



SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA
Dirección de Congresos y Eventos
Comité Nacional de Neumonología Pediátrica



Por un niño sano
en un mundo mejor

8° CONGRESO ARGENTINO DE NEUMONOLOGIA PEDIATRICA

23, 24 y 25 de abril de 2018

MESA REDONDA: DESAFIOS EN FIBROSIS QUISTICA

Evaluación diagnóstica en Fibrosis Quística atípica

Fernando Rentería

Neumólogo infantil

Centro Provincial de Fibrosis Quística

Hospital Sor María Ludovica- La Plata

Objetivos

- Establecer los criterios que definen la Fibrosis Quística atípica
- Analizar los métodos complementarios disponibles que contribuyen a su diagnóstico
- Revisar algunos estudios acerca de esta entidad

Caso clínico 1

- 10 años. Tos hace 5 meses. Sin antecedentes familiares. Sin PN realizada. Deportes.
- Peso y talla en Percentilo 50.
- Rx con afectación en LSD y llingula. TAC con bronquiectasias localizadas .
- CVF 70% VEF₁ 74%.
- Cloro sudor 43-45 mmol/L. x 3
- Elastasa pancreática normal .
- Panel de 30 mutaciones CFTR: **F508 del** / -



Caso clínico 2

- 13 años. Tos tratada con medicación antiasmática. Sin antecedentes familiares.
- Peso (P 50) y talla (P 60).
- Aislamiento de *Staphylococcus*.TAC con afectación en LSI. VEF₁ 89 %.
- Cloro sudor 46-51 mmol/L.
- Elastasa pancreática normal (> 500).
- Panel de 30 mutaciones CFTR: F508del en *trans* / 5T.

Síndrome metabólico relacionado al CFTR ó Diagnóstico inconcluso en PN positiva (CRMS o CFSPID)



- RN asintomático con PN positiva y función del CFTR ó estudio molecular no concluyente:
 - Cloro_{sudor} < 30 mmol/L y 2 mutaciones, con al menos una con consecuencias no clara
ó
 - Cloro_{sudor} 30 y 59 mmol/L y una ó ninguna mutación causante de FQ.

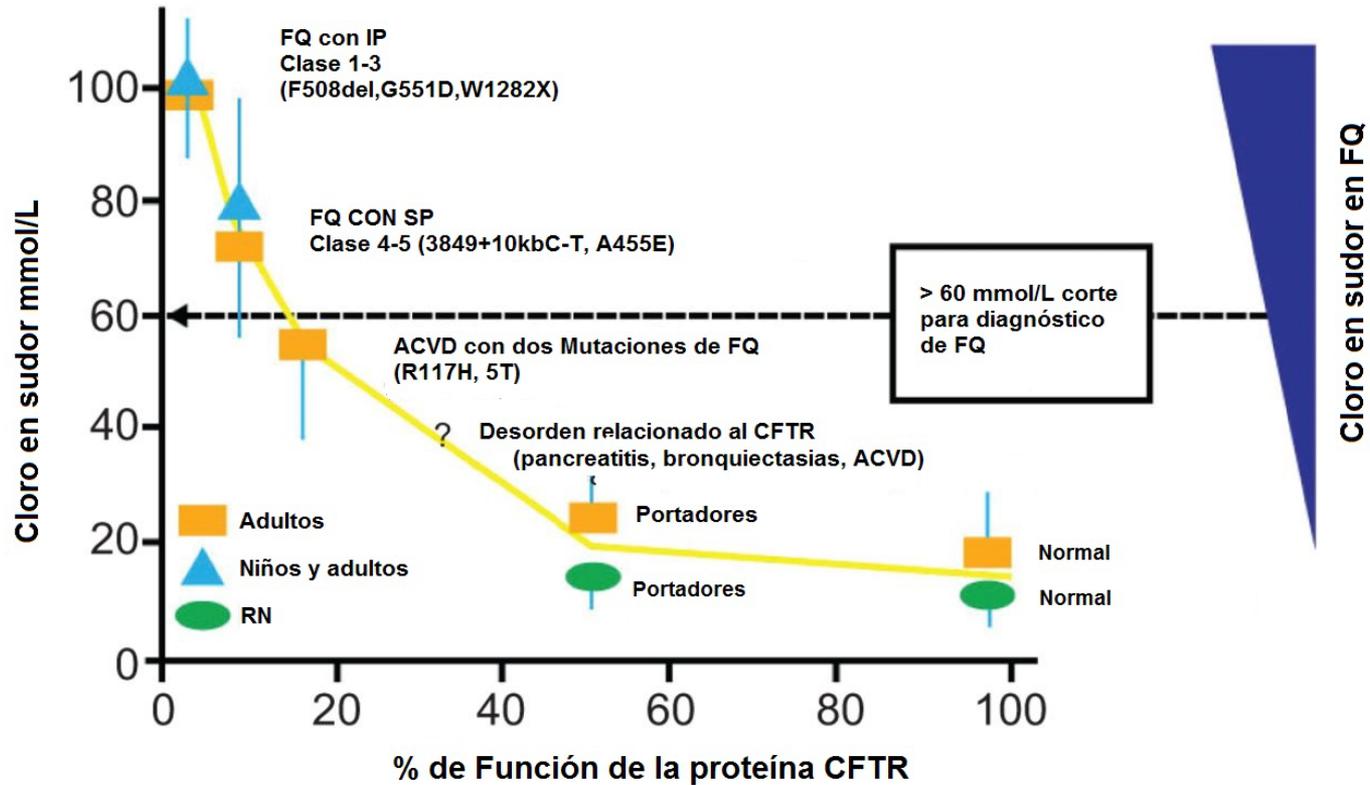
Seguirlos con Test sudor y examen clínico en Centro de FQ

Pero...no constituye FQ atípica

- La Fibrosis Quística es **esencialmente un diagnóstico clínico** sostenido con pruebas de disfunción del CFTR.

La afectación del órgano y la severidad se correlaciona:

- sensibilidad del órgano a la disfunción del CFTR
- cantidad del CFTR funcionando



La superposición de las clases de mutaciones, el defecto funcional y el efecto acumulado de las 2 mutaciones (y otras?) sobre el fenotipo definirá finalmente la severidad de la afectación.

Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation

Philip M. Farrell, MD, PhD¹, Terry B. White, PhD², Clement L. Ren, MD³, Sarah E. Hempstead, MS², Frank Accurso, MD⁴, Nico Derichs, MD⁵, Michelle Howenstine, MD³, Susanna A. McColley, MD⁶, Michael Rock, MD¹, Margaret Rosenfeld, MD, MPH⁷, Isabelle Sermet-Gaudelus, MD, PhD⁸, Kevin W. Southern, MBChB, PhD⁹, Bruce C. Marshall, MD², and Patrick R. Sosnay, MD¹⁰

Thorax 2006;61:627-635.

Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms

K De Boeck, M Wilschanski, C Castellani, C Taylor, H Cuppens, J Dodge, M Sinaasappel, on behalf of the Diagnostic Working Group



Interpretaciones diagnósticas

- 1) PN positiva ó 2) clínica FQ ó 3) hria familiar y
 - Cloro _{sudor} ≥ 60 mmol/L → **Diagnóstico FQ**
 - Cloro _{sudor} 30 -59 mmol/L (4%) → **puede tener FQ.**
Considerar otros estudios
- Cloro _{sudor} < 30 mmol/L (antes 40 mmol/L) → **FQ improbable.**
Repetir solo si hay síntomas.
Recordar 3849+10 KbC>T

Otras situaciones

- Algunos cuadros **no sujetos a pesquisa**, a veces no pueden confirmarse ni excluirse (**no deben llamarlos CMRS o CF SPID**)
- **Desordenes relacionados al CFTR**
- **Seguimiento en Centro de FQ**, con educación y alerta ante síntomas de FQ
- Evitar términos clásico / no clásico ó típico / atípico

¿Cómo definir FQ atípica?

- **FQ típica ó clásica**

- al menos una o más característica fenotípica clínica
y,

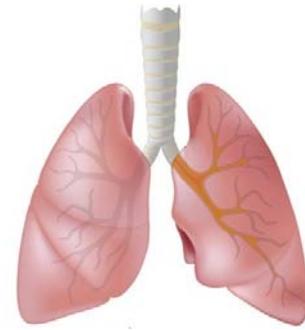
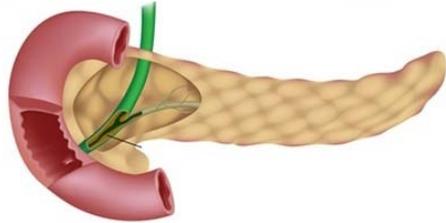
- $\text{Cloro}_{\text{sudor}} > 60 \text{ mmol/L}$.

¿Cómo definir FQ atípica?

- **FQ atípica o no clásica**

- fenotipo consistente en al menos un órgano y
- Cloro_{sudor} 30 - 59 mmol/L, con prueba de **disfunción del CFTR** (2 mutaciones **causantes** de FQ ó DNP anormal).

Desordenes relacionados al CFTR



- Característica clínica **mono sintomática** (ACVD, Pancreatitis recurrente aguda ó crónica, y Bronquiectasias difusas) y **disfunción del CFTR que NO cumple los criterios diagnósticos de FQ** (TS intermedio o sólo 1 mutación), pero con una frecuencia mayor de mutaciones en el CFTR que la esperada para la población general.
- En 80-90% de los hombres con ACVD aislada se asocia a al menos 1 y en 50-60% a 2 mutaciones del CFTR (incluyendo la 5T). La F508del en 40% de ACVD, 5T en 35%; la R117H en 30%, usualmente con 7T.
- **Seguimiento en Centro de FQ**. Tratar según manifestación.
- Bush mejor “FQ probable”

Categorías diagnósticas

- **FQ clásica:** al menos un fenotipo clínico y $\text{Cloro}_{\text{sudor}} > 60 \text{ mmol/L}$.
- **FQ atípica o no clásica:** fenotipo en al menos un órgano y $\text{Cloro}_{\text{sudor}} 30-60 \text{ mmol/L}$, con prueba de disfunción del CFTR (2 mutaciones causantes o DNP anormal).
- **Enfermedades relacionadas al CFTR:** síntomas compatibles con FQ y algún indicio de disfunción CFTR pero sin cumplir criterios diagnósticos de FQ (TS intermedio ó solo una mutación identificada),



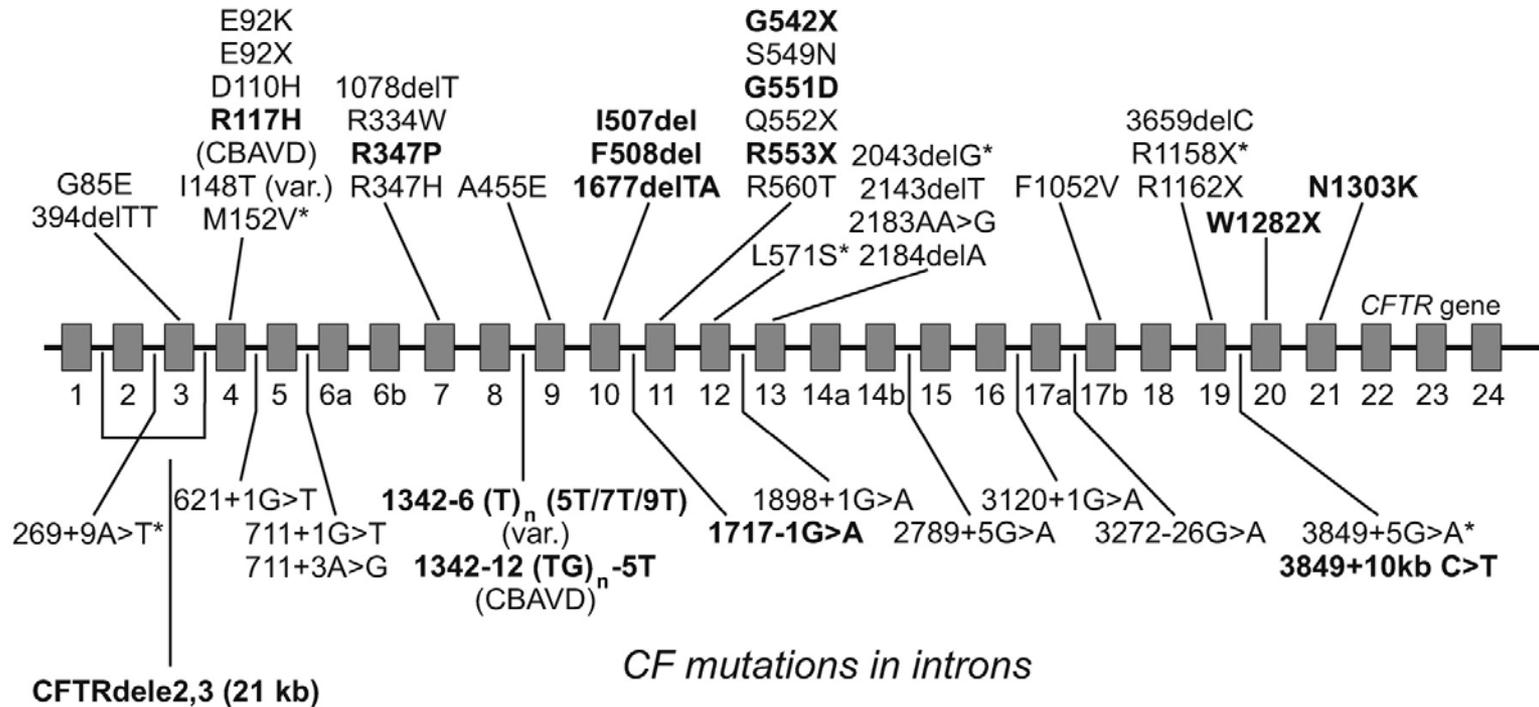
Test de sudor



- En USA de los pacientes con FQ :
 - 3,5 % tiene Cloro < 60 mmol/L
 - 1,2 % tiene Cloro < 40 mmol/L.
- Gibson y Cooke.
- Cloro_{sudor} . Luego 48 hs de vida, mejor > 10 días, > 2 kg y 36 semanas.
- Un solo estudio es suficiente (modificado en 2017)
- La mayoría de la variabilidad esta dada por genotipo del CFTR (56%), tiempo (14%), ambiente (13%) y variabilidad del test (10%).

