

11237  
2ej  
103



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina  
Hospital Infantil de México  
"FEDERICO GOMEZ"

FIBROSIS QUISTICA  
REVISION DE LOS CASOS DEL  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO  
ASPECTOS GENETICOS, CLINICOS Y PATOLOGICOS

TESIS

Que para obtener el Título de  
PEDIATRA  
presenta el Dr.

GERMAN ROSENDO MARIA SESTOPAL

Bajo la Dirección del Dr. MARIO GONZALEZ RAMOS



México, D. F.

1986

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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	Páginas
.INTRODUCCION.....	1
.DEFINICION.....	2
.INCIDENCIA.....	2
.GENETICA.....	5
.ETIOLOGIA Y PATOGENIA.....	7
.PATOLOGIA.....	9
.CLINICA.....	14
.DIAGNOSTICO.....	20
.PRONOSTICO.....	26
.RESULTADOS.....	34
.ANALISIS.....	46
.CONCLUSIONES.....	51
.BIBLIOGRAFIA.....	52

## INTRODUCCION

La Fibrosis Quística fue reconocida como una entidad clínica diferente en 1936 pero se estableció como entidad separada en 1938 con Andersen; sin embargo ya en la literatura folklórica alemana medieval se había notado una relación entre muerte temprana y presencia de un sabor salado en la piel de estos pacientes. En 1944 Farber, notó la presencia de secreciones espesas en conductos glandulares y acinos de varios órganos incluyendo páncreas, intestino, sistema biliar, vías aéreas, glándulas salivales, por lo que en 1945 propone el nombre de Mucoviscidosis para describir esta obstrucción generalizada. En 1953 Di Sant'Agnesse, documenta elevadas pérdidas de cloro y sodio en el sudor de prácticamente todos los pacientes con Fibrosis Quística (1-2). La Fibrosis Quística es considerada el síndrome genético letal más frecuente entre los niños de raza blanca, con una incidencia para la población caucásica de 1/2000 recién nacidos vivos.

En México no existen estudios que muestren la magnitud de esta enfermedad, lo que nos deja sin un patrón de referencia frente al gran número de pacientes que consultan por infección respiratoria, gastrointestinal y desnutrición.

Si tenemos presente que la Fibrosis Quística más que una enfermedad es un síndrome y que también se la conoce como la "gran simuladora" por sus variadas formas de presentación, podemos asegurar que nos enfrentamos al gran problema de cuándo pensar en ella, podríamos contestar este interrogante diciendo: cuando haya antecedentes familiares y síntomas en el paciente que lo sugieran.

Es por esto que el motivo de este trabajo es buscar en un grupo de pacientes que murieron, si se les realizó el diagnóstico pre o post-mortem y que importancia tuvo en ambos casos la historia familiar; cual fue la forma clínica por la que se manifestó el padecimiento y teniendo en cuenta que existen criterios ante los cuales el deber del médico es realizar un test de sudor, se analizará si los pacientes presentaban al momento de realizar la historia clínica algunos de ellos. También es de mi interés estudiar el número de órganos afectados comparándolo con lo informado en la literatura.

## DEFINICION

La Fibrosis Quística, también conocida como enfermedad fibroquística del páncreas, mucoviscidosis, es una enfermedad sistémica de etiología aún no dilucidada que ocupa el primer lugar como enfermedad genética letal en la raza caucásica y se caracteriza por la producción de secreciones viscosas anormales por diversas glándulas del cuerpo especialmente a nivel del páncreas, tracto respiratorio así como por una excesiva producción de electrolitos en el sudor(1,3-4).

En los casos típicos existe insuficiencia pancreática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y electrolitos en sudor en concentraciones altas aunque también se han mencionado pacientes con cirrosis, retraso en el crecimiento, prolapso rectal, postración con el calor, íleo meconial, obstrucción intestinal, polipos nasales, sinusitis crónica, glucosuria y azoospermia en el hombre(4).

## INCIDENCIA

La incidencia de esta patología en E.E.U.U. se ha estimado en 1/2000 recién nacidos vivos de raza caucásica con un 5% de caucásicos portadores del gen. La raza negra americana presenta una incidencia de 1/17.000 recién nacidos vivos siendo la frecuencia de portador para este grupo racial del 2%(2,4-5). Esta enfermedad es menos frecuente en los nativos africanos, en los orientales, habiéndose descrito casos aislados en indios americanos(6), japoneses, poblaciones indonesias, malayos, europeos no caucásicos como árabes, judíos safarditas, hindúes y libaneses(1,3-4,7).

En un estudio hecho en Cuba, se encontró que de 228 pacientes con Fibrosis Quística registrados hasta diciembre de 1977 el 81.58% eran de raza blanca, el 15.35% mulatos y el 3% de raza negra, lo que estaba de acuerdo con lo informado por la literatura(3,8).

En los Sudafricanos de raza blanca se ha informado una incidencia del 1/5000-6000 recién nacidos vivos(9). Una alta incidencia(1/620) en pacientes de descendencia holandesa en África Sudoccidental también ha sido informada y probablemente esta alta incidencia se debe a consanguinidad(2).

Recientemente en E.E.U.U. se ha informado una alta frecuencia de Fibrosis Quística en niños de los indios Pueblo que oscila en 1/3100(10).

En Italia se han obtenido cifras en una revisión de 1970 de 1/15.000 y en Suecia de 1/8000(3), llamando la atención la baja frecuencia en estos últimos a pesar de ser de raza blanca y esto se explicaría por los diferentes métodos para localizar y diagnosticar los casos.

Un estudio significativo en cuanto a la influencia de factores étnicos en la Fibrosis Quística fue el realizado por S.W.Wright y cols.(7); en el se observó en forma claramente demostrada que la incidencia disminuye a medida que aumenta la proporción de ascendencia no caucásica.

Muchos de estos informes no son concluyentes respecto a la significancia epidemiológica y lo único que se sabe a ciencia cierta es que esta enfermedad es menos frecuente entre los negros que entre europeos y caucásicos siendo una excepción el trabajo de Wright ya mencionado elaborado en la población de Hawai en donde se estima la incidencia de Fibrosis Quística en 1/90.000 en la población oriental lo que es 24 veces menos frecuente que en la población de origen caucásico de esa región(1).

Se ha sugerido que la razón por la que la enfermedad es escasamente observada en áreas tropicales y subtropicales se deba a la tendencia de estos pacientes a perder gran cantidad de electrolitos por sudor lo que los hace más susceptibles a padecimientos como las gastroenteritis lo que tiene alta mortalidad entre los menos privilegiados. También la baja incidencia se ha relacionado por falta de diagnóstico debido probablemente a que en estas áreas, la mayoría subdesarrolladas carecen de recursos técnicos adecuados, falleciendo los pacientes antes de ser diagnosticados(1).

Varios autores han llamado la atención sobre la aparente baja incidencia de esta enfermedad en Latinoamérica existiendo solo informes aislados por lo general relacionados con autopsias(11), esto también quizás dependa de poca frecuencia o por que se hayan estudiado deficientemente(12). Así por ejemplo en un artículo donde se revisó el material de autopsia del Hospital del Niño D.I.F. México D.F., en 3100 autopsias se encontró una frecuencia de 0.98%(13). Existen otros estudios hechos en México sobre Fibrosis Quística pero son revisiones clínicas pero no de incidencia(11).

La Asociación Mexicana de Fibrosis Quística supone que en la República Mexicana debe haber entre 750 y 1000 casos nuevos anualmente tomando en cuenta la presentación de 1 caso por cada 1200 o 2000 nacimientos, pero estas cifras se tomaron de un grupo de población mestiza mexicano-norteamericano lo que de ninguna manera representa a México(14). Lo que demuestra que no existe una incidencia definitiva para esta enfermedad en este país.

Algunos autores han señalado una frecuencia del 3% en el material de autopsias pero hay razones que hacen a uno pensar que las muertes por Fibrosis Quística están sobrerrepresentadas en los exámenes post-mortem, por ejemplo mayor frecuencia de autopsias en hospitales de enseñanza y por lo tanto hospitales de concentración como así también mayor esfuerzo realizado por médicos para lograr permiso de autopsia(1). Esto también está muy bien señalado en un estudio importante realizado sobre el componente genético en la mortalidad infantil realizado en México en donde se manifiesta que los casos de muerte ocurridos en el hospital no sirven para estudiar la incidencia del componente genético en la mortalidad general y por tanto de una enfermedad determinada(15).

Debe tenerse en cuenta, que la frecuencia de una enfermedad en las autopsias no es equivalente a la frecuencia de la enfermedad en la población general(1). Si bien los estudios epidemiológicos retrospectivos no son el método ideal para determinar la incidencia de esta enfermedad(1), tampoco lo son la mayoría de las investigaciones que se hacen después del período neonatal (Método realizado por la mayoría de los autores para determinar la incidencia), ya que la falla reside en el porcentaje de niños que mueren no diagnosticados en los primeros meses de vida y que no son incluidos en los cálculos de incidencia(16). Uno de los objetivos científicos de los programas de screening es encontrar la real incidencia de una enfermedad(16).

Es probable que la baja incidencia en los países latinos se deba a la dificultad diagnóstica que existe por la presencia de niños con desnutrición y neuropatía a repetición, patologías tan comunes de los países subdesarrollados o bien se deba, como sería el ejemplo de México, a factores étnicos ya que como se sabe el origen de esta población probablemente sea asiático en los que se ha observado a su vez una baja incidencia(11,17-18).

Desafortunadamente el gen anormal de la Fibrosis Quística es muy estable y es poco probable que desaparezca del cromosoma permaneciendo como una amenaza de generación en generación(28). Así existen riesgos en la herencia de la Fibrosis Quística(Tabla 1).

S.Arrendares y cols; encontraron en un estudio post-mortem de 3421 niños que fallecieron en el Hospital de Pediatría del Centro Médico del I.M.S.S. en un lapso de 9 años un total de 106 casos relacionados con componente autosómico recesivo, existiendo 22 casos de mucoviscidosis que fue la enfermedad autosómica recesiva más frecuente encontrada (estudio realizado entre 1964 y 1972), (15).

A pesar de numerosas investigaciones aún no ha sido posible localizar el gen defectuoso(26). Se ha asumido que es un solo gen el responsable de la Fibrosis Quística aunque algunos investigadores sugieren que puede haber compromiso de más de uno lo que complicaría los estudios tendientes a buscar su localización(31).



## ETIOLOGIA Y PATOGENIA

La herencia recesiva autosómica postulada para esta enfermedad sugiere un defecto estructural o bioquímico(32). Por el momento no ha podido determinarse cuál es el factor común responsable del compromiso glandular exócrino en esta enfermedad, existiendo muchas teorías que no es propósito de esta tesis revisar(27, 32). Aunque recientemente se ha relacionado a la Fibrosis Quística con un único defecto fisiológico, descubrimiento hecho por dos grupos de científicos americanos informado en el 9no. Congreso Internacional de Fibrosis Quística en Brighton, Inglaterra, consistiendo el defecto en la imposibilidad de los iones cloro de cruzar las células epiteliales tanto de la vía aérea como de las células que componen los conductos de las glándulas sudoríparas(33). Quedando aún por determinar si este defecto fisiológico es producto de un gen anómalo(33).

En la actualidad este descubrimiento es considerado lo más relevante desde la aparición de la prueba diagnóstica para la enfermedad hace ya casi 25 años(33-34).

La composición química de las secreciones de estas glándulas es anormal produciéndose secreciones mucosas espesas que obstruyen los conductos de diversos órganos llevando a enfermedad pulmonar, insuficiencia pancreática, cirrosis hepática, obstrucción intestinal, alteraciones a nivel de senos paranasales, cuello uterino y quizás aparato genital masculino. El espesamiento de las secreciones se cree sea el causal de estos eventos obstructivos, atribuyéndose quizás secundarios a falta de agua, alterando la concentración de electrolitos, constituyentes orgánicos anormales, alteraciones en el control autonómico del proceso secretorio(4, 32, 35). Los cambios patológicos observados son consecuencia de dicha obstrucción(4).

A nivel pulmonar existe al inicio obstrucción de vías aéreas pequeñas. Lo que dificulta los mecanismos de barrido normales que alejan bacterias, secreciones y otros detritus, por lo que el pulmón rápidamente se infecta lo que a su vez lleva a mayor obstrucción, existiendo áreas con atrapamiento de aire y áreas con atelectasias. El estado infeccioso repetitivo provoca enfermedad pulmonar progresiva con cor-pulmonar crónico, insuficiencia respiratoria y muerte del paciente(27).

A nivel del páncreas esta secreción espesa lleva al bloqueo de los conductos explicando así la dilatación quística de los acinos y la insuficiencia pancreática(35).

En un pequeño porcentaje de pacientes ocurre obstrucción del tracto biliar por los mismos mecanismos previamente enunciados, lo que lleva a cirrosis biliar multilobular así como las complicaciones que se suceden a esta(35). No existe lesión histológica que explique la excesiva producción de electrolitos por las glándulas sudoríparas(35).

## PATOLOGIA

Los patólogos Farber, Wolbach y Andersen, fueron los que reconocieron por primera vez a la Fibrosis Quística como una entidad clínica diferente(36). Esta, al inicio fue descrita como una enfermedad letal en edades tempranas(37). Excepto por las muertes neonatales secundarias a ileo meconial, las complicaciones pulmonares son las responsables de la gran mayoría de la morbimortalidad de estos pacientes(38-39).

