

UROLOGIA

ILEO MECONIAL: ANALISIS DE LA PATOLOGIA EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS (DR. CARLOS SAENZ HERRERA DURANTE LOS AÑOS 2000 A 2010)

Javier Brenes Gonzalez*
Viviana Retana Gamboa**
Norma Ceciliano Romero***

SUMMARY

The aim of this study is to discuss the surgical treatments of MI, base on our experience in Hospital Nacional de Niños. Of the 20 patients treated at our institution between 2000 and 2010, 8 had simple MI and 12 had complex MI. This groups were analyzed according to treatment modality, age, hospitalization time, complications, need for additional surgical procedures, mortality. Of the 8 patients with simple MI (40%), 62.5% were treated with diluted gastrografen enemas or norm tonic solution. Four patients (50%) were treated surgical. In the complex

MI group 12 patients (60%), 66.7% of patients underwent ostomy and the most frequent type was ileostomy with mucus fistula in 50% of the cases. In patients with simple MI, conservative treatment with diluted Gastrografen enema is an effective initial treatment in our hands. In case of failure the enterotomy is advisable. Patients with complex MI the most frequent surgery were ostomy with mucus fistula.

INTRODUCCION

Íleo meconial potencialmente

único de la fibrosis quística representa una patología en neonatos caracterizada por obstrucción intestinal secundaria a la acumulación de meconio seco. El íleo meconial es la manifestación clínica más temprana de la fibrosis quística. Además presenta una morbilidad importante.^{7,8} Fue descrito en 1905 cuando Landstein lo asocia a la obstrucción del intestino delgado con cambios patológicos en el páncreas, atribuido a una deficiencia de enzimas. Subsecuentemente otros autores reconocieron una asociación similar al grueso y chicloso

* Cirujano del Hospital Nacional de Niños.

** Medicina General, Medicina Privada.

*** Jefe de Clínica Cirugía General Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Saenz Herrera.

meconio con la obstrucción mecánica o estenosis del ducto pancreático. El termino fibrosis quística de páncreas fue descrito primero en 1936 por Fanconi, para describir la asociación de la enfermedad pulmonar crónica en la infancia, con la insuficiencia pancreática.^{3,13,20,51} La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva con mayor frecuencia en la raza blanca y con frecuencia heterocigoto en 1 en 29 nacidos vivos. Es raro en personas de la raza negra 1/17000 nacidos vivos.² En la patogénesis de esta enfermedad se ha considerado que existen dos eventos simultáneos en la aparición que inicia in útero y resulta en la acumulación intraluminal de meconio viscoso que desarrolla una deficiencia de enzimas exocrinas pancreáticas y la secreción de moco hiperviscoso por las células intestinales anormales. El meconio espeso se acumula e inicia intrauterino al obstruir la luz intestinal. Esta acumulación es uno de los principales, mecanismos de íleo meconial complicado, que lleva a torsión de una asa intestinal con perforación, peritonitis, quiste meconial o atresia, visto en los neonatos. El íleo proximal se dilata y se va llenando con meconio viscoso y espeso. Concomitantemente el intestino delgado se va tapando distalmente y para este momento el colon contiene concreciones de color

gris-blanco que se deprimen al tacto. El colon distal es pequeño, en desuso y con microcolon. La enfermedad se presenta como no complicado o simple y complicado. Íleo meconial no complicado se presenta de forma inmediata luego del nacimiento con distensión abdominal, con una obstrucción de intestino delgado por meconio espeso y con datos de obstrucción intestinal, vómitos biliosos y sin meconización. Íleo meconial complicado se presenta in útero o postnatalmente con evidencia de obstrucción intestinal complicada por la evidencia previa de perforación intestinal con o sin necrosis, con la presencia de calcificaciones intrabdominales, o con clínica de peritonitis incluyendo pared abdominal edematosa, eritematosa o abdomen tenso.²²

PRESENTACION DE CASO

JUSTIFICACION DE LA IMPORTANCIA DEL ESTUDIO

Determinar la presentación clínica, complicaciones, manejo médico quirúrgico y sobrevida del íleo meconial en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" (HNN).

