

11237
24
105

[Handwritten signature]
11. VII. 89

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

DRA. VERONICA NIETO ARISTA

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

REVISION TEORICA Y EPIDEMIOLOGICA EN NIÑOS CON
FIBROSIS QUISTICA

RESIDENCIA EN PEDIATRIA REALIZADA EN LA CLINICA LONDRES

PROFESOR TITULAR:
DR. JAVIER LUENGAS BARTELS

FALLA DE ORIGEN

DIRECTOR DE TESIS:
DR. JOSE LUIS LEZANA FERNANDEZ



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 esta 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 . -

	pags.
Introducción	1
Objetivos.	2
Historia	3
Incidencia	4
Genética	4
Patogénesis	4
Anatomía Patológica	6
Manifestaciones clínicas	8
Diagnóstico	24
Tratamiento	30
Pronóstico	43
Material y método.	46
Resultados	47
Discusión	58
Bibliografía	61

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

La fibrosis quística es la enfermedad multisistémica, hereditaria de carácter autosómico recesivo, más frecuente de la población caucásica, que afecta a glándulas de secreción exócrina, tanto serosas como mucosas.

Debido a su alto índice de morbi-mortalidad, siendo una de las causas más comunes de enfermedad pulmonar crónica, de insuficiencia pancreática exócrina y desnutrición en la edad pediátrica, en los últimos años se han realizado investigaciones para tratar de conocer el defecto básico, así como mejorar el enfoque terapéutico, reflejándose este esfuerzo en la sobrevida de los pacientes.

Cuando esta condición fue descrita en la década de los 30, la esperanza de vida era de aproximadamente 2 años, hoy en día muchas clínicas especializadas reportan una vida media de 20 años.

Avances recientes en la localización del gen de fibrosis quística (FQ), la detección de portadores y el conocimiento del mecanismo celular de transporte de líquidos y electrolitos permiten realizar el diagnóstico y tratamiento tempranamente, además de hacer posible el consejo genético prenatal y antenatal.

Aunque el método ideal de escrutinio aún no se encuentra disponible, con las técnicas actuales es factible detectar pacientes con riesgo de padecer la enfermedad.

Hasta que la alteración bioquímica se conozca completamente, un largo camino habrá que recorrerse para evitar el tratamiento exclusivamente de las secuelas de esta patología (1).

O B J E T I V O S . -

La FQ constituye una patología relativamente frecuente, grave, crónica de tratamiento costoso y en ciertos casos invalidante, representando un serio problema de salud pública.

Los objetivos de este trabajo son:

- 1) Estudiar los registros médicos de los pacientes reportados en la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística (A.M.F.Q.), para obtener un análisis comparativo, entre los datos epidemiológicos y clínicos correspondientes a la población mexicana con los decritos en la literatura mundial.
- 2) Realizar una revisión bibliográfica del tema, para procurar un mejor conocimiento de la enfermedad y con ello un diagnóstico y tratamiento oportunos.

H I S T O R I A . -

En la Alemania Medieval, se describe el sabor salado de la piel relacionado con muerte temprana.

En 1933 Blacfan y Wolback especulaban sobre la patogenia de una afección pancreática que residía en la producción de una secreción anormal la cual producía distensión y atrofia de los conductos y acini .

La FQ fue considerada por primera vez como una entidad independiente por Guido Fanconi en 1936.

En 1938 Andersen hace una descripción clínica e histopatológica, utilizando el nombre de Fibrosis Quística del Páncreas.

En 1944 Farber describe defectos en la secreción de conductos glandulares y acini. Sugiere que la disminución del aclaramiento del moco es la base fisiopatológica de esta entidad, y en 1945 la llama mucoviscidosis.

En 1953, Di Sant'Agnese encuentra una pérdida excesiva de sal por sudor, documentando niveles elevados de Na y Cl en pacientes con FQ.

En 1959 Gibson y Cooke describen la técnica para medir electrolitos en sudor por medio de iontoforésis con pilocarpina.

En 1965 Danks sugiere un modo de herencia autosómica recesiva.

En 1979 Croosley describe el aumento de tripsinógeno en sangre.

En 1985 se localiza el gen de FQ en el cromosoma No. 7 (2,50).

I N C I D E N C I A . . -

La incidencia de la enfermedad se ha estimado en 1:1,500 a 1:1,200 recién nacidos vivos en la población blanca de los E.U.A., no existiendo cifras exactas de la magnitud del problema en nuestro país. En la raza negra se calcula de 1:17,000 recién nacidos vivos y en la población oriental es de 1:90,000 (3).

G E N E T I C A . . -

La FQ se transmite con herencia autosómica recesiva, localizándose el gen afectado en el brazo largo del cromosoma 7.

En la población caucásica un 5% de los individuos son portadores del gen, es decir uno de cada veinte es heterocigoto.

Cuando ambos padres son portadores, la posibilidad en cada embarazo de tener un hijo afectado es de 25% (homocigoto), 50% de que sea portador y un 25% de tener un niño sano .

En 1985 se publica que mediante el uso de enzimas de restricción fue posible aislar marcadores de DNA relacionados con el gen de FQ localizados en la región 7q22/31 (brazo largo del cromosoma 7) (4).

P A T O G E N E S I S . . -

Son tres las alteraciones bioquímicas descritas en la FQ:

- Un bloqueo del transporte aniónico en las células epiteliales de las glándulas sudoríparas, además de un transporte anormal del calcio celular.
- Se presume la existencia de factores específicos de FQ causantes de una motilidad ciliar alterada, así como un bloqueo en la reabsorción de NaCl a través del conducto sudorífero.
- Glucoproteínas mucosas estructuralmente anormales.

Las manifestaciones de estas anomalías son:

- Concentración elevada de iones inorgánicos en las secreciones de las glándulas serosas.
- Hiperviscosidad de las secreciones de las glándulas mucosas, produciendo obstrucción secundaria y pérdida de la función glandular; esto, aunado a incapacidad para el aclaramiento mucociliar causa colonización pulmonar crónica.

1) Alteraciones en las mucoproteínas.

Un nivel aumentado de fucosa y galactosa en el lado carboxilo de las cadenas de las glucoproteínas mucosas se ha reconocido.

Incremento en el entrecruzamiento de grupos sulfhidrilo puede afianzar la unión intermolecular.

Incremento de la sulfatación de cadenas de carbohidratos.

Otros factores que intervienen en la viscosidad del moco aparte de las glucoproteínas son: la concentración de ion hidrógeno, calcio, albúmina y agua.

2) Control autonómico.

La hiperproducción de glándulas mucosas es el reflejo de la respuesta aumentada a la estimulación colinérgica.

Los receptores alfa adrenérgicos también responden exageradamente, pero el estímulo beta adrenérgico puede mostrar una respuesta habitual, disminuida o nula.

3) Alteraciones en el transporte iónico.

En pacientes con FQ hay un aumento del potencial eléctrico trans epitelial, lo que conduce a un bloqueo en el transporte de cloruros a través de los canales de membrana, el cual se realiza de manera habitual gracias a diferentes gradientes eléctricos. Esto explicaría la elevada concentración de electrolitos en sudor.

En pacientes que conservan una función pancreática residual se ha observado disminución en la secreción de Cl y bicarbonato (1,2,3, 5 y 6):

A N A T O M I A P A T O L O G I C A . -

Los cambios anatómicos son variables dependiendo de la gravedad del ataque.

En general las glándulas sudoríparas no se encuentran alteradas.

PULMONAR.-

Al nacimiento el tejido pulmonar tiene un aspecto normal. Conforme el tiempo avanza las células caliciformes muestran hiperplasia con acumulación de moco.

El epitelio sufre cambios metaplásicos con desorganización y pérdida ciliar como resultado en parte de la deficiencia de vitamina A. Los bronquiolos están distendidos y la capa de células columnares se transforma en epitelio escamoso.

Al trastornarse los mecanismos de defensa crean un ambiente óptimo para la invasión de microorganismos.

Los fenómenos sucesivos incluyen necrosis de las paredes y sobreviene dilatación, a lo que se denomina bronquiectasia.

En su interior contienen exudado inflamatorio agudo o crónico, células descamadas del epitelio de revestimiento y úlceras.

En procesos de mayor duración, se presenta fibrosis parietal en bronquios y bronquiolos y fibrosis peribronquiolar.

En el tejido de granulación se desarrolla una red vascular que comunica las arterias bronquiales con las pulmonares, alterando la relación ventilación perfusión.

Macroscopicamente el tejido pulmonar puede presentar cambios típicos de bronconeumonía, abscesos pulmonares, bultos subpleurales que pueden condicionar un colapso pulmonar. En ocasiones el atrapamiento de aire por los tapones mucosos pueden dar el aspecto al pulmón de enfisematoso, pero con el bloqueo completo de la vía por moco se desarrollan zonas atelectásicas (51).

PANCREAS.-

Las anomalías pancreáticas están presentes en aproximadamente 80% de los pacientes. En los casos leves hay solamente acúmulo de moco en los pequeños conductos con dilatación de glándulas exócrinas.

En casos más avanzados, los conductos están totalmente obstruidos causando atrofia de las glándulas exócrinas y fibrosis progresiva; aunque los islotes no se encuentran afectados están rodeados de tejido fibroso y graso.

La metaplasia escamosa de la capa epitelial de los conductos del páncreas se acentúa más a consecuencia de la falta de absorción de vitaminas liposolubles, específicamente de la vitamina A.

Macroscopicamente se observa el páncreas pequeño, delgado y de mayor consistencia.

HIGADO.-

Los canaliculos biliares están obstruidos por material mucoso, el conductillo biliar prolifera y se desarrolla fibrosis portal con infiltración de células mononucleares periportales.

En etapas terminales el hígado se hace duro y nodular.

Las alteraciones hepáticas se han descrito según Robins en el 30% y según Nelson en el 25% de los casos; de estos el 2% sufren hipertensión portal.

VESICULA BILIAR.-

Puede ser hipoplásica conteniendo material mucoso y en ocasiones puede presentar litiasis; en sus paredes se distingue metaplasia escamosa.

GLANDULAS SALIVALES.-

Muestran dilatación progresiva con retención de secreciones, además obstrucción focal con dilatación de los conductos.

En casos más severos hay atrofia y fibrosis periductal.

SENOS PARANASALES.-

También se encuentran ocupados por moco y con hipertrófia e hiperplasia de elementos secretores (51).

MANIFESTACIONES CLINICAS.-

PULMONAR.-

La morbi-mortalidad en FQ es generalmente determinada por la severidad de la afección pulmonar. 85% de los pacientes tienen cuadro clínico pulmonar. Su inicio es temprano.

El síntoma más común es la tos que en un principio es seca, aislada, volviéndose más tarde frecuente, productiva, crónica y paroxística; más que nada matutina o después de alguna actividad.

La expectoración es espesa, adherente y fétida. Frecuentemente se acompaña de sibilancias que pueden hacer pensar en bronquiolitis. Otros desarrollan cuadros de bronconeumonía de repetición desde etapas tempranas de la vida.

Conforme la enfermedad progresa, aparecen hiperinsuflación, estertores, se nota intolerancia al ejercicio, respiración acortada y rápida. Se observa disnea progresiva. Luego aparece cianosis que en un inicio es discreta e intermitente, vista en labios y dedos y después se hace permanente.

Los hallazgos físicos incluyen aumento del diámetro anteroposterior del tórax, hiperclaridad pulmonar, estertores diseminados o localizados y dedos en palillo de tambor (1,60).

COMPLICACIONES RESPIRATORIAS.-

Sinusitis.- Es muy frecuente la afección de los senos paranasales, el cual produce persistente dolor frontal y maxilar.

Los organismos aislados más comunmente son: *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* y anaerobios.

Pólipos nasales.- Ocurren en un 7 a 27% de los individuos. Son distintos de los pólipos por atopia. A pesar del tratamiento reinciden.

Infección pulmonar.- La colonización bacteriana, favorecida por el estancamiento de secreciones es la complicación más persistente en esta patología.

En un principio al describirse la enfermedad el gérmen implicado era *Estafilococo aureus*; sin embargo en la actualidad diferentes tipos de *Pseudomonas* ocupan un lugar importante en un estadio avanzado.

Se desconoce porque estos gérmenes atacan a los pacientes; ambos tienen factores de virulencia bien definidos y son capaces de inhibir la actividad antibiótica, pero parece ser que condiciones en el medio ambiente dentro de la vía aérea ayudan a su crecimiento. Otras bacterias se han encontrado involucradas.

MICROORGANISMOS AISLADOS EN EL ESPUTO DE PACIENTES CON FQ.	
Organismo	Incidencia
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	70%
<i>Estafilococo aureus</i>	18%
<i>Pseudomonas cepacia</i>	20%
<i>Haemophilus influenzae</i>	20%
<i>Klebsiella</i>	8%
La colonización múltiple es común.	

Fuente: Maclusky IB, et al. Cystic Fibrosis: An Update. *Pediatric Rev Commun* 1987;87:343-389.

Se cree que en combinación con infección viral, la adherencia de *Pseudomonas* a las células de la mucosa es mayor y puede hacer que la bacteria sea más patógena.

Una vez que *Pseudomonas* (*Ps.*) se establece en el árbol respiratorio, los exopolisacáridos que cubren las colonias promueven la adhesión a la pared bronquial y/o impiden la penetración de células fagocíticas.

No se ha descubierto un defecto inmunológico específico que altere la respuesta contra la bacteria; más bien parece que factores pulmonares locales y productos enzimáticos del gérmen evitan la erradicación.