Los pacientes con Fibrosis Qística probablemente tienen pulmones morfológicamente normales al nacimiento como se observa en niños que mueren de ileo meconial(32,38). En ellos se han estudiado los cambios histológicos más tempranos que preceden a las alteraciones producidas por la infección y se ha visto hiperplasia y obstrucción de glándulas submucosas de la tráquea y de los grandes bronquios(38-39). Posteriormente las lesiones pulmonares se agravan debido a la obstrucción producida por el exceso de secreciones mucosas a nivel de bronquios y bronquíolos de una manera no uniforme asociada a infección. Los cambios bronquiales son los más comunes, prácticamente se dan en todas las edades, siendo los más relevantes los que se dan a nivel del epitelio y la submucosa. Las alteraciones epiteliales incluyen, pérdida de las cilias, estratificación, metaplasia escamosa e hiperplasia de las células caliciformes. La metaplasia escamosa es más común en pacientes mayores y ocasionalmente afecta a bronquíolos periféricos. A nivel de la submucosa generalmente, se encuentra un infiltrado de células inflamatorias agudo y crónico. Otros cambios bronquiales incluyen taponamiento mucopurulento de bronquios, y bronquíolos los que se encuentran en casi todas las edades afectando incluso a los alveolos adyacentes(32,38). No debemos olvidarnos de otra alteración bronquial como son las bronquiectasias que condicionan el desarrollo de un tejido de granulación peribronquial(32,38).

Los cambios parenquimatosos incluyen neumonía, enfisema y hemorragia(32,38-39). La infección crónica resulta en bronquiolitis, bronquitis, fibrosis peribronquial y bronquiectasia con la consecuente dilatación de las arterias bronquiales lo que resulta en hemorragia. Como consecuencia de estos cambios pulmonares crónicos, se desarrolla cor-pulmonar crónico(32,38-39).

Al igual que la clínica los cambios morfológicos del páncreas son variables y generalmente estos cambios se incrementan en forma directamente proporcional a la edad.

Cuando un niño recién nacido con Fibrosis Quística muere, es muy probable que no tenga lesión pancreática diagnóstica, así es que en ellos el diagnóstico de Fibrosis Quística se basa en el estudio de una combinación de lesiones en otros órganos indicativos o sugestivos de Fibrosis Quística (39). Así el diagnóstico de esta enfermedad dentro de los primeros meses de vida es difícil cuando uno se basa en criterios histológicos convencionales, pero es posible acercarse al diagnóstico por medio de microscopía cuantitativa del páncreas (39-40). El hallazgo histológico característico, es la acumulación de material secretorio en los conductos causando dilatación de estos y de los acinos así como destrucción. El aspecto macroscópico del páncreas no es muy característico sobre todo en pacientes jóvenes, pero en niños mayores puede apreciarse menor tamaño de este y presencia de lobulaciones más acentuadas. En casos severos se observa infiltración grasa, fibrosis y quistes.

La lesión histológica más temprana indicadora de Fibrosis Quística es espesamiento focal de material eosinófilo en acinos y conductos más aplanamiento del epitelio. La retención de las secreciones produce dilatación de acinos y conductos y atrofia del tejido glandular. La fibrosis se observa a medida que progresa la dilatación de los conductos. En estadios finales se observan los lóbulos del parénquima alterados pero reconocibles, entremezclados con colágena, grasa o bien remanentes quísticos de conductos y secuestros de islotes de Langerhans. La lesión más avanzada es una masa de tejido adiposo en donde se observan pequeños grupos de islotes.

Es muy raro observar reacción inflamatoria eosinófila alrededor de los acinos obstruidos y/o destruidos al igual que pancreatitis aguda o crónica (32, 38-39). En casos de deshidratación o uremia se observan dilataciones focales de acinos más espesamiento de las secreciones, de ahí que al observar estos cambios solo se puede sugerir la enfermedad ya que lo que realmente indica que estamos en presencia de Fibrosis Quística son los mismos cambios pero en forma difusa comprometiendo casi todos los acinos y conductos (39, 41).

Con respecto al aparato digestivo, las lesiones de las glándulas salivales son semejantes a las del páncreas, encontrándose en el 80% de los pacientes con Fibrosis Quística alteraciones de las glándulas salivales de los labios.

El esófago no muestra cambios específicos pero como sucede en el resto del aparato digestivo puede presentar hiperplasia mucosa de las glándulas submucosas, habiéndose observado mucocelas al igual que en el apéndice.

El hallazgo de ulcera péptica en estos niños es poco frecuente generalmente

están relacionadas a stress.

En intestino el Ileo Meconial es la manifestación más temprana de la Fibrosis Quística y macroscópicamente se observa que el ileo proximal está dilatado y el distal hipoplásico. También se observa acumulación de excesivo moco en la mucosa intestinal generalmente a nivel de duodeno y colon.

Al microscopio son lesiones sugestivas pero no diagnósticas de Fibrosis Quística la dilatación e hiperplasia de las glándulas de Bruner de intestino y la dilatación e hiperplasia de las células caliciformes del recto(39).

Las malformaciones congénitas tales como, estenosis de ileo y yeyuno, atresia, duplicación, onfalocelo, bridas congénitas y defectos mesentéricos se encuentran en el 50% de pacientes con ileo meconial.

Histológicamente la estenosis con cicatriz fibrosa de necrosis transmural puede tener meconio residual calcificado entre el colágeno y el músculo necrótico, diferenciando esta entidad de la estenosis congénita idiopática. Así mismo las bridas congénitas pueden mostrar evidencia de meconio que se ha extravañado hacia el peritoneo durante la gestación(39).

Las otras complicaciones que se observan son: vólvulos, hipoplasia del colon e intususcepción que a veces es precipitado por un divertículo de Meckel que a su vez es más frecuente de encontrar en estos pacientes con ileo meconial que en la población general. Se encuentran complicaciones secundarias como perforación intestinal y peritonitis aseptica con calcificaciones, ascitis y a veces meconio calcificado en el canal inguinal. También se ha observado prolapso rectal en el 20-25% de pacientes(32,39).

La vesícula biliar presenta hallazgos tales como atresia o estenosis del conducto cístico producida por mucus espeso o hiperplasia de la mucosa. El moco distiende las células epiteliales de la vesícula y llena la luz con una secreción pálida. La vesícula puede ser pequeña o no funcionante o bien puede estar atrófica o persistir como un quiste de pared muy fina(32,39). También se ve metaplasia mucosa extensa del epitelio(32).

Así mismo se han observado casos de coledocitis(32,39), y casos de Fibrosis Quística asociados a atresia biliar extra o intrahepática(39).

El hígado histológicamente presenta lesiones específicas y no específicas. Entre las primeras se encuentra la Cirrosis Biliar Focal descrita como tal por primera vez por Bodian; y entre las segundas tenemos la Degeneración grasa, Depósitos de hemosiderina y Atrofia centrolobulillar con o sin necrosis de células hepáticas acompañada generalmente de insuficiencia cardíaca derecha(39).

Fisiopatologicamente son las secreciones eosinófilas las que se acumulan en los conductos biliares llevando a dilatación de los conductos, hiperplasia, proliferación, inflamación periductal y fibrosis.

Así el 5% de niños con cirrosis biliar focal desarrollan Cirrosis Biliar Multilobular caracterizada por nódulos de tamaño irregular intensamente verdes y áreas de fibrosis(39).

El aparato cardiovascular no es considerado un órgano blanco de la enfermedad ya que las alteraciones histológicas son secundarias al desarrollo de cor-pulmonar-crónico, presentando hipertrofia derecha, e insuficiencia cardíaca derecha con congestión pasiva crónica.

Las lesiones del miocardio son secundarias a mala absorción o bien a anemia o hipoxia originando necrosis o fibrosis del miocardio como fue descrito en la serie de Oppenheimer.

En las arterias no hay lesiones patognomónicas de Fibrosis Quística, pero se ha encontrado con relativa frecuencia depósito de material mucoso en la capa media de las arterias pulmonares en niños que desarrollaron hipertensión pulmonar.

Otro hallazgo a nivel arterial es la presencia de calcificación arterial que compromete la capa elástica media y la capa interna habiéndose observado en arterias ilíacas, renales, esplénica, hepática, mesentérica, subaxilar, coronaria, tiroidea, periadrenal y peritífica(39).

En riñón se a descrito alta incidencia de nefrocalcinosis en pacientes con Fibrosis Quística. Como así también se han observado calcificación focal del epitelio renal en corteza y médula con o sin cilindros tubulares calcificados. Se encuentran cambios glomerulares en niños mayores con Fibrosis Quística y consisten en celularidad mesangial, engrosamientos y focos hialinos de los capilares glomerulares aferentes, semejando estas lesiones las vistas en pacientes con cardiopatía congénita cianósante y son muy manifiestas cuando existe cor-pulmonar, cianosis y dedos en palillo de tambor.

Depositos hialinos a nivel glomerular que semejan lesiones tempranas de diabetes mellitus se ve en pacientes con Fibrosis Quística y la señalada enfermedad(39).

El aparato genital masculino presenta hallazgos de azoospermia, hipoplasia y aplasia de epididimo o bien ausencia del conducto transportador del semen. En estos pacientes se ha observado aumento en la frecuencia de presentación de hernia inguinal, criptorquidia e hidrocele(32,39).

En las mujeres se observa alteración del moco cervical caracterizado por espesamiento del mismo(32,39).

En la piel no se ha encontrado anomalías significativas al microscopio de luz. Pero a nivel de las glándulas sudoríparas se ha notado hipersecreción y espesamiento del moco en glándulas apócrinas axilares. No se han visto cambios significativos en glándulas lagrimales ni en la composición del serumen. En las uñas de estos pacientes se han informado concentraciones altas de sodio, cloro y magnesio(39).

A nivel de vía aéreas superiores se observan polipos nasales cuya morfología no difiere a los que se encuentran en pacientes que no padecen Fibrosis Quística.

En estos pacientes se ha encontrado un incremento en la sensibilidad gustativa y olfativa(39).

## CLINICA

La Fibrosis Quística es una condición compleja que resulta en anormalidades a nivel pancreático, gastrointestinal, hepático, respiratorio y del aparato reproductivo, lo que se manifiesta en diferentes grados y a diferentes edades (19). Una manifestación temprana e importante es cuando una persona al besar al niño nota sudor salado (27). Esta patología se asocia en el 98% de los pacientes con test de sudor positivo (19).

Aunque se ha observado asociación de síntomas pulmonares e intestinales, un niño puede tener solamente problemas pulmonares 15% y otras alteraciones intestinales 10-15% (35).

La tríada de insuficiencia pancreática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y test de sudor positivo, ha sido bien reconocida, pero se ha visto recientemente que en algunos casos falta uno o dos de estos criterios (19).

En el recién nacido la manifestación clínica inicial en el 10% de los casos es el íleo meconial. Los que sobreviven desarrollan con algunas excepciones las manifestaciones típicas de la enfermedad a medida que ellos crecen, así los primeros hallazgos clínicos son taquipnea, tos persistente a veces paroxística que semeja pertusis. También es característico en las primeras etapas de la vida la dificultad para ganar peso, las diarreas y exceso de apetito (5, 42-43).

La enfermedad pulmonar fue reconocida por primera vez hacia el año 1938, pero recién en 1956 Shwachman y cols., por primera vez hablaron de su naturaleza obstructiva, en este mismo año fue Di Sant'Agnes quien publicó que el compromiso pulmonar en la Fibrosis Quística era el responsable del 90% de la morbilidad y mortalidad (19).

Si bien los pulmones son normales en un paciente recién nacido con Fibrosis Quística, la lesión era severa y progresiva siendo el defecto más temprano la elaboración de moco viscoso que lleva a la obstrucción total o parcial de los bronquiolos (42-43). El curso de la enfermedad pulmonar es variable dependiendo del tratamiento, pero en definitiva es progresiva, algunos solamente presentan tos o están asintomáticos, mientras que otros llegan a presentar enfermedad pulmonar obstructiva crónica (32). Así la enfermedad pulmonar aparece semanas, meses o años después del nacimiento (27, 43).

El síntoma más prominente y constante que habla de compromiso pulmonar es la tos, que al principio es seca, pero a medida que se presentan infecciones respiratorias recurrentes la tos se hace productiva, crónica y paroxística seme-



jando pertusis, con lo que la lesión pulmonar avanza(27).

Los hallazgos físicos dependen de la extensión del daño pulmonar: inicialmente el torax puede estar limpio a la auscultación, con estertores roncantes que aparecen solamente con las exacerbaciones agudas(32). A medida que la obstrucción progresa hay mayor atrapamiento de aire con la consiguiente mayor dificultad respiratoria caracterizada por estertores roncantes, sibilancias que se mejoran con el ejercicio y menor tolerancia al ejercicio, aumento del diámetro antero-posterior del torax e hiper-resonancia. La radiografía de torax muestra en esta etapa atrapamiento del aire, atelectasias, acentuación de la trama bronco-vascular. Así los estertores roncantes se hacen luego permanentes llevando a la insuficiencia respiratoria, siendo los dedos en palillo de tambor una manifestación temprana(32).

