

11237
20
123



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

I. S. S. S. T. E.

FIBROSIS QUISTICA

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:

P E D I A T R I A

P R E S E N T A :

DRA. MARIA DE LA LUZ MUÑOZ CANTON

ASESOR: DR. LEOPOLDO GOMEZ G.



MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1987

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	PAG.
INTRODUCCION.	1
ANTECEDENTES	
MATERIAL Y METODO.	8
RESULTADOS	87
DISCUSION.	88
BIBLIOGRAFIA.	98

I N T R O D U C C I O N

Será necesario al igual que en todos los estudios de este tipo, hablar de algunos antecedentes acerca del tema a tratar, sin embargo, mencionaremos en esta narración, un resumen histórico de la enfermedad en general antes de adentrarnos en el tema mismo.

Así tenemos que la literatura popular medieval de Alemania descubrió una relación entre la piel con sabor a sal y la muerte precoz. Sin embargo la descripción del síndrome se retrasó hasta los últimos años de la década de 1930, ocurriendo más bien en el año de 1936 cuando Fanconi, entre otros, publicaron descripciones de insuficiencia pancreática exócrina en la infancia precoz, asociada a graves síntomas crónicos del tracto respiratorio y digestivo. Dos años después, en 1938, Dorothy Andersen -- fué la primera en describirla como una entidad distinta y la denominó fibrosis quística del páncreas en una descripción clínica y anatomopatológica. En 1944 Faber notó que el espesamiento de las secreciones en los conductos glandulares y en los acini de -- muchos órganos, incluyendo el páncreas, el tubo digestivo, el sistema biliar, las vías aéreas y las glándulas salivales eran un dato anatomopatológico general; Sugirió que la disminución del acl-

ramiento del moco era el acontecimiento fisiopatológico común y en 1945 propuso el nombre de mucoviscidosis para reflejar esta obstrucción generalizada. En 1953 Di Sant'Agnese investigó la depleción de sal en los niños con fibrosis quística durante una ola de calor en verano, concluyendo astutamente que la excesiva pérdida de sal debía suceder a través del sudor, y documentó que los niveles de cloro y sodio en el sudor están elevados virtualmente en todos los individuos con fibrosis quística. (Las mediciones de las concentraciones de cloruro en el sudor se han convertido en la prueba diagnóstica estándar para esta enfermedad. (1)

Shwachman, en 1956, encontró que el 15% de los pacientes con fibrosis quística no tenían participación pancreática. Entonces se la consideraba casi invariablemente una enfermedad genética rápidamente fatal de lactantes y niños. Desde 1956 fue reconocida como una enfermedad que implicaba no sólo a las glándulas secretoras de moco del páncreas y pulmones, sino también a todas las glándulas exócrinas. Aunque en 1956 el nombre fibrosis quística del páncreas fue reconocido como no complemento descriptivo de la enfermedad, se ha mantenido mientras se determine el defecto básico y pueda proponerse un nombre más ade

cuado. La introducción por Matthews y otros en 1964 de medidas más agresivas y comprensivas con respecto al cuidado de estos pacientes, ha dado lugar a un gran aumento de su longevidad, a pesar de la imposibilidad de identificar la anomalía subyacente.

Así mismo podemos ver a través de la historia que este padecimiento ha recibido varios nombres y por señalar algunos de éstos como fibrosis pancreática, infantilismo pancreático, fibrosis quística del páncreas, mucoviscidosis (que por cierto es el nombre común que se utiliza en Europa actualmente, disporia entero-bronco-pancreática congénita y familiar, mucosis, enfermedad fibroquística, y que actualmente existe la tendencia a denominarla como fibrosis quística utilizándose sus iniciales con mayor frecuencia; bastándonos el gran número de nombres que se le ha dado a la enfermedad para concluir que ninguno es completamente satisfactoria, sin embargo se ha avanzado bastante en el conocimiento de la enfermedad.

La fibrosis quística ha sido primariamente una enfermedad pediátrica, pero a medida que el tiempo pasa, está aumentando el número de pacientes que sobreviven o son diagnosticados en la edad adulta.

La heterogeneidad de esta entidad es cada día más -- aceptada pudiendo presentarse a diferentes edades como una afección primariamente pancreática, pulmonar, hepática, electrolítica o reproductiva.

Así han pasado ya 50 años desde que se identificó a la fibrosis quística como una enfermedad diferente y han ocurrido cambios importantes. Es necesaria la clasificación del defecto básico y se están realizando actualmente muchos estudios en base a tratar de detectar (y con buenos resultados) a los portadores heterocigotos y a los fetos homocigotos in útero. Estamos en espera de una terapia específica para evitar la progresión de las lesiones pulmonares y hepáticas.

El 50% de los pacientes con fibrosis quística tiene actualmente una gran posibilidad de llegar a ser adultos jóvenes y que esto se debe, como ya señalábamos previamente, a el mejor entendimiento y conocimiento de las alteraciones patológicas básicas, así como el desarrollo cada vez mejor en relación a los medicamentos utilizados en forma rutinaria en este tipo de padeci- - miento. (12) otros artículos reportan 97.4% aunque la mayoría -- mueren antes de los 40 años.

Cabe señalar que han cooperado en dichos avances diversos investigadores pero que no es nuestro propósito el desarrollo en sí de estos avances por lo que continuaremos haciendo mención de muchos de ellos conforme vayamos tocándolos en el desarrollo del estudio.

A N T E C E D E N T E S

DEFINICION:

La fibrosis quística es una enfermedad sistémica hereditaria y congénita que involucra las glándulas exócrinas del organismo, principalmente aquellas que producen secreciones mucosas, aunque también se afectan las glándulas salivales y sudoríparas. Estas anomalías pueden producir numerosas complicaciones como; neumopatías crónicas, insuficiencia pancreática, elevación de la concentración de electrolitos en sudor, y ocasionalmente cirrosis hepática entre otras afecciones en otros órganos. La gravedad del cuadro clínico va a estar condicionada al grado de afectación de los sistemas glandulares. Son tan variables las manifestaciones que puede confundirse con multitud de enfermedades por lo que se le ha denominado la gran simuladora.

EPIDEMIOLOGIA:

Estudios epidemiológicos reportan que esta entidad es el síndrome genético letal más frecuentemente visto en lactantes, niños y adolescentes en la raza caucásica, estimándose de 1:1200 a 1:2000 nacidos vivos caucásicos con un 5% de caucásicos portadores del gen. En la población negra, la incidencia es mucho

menor, 1:7000 nacidos vivos. En un estudio de Wright y cols. - en Hawaii demostraron una incidencia en caucásianos 24 veces - mayor comparada con el 1:90000 encontrado en poblaciones orien- tales. Muy pocos casos se han comunicado en indios america- nos, (de los cuales sólo tres se han reportado en la literatura), negros africanos, japoneses, malaseos, paquistanos, árabes, - - iraníes.

En la literatura mundial no se señala la incidencia en la población latinoamericana, lo cual es sorprendente en vista de que el mestizo latinoamericano probablemente representa el gru- de población más numerosa del mundo de ancestros europeos.(18) Hasta hace unos años se creía en que en México dicha enferme- dad era muy rara o no existía, pero algunos reportes de la Aso- ciación de Fibrosis Quística Norteamericana para las poblaciones mexicanas en el sur de Estados Unidos, así como en los Hospi- tales pediátricos de la ciudad de México comprueban su existen- cia con gran asiduidad.

Solo señalaremos un estudio realizado en el INP duran- te 10 años en 32 0 autopsias pediátricas donde se reportó mucovig- cidosis en el 0.98%. El diagnóstico clínico de FQ fué establecido con mayor frecuencia a medida que fueron informando en la autop-

sia casos con este tipo de patología.

Es de esperar un número significativo de casos de FQ en poblaciones con mezcla de caracteres caucásicos como la latinoamericana.

La falta de conocimientos sobre la enfermedad, la patología intercurrente relacionada con el medio (desnutrición, inmunodeficiencias, diarreas, e infecciones respiratorias frecuentes) y con las condiciones socioeconómicas así como la temprana mortalidad de los niños afectados son probablemente las razones para su excepcional identificación en América Latina. Es difícil señalar más datos acerca de la epidemiología en nuestra población por lo que haremos referencia a la epidemiología de otros lugares, en relación a edades y sexo.

Los hombres y las mujeres se afectan por igual, no hay predominio de sexo, la edad de presentación es variable, pudiendo tenerse las manifestaciones desde antes del nacimiento, -- desde el nacimiento, durante el año de edad, o presentarse en -- edades posteriores y en ocasiones, aunque pocas, el paciente puede morir en edad adulta por causas ajenas a la enfermedad y no se sabía con FQ.

Desafortunadamente no tenemos estadísticas nacionales en el Hospital Infantil de México se han presentado casos anatómicos; hay otras series de mucoviscidosis en recién nacidos pero son revisiones clínicas principalmente. Esto llevó a los médicos del Hospital Infantil de México a la revisión del material de autopsias de ese hospital y en esta década encontraron 20 casos en 1888 autopsias, lo cual no es una cifra despreciable. Es importante hacer notar que hasta 1973 no había casos de enfermedad fibroquística y a partir de 1974, empezamos a encontrarla como diagnóstico clínico y a partir del mismo año se empezó a encontrarla como diagnóstico clínico y de patología; es decir, que aunque la enfermedad existía en nuestro medio, no era identificada.

Se sabe que la enfermedad fibroquística tiene una incidencia baja pero significativa en series de autopsia en México lo cual se apoya en diversas publicaciones en la literatura Latinoamericana, mencionando estos hechos como explícitamente o incidentalmente. La incidencia en autopsias es casi del 1% para FQ en los promedios generales en esta región comparada con el 2-4% de incidencia en autopsias en hospitales de niños en E.U.

En México, Armendares y cols reportaron una inciden-

cia de 0. 4% en autopsias pediátricas y Gracia-Medrano y Velasco-Cándano del 1.03% en autopsias de recién nacidos. En autopsias de todas las edades, Colón Rivera y Blasini en Puerto Rico reportan un 0.32% y López-Vidaurre del 0.28% en Guatemala. Castillo de Ariza y cols la reportan del 1.15% en series de autopsias pediátricas en la República Dominicana. El significado de la presencia de marcadores genéticos blancos entre las poblaciones no blancas se ha documentado, Lisker y cols basados en sus estudios en lactasa y en marcadores del grupo sanguíneo, estiman una mezcla del 42% de genes caucásicos en una población típicamente mestiza Mexicana que comprende la mayoría del total de la población Latinoamericana. Más aún reportan 15-25% de marcadores en poblaciones considerada predominantemente indias en grupos étnicos. De esto se espera que una incidencia baja sin negligencias sea vista en poblaciones latinoamericanas.

GENETICA:

Esta enfermedad no es nueva, es conocida desde la antigüedad pero había sido observacional hasta que la doctora Dorothy Andersen lo hizo en lenguaje científico. Es una enfermedad más frecuente incluso que la miopatía y la diabetes infantil. En la raza blanca la frecuencia es de 1:1500 a 1:3000 recién nacidos.

No se excluye de país a país. A mayor concentración de población, mayor riesgo, y si es cerrada es nula o grande la posibilidad.

Se hereda en forma mendeliana de manera autosómica recesiva. La frecuencia de portadores en la población general es de 1:20 a 1:25. Es responsabilidad del pediatra quien diagnósque un caso de FQ. el que debe dar un consejo genético adecuado a los padres. En cada siguiente embarazo existe un 25% de tener un hijo afectado, un 50% de ser portador y un 25% de ser sano.

Los padres necesitarán varias entrevistas antes de entender las condiciones de sus hijos y el modo de herencia de la enfermedad.

Dada la relativa alta frecuencia de la enfermedad en la población general, se han recogido y analizado datos tratando de buscar una ventaja hercigótica, heterogeneidad y/o locus múltiples o se ha encontrado un efecto de aumento significativo de fertilidad en parejas heterocigotas en estudios de fertilidad llevados a cabo y no se ha detectado evidencia definitiva para una ventaja selectiva. Se ha calculado que sólo una ventaja de un 2% de heterocigotos --

sería suficiente para conseguir un equilibrio genético, pero la posibilidad de identificar tal pequeña ventaja es remota. Los datos sobre la frecuencia de FQ entre primos carnales de probando no han proporcionado evidencia definitiva para más de un locus. Estudios como los llevados por Danes y Bearn de metacromasia citoplásmica de fibroblastos de piel aunque no confirmados, han aumentado la posibilidad de que existan 2 locus, uno relacionado con la metacromasia y el otro no.

A pesar de que el modo de herencia autosómica recesiva se acepta todavía por la mayoría de los investigadores, en 1977 Schaap y Cohen sugirieron un modelo teórico basado en la interacción entre dos genes dominantes produciendo un genotipo heterocigoto doble (AB) que proclijera la enfermedad. Ellos pensaban que su modelo podría solucionar las dificultades creadas por algunos estudios familiares y de población. Hasta ahora, su hipótesis no ha sido aceptada por la mayoría de los genetistas especialistas en FQ. Sin embargo, esta hipótesis pone de manifiesto la necesidad de realizar estudios más amplios sobre la genética de la enfermedad. La incidencia en la descendencia de pacientes con FQ. apoya el modelo autosómico recesivo.

Generalmente el consejo genético es limitado debido a

que no se dispone de pruebas fidedignas para identificar al portador heterocigoto o al feto hemocigoto. El modelo de herencia autosómica recesiva requiere que el paciente con FQ tenga 2 genes CF, y cada uno de ellos heredado de sus progenitor heterocigotos. Estadísticamente uno de cada 4 de los descendientes de tales padres heredarán el gen. CF de ambos padres, 2 heredarán solo 1 gen para CF de uno u otro padre y será un heterocigoto como ellos, y uno heredaría solo genes normales y sería completamente sano. A todos los hermanos debería realizarse un test de sudor ya que uno de cada 4 FQ.

El modo de herencia sugiere un defecto bioquímico discreto pero hasta ahora no se ha encontrado una anomalía que permita una única hipótesis para la patogénesis de la enfermedad.

La enfermedad puede no manifestarse durante generaciones pero sí por azar los portadores se unen y procrean tienen los riesgos mencionados para cada embarazo.

No parece que haya una correlación con los loci HLA mayores o con otros trastornos genéticos. (1). Se ha sugerido que la frecuencia relativamente baja en las poblaciones que viven en los trópicos y semitrópicos está relacionada con las adversas

consecuencias en el pasado de la excesiva pérdida de sal tanto - en los homocigotos como en los heterocigotos. El diagnóstico de FQ en una familia siempre es un choque para los padres y es - necesario que se involucre desde el inicio a ambos padres para - tratar al niño. Es necesario enfatizarles que la enfermedad fue transmitida en forma equivalente por ambos padres y que no había forma de saber que eran portadores antes de que tuvieran a un niño afectado.

