibrosis Centers has arrived

### Summary

**Introduction.** Neonatal screening in cystic fibrosis has shown to be an important tool for early diagnosis, better nutrition, diminished lung function and cognitive development. Our laboratory and CF Center were coordinated for IRT screening and diagnosis. We used a standard and a modified algorithm to improve previous results of an uncoordinated period. **Method.** IRT-IRT-sweat test algorithms was implemented using Dissociation-Enhanced Lanthanide Fluoroimmunoassay (DELFIA) for IRT, and pilocarpine iontophoresis for sweat test. Pre-coordination period data are also presented (January 2005 - February 2010) when follow up was difficult. Details for the coordinated period are presented although no statistical comparisons are intended since the number of patients and time-periods studied were completely different. **Results.** a) pre-coordination period: 18,732 IRT measurements were done. 74 positive IRT tests were detected. No CF diagnosis was made by IRT screening due to problems with follow-up. Only 3 CF patients were diagnosed by genetic studies requested only due to clinical symptoms. b) Coordinated period (March 2010 to December 2011): 41,142 IRT samples were analyzed. 91 positive first sample IRT detected (0.22%). 71 patients remained for effective follow-up. Four CF diagnosis were made by the algorithm IRT screening-sweat test. **Conclusions.** In 71 remaining patients after first IRT positive result, CF was diagnosed in four patients. Mean age of diagnosis diminished from

**Correspondencia.** Dr Eduardo Raúl Lentini  
Correo electrónico: doclentini@gmail.com

4.54 years to 2.5 months although numbers are small for definitive conclusions. These figures suggest that positive results are the result of coordination and centralization in the CF Center as suggested by many references.

**Key words.** Cystic Fibrosis, immune reactive trypsinogen.

### Abreviaturas

CEPEII: Centro de Estudios para las Enfermedades Inaparentes de la Infancia.

CPDFQ: Centro Provincial de Fibrosis Quística.

TIR: Tripsinógeno inmuno-reactivo.

FQ: Fibrosis quística.

PN: Pesquisa neonatal.

### Introducción

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética más frecuente de la raza blanca<sup>1</sup> y reconoce en nuestro país la existencia de varios centros con una trayectoria prolongada que la estudian y tratan.<sup>2</sup> En nuestra Provincia no existía un sistema organizado de pesquisa neonatal (PN) en todas las etapas necesarias para su implementación hasta el año 2010. La PN ha demostrado ampliamente haber mejorado la edad al diagnóstico y parámetros vitales de distinto tipo: nutrición, desarrollo cognitivo, función pulmonar y sobrevida, evitando complicaciones.<sup>3-6</sup> También se ha demostrado la ventaja económica que representa la PN en los tratamientos para la FQ cuando se los compara con pacientes no estudiados.<sup>7, 8</sup> *La implementación global de una PN requiere una secuencia de pasos que deben establecerse antes de considerar su efectivización.* En el caso de la FQ es universalmente aceptado el hecho que un diagnóstico precoz debe acompañarse de un tratamiento apropiado en Centros de Fibrosis Quística (CDFQ)<sup>9, 10</sup> que tratan específicamente la enfermedad. Es evidente que debe existir una disponibilidad previa de fondos para adquisición de la costosa medicación.<sup>11</sup> Es necesario un test del sudor confiable basado en la experiencia y en el número de tests que se hacen –simultáneamente con la PN que se implementa– en el lugar del desarrollo de estos sistemas.<sup>12</sup>

Se presenta en este trabajo el resultado de la coordinación para la PN en FQ de los prestadores estatales y parcialmente de los privados centralizados en el hospital de niños de Mendoza en el Centro Provincial de Fibrosis Quística (CPDFQ) y el Centro de Estudio y Prevención de Enfermedades Inaparentes de la Infancia (CEPEII).

*La secuencia de etapas involucradas en la PN es la siguiente: extracción (maternidad) –determinación (CEPEII)– test del sudor (laboratorio), evaluación clínica, diagnóstico definitivo, seguimiento y tratamiento (CPDFQ).*

En este trabajo se presentan los resultados de la integración de las etapas coordinadas por el CPDFQ con el CEPEII, desde marzo de 2010 a diciembre 2011. Se contrastan los mismos con épocas previas,

no comparables cronológica ni numéricamente, donde no existía sistematización. Se realiza la auto-crítica pertinente.