Los que sobreviven al período de la infancia se tornan menos sintomáticos probablemente debido al aumento del diámetro de las vías aéreas, secundario al crecimiento de los pulmones con la consiguiente disminución de la obstrucción aérea, pero existen exacerbaciones por infecciones bacterianas o virales a repetición que lleva a complicaciones tales como Neumonía, Empiema y Abscesos. Es de destacar que si bien la enfermedad pulmonar de la Fibrosis Quística es difusa, hay una cierta preferencia por los ápices pulmonares sobre todo el derecho de ahí que neumonías recurrentes en el lobulo superior derecho deben ser consideradas debidas a Fibrosis Quística hasta que no se demuestre lo contrario(32).

Los gérmenes más encontrados en el inicio son Estafilococo Aureus y Pseudomonas Aeruginosa, los que a su vez son los gérmenes más frecuentemente aislados en cultivo de pulmón post-mortem. También se han informado otros patógenos como E. Coli, Proteus y Hemofilus Influenzae(27, 42, 44).

Durante el curso de la enfermedad se presentan complicaciones como las ya mencionadas, Neumonía, Abscesos, Empiemas así como Atelectasias, Hiper-reatividad bronquial, Aspergilosis alérgica, Neumotorax, Hemoptisis y Bronquiectasias. Cuando se desarrolla esta última el curso fatal de la enfermedad se acelera con el desarrollo de insuficiencia respiratoria, cor-pulmonar y muerte(32).

Las vías aéreas superiores también están comprometidas en la Fibrosis Quística. Fansinusitis crónica ocurre en casi todos los pacientes, Polipos nasales en 10-15% de los casos(32).

Después del período neonatal las manifestaciones de insuficiencia pancreática ocurren en el 80-90% de los pacientes(18, 27, 32, 43-44).

La afección pancreática radica en la obstrucción al drenaje de las enzimas pancreáticas (tripsina, lipasa y amilasa) hacia el duodeno, lo que dificulta la digestión y absorción de proteínas y lípidos, dando origen a un paciente con distensión abdominal y flatulencia, acompañadas de evacuaciones abundantes, frecuentes, fétidas, grasosas y espumosas(19,27,32,44). La deficiente absorción de estos nutrientes que no pueden ser digeridos, sobre todo las grasas, hace que el paciente tenga un apetito enorme y a pesar que recibe un aporte calórico adecuado presenta desnutrición y retraso en el crecimiento(19). Así mismo existirá deficiente absorción de vitaminas liposolubles (A-D-E-K) con los consiguientes síntomas carenciales para cada una de ellas, por ejemplo, el déficit de vitamina A lo lleva a presentar metaplasia queratinizante del epitelio respiratorio y urinario así como xeroftalmia; el déficit de vitamina K se manifiesta por hipoprotrombinemia etc.(35). Así este síndrome de mala absorción lo conduce a complicaciones en las etapas tempranas de la vida como esteatorrea, hipoproteínea, hipoprotrombinemia, anemia, prolapso rectal los que ocurren en el 20% de los pacientes no tratados (debida a deficiencia enzimática, diarrea, desnutrición y el pobre tono muscular perineal)(32). Se considera a la Fibrosis Quística como la causa más común de prolapso rectal en la edad pediátrica(27,43). Es de mencionar que a menos que la infección pulmonar este presente el apetito será enorme(35).

A pesar de los grandes cambios patológicos que sufre el páncreas rara vez sucede pancreatitis y las calcificaciones pancreáticas son rara vez observadas(32).

El compromiso pancreático también tiene un efecto endocrino, ya que se ha informado que desarrollan diabetes mellitus en el 1-3% en comparación con el 0.1% de incidencia citada para niños escolares de edad comparativa(27,43). Se han informado test de tolerancia a la glucosa oral anormal en el 25-50% de estos pacientes(27,43). Esta incidencia elevada no está en relación con la severidad de la afección pancreática, pero sí se incrementa con el tiempo de sobrevida(32). La incidencia de glucosuria positiva oscila entre el 25-75%(27,32,43).

La cetoacidosis diabética en pacientes con Fibrosis Quística es rara y solo se da en el 1%(44).

La diabetes es rara antes de los 10 años de edad(45).

Cabe señalar que en el 10-15% de los pacientes con Fibrosis Quística que presentan función pancreática normal, presentaron enfermedad más tardíamente, en

forma leve y generalmente los patrones de crecimiento no estan alterados a no ser que existiera compromiso pulmonar(38).

Al igual que la infección pulmonar los problemas gastrointestinales varían de leves a severos.La manifestación más temprana es el Ileo Meconial y la más tardía es la Obstrucción Intestinal.

El Ileo Meconial, llamado tambien equivalente meconial ocurre entre el 7 y el 25% de recién nacidos con Fibrosis Quística(32), siendo la causa de obstrucción más frecuente en recién nacidos(19,27,32,42-44)Esta lesión obstructiva generalmente a nivel de la valvula ileo cecal producida por el espesamiento del meconio se sospecha entre las primeras 24 y 48 horas de vida cuando el paciente presenta distensión abdominal,vómitos y ausencia de deposiciones.En la radiografía de abdomen se aprecian asas intestinales dilatadas y una colección de material granular (vidrio esmerilado) a nivel del abdomen central(32). Si el cuadro no esta complicado,este meconio puede ser desalojado por medio de enemas,pero en casos de presentar complicaciones tales como vólvulo,atresia secundaria ,perforación con peritonitis secundaria,la corrección quirúrgica es necesaria(32,42).

Ocasionalmente suele ocurrir durante la vida intrauterina,perforación intestinal conduciendo a una peritonitis esteril,la que se manifiesta en la radiografía de abdomen como calcificaciones peritoneales o escrotales(32).

La Obstrucción Intestinal es el equivalente al Ileo Meconial pero de presentación tardía,ocurre en niños más grandes y adultos y se debe sospechar en pacientes con dolor,distensión abdominal,vómitos biliares y cuadro de abdomen agudo(19).Este al igual que el Ileo Meconial se debe a la impactación (en este caso de materia fecal espesa) en la unión ileocecal.De acuerdo a la experiencia de Wood y cols.,la obstrucción intestinal ocurre con mayor frecuencia en pacientes con cirugía abdominal previa y se debe hacer diagnóstico diferencial con intususcepción la que tambien puede ocurrir(19,32).

La lesión hepática más común en la Fibrosis Quística es la degeneración grasa y ocurre en el 30% de los pacientes a pesar del reemplazo enzimático,dieta adecuada y suplemento vitamínico(32).

Otro problema es la aparición de Cirrosis Biliar Focal como resultado del taponamiento de los conductos biliares intrahepáticos por material eosinófilo. Esta lesión ocasionalmente es causa de ictericia neonatal prolongada manifestandose rara vez en lactantes y niños(32,42).El taponamiento biliar y la proliferación de conductos biliares son patognomónicos de la Fibrosis Quística (32,42).

La Cirrosis Biliar Focal puede evolucionar a Cirrosis Multilobular(42) con una incidencia del 12% de los pacientes(35).

Manifestaciones clínicas de compromiso hepático (cirrosis) ocurre en el 2-8% de los pacientes, pero en estudios de necropsia se ha observado del 9-25% de los casos(19,32,43-44). Estas manifestaciones, la mayoría de las veces reflejan hipertensión portal e incluyen, esplenomegalia, hiperesplenismo, sangrado de tubo digestivo secundario a várices esofágicas y ascitis(32). Hay casos que se asocian con elevación de enzimas hepáticas y otros se presentan con nivel normal de ellas(32). A veces el primer dato de alteración de la función hepática es el aumento de fosfataasa alcalina(44).

Litiasis biliar y cólicos biliares ocasionalmente ocurren en adolescentes y adultos y la radiografía puede mostrar una vesícula pequeña o no funcionante y en los estudios post-mortem por lo general se aprecia una vesícula hipoplásica llena de material mucoso con metaplasia mucosa extensiva del epitelio (32). De esto se deduce que todo paciente con cirrosis de origen obscuro se le debe tomar electrolitos en sudor(32).

La edad de aparición de la enfermedad hepática varía pudiendo presentarse en recién nacidos, pero la edad promedio de aparición es a los 8.7 años(46). En lo que respecta a la afección del aparato reproductor, en 1966 por primera vez se habló de la esterilidad masculina asociada a Fibrosis Quística y en 1968 fue confirmado con bases anatómicas demostrando ausencia o atrofia bilateral del cuerpo del epidídimo, vasos deferentes y vesículas seminales y también se planteó la posibilidad de una falla en el desarrollo temprano de las estructuras derivadas de los conductos de Wolff, todo lo cual lo conduce a presentar azoospermia(19,32). La incidencia de esterilidad asociada a Fibrosis Quística es del 95%(19,32). También se ha visto que la incidencia de hernia inguinal, hidrocele y criptorquidia, esta incrementada respecto a la población general(32).

En contraste con los hombres, las mujeres, no desarrollan mayores anomalías reproductivas, a pesar que la incidencia de infertilidad es superior a la población en general. Debido a la dificultad para ganar peso el retraso de la menarca es frecuente, como así también la amenorrea primaria y secundaria(19,32).

Hacia 1948 durante una ola de calor, fueron admitidos al Hospital de Niños de New York 10 pacientes con postración por calor, de los cuales 5 tenían Fibrosis Quística. Posteriormente se informó de otros casos en los veranos subse-

cuentes y fue entonces cuando Darling y Di Sant'Agnese en 1953 establecieron una relación entre postración al calor y Fibrosis Quística, manifestando que lo ocurrido se debió a la gran pérdida de cloro y sodio por el sudor, dando origen así a la prueba diagnóstica para la enfermedad(19).

A pesar de que existen concentraciones elevadas de electrolitos en sudor no se han apreciado anomalías morfológicas en las glándulas sudoríparas. La manifestación clínica se relaciona por lo tanto con la pérdida de sal y líquidos con la consecuente postración frente al calor(32).

## DIAGNOSTICO

Se ha establecido que para el diagnóstico de Fibrosis Quística se necesitan dos de los siguientes criterios, 1-test de sudor positivo, con un nivel de cloro superior a 60 mEq/l; 2-enfermedad pulmonar obstructiva crónica; 3-insuficiencia pancreática exocrina; 4-antecedentes familiares positivos(1,4,19-20,32,42) 47). La presencia de electrolitos séricos elevados en un paciente sin sintomatología y con radiografía de torax normal no hace diagnóstico de Fibrosis Quística ya que este estudio confirma el diagnóstico siempre y cuando existan signos clínicos de enfermedad(42).

El test del sudor debe estar perfectamente bien reglamentado para evitar un inaceptable porcentaje de error(4,19-20,48). Actualmente el método más confiable es el que utiliza pilocarpina e iontoforesis de Gibson y Cooke, que provoca una estimulación de sudor máxima(19-20,27,32,42-43,48-49), que se practica en menos de una hora, no es doloroso y consiste en la estimulación de las glándulas sudoríparas locales mediante la aplicación de una solución diluida de pilocarpina en una pequeña área de la piel (antebrazo) más el uso de corriente eléctrica. Posteriormente el sudor se recoge en un papel de filtro y se analiza la concentración de cloro y sodio de la muestra, utilizándose métodos cuantitativos como la fotometría en flama para el sodio y análisis volumétrico para el cloro(19,32,43).

Se debe enfatizar en la importancia que tiene el hecho que esta prueba sea efectuada por un laboratorio que la realice en forma frecuente y preferentemente por el mismo técnico ya que de lo contrario da lugar a error(20,32,42-43). Es importante que una cantidad suficiente de sudor sea recogida (mínimo 100 mg) aunque otros mencionan 50mg(42-43), y además el laboratorio debe informar tanto la concentración de electrolitos como la cantidad de sudor analizada para ayudar en la interpretación de los resultados(19,32).

La estimulación térmica o la recolección de sudor por métodos que no utilicen algún tipo de estimulación son menos confiables para el diagnóstico(32). Tanto el contenido de sodio como de cloro debe ser analizado pero en la práctica solo se utiliza el del cloro ya que es más confiable y diferencía mejor al sujeto enfermo del grupo sano(4,32). El límite normal más alto aceptado es el de 60 mEq/l para el cloro, aunque algunos laboratorios aceptan 70mEq/l especialmente para niños mayores y adolescentes(4,32,43).

El 98-99% de los pacientes con Fibrosis Quística tienen concentraciones de cloro en sudor superior a 60mEq/l; el uno al 2% tienen valores entre 50-60mEq/l por lo que se deduce que estudios con resultados que oscilen entre estos valo-

res son sospechosos y obligan a repetir el estudio; y 1 paciente con Fibrosis Quística por cada 1000 tendrá valores inferiores a 50mEq/l, encontrándose los valores más bajos en pacientes con función pancreática exócrina normal(4,19, 32,50).

Niveles elevados de electrolitos en sudor se han encontrado en diversas patologías (Tabla 2), pero dado que el cuadro clínico de ellas es muy diferente al de la Fibrosis Quística se considera a este estudio un complemento de alto valor diagnóstico para esta enfermedad(32,43).

Informes de estudios positivos deben ser bien revisados antes de dar un diagnóstico final ya que la causa más común de falsos positivos son errores de laboratorio, pero como ya se ha mencionado existe un número de padecimientos con concentraciones elevadas de electrolitos en sudor(32).

Se observan falsos negativos cuando existe edema(4,32).

Los niveles de electrolitos sericos no revelan la severidad de la enfermedad (42-43).

El test del sudor generalmente no es de utilidad diagnóstica en la primera semana de vida por lo que debe realizarse posteriormente(32,44).