Que también es más fácil saber la posibilidad de un - nuevo caso en base al primero y su tratamiento será más oportuno. Así mismo deben saber que ellos serán los responsables - de supervisar la dieta, los medicamentos, la fisioterapia. Si no desean tener más hijos hablarles de los contraceptivos.

ETIOPATOGENIA Y ANATOMIA PATOLOGICA.

Como hemos señalado anteriormente han pasado ya 50 años desde la primera descripción de los hallazgos de necropsia en FQ. Un niño al que actualmente se le diagnóstica FQ. tiene una expectativa de vida mayor y pueden disfrutar de una mejor salud que muchos de estos niños en el pasado. El promedio de sobrevivida ha pasado de los 20 años de edad este progreso impre-

sionante es consecuencia de grandes investigaciones de ciencias básicas y clínicas en esta enfermedad genética letal. Sin embargo, la terapéutica continúa siendo sintomática. Las múltiples teorías del defecto básico demuestran hasta el presente el único camino es el conocimiento de la fisiopatología de la FQ. que puede llevarnos a una terapéutica más específica.

El defecto básico en FQ. no ha sido identificado y las anomalías postuladas aún no explican todos los aspectos de esta entidad. Describiremos seguidamente las hipótesis recientes de su patogénesis en relación a la insuficiencia pancreática.

HIPOTESIS DEL INHIBIDOR DE LAS PROTEASAS.

La investigación de una anomalía en uno de los inhibidores de las proteasas previene naturalmente la activación enzimática intrapancreática que ha dado resultados conflictivos en pacientes con FQ. La alfa 2 macroglobulina es un inhibidor de varias proteasas—por ejemplo, tripsina, colagenasa, trombina, kallikreinas y plasminas. El nivel de alfa2macroglobulina está normal en suero de pacientes con FQ. Sin embargo muchos estudios han mostrado una ausencia o disminución de la unión de la alfa2 macroglobulina a varias proteasas. Cualitativamente un defecto -

en una porción de CHO manifestado por un decremento en su contenido de ácido siálico se demostró. Otras propiedades físico-químicas de la alfa 2 macroglobulina purificada fué idéntica en pacientes con FQ. y en controles.

Un estudio reciente ha mostrado la presencia de una IgG específica para la tripsina en pacientes con FQ. tratados con enzimas pancreáticas porcinas.

La unión de la tripsina a la IgG puede explicar los reportes de la disminución de la alfa 2 macroglobulina en pacientes con FQ.

HIPOTESIS DEL MOCO GLICOPROTEICO.

Un intento para explicar el acumulo excesivo del moco espeso en muchos órganos de los pacientes con FQ. ha sido motivo de una gran cantidad de investigaciones tanto clínicas como de ciencias básicas en esta área.

El suero de los homocigotos y de los heterocigotos obligados han mostrado una inducción anormal de la producción del moco en diferentes tejidos. Muchos estudios sostienen que existe la presencia de un radio mayor de fucosa 'ac siálico en el

moco de los pacientes con FQ. Esta relación se encontró en el líquido duodenal, saliva submaxilar, mucosa rectal, esputu, y meconio de los pacientes con FQ. Sin embargo la composición glicoproteica no puede separarse del meconio de los pacientes con FQ., de los que no tienen FQ. Por otra parte el radio de fucosa/ac: siálico se ha reportado sin cambios en otros grupos de FQ. Hay una teoría de que el mayor contenido de fucosa puede llevar a una alteración en las características de solubilización y reologización del moco que puede explicar el fenómeno obstructivo.

Otras explicaciones de los cambios en las glicoproteínas del moco de los pacientes con FQ. es un incremento en los azúcares sulfatados, ya que se encontró mayor cantidad de éstos en el moco del árbol respiratorio, pero esta sulfatación se ha encontrado en otras enfermedades respiratorias crónicas. Se señalan 2 mecanismos por los cuales puede ocurrir esta sulfatación: Se ha encontrado una deficiencia de vit. A en pacientes FQ que no están recibiendo suplemento vitamínico. Recientemente se ha demostrado en ratas que la deficiencia de vit. A produce una secreción mucosa con mayor sulfatación. El otro mecanismo es que el resultado en una estimulación Beta adrenérgica produce una sulfat

tación de glicoproteínas en la traquea del gato.

Aún no hay datos disponibles en el sistema de la sulfotransferasa requeridos para la sulfatación de glicoproteínas, o en la actividad de la sulfatasa requerida para la degradación de la glicoproteína con pacientes de FQ es más ni la relación fucosa/ácido siálico, o el incremento en la sulfatación en las glicoproteínas en el moco pueden explicar la anomalía de los electrolitos en sudor encontrados en la FQ.

HIPOTESIS DE LA ESTEREASA DE ARGININA .

La ausencia o deficiencia de una de las proteasas involucradas en la degradación o síntesis de glicoproteínas ha sido evaluada en pacientes con FQ. Se reportó en muchos estudios disminución de la actividad de la estereasa de arginina en suero y otras secreciones. A pesar de estos estudios, esto mismo no se encontró en el hígado de los pacientes con FQ. Se sugirió que la cuantificación de la actividad de las proteasas en el líquido amniótico puede distinguir a un feto con FQ. de uno normal. La utilidad y exactitud de esta prueba en el diagnóstico prenatal de FQ. debe establecerse.

FACTOR INHIBIDOR DEL TRANSPORTE DE SODIO.

Ha sido realizada una investigación por uno o varios -- factores específicos de FQ. en las secreciones que expliquen las altas concentraciones de electrolitos en sudor o saliva de pacientes con FQ. Varios laboratorios han caracterizado algunas de las propiedades de un factor encontrado en la saliva y en sudor -- de FQ. humana y en la saliva de rata tratada crónicamente con -- reserpina (un modelo animal de FQ.)

También se ha estudiado el efecto del suero de FQ. en el mecanismo intestinal de transporte del sodio dependiente de la glucosa. Se ha estudiado el efecto del suero de FQ. en el mecanismo intestinal de transporte del sodio dependiente de la glucosa. Se ha documentado una disminución en el voltaje eléctrico del corto circuito en el yeyuno de rata. El factor inhibidor del transporte de sodio ejerce su acción intraluminalmente, a nivel del conducto apócrino pero no en el espiral del sudor. El factor aún no ha sido definido químicamente y fué detectado en todas las glándulas salivales de pacientes con FQ. excepto en la glándula parótida. -- Esto correlaciona bien con la patología de la glándula salival en -- FQ. La glándula parótida exhibe cambios histológicos mínimos en FQ. comparados con los cambios descritos en la glándula submaxi

lar. La concentración de electrolitos en la saliva de la parótida está ligeramente elevada comparada con los controles, pero el sodio y el cloro en la submaxilar ha sido ambigua.

Como se puede ver, la teoría del factor inhibidor del transporte de sodio sudor de pacientes con FQ. pero no se aplica hasta el momento a la fisiopatología de las anomalías pancreáticas en términos de las secreciones viscosas y en la disminución de la producción enzimática. Una crítica de ésta teoría es que el contenido de proteínas de la saliva colectada de pacientes con FQ, cuando se inyectó en una forma retrógrada en la glándula parótida de la rata, no fué controlada y pudo afectar el mecanismo de reabsorción de sodio en dicha glándula. Cuando el porcentaje de la inhibición de la reabsorción de sodio por miligramo de proteína inyectada se calcula, no hay diferencia significativa comparada con la saliva control. Más aún el contenido de calcio, conocido que está alto en la saliva submaxilar de la FQ. puede influenciar sus resultados.

Si los conductos sudoríparos en FQ. son permeables al agua, la falta de ella incrementará la producción de la solución precursora en el espiral sudoríparo. El sistema de reabsorción de sodio en el conducto, podrá estar saturado y el sobrante de so-

dio incrementará la concentración de sodio en el sudor final. Así parece probable que la mayor salinidad del sudor es debida a una concentración anormalmente baja de agua en el sudor de la FQ.

ANOMALIA EN EL MECANISMO DE TRANSPORTE DE CALCIO.

En años recientes, el papel regulador del calcio, durante la secreción de las glándulas exógenas, ha sido evidente. La -- investigación de un defecto en el daño del transporte de calcio -- "La doble estimulación de la secreción" puede incrementar nuestro entendimiento de la fisiopatología de la lesión pancreática exógena en la F.Q.

El calcio puede precipitar mucoproteínas en la saliva submaxilar de pacientes con FQ. Un incremento en la concentración de calcio disminuye la solubilidad de las glucoproteínas intes tinales en la rata. En las células aisladas acinares parotídeas de pacientes con FQ. o ratas que han recibido dosis farmacológicas crónicas de receptina o isoproterenol, contienen mucho más -- calcio y tienen una menor captación de calcio comparada con los -- controles. El cultivo de fibroblastos de la piel en pacientes con -- FQ. muestran el metabolismo alterado y una disminución de la -- captación mitocondrial de calcio. La reducción de la ATPASA de

calcio en los eritrocitos de pacientes con FQ. va paralela a la -
severidad de la enfermedad. La deficiencia en el transporte del
calcio, se ha demostrado en vesículas membranosas aisladas de
pacientes con FQ. Esta anomalía fué atribuída a una disminución
del magnesio dependiente de la actividad de la ATPASA del calcio
en la membrana celular de los glóbulos rojos de la FQ.

Estudios adicionales sugieren una asociación entre la -
permeabilidad aumentada del moco en la permeabilidad de la pel-
cula del moco obtenido de una saliva normal submaxilar normal -
enriquecida con calcio, y un incremento de la salinidad del sudor
por iontofonesis de calcio en control de piel humana. Sin embar-
go, los estudios que indican el calcio en la fisiopatología de las -
lesiones pancreáticas, hepáticas y pulmonares aún hacen falta, -
aún no se sabe si la anomalía del calcio en FQ. es una excre- -
ción primaria o secundaria del defecto genético básico en FQ.

DISFUNCION DEL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO.

Se ha investigado cada una de las tres grandes divisi-
ones del S.N.A. alfa-adrenergico, beta-adrenergico, y colinergico
en pacientes con FQ. la razón de investigar este campo fué para
estudiar los mecanismos de regulación para encontrar una anoma-

lfa de la patología multiorgánica en pacientes de FQ.

Los leucocitos de pacientes con FQ. tienen una reducción del CAMP en respuesta a la estimulación beta adrenérgica - comparada con los controles. La respuesta en los heterocigotos obligados es intermedia. Un estudio más grande de linfocitos a sugerido que esta deficiencia se relaciona con el acoplamiento entre el receptor beta y la adenilciclasa. La disfunción pupilar a sido demostrada en pacientes con FQ después de una estimulación alfa adrenergica. La respuesta al musculo liso bronquial y a la glándula submaxilar a la estimulación polinérgica también es anormal. El pulso, la presión, la dilatación de la pupila y la constricción con estimulación beta adrenergica alfa adrenergica y colinérgica respectivamente, son anormales con pacientes con FQ. comparados con controles. Estos cambios en el organo final indican que alguna lesión esta presente en el SNA o más allá del nivel del receptor. Este defecto no se encontró en todos los pacientes del FQ. estudiados, y uno puede preguntar que heterogeneidad genética ocurre en la respuesta variable del órgano final de la estimulación del sistema nervioso.

TEORIA DEL INTERCAMBIO DEL BICARBONATO POR CLORO.

Del 15 al 20% de pacientes de FQ. no tienen esteatorrea

y manifestaciones clínicas de mala absorción. Cuando se estimula su páncreas se observa una respuesta anormal de bicarbonato de cloruro, la falta de bicarbonato en secreciones del páncreas - en pacientes con FQ. han sido confirmadas; y se especula que - un daño en la secreción de bicarbonato puede ser el resultado de un defecto genético primario. Más recientemente, la evidencia - de un intercambio defectuoso de bicarbonato-cloro en una variedad de tejidos exócrinos en FQ. revisado, y se dió un paso más en - el entendimiento de la patogenesis de esta alteración. Basados en el manejo anormal de ácidos grasos esenciales en la FQ. es posi- ble una alteración en el metabolismo de las prostaglandinas E2 -- (PGE2). La reciente relación cercana reconocida entre el bicar- bonato y la secreción mucosa y el incremento en la relación fucosa/ac siálico en las glicoproteínas de la FQ. puede relacionarse - con una alteración en el metabolismo en la PGE2 en presentes con FQ. La anomalía sugerida en el metabolismo de las prosta- glandinas puede inducir alteraciones en el intercambio de bicarbo- nato-cloruro y cambiar estructuralmente las glicoproteínas, resul- tando en unas secreciones concentradas, secas que bloquean el -- conducto de las glándulas exócrinas. Aunque muy interesante es- ta hipótesis necesita ser estudiado en especial el metabolismo de la PGE2 en pacientes con FQ. la lesión temprana vista en el pán-

creas de pacientes con FQ. son las concreciones eosinofílicas.

Hasta hoy no ha sido posible identificar un defecto básico que puede explicar totalmente los datos patológicos.

Ninguna de las hipótesis postuladas anteriormente puede explicar todos los aspectos de esta enfermedad complicada y frecuente.

La fibrosis Quística, la principal causa de insuficiencia pancreática, afecta muchos órganos, aunque históricamente -- fué diagnosticada primariamente como una enfermedad del páncreas. El moco viscoso, los niveles elevados de electrolitos en sudor, -- y la enfermedad severa pulmonar son el foco de discusión en la -- fisiopatología del involucro generalizado de la enfermedad.

Se ha examinado otro factor por su contribución potencial en el curso de la enfermedad pulmonar por el daño de depuración del moco. En el pulmón normal una capa de moco atrapa continuamente partículas del aire respirado y es expulsado del pulmón--contra la fuerza de la gravedad y el flujo aéreo por los -- movimientos coordinados de los cilios, normalmente los cilios se encuentran entre el líquido donde forma parte el moco, y con dichos movimientos depuran las secreciones del pulmón, si esto --

no ocurre, se predispone a infecciones por la subsecuente colonización de bacterias. (Aquí radica la importancia de la terapia -- pulmonar como preventivo para la infección ya que en forma crónica esto daña en forma definitiva al pulmón.