Cuando el material antigénico es de alto peso molecular, estimula la formación de anticuerpos y por lo tanto la desnaturalización. En contraste, pigmentos de bajo peso molecular como piocianina, escapan a la detección inmunológica continuando su mecanismo de acción, siendo capaz de inhibir la activación de linfocitos y el movimiento ciliar, lo que trae como resultado falta de estimulación de macrófagos alveolares. Cuadro A.

Estos son reemplazados por neutrófilos activados que contienen elastasa y catepsina que producen daño pulmonar, ya que los inhibidores fisiológicos de proteasas son inactivados previamente por enzimas de Ps. ó se encuentran en cantidad insuficiente.

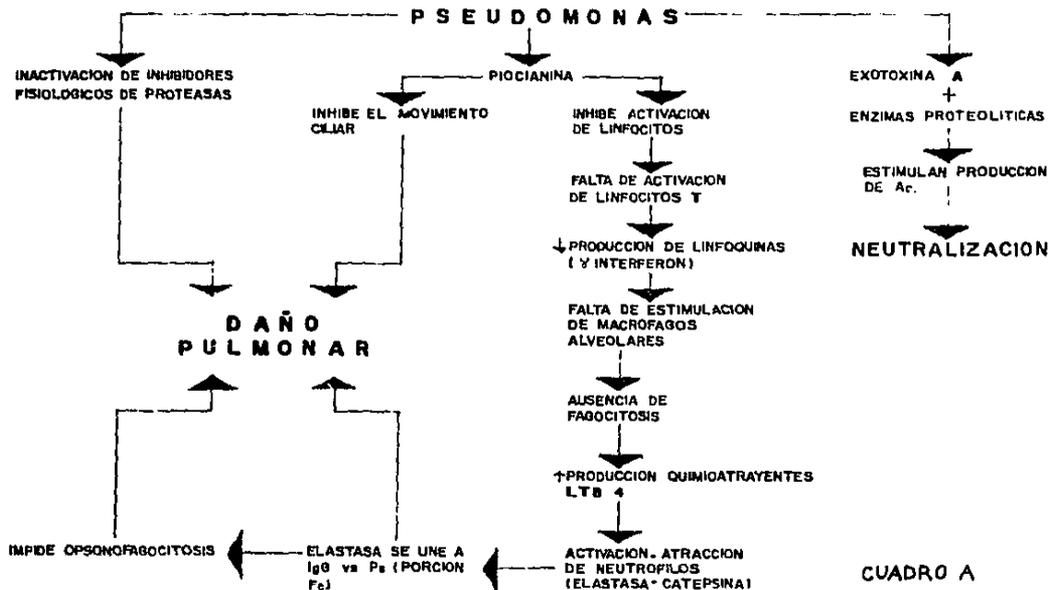
La presencia de complejos inmunes esta relacionado con un progresivo daño tisular.

Por otra parte, Ps. cepacia ha tenido un incremento importante en los pacientes con enfermedad avanzada. Esta puede colonizar crónicamente al tracto respiratorio sin tener manifestaciones clínicas ó bien puede causar una rápida descompensación pulmonar que lleva a la muerte (7,9,10).

Las exacerbaciones en FQ ocurren más en el ocaso de la enfermedad. Se caracterizan por un aumento en la tos, cambios en las características del esputo, postración, anorexia, pérdida de peso y disminución de la tolerancia al ejercicio. Es rara la detección de fiebre, solo en cuadros por cepacia existe hiperpirexia y una severa falla pulmonar, lo que explica su alto índice de mortalidad, 60%. Los deterioros agudos no solo se relacionan con etiologías bacterianas, sino virales también (virus sincicial respiratorio e influenza A) (9).

Bronquiectasias.- Dilataciones de bronquios y alveolos son el resultado del daño que produce la invasión bacteriana. Su localización habitual es en todo el parénquima, son progresivas y severas. Estas retienen gran cantidad de moco perpetuando el cuadro infeccioso.

FACTORES QUE PROMUEVEN LA INFECCION BRONCOPULMONAR CRONICA POR PSEUDOMONAS



~~El diagnóstico de asma bronquial se establece en base a la historia clínica y a la exploración física. En algunos casos puede ser necesario recurrir a estudios complementarios como radiografía de tórax, espirometría o pruebas de provocación.~~

~~El asma bronquial es una enfermedad crónica que se caracteriza por episodios recurrentes de tos, sibilancias y dificultad para respirar. Los síntomas suelen ser nocturnos o matutinos.~~

~~El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras enfermedades que cursan con síntomas similares, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la bronquitis crónica o la laringitis.~~

~~El tratamiento del asma bronquial se basa en el uso de medicamentos que controlan los síntomas y previenen las exacerbaciones. Los fármacos más utilizados son los broncodilatadores y los corticosteroides inhalados.~~

~~El asma bronquial puede ser controlada con el uso adecuado de los medicamentos y evitando los factores desencadenantes. Es importante seguir las indicaciones del médico tratante.~~

~~El asma bronquial es una enfermedad crónica que puede afectar la calidad de vida del paciente. Es importante tener un plan de acción escrito y acudir al médico en caso de exacerbaciones.~~

~~El diagnóstico de asma bronquial se establece en base a la historia clínica y a la exploración física. En algunos casos puede ser necesario recurrir a estudios complementarios como radiografía de tórax, espirometría o pruebas de provocación.~~

Asma bronquial crónica. La enfermedad crónica que se caracteriza por episodios recurrentes de tos, sibilancias y dificultad para respirar. El diagnóstico se establece en base a la historia clínica y a la exploración física. En algunos casos puede ser necesario recurrir a estudios complementarios como radiografía de tórax, espirometría o pruebas de provocación. El tratamiento se basa en el uso de medicamentos que controlan los síntomas y previenen las exacerbaciones. Los fármacos más utilizados son los broncodilatadores y los corticosteroides inhalados. El asma bronquial puede ser controlada con el uso adecuado de los medicamentos y evitando los factores desencadenantes. Es importante seguir las indicaciones del médico tratante.

Asma bronquial crónica. La enfermedad crónica que se caracteriza por episodios recurrentes de tos, sibilancias y dificultad para respirar. El diagnóstico se establece en base a la historia clínica y a la exploración física. En algunos casos puede ser necesario recurrir a estudios complementarios como radiografía de tórax, espirometría o pruebas de provocación. El tratamiento se basa en el uso de medicamentos que controlan los síntomas y previenen las exacerbaciones. Los fármacos más utilizados son los broncodilatadores y los corticosteroides inhalados. El asma bronquial puede ser controlada con el uso adecuado de los medicamentos y evitando los factores desencadenantes. Es importante seguir las indicaciones del médico tratante.

Asma bronquial crónica. La enfermedad crónica que se caracteriza por episodios recurrentes de tos, sibilancias y dificultad para respirar. El diagnóstico se establece en base a la historia clínica y a la exploración física. En algunos casos puede ser necesario recurrir a estudios complementarios como radiografía de tórax, espirometría o pruebas de provocación. El tratamiento se basa en el uso de medicamentos que controlan los síntomas y previenen las exacerbaciones. Los fármacos más utilizados son los broncodilatadores y los corticosteroides inhalados. El asma bronquial puede ser controlada con el uso adecuado de los medicamentos y evitando los factores desencadenantes. Es importante seguir las indicaciones del médico tratante.

so largo, dolor óseo e inflamación. Un porcentaje de pacientes pueden desarrollar sinovitis persistente y enfermedad erosiva. En ocasiones se ha encontrado artritis reumatoide.

Cor pulmonale e insuficiencia cardiaca.- Acidosis, atelectásias, retención de bióxido de carbono e hipoxia pueden llevar al cor pulmonale. Se manifiesta en 70% de los casos, con hipertrofia ventricular derecha, cianosis, taquicardia, hepatomegalia, tos, disnea, íngurgitación yugular, edema y aumento en la frecuencia respiratoria. La falla cardiaca se establece durante la exacerbación de sín tomas pulmonares y su pronóstico es malo. Clínicamente es difícil la detección de ella, por lo que es necesario utilizar estudios de gabinete tales como ecocardiograma o medicina nuclear, para valorar la función ventricular.

Insuficiencia respiratoria aguda.- Es rara en los pacientes con FQ y generalmente esta asociada a enfermedad viral.

Es más común la insuficiencia respiratoria crónica. Inicialmente el paciente compensa su disfunción respiratoria aumentando la ventilación minuto pero a pesar de ello hay retención de CO_2 que se hace más evidente conforme a la evolución.

GASTROINTESTINAL.-

Debido a la obstrucción pancreática que puede ocurrir in utero, hay pérdida de la función exócrina que se traduce en disminución de la secreción, disminución de la concentración de enzimas (tripsina, lipasa y amilasa) y bicarbonato, aún en pacientes sin esteatorrea. Del 80-85% de los enfermos muestran insuficiencia (12).

La consecuencia es una malabsorción de grasas y proteínas, causando distensión abdominal, flatulencia, disminución de la masa muscular, caída en la curva pondo-estatural a pesar de una ingesta voraz, así como evacuaciones abundantes, malolientes y grasosas. Evidencia clínica y bioquímica de deficiencia de vitaminas liposolubles (A, D, E y K), además de otros elementos pueden hacerse presentes. Ver tabla No. 1. *

TABLA 1. NUTRIMENTOS ESENCIALES DE IMPORTANCIA EN PACIENTES CON FQ

Nutriemento esencial:	Evaluación:
Energía	Peso, talla, grasa subcutánea, excreción de grasa después de 3 días con dieta especial.
Acidos grasos esenciales:	Nivel plásmatico de ácido linoléico.
Proteínas:	Nivel sérico de proteínas y albúmina (en ausencia de hepatopatía o cor pulmonale).
Vitaminas liposolubles:	
Vitamina A	Nivel sérica de vitamina A
Vitamina D	Nivel sérico de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, nivel de 25 hidroxicolecalciferol, Rx de huesos.
Vitamina E	Nivel sérico de vitamina E, porcentaje de hemólisis y creatinuria.
Vitamina K	Prolongación de TP y TPT.
Vitaminas hidrosolubles:	
Vitamina B₁₂	Nivel sérico de la vitamina, anemia megaloblástica, médula ósea, prueba de Schilling, aumento de metilmalonato y homocisteína en orina.
Oligoelementos:	
Zinc	Nivel plásmatico y en cabello.
Fierro	Hemoglobina, hematocrito, nivel sérico de hierro, captación total de hierro.
Selenio	Nivel plásmatico
Cobre	Nivel plasmático

Fuente: Chase P, Long M, et al. Cystic Fibrosis and malnutrition J Pediatrica 1979; 95: 338 (13).

Energía.- Se hace patente por la falta de elevación pondo-estatural.

Acidos grasos esenciales.- Los efectos carenciales son lesiones de las membranas cutáneas, trombocitopenia, mayor susceptibilidad a infecciones y retraso del crecimiento.

Proteínas.- Se puede manifestar como parte de la desnutrición calórica-proteica, además como hipoalbuminemia, edema y anemia.

Vitaminas liposolubles.-

Vitamina A.- Su deficiencia altera las capas epiteliales pulmonares, intestinal y pancreática.

Clinicamente se expresa como pobre crecimiento, hiperqueratosis folicular, pobre visión nocturna, opacidades corneales y abombamiento de la fontanela.

Vitamina D.- Es poco habitual que su falta se muestre en forma de raquitismo en FQ, es más común una pobre calcificación ósea.

Vitamina E.- Anemia, edema y necrosis muscular focal son producto de la ausencia de esta vitamina.

Vitamina K.- Esta hipoavitaminosis, puede ser secundaria a ingesta disminuida, malabsorción, alteración hepática y disminución en la síntesis intestinal por bacterias. Las manifestaciones son hemorragias subcutáneas y alargamiento del tiempo de protrombina.

Ileo meconial.- Cerca del 10% de los recién nacidos con FQ presentan obstrucción del ileo por meconio debido a la hiperviscosidad de las secreciones; la porción proximal del sitio afectado se encuentra distendido mientras que la parte distal esta atrésica. En un periodo de 24-48 hrs aparecen signos de obstrucción intestinal: distensión abdominal, vómitos y ausencia de evacuaciones.

Ileo meconial equivalente.- Consiste en cuadros oclusivos recurrentes en pacientes con esteatorrea. Su frecuencia aproximada es de 10-40% (14,15).

Las secreciones enterales anormales, además de grandes cantidades de materia fecal alteran el peristaltismo provocando constipación

La falta del reemplazo con enzimas pancreáticas, infección del tracto respiratorio superior o un cambio en la dieta se han relacionado con el desarrollo de ileo meconial equivalente.

Se refiere dolor abdominal tipo cólico recurrente, masas palpables y en algunas ocasiones sintomatología obstructiva parcial o total.

Reflujo gastroesofágico.- Disfagia, dolor epigástrico, sangrado de tubo digestivo y aún estenosis están presentes en estos pacientes. Su incidencia no se conoce.

El efecto mecánico de hiperinsuflación pulmonar, deprime el diafragma y ensancha el diámetro externo-vertebral, además la presión intraabdominal se incrementa durante los accesos de tos causando incompetencia de los mecanismos anti-reflujo (18).

Varios medicamentos utilizados en FQ reducen la presión del esfínter esofágico inferior contribuyendo a la enfermedad por reflujo.

Intususcepción.- La dificultad para el paso de las heces a través de la válvula ileocecal dan origen a esta complicación.