Mutaciones en el gen CFTR

CF mutations in exons



Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders – updated European recommendations

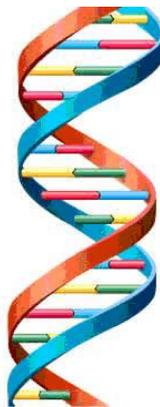
- **Mutación**

Alteración molecular en la secuencia de ADN de un gen.

No asume el efecto de la misma sobre la proteína que codifica.

- **Polimorfismos**

Alteraciones en la secuencia de ADN con una frecuencia de al menos 1% en la población general (pueden tener influencia en la severidad de la enfermedad).



- Según sus consecuencia clínicas:

<i>Mutation group</i>	<i>Examples</i>
CF-causing	F508del Mainly nonsense, frameshift, splicing (invariant dinucleotide): G542X, R553X, W1282X, 2183AA>G, 3659delC, 1717-1G>A, 3120+1G>A Missense that severely affects CFTR synthesis or function: G551D, N1303K, R347P, 2789+5G>A, 3849+10kbC>T, 3272-26A>G, L206W ^a , D1152H ^a , (TG)13(T)5 ^a
CFTR-related disorders associated	L206W ^a , D1152H ^a , (TG)13(T)5 ^a [R117H;(T)7], (TG)12(T)5, L997F, V562I, [R668C;G576A;D443Y], [R74W;D1270N] (TG)11(T)5 ^b , S1235R ^b
No clinical consequences	875+40A>G, M470V (1540A>G), I506V (1648A>G), F508C (1655T>G), 1716G>A, 2694T>G, 4002A>G, 2752-15G>C (TG)11(T)5 ^b , S1235R ^b
Unproven or uncertain clinical relevance	Mainly missense mutations G622D, R170H, V938G, I125T Putative splice mutations: 406-6T>C, 2752-26A>G, 3601-17T>C

Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders – updated European recommendations



Mutaciones **causantes de FQ**

Se determinan mediante la evaluación *in vivo* del transporte de cloro mediado por el CFTR (TS, DPN, CIM).

- Inserciones, deleciones, sin sentido y las de empalme que abolen completamente el reconocimiento del exón **son causantes** por su claro mecanismo patogénico.
- Las mutaciones de empalme que resultan en una fracción de transcritto correcto, pueden ser **causantes de FQ** o de enfermedades relacionadas al CFTR (3849+10kb C>T).
- Se predicen que **causan FQ** si:
 - Causan un cambio en la secuencia de AA que afectan gravemente la síntesis y/o función del CFTR
 - Introducen una señal de terminación prematura (stop codón)
 - Alteran el nucleótido de sitios de empalme intrónico.
 - Causa una secuencia nueva de AA

Mutaciones del CFTR- CFTR2

Seguro | <https://www.cftr2.org/welcome>

In collaboration with:

CFTR2 Clinical and Functional Translation of CFTR

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION ADDING TOMORROWS

JOHNS HOPKINS MEDICINE

sequenom Laboratories

Enter first variant Second variant (optional)

[Site Use Tips](#) [Resources](#) [Variant List History](#) [CF Genetics Q&A](#)

Site Use Tips

Welcome

The video tutorials below provide information about: 1) what types of materials can be found on this website; and 2) how to search the website for information about specific variants in the CFTR gene, the gene that causes cystic fibrosis, and/or specific combinations of variants in the CFTR gene.

For each variant or variant combination (genotype) included in the database, the website will provide information about:

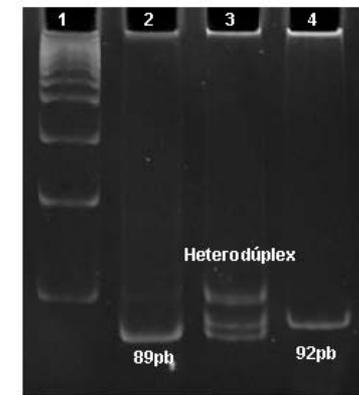
- Whether the variant causes cystic fibrosis when combined with another CF-causing variant or the genotype causes cystic fibrosis, and
- Information about the sweat chloride, lung function, pancreatic status, and pseudomonas infection rates in patients in the CFTR2 database with this variant or genotype.

Information on the CFTR2 website is being updated as further analysis is completed. The most up-to-date clinical information and results of functional testing are available on individual variant or genotype pages. For a complete list of CFTR2 variants and their characterizations, please visit [CFTR2 Variant List History](#).

- 1- **Causantes de FQ** (con 2 de ellas en *trans* se confirma el diagnóstico de FQ) **312**
- 2- **Consecuencias clínicas variables** (junto a una **causante** u otra de CCV puede o no tener FQ) **36**
- 3- **Desconocida o no caracterizada** (no evaluada por el CFTR2) **13**
- 4- **No causante** (con una o más es poco probable que cause FQ) **13**

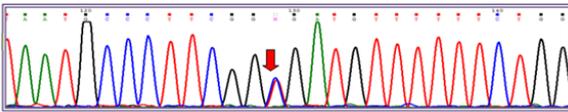
Estudios escalonados del gen CFTR

1º) Detección de presencia o ausencia de **mutaciones puntuales** (panel, 30-50, la mayoría asociadas a FQ clásica).

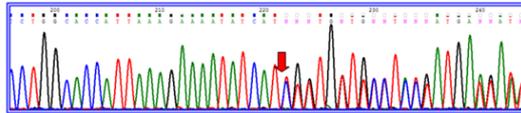


2º) Métodos de escaneo (**secuenciación**) buscan anomalías del gen exón por exón y uniones E-I (alteraciones en las primeras 2 bases de los intrones determinan mutaciones severas), aunque **no examinan todas las regiones** (reguladoras, intrónicas que reducen la cantidad de proteína, en general leves y de mayor relevancia en FQ atípica) No detectan grandes deleciones. Más sensibles, poco específicos.

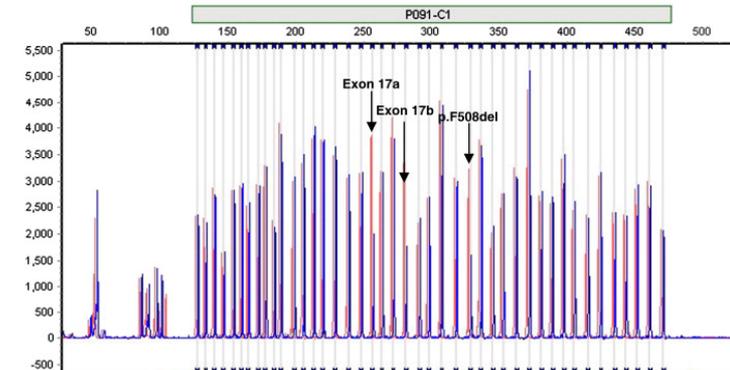
EXÓN 3, GEN CFTR



EXÓN 11, GEN CFTR



- Las grandes deleciones principalmente en los últimos exones y en 2-3 y 17 b. Raras (3%), excepto CFTRdele2,3. Se estudian por **MLPA** (más asociadas a FQ clásica).