En la FQ. no se ha encontrado un defecto específico -- o fundamental en los cilios pero una respuesta no específica o secundaria a la inflamación crónica y recurrente puede llevar a una pérdida o a una desunión entre la células y el cilio, puede alterar las membranas celulares y la concentración de mayor cantidad del moco por falta de depuración, lo cual (esto último) puede no ser el único factor involucrado en la enfermedad pulmonar en la FQ. -- pero pueden implicarse múltiples factores-cambios en las poblaciones de células ciliadas, en la naturaleza y volumen del moco, y en las secreciones menos viscosas que contribuyen a la capa de fluidos en las vías aéreas. Algunos investigadores se han enfocado a factores anormales en el suero de los pacientes con FQ. -- que pueden provocar la secreción del moco o interferir con el movimiento de los cilios. Sin embargo no hay evidencias concluyentes. Muchos investigadores están de acuerdo que la forma de -- explicar las consecuencias destructivas de la enfermedad es entendido el mecanismo normal de la secreción celular.

La alteración básica en la FQ. puede involucrar cualquiera de los pasos secuenciales en la secreción del moco, la señal inicial nerviosa para la descarga de moco o hasta la señal para la secreción del mismo. Los elementos defectuosos pueden estar en los receptores superficiales, en las membranas celulares en estructuras intracelulares, en las vías metabólicas o en una enzima específica. La normalia puede involucrar iones, agua grandes moléculas o en su interacción durante el proceso de secreción. Quizá las manifestaciones más prominentes de la FQ. es la abundancia de moco espeso, denso que juega un papel muy importante en la fisiopatogenia de la enfermedad, ya que produce obstrucción por secreciones que llevan a las manifestaciones ya señaladas.

En relación a los datos anatomopatológicos señalaremos algunos aspectos interesantes señalados basicamente en literatura nacional en un estudio de 32 casos reportados de autopsia de 3260 realizados en el Instituto Nacional de Pediatría en el año de 1980.

En dicho estudio se reporto una frec. de 0.98% de las autopsias de 10 años. Fueron pacientes de recién nacidos hasta los 4 años. Se menciona también en dicho estudio que el diagnóstico clínico fué estableciendose cada vez con mayor frecuencia con

forme se diagnosticaban y se daban a conocer resultados de autopsia, señalan así mismo que la falta de conocimiento de la enfermedad, la patología intercurrente relacionada con el medio y con las condiciones socioeconómicas así como la temprana mortalidad de los niños afectados son probablemente las razones para su excepcional identificación en latinoamerica.

Ellos encontraron una relación de 2 a 1 más frecuente en hombres para la enfermedad. Encontraron cambios en todos los casos a nivel de glándulas mucosas de los sistemas respiratorio y digestivo concordantes con FQ.

PANCREAS: En todos los casos se encontraron cambios pancreáticos difusos. Se identificaron 2 patrones de involucro pancreático: En una minoría de los casos hubo involucro preferencial a nivel de los grandes conductos con la producción de cilindros espesos de secreciones, en todos esos casos los conductos pequeños tanto como los acinos estuvieron involucrados con secreciones espesadas formando calculos en 8 de los casos, de diversos grados.

HIGADO: Cambios portales. - Cirrosis biliar segmentarias se observó en 2 casos caracterizada por fibrosis portal con proliferación de los conductos biliares, ocasionalmente con unión de --

triadas portales con estasis biliar de varios grados. Fibrosis Portal, de moderado grado afectando irregularmente las triadas portales con o sin colestasis. En algunos casos no hubo patología portal significativa. Infiltración grasa. Hubo en algunos casos una infiltración difusa masiva de grasa probablemente relacionada a malnutrición y no existían otras anomalías. Colestasis. La colestasis difusa involucrando canaliculos y/o conductos biliares se observó en 15 casos; 11 tuvieron cambios portales de los ya señalados y solo 2 casos tuvieron fibrosis portal con proliferación de conductos biliares sin colestasis. Otros cambios hepáticos. Se observaron en los conductos biliares de los espacios porta, notándose en ellos material grueso eosinofílico y pigmento biliar. Otros tuvieron fibrosis portal irregular en las triadas periféricas, en 1 caso se encontró 1 lóbulo accesorio con conductos biliares y células mucosas metaplasicas/hiperplásicas donde no se pudo distinguir si era una malformación hamartomatosa o un proceso adquirido relacionado a la FQ.

Los cambios hepáticos no se correlacionan estrechamente con el grado de daño pancreático, con la edad o con la presencia o ausencia de la infiltración grasa.

PULMON: 22 de los pacientes tuvieron cambios inflama-

torios importantes de los tipos esperados en la enfermedad. En 7 hubo bronquiectasias en 3 de ellos hubo formación de abscesos agregados. 5 pacientes tuvieron abscesos pulmonares cambios -- micropustulares y 9 tuvieron cambios de bronconeumonía únicamente. De 18 casos con cultivos de pulmón, se encontró staphylococo en 9 y pseudomona en 4 (2 de estos también tenían staphylococo. 5 pacientes tenían histología pulmonar esencialmente normal solo con secreciones espesas y 6 más tuvieron diversos procesos patológicos no relacionados estrechamente con la FQ. -- que incluyeron hemorragia, bronquitis, displasia broncopulmonar, inflamación intersticial moderada y candidiasis como parte de una sepsis por candida.

SISTEMA GENITAL MASCULINO: 3 de ellos no tuvieron anomalías, otros 18 tenían cambios de epididimitis y distorsión de vasos deferentes, dilatación y espesamiento con hipoplasia o ~~at~~re-sia.

GLANDULAS SALIVALES. 9 casos tuvieron tejido suficiente submaxilar para ser evaluados, 2 de ellos mostraron histología normal y el resto tuvieron secreciones espesas y fibrosis -- con dilatación ductal de moderada a severa. Refieren en el mismo artículo que los cambios patológicos así como los electrolitos en -

sudor no son absolutamente patognomónicos de FQ. No se hizo revisión de otros órganos en dicho estudio.

CUADRO CLINICO.

La fibrosis quística (FQ) puede empezar tempranamente en la vida fetal pero la gestación del niño con FQ. ocurre sin -- eventualidades y es de una duración normal. El aborto no aumenta en las familias afectadas. El peso al nacimiento promedio está ligeramente disminuido, sugiriendo interferencia ocasional con el crecimiento de la vida prenatal.

En general, la enfermedad no se manifiesta antes del nacimiento y aún en casos en los cuales hay procesos patológicos serios como ileo meconial, vólvulos, atresia o amputación intestinal, el feto puede continuar su existencia intrauterina y llegar al parto a término debido a que los órgnos enfermos no son esenciales para el desarrollo prenatal. Esta situación ejemplifica una - falla en el proceso de defensa intrauterina perteneciente a la protección materna al feto.

Así la FQ. es esencialmente una enfermedad de la vida postnatal algunos cambios patológicos y manifestaciones pueden estar presentes desde el nacimiento y pueden llevarlo rápidamente - a la muerte, pero la sobrevivencia puede alcanzar hasta la 5a. decada de la vida (record dado que Di Sant' Agnese controlaba a un hombre de 56 años.)

Los cambios patológicos y las malformaciones congénitas relacionadas son un ejemplo de anomalías que se encuentran entre malformaciones estructurales congénitas originadas en la vida embrionaria y los errores congénitos del metabolismo, que determinados genéticamente, se manifiestan después del nacimiento. En 1938, Andersen distinguió a un grupo de neonatos que morían antes de una semana de edad con obstrucción intestinal, un segundo grupo de niños que morían entre una semana y seis meses, y un tercer grupo compuesto de pacientes que morían entre los seis meses y la adolescencia.

En el primer grupo de neonatos, Andersen encontró niños con ileo meconial y peritonitis, estenosis del conducto de Wirsung, obstrucciones debidas a una banda de tejido fibroso a través de la luz de la porción terminal del fleon y a trespas del yeyuno o del fleon.

En todos estos casos, el páncreas mostró fibrosis extensa microscópicamente conformación de quistes. Agregando que hubo malformaciones tales como divertículo de Meckel, atresia del conducto cístico y defecto del Septo. ventricular. El páncreas aparentemente fué normal en forma gruesa, pero Bodian mostró que algunos de estos niños nacen con una malformación páncreatica re-

conocible en un exámen macroscópico por la pérdida del borde agudo del órgano, una sección oval, y una superficie granular. En cinco casos de ileomeconial, Baumann encontró presentes bronquiectasias seculares, que pensó databan de la vida fetal. Oppenheimer y Esterly revisaron las anomalías del tracto intestinal en niños con FQ. enumerando, vólvulos, atresia intestinal múltiple y estenosis, defectos del mesenterio, quistes mesentéricos y otros. Así estas anomalías estructurales deben considerarse malformaciones congénitas, ellas representan cambios secundarios en órganos que fueron formados primariamente normales. Ahora se cree que el moco intestinal anormal secretado en la vida fetal -- puede llevar prenatalmente a ileomeconial, y vólvulos, atresias, bandas peritoneales y amputaciones intestinales, produciendo secundariamente malformaciones congénitas.

Las malformaciones asociadas, del corazón y otros órganos son raras y probablemente son complicaciones fortuitas. Los defectos de otras glándulas exócrinas pueden estar presentes al nacimiento pero pueden ser menos conspicuas que aquellas que producen moco.

Aún es controversial si existen o no malformaciones --

congénitas del tracto respiratorio en FQ. Andersen señaló que los pulmones aparecen normales al nacimiento y en la mayoría de los niños que murieron por obstrucción congénita intestinal en las primeras semanas de vida.

Los cambios encontrados en los niños que murieron en los primeros meses por problemas respiratorios fueron; emfisema, bronquitis crónica, neumonía lobar y atelectasias, cambios que no se pueden considerar como malformaciones congénitas. Señalando así diversos autores datos que apoyan y otros no el problema pulmonar congénito.

Del 10 al 15% de los niños con FQ tienen obstrucción intestinal congénita por íleo meconial (en otras series es más frecuente), en la mayoría de los casos a nivel de íleo puede llevar a vólvulo de grandes asas de íleon que puede perforarse antes del nacimiento produciendo peritonitis meconial prenatalmente o peritonitis supurativa postnatalmente y en algunos casos ocurren vólvulos en forma temprana en la vida fetal, originando atresia secundaria intestinal en la base del vólvulo, dichas atresias no son debidas a falta de luminización sino secundarias a la obstrucción por una enfermedad fetal. Ocasionalmente las atresias pueden llevar a un polihidramnios.

Se ha observado hiperplasia de los conductos biliares -

desde los primeros días de vida. En aproximadamente un cuarto de pacientes, la vesícula está hipoplásica y el conducto cístico está atrésico. Todos estos datos los hemos señalado dentro del capítulo del cuadro clínico pues como hicimos notar todo es en relación a la asociación de la FQ. y malformaciones congénitas que forman parte de una sintomatología clínica, ahora nos ocuparemos de señalar en sí los otros datos clínicos que asociados o no a malformaciones congénitas tienen los pacientes con este padecimiento y que en su mayoría son bases clínicas para el diagnóstico.

Como hemos visto la afección de la FQ. es principalmente en aquellos sitios (principalmente glándulas) en donde existe secreción exócrina.

Haremos un enlistado tomado del Boletín Médico del Hospital Infantil y señalado por el Dr. Rodríguez, como las caras de la FQ. de como se puede iniciar la FQ, perdonando la redundancia Señalan 29:

1. - Ileo meconial y peritonitis meconial.
2. - Insuficiencia pancreática y detención del crecimiento.
3. - Infecciones pulmonares recurrentes.
4. - Obstrucción intestinal.

5. - Prolapso rectal.
6. - Hiperbilirrubinemia neonatal prolongada.
7. - Cirrosis hepática.
8. - Hipertensión portal.
9. - Intolerancia a la glucosa.
10. - Diabetes.
11. - Pancreatitis aguda y recurrente.
12. - Deficiencia de vitamina K y sangrado.
13. - Deficiencia de vitamina A
14. - Deficiencia de vitamina E, debilidad muscular y
cratinuria.
15. - Calambres nocturnos.
16. - Hipoproteïnemia en la lactancia con edema y anemia.
17. - Deficiencia de lactasa.
18. - Úlcera duodenal.
19. - Colelitiasis y colecistitis.
20. - Enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas.
21. - Cor pulmonale.
22. - Episodios recurrentes de asma.
23. - Osteoartropatía hipertrófica pulmonar.
24. - Pólipos nasales.
25. - Neuritis óptica.

- 2 .- Sabor salado del bebé (notado por la madre)
- 27.- Deshidratación hiponatémica en clima caliente.
- 28.- Colapso con temperaturas calientes.
- 29.- Infertilidad en varones.

Así también se señala en un artículo de la Fundación de FQ. de Maryland los síntomas señalados previamente agregando otros que son cinaosis, dedos hipocráticos, fiebre, taquicardia hemoptisis, atelectasias, neumotórax, abscesos pulmonares, insuficiencia cardiaca, alteraciones visuales, sinusitis crónica, intususcepción, masas voluminosas fecales. fétidas, apetito voraz con bajo peso, desnutrición, distensión abdominal, diarrea crónica en la lactancia, flatulencia y cólicos esplenomegalia, hematemesis -- por várices esofágicas, ascitis, hiponatremia e hipocloremia por -- pérdidas en sudor (traduciéndose en calambres y sabor salado en sudor), azoospermia, ausencia de vasos diferentes, pólipos cervicales, aumento de viscosidad del moco cervico-vaginal; señalando también los grados de evaluación clínica los cuales señalaremos - en el siguiente cuadro tomado de la referencia:

EVALUACION CLINICA DE LA FIBROSIS QUISTICA

Puntuación	Act. Graí	E. F.	Nutrición	Rx
25	Actividad total normal, juega pelota, va a la escuela regularmente, etc.	NI: no tos, Fc y FR - ni pulmones limpios buena postura.	Peso y altura arriba de la percentila 25; evacuaciones bien formadas, casi normales; buen tono y masas musculares.	Campos pulmonares limpios.
20	Le falta resistencia y se cansa al final del día; buen aprovechamiento escolar.	FC y FR - en reposo ni, tos ocasional y aclaramiento de la garganta no dedos en tambor; pulmones limpios enfisema mínimo.	Peso y talla entre percentila aprox. 15 a 20; evacuaciones ligeramente anormales; buen tono y masas musculares.	Acentuación bronquial mínima; enfisema temprano
15	Descansa voluntariamente en el día; se cansa fácilmente después de un esfuerzo aún tiene aprovechamiento escolar.	Tos ocasional quizá al levantarse; FR levemente elevada; enfisema leve, rudeza respiratoria raramente - estertores localizados; inicia dedos en tambor.	Peso y talla arriba de la percentila 3; evacuaciones frecuentemente anormales, grandes y pobremente formadas, muy poca si acaso, distensión abdominal; pobre tono muscular con disminución de masa muscular.	Enfisema leve con placas de atelectasia; aumento de la acentuación de la trama bronquial.