La línea del tiempo de desarrollos de nuestro CPDFQ es la siguiente:

**1989:** nuestro centro en plena operación; **1992:** se oficializa la creación de la Sección de Neumología en el nuevo Hospital Pediátrico; **2003:** por ley se crea el Programa Provincial de Asistencia a la Enfermedad Fibroquística; **2008:** se comienzan estudios genéticos; **2010:** se coordina el seguimiento de tripsinógeno inmuno-reactivo (TIR) con el CEPEII.

**Nuestra hipótesis** al iniciar esta coordinación era que se produciría:

- Un aumento de los pacientes detectados precozmente con TIR que serían seguidos por el CPDFQ.
- Una disminución de las pérdidas al seguimiento de enfermos con TIR positivo ocurridas en épocas previas.
- Una mejoría en la coordinación con otros centros que no remitían información al sistema centralizado para mejorar la detección precoz y tratamiento global de la enfermedad.

### Población y métodos

La población de Mendoza es de 1.738.929 habitantes.<sup>13</sup> El número anual de nacimientos en Mendoza es de 34.181.

### Población evaluada

Se evaluaron todos los RN del sector estatal (17.891) y parte del sector privado (4.653) que suman 22.544 RN. Evaluados totales por CEPEII: 66% RN de Mendoza.

*Quedan 9000 RN del sector privado, sin seguimiento coordinado por el CPDFQ.*

### Fuente de datos

- Datos de tarjetas de RN evaluados con TIR por el CEPEII.
- Test del sudor (laboratorio)
- Datos de seguimiento clínico del CPDFQ (Historia Clínica personalizada en papel y base electrónica de datos). Datos evaluados por ALM y EL.

### Definiciones de datos

**PN:** es un estudio poblacional de salud pública aplicando los conceptos de medicina preventiva a regiones determinadas para el estudio de ciertas enfermedades genéticas para reducir la morbilidad mortalidad infantil con procedimientos automatizados de laboratorio con muestras de sangre seca en tiras "Guthrie". La PN se hace en una población que al nacer supuestamente es sana.<sup>14</sup>

**TIR:** valores de referencia: dentro de la primera semana el nivel de corte es 90 ng/ml; en el 2º TIR el nivel de corte es de 70 ng/ml. La primera determinación se hace entre el 2º y 5º día de nacido. La segunda determinación se hace dentro de las 2 semanas siguientes.<sup>15</sup>

**Test del sudor positivo:** más de 60 mEq /L (Cl-); valor intermedio: 40-59 mEq/L.

**Excepciones** a estos valores de reciente introducción: menores de 6 meses: tests del sudor entre 30 a 59 mEq/L (Cl-) se califican como “dudosos” o intermedios y se repiten al 2º y 6º mes.<sup>16</sup>

**Seguimiento prolongado:** en pacientes con test de sudor intermedio se hace control clínico a los 2 y 6 meses y se repite test del sudor. Si continua con valores intermedios, se hace estudio genético.

**Seguimiento abreviado:** en pacientes TIR positivo y Test de sudor positivo se repite el test del sudor. Si es positivo por segunda vez, se confirma la enfermedad. Si la clínica es dudosa o negativa, se hace estudio genético.

**TIR falso positivo:** TIR positivo, test de sudor normal (habiéndose hecho o no el segundo TIR).

**Perdidos al seguimiento:** pacientes a los que no se pudo citar para el segundo TIR por datos demográficos incompletos o inexistentes en su tarjeta.

**Criterios de inclusión:** todos los recién nacidos

vivos derivados al CEPEII del Hospital Notti.

**Criterios de exclusión:** se excluye a los RN del algoritmo inicial (y se aplica uno modificado) cuando la 2ª determinación del TIR cae fuera del período de 1 mes de nacido.<sup>17-19</sup>

**Método**

**Se trata de un diseño pre-experimental:** diseño de preprueba-postprueba con un solo grupo. La variable de prueba (variable explicativa) es el sistema organizado de PN.