Se ha mencionado que la dificultad para diagnosticar esta enfermedad probablemente este relacionada con el hecho de que solo se estudian aquellos pacientes con problemas respiratorios y/o gastrointestinales, olvidandonos de las multiples formas de presentación de esta enfermedad (Tabla 3), que la transforma en una gran simuladora y por lo tanto el médico debe estar pensando en ella para llegar al diagnóstico para lo que es válido recordar un viejo aforismo médico que dice: "En clínica lo que no se piensa no se busca y lo que no se busca no se encuentra"(11).

Debe hacerse diagnóstico diferencial principalmente con Bronquitis crónica, Asma, Bronconeumonía a repetición, Alergia respiratoria, síndrome coqueluchoide, Tuberculosis pulmonar, enfermedad celíaca, Rinitis, Sinusitis alérgica, pólipos nasales, Obstrucción intestinal del recién nacido, Vólvulo, Intususcepción, Retardo del crecimiento, Diarrea crónica, Diarrea a repetición, síndrome de mala absorción, Prolapso Rectal, Agammaglobulinemia, Cirrosis Hepática, Postración ante el calor, azoospermia y en nuestro medio con desnutrición primaria y amebiasis crónica(19,27). Observando la Tabla 3 y las diferentes manifestaciones de la enfermedad es obvio pensar que cuanto mayor número de anomalías estén presentes, las posibilidades de que un niño tenga Fibrosis Quística serán mayores. Sin embargo se ha establecido un número de anomalías para las cuales se debe invariablemente solicitar electrolitos en sudor (Tabla 4).

En vista del serio pronóstico y de las implicaciones genéticas de la Fibrosis Quística no debe dejar de hacerse electrolitos en sudor aún cuando la sospecha de la enfermedad sea mínima y no olvidarse de que Waring señala 4 errores en el diagnóstico de Fibrosis Quística: 1-no detectar dedos en palillo de tambor, 2-no solicitar radiografía de torax y electrolitos en sudor en pacientes con tos crónica, 3-interpretar las diarreas crónicas en relación a alergia alimentaria, 4-mala técnica en la realización del estudio(38).

Lloyd-Still señala otros dos errores comunes. 1-pensar que un paciente luce bien como para tener la enfermedad, 2-no apreciar que la diarrea en los lactantes con Fibrosis Quística es frecuentemente acuosa(38,43).

Ya hemos visto que el 80-85% de los niños con Fibrosis Quística tiene manifestaciones de insuficiencia pancreática, por lo tanto el estudio de enzimas pancreáticas por intermedio del análisis del líquido duodenal es de gran valor como complemento diagnóstico(43). Esta prueba puede hacerse en forma más adecuada si se estimula previamente con secretina y pancreozimina(32). Un estudio indirecto de la función pancreática es el de la detección de tripsina en heces(43), pero esta sujeto a muchos errores y solo es confiable en pacientes mayores de dos años de edad(32). En la mayoría de los pacientes la isoamilasa pancreática sérica se encuentra disminuida ó ausente en comparación con la isoamilasa salival sérica(32).

Respecto a los antecedentes familiares que pueden ayudar en el diagnóstico se han mostrado positivos desde un 45,5% en un estudio realizado en Sudafrica comparado con un 42% en las series americanas(9). Un hermano o un primo con Fibrosis Quística es fuerte evidencia para el diagnóstico(4). Todos los hermanos de pacientes con Fibrosis Quística deben ser sometidos a test diagnósticos en centros especializados y estudios familiares detallados son necesarios y deben incluir un análisis del pedigree así como realizarse un seguimiento clínico a largo plazo de los hermanos(20).

Es un tema de gran preocupación el de detectar por medio de una simple prueba de laboratorio esta enfermedad en una población considerada de alto riesgo ya sea durante el período neonatal o durante la vida intrauterina(32).

La importancia del screening radica en determinar la incidencia real de la enfermedad como así también en poder dar un consejo genético a los padres lo más pronto posible, así como contribuir a mejorar el pronóstico(16).

El test del sudor no es útil para screening dado su alto costo y la poca confiabilidad que ofrece durante el período neonatal debido a la escasa produc-



ción de sudor en esta etapa de la vida(33), siendo de utilidad recién hacia el mes de edad(51-52). Pero en poblaciones de alto riesgo esta justificado siempre y cuando sea realizado en forma cuidadosa despues de la primera semana de vida(32).

También se ha utilizado para screening el hecho de que existe un alto contenido de albúmina en el meconio de estos pacientes así como un incremento en la actividad de lactasa lo que sucederá si existe insuficiencia pancreática, de ahí que existe el problema que en niños con función pancreática normal y que tienen Fibrosis Quística daran falsos negativos mientras que en niños sin Fibrosis Quística pero con melena o atresia intestinal tendran falsos positivos (16, 32, 42).

Además se han informado falsos positivos en prematuros por lo que el futuro de este estudio queda por ser investigado(16, 32).

Respecto al tema de screening en la población de alto riesgo, el comité de estudios para la evaluación de test en Fibrosis Quística, recomienda que hasta que métodos seguros y confiables no esten desarrollados para provocar sudor en los recién nacidos no se recomienda dicho test para screening neonatal(20). Los test basados en determinación de concentraciones altas de albúmina en meconio, deben ser mejorados para hacerlos más específicos y sus resultados fácilmente interpretados(20).

El único test de screening que puede ser recomendado, es el test del sudor en miembros de la familia relacionados genéticamente con un paciente con Fibrosis Quística y aún en este grupo de alto riesgo no existe método alguno que pueda ser utilizado para screening in-utero, lo que aún se encuentra en fase de investigación(20, 33, 53).

La ausencia de un test definitivo para detectar el gen defectuoso hace que no exista un diagnóstico prenatal ni posibilidades de screening para heterocigotos(31-32); y el comité previamente mencionado habla de la necesidad de establecer un test para detección de heterocigotos(20, 33). Existen algunos estudios al respecto pero también estan en fase de experimentación(54-55).

Actualmente un test para screening neonatal que ha tomado mucha importancia e interés dado el bajo índice de falsos positivos y negativos encontrados y que han reemplazado al que utilizaba análisis de proteínas en el meconio es la prueba de tripsina inmunorreactiva(33, 56, 59).

Si los neonatos demuestran tener niveles elevados de tripsina, ellos serán sometidos a un segundo estudio y si este es nuevamente positivo se le aplicará

un test de sudor a la sexta semana de vida. Uno de los problemas de esta técnica es que pierde del 10-15% de pacientes en el estado que actualmente se encuentra perfeccionado el método(33,59), esto se debe al hecho de la existencia de pacientes con función pancreática normal(52,56,60).

Otro problema es que produce un número de falsos positivos lo que causa una innecesaria ansiedad en los padres, y por último otro aspecto negativo de la prueba es que los padres comprenden inmediatamente que sus hijos padecen la enfermedad llevando quizás a problemas en la dinámica familiar(33,51).

Es por esto que esta prueba ha sido también objeto de gran controversia al igual que el test de albúmina previamente mencionado y hasta la actualidad no hay un acuerdo al respecto(52,56-58,60-62), siendo las recomendaciones de la Fundación de Fibrosis Quística de los E.E.U.U., que hasta que suficiente información relacionada con este test no sea obtenida no deberán hacerse screening para Fibrosis Quística en masa, aún cuando un seguro y válido test este al alcance(51).

El problema surge a raíz de que si bien se sabe que cuanto más pronto se trate a un niño sintomático mejor pronóstico tendrá, aún no hay acuerdo de si el diagnóstico temprano obtenido por screening neonatal seguido con un tratamiento profiláctico brindará o no un beneficio extra modificando de alguna manera la historia natural de la enfermedad(61). El diagnóstico temprano por screening obviamente facilitará la aplicación de un tratamiento temprano intensivo tan pronto como los síntomas aparezcan(51,56,60,61), y algunos estudios han demostrado de que sin la aplicación de un screening existe una demora importante entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico(61).

Una de las razones que se menciona en contra de la realización del test es que la mayoría de los pacientes con Fibrosis Quística no detectada tienen síntomas durante los primeros años de vida por lo que un apropiado reconocimiento de estas manifestaciones también llevaría a un diagnóstico temprano, también se ha postulado que un gran porcentaje de niños con Fibrosis Quística mueren sin diagnóstico lo que no está totalmente confirmado(51,63), contribuyendo a esto que no se cumple con la premisa de los criterios para screening neonatal que dice: "para que la enfermedad sea sujeta a screening su tratamiento debe ser efectivo solamente cuando se inicia antes de la edad en que el diagnóstico clínico es usualmente efectuado"(51). Se ha dicho que la decisión última se si se debe o no realizar screening depende más bien de consideraciones regionales(58).

En otras áreas del diagnóstico la ultrasonografía abdominal se ha mostrado útil en la detección de complicaciones y seguimiento de pacientes con Fibrosis Quística(46).

## PRONOSTICO

En niños, adolescentes y adultos la Fibrosis Quística es causa de gran morbimortalidad. El riesgo de muerte por Fibrosis Quística para un caucásico a la edad de 10 años es igual o más que para la leucemia aguda o sea 1/2800(20). El compromiso pulmonar es responsable de la mayor parte de la morbimortalidad en esta enfermedad(1,20,27,45), aunque la velocidad de deterioro pulmonar varía de paciente a paciente(45).

Los niños con Fibrosis Quística tienden a presentar desnutrición y un niño bien nutrido es capaz de defenderse mejor de las infecciones pulmonares, así mismo los niños con esta enfermedad nacen con pulmones normales de ahí que si un pediatra es capaz de identificar a estos pacientes desde el nacimiento podrá enfrentar las infecciones antes que ellas se presenten tratando de que su paciente este lo mejor nutrido posible(33).

Orenstein y cols., demostraron en un estudio de 7 años realizado en 16 pares de hermanos que el inicio temprano de la terapéutica resulta en beneficio para el paciente, de ahí la importancia del diagnóstico temprano(64).

El pronóstico para esta enfermedad ha mejorado en los últimos años debido a la investigación, progreso en la terapia respiratoria, en el desarrollo de anti microbianos, diagnóstico temprano, cambio de actitud de los médicos, utilización agresiva de nuevos agentes farmacológicos, mejorac en el manejo nutricional, reconocimiento de casos moderados y mayor soporte psico-sociológico(1,15,19, 25,27,33,45-46). Debido a que esto continúa hay esperanzas de que el promedio de vida aumente aún más respecto a las cifras que a continuación se mencionan:

Informe	Referencia
15 años	(20)* <sup>1</sup>
16 años	(25)
20 años	(2)
20 años	(46)
21 años	(34)
23-24 años	(33)* <sup>2</sup>
30 años	(33)* <sup>3</sup>

\*1 Toma en cuenta un promedio entre los estudios de Di Sant'Agnes, Shwachman, y Cystic Fibrosis Fundation.

\*2 Para E. E. U. U.

\*3 Para Canada.

La Asociación Mexicana de Fibrosis Quística menciona las siguientes cifras:

PROMEDIO DE VIDA

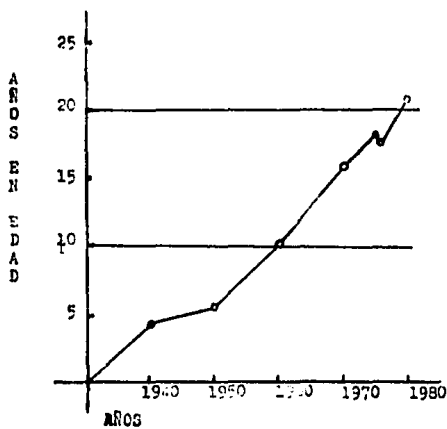
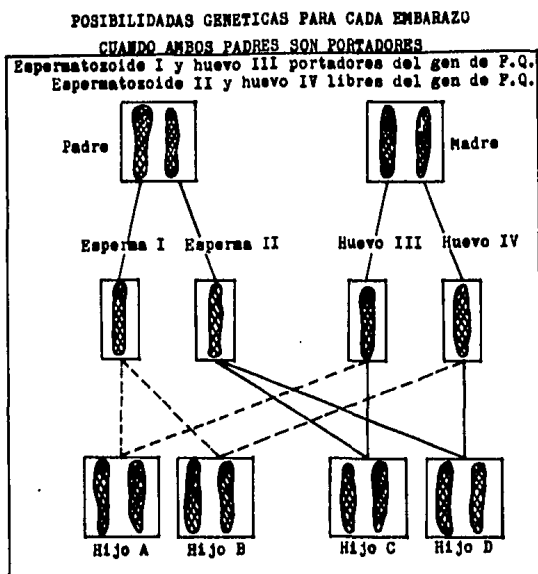


Figura: 1



Asociación Argentina de lucha contra la Enfermedad Fibroquística del Páncreas: ECOS del FIPAN. La genética de Fibrosis Quística. Circular N° 3, 1981: 7-13.

Tabla: 1

RIESGOS QUE UN NIÑO HEREDARA F.Q.