10	Maestro en casa disnea después de una caminata corta -- descansa mucho.	Tos frecuentemente, generalmente -- productiva re-- tracción to-- rácica; enfisema moderado; puede tener deformidad en el pecho; tiene estertores -- generalmente dedos en tamaño 2 a 3.*	Peso y talla abajo de la percentila 3 evac. mal -- formadas, -- abundantes -- grasosas y -- ofensivas; debilidad muscular y masa reducida, -- distensión abdominal de -- leve a moderada.	Enfisema moderado, grandes áreas de atelectasias con áreas supuestas -- de infección; bronquiectasias mínima.
5	Ortopnea, confinado a la cama o a una silla.	Accesos severos de -- tos, taquipnea y taquicardia con cambios pulmonares extensos; puede tener signos de IC -- derecha; dedos en tamaño 3 a 4*.	Malnutrición marcada; a -- gran protuberancia abdominal; prolapso rectal; evacuaciones grasosas, -- grandes frecuentes, desagradables.	Grandes alteraciones con cambios pulmonares extensos con fenómenos obstructivos e infección; atelectasia lobar y bronquiectasias.

Excelente (86-100) Bueno (71-85) Leve (5 -70) Moderado 41-55) severo 40 o menos.

Es una tabla con puntajes clínicos realizada por Shwachman para la valoración de la severidad de la enfermedad y de la respuesta a la terapéutica. La cual como vimos señala la actividad general del paciente así como su estatus nutricional, más la exploración fisi-

ca y las radiografías de tórax.

El cuadro clínico de la FQ. como podemos ver es muy variado y tiene múltiples signos y síntomas que pueden estar presentes en otros padecimientos y que por lo tanto el diagnóstico diferencial debe incluir en muchos de ellos como parte de su estudio el descartar FQ. Abundaremos en los problemas de vías aéreas, digestivas en relación a la semiología para realzar sus características y así conocer más esta enfermedad.

Insuficiencia pancreática. - Del 80 al 85% de los niños con Fq, desarrollan en algún momento, la evidencia de insuficiencia pancreática, las evacuaciones son frecuentes, pálidas, abundantes y muy agresivas para el olfato. Esto puede llevar a pérdida de peso, falta de crecimiento y en casos severos a hipoproteïnemia con evidencia de deficiencia de vitaminas liposolubles. Todo ello frecuentemente se presenta después del nacimiento, así mismo presentan apetito voraz y a pesar de ello no aumentan de peso, presentan distensión abdominal, cabe mencionar también que existen cuadros diarreicos que pueden producir intolerancia a disacáridos, otra manifestación puede ser la mala absorción intestinal. La madre puede referir diarreas de larga evolución aguadas, de mal olor, variable en número, con esteatorrea que se identifica -

como evacuación brillante que semeja gotas de mantequilla, al lavar los pañales de estos niños, el jabón difícilmente hace espuma debido a la presencia de grasa, los familiares relatan que la casa se ha llenado de mal olor por los pañales. No hay insuficiencia pancreática en un 15-20%. Otras manifestaciones. En el 7-10% de los casos, los neonatos con enfermedad produce obstrucción intestinal debido a la plena imposibilidad de expulsar el meconio, manifestando distensión abdominal, vómitos de contenido bilioso y un microcolón visible por enema de contraste, otras manifestaciones serían vólvulo, perforación peritonitis o atresia intestinal y en ocasiones se ha reportado enterocolitis y mucoviscidosis (10). La aparición tardía de obstrucción intestinal, denominada equivalente de íleo meconial o citilio, puede ocurrir a cualquier edad y es debida a la impactación de materia fecal en la unión ileocecal, la obstrucción tardía intestinal puede ser el resultado de una intususcepción o vólvulo, lo cual, debido al gran calibre del colón puede ocurrir sin producir apenas dolor abdominal. (7) El dolor abdominal que presentan los pacientes algunas veces severos ocurre frecuentemente y generalmente precede a la urgencia de defecar, las causas varían entre la distensión abdominal por comida no digerida, gas, tos severa o por obstrucción de masa fecal, éstas últimas probablemente causadas por mucosustan

cias anormales producidas en la secreción intestinal.

Pueden existir episodios repetidos de prolapso en niños con insuficiencia pancreática que no reciben enzimoterapia debido a una combinación de factores como: pérdida de peso, el paso de evacuaciones muy voluminosas, y a un incremento en la presión intra-abdominal asociado a la tos, no es efectivo el tratamiento quirúrgico deben darse medidas dietéticas. El prolapso rectal se encuentra más frecuentemente entre los 18 meses y los 4 años de edad pediátrica lo cual aunado a otras alteraciones deben hacer la sospecha diagnóstica.

Problemas hepáticos; éstos han aumentado debido a un aumento en la longevidad de los pacientes. La cirrosis ocurre en un 4-6% de los pacientes con FQ pero solo ocasionalmente es el síntoma problema inicial. La lesión inicial es generalmente una cirrosis focal biliar de etiología desconocida y puede ser debida a una combinación de factores nutricionales o a un bloqueo de los pequeños conductos biliares por un exceso de moco. El tiempo de protrombina deberá realizarse en aquellos en quienes se sospecha enfermedad hepática y si está alargado deberá agregarse vit K diariamente, el 2% de los pacientes con hipertensión portal y las várices esofágicas y que no tienen gran involucro pulmonar --

pueden ser intervenidos quirúrgicamente para una derivación por-tocava, realizándoseles previamente una traqueostomía para me--
jor manejo de secreciones. La ictericia puede estar en recién -
nacidos como un dato de FQ. En otras ocasiones la ictericia es
rara y las pruebas funcionales hepáticas no dan mucha informa--
ción.

En algunos casos el hígado se palpa crecido de consis--
tencia firme y nodular. Pueden existir hematemesis por sangrado
de várices esofágicas, hepatoesplenomegalia, hiperesplenismo por
la hipertensión portal.

Otra causa de sangrado pero a otros niveles es la de--
ficiencia de vit K presentando sangrado gastrointestinal, equimo--
sis. Puede haber tetania por la hipocalcemia debida a la mala--
absorción que el calcio se saponifica por ácidos grasos no absor--
bidos. Pueden existir alteraciones por falta de vit D y A pero no
son muy frecuentes por alguna razón.

La deficiencia de vit E desarrolla en los mucoviscidoti--
cosun síndrome neurológico que incluye arreflexia, alteraciones en
la marcha, oftalmoplejia disminución de la sensaciones propiocep--
ticas y vibratorias como consecuencia de hipovitaminosis crónica,
es una observación importante ahora que muchos pacientes (30-50%)

con FQ llegan a edad de adultos jóvenes.

En general, los niños con FQ compensan mejor la deficiencia proteolítica que la deficiencia de lipasa. El balance nitrogenado positivo puede mejorar con la sobrealimentación produciendo azotorrea. En ocasiones la hipoproteïnemia y el edema, frecuentemente acompañado de anemia puede ser una forma no frecuente de presentación de esta enfermedad. Un número de niños con FQ se han reportado con desarrollo de hipoproteïnemia y edema mientras toman productos de soya en otros con tomas solo de pecho materno. No debe sorprender que un número de pacientes con fibrosis quística sean tratados con fórmulas hipoalérgicas.

La hipoalbuminemia con o sin edema que se desarrolla después en la enfermedad, indica expansión del volumen plasmático resultando de un cor pulmonar. Es difícil la diferenciación de la hipoproteïnemia si esta la cirrosis presente.

La lesión pancreática puede afectar la absorción de hierro. Ocurre un aumento en la absorción de los pacientes no tratados con aquilia pancreática, y pueden desarrollar hemosiderosis hepática. La depleción severa de proteínas puede disminuir los niveles de transferina e interferir con la absorción de vit. B12 en pacientes con FQ, pero falta evidencia clínica de ello.

Otro daño que se señala al páncreas es el de los islotes de Langerhans clinicamente la Diabetes Mellitus se desarrolla en 1 al 3% de pacientes con FQ en comparación con menos del -- 0.1% de los niños de la misma edad que no tienen la FQ. De hecho una curva de tolerancia a la glucosa muestra anormalidad en en un 25 a 50 % de todos los pacientes con FQ.

Se sabe según otros autores que un 10% de pacientes con FQ pueden presentar Diabetes millitus. (19 9) reportó que el 40% de pacientes con FQ tuvieron una curva de tolerancia anormal los niños con FQ asociada a una reducción en la secreción de insulina En el aspecto químico la diabetes mellitus en FQ se asocia con -- una ausencia de cetoacidosis y bajos requerimientos de insulina. Hay varias explicaciones que sugieren el incremento de esto en la FQ, se señalan causas genéticas, factores intestinales, sin embargo no se ha encontrado la causa cierta. (11). Según LeRoy y cols señalan que en una población de 315 pacientes, de 12 o más años de edad, el 8% tuvieron hiperglucemia en ayuno y glucosuria requereiendo el tratamiento con insulina. El mecanismo fue insulinope-- nia. Esta fue compensada parcialmente por un aumento de la sensibilidad tisular a la acción de la insulín similar a la que fue en-- contrada por Wilmshurst y cols. En estos pacientes con hiperglu-

emia en ayunas no se produjo un descenso de glucagon plasmático en respuesta a la administración de glucosa oral y no manifestaron una respuesta secretoria excesiva de glucagon tras la administración de arginina. Encontraron que su hiperglucemia, del mismo modo que la diabetes juvenil, se asociaba a una caída de la presión sanguínea retiniana.

Estudios llevados a cabo en estos pacientes tratando de encontrar complicaciones de su estado diabético, revelaron un engrosamiento de los músculos de la membrana basal de los capilares en casi todos los pacientes independientemente de su estado de glicemia. Esto podría deberse a un envejecimiento prematuro de sus tejidos como propusieron Shapiro y Cols. Estos datos sugieren ciertamente que los pacientes con FQ pueden adquirir complicaciones microvasculares crónicas, pero que su hiperglucemia es fácilmente controlable con insulina y que los mismos rara vez se vuelven cetóticos. Los estudios de seguimiento que su hiperglucemia no se influencia por la progresión de su enfermedad pulmonar. Retraso en el desarrollo de pubertad y talla baja.

En la mayoría de los ejemplos con retraso en la pubertad es debida principalmente a enfermedad pulmonar severa. Sin embargo las complicaciones gastrointestinales juegan un papel en

ello. De todas las complicaciones gastrointestinales en FQ, la talla baja y retraso en la pubertad puede ser lo más problemático para el paciente y puede producir preocupación y desconcierto. Un número considerable de niños con FQ que llegan a la adolescencia pueden encontrarse mucho más pequeños que sus compañeros y las niñas notan particularmente que no desarrollan características sexuales secundarias. Se debe asegurar un óptimo tratamiento para mejorar la función pulmonar y así mismo reducir los efectos de la insuficiencia pancreática y la malaabsorción.

En muchas ocasiones los pacientes de esta edad se sienten desanimados y rebeldes y suspenden completamente todo tratamiento tanto pulmonar como dietético. Mucho de su resentimiento se dirige hacia sus padres. Sin embargo con paciencia y conocimiento del doctor y los padres, los pacientes pueden eventualmente escuchar lo que se le está advirtiendo e inicia una vez más su dieta cuidadosamente, la fisioterapia y toma de medicación necesaria.

Alteraciones en el sudor. El dato clínico es exceso de salinidad en el sudor, algunas veces es notado por sus padres al besar al niño y puede ser una pista temprana para el diagnóstico. Esta anomalía durante el tiempo de calor o periodos febriles, indi-

can peligro por la pérdida excesiva de sal que puede llevar a in-
diferencia, dolor abdominal y vómitos, la pérdida severa de sal -
puede llevar a postración, colapso circulatorio y a la muerte.

En general las alteraciones sudorales dan pocos proble-
mas al enfermo a excepción de los señalado previamente o a sudo-
ración excesiva por esfuerzo. (13). Las alteraciones de las glán-
fulas secretoras del sudor en los pacientes con FQ no se publica-
ron hasta 1953, cuando se vió que durante el mes de agosto de --
1948, coincidiendo con una ola de calor, 10 pacientes ingresaron en
el hospital de niños de Nueva York muy postrados y de los cuales
5 eran pacientes con FQ, cuando 2 casos similares se observaron
durante los 2 siguientes veranos, se dieron cuenta de que fallecie-
ron muchos de los pacientes con FQ que se trasladaban a climas
calidos. Los doctores Darling y Sant'Agnese comenzaron a buscar
la causa de esta mortalidad. En 1953, estos autores estudiaron --
por primera vez la secreción del sodio y cloro del sudor de pacien-
tes con FQ y encontraron que los mismos producian un sudor con
un contenido de ambos iones muy superior al encontrado en contro-
les. Sus estudios no indicaban alteración funcional renal, gastro--
intestinal o adrenal como causa de la perdida de sal. Desde en--
tonces se han propuesto numerosos test del sudor, pero el metodo
de Gibson y Cooje utilizando la iontoforesis de pilocarpina en una

pequeña área de la piel sigue constituyendo el método más fiable.

Otras de las manifestaciones de la FQ y que de hecho es de las más comunes de vida, a la E.F. frecuentemente muestran hiperinflación del pecho con taquipnea. Y leve tiro en reposo, con tendencia a la formación de dedos palillo de tambor. Las sibilancias recurrentes son muy comunes a esta edad debida a la obstrucción de las vías aéreas pequeñas y estos niños frecuentemente se les clasifica de "asmático" hasta que la alternativa - - diagnóstica nace.

El niño mayor puede presentar problemas tanto de las vías aéreas superiores como de las inferiores, como la sinusitis crónica y polipos nasales en asociación con episodios de bronquitis recurrente. Los polipos nasales en el niño pequeño siempre deben sugerir FQ hasta demostrar lo contrario. La incidencia de pólipos nasales en niños mayores de 5 años con FQ es de 10 al 15%. En todos los niños con pólipos nasales y sinusitis crónica debe -- suspenderse FQ.

Los pacientes con bronquitis y neumonía recurrente, -- tos persistente o respiración ruidosa o niños con "coqueluche" se deberá pensar en FQ. Así también los asmáticos que no responden al tratamiento usual.