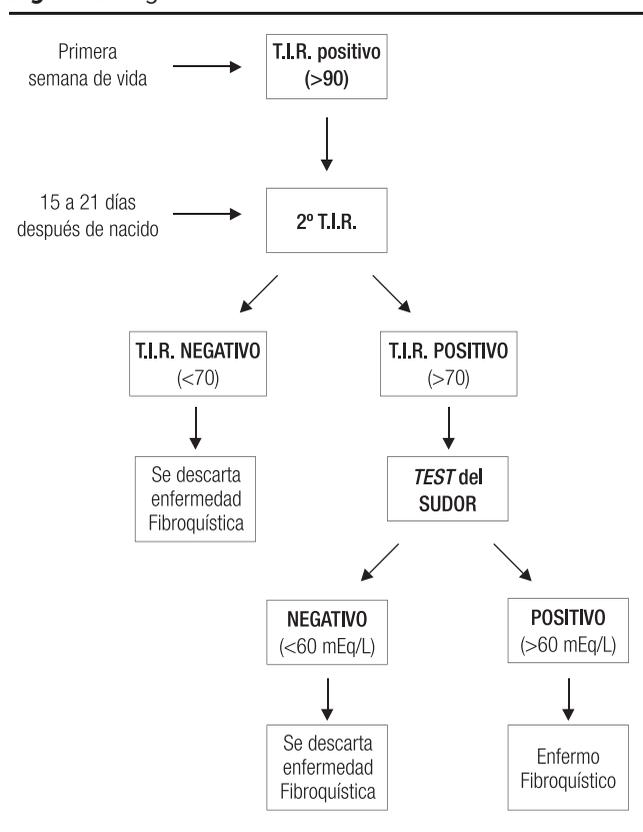
El período evaluado que se presenta es el coordinado por el CPDFQ y el CEPEII. Desde el 1 de marzo de 2010 al 31 de diciembre de 2011.

**Algoritmo de seguimiento:** 1) determinación por el CEPEII del primer TIR; 2) Si es positivo, se hace el 2º TIR dentro de las 2 semanas siguientes; 3) Si el 2º TIR es positivo, se contacta al CPDFQ; 4) CPDFQ: ordena test del sudor; y 5) Se inicia seguimiento clínico abreviado o prolongado según resultados clínicos –laboratorio, por el CPDFQ– hasta confirmación o rechazo del diagnóstico. Se realizan estudios genéticos si es pertinente (36 mutaciones).

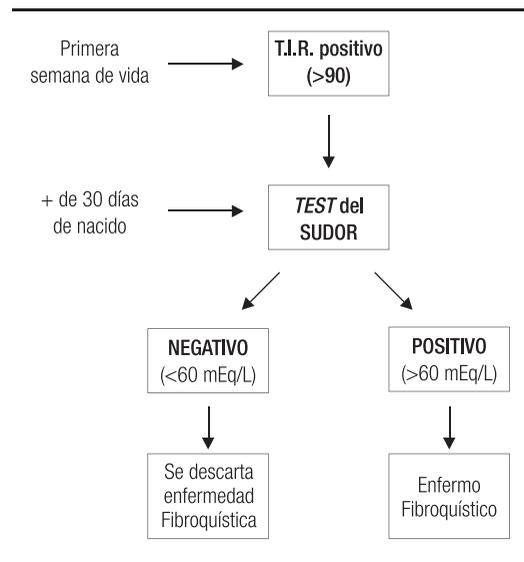
**Técnica de laboratorio del TIR**

**Fluoroimmunoensayo a tiempo resuelto:** *Dissociation-Enhanced Lanthanide Fluoroimmunoassay (DELFLIA).*

**Figura 1.** Algoritmo “Clásico”. T.I.R. - T.I.R - Test del Sudor



*Test del sudor positivo, se repite para confirmar.*

**Figura 2.** Algoritmo "Alternativo".

**Algoritmo alternativo.** Cuando la fecha de determinación del 2º TIR cae fuera del período de 1 mes de nacido, se realiza directamente el test del sudor y se procede según sus resultados: Test del sudor positivo, se repite para confirmar. Para edades menores a 6 meses ver "excepciones" en valores del test del sudor

### Principios del ensayo

Se trata de un ensayo fluoroinmunométrico en fase sólida en la que dos anticuerpos monoclonales se dirigen contra dos determinantes antigénicos distintos de la molécula de IRT.

Se eluye IRT de las gotas de sangre seca sobre papel de filtro con una solución *buffer*.

El IRT presente en los estándares, controles y muestras de RN reacciona simultáneamente con anticuerpos inmovilizados en la placa de trabajo, dirigidos contra un sitio antigénico específico de la molécula de IRT.