Pregunta de investigación o hipótesis:
¿Cuál es el manejo del íleo

meconial no complicado y complicado, y el tipo de intervenciones médicas y quirúrgicas utilizadas en los últimos 10 años?

Objetivos:

- Determinar la presentación clínica de los pacientes con Íleo meconial.
- Identificar los aspectos prenatales y características perinatales.
- Determinar las malformaciones asociadas.
- Describir el manejo médico y quirúrgico de estos niños y los resultados obtenidos con cada uno de ellos.
- Describir las intervenciones quirúrgicas en íleo meconial no complicado y complicado.
- Describir las complicaciones quirúrgicas más frecuentes.
- Determinar la sobrevida de estos pacientes.

METODOLOGIA

1. Tipo de estudio

El tipo de estudio corresponde a un estudio original observacional transversal desarrollado entre los paciente atendidos en el servicio de neonatología con el diagnóstico íleo meconial entre enero 2000 a diciembre 2010. Posteriormente se hizo la revisión de los expedientes y se llenó la hoja de recolección de datos de cada uno, con tabulación y análisis de los resultados durante

el primer semestre del 2011.

2. Selección de los individuos

Todos fueron pacientes con diagnóstico clínico de íleo meconial en el periodo neonatal en el Hospital Nacional de Niños. Para lo cual se solicitó al servicio de estadística del HNN la lista de expedientes con el diagnóstico de íleo meconial.

2.1 Criterios de inclusión

Todos los pacientes con el diagnóstico de íleo meconial en el servicio de neonatología durante enero 2000 hasta diciembre 2010. Etnia: cualquiera.

Inclusión de clases especiales o participantes vulnerable: cualquiera.

Pruebas de laboratorio o gabinete: no es necesaria para incluirse en el estudio.

2.2 Criterios de exclusión

Pacientes operados o manejados en otro centro médico privado o perteneciente a la Caja Costarricense del Seguro Social que fueron referidos posterior al periodo neonatal al HNN.

Pacientes cuyos expedientes no puedan ser localizados y revisados, o están incompletos o ilegibles.

Pacientes no incluidos en la base de datos de estadística del HNN.

3. Fuentes y recopilación de los datos

Base de datos de estadística HNN. Se recopilaron los datos usando formulario estandarizado y previamente validado.

4. Procesamiento de muestras o especímenes

Si se ha realizado un procesamiento de muestras o de especímenes entonces:

La muestra fue todos los pacientes con diagnóstico de íleo meconial. Se tomó la muestra según la base de datos de estadística del HNN. Se excluyeron los pacientes del 2000, 2001, 2002 ya que no existe información en la base de datos de estadística del HNN.

Se revisó todos expedientes de los pacientes con diagnóstico de íleo meconial con utilizando hoja de recolección de datos y luego tabulándola.

5. Procesamiento de datos

Posterior al llenado de los formularios para éstos fueron ingresados en una hoja de datos diseñada en Microsoft Excel 2007 específica para la investigación.

6. Análisis de datos

En la primera etapa del análisis se realizó la descripción de las características generales, antecedentes maternos y del producto. Posteriormente se realizó la descripción de los hallazgos pre y perinatales documentados, así como la indicación de dieta, los síntomas, las malformaciones presentadas, el tipo de íleo meconial, tipo de complicación y manejo realizado. Se realizó la estimación de frecuencias y proporciones para las variables cualitativas y la determinación de la media

y el rango para las variables cuantitativas. Todos los análisis se realizaron por medio del software Stata 10.1 (Stata Corp, USA 2009)