<u>Padres</u>	<u>Riesgo por cada embarazo</u>
Ambos son portadores conocidos .....	1 en 4
Un padre es hermano/a de un individuo con F.Q.; el otro padre es un portador conocido.....	1 en 6
Ambos padres son hermanos de un individuo con F.Q.....	1 en 9
Un padre es un individuo con F.Q.;el otro padre no tiene historia familiar de F.Q.....	1 en 40
Un padre es un portador conocido del gen F.Q.; el otro padre no tiene historia familiar de F.Q.....	1 en 80
Un padre es hermano/a de un individuo con F.Q.; el otro padre no tiene historia familiar de F.Q.....	1 en 120
Un padre es un tío o tía de un individuo con F.Q.; el otro padre no tiene historia familiar de F.Q.....	1 en 120 ó 1 en 160
Ambos padres son miembros de la población gene- ral - no tienen historia familiar de F.Q.....	1 en 1.600

Asociación Argentina de lucha contra la Enfermedad Fibroquística del  
Páncreas: ECCS del FIPAN. La genética de la Fibrosis Quística.  
Circular N° 3, 1981:7-13.

**Tabla 2 - PADECIMIENTOS CON CONCENTRACIONES  
ELEVADAS DE ELECTROLITOS EN SUDOR**

- .Insuficiencia Suprarrenal no tratada
- .Displasia Ectodermica
- .Diabetes Insípida Hereditaria Nefrogénica
- .Deficiencia de glucosa-6-fosfatasa
- .Hipotiroidismo
- .Mucopolisacaridosis
- .Desnutrición
- .Fucocidosis

-Davis P.B., Di Sant'Agnes P.A.:Diagnosis and Treatment of Cystic Fibrosis.An Update.Chest.1984;85(6):802-809

-Wood R.E.,Boat T.F.,Doershuk C.F.:Cystic Fibrosis.Am.Rev.Respir. Dis.1976;113:833-878.



Tabla 3 - MULTIPLES FORMAS DE PRESENTACION DE LA FIBROSIS QUISTICA:

- .Ileo Meconial y Peritonitis meconial
  - .Atresia Intestinal.Intususcepción.Obstrucción Intestinal
  - .Insuficiencia pancreática y detención del crecimiento
  - .Infecciones pulmonares recurrentes
  - .Prolapso rectal.Diarrea crónica
  - .Hiperbilirrubinemia neonatal prolongada
  - .Cirrosis Hepática.Hipertensión portal
  - .Intolerancia a la glucosa.Diabetes
  - .Pancreatitis aguda y recurrente
  - .Deficiencia de vitamina K y sangrado
  - .Deficiencia de vitamina A
  - .Deficiencia de vitamina E,debilidad muscular y creatinuria
  - .Calambres nocturnos
  - .Hipoproteínea en la lactancia con edema y anemia
  - .Deficiencia de lactasa
  - .Úlcera duodenal
  - .Colelitiasis y colecistitis
  - .Enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas
  - .Cor-pulmonar
  - .Hemoptisis
  - .Neumotorax.Bronquiectasias.Bronquiolitis
  - .Tos crónica
  - .Infiltrado pulmonar en lobulo derecho
  - .Atelectasias lobar derecha
  - .Cultivo pulmonar positivo a Estafilococo y Pseudomona
  - .Osteoartropatía hipertrófica pulmonar
  - .Pólipos nasales.Sinusitis
  - .Neuritis óptica
  - .Sabor salado del bebé (notado por su madre)
  - .Deshidratación hiponatrémica en clima caliente
  - .Colapso con temperaturas calientes
  - .Infertilidad en varones
  - .Retraso puberal
- Sesión Clínicaopatológica.Enteritis Necrosante y mucoviscidosis.  
Bol.Med.Hosp.Infant.Méx.1982;mar;39(3);221-231.
- Lloyd-Still J. D.;Pulmonary Manifestations.En:Lloyd-Still J.D.,ed.  
Textbook of Cystic Fibrosis.Boston:Littlejohn;1983;165-197.

**Tabla 4 - INDICACIONES PARA REALIZAR ELECTROLITOS EN SUDOR**

**PULMONARES**

- .Pseudomona Aeruginosa mucoides en esputo
- .Asma o EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica)
- .Infecciones respiratorias recurrentes
- .Bronquiectasia
- .Atelectasias lobares
- .Neumonía Estafilococcica
- .Tós crónica
- .Bronquiolitis recurrente
- .Hemoptisis

**GASTROINTESTINALES**

- .Ileo Meconial
- .Insuficiencia Pancreática
- .Prolapso Rectal
- .Equivalente de Ileo Meconial
- .Intususcepción en adultos jóvenes
- .Cirrosis Biliar (sin ictericia)
- .Colelitiasis en niños
- .Pancreatitis en edad pediátrica
- .Hipoprotrombinemia posterior al período neonatal

**OTRAS**

- .Hermano de un paciente con Fibrosis Quística
- .Polipo Nasal
- .Pansinusitis
- .Azoospermia
- .Infertilidad en mujer con moco cervical espeso
- .Postración al calor
- .Alcalosis metabólica en la infancia (no explicada)
- .Retraso en el crecimiento
- .Sudor salado
- .Hiponatremia e Hipocloremia

-Davis P.B., Di Sant'Agnesse P.A.:Diagnosis and Treatment of Cystic Fibrosis.An Update.Chest.1984;June;85(6):802-809.

-Wood R.E., Bont T.F., Doershuk C.F.:Cystic Fibrosis.Am.Rev.Respir.Dis 1976;113:833-878.

## MATERIALES Y METODOS

De total de autopsias realizadas en el Hospital Infantil de México entre los años 1943 y 1984 inclusive, se estudiaron aquellos casos que tenían el diagnóstico de Fibrosis Quística.

Para el análisis del caso clínico registrado bajo ese diagnóstico se recurrió a la historia clínica, historia anatomopatológica y se averiguó si el caso estaba consignado en los registros del Servicio de Genética.

Solamente se tomaron aquellos casos que contaban con expediente clinicopatológico completo y cuyo patron anatomopatológico demostraba lesiones en páncreas típicas de la enfermedad, para lo cual fue necesario revisar las laminillas lo que llevó a cabo el servicio de patología de dicho hospital.

En cada uno de estos casos se recolectaron los siguientes datos: edad, sexo, lugar de procedencia, motivo de consulta, antecedentes familiares y personales relacionados con la enfermedad, diagnóstico de ingreso, diagnóstico de egreso, si hubo o no sospecha diagnóstica de la enfermedad, si hubo seguimiento familiar, edad al diagnóstico, edad al fallecer, electrolitos séricos, electrolitos en sudor, cultivos, análisis de líquido duodenal, coproparasitoscópicos, causa de muerte, órganos más afectados y resultados de cultivos pulmonares post-mortem.

Los datos estadísticos respecto al total de defunciones y de egreso fueron tomados del Servicio de Bioestadística del Hospital Infantil de México.

## RESULTADOS

### 1-Generalidades

Fueron estudiados un total de 20 casos con diagnóstico de Fibrosis Quística post-mortem entre los años 1943 y 1984 inclusive.

El total de egresos entre esas fechas fue de 316.572 pacientes con un total de defunciones de 34.289, practicándose un total de 5884 autopsias y dado que se encontraron 20 casos con Fibrosis Quística se obtiene una incidencia de 0.33%; aunque cabe señalar que en los archivos de patología existen un total de 27 casos con Fibrosis Quística, pero 7 de ellos no fueron estudiados por carecer de expediente clínico, por lo que en realidad la incidencia en autopsias es del 0.46%.

Del total de pacientes 14 correspondieron al sexo masculino y 6 al sexo femenino.

El grupo etario más numeroso correspondió a los pacientes menores de 1 mes de vida (10/20), mientras que entre 1 y 12 meses se detectaron 8 pacientes (8/20) y los 2 restantes eran mayores a 12 meses, uno de 1 año 8 meses y otro de 3 años 5 meses (2/20). (Tabla 5).

DISTRIBUCION DE PACIENTES POR EDAD Y SEXO		
0-1M	1-12M	>12M
H/M	H/M	H/M
8/2	5/3	1/1
H: Hombre.		M: Mujer.

### 2-Aspectos Genéticos

En 11 casos existían antecedentes familiares dudosos de Fibrosis Quística (55%), pero ninguno tenía antecedentes familiares de Fibrosis Quística como tal (0%). (Tabla 6).

De los 20 casos solamente 3 tenían registro en el archivo de genética a los cuales se les había realizado el correspondiente pedigrée (Figura 3, 4 y 5). Dos estaban registrados por ser portadores de Fibrosis Quística y uno por anosaifa de Fiebre-Robin (Caso N° 17)

No consta en los archivos de genética si se realizó seguimiento familiar en estos 3 pacientes, ni en los 17 restantes.

En ningún expediente se mencionaba el grupo étnico al que los pacientes podrían pertenecer.

Respecto a la procedencia 10 (50%) correspondían al Distrito Federal y los

10 restantes se distribuían en la siguiente forma: Edo. México 4 (20%), Michoacán 2 (10%) y Morelos, Guerrero, Guanajuato y Veracruz con un paciente respectivamente (5%).

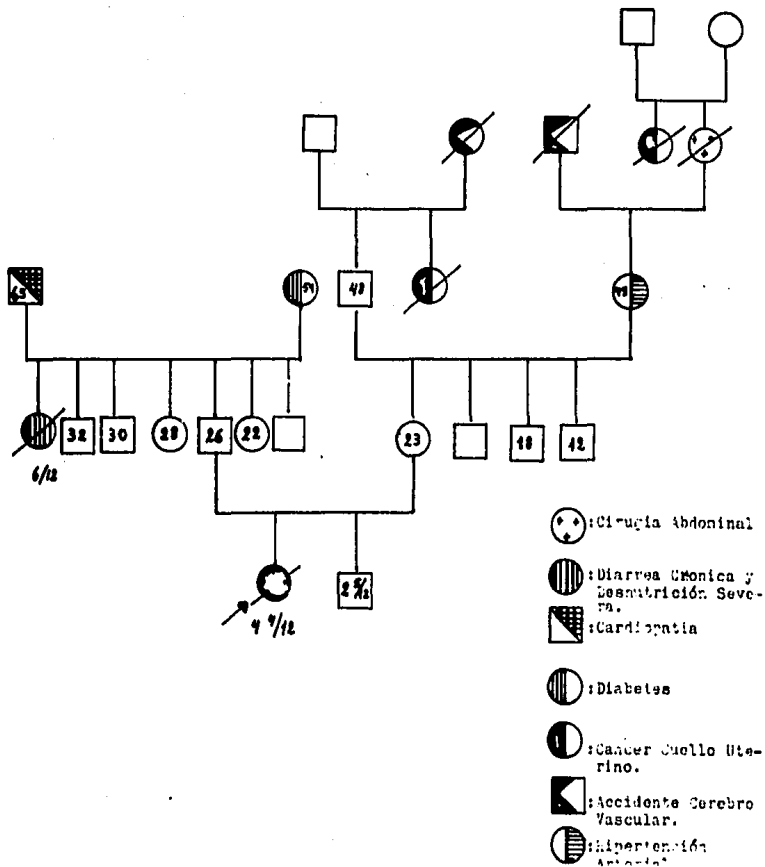
### 3-Aspectos Clínicos y de Laboratorio

De los 20 pacientes estudiados (Tabla 6), el motivo de consulta es presentado en la siguiente tabla (Tabla 7).

MOTIVO DE CONSULTA EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA		
M.C.	N°Ptes.	%
.Vomitos	11	55
.Fiebre	9	45
.Tos	6	30
.Dificultad Respiratoria	6	30
.Anorexia Hiporexia	6	30
.Ausencia de Evacuaciones	5	25
.Diarrea	5	25
.Distensión Abdominal	5	25
.Ictericia	4	20
.Cianosis	3	15
.Oliguria	3	15
.Quejido	3	15
.Irritabilidad	2	10
.Crisis Convulsivas	2	10
.Nauseas	1	5
.Rinorrea	1	5
.Coma	1	5
.Edema	1	5
.Polipnea	1	5
.Desnutricion	1	5

En síntesis las manifestaciones gastrointestinales se presentaron en forma pura en 12 pacientes (60%), las respiratorias en 7 pacientes (35%) y en forma mixta 1 paciente (5%), (Tabla 5).