Algunos pacientes con rinitis, sinusitis, poliposis nasal y descarga retranasal son datos inespecíficos que pueden confundirse con problemas alérgicos y pueden corresponder a FQ.

La enfermedad pulmonar crónica predomina en el cuadro clínico y termina la muerte del paciente, está presente en casi todos los pacientes en algún momento durante el curso de su enfermedad. Frecuentemente es severa y progresiva., puede aparecer semanas, meses o años después del nacimiento.

En un caso típico, el niño puede tener tos seca, no productiva y mostrar cierta dificultad para respirar, especialmente para aspirar conforme la obstrucción progresa de leve a moderada y se atrapa más aire en los pulmones la respiración es más difícil, se pueden escuchar estertores o ronquido musical, o sibilancia que sugieren asma. El paciente es menos tolerante al ejercicio, irritable y no gana peso a pesar del buen apetito.

Con los episodios repetidos de infección respiratoria, la lesión pulmonar avanza y la tos se vuelve crónica, productiva y algunas veces paroxística (hace recordar la tosferina) y puede ser emetizante. La respiración se hace difícil y ruidosa, con taquipnea, estertorosa, con estos audibles a distancia, el paciente se -

muestra indiferente, frecuentemente tiene disminución del tono y masa muscular y tiene mal apetito, pierde peso y puede tener mala postura y hombros redondos. Las radiografías muestran deformidad torácica, hiperinflación, depresión diafragmática, atelectasia y fibrosis. Pueden tener falta de oxígeno y cianosis así como dedos en palillo de tambor, pueden formarse posteriormente bronquiectasias y abscesos.

DIAGNOSTICO:

El diagnóstico de FQ generalmente requiere dos de los siguientes criterios: 1) un test de sudor positivo con niveles de cloro en sudor superiores a 60 mEq/l, 2) enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 3) insuficiencia pancreática exócrina, 4) una historia familiar positiva de la enfermedad. Otros hallazgos sugestivos incluyen retraso de crecimiento, prolapso rectal, golpe de calor, íleo meconial, obstrucción intestinal por atresia, impactación fecal, vólvulo o intususcepción, pólipos nasales, sinusitis crónica o aspermia en el varón. Todos estos síntomas deberían alertar al médico responsable para sospechar la existencia de FQ e indicar la necesidad de practicar un test de sudor y estudios de función pancreática o pulmonar. El test de sudor es positivo solamente en el 98% de los pacientes como la enfermedad; la mayo-

rfa del 2% restante presentan resultados lmites entre 50-60mEq/l y sólo ocasionalmente algunos pacientes presentan valores inferiores a 50mEq/l. Los valores bajos suelen observarse en pacientes sin aquilia pancreática. Cuando se realiza correctamente, el test del sudor excepcionalmente ofrece falsos positivos en lactantes y niños y sólo ocasionalmente da lugar a valores entre - - - 6-80mEq/l en adultos.

Sin embargo veamos el punto de vista y de valores que muestra el sig. autor el cual señala que los electrolitos sodio y cloro en sudor aumentan en la vida adulta a valores tan altos como 92 y 75 respectivamente de mEq/l; es más los pacientes con pancreatitis alcoholica crónica puede tener cloruros de 74-98mEq/l. Así los electrolitos en sudor como diagnóstico único en adultos no debe utilizarse. El diagnóstico en adultos, se basa en la presencia de tres ó más de los siguientes datos: datos clínicos sugestivos, historia familiar positiva, electrolitos en sudor mayores de 80mEq/l insuficiencia pancreática y cambios caracterfsticos en glándulas mucosas en biopsia. Los heterocigotos tiene electrolitos séricos normales. El contenido electrólítico del sudor normalmente varía con su cantidad. El test del sudor más fiable es el que proporciona el método de Gibson y Cooke, de iontoforesis con pilocarpina, el cual

proporciona la máxima estimulación del sudor, unido a su análisis químico cuantitativo de la composición iónica de una cantidad de sudor adecuada (más de 100mg ó 0,1 ml). La composición -- electrolítica deberfa medirse cuantitativamente utilizando un foto -- metro de llam para el sodio y/o un método titrimétrico para el cloro. Los métodos de conductividad eléctrica tales como los elec trodos de lectura directa, son ampliamente utilizados pero sus resultados son menos fiables. Un test de sudor positivo deberá ser siempre repetido en un centro donde el tes se realice frecuente -- mente y ofrezca garantías, antes de ser aceptado como positivo. Valores de cloro o sodio entre 50- 0 siempre son sospechosos y deberán repetirse.

Desde 1959 Gibson y Cooke presentaron una prueba para determinar Cl y Na en forma cuantitativa en el sudor de pacientes con sospecha de FQ. Utilizan por primera vez pilocarpina por -- iontoforesis, es decir, el hacer pasar esa sustancia a travez de - la piel intacta con objeto de que ese farmaco estimule la sudora -- ción local, la que será recogida en un disco de papel filtro previa -- mente pesado. Una vez recolectada la muestra es posible proce -- sarla para determinar cuantitativamente el contenido de sodio y -- cloro. Se encontró que la sudoración inducida de esa forma es -

similar a la que resulta de la elevación de la temperatura. Se ha usado entonces como prueba diagnóstica para FQ.

Justo con el avance de la tecnología mundial se han tratado de buscar algunos otros métodos que sirvan para establecer el diagnóstico de FQ.

Desde 1955 fué introducido el método de electrodo selectivo al ión que es un aparato comercial patentado que establece la lectura directa de la cantidad de ión.

Esta técnica conforme ha pasado el tiempo ha sido modificada y en muchos casos se manifiesta la simplicidad del método y su utilidad para detectar el padecimiento aún en los recién nacidos; así mismo se llevaron a cabo estudios comparativos con el método de Gibson y Cooke concluyendo que los resultados son muy similares, aunque se recomienda el uso de la iontoforesis en los casos dudosos.

Este método en la actualidad sigue siendo utilizado en algunos centros hospitalarios y es de fácil uso, su inconveniente es el alto costo del aparato. Como no es nuestro objetivo señalar todas las pruebas utilizadas anteriormente a la más fiel únicamente señalaremos que la utilizada en la Asociación Mexicana de Fi-

bro^sis Quística es la iontoforesis por pilocarpina con aparato señalado y mencionaremos como lo realizan: esté método no presenta ninguna dificultad, se puede hacer en menos de una hora, no es doloroso, no presenta complicaciones y se efectua aún en enfermos deshidratados. Para realizar la recolección se estimulan las glándulas sudoríparas en una pequeña área de la piel que generalmente es el brazo, aplicandose una solución diluida de pilocarpina y por medio de una carga eléctrica muy debíl se puede recolectar el sudor en una gaza o papel filtro que se aplica en la zona que esta cubierta con un plastico. Cuando las concentraciones de Na y Cl estan elevadas en cantidades ya señaladas se hace diagnóstico. Existen varios puntos básicos a considerar para la interpretación de esta prueba:

1. - El método para la recolección del sudor.
2. - La edad del paciente, ya que en el recién nacido y en el adolescente los niveles de electrolitos en sudor estan más elevados que en el resto de las edades.
3. - La dieta y las condiciones particulares del paciente.
4. - Algunos factores circunstanciales.
5. - Las cantidades de sudor recolectado ya que cuando la muestra es mayor la determinación es más fácil; la minima cantidad -

conflable para poder determinar los niveles es de 50mg.

NO HAY CORRELACION ENTRE LA CANTIDAD DE ELECTROLITOS EN SUDOR Y LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD.

CUIDADO: - Jamás se deberá obtener la medición de los cloruros en el sudor envolviendo al paciente desnudo en plástico y propiciándolo mediante el calor una sudoración general, ya que puede provocar su deshidratación, pudiendo ser en algunos casos muy severo e incluso fatal. (Este método se utilizó anteriormente). - La prueba del sudor no es útil para la identificación de heterocigotos. Para detectar a los heterocigotos se está trabajando actualmente sin embargo aún no se tiene una prueba 100% fiel para ello. Una que se señala por Lieberman en 1984 es la del factor y co-factor lecitina-like en suero sin embargo la ingesta, los antibióticos y otros factores pueden influir en los resultados y aún no es la más fiel. Actualmente se está trabajando a nivel de ingeniería genética para tratar de encontrar el defecto cromosómico y detección de heterocigotos en Cuernavaca Morelos.

También es importante señalar que se estudia sobre la detección de FQ. intrauterina, un estudio de ellos se baja en estudios previos que muestran que los pacientes con FQ tienen en sa-

liva y plasma deficiencia de hidrolisis proteica del ester de arginina, y han visto que el guanidinobenzoatomethylbellifero (MUGB) puede demostrar esta deficiencia en liquido amniotico por medio de el monitoreo cuantitativo, cualitativo de MUGB por diferentes procedimientos como analisis cuantitativo, filtración columnar y foco isoelectrico de poliacrylamida en la mitad del embarazo, el cual ha dado muy buenos resultados y que actualmente usan en el hospital Memorial Children's Chicago como como monitoreo a las pacientes con riesgo de tener hijos con FQ.

Hay algunas enfermedades que producen falsas positivas en el pacientes que cabe mencionar Insuficiencia Adrenal, displasia ectodermica, diabetes insipida, o enfermedad por atesoramiento de glucogeno.

En un reporte de Schwachman con 745 pacientes con FQ la cifra más baja fue de 77mEq/l de Cl y 72 de Na (2). Existe una sola tesis previa a ésta de FQ la cual trato de ver los valores normales de electrolitos en sudor el cual se realizó en 70 lactantes encontrando valores de 12.9 a 36.12 mEq/l lo que va acorde con lo señalado en la literatura de valor normal en menos de 60 mEq/l (tesis 26).

Todo lo anteriormente relatado fué en relación a uno de los criterios de diagnóstico de FQ que fué el test positivo en sudor. Ahora trataremos del segundo inciso señalado para el diagnóstico que es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El examen de una Rx de tórax puede ser de gran valor para un diagnóstico temprana de FQ. Los cambios tempranos pulmonares, son un irregularidad en la aéreación del área de atelectasia y una sobredistención generalizada, lo cual puede aparecer mucho antes de que existan síntomas pulmonares o signos físicos. Conforme la enfermedad progresa, los Rx muestran incremento en la hiperinflación mostrada por una depresión diafragmática, incremento en el diámetro A-P, radiolucides en los campos pulmonares y una estrecha silueta cardíaca. También pueden verse áreas con infiltración lobar o segmental, atelectasias, incremento en crecimiento de ganglios parahiliares y reforzamiento peribronquial. Las bronquiectasias son comunes y ocasionalmente puede existir neumotorax y abscesos, y hemostisis masiva.

La severidad del daño pulmonar puede ser medido en mayores con pruebas de función pulmonar y aún con técnicas relativamente sencillas como el flujo respiratorio máximo medido en un medidor Wright, la capacidad vital forzada, y el volumen res-

piratorio máximo en un segundo que puede medirse en un Vitalografo.

Existen reportes que señalan que la interpretación de una Rx de Torax es un buen indicador para señalar la severidad del daño pulmonar comparada con pruebas funcionales regionales sofisticadas.

En los niños con manifestaciones más severas, la enfermedad comienza tempranamente, coincidiendo con etapas de rápido crecimiento pulmonar. Si bien existen evidencias de que la FQP afecta dicho crecimiento, las alteraciones que provoca no están definidas aún en forma completa. Por tal motivo el Dr. Shardonofsky y cols del Centro Respiratorio Dr. Ricardo Gutiérrez en Buenos Aires Argentina realizaron un estudio para ver el impacto de la enfermedad en los pulmones.

Las medidas radiométricas estiman el crecimiento del pulmón y su continente, ya que ambos son interdependientes en su crecimiento. En los pacientes con FQP se observó un deficit del crecimiento pulmonar radiológico concordante con el deficit del crecimiento somático. En estos pacientes pudo incrementar las dimensiones radiométrias la hiperinflación y de este modo cancelar la -

disminución de las mismas debido al déficit del crecimiento o a la presencia de área de atelectasia o fibrosis. No obstante, la presencia de hiperinflación radiológica no determinó variaciones significativas en las medidas radiométricas, ni en las relaciones entre éstas y las medidas antropométricas. Mediante la metodología utilizada no se observó un efecto específico de la enfermedad fibroquística del páncreas sobre las medidas pulmonares, aún en los pacientes con ausencia de hiperinflación radiológica. Estos resultados inducen a pensar que el pulmón sufre el efecto de una injuria nutricional general. Hay estudios que apoyan esto señalando en el sentido que el déficit del crecimiento pulmonar radiológico en los niños fibroquísticos sería secundario a desnutrición y no a un efecto específico de la patología pulmonar crónica asociada con la enfermedad. En un grupo de enfermos sin esteatorrea ni compromiso nutricional, la función pulmonar fué significativamente mejor que en los pacientes con compromiso pancreático manifiesto y desnutrición. Así mismo este punto de Rx para el diagnóstico es bastante válido ya que de hecho Shwachman realizó una tabla -- que ya hemos señalado en cuadro clínico el cual evacua parámetros clínicos, estado nutricional y radiografías para revisiones de valoración pronóstica y de tratamiento. Se menciona en algunos textos que existe tendencia a afección de los lóbulos superiores. Aproximadamente

madamente en un 2% de pacientes adultos con FQ, los datos radiológicos o de la función pulmonar no están alterados. Se ve ahora con mayor frecuencia una Rx de tórax normal por el diagnóstico realizado en periodos neonatales.

Se han realizado estudios de tolerancia al esfuerzo en niños con FQ los cuales han mostrado una buena resistencia muscular al ejercicio físico el cual es bien tolerado. Estos datos, los radiológicos y el cuadro de problemas obstructivos pulmonares crónicos son como se señalaba otro dato más que apoya el diagnóstico de FQ. Ahora tocaremos otro punto diagnóstico que es el de insuficiencia pancreática exócrina.