RESULTADOS

Tamaño de la muestra total fue de 30 pacientes pero solo 20 cumplieron con los criterios de inclusión. Dentro de los pacientes incluidos en el estudio, se evidenció que los antecedentes perinatales maternos de una edad materna promedio de 25.7 (rango: 15.0 -40.0) años, 2.5 (rango: 1.0-5.0) gestas y 1.9 (rango: 0.0-2.0) paras. De los antecedentes del producto, el peso al nacimiento medio fue de 2618.0 (rango: 780.0-3820.0) gramos y una talla de 46.0 (rango: 37.0-52.0) cm. A un total de 5 madres se les realizó ultrasonido prenatal, el cual fue realizado a la edad gestacional de 36.2 (rango: 30.0-40.0) semanas y que evidenció como hallazgo más importante la presencia de pseudoquistes en dos pacientes de los valorados y ascitis, polihidramnios, hidrops fetal no inmunológico y oligohidramnios en un paciente en cada condición. Con respecto a la vía de conclusión del embarazo se evidenció que fue por medio de cesárea en el 55.0% de los casos, con la presencia de un producto único en el 80.0%. Al evaluar la dieta al nacimiento fue indicada en 4 pacientes de los

cuales 3 no la toleraron. De los restantes 16 pacientes, a 15 no se les indicó dieta al nacimiento y un caso fue desconocida esta condición. La sintomatología más frecuente fue la distensión abdominal que se presentó en el 90.0%, los vómitos en el 25.0% y la presencia de Meconización en el 20.0%. La radiografía de abdomen evidenció que la presencia de datos de obstrucción intestinal fue la condición más frecuente que estuvo presente en el 85.0%, seguido de la presencia de burbujas de jabón y de calcificaciones intramurales en el 10.0% cada condición. De los antecedentes heredofamiliares de fibrosis quística sólo un paciente lo presentó cuyo parentesco fue en una prima materna. De la totalidad de los pacientes se evidenció que las malformaciones asociadas más frecuentes fueron: la mal rotación intestinal en el 25.0%, la atresia yeyunal en el 15.0% y la atresia ileal en el 10.0% de los casos. Ante la clasificación del íleo meconial se evidenció que el 60.0% fue clasificado como complicado, de los cuales el manejo fue por medio de ostomía en el 66.7%, al ser el tipo más utilizado de la ileostomía con fístula mucosa que se practicó en el 50.0% de los casos. La anastomosis más frecuente fue la íleo ileal en el 24.9% de los pacientes. De los pacientes complicados el tipo

de complicación más frecuente fue la presencia de vólvulos y pseudoquiste que se presentaron en el 41.7% de los casos en cada condición, seguido de la perforación intestinal en el 16.7%. De los pacientes complicados fueron manejados por medio de ostomía en el 66.7% de los casos, al ser la más frecuente la ileostomía fístula mucosa que se practicó en la mitad de los pacientes. El restante 50.0% de las ileostomías practicadas fueron distintas en cada uno de los pacientes. La anastomosis íleo ileal se practicó en un caso de los estudiados. Otras cirugías practicadas a los pacientes complicados fueron la resección intestinal en el 66.7%, Ladd en el 25.0% e igual porcentaje de abdomen abierto. Los restantes procedimientos se practicaron uno o dos de los pacientes complicados. A dos pacientes no se realizó ninguna cirugía ya que fallecieron antes de la intervención quirúrgica. De los pacientes con íleo meconial complicado la mitad desarrolló complicaciones postoperatorias, las cuales fueron la presencia de ostomía, reostomía, síndrome de intestino corto y obstrucción todas en el 33.3% de los casos. La presencia de fístulas y de vólvulos se presentó en uno de los pacientes.