Intolerancia a la lactosa.- Se piensa que se relaciona a la atrofia de la mucosa causada por desnutrición.

Prolapso rectal.- Ocurre con una frecuencia de 20%, siendo las edades más afectadas entre los seis meses y tres años.

Se explica por una hipotonía muscular secundaria a desnutrición, por la motilidad intestinal anormal asociado a esteatorrea crónica e incremento de la presión intraabdominal durante los accesos de tos.

Pancreatitis.- La inflamación recurrente de este órgano puede presentarse aún en pacientes con función pancreática residual. Es causa de dolor abdominal crónico en adolescentes y adultos jóvenes.

Enfermedad hepatobiliar.- La afectación hepática se encuentra en un 2 a 5%; es durante el período neonatal que se expresa como icte-

ticia obstructiva debido al taponamiento de los conductos biliares. La duración aproximada es de 2 a 6 meses.

Posterior a esto los cambios anatómicos producidos por la fibrosis culminan como cirrosis biliar focal que es característica de FQ y se puede observar en el 10% de los pacientes mayores.

Esteatosis hepática.- Con una frecuencia de 30-60% es el resultado de las alteraciones nutricionales.

Colecistitis, colelitiasis se señalan en un 30%.

ENDOCRINO.-

A pesar de los cambios histológicos que sufre el páncreas, la función endócrina se conserva en ocasiones.

Sin embargo, curvas de tolerancia a la glucosa pueden ser anormales en el 40% de los afectados con FQ y solo en 1 a 2% desarrollan una franca diabetes generalmente después de los 10 años.

Se ha demostrado una baja concentración de insulina en dichos enfermos debido a hipofunción celular. La respuesta aumentada a insulina por los tejidos periféricos más un aumento en el número y afinidad de los receptores se sugiere como probable etiología.

Es muy raro que se desarrolle cetoacidosis, esto se debe a la reducción de la ingesta de grasas y a la incapacidad del páncreas para producir glucágon.

Concentraciones elevadas de hemoglobina glucosilada y retraso ó disminución en la concentración de péptido C han sido reportadas, indicando una falla en la reserva de las células beta y disminución ó alteración de la liberación de insulina (17).

Estudios in vitro señalan falla en la opsonización, adherencia de neutrófilos, quimiotaxis, fagocitosis y actividad bactericida en presencia de hiperglicemia. Esto puede producir aumento en la prevalencia y severidad de la infección respiratoria.

Como resultado de la mayor sobrevida en los pacientes, reportes de microangiopatía retiniana diabética ahora han aparecido.

CRECIMIENTO.-

En la desnutrición calórico-proteica que se manifiesta en FQ los niveles de somatomedina son bajos en comparación con un nivel de hormona del crecimiento (HC) alto.

Se cree que la supresión de producción de somatomedina (SM) representa un esfuerzo para ahorrar energía en los procesos anabólicos y satisfacer las demandas de los órganos vitales.

Las acciones periféricas de HC en el crecimiento óseo y cartilaginoso están mediadas por una familia de factores similares a insulina, las somatomedinas; la disminución de la concentración plasmática de estos péptidos durante la deprivación calórica pueden aparecer como una respuesta adaptativa.

Más estudios mencionan un retardo significativo en el crecimiento aún con títulos normales de HC y SM, sugiriendo que el eje hipotálamo-hipófisis-SM es normal en FQ (18).

Otros piensan que hay un defecto primario en los receptores de SM ó resistencia terminal a la acción de SM, resultado de hipoxia tisular y una anomalía genética o nutricional en el metabolismo de glicosaminoglicanos y condrocitos.

APARATO REPRODUCTOR.-

Por lo regular existe un retraso en la maduración sexual.

En las mujeres es frecuente la dilatación de glándulas mucosas cervicales.

En varones, los derivados del mesonefros están generalmente malformados a causa de obstrucción del mismo por secreciones anómalas en las primeras fases de la vida fetal.

Los cuerpos y colas de los epidídimos son anormales o ausentes; los conductos deferentes están atrésicos o no existen y las vesículas seminales están dilatadas o faltan.

En contraste, la próstata y los testículos revelan una histología de apariencia normal (1,51).

La infertilidad afecta a más del 95% de adultos masculinos con FQ a causa de azoospermia.

Embarazo.- La fertilidad femenina disminuye al 20%.

No se ha documentado deterioro pulmonar durante la gestación pero durante el trabajo de parto y expulsión puede haber compromiso cardiorrespiratorio.

ALTERACION EN LIQUIDOS Y ELECTROLITOS.-

Durante las etapas calurosas del año los pacientes corren el riesgo de padecer deshidratación hiponatrémica.

Como se puede observar, la sintomatología es variada de acuerdo a el grupo de edad al que pertenezca el paciente (19).

MANIFESTACIONES CLINICAS MAS FRECUENTES DE ACUERDO A DIFERENTES GRUPOS ETARIOS.

0-2 años.

Ileo meconial
Ictericia Obstructiva
Deshidratación hiponatrémica, anemia e hipoproteí-
nemia
Sangrados
Alcalosis metabólica
Detención de peso y talla
Esteatorrea
Bronquiolitis
Neumonía estafilocócica
Prolapso rectal

2-12 años

Neumopatía recurrente
Bronquitis
Pólipos nasales
Intususcepción
Desnutrición
Ileo meconial equiva-
lente
Deficiencias vitamínicas
Sinusitis crónica

Mayores de 12 años

Enfermedad pulmonar cróni-
ca
Dedos en palillo de tambor
Curva de tolerancia a la
glucosa anormal
Obstrucción intestinal re-
currente
Pancreatitis recurrente
Cirrosis biliar focal
Hipertensión portal
Litiasis vesicular
Diabetes Mellitus
Azospermia

La creación de diversos sistemas de evaluación clínico-radiológica en enfermos con FQ han aparecido con la finalidad de conocer la evolución de cada caso.

A continuación se muestra la escala de Shwachman, una de las más utilizadas para este fin.

EVALUACION CLINICA Y CRITERIOS DE ESTADIFICACION PARA PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA (20,30).

Puntos	Actividad	Examen Fisico	Nutrición y crecimiento	Radiología
25	Actividad completa Tolerancia normal al ejercicio y resistencia Desarrollo motor normal Personalidad y disposición normal Rendimiento escolar normal	No hay tos Pulso y respiración normales Sin evidencia de enfisema. Auscultación pulmonar normal Postura normal Sin hipocratismo digital	Mantiene peso y talla sobre PC 25 ó compatible con la de padres. Masa y tono muscular normal Grasa subcutánea normal, buen apetito Evacuaciones formadas y normales o casi normales. Maduración sexual normal.	Sin hiperinsuflación. Sin presencia de líneas densas. Sin infiltración o atelectasias.
20	Limitación discreta de actividad intensa. Fatiga al final del día o después de ejercicio prolongado. Disminución de energía. Desarrollo motor en rango bajo o normal. Ocasionalmente irritable o pasivo. Buen rendimiento escolar.	Tos seca ocasional garraspeo. Pulso y respiración normales en reposo Enfisema leve, ocasionalmente ruidos respiratorios ásperos localizados. Fase espiratoria prolongada o ronca. Postura normal. +/- hipocratismo ó hipocratismo residual no progresivo.	Mantiene peso y talla sobre PC 10 ó discretamente por debajo de la de los padres. Masa y tono muscular normales. Grasa subcutánea disminuida. Discreto retardo en la maduración sexual. Apetito normal. Evacuaciones más frecuentes y discretamente anormales.	Hiperinsuflación mínima. Reforzamiento broncovascular mínimo. Sin infiltración ó atelectasias.
15	Fatiga posterior a esfuerzo ó ejercicio Moderado rendimiento escolar. Puede descansar voluntariamente. Moderadamente inactivo sin espontaneidad. Discreto re-	Tos crónica moderada, no repetitiva, al levantarse, después de ejercicio, llanto y ocasionalmente durante el día. No hay tos nocturna. Pulso y res-	Mantiene peso y talla sobre PC3 ó discretamente por debajo de la de los padres. Peso bajo para la talla Mediano tono y masa muscular. Grasa subcutánea deficiente, abdo	Moderada hiperinsuflación. Incremento del diámetro AP. Pulmones más radiolucentes. Diafragma moderadamente depri-

EVALUACION CLINICA Y CRITERIOS DE ESTADIFICACION PARA PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA (20,30).

Puntos	Actividad	Examen Físico	Nutrición y crecimiento	Radiología
25	Actividad completa Tolerancia normal al ejercicio y res- istencia Desarrollo motor normal Personalidad y disposición normal Rendimiento escolar normal	No hay tos Pulso y respiración normales Sin evidencia de em- fisema, Auscultación pulmonar normal Postura normal Sin hipocratismo dig- ital	Mantiene peso y talla sobre PC 25 ó compati- ble con la de padres. Masa y tono muscular normal Grasa subcutánea nor- mal, buen apetito Evacuaciones formadas y normales o casi nor- males. Maduración sexual nor- mal.	Sin hiperinsu- flación. Sin presencia de líneas den- sas. Sin infiltra- ción o atelec- tacias.
20	Limitación discre- ta de actividad in- tensa. Fatiga al final del día o después de e- jercicio prolongado. Disminución de ener- gía. Desarrollo motor en rango bajo o normal. Ocasionalmente irri- table o pasivo. Buen rendimiento es- colar.	Tos seca ocasional garraspeo. Pulso y respiración normales en reposo Emfisema leve, oca- sionalmente ruidos respiratorios áape- ros localizados. Fase espiratoria prolongada o ronca. Postura normal. +/- hipocratismo ó hipocratismo resi- dual no progresivo.	Mantiene peso y talla sobre PC 10 ó discreta- mente por debajo de la de los padres. Masa y tono muscular normales. Grasa subcutánea dis- minuida. Discreto retardo en la la maduración sexual. Apetito normal. Evacuaciones más fre- cuentes y discretamen- te anormales.	Hiperinflación mínima. Reforzamiento broncovascular mínimo. Sin infiltra- ción ó atelec- tacias.
15	Fatiga posterior a esfuerzo ó ejercicio Moderado rendimiento escolar. Puede des- cansar voluntariamen- te. Moderadamente in- activo sin esponta- neidad. Discreto re-	Tos crónica moderna- da, no repetitiva, al levantarse, des- pués de ejercicio, llanto y ocasional- mente durante el día. No hay tos no- turna. Pulso y res-	Mantiene peso y talla sobre PC3 ó discreta- mente por debajo de la de los padres. Peso ba- jo para la talla Mediano tono y masa muscular. Grasa subcu- tánea deficiente, abdó-	Moderada hiper- insuflación. Incremento del diámetro AP. Pulmones más ra- diolucentes. Diafragmas mode- radamente depri-

Puntos	Actividad	Examen Físico	Nutrición y crecimiento	Radiología
	tardo motor. Pasivo o irritable	ción discretamente aumentadas. Incremento en diámetro AP del tórax y depresión de los diafragmas. Respiración ruidosa, ruda ocasionalmente estertores localizados, roncos ó silbantes. Hombros redondeados y elevados. Hipocratismo 1-2 +.	men ligeramente distendido. Maduración sexual retardada. Mediano apetito. Evacuaciones usualmente anormales, abundantes, flotas ocasionales, fétidas pero formadas.	midas. Incremento del renal fortamento broncovascular Atelectasias en parches ó localizadas. Infiltración transitoria ocasional.
10	Actividad física y tolerancia al ejercicio limitada. Disnea posterior al ejercicio. Moderado retardo motor. Inquieto ó irritable, perezoso e indiferente. Pobre rendimiento escolar.	Tos crónica, frecuentemente repetitiva, productiva y raramente paroxística. Pulso y respiración elevadamente moderados. Enfisema moderado a severo con deformidad torácica. Estertores roncantes ó silbantes, frecuentemente diseminados. Hombros redondeados con la cabeza hacia adelante. Hipocratismo 2-3 +. Usualmente cianosis.	Peso y talla debajo de la PC 3, pesa bajo para la talla. Pobre tono y masa muscular con marcada deficiencia de la grasa subcutánea y distensión abdominal moderada. Hiporexia. Falla en la maduración sexual. Evacuaciones anormales, fétidas y grasosas.	Markada hiperinsuflación. Marcado incremento en diámetro AP. Diafragmas marcadamente deprimidos. Ensanchamiento de la silueta cardíaca. Atelectasias lobares ó segmentos localizados ocasionales.
5	Limitación severa a la actividad. Disnea y ortopnea. Inactivo, confinado a cama o silla. Mar	Tos severa, paroxística, frecuente y productiva, asociada frecuentemente con vómito ó hemoptisias.	Malnutrido con talla baja, masa muscular pequeña e hipotrófica. Ausencia de grasa subcutánea. Abdomen globoso, incap	Cambios extensos ó severa hiperinsuflación. Atelectasias lobares ó muy extensas. Am

Puntos**Actividad**

cado retardo motor
espático ó irrita-
ble, con nulo ren-
dimiento escolar.

Examen físico

Tos nocturna. Ta-
quipnea y taquicar-
dia. Enfisema neve-
ro (tórax inmóvil).
Entertores finos y
gruesos generaliza-
dos, sibilancias.
Respiración agitada,
expiración audible.
Mala postura. Hipo-
cratismo 3-4 +, cig-
nosis.

Nutrición y crecimiento

ciudad para crecer.
Pérdida de peso. Evacu-
ciones voluminosas, fr-
cuentes, fétidas con
grasa. Prolapso rectal
frecuente.