**Test del sudor:** Laboratorio Hospital Notti. Técnica: iontoforesis con pilocarpina. Método de Gibson-Cooke.

Estudio genético de mutaciones de FQ: se realizaban 29 mutaciones por Elucigen CF- 29.2v. EE.UU. Actualmente (2012) se realizan 36 mutaciones.

### Resultados

#### a) Etapa previa a la coordinación por el CEPEII y CPDFQ

Desde enero 2005 a febrero de 2010 se realizaron 18.732 determinaciones de TIR. 74 RN, TIR positivo, no pudieron ser rastreados (se desconoce su evolución). No hubo diagnósticos de FQ por TIR por problemas de seguimiento-coordinación. Se diagnosticaron tres fibroquísticos por genética en el mismo período, únicamente por síntomas sospechosos a posteriori. Este período no es comparable cronológica ni numéricamente con el período coordinado y no se sacan conclusiones de él. Se presenta a modo de descripción de la situación previa.

#### b) Etapa coordinada por CEPEII-CPDFQ

Desde el 1 de marzo de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2011 el CEPEII realizó 41.142 determinaciones para TIR en RN.

De este total tuvieron TIR elevado en la 1ª muestra 91 niños. (0,22%).

**Tabla 1.** Resultados según algoritmo clásico y alternativo.

1er TIR (+)	2º TIR (+)	2 TIR (-)	2º TIR no hecho	T. SUDOR (-)	T. SUDOR (+)
71 RN vivos	6	45	20	20	4

Totales de RN vivos estudiados: 41.142. Enfermos FQ: 4.

Comentarios sobre la Tabla 1: Si bien el resultado positivo del primer TIR se dio en 91 niños, dos de ellos fallecieron y 18 (19,78%) no pudieron ser ubicados por falta de datos para recitarlos para segundo TIR. Enfermos efectivamente seguidos según algoritmos: 71.

Hubo 20 pacientes en quienes no se realizó el 2º TIR, ya que por problemas de demora para concurrir excedieron la fecha límite establecida para la 2ª determinación del TIR (1 mes de vida). Se procedió a citarlos directamente para test del sudor (algoritmo alternativo).

Se detectaron, en los 71 enfermos, 4 tests del sudor positivos (diagnóstico precoz).

Uno de estos niños tuvo un test del sudor falso negativo a quién por seguimiento clínico (fenotipo positivo) se repitió el test del sudor dando positivo en dos oportunidades. Dato confirmado por estudio genético.

### Otros resultados

#### Datos comparativos de disminución de perdidos al seguimiento durante el período coordinado:

Marzo de 2010 a enero de 2011: 36,95% de pacientes perdidos.

Enero de 2011 a diciembre de 2011: 15,90 % de pacientes perdidos (*ajuste de metodología de seguimiento*).

TIR falso positivo: 35.

Media de días de vida del RN a la primera toma de TIR: 3 días.

Edad media al diagnóstico de enfermos diagnosticados por algoritmo TIR-TIR test del sudor (dos tests del sudor positivos): 2,5 meses (4 enfermos).

Edad media al diagnóstico, anterior a la coordinación (diagnosticados por síntomas): 4,54 años (toda la población del CPDFQ a enero de 2012: 77 enfermos).

## Discusión

Se ha demostrado la necesidad de coordinación entre las diferentes etapas de un programa de PN con algoritmo TIR-TIR-test del sudor presentando sus resultados. A modo de ejemplo no estadísticamente comparable, se presentaron los resultados del período previo (sin coordinación).

El trabajo conjunto subsiguiente entre el CPDFQ y el CEPEII ha conducido a que se confirmen las hipótesis planteadas en los siguientes casos:

- Se ha disminuido notablemente la edad de diagnóstico a partir del TIR aunque los casos son pocos debido a lo incipiente del programa.
- Se pudo determinar rápidamente los TIR falsos positivos a través del test del sudor realizado casi inmediatamente al resultado.
- Se pudo disminuir el número de enfermos perdidos al seguimiento después del primer TIR positivo (*ajuste de metodología del seguimiento dentro del período coordinado*).
- No se logró la coordinación con otros Centros para que remitan su información o deriven sus enfermos de FQ para ser controlados conjuntamente, a pesar de numerosos esfuerzos.

En otros aspectos, como balance positivo hemos logrado coordinar efectivamente nuestra labor con el CEPEII como lo muestra la disminución de perdidos al seguimiento.