Figura:3  
CASO N° 11



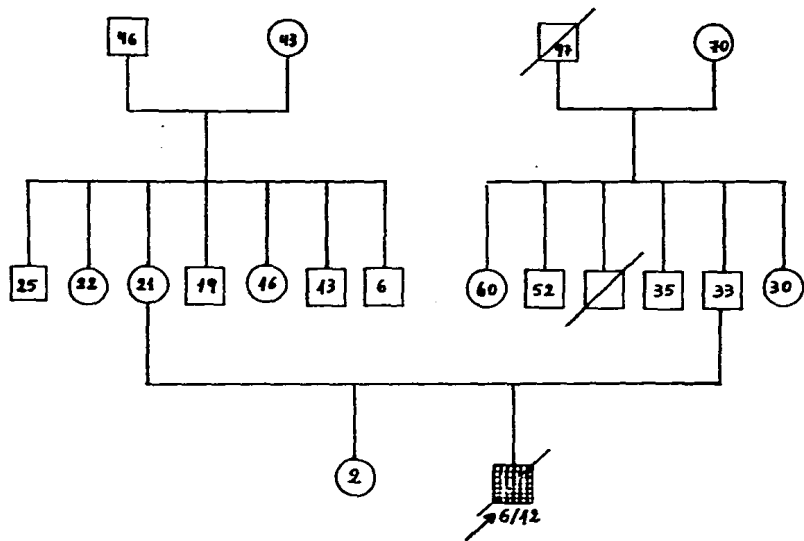
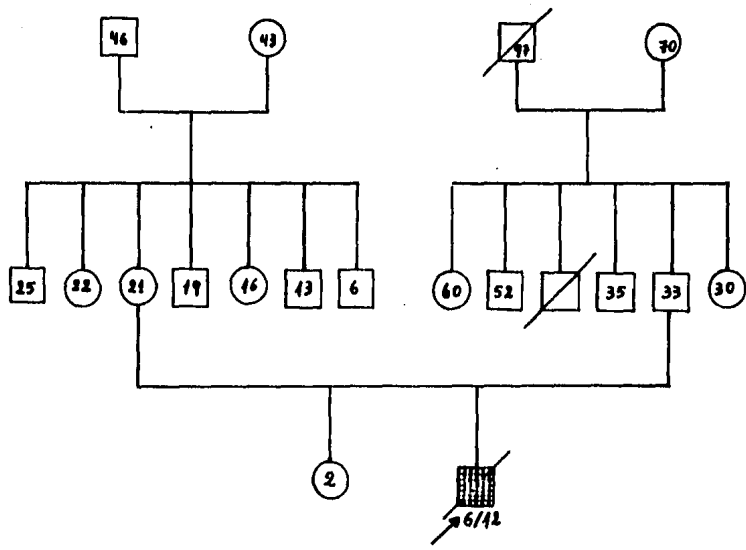


Figura: 4  
CASO N° 17



- 37 -

Figura:4  
CASO N° 17



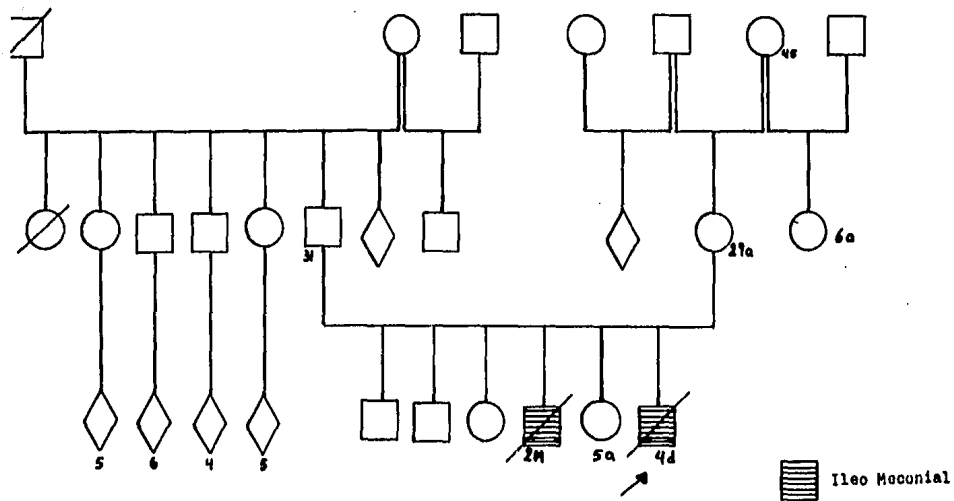


Figura 5  
CASO N° 19



Siete pacientes (35%), tenían antecedentes infecciosos correspondiendo al grupo mayor de 1 mes de edad (Tabla 6).

Los principales diagnósticos de ingreso son presentados en la siguiente tabla (Tabla 8).

DIAGNOSTICOS DE INGRESO MAS FRECUENTES EN NUESTROS 20 PACIENTES		
DIAGNOSTICO	N <sup>o</sup> Ptes.	%
.Sepsis	10	50
.Desnutrición	8	40
.Bronconeumonía	7	35
.Síndrome Oclusivo Intestinal	5	25
.Deshidratación	5	25
.Ictericia	4	20
.G.E.P.I.	4	20
.Acidosis Metabólica	3	15

El diagnóstico de Fibrosis Quística se realizó al ingreso solo en 2 pacientes (10%).

El diagnóstico de Fibrosis Quística al egreso fue mencionado como probable en 7 pacientes (35%) que a su vez contaban con los siguientes diagnósticos de Egreso agregados (Tabla 9).

N <sup>o</sup> de CASO	DIAGNOSTICO DE EGRESO
1	Ileo Meconial
2	Neumopatía Crónica
4	Bronconeumonía
11	Bronconeumonía
13	Ileo Meconial
17	Bronconeumonía
18	Enf. de Hirschsprung

El promedio de sobrevivencia de los pacientes fue en el grupo menor de 1 mes de 3.2 días; en el de 1 a 12 meses de 18.3 días y en el de mayor de 12 meses fue de 540 días (Tabla 10)

Tabla 10

PROMEDIO DE SOBREVIDA								
N° de CASO	EDAD INGRESO	EDAD MUERTE	N° de CASO	EDAD INGRESO	EDAD MUERTE	N° de CASO	EDAD INGRESO	EDAD MUERTE
0 - 1M			1 - 12M			> 12M		
1	36hs	13d.	21	8M	8M7d.	3	3a5M	3a5M
6	7d.	8d.	4	7M	7M5d.	11	4a8M	4a8M
7	10d.	10d.	5	5M15d.	5M16d.			
10	1d.	2d.	8	4M15d.	4M26d.			
12	8d.	8d.	9	2M25d.	2M28d.			
13	1d.	5d.	14	4M7d.	4M7d.			
15	8d.	16d.	17	6M16d.	9M15d.			
16	9d.	11d.	20	2M15d.	3M10d.			
18	1d.	2d.						
19	1d.	5d.						
EDAD $\bar{X}$ SOBREVIDA: 3.2d.			EDAD $\bar{X}$ SOBREVIDA: 18.3d.			EDAD $\bar{X}$ SOBREVIDA: 540d.		

Electrolitos en sudor fueron realizados en 4 casos de pacientes con sospecha diagnóstica de Fibrosis Quística de los cuales 3 fueron positivos y se confirma el diagnóstico premortem y el otro fue un falso negativo (Tabla 6).

En ningún caso se estudió el líquido duodenal para análisis de enzimas pancreáticas.

Respecto a los hemocultivos solamente fueron tomados en 8 pacientes, siendo 6 negativos y 2 positivos uno para Salmonella y otro para E.Coli más Pseudomonas.

Cultivo de broncoaspiración fue realizado en 4 pacientes siendo el germen más frecuente Pseudomonas Aeruginosa (3 pacientes), seguido de Klebsiella Pneumoniae y E.Coli (2 pacientes) (Tabla 6).

Coprocultivos se realizaron en 6 pacientes siendo positivo solo en uno de ellos al informarse Salmonella más E.Coli.

Coproparasitoscópicos fueron realizados en 4 pacientes con resultados negativos.

Fue sospechada la enfermedad en 9 pacientes (45%) (Tabla 6). Sin embargo ya se mencionó que el diagnóstico de Fibrosis Quística figuraba como diagnóstico de ingreso en solo 7 pacientes (35%).

Fueron correlacionados los 20 pacientes con los señalamientos de la Tabla 4 elaborandose en esta forma una correlación respecto a que si algunos pacientes hubiesen ameritado un análisis de electrolitos en sudor (Tabla 11), encontrandose un número de 11 pacientes en los que no se practicó el estudio a pesar de estar indicado, aunque en 5 de estos fue sospechada la enfermedad. En los 4 pacientes restantes el diagnóstico fue sospechado y se les realizó el estudio.

Tabla 11

ALGUNAS INDICACIONES PARA REALIZAR ELECTROLITOS EN SUDOR.  
CORRELACION CON EL GRUPO DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE FIBROSIS QUISTICA.

INDICACIONES	Nº DE CASO	ELECTROLITOS EN SUDOR	SOSPECHA DIAGNOSTICA
.Pseudomonas Aeruginosa en esputo	8	SI	SI
	11	SI	SI
	17	SI	SI
.Asma o Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	11	SI	SI
	2	NO	SI
.Infecciones Respiratorias Recurrentes	2	NO	SI
	4	SI	SI
	8	SI	SI
	11	SI	SI
	20	NO	NO
.Bronquiectasias	11	SI	SI
.Bronconeumonía Estafilococcica	11	SI	SI
.Ileo Meconial	1	NO	SI
	7	NO	NO
	13	NO	SI
	19	NO	SI
	20	NO	NO
	6	NO	NO
.Hiponatremia.	9	NO	NO
	10	NO	NO
	11	SI	SI
	13	NO	SI
	14	NO	NO
	18	NO	SI

4-Patología

El estudio anatomopatológico efectuado en los 20 pacientes reveló afección de los siguientes órganos (Tabla 12)

TOTAL DE ORGANOS AFECTADOS		
ORGANOS	Nº de Ptes.	%
.Páncreas	20	100
.Pulmón	19	95
.Traquea	17	85
.Hígado	16	80
.Intestino Delgado	14	70
.Glandulas Salivales	12	60
.Duodeno	7	35
.Intestino Grueso	7	35
.Aparato Genital	2	10

Las lesiones pancreáticas fueron clasificadas en Lesión Inicial o Leve, Lesión Intermedia y Lesión Avanzada (Tabla 13).

LESIONES PANCREATICAS EN LA FIBROSIS QUISTICA CORRELACION CON LA EDAD			
LESION	0 - 1M	1 - 12M	>12M
.INICIAL	8	0	0
.INTERMEDIA	1	5	0
.AVANZADA	1	3	2

Las lesiones Hepáticas, Intestinales y Pulmonares se encuentran detalladas en las Tablas 14 , 15 y 16 respectivamente.

Tabla 14

LESIONES HEPATICAS EN LA FIBROSIS QUISTICA CORRELACION CON LA EDAD			
LESIONES	0 - 1M	1 - 12M	>12M
.CIRROSIS BILIAR FOCAL	1	0	0
.FIBROSIS PORTAL	2	2	1
.COLESTASIS INTRAHEPATICA	3	1	0
.ECTASIA DE CONDUCTOS	2	3	1
.ESTEATOSIS	3	4	2

Tabla 15

LESIONES DEL INTESTINO DELGADO Y DUODENO  
CORRELACION CON LA EDAD

LESIONES	0 - 1M	1 - 12M	>12M
INTESTINO.....ILEO MECONIAL	3	0	0
DELGADO			
.GLANDULAS DILATADAS	5	4	2
.CELULAS CALICIFORMES	1	0	0
DUODENO.....GLANDULAS DILATADAS	1	0	0
.HIPERPLASIA DE GLAN DULAS DE BRUNER	1	4	1

Tabla 16

LESIONES PULMONARES EN LA FIBROSIS QUISTICA  
CORRELACION CON LA EDAD

LESIONES	0 - 1M	1 - 12M	>12M
.BRONCONEUMONIA	4	5	2
.ENFISEMA	1	4	1
.ABSCEOS	0	2	0
.BRONQUIECTASIAS	1	1	1
.ATELECTASIA	1	2	0
.TAPON DE MOCO	2	2	0
.HIPERPLASIA Y DILATACION DE GLANDULAS Y CONDUCTOS	1	3	0
.FIBROSIS PERIBRONQUIAL	0	2	0
.BRONQUITIS	0	1	0
.BRONQUIOLITIS	1	1	0
.METAPLSIA ESCAMOSA	0	1	0
.NECROSIS DE PARENQUIMA	1	0	0

En la Tabla 17 se presenta una correlación entre el tipo de lesión pancreática y el compromiso en esos pacientes de hígado, intestino delgado y pulmón.

Tabla 17

CORRELACION DE LESIONES PANCREATICAS CON  
LESIONES DE HIGADO INTESTINO Y PULMON

PANCREAS LESIONES	0-1M	0-12M	>12M	HIGADO			INTESTINO			PULMON	
				C.B.F.	F.P.	I.M.	G.D.	EMM	ABJCESOS	BTASIA.	
INICIAL	8	0	0	0	1	2	4	3	0	0	
INTERMEDIA	1	5	0	1	1	1	3	6	1	2	
AVANZADA	1	3	2	0	3	0	4	2	1	1	

En un total de 9 pacientes se realizaron cultivos pulmonares post-mortem y el germen más frecuentemente aislado fue E.Coli, en segundo lugar Pseudomona Aeruginosa y en tercer lugar Estafilococo, en 7, 4 y 2 pacientes respectivamente. Otros gérmenes aislados fueron Serratia, Enterobacter y Alcaligenes Fecalis. La causa de muerte solo fue registrada en 10 pacientes, siendo las más frecuentes septicemia e insuficiencia respiratoria con 3 casos cada una, además se informó un caso secundario a lesión cardiopulmonar, en otro peritonitis y bronconeumonía abscedada en el restante.

La correlación clinicopatológica presentada en la siguiente tabla (Tabla 18) se hace en base al diagnóstico de ingreso y los hallazgos anatomopatológicos.