Radiología.

plia formación
de quistes.
Formación de
bronquiectas-
ias y absce-
sos.

El estadio leve corresponde de 65 a 75 puntos, el moderado de 50 a 64 y el severo por debajo de 50.

D I A G N O S T I C O . -

Se establece en base a antecedentes familiares (presentes en el 20% de los casos); sospecha clínica y a la presencia de electrolitos en sudor elevados que se demuestran en el 99% de los casos.

PRUEBAS DEL SUDOR.-

Desde la década de los 50, el método confirmatorio de diagnóstico de FQ es la determinación de electrolitos en sudor.

En 1959 Gibson y Cooke describieron la prueba cuantitativa del sudor por iontoforésis con pilocarpina. Un mínimo de 50 mg. de sudor son necesarios para el análisis, aunque se prefieren 100 mg.

Se utiliza una corriente eléctrica de 3 miliamperios para llevar la pilocarpina a la piel del antebrazo y estimular localmente a las glándulas sudoríparas. Después se aseá el área con agua destilada, se coloca un papel filtro y se cubre para evitar la evaporación. Se deja 30-45 minutos, se retira el papel, se pesa y se agrega agua destilada, procediendo a la medición (50).

Las pruebas positivas deberán ser confirmadas y las negativas repetidas.

Hasta los 20 años una concentración mayor de 60 meq/lt. de Cl en sudor es concluyente. En pacientes menores de seis semanas, la escasa producción de sudor limitan su valor.

En relación a esto se han intentado otras técnicas que permitan conocer el resultado más temprano.

Microosmometría del sudor con presión de vapor.

Esta prueba puede ser realizada en recién nacidos de término mayores de 8 días sin deshidratación o peso bajo.

Valores de osmolaridad mayores de 210 mmosm/kg son diagnósticos y valores menores de 170 son normales. Todos los recién nacidos iden

tificados con este método deberán sujetarse más tarde a confirmación por el ensayo tradicional. La microosmometría debe utilizarse solo en población de alto riesgo (21).

Actualmente se están desarrollando técnicas rápidas por medio de un electrodo ion específico usando pilocarpina, pero aún están bajo investigación (1).

INDICACIONES DE LA PRUEBA DEL SUDOR.

Pulmonares:

Tos crónica productiva
Neumonía ó infiltrados crónicos ó recurrentes
Bronquiolititis recurrente
Bronquiectasias
Atelectasias
Hemoptisis
Infección por Pseudomonas muccoide
Neumonía por estafilococo

Otras:

Historia familiar de FQ
Retraso del crecimiento
Sabor salado de la piel
Pólipos nasales
Postración con el calor y alcalosis hipoclorémica.
Pansinusitis
Azoospermia.

Gastrointestinales:

Ileo meconial, atresia intestinal.
Coolestasis neonatal persistente.
Esteatorrea, malaabsorción
Prolapso rectal
Cirrosis infantil, hipertensión portal, várices esofágicas sangrantes.
Hipoproteinemia más allá del periodo de recién nacido.

Resultados falsos negativos en la prueba de Gibson y Cooke pueden ser provocados por diversas entidades (22,23).

Un ligero aumento en los valores de cloro en sudor son vistos en desnutrición pero en cuanto mejora el estado nutricional el nivel retorna a lo normal.

CAUSAS DE ELEVACIONES DE CLORUROS EN SUDOR EN LA NIÑEZ.

Insuficiencia adrenal sin tratamiento
Glucogenosis tipo I
Fucosidosis
Hipotiroidismo
Diabétes insípida nefrógenu
Displasia ectodérmica
Desnutrición
Mucopolisacaridosis
Panhipopituitarismo

Casos límite (dudosos).-

Valores entre 50-60 meq/lt. con mínima enfermedad pulmonar o persistente función pancreática son clasificados aquí. Pueden tener otros signos como pólipos nasales, pansinusitis crónica, enfermedad hepática, cultivo de expectoración positivo para Pseudomonas mucoides, azoospermia y mediciones de diferencias eléctricas a través del epitelio nasal. En ocasiones el diagnóstico no se aclara por lo que se tiene que recurrir a estudios genéticos.

PRUEBAS DE ESCRUTINIO.-

Múltiples ensayos se han intentado para obtener el mejor método, pero sin resultados óptimos (24).

La cuantificación de tripsinógeno inmunorreactivo en sangre (TIR), es una de las pruebas más utilizadas.

La obstrucción pancreática in utero causa liberación de tripsinógeno hacia la circulación fetal, aumentando la concentración sanguínea, con lo que es posible detectar gran número de pacientes, cerca del 90%; el 10% restante no se captan porque conservan su función pancreática dentro de límites normales o bien, muestran esteatorrea, con lo que el valor de tripsinógeno disminuye (25).

También se debe confirmar el diagnóstico con el método de Gibson y Cooke.

La especificidad de la prueba es alta si se realiza entre la 4ª y la 7ª semana de vida extrauterina.

Más aún la sensibilidad y especificidad mejoran notablemente con

el empleo de anticuerpos monoclonales contra tripsinógeno humano. (25).

El diagnóstico temprano reduce la morbilidad en los dos primeros años de vida. Sin embargo, otros investigadores niegan tal aseveración, considerando que el costo beneficio es pobre, para poder recomendar en forma rutinaria el uso de pruebas de escrutinio.

Otros ensayos son llevados a cabo con el fin de poder estudiar a la población abierta. Ejemplo de ello es la medición de la concentración de albúmina en meconio seco ó de tripsina fecal, pero ninguno de los dos métodos es concluyente (27,28).

DIAGNOSTICO PRENATAL.-

Este tipo de examen es practicado solamente en grupos de alto riesgo.

Se hace un análisis comparativo de bandas cromosómicas entre padres e hijo, mediante la utilización de endonucleasas, y por lo tanto la localización de los genes met y J 3.11. Con ello es posible reconocer al 80% de las familias afectadas.

En un embarazo subsecuente, el material nuclear se obtiene a través de una muestra de vellosidades coriónicas entre las 9 y 12 semanas de gestación, comparándose nuevamente las bandas, con lo que se logra identificar a heterocigotos u homocigotos en el 95% de los casos (29).

Otras opciones consisten en la medición de diversas enzimas de las microvellosidades intestinales fetales presentes en el líquido amniótico de mujeres embarazadas con FQ. Ellas son: gammaglutamil transpeptidasa, leucina aminopeptidasa y fosfatasa alcalina, las cuales están disminuidas aparentemente debido a ileo funcional en el feto (1).

La determinación se realiza entre la 17ª y la 18ª semana con una certeza del 95% en la población de riesgo.

R A D I O L O G I A . . -

El hallazgo de hiperinsuflación persistente y generalizado, con engrosamiento peribronquial y atelectásias en parches son encontra-

dos en etapas tempranas.

Conforme van avanzado los síntomas, atrapamiento de aire, bronquiectasias en los lóbulos superiores son vistas además de depresión de los diafragmas y aumento del diámetro anteroposterior.

Bronconeumonía, atelectásias lobulares o segmentarias, quistes, en sanchamiento del cono de la pulmonar se expresan tardíamente.

Imágenes compatibles con neumotórax aparecen como resultado de la ruptura de una bula apical (30).

Se ha observado déficit en el crecimiento pulmonar radiológico con cordante con falla de crecimiento somático (en ocasiones la relación esta perdida ya sea por la presencia de hiperinsuflación o de fibrosis), lo que demuestra que el déficit es secundario a desnutrición (31).

La valoración torácica radiológica secuencial es importante para conocer la evolución del paciente.

Las placas de senos paranasales muestran engrosamiento difuso de la mucosa y escaso desarrollo de los senos en relación a la edad.

Placas simples de abdomen.-

En casos de ileo se observa distensión de asas generalizada en especial del ileon terminal y cólon proximal con mucosa hiperplásica redundante que da la imagen de irregularidades. Ocasionalmente se distingue ulceración de la mucosa (14).

Serie esófago-gastro-duodenal.-

La presencia de ERGE, várices esofágicas ó úlcera gástrica o duodenal puede ser encontrado.

Las radiografías de huesos afectados por osteoartropatía pulmonar hipertrófica demuestran neoformación ósea.

ULTRASONIDO.-

El diagnóstico de hipertensión pulmonar o insuficiencia ventricular es difícil en pacientes con FQ. El ecocardiograma, mide el grosor de las paredes, la dimensión de las cavidades y los intervalos sigtólicos; aunque su certeza diagnóstica no es óptima se utiliza co-

mo auxiliar para evaluar la progresión de la enfermedad cardíaca y con ello el pronóstico (1,32).

El ultrasonido abdominal se utiliza con frecuencia para descartar litiasis biliar o bien en cualquier tipo de dolor abdominal.

MEDICINA NUCLEAR.-

La angiografía nuclear ha permitido conocer el estado de la función biventricular.

Fallas subclínicas se detectan durante el ejercicio o el descanso sin ser aminoradas por la enfermedad pulmonar (1).

PRUEBAS DE FUNCION PULMONAR.-

El objetivo de realizar las pruebas de función respiratoria (PFR) es para evaluar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

La afectación típica de la FQ es un patrón obstructivo que se caracteriza por atrapamiento de aire, obstrucción de las vías inicialmente pequeñas y progresiva alteración de la relación ventilación-perfusión.

Anormalidades tempranas son el incremento del volumen residual en relación con la capacidad pulmonar total (VR/CPT) y disminución de la velocidad de los flujos (1,11,35).

En estadios avanzados se establece también un patrón restrictivo cuando existe fibrosis pulmonar extensa pero continúa habiendo atrapamiento de aire.

La espirometría particularmente midiendo el flujo espiratorio medio (FEF 25-75%) es el parámetro más útil para el seguimiento del paciente.

Insuficiencia pancreática.-

La demostración de mala absorción (MA) es necesaria mediante la colección de evacuaciones durante 3 días administrando una cantidad conocida de grasas. Normalmente se encuentra menos del 5% de excreción pero con estos pacientes puede ser tan importante como el 20%.

Pruebas de estimulación pancreática.-

El sondeo duodenal sirve para la cuantificación de enzimas y bicarbonato después de una estimulación máxima pancreática con secretina-pancreozimina. Esta prueba no se realiza en forma rutinaria.

Otros métodos como las mediciones de actividad triptica, y quimiotripsina en heces ó isocamilasa pancreática sérica son auxiliares en el diagnóstico.

Por último la administración de un péptido sintético (betiromide) refleja la acción intraluminal de quimiotripsina. Es un índice para conocer la función pancreática exócrina.

Estudio químico de la sangre.

Electrolitos séricos, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, zinc, cobre, inmunoglobulinas, pruebas de función hepática, fierro, tiempos de protrombina y tromboplastina, prueba de Schilling, niveles de vitaminas son complementos en el estudio de FQ.

T R A T A M I E N T O . -

El tratamiento requiere de un equipo eficaz en el manejo de esta enfermedad multisistémica.

Actualmente la terapéutica es paliativa y se dirige a combatir, retrasar o impedir algunos de los efectos secundarios o complicaciones de la patología.

La meta es tratar de desarrollar una vida lo más apegado a lo habitual.

Seis son los incisos básicos en el tratamiento:

- 1.- Manejo dietético adecuado.
- 2.- Sustitución de enzimas pancreáticas.
- 3.- Terapia respiratoria (fisioterapia, drenaje postural e inhaloterapia).
- 4.- Antibioticoterapia
- 5.- Manejo de las complicaciones.
- 6.- Apoyo psicológico.

MANEJO DIETETICO.-

No esta aún muy claro porque al corregirse el estado nutricional y la falla de crecimiento, tanto la morbilidad, la función pulmonar y la sobrevida mejoran.

La ingesta insuficiente y una respuesta anormal a insulina, juegan un papel básico en la desnutrición y falla del crecimiento.

Un incremento en los requerimientos de energía, la insuficiencia pancreática con inadecuado reemplazo de enzimas, el metabolismo anormal de las sales biliares y el desgaste calórico por la neumopatía hacen que el paciente sea vulnerable a la pérdida de peso. Por lo tanto la dieta deberá ser alta en calorías, en proteínas y suplementada con vitaminas liposolubles (13,33,34).

A continuación se proporciona una tabla con suplementos recomendados.

SUPLEMENTOS RECOMENDADOS (13).

Energía: Se proporciona a través de colaciones, aceites de cadena media y polímeros de glucosa.

Ácidos grasos esenciales: Aceite de cártamo (1 ml/k/día más enzimas).

Proteínas: Hidrolizados de proteínas y una ingesta natural alta.

Vitamina A: 5,000-10,000 UI/día.

Vitamina D: 400-800 UI/día, además de luz solar.

Vitamina E: Acetato de alfa tocoferol 1 UI/k/día.

Vitamina K: 50-100 microgramos diarios por vía oral ó 0.5-1 mg vía parenteral una vez al mes.

Vitamina B₁₂: 0.1 microgramos al día, si hay deficiencia dar 100 microgramos cada tercer día por un mes.

Vitaminas B y C: Dosis diaria recomendada normal.

Zinc: 15 mg de zinc elemental diariamente.

Hierro: 1-2 mg/k/día para lactantes; para niños mayores: 10-18 mg de hierro elemental diariamente.

Selenio: 0.05-2 mg de selenio elemental diariamente

Cobre: 2 mg de cobre elemental diariamente.

Las comidas abundantes en grasa, cremas, quesos y pasteles deben ser evitados.