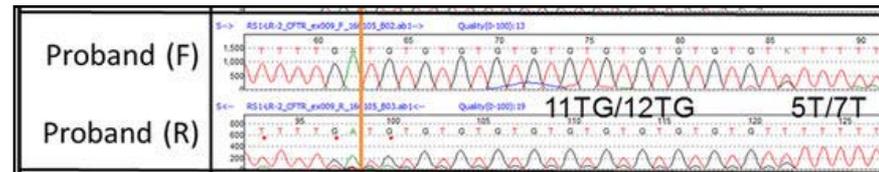


F508del la más frecuente (55-70%). 4 mutaciones con una frecuencia mayor 1% (G542X, G551D, N1303K, W1282X) y 20 mutaciones mayor de 0,1%.

Estudiar siempre a ambos padres

Particularidades a tener en cuenta...

- El Intrón 8 tiene normalmente una secuencia de 7 o 9 timidinas (T), que determinan la conservación del Exón 9.
- Con **5T** no se desarrollan los vasos deferentes. El 5T puede asociarse a 11,12, o 13 TG en *cis* (a **mayor TG, menos eficiencia**) y modulan la penetrancia del 5T.
 - 5T (12 o 13 TG) asociada a una mutación **causante** en *trans*, resultará en una enfermedad relacionada al CFTR o FQ atípica.
 - 5T (11 TG) altamente probable que no cause enfermedad.



- R117H puede estar en *cis* con 5T o 7T.
 - R117H-5T, con una mutación **causante** en *trans*, se traduce en FQ con SP
 - R117H-7T en una forma atípica de FQ, ACVD ó sin enfermedad.

Algunas mutaciones en genes aparte del CFTR (subunidad del ENaC SCNN1B) pueden dar una síndrome similar FQ, sin encontrar ninguna alteración en el CFTR (Groman J. NEJM 2002; 347:401)

VARIANT CYSTIC FIBROSIS

VARIANT CYSTIC FIBROSIS PHENOTYPES IN THE ABSENCE OF CFTR MUTATIONS

JOSHUA D. GROMAN, M.S., MICHELLE E. MEYER, M.S., ROBERT W. WILMOTT, M.D., PAMELA L. ZEITLIN, M.D., Ph.D., AND GARRY R. CUTTING, M.D.

- **El análisis mutacional, especialmente la secuenciación, no es la respuesta a todos los dilemas diagnósticos.**
- **Se deben entender sus limitaciones y su rol y usarlos en el contexto clínico**

Bioanálisis

- Diferencia de Potencial Nasal (DPN)
- Medición de Corriente Intestinal (ICM)

Diferencia de Potencial Nasal

- Evalúa la diferencia de potencial o voltaje a través del epitelio, creado por el movimiento iónico. Se mide entre 2 electrodos, uno (ext) en la mucosa y otro (int) subcutáneo.
 - Medición basal (transporte Na^+ vía ENaC)
 - Amiloride
 - Solución sin cloro (gradiente de salida para Cl) e Isopoproterenol (estimula la secreción de Cl por CFTR)