El 85% de los pacientes con FQ tienen participación pancreática que se manifiesta por deficiencia de enzimas digestivas, o aquilia pancreática origina una dificultad para digerir alimentos y unas heces mal olientes, y de características que ya hemos señalado. La FQ debería sospecharse en todo niño con dificultad para desarrollarse a pesar de una ingesta adecuada. La aquilia pancreática puede ocurrir más tarde y ser progresiva. Hadorn, Johansen y Anderson en 1958 realizaron test de pancrociminascretina que los pacientes presentaban una secreción pancreática inferior a la normal con muy bajo contenido en bicarbonatos, aumento de la visco-

sidad y concentraciones enzimáticas anormalmente altas. A la vista de lo cual, estos autores hipotetizaron que la mayoría de las glándulas exocrinas producen 2 tipos de secreción: una de sustancias orgánicas altamente concentradas y una secreción más diluida conteniendo principalmente electrolitos, la cual diluye la anterior. Sus resultados indicaron que en la FQ falla la producción o dilución con una cantidad adecuada del 2º tipo en los conductos de las glándulas afectadas, dando lugar a la obstrucción patológica tan característica de la enfermedad, los autores postularon que está alteración ocurría en otras glándulas exocrinas o conductos afectados por la FQ. Debido a que las concentraciones de electrolitos en estas secreciones eran difíciles de medir o cuando podían medirse variaban desde niveles elevados de Na y Cl en sudor y mezcla de saliva a niveles bajos de Cl y Na y bicarbonato en la secreción de moco del árbol bronquial y pancreás, aún continúa investigándose sobre la importancia de estos hallazgos. La afectación pancreática puede comprobarse mediante sondaje duodenal y medida de bicarbonatos y enzimas digestivos del contenido duodenal. En el 15% de los pacientes sin aquilia pancreática, los tests de estimulación con secretina y pancreocimina revelan una disminución del volumen de agua y bicarbonato contenidos en el jugo duodenal y niveles normales o incluso elevados de enzimas digestivas. Este test raramente se realiza hoy en día, debido a que los

determinaciones de tripsina o quimiotripsin en heces generalmente demuestran la sospechada deficiencia de enzimas digestivas; -- desgraciadamente, el test fecal no es fiable en adultos. La de-- terminación de isoamilasa pancreática en suero muestra cifras - bajas o ausentes en pacientes con FQ y aquilia pancreática y normales o altas en el 15% de los pacientes sin aquilia. Estos test pueden utilizarse para seguir el desarrollo de la aquilia pancreática pero la evidencia de alteración de la función pancreática está presente solamente en el 85% de pacientes con FQ. Un reporte reciente ha descrito pancreatitis aguda recurrente en pacientes con función pancreática exócrina normal.

La prueba de Bentriomida es una prueba de administración oral de una droga de investigación (ácido N benzoil-L-tirosyl-p-aminobenzoico) que se une a la quimotripsina pancreática en el tracto intestinal superior. El PABA liberado se absorbe en tubo - digestivo, se conjuga en el hígado y se excreta en la orina. Colectando la orina de . horas se puede cuantificar los productos de excreción. Hay datos con buena correlación cuantitativa de determinación fecal de quimiotripsina, sin embargo pueden existir falsas positivas si hay alteraciones en el vaciamiento gástrico, en-- fermedades de la mucosa, hepáticas o renales. La presencia de enzimas en heces no excluye el dx de FQ. De tal forma que los

que los marcadores más fieles, más sensibles, pero poco específicos, son la determinaciones de enzimas en heces y la isoamilasa pancreática sérica.

En relación al 4o. punto para diagnóstico que es el de la historia familiar de la enfermedad a veces es más difícil por lo que se ha señalado ya previamente que en ocasiones puede el gen alterarse muchas generaciones y por motivos desconocidos seleccionarse y no presentarse y entonces al tener al primer miembro de una familia afectado no encontraremos el antecedente, sobre todo por la forma de herencia y por la incapacidad como sabemos actualmente de la detección de heterocigotos.

El diagnóstico en adultos: Aunque en la mayoría de los pacientes con FQ son diagnosticados antes de los 13 años de edad, en 1977 pudimos ver a 27 pacientes cuyo diagnóstico se realizó -- más tarde (entre los 13 a 25 años). Ellos suponen solamente el 3.4% de los 720 pacientes con FQ vistos durante los 18 años anteriores. Solamente 8 no tenían síntomas sugestivos de FQ aunque eran estériles. 8 de ellos tenían historia familiar positiva de FQ -- incluyendo a los 3 varones asintomáticos, y todos ellos presentaban electrolitos en sudor por enzima de 90mEq/l. En el cultivo de esputo de 15 de ellos se obtuvo Pseudomona y en 14 Staphylococo

dorado. Los 23 pacientes presentaban pansinusitis en las Rx de senos. Otros hallazgos que deberfan haber movido a una sospecha más precoz de la enfermedad fueron la aspermia en varones y el retraso o ausencia de la menarquia en las hembras. Recientemente Stern y Cols recibieron 7 pacientes que presentaban cifras intermedias de electrolitos en sudor, manifestaciones pulmonares típicas de FQ incluyendo bronquitis por *Pseudomona* pero sin sintomatología digestiva ni endemica de deficit de enzimas digestivas pancreáticas. Los pacientes en los que se determinó tenfan bandas de isoamilasa pancreática en el suero por inmunoelectroforesis. En la autopsia de uno de los 7 pacientes se encontraron minimas alteraciones pancreáticas pero lesiones pulmonares típicas de fibrosis quística. Su hermana presentaba una pancreatitis recurrente. 2 pacientes tenfan polipos nasales y en otro se comprobó una aspermia. Uno tenfa un hermano con FQ típica. Esto hace pensar que la FQ es una enfermedad genética que resulta de una condición de homocigoto para un locus multigenico de FQ y que los 7 pacientes descritos tienen homocigotos únicamente para una porción de esta locus. Esta hipótesis puede explicar el tipo de enfermedad en aquellos pacientes en los que faltan uno o más de los rasgos clásicos de la enfermedad.

Existen metodos de detección de FQ en neonatos aparentemente sanos pero generalmente no son considerados como satisfactorios. Los niños con FQ tienen un aumento en la cantidad de albumina en el meconio (más de 20 gramos /g, meconio) el cual puede detectarse en la tira reactiva para meconio. Sin embargo al menos el 10% de los niños afectados dan un resultado negativo. Con esta tira los falsos positivos son 0,5%. Con lo cual se puede detectar al nacimiento al 90% de niños con FQ y manejarlos para mejorar su curso clínico. Hay dx de malaabsorción de grasas por pruebas respiratorias con trioleina marcada con C13 y con trioctanoína. Los niveles de quimi tripsina fecal generalmente están por debajo de lo normal (120 microgramos/g de heces) y la grasa neutra generalmente se observa en la microscopia fecal. La mayoría de los pacientes tienen una esteatorrea severa, que es facilmente detectada en una estimación química; de 10 a 50 g. por día, estas cifras estan por arriba de límite normal de 4 g. por día para los niños , los niveles normales de bicarbonato duodenal son un fuerte dato en contra del diagnóstico de FQ. (Hadorn y cols 19 8. errores en el diagnóstico.

Estos pueden caer en 2 categorías principales. La primera, el clínico no considera el diagnóstico de FQ en casos de infecciones pulmonares recurrentes y en enfermedades recurrentes -

que ameritan mayor investigación. El desarrollo del niño generalmente no ha sido adecuado y en este momento tanto el niño como los padres están desmoralizados, perdiendo la confianza en su médico. Si todos los niños que sufren de infección pulmonar recurrente tuvieran una prueba del sudor muchos de éstos se evitarían. También aquellos niños cuyas evacuaciones son persistentes anormales particularmente si su crecimiento es pobre-debería tener una prueba del sudor como parte de su investigación.

Segundo, la FQ se considera como un probabilidad diagnóstica pero las facilidades del laboratorio son inadecuadas. Los niveles de electrolitos en sudor son falsamente reportados en un niño con infecciones pulmonares recurrentes o con otros datos clínicos sugestivos y el diagnóstico de FQ se hace con toda la preocupación y ansiedad que esto trae a la familia. Es subsecuentemente muy difícil de convencer a los padres de que su hijo no tiene FQ aún cuando las investigaciones refutan el diagnóstico con completa certeza.

Otro posible error es que la prueba del sudor se reporta normal cuando los niveles de electrolitos están realmente elevados. Esto es un error menos frecuente y parece que ocurre más frecuente con la lectura directa del electrodo del cloro. Muy ---

raramente el nivel de sodio y cloro en el sudor pueden ser normales en la infancia temprana para meses después caer en rangos de FQ. Extremadamente raro que los niveles permanezcan normales en un paciente con FQ comprobada (Sarsfield en 1975). Hay muchos problemas prácticos en la realización de la prueba del sudor y consecuentemente la posibilidad de error. La decisión final de si un niño tiene o no FQ, debe tomarla un médico que tenga todos los datos clínicos, de laboratorio y responsable. Para establecer el diagnóstico correcto es de crucial importancia y como los errores siempre ocurren en medicina, la mayoría de los que se presentaron previamente son potencialmente previsibles si se toman las precauciones debidas.

Se debe tener en cuenta aquellas condiciones en el diagnóstico diferencial que dan resultados anormalmente altos de prueba de sudor (Deficit de glucos -fosfatasa, hipotiroidismo, mucopolisaridosis, fucosidosis, mal nutrición, entre los otros ya señalados)

TRATAMIENTO DE LA F.Q.

El tratamiento como se ha mencionado es sintomático, enfocándose a ser individualizado.

En los últimos 25 años el tratamiento de la FQ ha --
cambiado notoriamente como resultado de los nuevos conocimien-
tos en microbiología, el desarrollo de nuevos antibióticos y de -
los métodos para su administración así como las nuevas prepara-
ciones de recubierta enterica de enzimas pancreáticas y el desa-
rrollo reciente de membranas enriquecidas con alta concentración
en oxígeno. Las últimas aún están en fase experimental pero -
pueden eliminar la complicación más ferrea de la terapia por in-
halación, al filtrar virus y bacterias.

El tratamiento específico de la FQ precisa de una me-
jor definición del defecto básico y de su fisiopatología. Sin em--
bargo, los esfuerzos terapéuticos deberán dirigirse empíricamente
contra todas las manifestaciones protiformes de la enfermedad. -
La FQ constituye un cuadro sumamente completo, cuyo curso evo
lutivo y manifestaciones clínicas varía de un paciente a otro.

Una parte de esta variabilidad puede deberse a caracte-
rísticas genéticas distintas pero también puede ser secundaria a -
factores ambientales, tales como la exposición a ambiente seco,
infección, mal nutrición, cirugía, variaciones en la terapéutica y
factores socioeconómicos.

Debido a su complejidad primarios y secundarios involu

crados en cada paciente y su familia, el cuidado individualizado es difícil debiendo ser compartido y requiriendo de servicios médicos facultativos y personal auxiliar, también es importante la cooperación y el trabajo en equipo. Las necesidades de cada paciente son variables, algunos requieren asistencia quirúrgica o psicológica, pero todos ellos se benefician de la asistencia del pediatra local o del médico general y de la supervisión y coordinación del tratamiento general pero parte de un especialista con amplia experiencia en la enfermedad.

Se ha comprobado que la asistencia óptima se consigue compartiendo las tareas y ayudándose unos a otros, con cariño, satisfaciendo las principales necesidades del paciente. El equipo y su funcionamiento varía de un centro a otro. Sin embargo es importante asignar al paciente dentro del grupo a un médico concreto. Lo ideal sería poder localizar en cualquier momento a un miembro del grupo del centro que tuviera acceso a la Historia clínica del paciente. El pediatra general es un miembro importante del grupo para proporcionar los cuidados pediátricos generales, aconsejando sobre todo las vacunaciones y la terapéutica antibiótica aguda, pero no puede esperarse de él que maneje la gran variedad de problemas con los que uno se tropieza en la asistencia de estos enfermos. Ningún médico por sí solo puede cubrir com-

pletamente todas las necesidades del paciente.

Como sugiere Doershuk, deberfan programarse visitas regulares a intervalos de 4- semanas al especialista, incluso -- aunque no existan problemas que lo requieran. Este modo de proceder es la mejor garantfa para asistir a todos los aspectos de la enfermedad del paciente y proporcionar una asistencia continua y completa del paciente. Debe disponerse de tiempo y oportuni--dad para indagar sobre problemas de comportamiento, financieros y psicosociales, médicos y otros problemas dentro de la familia que pueden interferir tanto en la asistencia del paciente como en la adaptación del mismo a su enfermedad. Dependiendo de la -- frecuencia de las visitas al médico deberá disponer de 30-50 por visita y paciente. Cualquier manifestación de la enfermedad que presente cada paciente deberá tratarse y cuando sea posible pre--venirse. Los médicos implicados si quieren practicar una buena medicina preventiva pueden prevenir o retrasar significativamente manifestaciones tales como la nutrición, deficiencias en vitaminas liposolubles, obstrucción intestinal, prolapso rectal, enfermedad - pulmonar crónica, hiponatremia y enfermedades infecciosas tales - como tosferina, sarampión e influenza.

Dado que el 90% de la morbilidad y mortalidad se deben

a la lesión pulmonar obstructiva crónica y a la infección pulmonar secundaria el objetivo fundamental del tratamiento será ocuparse de las mismas. El conocimiento de la fisiopatología de la lesión pulmonar nos señala el porqué de la prevención de la presencia de lesiones ya desarrolladas. Todos los cambios producidos en el tracto respiratorio tienden a ser permanentes. La lesión inicial parece deberse a un acumulo de secreciones en los bronquios menores y bronquiolos, los cuales se afectan como resultado de un trastorno en los mecanismos normales de la higiene pulmonar, y el resto de la fisiopatología ya señalada.

Con objeto de preparar a los padres y pacientes para una terapéutica intensiva y precoz de la complicación pulmonar de la FQ en forma domiciliaria, las técnicas de aerosolterapia y drenaje postural segmentario deberán iniciarse precozmente. Estas medidas pueden utilizarse en casa para tratar las infecciones respiratorias agudas recurrentes o las reactivaciones de infección crónica.

La mayoría de las medidas requerida para un tratamiento adecuado de la FQ han sido presentadas por Doershuk y Stern. Creemos que la terapia de nebulización es una medida efectiva. Estaterapia puede dividirse en 2 tipos:

1. - Tienda de humidificación o inhalación directa, la cual debe usarse durante periodos prolongados en su intento para humidificar o prevenir la desecación de las secreciones;
2. - Aerosolterapia intermitente, la cual se utiliza para administrar medicación tópica.

Para aquellos pacientes que presentan broncoespasmo secundario a alergia o a infección crónica puede ser efectivo el empleo de broncodilatadores en aerosoles con 0.01ml/kg con un máximo de 0.5 ml de 1:200 isoproterenol o 0.1-0.3 ml de isoetarina. Puede agregarse teofilina oral de 15-20 mg/Kg/dfa en 24 con niveles en sangre.

El drenaje postural segmentario con palmada y vibración en el tórax y los ejercicios respiratorios proporcionan un drenaje eficaz de las secreciones bronquiales, especialmente cuando se han fluidificado.