Los cambios dietéticos implican un mayor aporte protéico y de carbohidratos.

Las colaciones entre alimentos es una buena fuente de energía, así como las leches malteadas ó yogurt adicionados con polímeros de glucosa y saborizantes artificiales. (45).

Diversos métodos de nutrición son empleados, intentándose a través de ellos alcanzar el nivel óptimo ponderal. (33,36).

1.- Suplementación dietética líquida:

Gran variedad de fórmulas con alto contenido de calorías están disponibles. Tiene mal sabor y requieren de terapia enzimática adicional. Las fórmulas predigeridas no lo necesitan pero su sabor es desagradable. En general es la terapia menos costosa y la menos invasiva, pero la que más frecuentemente se abandona.

2.- Alimentación nasogástrica nocturna.-

Por medio de una sonda de silástico se administran fórmulas predigeridas. Con ello se logra un buen incremento de peso y talla en forma segura y efectiva.

La desinserción de la sonda por accesos de tos es frecuente. Otras desventajas incluyen distensión abdominal, vómito e irritación rino-faríngea.

3.- Alimentación por gastrostomía.-

Este tipo de técnica se sugiere para pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, dado que no se observa aspiración o deterioro de la función respiratoria.

4.- Alimentación por yeyunostomía.-

Pacientes desnutridos con enfermedad pulmonar moderada a severa tienen buena respuesta con el método; además hay menos posibilidades de aspiración y por lo tanto compromiso pulmonar. Desafortunadamente la instalación de la sonda es bajo cirugía.

Aunque tres tipos de fórmulas han sido utilizadas (elemental, semielemental y no elemental), no hay un acuerdo para designar la mejor. Parece ser que la semi-elemental es bien absorbida y no requiere de suplementos enzimáticos.

5.- Nutrición parenteral.-

Se ha demostrado con ella un significativo avance en la función pulmonar y disminución en el número de infecciones respiratorias, así como la corrección de la deficiencia de ácidos grasos. El aumento en la fuerza muscular se percibe por un incremento de peso transitorio y en la presión inspiratoria de las vías aéreas.

Algunos autores piensan que la suplementación parenteral puede administrarse durante las hospitalizaciones por exacerbaciones pulmonares.

El riesgo de sepsis ó trombosis con nutrición intravenosa, limitan su utilidad (33,35).

La técnica ideal para nutrir a estos pacientes no se ha encontrado. Todas tienen beneficios y perjuicios; pero se deberá elegir de acuerdo a las necesidades individuales, teniendo como meta un buen crecimiento y desarrollo desde que se detecta la enfermedad.

Hay algunos apartados que deberán estar siempre presentes para identificar a las personas que requieran de apoyo nutricional (35).

- 1.- Constante pérdida de peso ó inadecuada ganancia en un lapso de tres meses.
- 2.- Pobre apetito ó baja ingesta.
- 3.- Mujeres con baja ingesta y peso por debajo de la percentila 50 en relación a su talla.
- 4.- Menores de 10 años y talla menor de la percentila 50 (tomando en consideración las estaturas de los padres).
- 5.- Afectación pulmonar significativa complicado con un pobre crecimiento mayor de una desviación estandar para la edad media.
- 6.- Afectación gastrointestinal significativa complicado con un pobre crecimiento mayor de una desviación estandar para la edad media.
- 7.- Demandas de energía superiores por ejemplo: atletas ó trabajos que requieran mucho esfuerzo físico.

SUPLEMENTACION CON ENZIMAS PANCREATICAS.-

En un principio las preparaciones hechas a base de extracto de páncreas de cerdo ó buey contenian amilasas, lipasas y proteasas. Más tarde se utilizó pancreolipasa de cerdo que tenia mayor actividad pero la acidéz gástrica se encargaba de inactivar este producto.

Aparecieron entonces grageas con capa entérica para evitarlo, pero el reemplazo adecuado no fue logrado.

Con el desarrollo de productos microencapsulados, una considerable cantidad de enzimas sin ser destruidas por el pH gástrico es liberada en el duodeno, mejorando la absorción de nutrientes; por lo tanto una menor cantidad de enzimas es requerida (34,45).

La frecuencia de evacuaciones disminuye, hay menos cólicos abdominales y un mejor índice de crecimiento con la terapia.

La dosis requerida es empírica. Se inicia con 1 a 3 cápsulas con las comidas o colaciones pero se ajusta de acuerdo a la esteatorrea ó síntomas abdominales.

Se debe considerar que el exceso de enzimas provoca constipación e impactación fecal.

Por otro lado el empleo de preparaciones no microencapsuladas ha sido objeto de estudio con el fin de utilizar fármacos en conjunto que induzcan una mejor absorción duodenal de enzimas, tal es el caso de cimetidina (46,47).

Cimetidina es un antagonista de los receptores H_2 , eso ayuda a reducir la acidéz gástrica, aumentando la absorción de suplementos enzimáticos. Por lo tanto se ha observado una disminución en la MA de grasas y proteínas, cuando se administra tres veces al día 300 mg.

TERAPIA RESPIRATORIA.-

El objetivo de esto es limpiar las secreciones acumuladas en las vías aéreas y controlar la infección.

Fisioterapia torácica.-

Utilizada en conjunto con inhaloterapia y drenaje postural es uno de los puntos clave en el tratamiento.

Consiste en la percusión vigorosa de cada uno de los segmentos pulmonares durante un total de 20 a 30 minutos diariamente varias veces al día aún en ausencia de cuadro respiratorio agudo.

La percusión debe ser acompañada de ejercicios respiratorios (espiraciones forzadas) y estimulación del reflejo de la tos para asegurar

rar una mayor salida de moco.

Un programa de ejercicios bien establecidos es tan eficaz como la fisioterapia para limpiar el árbol bronquial en pacientes con enfermedad leve.

Inhaloterapia.-

Su uso es para hidratar secreciones y ayudar a su evacuación. La inhalación de aerosoles como solución salina isotónica ó hipertónica al 7% durante 15 minutos antes de la fisioterapia ayuda al aclaramiento de la expectoración.

Nebulizadores comunes de partículas medianas se emplean satisfactoriamente.

Algunos autores preconizan el uso de nebulizadores ultrasónicos, sin embargo su mantenimiento es caro, se contaminan facilmente con Pseudomonas y pueden sobrecargar al paciente de líquidos.

Agentes mucolíticos, antibióticos y broncodilatadores son administrados en forma de aerosol (45).

N-acetilcisteína (20%) es un fármaco que destruye los tapones de moco en los bronquiolos y en las vías pequeñas, rompiendo los puentes sulfhidrilo de las glucoproteínas mucosas, reduciendo la viscosidad de las secreciones.

Sin embargo su olor es desagradable, puede producir broncoespasmo y traqueítis hemorrágica con su uso.

Si se utiliza con antibióticos los desnaturaliza.

Otros han empleado el propilenglicol ó mistabron como mucolítico con buen resultado.

Broncodilatadores en aerosol.-

La broncoconstricción reversible que padecen estos enfermos mejoran después del uso de salbutamol inhalado, incrementando el flujo espiratorio pero además es útil porque tiene un efecto de aclaramiento mucociliar.

Se ha empleado sobre todo antes de la fisioterapia para evitar el broncoespasmo que se produce.

ANTIBIOTICOTERAPIA.-

Antes de iniciar un tratamiento es importante saber distinguir entre colonización pulmonar por varios microorganismos y una infección pulmonar.

Aunque la mayoría de los pacientes con FQ están crónicamente habitados por diferentes bacterias patógenas, la terapéutica antibiótica solamente está indicada cuando hay síntomas clínicos (aumento de tos, aumento de expectoración, decaimiento, anorexia, pérdida de peso y disminución de la tolerancia al ejercicio) (1).

Consideraciones farmacocinéticas.-

Dosis habituales de antibióticos no demuestran ser suficientes para alcanzar una buena respuesta terapéutica.

Aumento en el aclaramiento renal de dicloxacilina, metilicina, cloxacilina, azlocilina, piperacilina y ceftazidima han sido confirmadas. Un incremento en el volumen de distribución y un aclaramiento mayor también se han encontrado en aminoglucósidos (34).

Exacerbaciones agudas.-

Las infecciones agudas requieren de 2 a 4 semanas de terapia intravenosa. La selección de antimicrobianos se realiza en base a la sensibilidad.

Carbenicilina más un aminoglucósido era el esquema que combatía a Pseudomonas; sin embargo reportes de resistencia del germen al medicamento se publicaron por lo que ticarcilina, mezlocilina ó azlocilina han sido empleadas en conjunto con aminoglucósidos.

Tobramicina muestra una gran actividad contra Pseudomonas aeruginosa (40).

Cefalosporinas de tercera generación, particularmente ceftazidima, cefoperazona ó cefsulodina tienen buena actividad contra Ps. aeruginosa.

Ceftazidima actúa contra 355 cepas distintas de este microorganismo. Dicho fármaco en combinación con ticarcilina y tobramicina son muy efectivos en el tratamiento de exacerbaciones de FQ.

La resistencia a medicamentos se ha observado en un 5 y 30% respectivamente.

La erradicación de Ps. del esputo es rara, debido a la poca penetración antibiótica en las secreciones, un inadecuado nivel sérico por el incremento en el aclaramiento renal y el posible bloqueo de la bioactividad del fármaco.

Manejo crónico.-

La colonización crónica se considera después de 6 meses de existencia de Ps. en las secreciones y/o presencia de precipitinas.

Durante los años 70 a 75, el índice de mortalidad por este problema se estimaba en un 10 a 20%. (37).

Actualmente con las modificaciones impuestas al manejo ha disminuído a 1 ó 2%. El tratamiento consiste en aplicar los antibióticos cada 3 ó 4 meses, en forma intravenosa con una duración de 2 semanas.

Ciprofloxacina es una nueva quinolona, con potente actividad bactericida contra gram + y -, particularmente contra enterobacterias y algunas cepas de Ps. pero no contra cepacia (41,42).

Alcanza buena concentración en el moco y tiene la ventaja de que se emplea por vía oral durante los episodios agudos (38).

Algunos centros usan penicilinas contra estafilococo en forma profiláctica para prevenir la colonización del esputo, pero constantemente se desarrollan cepas resistentes.

Antibióticos inhalados.-

Opiniones divergentes han aparecido en relación a ellos.

Estos agentes han sido empleados con la idea de que son poco absorbidos, por lo tanto el riesgo de toxicidad es menor, lo que permite utilizar altas dosis para erradicar el germen; sin embargo pocos estudios demuestran su efectividad (1,45).

El crecimiento bacteriano se inhibe mientras el paciente recibe la terapia pero reaparece en cuanto se descontinúa.

El desarrollo de cepas resistentes representa otra desventaja.

El uso de kanamicina puede causar broncoespasmo.

Además se ha aislado *Bacillus subtilis* del aerosol.

En resumen el riesgo de broncoespasmo, concentraciones séricas impredecibles y una posible contaminación cuestionan su empleo rutinario.

A continuación se enlistan los principales antimicrobianos empleados en FQ (1).

DROGAS USADAS EN EL TRATAMIENTO DE FQ.		
Penicilinas:		
Amoxicilina	VO	50 mg/k/día cada 6 horas
Dicloxacilina	VO/IV	50-200 mg/K/día cada 6 horas
Ticarcilina	IV	200-300 mg/k/día cada 4-6 horas
Piperacilina	IV	200 mg/k/día cada 6 horas (máximo 24 g/día).
Cefalosporinas:		
Cefalexina	VO	100-200 mg/k/día cada 6 horas
Ceftazidima	IV	200 mg/k/día cada 6 horas
Aminoglucósidos:		
Gentamicina	IV	10 mg/k/día cada 8 horas
Tobramicina		10 mg/k/día cada 8 horas
Otros:		
Co-trimoxazol:		
Trimetoprim	VO	8 mg/k/día cada 12 horas
Sulfametoxazol	IV	40 mg/k/día cada 12 horas
		5-10 mg/K/día cada 6-12 horas
		25-50 mg/k/día cada 6-12 horas (Dosis máxima en adultos de trimetoprim es de 640 mg/día).
Cloranfenicol	VO/IV	50-100 mg/k/día cada 6 horas
Ciprofloxacina	VO	750 mg cada 12 horas en adulto
		6 500 mg cada 12 horas en menores de 12 años.

VO= vía oral, IV = intravenoso.

Fuente: Macluaky, I., Levison., et al. Cystic fibrosis: An Update. Pediatric Rev Commun., 1987; 1:

MANEJO DE LAS COMPLICACIONES.-

Sinusitis.- Debido a la poca penetración de antibióticos en las cavidades y el hallazgo de cepas resistentes, hacen indispensable de vez en cuando el drenaje quirúrgico.

Pólipos nasales.- Los esteroides tópicos son benéficos, aunque en ocasiones se precisan múltiples polipectomías.

Bronquiectasias.- La exacta localización mediante tomografía ó broncoescopia permiten delimitar la extensión de la enfermedad y así poder reseca dilataciones bien circunscritas.

Atelectásias.- Una fisioterapia constante y agresiva es necesaria para re-expandir el pulmón. La broncoscopia y el lavado bronquial son armas auxiliares.

Hiperreactividad bronquial.- Muchos pacientes requieren de teofilina para el tratamiento del espasmo, mejorando en esta forma los volúmenes pulmonares, residual y espiratorio máximo (43).