En relación con los pacientes no complicados el manejo médico se practicó en el 62.5% de los

no complicados, con irrigaciones realizadas con gastrografin o solución fisiológica por separado en 2 de los pacientes y en combinación en un paciente, con una media de infusiones de 6.8 (rango: 3.0-18.0) infusiones realizadas. La necesidad de manejo en sala de operaciones se presentó en 4 pacientes 50% de los casos, a los que se les practicó ostomía en 2 casos y el tipo de ostomía practicada fue ileostomía con fístula mucosa, 1 enterotomía, 1 anastomosis primaria todos con lavado intestinal intraoperatorio. A ningún paciente dentro de los no complicados se le colocó sonda en T. La estancia hospitalaria promedio de la totalidad de los pacientes fue de 41.7 (rango 1.0-150.0) días, con un promedio de 66.3 (1.0-150.0) días para los pacientes complicados y de 21.4 (7.0-54.0) días para el paciente no complicado. La mortalidad general fue del 20.0% de los cuales 100% fueron en íleo meconial complicado, 25% falleció preoperatoriamente, el cual presentaba múltiples malformaciones congénitas, 75% postoperatoriamente, de los cuales 25% presentaba hidrops no inmunológico con perforación intestinal, 25% Pseudoquiste, 25% perforación intestinal. Del total de 20 pacientes se logró demostrar por estudio de genética y cloruros en sudor 10 pacientes con fibrosis quística, debido a que no a todos

los recién nacidos se les aplicó la prueba de cloruros en sudor y a que el estudio genético para FQ se realiza en nuestro hospital a partir del año 2005, por lo tanto a los niños nacidos antes de ese año no fue posible efectuarles dicho estudio diagnóstico. A pesar de que se han encontrado múltiples mutaciones relacionadas con FQ, el laboratorio de Genética Molecular del HNN en este momento identifica 7 mutaciones: $\Delta F508$, $G542X$, $\Delta I507$, $R560T$, $W1282X$, $N1301K$, $R117M$; por tanto pacientes que presentan otras mutaciones, aparte de éstas asociadas no pueden ser identificados. Según la base de datos de la clínica de Fibrosis quística del Hospital Nacional de niños existen 60 pacientes diagnosticados con esta enfermedad en el periodo de enero 2003 a diciembre 2010, por lo que los pacientes con fibrosis quística, con diagnóstico por genética y cloruros en sudor con íleo meconial corresponden al 16.6%. Y en total los pacientes que se presentaron al nacimiento con clínica de íleo meconial corresponden a un 33.2% de éstos.

DISCUSION

El estudio cumplió con todos los objetivos planteados, y logro evaluar el manejo de esta patología en el servicio de neonatología del

Hospital Nacional de Niños. Se debe implementar una mejor base de datos y estadística o fortalecer la existente para conocer de una mejor forma, el manejo que se les da a los pacientes del Hospital Nacional de Niños. Asimismo, la referencia de estos pacientes fue tardía y se ha demostrado que el diagnóstico prenatal, el manejo temprano y adecuado de la peritonitis meconial presenta un incremento importante en la sobrevivencia.⁴⁵ El manejo que se ha dado a los pacientes con íleo meconial no complicado y complicado ha sido adecuado pero debe mejorarse para disminuir la morbi-mortalidad. Los enemas con gastrografin siguen siendo la mejor terapéutica inicial en íleo meconial no complicado, desde que Noblet la describió en 1969.³¹ Debe reforzarse el manejo del íleo meconial no complicado, luego del colon por enema, en caso de no haber una buena respuesta. En los casos de íleo meconial no complicado que requieran cirugía debemos considerar el uso de sonda en T en el manejo ya que es efectiva, segura, disminuye la morbilidad y facilita el manejo de los pacientes que no respondieron al colon por enema e irrigaciones.³⁰ Es preciso retomar el uso de n-acetil cisteína por SNG, ya que en el presente estudio solo se utilizó en 1 paciente. En los pacientes, a los cuales se les realizó colon