Normal

basal: -15 a -25 mV

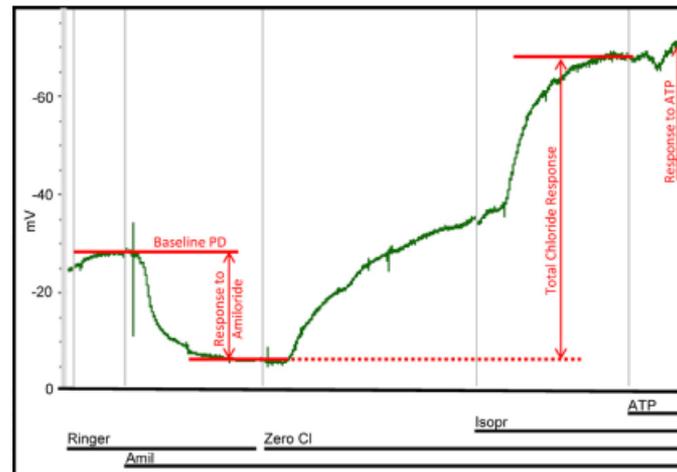
Rta Cl_0 - ISP -30 mV

FQ

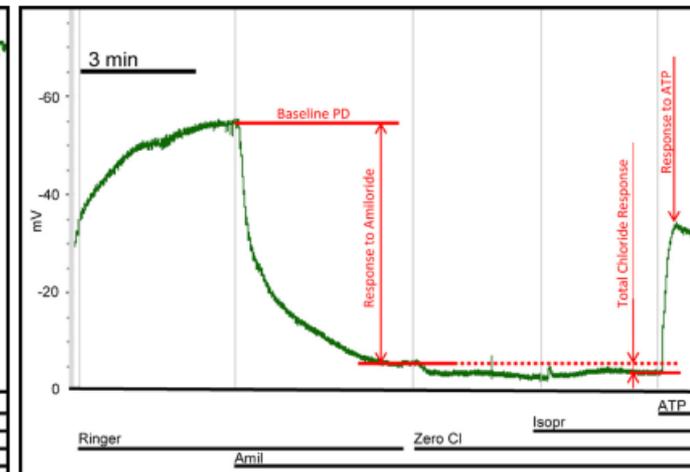
basal: más negativo

Mayor reducción con Am

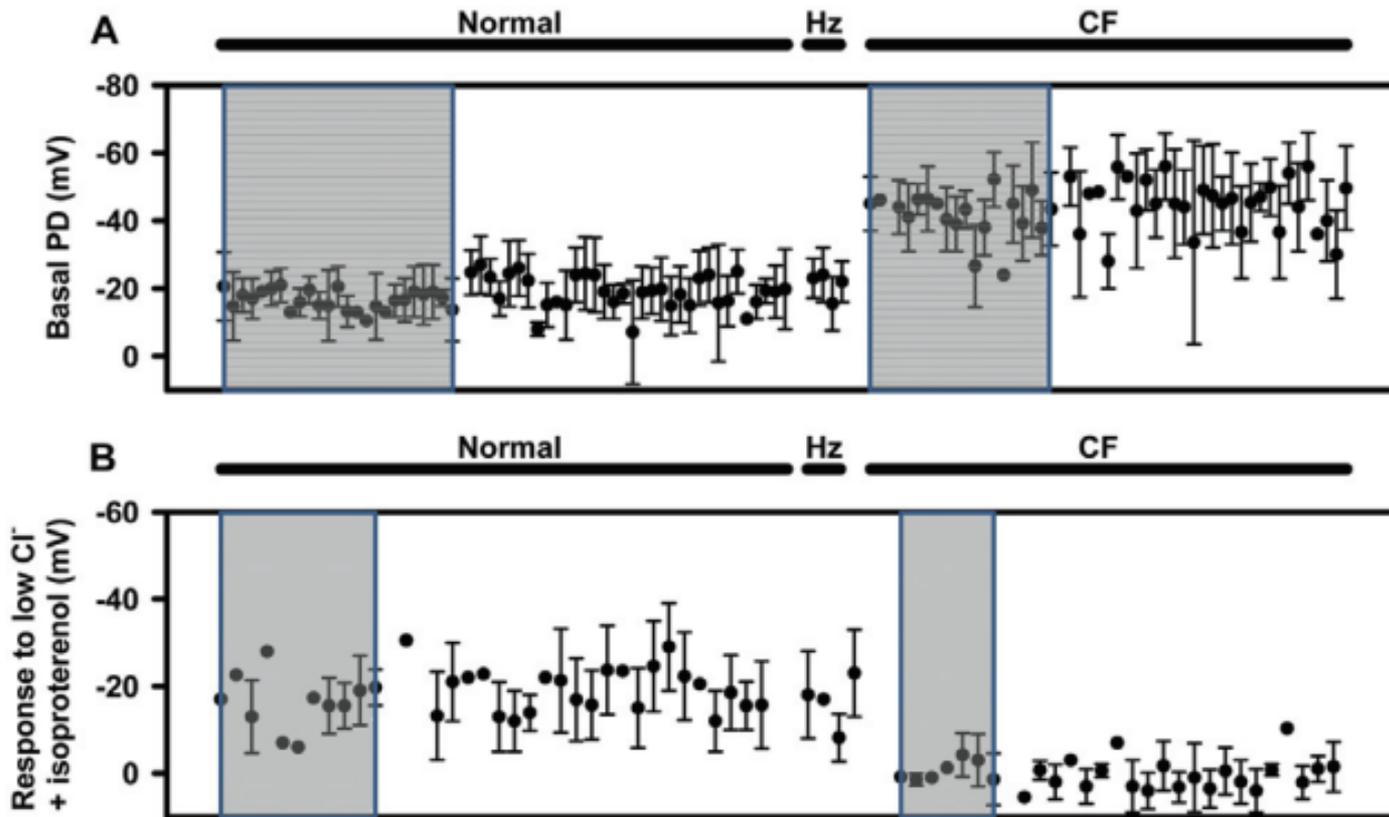
Ausencia rta Cl_0 -ISP



Normal



FQ



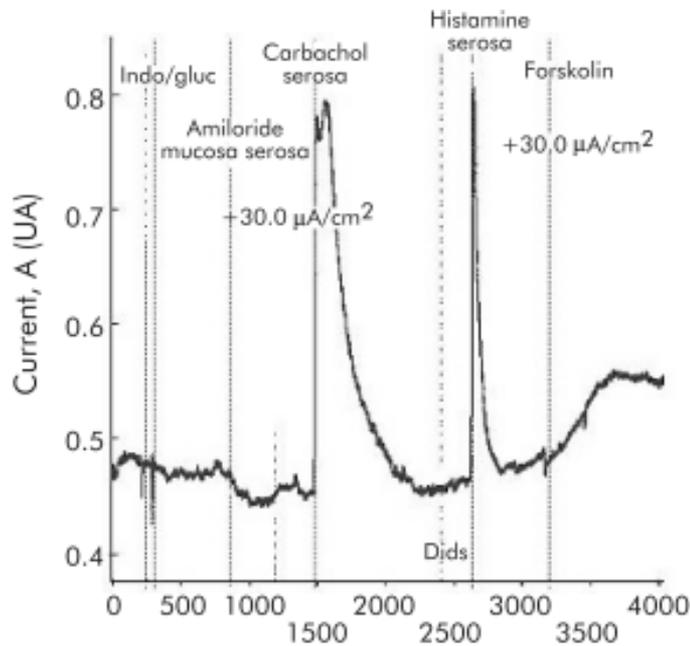
El mejor discriminador entre FQ y NL es la ausencia respuesta a solución sin cloro + ISP.

En FQ atípica muestra valores intermedios.

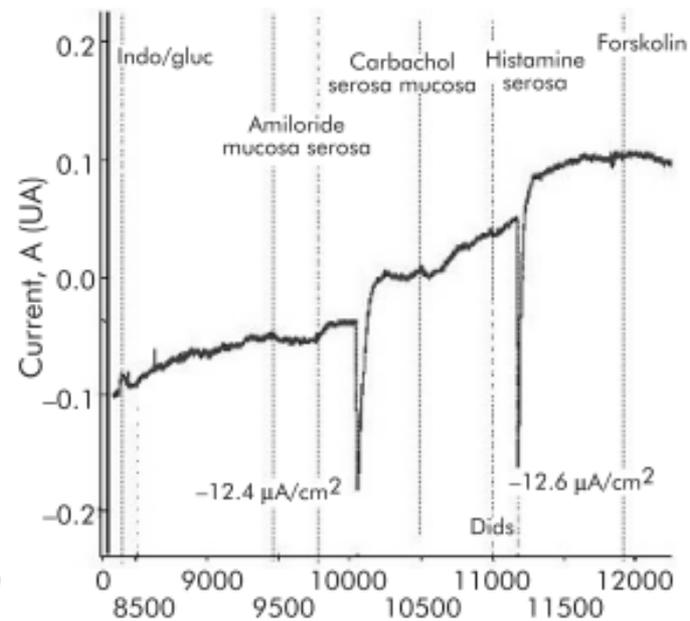
Desventajas: no estandarizado, alta variabilidad intrasujeto, > 6 años, sin referencia universal

Medición corriente intestinal (ICM)

- Mide las corrientes eléctricas secretorias de cloro colónicas.
- Por biopsia rectal en micro cámaras de Ussing.
- Mas accesible, a cualquier edad, sin cambios secundarios a infección, detecta bajas corrientes.



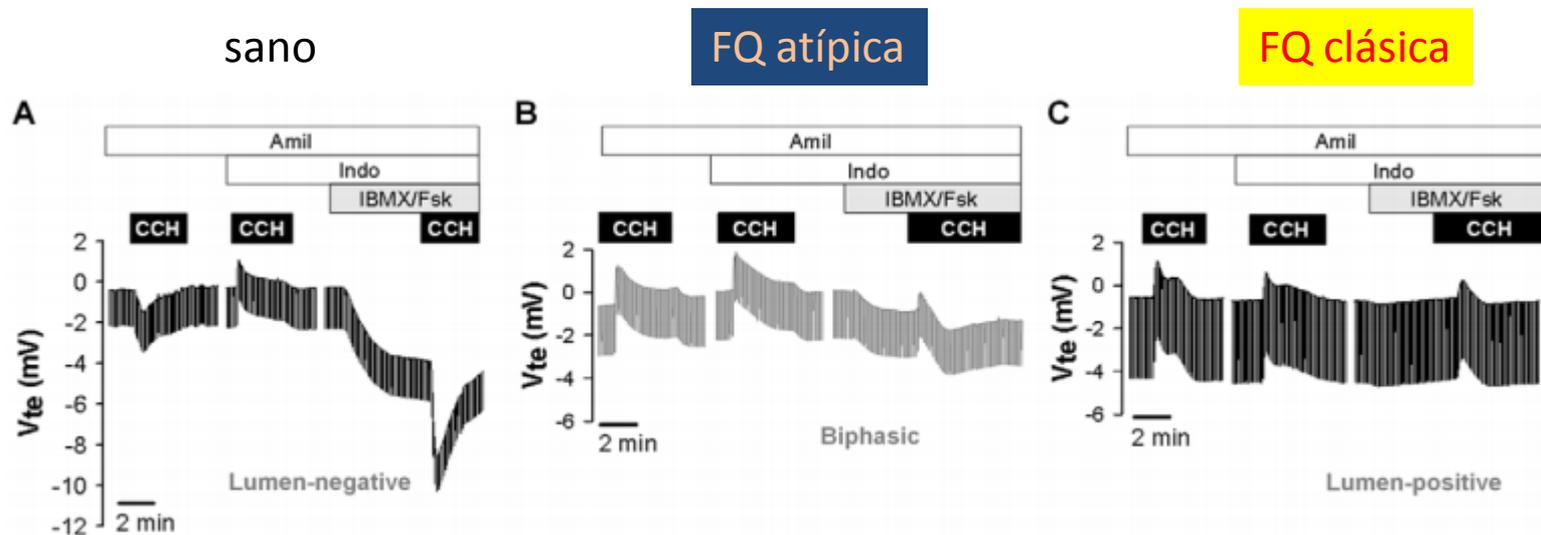
Sano



FQ clásico

Measurements of CFTR-Mediated Cl⁻ Secretion in Human Rectal Biopsies Constitute a Robust Biomarker for Cystic Fibrosis Diagnosis and Prognosis