En un estudio realizado con teofilina oral se vió que la absorción y disposición es similar a pacientes sin FQ; a excepción de alteraciones en las pruebas funcionales hepáticas no hubo gran variación en el manejo con esta metilxantina (44).

Solamente un mayor volumen de distribución relacionado con la menor cantidad de grasa, hace que las concentraciones séricas del medicamento sean mayores, por lo que deberán ser monitorizados los niveles en pacientes severamente enfermos ó con hepatopatía.

El uso de broncodilatadores beta adrenérgicos es variable. Unos tienen una buena respuesta, pero otros no mejoran, por lo que su uso deberá limitarse a pacientes con buena respuesta (45).

Bromuro de Ipratropium produce mínimo efecto broncodilatador en FQ.

Neumotórax.- Pequeños neumotórax (entre el 10-15%) si son asintomáticos no requieren de manejo específico. Si son grandes ó sintomáticos precisan un tratamiento definitivo.

Debido a la gran reincidencia 50%, se recomienda una pleurodesis química utilizando quinacrina en bolo durante tres días consecutivos, cuidando de que el fármaco permanezca intrapleural por una hora y que esté en contacto con la mayor parte de la superficie. Se coloca un sello de agua después del procedimiento y se suspende temporalmente la fisioterapia (1).

Hemoptisis.- Se debe iniciar un esquema antibiótico previa toma de muestras de esputo para cultivo. Se suspenda la fisioterapia. En ocasiones es conveniente el empleo de vitamina K.

El sitio de la hemorragia se investiga mediante arteriografía bronquial selectiva, después de localizada se procede a la embolización con Gelfoam, aunque este puede causar mielitis transversa. La broncoscopia es un método alternativo pero es difícil encontrar el sangrado y la recidiva es frecuente.

Resecciones pulmonares son necesarias en caso de una hemoptisis incoercible.

Aspergilosis pulmonar.- Se debe administrar prednisona (0.5-1 mg por kg de peso) diariamente por 2 semanas, después la misma dosis en días alternos hasta completar un lapso entre 3 y 6 meses (11). El seguimiento de estos pacientes deberá ser con determinaciones de IgE sérica total y específica; IgG específica, PFR y telerradiografías de tórax cada tres meses. En casos refractarios se utiliza anfotericina B en aerosol ó 5-fluorocitosina sistémica (50).

Osteoartropatía pulmonar hipertrófica.- Solamente se puede ofrecer sintomáticos tales como ibuprofén ó acetaminofén y el tratamiento etiológico.

Cor pulmonale.- Se debe tratar de mantener una presión arterial de oxígeno por arriba de 50 mm Hg. La utilización de oxígeno de flujo bajo, un vasodilatador y una adecuada fisioterapia son claves en el manejo. Cuando el oxígeno se utiliza de manera continua, la resistencia vascular pulmonar disminuye.

El uso de vasodilatadores es controversial; unos reportan la disminución de la resistencia vascular pulmonar y aumento del índice cardíaco, mientras que otros no encuentran ningún cambio (1).

El trasplante cardiopulmonar se ha realizado en pacientes con FQ sin una buena sobrevida, por complicaciones propias de la cirugía.

Ileo meconial no complicado.- El tratamiento consiste en la instalación de una sonda nasogástrica, la corrección de líquidos y e-

lectrolitos y el uso de enemas (en caso de no haber obstrucción) empleando N-acetilcisteína; gastrografía que es un solvente hipertónico que permite la entrada de agua al intestino; y polisorbato 80 (detergente). Otros han empleado la N-acetilcisteína a través de la sonda nasogástrica (14,45).

Los bebés que tengan alguna complicación tal como volvulus, perforación ó atresia requerirán de tratamiento quirúrgico.

Ileo meconial equivalente.- Inicialmente se utilizan aceites minerales por vía oral, para facilitar el paso de la materia fecal, en conjunto con N-acetilcisteína por la sonda nasogástrica ó por enema. Otros han usado polietilenglicol, sustancia que no es absorbida por la mucosa intestinal y que no produce cambios en el equilibrio hidro-electrolítico del enfermo (15).

Gastrografía se utiliza comunmente

Enfermedad por reflujo gastroesofágico.- Elevación de la cabecera de la cama, administración de antiácidos y/o bloqueadores H_2 se recomiendan para prevenir complicaciones propias del ERGE (16).

Intolerancia a la lactosa.- El manejo es a base de fórmulas de soya; sin embargo, con este tipo de alimentación el riesgo de hipoproteïnemia es mayor.

Prolapso rectal.- El mejoramiento del estado nutricional y la suplementación con enzimas pancreáticas es el tratamiento base. Rara vez es requerido un cerclaje rectal con silástico (1).

Pancreatitis.- Solo se da tratamiento sintomático, analgésicos, re posición de líquidos y la instalación de una sonda nasogástrica.

Enfermedad hepatobiliar.- La ictericia pocas veces requiere manejo específico.

El reemplazo de enzimas pancreáticas aumenta la reabsorción de sales biliares, mejora la solubilidad y previene el estancamiento biliar.

Anastomosis portosistémicas ó esclerosis de várices esofágicas pueden ayudar a combatir el sangrado de tubo digestivo alto.

Diabetes mellitus.- Es difícil el manejo de este aspecto, ya que la insuficiencia pancreática aunado a la malabsorción no permiten muchas modificaciones en la dieta. No se deben administrar hipoglicemiantes orales, se requiere de insulina para su control (45).

Fertilidad.- Parece no haber ningún riesgo con el empleo de anti-conceptivos orales para evitar el embarazo.

Líquidos y electrolitos.- Estos pacientes pueden necesitar la restitución de líquidos intravenosos (10-15 ml/kg de solución salina). El aporte de 2 a 4 g diarios de sal es importante en las épocas calurosas del año (50).

Inmunizaciones.- Deben aplicarse las inmunizaciones contra difteria, tosferina, tétanos, poliomielitis y sarampión a edades establecidas (45), además de vacunas contra H. influenzae y neumococo. Vacunas contra Pseudomonas se han experimentado pero sin buenos resultados. Estas se han probado en pacientes ya colonizados, lo que probablemente evite la inducción de la inmunidad (1).

APOYO PSICOSOCIAL.-

Dada la cronicidad y gravedad de la enfermedad, es necesario contar con una estrecha comunicación entre el paciente, la familia y el equipo de trabajo.

El conocimiento de la enfermedad por parte de la familia es básico para optimizar el resultado.

Al conocerse el diagnóstico es difícil la aceptación del paciente y muchas interrogantes u hostilidades aparecen en el núcleo familiar.

El principal objetivo es tratar de crear un desarrollo emocional normal, permitiéndole al paciente expresar sus dudas, sus intereses y hacer de su conocimiento la responsabilidad que tiene en su tratamiento.

La asistencia al colegio, la realización de ejercicios, la obtención de empleo y aún el matrimonio con posibilidades de adopción no deben ser desechadas en la vida de este tipo de pacientes.

Actitudes negativas, abandonos de tratamiento, surgen periodicamente al presentarse una nueva complicación, ya sea por parte del paciente ó de los padres, y aquí es donde el psicólogo ó psiquiatra y el médico deben intervenir para replantear el objetivo final.

P R O N O S T I C O . -

Una baja escala clínica, baja percentila de peso y colonización con *Pseudomonas cepacia* en el tracto respiratorio indican un pobre pronóstico.

Por otro lado, altas escalas clínicas, buen peso y colonización con *estafilococo aureus* en esputo se relacionan con una buena supervivencia, más aún si se tiene una función pancreática conservada (48).

Un menor número y gravedad de complicaciones son vistas en este grupo, desconociéndose si este tipo de manifestación de la enfermedad represente una diferente expresión genética.

Otras variables que influyen en el pronóstico son la escala de Rx de tórax, pruebas de funcionamiento pulmonar y percentilas de peso y talla.

Con altas calificaciones es difícil encontrar complicaciones severas.

En algunas series se reporta una supervivencia mejor en pacientes varones; en otras se encuentran diferencias mínimas ó no lo apoyan. No se sabe porque los varones pudieran tener una mejor expectativa de vida.

El aspecto inmunológico como factor pronóstico es aún incierto.

Sin embargo, se menciona que un fenómeno hiperinmune puede contribuir a la progresión de la enfermedad respiratoria (49).

Los pacientes con hipergammaglobulinemia persistente tienen menor peso y talla, exacerbaciones pulmonares más frecuentes, Rx de tórax con mayor daño, colonización con *Ps. aeruginosa* más frecuente y disfunción en las pruebas respiratorias más evidente.

En un punto opuesto se ha visto la evolución de los pacientes hipogammaglobulinémicos.

Se piensa que la IgG sérica participa en forma local, depositándose

se como complejo inmune, lo cual conduce a inflamación del sitio y progresión del daño.

Muchos estudios se encaminan a descubrir el mecanismo exacto de lo anterior.

A continuación se muestra una tabla con los factores a favor y en contra en FQ (1).

FACTORES PRONOSTICOS EN FQ.	
Buen pronóstico:	Mal pronóstico:
Hombre	Mujer
Un sólo órgano involucrado al momento del Dx.	Múltiples órganos involucrados.
Hipogammaglobulinemia	Hiperammaglobulinemia
Rx de tórax normal después de un año del Dx.	Rx de tórax anormal en el Dx
Colonización del esputo ausente ó con un solo microorganismo	Colonización del esputo por múltiples microorganismos.
Apropiadas percentilas de crecimiento.	Bajas percentilas de crecimiento. Hemoptisis recurrente. Inicio de cor pulmonale.

El embarazo en mujeres con enfermedad clínicamente moderada a severa representa un gran riesgo, tanto para el producto como para la madre.

Un mayor índice de productos de pretérmino con deterioro post-parto se ha observado. Así como frecuentes descompensaciones en la esfera cardiopulmonar.

Conforme el tiempo ha ido pasando, complicaciones que anteriormente eran reportadas como infrecuentes se van presentando en mayor número.

Pero hasta el momento se ha visto un incremento en el promedio de

vida en estos enfermos, 20 años.

Mejores regimenes terapéuticos, la fisioterapia pulmonar, cuidados nutricionales y psicosociales y detección de heterocigotos u homocigotos son las armas con las que por el momento se cuenta para combatir la enfermedad.

M A T E R I A L Y M E T O D O . . -

La revisión de 296 casos se realizó de acuerdo a los datos obtenidos por la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística (A.M.F.Q.) desde su fundación en 1982 hasta el 31 de agosto de 1988.

Se constató el número de pacientes vivos y muertos y se separaron por grupos.

A los pacientes vivos se les elaboró una historia clínica que contenía la ficha de identificación, antecedentes familiares, antecedentes personales no patológicos, postnatales y patológicos, valores de las variables antropométricas peso y talla al nacer, al momento del diagnóstico y a la fecha de corte, descripción de sintomatología y cifra de cloruros en sudor.

Posterior a ello se obtuvieron las tablas de prevalencia por sexo, por edades y distribución geográfica.

Se estimaron los promedios de peso y talla al nacer; se comparó el estado nutricional y talla al momento del diagnóstico y a la fecha de corte; así mismo se investigó el promedio de la cifra de cloruros en sudor.

Más tarde se estableció la comparación entre lo encontrado en México y los reportes previos mundiales.

R E S U L T A D O S . . -

Se constataron un total de 296 casos; de esta cifra 123 fueron pacientes vivos y 152 fallecidos; a su vez 173 fueron masculinos (58.4%) y 123 femeninas (41.5%), teniendo una relación mayor en varones sobre mujeres 1.4:1. Cuadro No. 1 y 2.

Cabe hacer mención que el número de pacientes con datos suficientes para ser incluidos en este estudio fueron solamente 152; 94 casos vivos (61.8%) y 58 fallecidos (38.1%); del grupo total 81 fueron masculinos (53.2%) y 71 femeninas (46.7%) arrojando una relación 1.1:1.

En el cuadro No. 3 se analiza la casuística por edades y sexo de pacientes vivos, encontrándose predominio de los varones sobre las mujeres. La mayoría del grupo se sitúa en la 1ª década de la vida; la edad promedio fue de 8.8 y 10.2 años en el mismo orden.

La distribución geográfica señala que un gran número de casos vivos pertenecen al Distrito Federal (37.2%), seguidos por el Estado de México (9.6%) y Chihuahua (7.4%). Cuadro No. 4.

En relación a antecedentes familiares hubo dos casos por familia en 24 ocasiones y 3 casos por familia en 6 ocasiones (31.9%).

Los antecedentes postnatales en pacientes vivos señalan que el 74.4% de los casos nacieron por parto eutócico y 10.6% por cesárea, no habiendo diferencias significativas en relación a la población normal. Cuadro No. 5.

El promedio de peso y talla al nacer fueron 3,256 g y 50.1 cm; 2,930 g y 49.5 cm. en pacientes masculinos y femeninos respectivamente, no encontrándose diferencias estadísticas significativas en relación a la población general. Cuadro No. 6.

La edad promedio de diagnóstico en pacientes vivos fue de 5.1 años, pero si se hace la diferenciación por sexos se notará una gran diferencia; 3.5 años en hombres contra 7.1 años para mujeres.

En cuanto a grupos de edad, en pacientes vivos, solamente el 25% se detectó durante el primer año de vida y el 68% dentro de los 5 años.

Se formularon 30 diferentes diagnósticos; la sospecha de tuberculosis estuvo presente en 24 ocasiones, bronquitis crónica en 16; en menos del 10% de los casos se sospechó FQ por antecedentes previos. Tabla No. 2.