por enema, no se evidenció en ningún caso perforación por este tipo de procedimiento; a pesar de que la literatura describe una incidencia de entre el 13-23%. La implementación de nuevas técnicas para mejorar la sobrevida, pueden llevarse a cabo mediante el drenaje de quiste meconial guiado por ultrasonido, en pacientes inestables en donde el proceso inflamatorio y el sagrado incrementan el riesgo, y posteriormente se debe realizar una cirugía definitiva.⁴⁶ Es recomendable implementar el uso de la clasificación de Lorimer and Ellis en la peritonitis meconial en generalizada, quística, fibro-adhesiva y sellada, ya que se ha demostrado que la fibro-adhesiva se asocia a mayor mortalidad.⁴⁵ La tendencia en el manejo del íleo meconial complicado es la anastomosis término terminal, como una de las primeras opciones, por lo que implementar este tipo de técnica en nuestro centro hospitalario.⁴⁶ Las complicaciones quirúrgicas fueron manejadas de una forma satisfactoria, no obstante, se debe recordar siempre que la manipulación delicada de las asas intestinales en estos pacientes es un factor por considerar para reducir la morbilidad. Es importante recordar, que para el manejo médico de estos pacientes, la distensión abdominal in útero lleva a hipoplasia pulmonar e

hipertensión pulmonar y el 90% de nuestros pacientes presentaron esta sintomatología, por lo que la detección prenatal por ultrasonido es un factor pronóstico ya que algunos estudios refieren hasta un 92.7% de detección de peritonitis meconial.⁴⁶ Igualmente debe implementarse la cirugía fetal como la paracentesis que es beneficiosa para reducir la presión intrabdominal y mejorar la irrigación mesentérica y remover detritos inflamatorios, y así evitar o disminuir la hipoplasia e hipertensión pulmonar.²³

RESUMEN

El propósito principal de este estudio es conocer y discutir el tratamiento del IM basado en la experiencia en el Hospital Nacional de Niños. De los 20 pacientes tratados en nuestra institución entre el 2000 y 2010, 8 con diagnóstico de IM no complicado, el 40% y 12 con IM complicado, el 60%. Estos grupos fueron analizados de acuerdo a la modalidad del tratamiento, edad, tiempo de hospitalización, complicaciones, necesidad de otros procedimientos quirúrgicos y mortalidad. De los 8 pacientes con IM no complicado, en el tratamiento el 62.5% recibió irrigaciones con gastrografin o solución fisiológica. La necesidad de manejo quirúrgico se presentó en 4 pacientes. Ante la

clasificación del IM complicado 12 pacientes, el manejo fue por medio de ostomía en el 66.7%, al ser el tipo más utilizado de la ileostomía con fístula mucosa que se practicó en el 50.0% de los casos. En los pacientes con IM no complicado, el tratamiento conservador con enemas de Gastrografin diluidos es el tratamiento inicial más efectivo. En caso de fallo al tratamiento la enterotomía es aconsejada. IM complicado la ostomía con fístula mucosa fue la cirugía más utilizada.