Se ha demostrado la necesidad de que en este mapeo el seguimiento sea coordinado por sistemas (CDFQ) que entiendan las sutilezas de los nuevos diagnósticos y situaciones clínicas de la FQ que puede tener muy pocas manifestaciones al principio.<sup>20, 21</sup>

Estamos convencidos de que debe haber personal dedicado específicamente a la tarea de coordinación entre el laboratorio encargado de las determinaciones y el CDFQ.

### Como repercusión de los cambios producidos en el sistema de seguimiento podemos mencionar:

- Se integraron a todos los involucrados en el proceso.
- Se revisaron algoritmos diagnósticos y de seguimiento, y se realizaron ajustes.
- Se implementó un nuevo reporte de laboratorio para el test del sudor sobre todo para va-

lores intermedios en niños menores de 6 meses. d. Se está tratando de concientizar a diferentes prestadores para centralizar la información-seguimiento conjunto con el CPDFQ mediante reuniones de actualización sobre diagnóstico precoz de FQ.

e. Se crearon nuevos grupos de enfermos: 1) en seguimiento y sin diagnóstico confirmado, 2) diagnósticos precoces (meses) para los cuales intentamos modificar la situación de contagio posible citándolos más temprano o días diferentes. Estos hechos han causado una sobrecarga de trabajo en el CPDFQ que no estaba prevista en nuestra planta profesional, de enfermería y administrativa.

### Debilidades:

a. No se ha podido cumplir con la ley de FQ (7121/03) de Mendoza, que demanda la creación de un registro único de FQ, ya que parte de los prestadores privados no envían sus muestras para TIR ni reportan sus resultados hacia el CPDFQ;

b. Tampoco se ha logrado que un prestador estatal –ente autárquico– envíe sus datos.

c. Es necesario que la Provincia de Mendoza adhiera a la ley Nacional o legisle para que la PN sea obligatoria en la Provincia. Hay antecedentes históricos en América Latina de PN en otras enfermedades, ya desde 1973.<sup>4</sup>

d. Es necesario incrementar la difusión y socialización del conocimiento de la enfermedad como indica la misma ley ya que hemos detectado conceptos variables de enfermedad FQ en los pediatras.

e. Se observan esporádicamente dificultades para contactar las familias de los RN, con TIR positivos, por toma errónea de datos o carencia de los mismos.

f. Existencia de médicos del sistema privado que siguen sus enfermos FQ sin contacto con el CPDFQ.

g. No hay respuesta de prestadores privados a innumerables envíos de normas y ofrecimiento de reuniones de actualización.

h. Desconocemos los sistemas de PN, diagnóstico, seguimiento y sus resultados, de más de 9.000 RN del sistema privado de Mendoza.

i. Reconocemos dificultades presupuestarias frecuentes a la hora de lograr las partidas para compra de material que deben ser solucionadas.

Estamos convencidos de que se debe desarrollar la PN para FQ, por ley, en toda la República. Ya se aplican en nuestro país PN legisladas y consagradas por el uso, de enfermedades que reconocen una frecuencia muchísimo menor, por ejemplo, PKU frecuencia: 1 /20996 RN vivos. La frecuencia de la FQ es muchísimo mayor en nuestro país y en el mundo,<sup>2</sup> y justifica que se le preste la debida atención por la importancia del diagnóstico precoz. *Ya en todo el mundo desarrollado la mayoría de los diagnósticos en FQ se hacen a partir de la PN.*<sup>10</sup>

Creemos que los programas de PN existentes (o por crearse) deben trabajar en red con el CDFQ más cercano o reconocer sistemas de salud provinciales con referentes que tengan un conocimiento más profundo de la enfermedad y mantengan un intercambio de opinión fluido con los CDFQ del país. En caso de existir CDFQ en una Provincia, éste deberá ser el que concentre la responsabilidad de diagnóstico y seguimiento de los casos nuevos. Al considerar a un CDFQ como calificado, sugerimos atenerse a los requisitos de la *Cystic Fibrosis Foundation*.

## Conclusiones

La integración de las diferentes etapas de un sistema de PN para FQ es fundamental a la hora de los objetivos. No se debe implementar un sistema de PN si no hay un CDFQ capacitado para diagnosticarla definitivamente y tratar a los enfermos con la mayor efectividad, o sistemas "satélites" conectados en red con los anteriores. El incremento de sobrevida que ya se observa en nuestras cifras en particular (datos a publicarse) seguramente reconocerá una mejoría aún mayor cuando haya un seguimiento más prolongado de nuestros niños diagnosticados muy precozmente con el TIR.