La sintomatología pulmonar en pacientes vivos fue más frecuente que la gastrointestinal, 96.8% y 87.2% respectivamente.

Sin embargo, la edad promedio de aparición de los síntomas pulmonares sobre los gastrointestinales fue tardía; 1.6 años contra 1.04.

El síntoma respiratorio más constante fue tos (96.8%) seguido de expectoración 88.3%; menos frecuentes fueron disnea (39.3%) e insuficiencia respiratoria (31.9%). Tabla No. 3.

La manifestación gastroenteral más importante fue esteatorrea (84%) continuando con distensión abdominal (60.6%), y prolapsos rectales (13.8%).

Falla ponderal (referida por los padres en cualquier época de la vida) estuvo presente en 67%, sudoración profusa en 66%, hipocratismo digital en 58.5% y deformidad torácica en 27%.

Los datos captados con respecto al estado nutricional al momento del diagnóstico mostraron que 21.3% de los pacientes tenían nutrición adecuada, en el 37.3% se desconoció el dato; 11.7% tuvo desnutrición grado I, 17% grado II y 12.8% grado III. Cuadro No. 7.

Posterior al diagnóstico y tratamiento hasta el 31 de agosto de 1988 el buen estado nutricional se observó en 25.5%, se ignoró la cifra en el mismo porcentaje, la desnutrición GI aumentó a 14.8%, la GII y III disminuyeron a 12.8 y 9.6% en el orden respectivo.

Si se compararan los valores por sexo, en pacientes masculinos la nutrición adecuada mejoró del 9.6 al 13.8%; la desnutrición GI permaneció sin cambios, la GII y III disminuyeron del 10.6 a 9.6 y del 8.5 a 5.3% respectivamente.

En femeninos el estado nutricional óptimo y la desnutrición GIII no se modificaron; la GI se incrementó en 3.1% y la GII disminuyó en 3.2%.

La variable talla es poco confiable ya que en el 67.1% de los casos se desconoció el dato. Cuadro No. 8 y 10.

La talla normal estuvo presente en el 17% y la talla menor de la percentila 3 se notó en el 16% al diagnóstico.

Después de iniciado el tratamiento no se obtuvo el dato en el mismo porcentaje y la talla normal mejoró en el 4.3% del grupo.

El valor promedio de electrolitos en sudor fue de 100 meq/lt con desviación estandar de 24.5 meq/lt.

Resultados de los casos fallecidos.

La prevalencia por ciento de pacientes muertos por sexo fue de 27 masculinos (46.5%); 31 femeninos (53.5%).

La edad promedio de diagnóstico fue de 1 año 10 meses y la edad promedio del fallecimiento fue de 6 años, no existiendo diferencia por sexo.

Por último, una de las causas más frecuentes de fallecimiento fue por ileo meconial presente en 8 pacientes (19%).

Si se considera el total de la población (152 casos) este ocurrió en 11 pacientes (7.23%).

Tabla No. 2

SOSPECHAS DIAGNOSTICAS EN PACIENTES VIVOS CON FQ.	
Entidad	No.
Tuberculosis	24
Bronquitis crónica	16
FQ	9
Asma	8
Parasitosis	8
Enfermedad celiaca	6
Síndrome de malabsorción	6
Intolerancia a la lactosa	5
Atópiá	5
Bronconeumonía	5
Intolerancia a la proteína de la leche	4
Neumopatía crónica	3
Diarrea crónica	3
Síndrome sinobronquial	2
Desnutrición	1
Insuficiencia respiratoria	1
Bronquiectasias	1
Bronquiolitis	1
Traqueítis	1
Adenoiditis	1
Hernia pulmonar	1
Dinautonomía de Riley Day	1
Síndrome coqueluchoide	1
Enfermedad de Hirschsprung	1
Coccidioidomicosis	1
Fibrosis pulmonar	1
Alveolitis alérgica	1
ERGE	1
Colesteatoma	1
Colangitis	1

Fuente: AMFQ.

Tabla No. 3.

FRECUENCIA POR CIENTO DE LOS PRINCIPALES SINTOMAS ENCONTRADOS EN PACIENTES VIVOS CON FQ.		
Síntoma	No.	%
Tos	91	96.8
Expectoración	83	88.3
Disnea	37	39.3
Insuficiencia respiratoria	30	31.9
Hipocratismo	55	58.5
Deformidad torácica	26	27.6
Pólipos nasales	8	8.5
Esteatorrea	79	84.0
Distensión abdominal	57	60.6
Prolapso rectal	13	13.8
Hepatomegalia	10	10.6
Red venosa colateral	10	10.6
Ascitis	1	1.0
Falla ponderal	63	67.0
Sudoración	62	66.0
Ileo meconial	3	3.2

Fuente: A.M.F.Q.

CUADRO 1

PREVALENCIA POR CIENTO DE PACIENTES CON FQ , VIVOS , MUERTOS Y PERDIDOS EN LOS ULTIMOS TRES AÑOS.						
PACIENTES	1986		1987		1988*	
	No.	%	No.	%	No.	%
VIVOS	77	33.8	111	40.0	123	41.5
MUERTOS	119	52.2	146	52.5	152	51.5
PERDIDOS	32	14.0	21	7.5	21	7.1
TOTAL	228	100.0	278	100.0	296	99.9

* HASTA EL 31 DE AGOSTO DE 1988

CUADRO 2

PORCENTAJE DE CASOS DE FQ VIVOS Y MUERTOS POR SEXO PRESENTADOS EN LOS ULTIMOS TRES AÑOS.						
SEXO	1986		1987		1988*	
	No.	%	No.	%	No.	%
MASCULINO	133	58.3	163	58.6	173	58.4
FEMENINO	95	41.6	115	41.3	123	41.5
TOTAL	228	99.9	278	99.9	296	99.9
RELACION	1.4:1		1.4:1		1.4:1	

* HASTA EL 31 DE AGOSTO DE 1988

CUADRO 3

CASUÍSTICA POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO DE PACIENTES VIVOS CON FQ REGISTRADOS HASTA EL 31 DE AGOSTO DE 1988 ANTE LA A.M.F.Q.

GRUPOS DE EDAD EN AÑOS	MASCULINOS		FEMENINOS		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
0-4	17	18,1	11	11,7	28	29,8
5-9	15	19,2	15	16,1	33	35,1
10-14	11	11,7	3	3,2	14	14,9
15-19	4	4,2	5	5,3	9	9,6
20-24	2	2,1	2	2,1	4	4,2
25-29	1	1,0	2	2,1	3	3,2
30-34	0	0,0	2	2,1	2	2,1
35-39	0	0,0	0	0,0	0	0,0
40-44	1	1,0	0	0,0	1	1,0
TOTAL	54	57,3	40	42,6	94	99,9
RELACION 1,35 : 1						

CUADRO 4

CASOS REGISTRADOS ANTE LA A.M.F.Q. POR ENTIDADES FEDERATIVAS HASTA AGOSTO 1988		
ESTADO	No.	%
AGUASCALIENTES	1	1.0
BAJA CALIFORNIA NORTE	1	1.0
BAJA CALIFORNIA SUR	1	1.0
CHIHUAHUA	7	7.4
CHIAPAS	2	2.1
COAHUILA	3	3.2
COLIMA	2	2.1
DISTRITO FEDERAL	35	37.2
DURANGO	1	1.0
GUANAJUATO	6	6.3
GUERRERO	2	2.1
HIDALGO	2	2.1
JALISCO	3	3.2
ESTADO DE MEXICO	9	9.6
MICHOCAN	3	3.2
MORELOS	1	1.0
NUEVO LEON	2	2.1
PUEBLA	1	1.0
QUERETARO	1	1.0
SAN LUIS POTOSI	2	2.1
SINALOA	2	2.1
SONORA	1	1.0
TAMAULIPAS	3	3.2
VERACRUZ	2	2.1
ZACATECAS	1	1.0
TOTAL	94	99.1

CUADRO 4

CASOS REGISTRADOS ANTE LA A.M.F.Q. POR ENTIDADES FEDERATIVAS
HASTA AGOSTO 1988

ESTADO	No.	%
AGUASCALIENTES	1	1.0
BAJA CALIFORNIA NORTE	1	1.0
BAJA CALIFORNIA SUR	1	1.0
CHIHUAHUA	7	7.4
CHIAPAS	2	2.1
COAHUILA	3	3.2
COLIMA	2	2.1
DISTRITO FEDERAL	35	37.2
DURANGO	1	1.0
GUANAJUATO	6	6.3
QUERRERO	2	2.1
HIDALGO	2	2.1
JALISCO	3	3.2
ESTADO DE MEXICO	9	9.6
MICHOACAN	3	3.2
MORELOS	1	1.0
NUEVO LEON	2	2.1
PUEBLA	1	1.0
QUERETARO	1	1.0
SAN LUIS POTOSI	2	2.1
SINALOA	2	2.1
SONORA	1	1.0
TAMAULIPAS	3	3.2
VERACRUZ	2	2.1
ZACATECAS	1	1.0
TOTAL	94	99.1

CUADRO 5

TIPO DE NACIMIENTO EN PACIENTES VIVOS CON FQ HASTA EL 31 DE AGOSTO DE 1988						
TIPO	MASCULINOS		FEMENINOS		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
EUTOCICO	43	46.7	27	26.7	70	74.4
CESAREA	6	6.3	4	4.3	10	10.6
DISTOCICO	0	0.0	0	0.0	0	0.0
DESCONOCIDO	5	5.3	9	9.6	14	14.9
TOTAL	54	57.3	40	42.6	94	99.9

CUADRO 6

PROMEDIO DE LAS VARIABLES PESO Y TALLA AL NACER POR SEXO EN CASOS DE FQ REGISTRADOS						
VARIABLE	MASCULINOS			FEMENINOS		
	\bar{x}	D.S.	No.	\bar{x}	D.S.	No.
PESO	3256.5	582.6	46	2930.1	626.1	26
TALLA	50.1	3.1	31	49.5	1.0	12

EL NUMERO TOTAL DE PACIENTES CON PESO Y TALLA CONOCIDOS SON: 74 Y 43 RESPECTIVAMENTE EL RESTO SE DESCONOCE

FUENTE: A.M.F.Q.

CUADRO 7

ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES VIVOS CON FQ POR SEXO AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO						
PACIENTES CON :	MASCULINOS		FEMENINOS		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
NUTRICION ADECUADA	9	9.6	11	11.7	20	21.3
DESNUTRICION GRADO I	7	7.1	4	4.3	11	11.7
DESNUTRICION GRADO II	10	10.6	6	6.4	16	17.0
DESNUTRICION GRADO III	8	8.5	4	4.3	12	12.8
SE DESCONOCE	20	21.3	18	19.0	38	37.2
TOTAL	54	57.4	40	42.6	94	100.0

CUADRO 8

ANALISIS DE LA VARIABLE TALLA POR SEXO AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO EN PACIENTES VIVOS CON FQ						
PACIENTES	MASCULINOS		FEMENINOS		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
TALLA NORMAL	9	9.6	7	7.4	16	17.0
TALLA MENOR DE LA PCS	8	8.5	7	7.4	15	16.0
SE DESCONOCE	37	39.3	28	27.8	65	67.0
TOTAL	54	57.4	40	42.6	94	100.0

CUADRO 9

ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES VIVOS CON FQ POR SEXO POSTERIOR AL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO						
PACIENTES	MASCULINOS		FEMENINOS		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
NUTRICION ADECUADA	13	13.8	11	11.7	24	25.5
DESNUTRICION GRADO I	7	7.4	7	7.4	14	14.8
DESNUTRICION GRADO II	9	9.6	3	3.2	12	12.8
DESNUTRICION GRADO III	5	5.3	4	4.3	9	9.6
SE DESCONOCE	20	21.3	15	16.0	35	37.3
TOTAL	54	57.4	40	42.7	94	100.0 ✓

CUADRO 10

ANALISIS DE LA VARIABLE TALLA POR SEXO POSTERIOR AL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO						
PACIENTES	MASCULINOS		FEMENINOS		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
TALLA NORMAL	10	10.6	10	10.6	20	21.2
TALLA MENOR DE LA-PC 3	7	7.4	4	4.3	11	11.7
SE DESCONOCE	37	39.3	26	27.8	63	67.1
TOTAL	54	57.3	40	42.7	94	100.0

D I S C U S I O N . -

La predominancia del sexo masculino en este estudio correspondió con lo escrito en la literatura.

El promedio de edad de los pacientes es bajo, 9.4 años. Lo anterior va directamente relacionado con el diagnóstico tardío que se realiza en nuestro país.

Mediante la utilización de un análisis estadístico no paramétrico, chi cuadrada, se puede observar que en México se están identificando a los pacientes durante el primer año de vida en el 25% de los casos, en comparación con Maclusky el 58% de ellos se detectan en el mismo lapso de tiempo, estableciéndose una diferencia estadística muy significativa ($p < .01$). (1).

Más aún a los 5 años de edad en nuestro medio se capta al 68% de los enfermos en tanto que el autor mencionado registró al 87%; diferencia estadística muy significativa ($p < .01$).

El retraso del reconocimiento de FQ se relaciona con los diagnósticos previos emitidos, ya que un poco más de la mitad de pacientes se etiquetaron como tuberculosos, bronquíticos crónicos ó anmáticos.

Por otro lado, casi una tercera parte de los enfermos vivos tienen antecedentes positivos para FQ, pero solamente el 10% de ellos se detectaron considerando este dato.