Tabla 18

CASO	EDAD	CLINICA		CORRELACION CLINICOPATOLOGICA			
		M. L. S	M. L. S	INICIAL	INTERMEDIADA	AVANZADA	PULMON
15	86	+	-	INICIAL	SUGESTIVA	SUGESTIVA	BRONCOEUMONIA.
16	14	+	-	INICIAL	SUGESTIVA	DIAGNOSTICA	HIPERPLASIA DE CEL. DUCTOS Y NECROSIS CALICIFORMES.
6	74	+	-	INICIAL	ENTERITIS INFECCIOSA	NORMAL	EMFISEMA.
7	104	+	-	INICIAL	SUGESTIVA	NORMAL	NECROSIS.
10	14	-	+	INICIAL	ILEO MECONIAL	SUGESTIVA	BRONCOEUMONIA
12	86	+	-	INICIAL	NORMAL	CONGESTIVO	EMAGRECI.
19	14	+	-	INICIAL	ILEO MECONIAL	SUGESTIVA	BRONCOEUMONIA BRONQUITIS TAPON MUCO.
1	14 1/2	+	-	INICIAL	SUGESTIVA	SUGESTIVA	ATELECTASIA.
13	14	+	-	INTERMEDIA	ILEO MECONIAL	DIAGNOSTICA	BRONCOEUMONIA BRONQUITIS.
4	74	-	+	INTERMEDIA	NORMAL	SUGESTIVA	BRONCOEUMONIA FIANOSIS PERIBR. EMFISEMA ATELECTASIA HIPERPLASIA GLANDULAS, CONDUCTOS.
14	44154	+	-	INTERMEDIA	SUGESTIVA	DIAGNOSTICA	BRONCOEUMONIA FIANOSIS PERIBR. EMFISEMA
9	24256	+	-	INTERMEDIA	SUGESTIVA	SUGESTIVA	BRONCOEUMONIA EMFISEMA BRONQUITIS.
8	44154	-	+	INTERMEDIA	ENTERITIS INFECCIOSA	SUGESTIVA	BRONCOEUMONIA.
20	74154	-	+	INTERMEDIA	SUGESTIVA	SUGESTIVA	BRONCOEUMONIA ABSCESOS BRONQUITIS BRONQUITIS METAPLASIA ESCAMOSA, HIPERPLASIA GLANDULAS, CONDUCTOS.
11	1484	-	+	AVANZADA	SUGESTIVA	SUGESTIVA	BRONCOEUMONIA BRONQUITIS.
17	64164	+	-	AVANZADA	ENTERITIS INFECCIOSA	CONGESTIVO	BRONCOEUMONIA HIPERPLASIA GLANDULAS, CONDUCTOS.
14	94	+	-	AVANZADA	SUGESTIVA	DIAGNOSTICA	NEUMONIA TAPON DE MUCO.
3	3454	+	+	AVANZADA	SUGESTIVA	DIAGNOSTICA	EMFISEMA.
5	54114	-	+	AVANZADA	NORMAL	DIAGNOSTICA	ATELECTASIA EMFISEMA TAPON DE MUCO.
2	84	-	+	AVANZADA	SUGESTIVA	SUGESTIVA	EMFISEMA MICROABSCESOS TAPON DE MUCO.

M. L. C. MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES.  
M. R. MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS.



## ANALISIS

La cifra de 0.46% obtenida como incidencia de Fibrosis Quística en autopsias del Hospital Infantil de México por medio de este trabajo muestra valores intermedios respecto a lo informado en otras series latinoamericanas: del 0.28% al 0.64% para Guatemala y México respectivamente (15,17). Corrella y cols. mencionan una incidencia del 0.98% en una serie de 3260 pacientes en 10 años (17). Estas cifras contrastan con las informadas en series norteamericanas donde se mencionan incidencias del 2 al 4% (17), lo que probablemente obedezca a un grupo étnico caucásico más numeroso en esta última región.

Respecto al sexo se observó un predominio masculino lo que esta de acuerdo a lo informado por Danks (22) y de Martel (8), lo que va en contra de lo clásicamente aceptado en cuanto que no hay predominio de uno u otro sexo (8,13). Corrella y cols., en estudios efectuados en autopsias también encontraron predominio del sexo masculino. Mencionándose que este hallazgo es de significancia desconocida (17).

La mayoría de los pacientes fueron recién nacidos o lactantes siendo la edad máxima 4a. BM lo que también fue descrito en el trabajo de Corrella (17), quien relaciona este hallazgo a la dificultad diagnóstica en países subdesarrollados y que a su vez podría estar en relación a que siendo la primera causa de muerte la infección en estos países estos niños serían más susceptibles a ellas, llevándolos más rápidamente a la muerte.

En el grupo de pacientes estudiados encontramos que presentan un 0% de antecedentes familiares para Fibrosis Quística diagnosticada, pero existe un 55% de pacientes con antecedentes familiares sugestivos lo que contrasta con las cifras informadas en la literatura que oscilan entre el 41.5% y el 45.5% (9, 65), lo que nos hablaría del poco conocimiento que sobre esta enfermedad existe.

Asumiendo que la Fibrosis Quística es una enfermedad hereditaria, debería existir en los registros de genética el dato de seguimiento familiar de todos estos pacientes, no obstante solo contamos con el análisis de 3 casos aunque en ellos no se menciona si hubo seguimiento familiar, pero uno de estos casos fue conocido no por Fibrosis Quística sino por anomalía de Pierre-Robin.

No fue posible a través de este trabajo determinar el grupo étnico de los pacientes ya que no consta en los expedientes.

Llama la atención del análisis de la tabla 6 y 7 que fueron las manifestaciones gastrointestinales las más frecuentes 60% y solo 7 paciente consultaron por problemas respiratorios siendo los casos mixtos los menos frecuentes con un 5%, lo que no esta de acuerdo con lo informado en la literatura, más aún si tenemos en cuenta que no es la diarrea sino el vómito la manifestación gastrointestinal más frecuente en nuestros casos. La presencia de vómito en 5 casos esta relacionado a síndrome de obstrucción intestinal y en 4 casos se encuentra asociado a septicemia lo que nos habla del mal estado general de estos pacientes y de lo difícil de diagnosticar la enfermedad en estas condiciones ya que aparentemente la enfermedad se presenta en forma brusca llevando al paciente a una gravedad extrema produciendose el deceso a los pocos días de ingresado como se observa del análisis de la Tabla 10. La sintomatología pulmonar se presento en el 35% de los pacientes (2 casos con síntomas mixtos), teniendo todos los pacientes arriba de 2M de edad con solo un caso a la edad de 1d., lo que demuestra que el compromiso pulmonar se incrementa en forma progresiva y que son raras estas manifestaciones en el período neonatal (Tabla 6).

El diagnóstico de ingreso con el que más se confundió la Fibrosis Quística fue la septicemia. existiendo foco enteral en 6 casos y pulmonar en 3 y en 1 paciente no se menciona ni en el motivo de consulta ni en el diagnóstico de ingreso el probable origen de la infección, llamando la atención que el segundo diagnóstico más frecuentemente señalado es la desnutrición, esto último en lactantes. Es muy difícil sospechar la Fibrosis Quística en pacientes septicémicos y desnutridos en nuestro medio dado que las patologías más frecuentes son las infecciosas por lo que quizás el único dato que nos podría ayudar serían los antecedentes familiares así como también los personales como se observa en la Tabla 6.

El diagnóstico de Fibrosis Quística fue mencionado al egreso como probable en 7 pacientes pero en 9 fue sospechada (45%) lo que guarda una relación con el 42% informado en la serie de Ramirez Mayans (13) lo que apoyaría la dificultad diagnóstica que existe.

En un caso la enfermedad fue sospechada pero no se menciona en el diagnóstico de egreso probablemente por que la cifra de cloro en sudor fue de 11mEq/l (Caso N°8).

Observando la Tabla 6 y comparando los casos en los que sí se sospecha Fibrosis Quística con los que no se sospechó, se puede apreciar que si bien el

motivo de consulta fue similar en ambos grupos no lo fueron los antecedentes familiares ya que estos fueron positivos en 7 de los 9 casos sospechados contra 4 casos con antecedentes familiares positivos de los 11 pacientes no sospechados, lo que quizás esto nos indicaría que estos antecedentes si fueron tomados en cuenta.

De los cultivos de broncoaspiración se informo como más frecuente la Pseudomonas Aeruginosa, seguido de Klebsiella Pneumoniae y E.Coli, llamando la atención que no se aisló en ningún caso Estafilococo Aureus, lo que guarda cierta similitud en lo que respecta a la Pseudomonas Aeruginosa con la literatura. Coproparasitoscópicos fueron realizados solo en 4 pacientes con resultados negativos por lo que las parasitosis en este grupo de pacientes no enmascararían el diagnóstico de Fibrosis Quística.

De los 20 pacientes, 11 hubiesen ameritado la practica de electrolitos en su-  
dor de acuerdo a la Tabla 11 y de esta forma los 6 pacientes que no cuentan con la sospecha de la enfermedad se podrían haber beneficiado al ser solicitado el correspondiente estudio.

A pesar que las manifestaciones clínicas de afección del aparato respiratorio estuvieron presente en solo 8 pacientes que en su mayoría correspondían al período de edad superior a un mes, desde el punto de vista anatomopatológico los hallazgos son sorprendentes ya que de los 20 pacientes 19 tenían afección del aparato respiratorio, destacando en los 3 casos de ileo meconial diagnosticado por patología y los dos por cirugía las siguientes lesiones pulmonares en 3 pacientes bronconeumonía, agregandose a dos de ellos bronquiectasias y a uno de estos dos últimos tapón de moco bronquial, en los dos restantes una necrosis pulmonar y el otro atelectasia.

Esto no esta de acuerdo a lo informado en la literatura, ya que se refiere que los niños con ileo meconial presentan pulmones morfológicamente normales (32-38) y que las lesiones histológicas que se suelen encontrar son hiperplasia y obstrucción de glandulas mucosas de grandes bronquios (38-39). Asi también esta referido que las lesiones pulmonares se agravan con el paso de los años, pero es evidente que hay niños que ya nacen muy comprometidos, aunque uno de los niños que supera los 12M de edad (3a5M) la lesión que presentaba era enfisema, no obstante el otro de la CM sus lesiones eran bronconeumonía y bronquiectasias. Los niños que correspondían al período de 1-12M presentaron el mayor número de lesiones parenquimatosas y bronquiales lo que demuestra mayor número de infecciones recurrentes.

Por lo tanto si bien clinicamente los niños no presentan síntomas respiratorios, anatomopatologicamente los pulmones pueden estar muy afectados, lo que despierta gran preocupación ya que son estas afecciones las que agravan el pronóstico en estos pacientes y de no ser advertidas o tratadas aumentan aún más el riesgo en ellos.

La afección pancreática en este grupo de pacientes estudiados presento una distribución de acuerdo a su historia natural que esta en relación con lo informado ya que las lesiones iniciales o tempranas fueron las más numerosas y esto se debe a que el mayor número de pacientes correspondía al período de edad comprendido entre 0-1M. No obstante 2 pacientes que correspondían a igual grupo etario presentaron: uno, lesión intermedia y otro, avanzada; pero es de destacar que el mayor número de pacientes con lesión intermedia correspondía a la edad de 1-12M y de los pacientes con lesión avanzada 3 correspondían a igual período y 2 superaban los 12M de edad.

Tomando en cuenta el motivo de consulta y el diagnóstico de ingreso se presentaron 4 pacientes con cuadro gastroenteral al momento del ingreso (casos: 6, 9, 15 y 17) de los cuales solo el caso 17 tenía antecedentes de diarrea a repetición además de desnutrición y solo fue en este donde se encontro lesión avanzada ya que los otros 3 casos presentaron lesión inicial (casos: 6, 15) e intermedia (caso: 9).

Respecto a los casos con diagnóstico de desnutrición (casos: 2, 5, 8, 9, 11, 14, 17, 20), las lesiones eran de intermedias a avanzadas, contando con el antecedente de cuadros diarreicos previos los casos 2, 5 y 17, todos los cuales tenían lesión pancreática avanzada, lo que nos habla de la característica progresiva de la enfermedad.

Lesiones hepáticas se presentaron en 16 pacientes de los que 6 presentaban lesión diagnóstica (casos: 3, 5, 13, 14, 16, 18) y el resto lesiones sugestivas. Las lesiones diagnósticas fueron: en 1 paciente cirrosis biliar focal (caso 13) de 1d de edad y en los 5 restantes fibrosis portal correspondiendo 2 a la edad de 1 y 9 días y los restante 4M15d, 5M11d y 3a5M. Solo 2 pacientes presentaban ictericia y uno de ellos diagnóstico de ingreso de coma hepatico secundario a hepatitis viral, los otros no presentaban datos sugestivos de afección hepática.

Si bien se sabe que entre el 2 al 8% de pacientes cursan con manifestaciones clínicas de cirrosis hepática también es conocido que entre el 9 y el 25% de las autopsias refieren cirrosis (19-32, 43-44). En nuestra casuística ningún paciente presento manifestaciones clínicas de este tipo de afección hepática y

por estudio anatómopatológico la cirrosis biliar focal se presentó en el 5% de los casos lo que es inferior a lo descrito en la literatura.

En el presente estudio si se demostró al igual que en otras publicaciones una gran cantidad de pacientes con hígado graso (45%).

Respecto a los cultivos pulmonares post-mortem llama la atención que el organismo más frecuentemente aislado fue E.Coli lo que está en desacuerdo con lo informado.

La causa de muerte registrada solo en la mitad de nuestros pacientes no muestra un predominio de insuficiencia respiratoria ya que ocupa igual número de pacientes que la sepsis lo que solo sugiere la severa evolución de los problemas respiratorios y al mal estado general que llegan estos pacientes.