En casa será de acuerdo a necesidades así como en casos quirúrgicos. La infección pulmonar suele ser causada por Staphulococo y Haemophillus, así como pseudomona, proteus, E. coli y Klebsiela esta última tiene tendencia a producir enfermedad poco intensa y tiende a ser resistente a los antibióticos. Es útil el cultivo y antibiograma, para terapeutica antibiótica. Cuando -

se utilizan antibióticos deben prescribirse de modo intensivo y específico. Deben utilizarse las dosis máximas en las infecciones severas. En los graves lo mejor es IV. En pacientes con infección por Staphulococo y Haemofillus, la remisión completa de la infección debe ser la meta. La erradicación de la misma puede requerir 2-12 semanas de terapia antibiótica intensiva y es más probable cuando el árbol bronquial se ha limpiado de secreciones. Durante este periodo el agente antibiótico utilizado debe variarse con objeto de conocer los cambios que ocurren en la flora bacteriana y las sensibilidades. En caso de pseudomona utilizan tetraciclina, ampicilina y sulfisoxasol o trimetoprim más mulfametoxasol. La terapéutica intensiva oral con estas drogas puede erradicar los germenés en pacientes con mínimo daño bronquial irreversible, pero raramente esto es posible en pacientes con enfermedad avanzada, aunque incluso se aprecie una marcada mejoría clínica.

En la mayoría de pacientes ésta bacteria es muy patógena y produce daño progresivo grave de las lesiones si la terapéutica se suspende.

La presencia de varios patógenos requieren uso de más de un antibiótico. Cuando la enfermedad avanza, la flora predominante es la pseudomona, incluyendo recientemente la sp. u otros

germenes gram neg, otros que solo son sensibles a los aminoglicosidos IV, colistina, y/o ureido o piperazin-penicilinas. Sin embargo es frecuente encontrar resistencia a estas penicilinas, la tobramicina es efectiva generalmente, contra las pseudomona aureginosa o cuando se usa en modo sinérgico con las demas nuevas penicilinas, estas últimas pueden ser parenterales a dosis altas por lo general sin producir efectos tóxicos.

La ceftacidimia puede ser efectivo y es nuevo, no es tóxico y sirve en pseudomona sp y sigue constituyendo una gran ayuda por lo que tanto este medicamento sigue siendo estudiado al igual que otros.

En los pacientes asintomáticos no debe utilizarse terapéutica antibiótica. En los casos muy avanzados con tos persistente y cambios radiológicos, los antibióticos deben utilizarse libremente y a grandes dosis siempre que exista evidencia de reactivación de la infección crónica. En algunos casos deberán utilizarse de modo constante. El conocimiento de la historia previa del paciente y un estudio radiológico a menudo ayudan a tomar estas decisiones. En casos avanzados las infecciones por pseudomonas y otros organismos gram negativos suelen persistir y los Staphilococos son más difíciles de eliminar. Estos pacientes fre-

cuentemente requieren de hospitalizaciones y grandes dosis de antibiótico intravenoso.

El tratamiento amplio requiere atención sobre la deficiencia pancreática. El tratamiento deberá dirigirse a proporcionar un adecuado aporte calórico. Los lactantes pequeños pueden necesitar más de 200 calorías por Kilo por día. Una dieta libre de grasas deberá evitarse. Los ácidos grasos esenciales no deberán excluirse durante períodos de rápido crecimiento. Los alimentos sólidos deberán añadirse precozmente. Los pacientes mayores deberán guardar una dieta hiperproteica con restricción de grasas de acuerdo con la tolerancia. No son necesarias dietas restrictivas rígidas.

El paciente con aquilia pancreática demostrada, la administración de enzimas pancreáticos conduce a una mejoría de la digestión y absorción. El mejor preparado pancreático es la pancreasa con cobertura entérica o el Cotazym S, administrándose de 1-3 por comida.

La mejor preparación enzimática hasta el momento es el Pancrease ya que son enzimas en microesferas que no se destruyen con el pH gástrico y pueden llegar al duodeno. Sin embargo como sabemos la eficacia es relativa y variable y no corrige -

totalmente el problema. Su ineficacia está dada por la necesidad de darlas por vía oral y al llegar al estómago se destruyen las -- otras preparaciones por la pepsina y el HCl, lo que las desactiva en relación al tiempo de contacto entre enzimas y jugos gástricos y de la concentración del ácido. En el duodeno otro problema - - afecta a la lipasa, el 10% de la lipasa que llegó al duodeno debe por digestión óptima de grasas operar en un medio casi neutro química mente. En la FQ la capacidad de producir bicarbonato está com prometida por lo que el duodeno está relativamente ácido lo que - reduce la capacidad de la lipasa. Para que actúe ésta enzima es necesario el papel de las sales biliares que son detergentes bioló gicos potentes indispensables para la dispersión de la grasa y lue go para la solubilización. La lipasa es tensoactiva y se adhiere a la superficie de las gotas de grasa. A menor tamaño de las go-- tas mayor es la superficie de contacto total, debido a la acción - detergente de las sales biliares se forman gotitas de grasa más - pequeñas ofreciendo por ello mayor campo de acción a la lipasa. Las sales biliares por pérdida en heces a veces son tan importan tes en los niños con FQ que les es imposible compensarlas con -- una secreción aumentada y por que la concentración de sales biliar es en duodeno son débiles. A pesar de la insuficiencia de los oo nocimientos actuales en lo relativo de sales biliares en la actividad

de la lipasa pancreática, algunos extractos pancreáticos que existen en el mercado tienen pequeñas cantidades de sales biliares - con el fin de aumentar su eficiencia esto es lo que ha llevado a los fabricantes a envolver las cápsulas y protegerlas de los ácidos. Se han recomendado antiácidos como el bicarbonato e hidróxido de aluminio para combatir esta acidez lo que en teoría esto debería disminuir la degradación de las enzimas en el estomago pero en realidad los resultados obtenidos han sido desalentadores. El bicarbonato ha tenido efectos variables e imprevisibles. Los de hidróxido de aluminio han sido nulos. Mas recientemente se ha usado con éxito la cimetidina (inhibidor de la secreción gástrica) que se utiliza en ulcera gastroduodenal, se ha visto que es eficaz, para impedir la degradación de las enzimas a nivel del estomago.

Sin embargo su uso a largo plazo no está autorizado y se ignoran efectos secundarios. En conclusión a este aspecto podría decirse que las enzimas orales deberían poner fin a problemas de digestión, diarrea y esteatorrea en FQ. Es indudable que las preparaciones habrán de modificarse, para asegurar la integridad de su actuación enzimática durante el paso obligado por el estomago y para aumentar su eficacia en duodeno.

Las manifestaciones evidentes de deficiencia de vitaminas liposolubles son infrecuentes pero los análisis cuantitativos - a menudo revelan niveles bajos de vitamina E y vitamina K en muchos pacientes. Para prevenir estas deficiencias algunos autores prescriben rutinariamente preparados multivitamínicos hidrosolubles en por los menos la dosis habitual diaria. La vitamina E se prescribe en dosis de 50 a 100 mg/kg/día por debajo de los 2 años de edad y 100 a 200 mg/día más adelante, debido a que se pierden grandes cantidades excesivas de Na y Cl por sudor en pacientes con FQ, durante los meses de calor, enfermedades febriles o ejercicios exagerados debe de administrarse cloruro sódico a dosis de 1-3g/día según el peso durante estos periodos.

Otras de las complicaciones de la FQ deberán tratarse adecuadamente. La oclusión intestinal aguda, o equivalente del ileo meconial, cirrosis biliar, varices esofágicas sangrantes, -- ascitis ó hiperesplenismo, diabetes, retraso del desarrollo o pu- bertad y cor pulmonale entre otros necesitan una detección precoz y un tratamiento adecuado.

Finalmente los problemas psicológicos son frecuentes. Debe de extremarse los esfuerzos para reconocer la existencia de tales problemas precozmente y luchar contra ellos utilizando todos

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

los mecanismos habituales disponibles, incluyendo las terapias sociales, psicólogos y psiquiatras, la rehabilitación por consejeros ocasionales es a menudo muy útil en el manejo de adolescentes y adultos jóvenes.

PRONOSTICO:

La FQ sigue constituyendo una enfermedad fatal; sin embargo, el pronóstico de vida ha mejorado notablemente en los últimos 30 años, esto es indudablemente el resultado de:

- 1) La investigación básica.
- 2) El diagnóstico precoz.
- 3) Un mejor tratamiento.
- 4) Cambios de actitud de los Médicos especialmente en los centros de FQ.
- 5) Un uso más agresivo de los nuevos y mejores agentes farmacológicos y de los equipos técnicos terapéuticos.

Dado que siguen los progresos en todas estas áreas, -- continua la esperanza de mejorar el tiempo de vida. Actualmente existe evidencia de que los pacientes que no tienen aquilia pancreática presentan síntomas clínicos mas moderado, valores más bajos de cloro en sudor, y participación pulmonar menos severa.

En el futuro será posible utilizar todas las variantes de

la enfermedad para mejorar su conocimiento y determinar la contribución de cada variante al curso y a la expresión del 1982, el 50% de los pacientes que no presentaron ileo meconial al nacimiento habían sobrevivido hasta los 23 años de edad y en más de un tercio de los mismos la supervivencia fué de más de 30 años. -- Los pacientes adultos trabajaron como doctores, abogados, sacerdotes, fisioterapeutas, ingenieros, maestros, políticos, amas de casa, vendedores y obreros corrientes.

Di Sant'Agnese y Levine estaban casados. Este último autor comunicó que los médicos podían asegurar a sus pacientes casados que tendrían una razonable probabilidad de función sexual normal y éxito en su matrimonio.

Algunos de los pacientes continúan vivos y la enfermedad permanece como una sobrecarga gratificante para el médico implicado.

Únicamente cabe señalar para finalizar que existen --- aproximadamente 150 centros donde se manejan a los niños con FQ mundialmente los cuales algunos son fundaciones inicialmente altruistas y que en México ha sido la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística la iniciadora en este país de la mayor difusión tan

to medica como publicitaria a nivel general y que gracias a ello el diagnóstico al igual que en otros publicados la enfermedad se diagnóstica a menor edad, se inicia el tratamiento en forma muy temprana y el pronóstico mejora en dichos pacientes como ya lo señalamos.

J U S T I F I C A C I O N

Después de habernos documentado un poquito acerca de lo que es la enfermedad de Fibrosis Quística y saber que existen muy pocos reportes de estudios tanto clínicos como anatomopatológicos en nuestro país, comprendemos que dadas las condiciones de las enfermedades propias de nuestra población y la relativa poca información que se tiene en relación al padecimiento tanto a nivel de población general como médica y ya sabiendo la forma de herencia y la cantidad de portadores que deben existir (sin tratar de extrapolar datos de otros países y razas) considero justificable el estudiar a pacientes ya diagnosticados como enfermos con Fibrosis Quística y verificar cuales son los datos clínicos -- que presentan para así poder sospechar la posibilidad diagnóstica dentro del diagnóstico diferencial de los datos que encontremos -- para dar un tratamiento temprano y con ello subsecuentemente -- ofrecer a los pacientes una mayor sobrevida y una mejor calidad de vida.

Ya que como hemos visto el tratamiento es básicamente preventivo de daños irreversibles y sintomático y que sin embargo no sabiendo cual es el defecto básico de la enfermedad el -- hecho de diagnosticar más pacientes y conocer la fisiopatología ha

logrado una sobrevida cada vez más alta.

OBJETIVOS:

1. - Demostrar que exista FQ en la República Mexicana.
2. - Verificar si la sintomatología clínica y los resultados tanto de sexos como la cuantificación de electrolitos en sudor son iguales o comparables a los señalados en la literatura mundial.
3. - Ver edades promedios de vida en pacientes con dicho diagnóstico en la República.
4. - Ver cuales son los lugares en donde se ha realizado el Dx.
5. - Ver desde cuando se inician las manifestaciones clínicas y -- cuanto tiempo después se ha realizado el diagnóstico.
6. - Lograr que se piense en esta entidad como una posibilidad Dx dentro del diagnóstico diferencial de otros padecimientos.
7. - En caso necesario implementar en H. R. "20 de Noviembre" recursos para hacer el Dx.

PREGUNTAS QUE MOTIVARON ESTA TESIS.

¿Existe la FQ en la República Mexicana?

¿Se hace diagnóstico de la misma en el I. S. S. S. T. E.

¿Cuales son los datos clínicos y de laboratorio que se presentan en estos niños?

¿Hay posibilidades de hacer el diagnóstico con apoyo de laboratorio en H.R. "20 de Noviembre"?

¿El Pediatra no debe tratar este tema por referirse en la mayoría de los textos como poco frecuente, siendo que a veces existen más reportes de que la enfermedad realmente no es tan poco frecuente y que estos niños tienen cada vez mejor pronóstico? (Sin olvidar que existen otros de igual importancia).

¿Hay en México clínicas o Asociaciones u Hospitales donde se dediquen a la atención de estos pacientes (Sabemos que hay aproximadamente 150 a nivel mundial)

HIPOTESIS:

Considero que dadas las bases y antecedentes, la FQ es una enfermedad que existe en nuestro país, que se diagnostica poco -- porque se piensa poco en ella, que no existe la tecnología bien -- implementada en los centros médicos.

Que por lo tanto los pacientes a estudiar seguramente el diagnóstico se ha hecho en forma tardía y que quizá algunos - tengan ya lesiones severas.

Demostrar que no se hace diagnóstico clínico de FQ en H.R. "20 de Noviembre".

Demostrar que no existe motivación médica en diagnosticar enfermedades que son frecuentes o que al menos así se las consideraba.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

Se estudiaron 23 pacientes con diagnóstico confirmado - de Fibrosis Quística que forman parte de la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística y que colaboraron para la tesis en forma - voluntaria. (tienen diagnóstico basado en electrolitos en sudor, - isoamilasas séricas, y grasas en heces, no pudiendo nosotros -- obtener el resultado de estos 2 últimos exámenes pues cada pa- - ciente tiene su expediente en diferentes instituciones y son datos que desconocen). Únicamente se les realizó historia clínica con - exploración física no existiendo riesgos para el estudio y no nece- - sitando más instrumentos que los necesarios para la exploración - de los mismos. Se les estudio aproximadamente en un lapso de 2 meses de sep. a oct. de 1986 para colección de datos, los cuales fueron,, manifestaciones clínicas, sexo, edad, sitio de diagnóstico edad de diagnóstico, tiempo transcurrido entre el inicio de mani- - festaciones clínicas y diagnóstico y resultado de electrolitos en - sudor.