Marisa Sousa^{1,2*}, Maria F. Servidoni^{3,4*}, Adriana M. Vinagre⁵, Anabela S. Ramalho^{1,2}, Luciana C. Bonadia⁵, Verónica Felício¹, Maria A. Ribeiro⁶, Inna Uliyakina^{1,2}, Fernando A. Marson⁵, Arthur Kmit⁵, Silvia R. Cardoso^{4,7}, José D. Ribeiro^{4,5,6}, Carmen S. Bertuzzo⁵, Lisete Sousa⁸, Karl Kunzelmann⁹, Antônio F. Ribeiro^{4,5,6}, Margarida D. Amaral^{1,2*}



CFTR Genotypes in Patients with Normal or Borderline Sweat Chloride Levels

Delphine Feldmann^{1*}, Remy Couderc¹, Marie-Pierre Audrezet², Claude Ferec², Thierry Bienvenu³, Marie Desgeorges⁴, Mireille Claustres⁴, Hervé Mittre⁵, Martine Blayau⁶, Dominique Bozon⁷, Marie-Claire Malinge⁸, Nicole Monnier⁹, Jean-Paul Bonnefont¹⁰, Albert Iron¹¹, Eric Bieth¹², Viviane Dumur¹³, Christine Clavel¹⁴, Cécile Cazeneuve¹⁵, and Emmanuelle Girodon¹⁵

Objetivo: identificar el espectro de combinaciones mutacionales causantes de FQ atípica.

Revisión de HC de pacientes con **síntomas y con Test de sudor normal o intermedio y 2 mutaciones identificadas.**

Kit de mutaciones, scan de 27 secuencia codificantes y secuencias de exones.

N:30

Se encontraron 18 mutaciones diferentes.

F508del en 31% de los alelos (frecuencia menor de F508del que en FQ clásica)

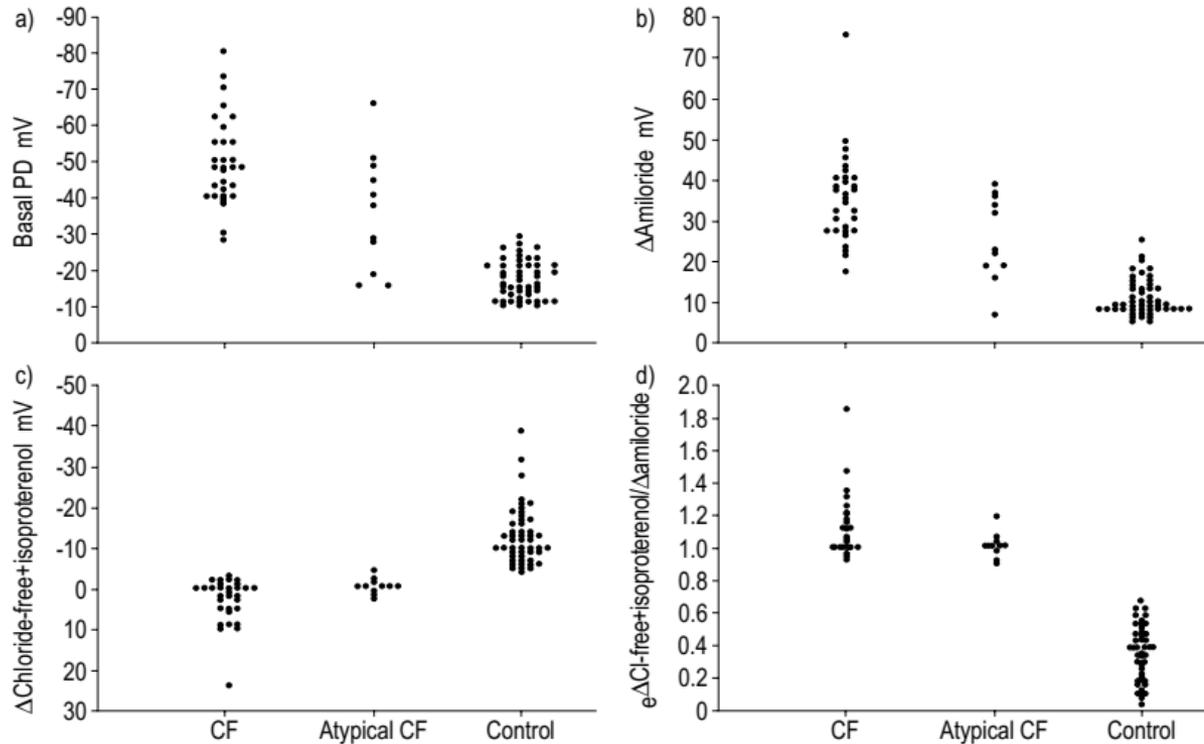
3849+10kbC>T en 13%

Nasal potential difference measurements in patients with atypical cystic fibrosis

DPN

M. Wilschanski*, H. Famini*, N. Strauss-Liviatan#, J. Rivlin[¶], H. Blau⁺, H. Bibi[§], L. Bentur^f,
Y. Yahav^{**}, H. Springer^{##}, M.R. Kramer^{¶¶}, A. Klar⁺⁺⁺, A. Ilani^{§§}, B. Kerem^{ff}, E. Kerem*

N: 162 (FQ clásica, FQ atípica, controles)



FQ atípica tenían valores intermedios entre FQ clásica y controles.

Algunos atípicos tenían DP basal y rta a Amiloride borderline o normal, pero característicamente una conductancia al Cl anormal

El mejor discriminador fue Rta Cl_0 / Rta Amiloride.

ADN y DPN

Phenotypic characterisation of patients with intermediate sweat chloride values: towards validation of the European diagnostic algorithm for cystic fibrosis

C Goubau,¹ M Wilschanski,² V Skalická,³ P Lebecque,⁴ K W Southern,⁵ I Sermet,⁶
A Munck,⁷ N Derichs,⁸ P G Middleton,⁹ L Hjelte,¹⁰ R Padoan,¹¹ M Vasar,¹² K De Boeck¹

Atípicos (Síntomas clínicos y cloro 30-60 mmol/L + mutaciones o DPN anormales)
comparados con FQ improbable, FQ clásica y FQ con SP

N: 59 atípicos

52% (31) tenían 2 mutaciones positivas

24% (14) tenían DPN anormal

24% (14) las 2 mutaciones y DPN anormal

Atípico : > hipocratismo, IR baja recurrente,
Ps y *Ps* crónica vs. **FQ improbable**

Atípico : diag. más tardío, menos *Ps*, mayor VEF₁
menor IM, DIOS, hepatopatía vs **FQ-SP**

El **atípico** tiene un **fenotipo intermedio** entre el **FQ-SP** y el **FQ improbable**
La sola identificación de 2 mutaciones no es suficiente para el diagnóstico
En **atípico** es más frecuente las mutaciones **clase 4 y 5** que en **FQ-SP**

Does extensive genotyping and nasal potential difference testing clarify the diagnosis of cystic fibrosis among patients with single-organ manifestations of cystic fibrosis?