El tipo de nacimiento (parto eutócico ó cesárea), el promedio de peso y talla al nacer se sucedieron de manera similar a la población general.

La distribución geográfica es poco creíble, ya que en algunos estados donde la densidad de población es mayor se reporta un número muy pequeño de casos.

El inicio del cuadro clínico, incidencia de síntomas gastroenterales y en algunas series la incidencia de síntomas pulmonares se presentaron de igual manera que en trabajos previos.

Las manifestaciones clínicas más comunes fueron tos, expectoración, esteatorrea, sudoración profusa y distensión abdominal.

Huang menciona que el 43% de sus casos tuvieron hipocratismo digital mientras que aquí se encontró en el 55%; ($p < .01$) diferencia muy significativa, lo que implica mayor afectación cardiopulmonar.

Prolapso rectal ocurrió con menor frecuencia en México que en el extranjero ($p > 0.05$) no significativo y solo la tercera parte de casos nacionales mostró desnutrición grave.

La curva ponderal no sufrió cambios en 16% de los hombres y 11.7% de las mujeres; el peso empeoró en 7.4 y 8.5% y mejoró en 12.8 y 6.4% con igual orden, pero sin importar el grado.

Lo que significa que enfermos masculinos se mantuvieron ó mejoraron en mayor escala en relación con el grupo de femeninos, correspondiendo la falta de respuesta al manejo con un registro tardío. Esto último se hace más evidente si se toma en cuenta el promedio de edad inicial en mujeres, el estado nutricional previo y posterior a la captación y terapia, así como la prevalencia por ciento de pacientes femeninos fallecidos.

La pérdida de peso por si sola causa atrofia de los músculos respiratorios y disminución en la función ventilatoria contribuyendo aún más a la morbi-mortalidad.

Desafortunadamente se desconoce el tipo de manejo, así como la escala clínico-radiológica, hallazgos bacteriológicos y estado inmunológico para saber de que manera influyen en el comportamiento de este modelo.

Mortalidad.-

Aunque la detección de FQ en el grupo de pacientes muertos fue más temprana, el promedio de edad del fallecimiento fue de 6 años, muy por debajo de la esperanza de vida media actual (1).

El 13.8% de los casos se reconoció durante la autopsia.

Predominó el sexo femenino al igual que lo encontrado en el mundo.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

La sobrevida esta en gran parte determinada por el regimen terapéutico, a saber drenaje bronquial, terapia antibiótica, manejo nutricional y cuidados psicosociales.

El conocimiento de la enfermedad es un punto clave para identificar a pacientes en estadios tempranos, de ahí que surga la necesidad de capacitar a médicos generales y pediatras en este aspecto. Una vez reconocida la patología, resulta indispensable la instrucción adecuada a los padres.

Por otro lado seria conveniente la formación de grupos familiares para favorecer la retroalimentación de la comunidad.

Una vez que se cuente con el apoyo de médicos, pacientes y familiares se plantea la necesidad de crear un programa de registro y vigilancia epidemiológica y clínica de FQ, para conocer la frecuencia global de FQ en la población mexicana, el comportamiento de la misma y procurar un sistema de alerta en la detección de casos en población de alto riesgo, además de poder proporcionar información acerca de nuevos enfoques terapéuticos.

En este estudio participarían diferentes hospitales pertenecientes a cada estado de la República y una coordinadora central encargada de la elaboración de informes epidemiológicos y clínicos.

Con la colaboración conjunta es más factible alcanzar el objetivo final, una más larga y mejor sobrevida a los pacientes.

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

- 1.- MacLusky IB, Canny GJ and Levison H. Cystic Fibrosis; An Update. *Pediatric Rev Commun* 1987; 1: 343-389.
- 2.- Kopelman H, Durie P, Gaskin K, et al. Pancreatic Fluid secretion and hyperconcentration in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1985; 312: 329-334.
- 3.- Di Sant'Agnese PA and Davis PB. Research in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1976; 295: 481-485.
- 4.- Super M, Schwarz M, Elles RG, et al. Clinic experience of prenatal diagnosis of cystic fibrosis by use of linked DNA probes. *Lancet* 1987; 782-784.
- 5.- Di Sant'Agnese PA and Davis PB. Research in cystic fibrosis. *N Engl J med* 1976; 295: 597-602.
- 6.- Di Sant'Agnese PA and Davis PB. Research in cystic fibrosis. *N Engl J med* 1976; 295: 534-541.
- 7.- Berger M. Infection, Immunity and inflammation in the lung in cystic fibrosis. *Pediat Pulmonology* 1988; Suppl 47-49.
- 8.- Sorensen RU, Stern RC, Chase PA, et al. Changes in lymphocyte reactivity to *Pseudomonas aeruginosa* in hospitalized patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 37-41.
- 9.- Abman SH, Ogle JW, Rumack CM, et al. Role of respiratory syncytial virus in early hospitalizations for respiratory distress of young infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988; 113: 82826-830.
- 10.- Moss RB, Hsu YP and Lewiston NJ. ¹²⁵-I Clq-binding and specific antibodies as indication of pulmonary disease activity in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1981; 99: 215-221.
- 11.- Birx DL, Summers R and Berger M. Acute deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis illustrating the association of atopy and allergic bronchopulmonary aspergillosis with the underlying disease. *Ann Allergy* 1984; 53: 124-130.
- 12.- Ramirez J, Pedroza A, López E, et al. Manifestaciones gastro-intestinales de fibrosis quística del páncreas en niños. *Acta Pediat Mex* 1982; 3: 24-32.
- 13.- Chase PH, Long Ma and Lavin MH. Cystic fibrosis and malnutrition. *J Pediatr* 1979; 95: 337-347.
- 14.- Donnison AB, Shwachman H and Gross RE. A review of 164 children with meconium ileus seen at the Children's Hospital Me-

- dical center, Boston. *Pediatrics* 37; 5: 834-850.
- 15.- Matseshe JW, GO VL and DiMagno EP. Meconium ileus equivalent complicating cystic fibrosis in post-neonatal children and young adults. *Gastroenterology* 1977; 72: 732-736.
 - 16.- Bendig DW, Sellheimer DK, Wagner ML, et al. Complications of gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1982; 100: 536-540.
 - 17.- Stutchfield PR, O'Halloran S, Teagle JD, et al. Glycosylated haemoglobin and glucose intolerance in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1987; 62: 805-810.
 - 18.- Rosenfeld R, Landon CH, Lewiston N, et al. Demonstration of normal plasma somatomedin concentration in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1981; 99: 252-257.
 - 19.- Ramirez J, Rivera M y Casaubon P. Criterios diagnósticos de fibrosis quística. *Criterios Pediátricos* 1988; 3; 55-56.
 - 20.- Shwachman H and Kulczycki Ll. Long term study of 105 patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1958; 96: 6.
 - 21.- Schöni M, Kraemer R, Bühler P, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis by means of sweat microosmometry. *J Pediatr* 1984; 104: 691-694.
 - 22.- Lloyd-Still JD. Familial cholestasis with elevated sweat electrolyte concentrations. *J Pediatr* 1981; 99: 580-582.
 - 23.- Huff D, Huang N and Arey J. Atypical cystic fibrosis of the pancreas with normal levels of sweat chloride and minimal pancreatic lesions. *J Pediatr* 1979; 94: 237-239.
 - 24.- Holtzman NA. El screening rutinario de los recién nacidos para la fibrosis quística: todavía no. *Pediatrics* 1984; 17-18.
 - 25.- Bowling F, Cleghorn G, Chester A, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1988; 63: 196-198.
 - 26.- Wilcken B, Brown Ch, Urwin R, et al. Cystic fibrosis screening by dried blood spot trypsin assay: Results in 75,000 newborn infants. *J Pediatr* 1983; 102: 383-387.
 - 27.- Rivera M y Ramirez J. Consideraciones diagnósticas y serológica en la mucoviscidosis: determinación de tripsinógeno y lípasa inmunorreactivos. *Criterios Pediátricos* 1987; 3: 32.
 - 28.- Bruns T, Connell T, Lacey J, et al. Test strip meconium screening for cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1977; 131:71-73.

22.- ~~Strandberg R, Lundberg B, Lundberg B, et al. The effect of~~
~~therapy on lung function in cystic fibrosis. Acta Paediatr~~
~~1978; 67: 111-114.~~

23.- ~~Strandberg R, Lundberg B, Lundberg B, et al. The effect of~~
~~therapy on lung function in cystic fibrosis. Acta Paediatr~~
~~1978; 67: 111-114.~~

24.- ~~Strandberg R, Lundberg B, Lundberg B, et al. The effect of~~
~~therapy on lung function in cystic fibrosis. Acta Paediatr~~
~~1978; 67: 111-114.~~

25.- ~~Strandberg R, Lundberg B, Lundberg B, et al. The effect of~~
~~therapy on lung function in cystic fibrosis. Acta Paediatr~~
~~1978; 67: 111-114.~~

26.- ~~Strandberg R, Lundberg B, Lundberg B, et al. The effect of~~
~~therapy on lung function in cystic fibrosis. Acta Paediatr~~
~~1978; 67: 111-114.~~

27.- ~~Strandberg R, Lundberg B, Lundberg B, et al. The effect of~~
~~therapy on lung function in cystic fibrosis. Acta Paediatr~~
~~1978; 67: 111-114.~~

28.- ~~Strandberg R, Lundberg B, Lundberg B, et al. The effect of~~
~~therapy on lung function in cystic fibrosis. Acta Paediatr~~
~~1978; 67: 111-114.~~

29.- ~~Strandberg R, Lundberg B, Lundberg B, et al. The effect of~~
~~therapy on lung function in cystic fibrosis. Acta Paediatr~~
~~1978; 67: 111-114.~~

30.- ~~Strandberg R, Lundberg B, Lundberg B, et al. The effect of~~
~~therapy on lung function in cystic fibrosis. Acta Paediatr~~
~~1978; 67: 111-114.~~

31.- ~~Strandberg R, Lundberg B, Lundberg B, et al. The effect of~~
~~therapy on lung function in cystic fibrosis. Acta Paediatr~~
~~1978; 67: 111-114.~~

32.- ~~Strandberg R, Lundberg B, Lundberg B, et al. The effect of~~
~~therapy on lung function in cystic fibrosis. Acta Paediatr~~
~~1978; 67: 111-114.~~

33.- ~~Strandberg R, Lundberg B, Lundberg B, et al. The effect of~~
~~therapy on lung function in cystic fibrosis. Acta Paediatr~~
~~1978; 67: 111-114.~~

34.- ~~Strandberg R, Lundberg B, Lundberg B, et al. The effect of~~
~~therapy on lung function in cystic fibrosis. Acta Paediatr~~
~~1978; 67: 111-114.~~

35.- ~~Strandberg R, Lundberg B, Lundberg B, et al. The effect of~~
~~therapy on lung function in cystic fibrosis. Acta Paediatr~~
~~1978; 67: 111-114.~~

36.- ~~Strandberg R, Lundberg B, Lundberg B, et al. The effect of~~
~~therapy on lung function in cystic fibrosis. Acta Paediatr~~
~~1978; 67: 111-114.~~

37.- Federsen S, Jensen T, Nøby N, et al. Management of Pseudomonas aeruginosa lung infection in Danish cystic fibrosis patients. Acta Paediatr Scand 1987; 76: 955-961.

38.- Hyatt A, Chippis E, Kuner K, et al. A double-blind controlled trial of anti-Pseudomonas Chemotherapy of acute ventilatory exacerbations in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 1981; 99: 307-311.

39.- Wilmott R, Tyson S and Mathew D. Cystic fibrosis survival rates. Am J Dis Child 1985; 139: 669-671.

40.- Wientzen R, Prestidge C, Kramer R, et al. Acute pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Am J Dis Child 1980; 134: 1134-1138.

41.- Rubio T. Ciprofloxacin. Comparative data in cystic fibrosis. Am J of Med 1987; 82 Suppl 4A: 165-188.

42.- Boaso J, Black P and Matsen J. Ciprofloxacin vs Tobramycin plus azlocillin in pulmonary exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. Am J Med 1987; 82 suppl 4A: 160-164.

- 43.- Larsen G, Barron R, Landay R, et al. Intravenous aminophylline in patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1980; 134: 1143-1148.
- 44.- Georgitis JW, Eigen H and Warner R. Oral theophylline disposition in cystic fibrosis. *Ann of Allergy* 1982; 48:175-177.
- 45.- Mearns MB. Cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1985;60:272-277.
- 46.- Bradbear R, Shepherd R, Grice J, et al. Cimetidine use in children with cystic fibrosis. Inhibition of hepatic drug metabolism. *J Pediatr* 1982; 100: 325-327.
- 47.- Coxk, Isenberg N, Osher A, et al. The effect of cimetidine on maldigestion in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1979; 94: 488-492.
- 48.- Huang N, Schidlow D, Szatrowski T, et al. Clinical features, survival rate and pronostic factors in young adults with cystic fibrosis. *Am J Med.* 1987; 82: 871-878.
- 49.- Wheeler W, Williams M, Mathews W. Progesion of cystic fibrosis lung disease as a function of serum immunoglobulin G levels: A 5 year longitudinal study. *J Pediatr* 1984; 104:695-699.
- 50.- Behrman R, Vaughan V and Nelson W. *Tratado de pediatria*. Ed. Interamericana, 9a. ed. México, 1985.
- 51.- Robbins S. and Cotran R. *Pathologic basis of disease*. Ed. - Saunders Co. 2° ed. Philadelphia 1979.