BIBLIOGRAFIA

1. Allan DL, Robbie M, Phelan PD, et al. (1981). Familial occurrence of meconium ileus. *Eur J Pediatrics*, 135:291-292.
2. Aitken, Moira L, Fiel, Stanley B.(1993). Cystic Fibrosis in: *Disease-a-Month*. January .
3. Anderson DH. (1958). Cystic fibrosis of the pancreas. *J Chron Dis* 7:58-90.
4. Casals T, Bassas L, Egozcue S, Ramos MD, Giménez J, Segura A, et al. (2000). Heterogeneity for mutations in the CFTR gene and clinical correlations in patients with congenital absence of the vas deferens. *Hum Reprod*, 15: 1476-1483.
5. Corrales Juan. (2002). *Enfermedad del meconio, Protocolos de manejo primera edición*, 73-75.
6. Dapena-Fernández FJ, Ramos-Mayo C. (1988) Fisiopatología y patogenia de la fibrosis quística. En: Dapena Fernández FJ (ed.). *Fibrosis quística. Atención integral, manejo clínico y puesta al día*. Granada: Editorial Alhulia Salobreña, p. 83-104.
7. Di Sant' Agness PA, Davis PB (1976). Research in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 295:481-485.
8. Di Sant' Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E.(1953) Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas, its clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics*, 12: 549-563.
9. Ellis DG, Clatworthy HW Jr. (1966). The meconium plug syndrome revisited. *J Pediatr Surg* 1:54-61
10. Ellis Hellen, Rajendra Kumar, Ben Kostyrka.(2009). Neonatal small left colon syndrome in the offspring of diabetic mothers—an analysis of 105 children. *J Pediatric Surg*, 44, 2343–2346
11. Estivill X. Genética molecular de la fibrosis quística. *An Nestle* (1992). 49: 30-47.
12. Estivill X, Ortigosa L, Pérez-Frías J, Dapena J, Ferrer J, Peña J, et al (1995). Clinical characteristics of 16 cystic fibrosis patients with the missense mutation R334W, a pancreatic insufficiency mutation with variable age of onset and interfamilial clinical differences. *Hum Genet*, 95: 331-336.
13. Farber SJ (1944). The relation of pancreatic achylia to meconium ileus. *J Pediatr* 24:387-392.
14. Ferrer-Calvete J, Ribes C, Montero C. (1990) The sweat crystallization test in the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 10: 416-417.
15. Glazmann E. (1946). Dysporia entero-broncho-pancreatica congénita familiaris . *Ann Peadiat*, 166:289.
16. Gibson LE, Cooke RE.(1959) A test