Chee Y Ooi,^{1,2,3} Annie Dupuis,^{4,5} Lynda Ellis,² Keith Jarvi,⁶ Sheelagh Martin,² Peter N Ray,^{7,8,9} Leslie Steele,^{8,9} Paul Kortan,¹⁰ Tanja Gonska,^{1,2} Ruslan Dorfman,⁷ Melinda Solomon,^{1,11} Julian Zielenski,⁷ Mary Corey,^{4,5} Elizabeth Tullis,^{10,12} Peter Durie^{1,2}

ADN y DPN

Manifestación de 1 órgano (Enf. pulmonar crónica, pancreatitis recurrentes, ACVD) TS, Mutaciones (incluían 122 causantes del CFTR2) y DPN

N: 202. 23 Mutaciones.

7 (3,5%) se diagnosticó como FQ y 10 mas (4,9%) con las 122 mutaciones (total **8,4%**)

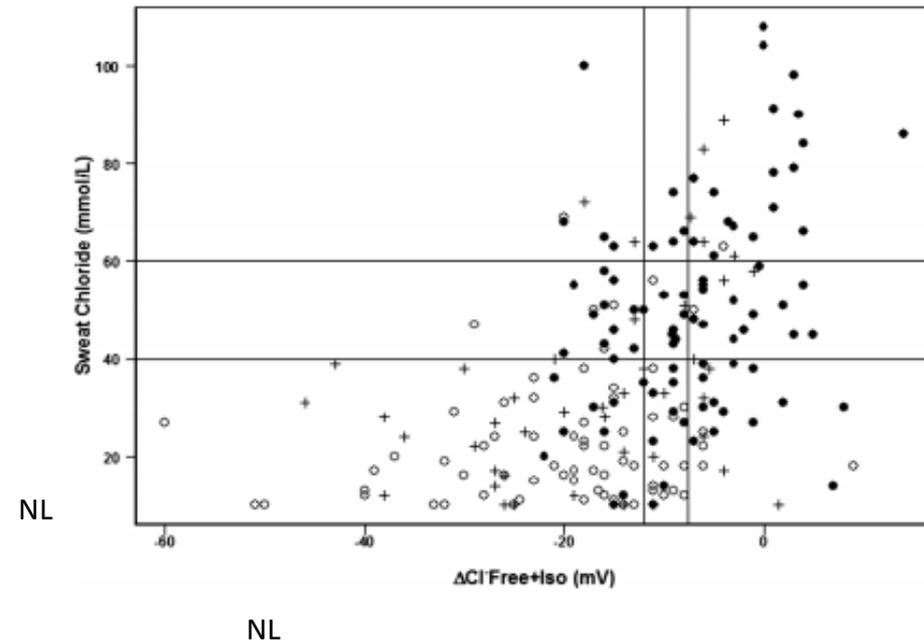
Test sudor 35 (**17%**) se diagnosticó como FQ

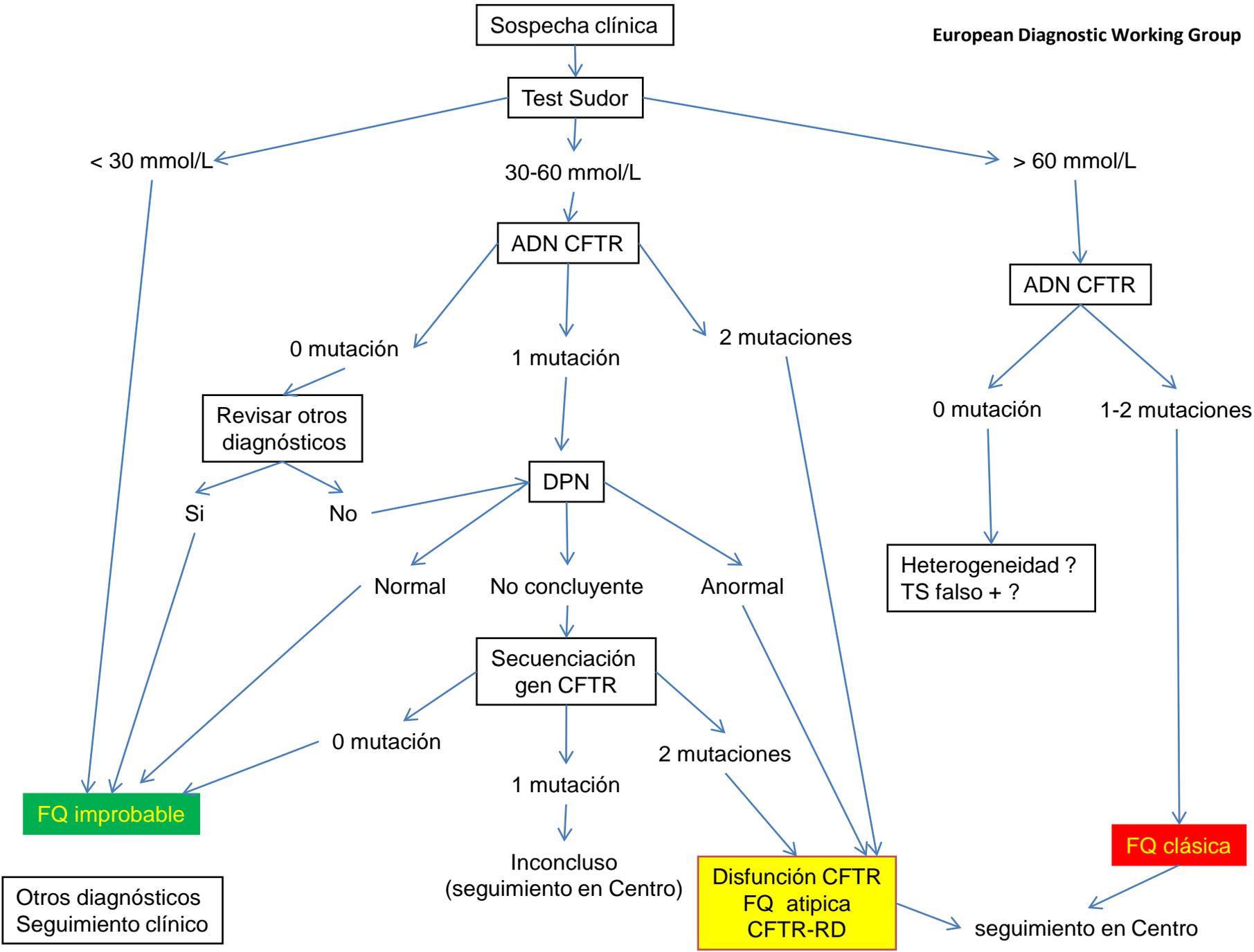
DPN 67 (**33%**) se diagnosticó como FQ

Discrepancia entre los estudios.