Todos los métodos andan bien en la medida que haya una perfecta colaboración entre el programa de PN y el CDFQ.

Posteriormente habrá que considerar variar el algoritmo presente a TIR-TIR/DNA que se ha demostrado tiene muchas ventajas.

**Agradecimientos:** A la Sra Alejandra Viola que colabora eficazmente con la coordinación entre el CEPEII y el CPDFQ.

**Conflicto de intereses:** No existen conflictos de intereses.

*Todos los autores contribuyeron sustancialmente al diseño y desarrollo del estudio. El análisis de los resultados, escritura del manuscrito y aprobación de la versión final fueron hechos por el Dr Eduardo Lentini y la Lic Adriana López Millán.*

## Bibliografía

- Bush Andrew, Wallis Collin. Time to think again: Cystic Fibrosis is Not an "All or None" Disease. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30:139-144.
- Segal Edgardo, Fernandez Adrian, Rentería Fernando. *Fibrosis Quística.* Ediciones Journal 2004. Buenos Aires;63-77.
- Gaskin Kevin J, Wilcken Bridget. Long-term outcomes for patients with cystic fibrosis in Australia. *MJA* 2011;195:370-371.
- Borrajó GJC. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:446-481.
- Rock Michael J, Levy Hara, Zaleski Christina, Farrel Philip M. Factors Accounting for a Missed Diagnosis of Cystic Fibrosis After Newborn Screening. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46:1166-1174.
- Grosse Scott D, Rosenfeld Margaret, Devine Owen J, Hu Chuan J Lai et al. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and análisis. *J Pediatr* 2006;149:362-366.
- Sims Erika, Mugford Miranda, Clark Allan, Aitken David et al. Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study. *Lancet* 2007;369:1187-1195.
- Castellani Carlo, Southern Kevin W, Brownlee Keith, Dankert Roelse Jeannette et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *Journal of Cystic Fibrosis* 2009;8:153-173.
- Cystic Fibrosis Foundation. *Newborn Screening Education for Health Care Providers.* 2010. Education Committee.
- Sharp Jack K, Rock Michael J. Newborn Screening for Cystic Fibrosis. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2008;35:107-115.
- Comeau Anne Marie, Accurso Frank J, White Ferry, Campbell Preston W et al. Guidelines for Implementation of Cystic Fibrosis Newborn Screening Programs: Cystic Fibrosis Foundation Workshop Report. *Pediatrics* 2007;119:e495-e5518.
- LeGrys Vicky A. Assessment of Sweat-Testing Practices for the Diagnosis of Cystic Fibrosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125:1420-1424.
- INDEC. Censo 2010, Año del Bicentenario, resultados provisionales. República Argentina. Ministerio de Economía y Finanzas Públicas. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos
- Sharp Jack K, Rock Michael J. Newborn screening for Cystic Fibrosis. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2008;35:107-115.
- Wilcken Bridget. Newborn Screening for cystic fibrosis: Techniques and strategies. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:537-543.
- Borowitz Drucy, Parad Richard B, Sharp Jack, Sabadosa Kathryn A et al. Cystic Fibrosis Foundation Practice Guidelines for the Management of Infants with Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator - Related Metabolic Syndrome during the First Two Years of Life and Beyond. *J Pediatr* 2009;155:S106-116.
- Bender M.Laura, Cotten Steven W., Monte S. Willis. Kids in America: Newborn Screening for Cystic Fibrosis. *LABMEDICINE* 2011;42:595-601.
- Major contributions Green Anne, Isherwood David, Pollit Rodney. *A Laboratory Guide to Newborn Screening in the UK for Cystic Fibrosis.* UK Newborn Screening Programme Centre. 3rd. Edition. Review June 2009.
- Southern Kevin W, Munck Anne, Pollit Rodney, Travert George et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *Journal of Cystic Fibrosis* 2007;6:57-65.
- Linnane Barry, Hall Graham, Nolan Gary, Brennan Siobhan et al. Lung Function in Infants with Cystic Fibrosis Diagnosed by Newborn Screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1238-1244.
- Stick Stephen M, Bchir MB, Siobhain Brennan, Murria Conor et al. Bronchiectasis in Infants and preschool Children Diagnosed with Cystic Fibrosis after Newborn Screening. *J Pediatr* 2009;155: 623-628.