- for concentration of electrolytes in cystic fibrosis utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*, 23: 545-563.
17. Highsmith NE, Burch LH, Zhou Z, Olsen JC, Boat TE, Spock A, et al. (1994). A novel mutation in the cystic fibrosis gene in patients with pulmonary disease but normal sweat chloride concentrations. *N Engl J Med*, 331: 974-980.
 18. Holsclaw DS Jr, Keit HH, Palmer J. (1978) Meconium screening for cystic fibrosis. *Pediatr Ann* 7:29-40
 19. Hurwill ES, Arnheim EE (1942). Meconium ileus associated with stenosis of the pancreatic ducts. *Am J Dis Child*, 64:443-454.
 20. Jay L Grosfeld et al. (2006). *Pediatric surgery* 6th. ed., p128.
 21. Jay LM, Mateus H, Fonseca D, Restrepo CM, Keyeux G. PCR-heterodúplex por agrupamiento (2006). Implementación de un método de identificación de portadores de la mutación más común causal de fibrosis quística en Colombia. *Colomb Med*, 37: 176-182
 22. Ikeda K, Goto S. (1986) Total colonic aganglionosis with or without small bowel involvement: An analysis of 137 patients. *J Pediatric Surg*, 21:319-322.
 23. Kao SCS, Franken EA Jr. (1995). Non operative treatment of simple meconium ileus: A survey of the society for pediatrics radiology: *Pediatric radiology*, 25: 97-100.
 24. Knowlton RG, Cohen-Haguernauer O, VanCong N, et al (1985). A polymorphic DNA marker linked to cystic fibrosis is located on chromosome 7. *Nature*, 318:380-382.
 25. Kleinhaus S. Boley SJ, Sheran, et al. (1997). Hirschsprung disease: A survey of the members of the surgical section of the American academy of pediatrics. *J Pediatric Surg*, 588-597
 26. Kopito L Shwachman H (1966). Mineral composition of meconium ileus. *J Pediatric*, 68:313-314.
 27. Kopito L, Ploss RS, Shwachman H. (1996). Crystal forms in sweat from patients with cystic fibrosis. *Mod Probl Pediatr*, 10: 203-206.
 28. Li Z, Lai HC, Korosok MR, et al (2004). Longitudinal pulmonary status of cystic fibrosis children's with meconium ileus. *Pediatr Pulmomol*, 38:277-284.
 29. Manchaurin C. (1964). Functional ileus of the newborn. *Aust NZJ Surgery*, 34:196.
 30. Mak Grace, Brand Mary L (2000) T tube ileostomy for meconium ileus: four decades of Experience. *J Pediatric surg*, 35: 349-352
 31. Noblett HR. (1969). Treatment of uncomplicated meconium ileus by Gastrografin enema: A preliminary report. *J Pediatric surg*, 4: 190-197
 32. Ortigosa L, Oliva C, Duque R, Muro M, León C, Martín L, et al. (1991). Prueba de cristalización del sudor y fibrosis quística. II Congreso Nacional de Fibrosis Quística. Barcelona 22-23. Libro de Comunicaciones. p. 102.
 33. Philipart AI, Reed JO, Georgeson KE. (1975). Neonatal small left colon syndrome: Intraluminal not intraluminal obstruction. *J Pediatric Surg* 10:733-740.
 34. Riordan Jr, Rommers JM, Kerem BS, et al. (1989). Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science*, 245:1066-1073
 35. Rommers JM, Iannazzi MC, Keren B, et al (1989). Identification of cystic fibrosis gene: Chromosome walking and jumping. *Science*, 1059-1065.
 36. Rosenstein BJ (1978). Cystic fibrosis presenting with the meconium plug syndrome. *Am J Dis Child*, 132:167-169
 37. Rowe MI, Furst AJ, Altman DH, et al. (1971). The neonatal response to gastrografin enema. *Pediatrics*, 48:28-38.
 38. Rowe MI, Seagram G, Weinerberger M. (1973). Gastrografin induce hypertonicity. *Am J Surg*, 125: 185-188.
 39. Santulli TV, Blanc WA. (1961). Congenital atresia of the intestine: Pathogenesis and treatment. *Ann surg*, 154:939-948.
 40. Scott J. Keckler, Shawn D. St. Peter et al. (2008). Current significance of meconium plug syndrome. *J pediatric Surg*, 43, 896-898.
 41. Shariatzadeh AN, Enderle FJ, Fitzgerald JF, et al. (1973). Meconium ileus. *Surg Gynecology Obstet*, 136:234-236.
 42. Shaw A. (1969). Safety N-acetylcystein in treatment of meconium obstruction of the newborn. *J pediatric Surg*, 4:119-125.
 43. Stringer MD, Brereton RJ, Drake DP, et al. (1994). Meconium ileus due to extensive intestinal aganglionosis. *J Pediatric Surg*, 29:501-503.
 44. Swischuk LE. (1969). Meconium plug syndrome a cause of neonatal intestinal obstruction. *Am J Roentgenol Radiat The Nucl Med*, 103:339-346
 45. So Hyu Nam et al. (2007) Experience with meconium peritonitis. *J pediatric surg*, 42:1822-1825.
 46. Tanaka K, Hashizume K, Kawasaki, et al. (1993). Elective surgery for cystic meconium peritonitis: report of two cases. *J Pediatric Surg*, 28: 960-1
 47. Vázquez C. (1998). La prueba del sudor en el diagnóstico de la fibrosis

- quística. En: Dapena Fernández FJ (ed.). Fibrosis quística. Atención integral, manejo clínico y puesta al día. Granada: Editorial Alhulia Salobreña, p. 311-324.
48. Webster HI, Barlow AX.(1981). New approach to cystic fibrosis diagnosis by use of an improved sweat induction/collection system and osmometry. Clin Chem, 27: 385-387.
49. White H. (1956). Meconium ileus:A new roentgen sing. Radiology, 66:567.
50. Wildhaben J, Seelentag WKF, Spiegel R, Schoni MH.(1996). Cystic fibrosis associated with neuronal intestinal dysplasia type B: A case report. J Pediatr Surg, 31:951-954.
51. Ziegler MM (1942) Meconium ileus. Curr Probl Surg .31:441-444.