Moderado acuerdo entre TS y DPN en los respiratorios, pero pobre o mala en pancreatitis y azoospermia.

La genotipificación provee el menor rinde diagnóstico comparado con TS y DPN. Mejor rinde en azoospermia.





FQ improbable

Otros diagnósticos
Seguimiento clínico

Inconcluso
(seguimiento en Centro)

Disfunción CFTR
FQ atípica
CFTR-RD

seguimiento en Centro

FQ clásica

Caso clínico 1

- 10 años. Tos hace 5 meses. Sin antecedentes familiares. Sin PN realizada. Deportes.
- Peso y talla en Percentilo 50.
- Rx con afectación en LSD y llingula. TAC con bronquiectasias localizadas .
- CVF 70% VEF₁ 74%.
- Cloro sudor 43-45 mmol/L. x 3
- Elastasa pancreática normal .
- Panel de 30 mutaciones CFTR: **F508 del** / -



Caso clínico 1

- 10 años. Tos hace 5 meses. Sin antecedentes familiares. Sin PN realizada. Deportes.
- Peso y talla en Percentilo 50.
- Rx con afectación en LSD y llingula. TAC con bronquiectasias localizadas .
- CVF 70% VEF₁ 74%.
- Cloro sudor 43-45 mmol/L. x 3
- Elastasa pancreática normal .
- Panel de 30 mutaciones CFTR: **F508 del / -**
- DPN: basal -71 mV, con gran inhibición con amiloride y transporte de cloro normal.
- Búsqueda extendida de mutaciones CFTR: **c.870-1110_1113delGAAT**
- Genotipo: **F508 del / c.870-1110_1113delGAAT**



Caso clínico 2

- 13 años. Tos tratada con medicación antiasmática. Sin antecedentes familiares.
- Peso (P 50) y talla (P 60).
- Aislamiento de *Staphylococcus*.TAC con afectación en LSI. VEF₁ 89 %.
- Cloro sudor 46-51 mmol/L.
- Elastasa pancreática normal (> 500).
- Panel de 30 mutaciones CFTR: F508del en *trans* / 5T.

Caso clínico 2

- 13 años. Tos tratada con medicación antiasmática. Sin antecedentes familiares.
- Peso (P 50) y talla (P 60).
- Aislamiento de *Staphylococcus*.TAC con afectación en LSI. VEF₁ 89 %.
- Cloro sudor 46-51 mmol/L.
- Elastasa pancreática normal (> 500).
- Panel de 30 mutaciones CFTR: F508del en *trans* / 5T.
- Búsqueda extendida de variantes CFTR: F508del con 9T-10TG en cis/ 5T-13TG

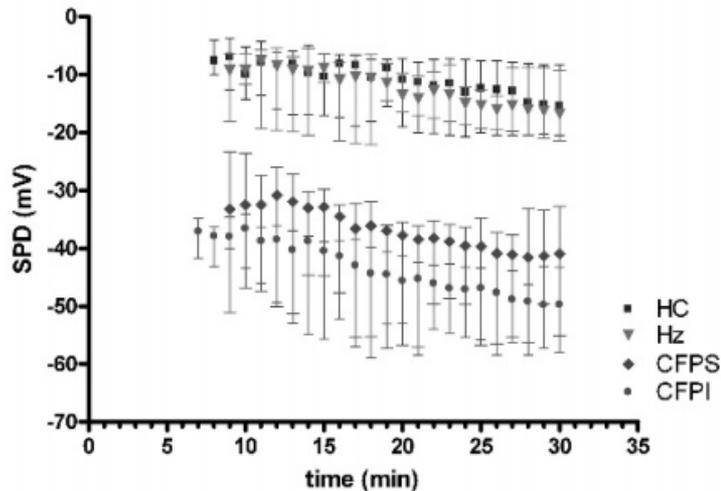
Madre: 5T-12TG/5T-13TG

Padre: F508del y 9T-10TG/7T

Modalidades diagnósticas en estudio

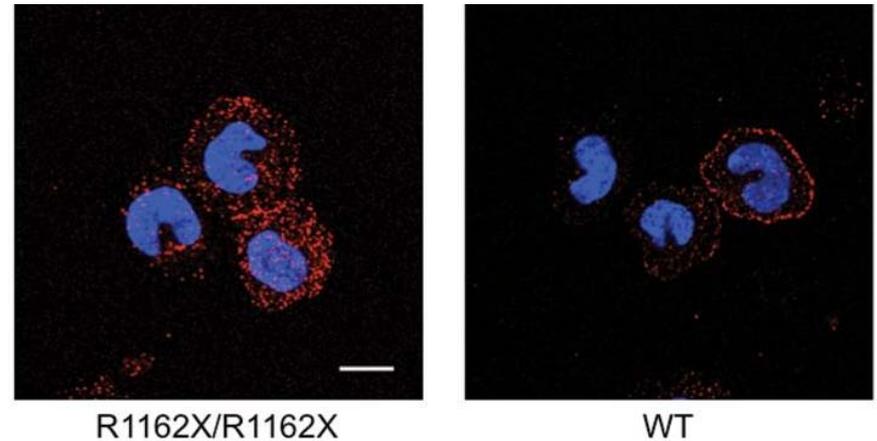
Diferencia de potencial del ducto de sudor:

Potencial bio eléctrico medido con un electrodo cutáneo en glándula estimulada colinérgica y adrenérgicamente, diferencia FQ de controles y entre FQ-IP vs FQ-SP



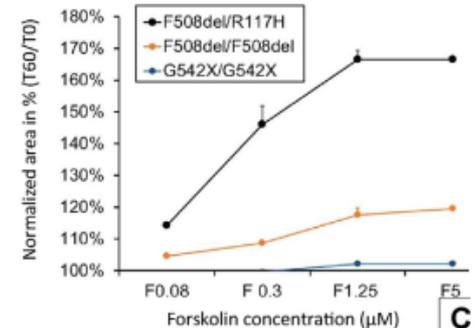
Despolarización de membrana de monocitos:

Que expresan CFTR que diferenció sanos de FQ, validado con DPN.



Organoides:

de criptas rectales con estudio de tumefacción inducida por forskolin como signo de función residual del CFTR



Conclusiones 1

- La **mayoría de los diagnósticos de FQ son claros y confirmados** por el test de sudor y el análisis de mutaciones.
- La evidencia de disfunción del CFTR por **DPN o por test de sudor en sí mismos no hacen diagnóstico**; sostienen el diagnóstico clínico.
- La FQ no clásica o **atípica es un desafío**; en muchos casos el análisis de mutaciones y los bioanálisis confirman el diagnóstico.
- Una **secuencia anormal en el ADN no significa necesariamente que se tenga FQ**.
- Aun cuando un diagnóstico no puede confirmarse, debe **asegurarse el tratamiento** de sostén intensivo si es apropiado y **el seguimiento**, con repetición de las pruebas diagnósticas.

Conclusiones 2

- Aun en lugares donde se realiza PN , siempre recuerde la posibilidad de una detección pasada por alto.
- Un niño completamente sano no tiene una enfermedad porque una prueba sea anormal
- Las palabras “No lo se” son difíciles de pronunciar, pero muchas veces pueden ser las adecuadas.

Gracias por su atención