## CONCLUSIONES

- 1-Para conocer la incidencia real de la fibrosis quística en México se necesita de un estudio prospectivo. La técnica de tripsina inmunorreactiva sería una posibilidad a considerar.
- 2-Cuando se tenga una incidencia del padecimiento se podrá saber si la prueba de electrolitos en sudor podrá convertirse en prioridad en el sistema de salud de los países subdesarrollados con alto índice de infecciones.
- 3-Debe incluirse en todo expediente clínico el grupo étnico, ya que en padecimientos como estos contribuiría a un mayor conocimiento de la enfermedad.
- 4-Ante un paciente con cuadros infecciosos a repetición la historia familiar positiva o sugestiva ayudaría en el diagnóstico de Fibrosis quística.
- 5-Es evidente que se debe pensar en la enfermedad para poder diagnosticarla debido a las caprichosas formas en que se nos presenta; más aún en nuestros países subdesarrollados en donde la infección y la desnutrición son tan frecuentes, por lo que se sugiere la práctica de electrolitos en sudor en todo paciente que se encuentre dentro del grupo de riesgo para conseguir el mayor número de diagnósticos posibles.
- 6-En el grupo de recién nacidos a veces, aunque la enfermedad sea sospechada no es posible confirmarlo a través del estudio de electrolitos en sudor por lo que deberá repetirse la prueba pasado el primer mes de vida.
- 7- Todo paciente que fallece con una enfermedad hereditaria amerita un seguimiento familiar ya que el problema no termina con su muerte.

BIBLIOGRAFIA

- 1-Frydman M.I.:Epidemiology of Cystic Fibrosis:A Review.J.Chronic Dis.1979; 32:211-219.
- 2-Nelson W.E.,Behrman R.E.,Vaughan III V.C.:Textbook of Pediatrics.12th.Ed. Philadelphia:W.B.Saunders Company,1983:1086-1099.
- 3-Di Sant'Agnese P.A.,Davis P.B.:Research in Cystic Fibrosis (First of Three Parts).The N.Engl.J.Med.1976,Aug26;295 (9):481-485.
- 4-Davis P.B.,Di Sant'Agnese P.A.:Diagnosis and Treatment of Cystic Fibrosis. An Update.Chest.1984;June:85 (6):802-809.
- 5-Honeyman M.S.,Siker E.:Cystic Fibrosis of the Pancreas:An estimate of the incidence.Am.J.Hum.Genet.1965;17:461-465.
- 6-Harris R.L.,Riley H.D.:Cystic Fibrosis in the American Indian.Pediatrics 1968;Apr;41(4):733-738.
- 7-Wright SW.,Morton N.E.:Genetic studies on Cystic Fibrosis in Hawaii.Am.J. Hum.Genet.1963;20:157-169.
- 8-Rojo Concepción M.,y cols.:Comisión Cubana de Fibrosis Quística.Registro de pacientes hasta 1977.Bol.Méd.Hosp.Infant.Méx.1980;Jul-Ago;37(4):803-810.
- 9-Lewis M.I.,Zaltzman M.,Pettifor J.M.,Kallenbach J.H.,Zwi S.:Experience at an adolescent and adult cystic fibrosis clinic.An analysis and overview. S.Af.Med.J.1984;Apr.21;65(16):641-648.
- 10-Gerdes J.S.,Murphy S.:Cystic Fibrosis in Pueblo Indian Children.Clin.Pediatr 1985;Feb;24(2):104-106.
- 11-Sesión Clínicopatológica.Enteritis necrosante y mucoviscidosis.Bol.Med.Hosp. Infant.Méx.1982;Mar;39(3):221-231.
- 12-Martín J.P.:Mucoviscidosis y su interés para el pediatra y el alergista. (Presentación de un caso).Bol.Méd.Hosp.Infant.Méx.1968;25:673-683.
- 13-Ramírez Mayans J.A.,Pedroza A.,Lopez Corrella E.y cols.:Manifestaciones Gastrointestinales de Fibrosis Quística del Páncreas en niños.Acta Pediatr.Méx. 1982;3(1):24-32.
- 14-Miranda I.Asoociación Mexicana de Fibrosis Quística.1985(AMFQ)Comunicación personal.
- 15-Arrendares S.,Cortés R.,De La Rosa L.:El componente genético en la mortalidad infantil.Rev.Invest.Clin.(Méx)1974,25:3-18.
- 16-Stephan U.:Neonatal Screening for Cystic Fibrosis.Edited by Bickel.Springer-Verlag,Berlin Heidelberg New York 1980:91-97.
- 17-Lopez Corrella E.,Ridaura-Sanz C.,Lopez-Cervantes G.:Cystic Fibrosis in Mexican Children:A Report of 32 cases in 3260 consecutive pediatric autopsies. Patología 1980;18(2):167-181.
- 18-Aristazábal Duque G.,Leal Quevedo P.J.,Ruiz Vence E.,Franco Ramirez G.Aactualización sobre mucoviscidosis.Bol.Med.Hosp.Infant.Méx.1978;35(1):66-77.
- 19-Matthews L.W.,Drotar D.:Cystic Fibrosis - A Challenging Longterm Chronic Disease.Pediatr.Clin.North.Am.1984,Feb;31(1):133-152.
- 20-National Academy of Sciences.Report of the Comitte for Study for Evaluation of Testing for Cystic Fibrosis.J.Pediatr.1976,Apr.88(4):711-734.

- 21-Lowe C.U., May C.D., Reed S.C.: Fibrosis of the Pancreas in Infants and Children. *Am. J. Dis. Child.* 1949; 78: 349-374.
- 22-Danks D.M., Allan J., Anderson C.M.: A genetic study of fibrocytic disease of the pancreas. *Am. J. Hum. Genet.* 1965, 28: 323-340.
- 23-Edwards J.H., Jonasson J.A., Blackwell N.L.: Locus for Cystic Fibrosis. *Lancet* 1984; May 5: 1(8384): 1020
- 24-Smith D.W., Docter J.M., Ferrier P.E., Frias J.L., Spock A.: Possible Localisation of the gene for Cystic Fibrosis of the Pancreas to the short arm of Chromosome 5. *Lancet*. 1968. Aug. 10, 309-312.
- 25-Symon D.N.K., Russell G., Couzin D.A., Stewart L.: Cystic Fibrosis and Chromosomal abnormalities. *Lancet* 1984, May 12, (8385): 1070.
- 26-Editorial. Cystic Fibrosis and the New Genetics. *Lancet* 1985 Aug. 3, 249-250.
- 27-Cortina Watson J.: Fibrosis Quística (Mucoviscidosis). Resumen de Síntomas, Diagnóstico y Tratamiento. Asociación Mexicana de Fibrosis Quística.
- 28-Carter C.: The Genetics of Cystic Fibrosis. The Cystic Fibrosis Research Trust. London England 1981.
- 29-Asociación Argentina de lucha contra la Enfermedad Fibroquística del Páncreas: ECOS del PIPAN. La Genética de Fibrosis Quística. Circular N° 3, 1981: 7-13.
- 30-Cystic Fibrosis Foundation. The Genetics of Cystic Fibrosis. Atlanta, Georgia.
- 31-9th. International Cystic Fibrosis Congress 1984. Poster Sessions. Genetics, Diagnosis screening, Psychological, Physiotherapy, Exercise, Pulmonary Function and scoring systems, Antimicrobial therapy, Exocrine function, Inclusion Mucus, Membrane function and Nutrition, Membrane function and Cell Biochemistry, Closing Session: Medical Scientific Programme.
- 32-Wood R.E., Boat T.P., Doershuk C.G.: Cystic Fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976. 113: 833-878.
- 33-Arshart-Treichel J. Medical News: Cystic Fibrosis Linked to Chloride ions Inability to Cross certain cells. *JAMA*. 1984. Nov. 9, 252(18): 2519-2527.
- 34-Kolata G.: A New Approach to Cystic Fibrosis. *Science*. 1985, 228: 167-168.
- 35-Hughes J.G.: Synopsis of Pediatrics. 5th. Ed. S.T. Louis: The C.V. Mosby Company, 1980: 615-622.
- 36-Shachman H., Kulczycki L.L.: Long-Term Study of One Hundred Five Patients with Cystic Fibrosis. Studies Made Over a Five to Fourteen year Period. *Am. J. Dis. Child.* 1958; 96(6): 6-15.
- 37-Shwachman H., Kulczycki L.L., Khaw K-T.: Studies in Cystic Fibrosis. A Report on Sixty-five Patients Over 17 Years of Age. *Pediatrics*. 1967; 36(5): 689-699.
- 38-Lloyd-Still J.D.: Pulmonary Manifestations. En: Lloyd-Still J.D. Ed. Textbook of Cystic Fibrosis. Boston: Littlejohn, 1983: 165-197.
- 39-Oppenheimer E.H., Esterly J.R.: Pathology of Cystic Fibrosis. Review of the literature and comparison with 146 autopsies cases. *Perspect Pediatr. Path.* 1975; 2: 241-278.
- 40-Sturges J.M.: Structural and Developmental Abnormalities of the Exocrine Pancreas in Cystic Fibrosis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1984; 3 Suppl 1: 555-566.



- 41-Riddell R.H., Straus P.H.: Pathology of Drug-Induced and Toxic Diseases. Edited by Riddell R.H. Churchill Livingstone, 1982: 511-612.
- 42-Shwachman H.L.: Cystic Fibrosis. En: Shwachman H.L. Cystic Fibrosis 1978: 1233-1244.
- 43-Bonforte R.J.: Cystic Fibrosis. A summary of Symptoms, Diagnosis, Treatment. Medical Information. Cystic Fibrosis Foundation. 1976: 1-13.
- 44-Graef J.W., Cone T.E.: Manual of Pediatric Therapeutics. 3th. Ed. Boston: Little Brown and Company, 1985: 271-273.
- 45-Mearns M.B. Cystic Fibrosis. Arch. Dis. Childhood. 1985; 60: 272-277.
- 46-Wilson-Sharp R.C., Irving H.C., Brown R.C., Chalmers D.M., Littlewood y cols.: Ultrasonography of the pancreas, liver and biliary system in Cystic Fibrosis. Arch. Dis. Childhood. 1984; 59: 923-926.
- 47-Carter E.P., Barret A.D., Heeley A.F., Kuzemko J.A.: Improved sweat test method for the diagnosis of Cystic Fibrosis. Arch. Dis. Childhood. 1984; 59: 919-922.
- 48-Editorial. Diagnosis of Cystic Fibrosis. Lancet. 1982: 1196-1197.
- 49-Gibson L.E., Cooke R.E.: A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilising Pilocarpine by Iontophoresis. Pediatrics. 1959; 54: 545-549.
- 50-O'Connor K.W., Brashear R.E.: Cystic Fibrosis. An Adult Perspective. Arch. Intern. Med. 1985; 145: 153-154.
- 51-Taussig L.M. y cols.: Committee Report. Neonatal Screening for Cystic Fibrosis: Position Paper. Pediatrics. 1983; 72(6): 741-745.
- 52-Holtzman N.A.: Routine Screening of Newborns for Cystic Fibrosis: Not Yet. Pediatrics 1984; 73(1): 98-99.
- 53-Brock J.H., Borrion L., Bedgood D., Hayward C.: Prospective Prenatal Diagnosis of Cystic Fibrosis. Lancet 1985; May 25: 1175-1178.
- 54-Ceder O., Hübel P., Vogt E., Kollberg H.: Diagnosis of cystic fibrosis homozygotes and heterozygotes from plasma and fibroblast cultures. A three-generation family study. Clinical Genetics 1983; 23: 293-303.
- 55-Lieberman J., Kaneshiro W.M.: Lecitin-Like Factor and Co-Factor in Serum from Cystic Fibrosis Heterozygotes. Am. J. Med. 1984; 77: 678-682.
- 56-Cassio A., Bernardi R., Piazzini S., y cols.: Neonatal Screening for Cystic Fibrosis by Dried Blood Spot Trypsin Assay. Results in 47127 Newborn infants from a Homogeneous population. Acta Paediatr. Scand. 1984; 73: 554-558.
- 57-Chavarría C.: Screening for cystic fibrosis. Editorial correspondence. J. Pediatr. 1983; 103(4): 667.
- 58-Farrell P.M.: Early Diagnosis of Cystic Fibrosis: To Screen or Not to Screen An important Question. Pediatrics. 1984; 73(1): 115-117.
- 59-Blythe S.A., Farrell P.M.: Advances in the diagnosis and management of Cystic Fibrosis. Clin. Biochem 1984; 17(5): 277-283.
- 60-Reardon M.C., Hammond K.B., Accurso F.J., y cols.: Nutritional deficits exist before 2 month of age in some infants with cystic fibrosis identified by screening test. J. Pediatr. 1984; 105(2): 271-274.

- 61-Wilcken B., Towns S.J., Mellis C.M.: Diagnostic Delay in Cystic Fibrosis: Lessons from Newborn Screening. Arch. Dis. Childhood 1983; 58:863-866.
- 62-Littlewood J.M., Miller M.G.: Survival in Cystic Fibrosis. Lancet 1984; Oct 6; 816.
- 63-Warwick W.J.: Undiagnosed Patients with Cystic Fibrosis. J. Chron. Dis. 1980; 33:685-696.
- 64-Orenstein D.M., y cols.: The Effect of Early Diagnosis and Treatment in Cystic Fibrosis. Am. J. Dis. Child. 1977; 131:973-975.
- 65-Shwachman H., Kowalske M., K-T Khau. Cystic Fibrosis: New Outlook. 70 Patient Above 25 Years of Age. Medicine. 1977; 56(2):129-148.
- 66-Velazquez-Jones L., Gordillo Paniagua G.: Instrucciones para autores de escritos médicos: resultados de un acuerdo internacional. Bol. Med. Hosp. Infant. Méx. 1981; 38:705-717.