R E S U L T A D O S

Las edades de los pacientes fueron de 8 meses a 22 años . Con edad promedio de 7.25 años. Del total del grupo muestreado fueron el 47.8% masculino y el 52.2% femeninos. La edad de diagnóstico promedio fué de 2 años 8 meses. Los sitios de diagnóstico más frecuente fueron: el primer lugar la AMFQ. -- con un 30.4% de los pacientes extranjero con 17.3%. (Ver cuadro) ISSSTE 0%.

El inicio de las manifestaciones clínicas promedio fué el mes con 4 días.

El tiempo transcurrido entre la manifestación y el diagnóstico fué de 2 años 7 meses relación con los electrolitos en sudor se observó que el total de la población muestreada fué mayor de 10mEq/l con un promedio en la primera prueba de 94.43mEq/l y el promedio de la segunda prueba fué 95.8 .

Los datos clínicos de los 23 pacientes estudiados encontrados fueron: Similares a lo reportado en literatura médica referida. (Ver cuadro anexa).

GRUPOS DE EDADES DE PACIENTES ESTUDIADOS

RECIEN NACIDOS	-	0
LACTANTES	-	4
PREESCOLARES	-	10
ESCOLARES	-	5
ADOLESCENTES	-	4

PORCENTAJES EN RELACION AL SEXO

MASCULINO	-	48%
FEMENINO	-	52%

SITIOS DE DIAGNOSTICO DE FQ.

AMFQ	30.3%	(7 pacientes)
CMN	21.7%	(5 pacientes)
EXTRANJERO	17.2%	(4 pacientes)
IRLANDA	(1)	
NEW YORK	(1)	
BOSTON	(1)	
HOUSTON	(1)	
I. N. P.	13.4%	(3 pacientes)
MEDICOS PARTICULARES	13.14%	(3 pacientes)
HOSPITAL INFANTIL DE M.	4%	(1 paciente)
I. S. S. S. T. E.	0%	(0 pacientes)

PROBLEMAS DURANTE EL EMBARAZO

EMBARAZO NORMAL	73%
AMENAZA DE ABORTO	17.4% (De estos, el 25% Tuvieron APP)
RPM	4.3%
TOXEMIA	4.3%

VIAS DE NACIMIENTO

CESAREA	26% (De estos el 16% x SFA)
VAGINAL	74%

PESOS AL NACIMIENTO

N O R M A L	34.7%
NORMAL ALTO	8.7%
NORMAL BAJO	47.8%
PREMATUREZ	8.7%

EDADES DE DIAGNOSTICO POR GRUPOS DE EDAD.

R. N.	0 PACIENTES
LACTANTES	13 PACIENTES
PREESCOLARES	8 PACIENTES
ESCOLARES	2 PACIENTES
ADOLESCENTES	0 PACIENTES

EDAD DE INICIO DE MANIFESTACIONES CLINICAS

R. N .	20 PACIENTES
LACTANTES	2 PACIENTES
PREESCOLARES	0 PACIENTES
ESCOLARES	1 PACIENTE
ADOLESCENTES	0 PACIENTES.

DATOS CLINICOS MAS FRECUENTEMENTE ENCONTRADOS DURANTE LA ETAPA DEL RECIEN NACIDO.

ILEO MECONIAL	4.3%
PIEL SALADA	86 %
SUDORACION ABUNDANTE	21 %
VOMITOS	39 %
CAMBIOS DE LECHE MAS DE DOS VECES	39 %
EVACUACIONES PATOLOGICAS	100 %
ICTERICIA FISIOLOGICA	17 %
HIPERFAGIA	70 %
HIPOXIA NEONATAL	4.3%

DATOS CLINICOS MAS FRECUENTES EN LACTANTES.

EVACUACIONES PATOLOGICAS	100 %
DESHIDRATACION POR DIARREA	8.6 %
TOS CRONICA	86.9 %
SDR	65.2 %
BRONQUITIS REPETIDAS	
BRONQUIOLITIS	
NEUMONIA	
ATELECTASIA	
DETENCION DEL CRECIMIENTO	73.9 %
DESNUTRICION IIIer. GRADO	13 %
INQUIETUD	17.3 %
VACUNACION INCOMPLETA	21.7 %
DERMATITIS SEBORREICA	4.3 %
VOLVULO INTESTINAL	4.3 %
FLATULENCIA	65 %
HIPOCALCEMIA	4.3 %
HIPERTENSION PULMONAR	4.3 %
SINDROME DIARREICO	60 %
ENFERMEDAD CELIACA	4.3 %
CIANOSIS	17 %
MILIARIA	4.3 %

Pre-escolares

DATOS MAS FRECUENTES EN LACTANTES:

ESTREÑIMIENTO	25%
EPISTAXIS	4.3%
EQUIMOSIS FACIALES	30%
PROLAPSO RECTAL	8.6%
ASMA	20%
FIEBRE INEXPLICABLE (de 1 día)	13%
POLIPOS NASALES	8.6%
MOLUSCO CONTAGIOSO	4.3%
IMPETIGO SECO	4.3%
CEFALEA	4.3%
FLATULENCIA	60%
ESTERTORES A DISTANCIA	8.6%
ENFISEMA FRANCO	13%
CIV	4.3
DISTENSION ABDOMINAL	48%
AMIGDALITIS FRECUENTES	13%
DOLOR ABDOMINAL	43%
DEDOS DE PALILLO TAMBOR	39%

DATOS MAS FRECUENTES EN ESCOLARES Y ADOLESCENTES,

ESTREÑIMIENTO	18%
VARICES ESOFAGICAS	4.3%
HIPERTENSION PORTAL	4.3%
SINUSITIS CRONICA	26%
DOLOR ABDOMINAL	28%
CIRUGIA DERIVATIVA	4.3%

D I S C U S I O N

Sacando una relación aproximada a lo referido previamente en el capítulo de Genética tenemos que en la República Mexicana existen 3.5 millones de portadores heterocigotos.

En la AMFQ existen reportados solamente 128 casos de FQ.

En la República Mexicana deberían existir 43,750 casos de FQ, tomando en cuenta la incidencia que es de 1 en cada 1,000 nacidos vivos, por lo tanto la AMFQ maneja el 0.29% de la población que se supone existe.

De tal forma que faltan por diagnosticar 43,222 casos o bien tienen un diagnóstico errado o bien tardío o bien han muerto sin diagnóstico.

El INP reportó el .98% en autopsias, lo que reporta un mayor % de lo que clínicamente se diagnostica que sería el 0.29% que tiene la AMFQ.

En el H.R. "20 de Noviembre" del I.S.S.S.T.E. nacen un promedio de 350 niños al año, tomando en cuenta la incidencia cada año deberían nacer 2 niños con FQ en este Centro que suma

do a los 25 años que tiene de existencia serían 50 niños con FQ de los cuales únicamente en estos 2 últimos años se han dx 2 por necropsia, eso sin considerar la población cautiva y que es una población de concentración de 3er. nivel que maneja este hospital lo cual aumentaría la probabilidad de tener niños fibrosos dx. Con esto queda comprobado la hipótesis de que en el H.R. "20 de Noviembre no se Dx. 1.º Q. Lo cual puede ser como señalan otros autores por falta de reportes de autopsia y de conocimiento de la enfermedad así como falta de equipo técnico para apoyar el diagnóstico.

Según la Dirección General de Estadística del Censo de Población y vivienda de 1980, cada año nacen 40,000 niños en el ISSSTE en toda la República.

De los datos obtenidos de la AMFQ se tienen registrados aproximadamente 55 niños en el D.F. con FQ, lo que representa el 42.9% de la población total de la República registrada en dicha asociación. El estudio actual de 23 pacientes corresponde al 18% de la población de la República Mexicana cifra que se considera alta., considerando la cantidad de casos reportados.

B I B L I O G R A F I A

1. - Aileen O.B. Redmond. Gastrointestinal complications in Cystic Fibrosis. The Practitioner, March 1980. Vol. 224 pp. 295-299.
2. - Aguilar S. Enrique. Fundamentos del diagnóstico de Fibrosis Quística. Tesis de Pediatría Médica, Méx. CH. 20 de Nov. - 1983. pp 21-28.
3. - Arnold Silverman. Pediatric Clinical Gastroenterology. Exocrine pancreatic insufficiency. Mosby. 3a. ed. Missouri. 1983 pp. -- 814-835.
4. - A.R. Colon MD. Pediatric pathophysiology; Exocrine pancreatic Insufficiency in Cystic Fibrosis. 1a. Ed. U.S.A. Little - - Brown 1985. pp. 244-247.
5. - Asociación Mexicana de Fibrosis Quística. Folleto "Lo que todo el mundo debe saber acerca de la Fibrosis Quística".
6. - Association Belge de Lutte contre la mucoviscidose. 8° Congreso Internacional December 1979. pp. 9-11.
7. - Alcalá H. Enteritis necrosante y mucoviscidosis. Bol. Méd. Inf. Méx. Marzo Vol. 39 núm. 3 1982, pp. 221-231.
8. - Berdichewsky, M et al . Circulation immune complexes in - - Cystic Fibrosis Pediatr. Res. 1980 14: 830-833.
9. - Cosío I. Villegas. Aparato Respiratorio; Fibrosis quística. 9a. ed. Méx. Méndez Oteo. 1980 pp. 455-590

10. - Coates, A.L. et al. Relationship between The Chest radiograph, regional Lung Function studies, exercise tolerance, and clinical condition in cystic fibrosis. Arch Child. 1981, 5 106, 111.
11. - Cortina, L.S. et al. Cimetidina in Cystic Fibrosis. Effect on steatorrhea and serum fatty acids. Acta Paediatr. Belg. 1980, 33(1):23-25.
12. - Cortina Watson J. Fibrosis Quística (mucoviscidosis) Folleto - de la Asociación Mexicana de Fibrosis quística.
13. - Croizet. Fibrosis quística, una enfermedad que no es tan mortal. Clínicas Médicas de Norteamérica. E.U.A. 1978, Ed. Interamericana. pp. 93 -951.
14. - Cox K.L. Isenberg, J.N. The effect of cimetidine on maldigestion, in cystic fibrosis. The Journal vol. 94 No. 3 pp 488-492. marzo 1979.
15. - Dachy. A. Aspects cliniques de la mucoviscidose. Bulletin d'informations Association Belga de Lutte contre la mucoviscidose No 43 pp. 5-15 Dec. 1980.
16. - Guízar J. Vazquez. Manifestaciones pulmonares de padecimientos genéticos. en edad pediátrica. Bol. Med Infant Mex Vol. 42 No. 8 agosto 1985.
17. - Howard G. Parsons, M.D. Early onset of essential Fatty acid deficiency in with cystic fibrosis receiving a semisynthetic. The Journal of Pediatrics. December 1984. pp 958-61.

18. - Henry L. Nadler, M.D. Intrauterine detection of cystic fibrosis Pediatrics. Vol.66 No. 5 Nov. 1980 pp. 690-692.
19. - Holsclaw. D.S. et al. Cystic Fibrosis a summary of symptoms diagnosis, treatment Medial Information, Cystic Fibrosis Foundation, pp. 1-31, feb. 1976.
20. - J.M. Littlewood, MD. The diagnosis of cystic fibrosis. The Practitioner. March 1980 Vol. 224. pp. 305-307.
21. - Kendig E.L. Jr. Chronic lung disease in Children. Hospital Practice. 1977 May. 93-96.
22. - Kending. Trastornos pulmonares. Fibrosis quística por Schwachman. E.U.A. Ed. Salvat. 1980 pp. 546-570.
23. - Karam Bechara. Neumología Pediátrica. Fibrosis quística. 2a. ed. 1986. pp. 212.
24. - Le Roy W. M. attheus, MD. Fibrosis quística enfermedad crónica desafiante a largo plazo. Clinicas Pediátricas de Norte América (España) Vol. 1 1984. pp. 135-153.
25. -López E. Corella. Xystic Fibrosis in Mexican Children. patología. México Vol. 18, 1980. pp. 167,181.
26. -Lieberman J. Lecitin-like factor and co-factor in serum from cystic fibrosis heterozygotes. AM J. Med. 1984. Oct; 77(4) - 678 - 82.
27. - Marks, M.I. The pathogenesis and treatment of pulmonary infections in patients with xystic fibrosis. J. Pediat 98 1981, pp. 173-79.

28. - Matseshe J.W. et al Menonium ileus equivalent complicating Cystic Fibrosis in postneonatal children and young adult; report of 12 cases. Gastroenterology April 1977 pp 732-35. Vol' 72 .
29. - Nassif, E.G. et al Comparative effects of antacids, enteric coating, and bile salts on the efficacy of oral pancreatic enzyme therapy in Cystic Fibrosis. J. Pediatr. 98, pp. 320-323 1981.
30. -Quick, C.A. et al. Bronchoscopy and Lavage in management of pulmonary complications of Cystic Fibrosis. Chest 72 (suppl) May 78 pp. 755-58.
31. - Robert Dinwiddie. The chest in cystic Fibrosis. The Practitioner March 1980, vol. 224, pp. 291-294.
32. - Sorensen, R. U. et al . Changes in lymphocyte reactivity to Pseudomonas aeruginosa in hospitalized patients with cystic fibrosis. AM. Rev. Respir. Dis. 1981, 123 (1) pp. 37-41.
33. -Shardonofsky F. Roberto. Crecimiento pulmonar radiológico en niños con enfermedad fibroquística del páncreas. Bol. Med. - Inv. Med. Vol. 43, Agosto 1986 No. 8 pp 504-509.
34. -Sorensen, H. Rhinologic aspects of Cystic Fibrosis. Pediatric otorhinolaryngology a review of ear, nose and throat problems in children. Cap. II 117-126.

35. - Stern, R. C et al . Treatment and prognosis of massive Hemoptysis in Cystic fibrosis. Rev. Respir . Dis 177 May 1978, 825-828.
36. - T. R. Harrison, MD. et al Principles of Internal Medicine. - Cystic Fibrosis 8a. ed. USA. Mc Graw Hill 1975 pp. 1642-1643.
37. - Waldo E. Nelson. MD. Tratado de Pediatría. Fibrrosis Quística Interamericana 9a. ed .España 1985 pp. 1124-1137.
38. - William A. Sodeman, Jr. Fisiopatología Clínica. Fibrrosis quística 5a. ed. Philadelphia. Interamericana 1974, 792-93.