

11237
39
25.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



"SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA PRUEBA DE CLORUROS EN SUDOR POR EL METODO DE CONDUCTOMETRIA EN LA POBLACION PEDIATRICA DE CD. OBREGON SONORA"

T E S I S

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:
PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A:
DR. ENRIQUE CHACON CRUZ

A S E S O R:
DR. RODOLFO BOITES VELARDE
PEDIATRIA NEUMOLOGO

CD. OBREGON SONORA

FEBRERO 1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	3
METODOS Y MATERIALES	4
RESULTADOS	6
CONCLUSIONES	8
DISCUSION	9
BIBLIOGRAFIA	13

INTRODUCCION

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad fatal autosómico recesiva que más afecta a la población pediátrica caucásica con una incidencia global de 1 en cada 2 a 3 mil nacimientos vivos en varios grupos (1,2). Las infecciones broncopulmonares así como la obstrucción pulmonar crónica son las manifestaciones clínicas más comunes, afectando predominantemente las vías aéreas pequeñas conllevando a bronquiectasias, insuficiencia respiratoria, cor pulmonale y muerte. En la mayoría de los casos la disfunción pancreática inicia in útero y causa esteatorrea en la etapa postnatal con detención del crecimiento. El íleo meconial ocurre del 5 al 10% de los casos y es virtualmente diagnóstico. Otras manifestaciones que ocurren con menor frecuencia son cirrosis biliar, infertilidad (principalmente en hombres), poliposis rinusinusial, entre otras (1).

El diagnóstico es sospechado con los datos clínicos y se refiere confirmado con concentraciones de cloruros en sudor iguales ó mayores a 60 meq/lt (1,2,3,4,).

Sin embargo, en los últimos años se han reportado estudios en los cuales la confiabilidad de la prueba de cloruros en sudor es dudosa, con resultados falsos positivos (8) y negativos (5) elevados.

Asimismo, en dos estudios se encontró correlación indirecta entre el sodio y osmolaridad del sudor con la cantidad del mismo (6,7), sin embargo otros autores reportan que no existe tal correlación (9).

Existen también reportes que mencionan incremento en los niveles de sodio en el sudor al aumentar la edad (27).

En cuanto a las técnicas llevadas a cabo para realizar la prueba tenemos la propuesta por Gibson y Cooke en 1959 (3) sin embargo actualmente la Fundación Americana para Fibrosis Quística aprobó la obtención del sudor por el sistema Wescor-Macroduct (30,31) en el cual se puede llevar con menor cantidad de muestra.

Existe franca controversia en relación a la técnica de conductimetría que mide los aniones totales en el sudor y la técnica de fotometría en la flama que mide directamente la cantidad de cloro siendo esta última más laboriosa y de mayor costo (10).

Existen otros estudios que coadyuvan en el diagnóstico de FQ como son los niveles elevados de tripsinógeno y quimiotripsinógeno en suero (32,33,34), la elevación del factor de necrosis tumoral-alfa (11) y el diagnóstico prenatal de ileo meconial por ultrasonido (28) entre otros.

El diagnóstico prenatal con el estudio de enzimas como la fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa, leucina aminopeptidasa directamente de las microvellosidades del líquido amniótico (18,20,21,24) así como el estudio del análisis de ADN en formas comparada como aislada (15,16,17,18,19,20,34) son métodos que en el primer mundo se realizan intensamente con la ayuda de la reacción en cadena por polimerasa alelo-específica (12) y con el reciente descubrimiento de la mutación en la F 508 del brazo largo del cromosoma 7 en el 70% de los pacientes con FQ (36) llegando a tal magnitud que en algunos estudios se considera la posibilidad de realizar diagnósticos prenatales cada vez más certeros con probabilidad incluso de valorar tamizajes a la población en general y la consideración de abortos terapéuticos (19).

OBJETIVOS

1.- Valorar la sensibilidad y especificidad de la prueba de cloruros en sudor por iontoforesis con pilocarpina por la técnica de conductometría para el diagnóstico de Fibrosis Quística en la población pediátrica de Ciudad Obregón, Sonora.

2.- Tener valores de referencia normales para la población pediátrica de nuestra región.

METODOS Y MATERIALES

1.- PACIENTES:

- Grupo Estudio: Del primero de mayo al 30 de junio de 1992 se realizaron en el Hospital de Ginecopediatría del Centro Médico Nacional del Noroeste del Instituto Mexicano del Seguro Social en Ciudad Obregón, Sonora 50 encuestas al azar a pacientes menores de 11 años, eutróficos, sanos, sin antecedentes familiares de asma bronquial, Fibrosis Quística, íleo meconial, poliposis rinusinusual, ictericia colestásica, diarrea prolongada y esterilidad masculina y ni antecedentes personales patológicos de hiperreactividad o asma bronquial, cuadros diarreicos de repetición (más de uno al año), íleo meconial, ictericia colestásica y rinusinusitis, una exploración física completa normal y no estar recibiendo ningún medicamento en el momento de la encuesta. De los 50 pacientes encuestados se descartaron 5 por estar recibiendo medicamentos diversos (compuestos vitamínicos en 4 y antibióticos en uno por faringitis aguda en remisión), quedando 45 incluidos en el estudio a los cuales se les realizó determinación de cloruros en sudor.

- Grupo Control: Consistió de 21 pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística controlados por el servicio de neumología Pediátrica, del departamento de Pediatría en el Hospital de Ginecopediatría Centro Médico Nacional del Noroeste del Instituto Mexicano del Seguro Social en Ciudad Obregón, Sonora.

2.- MUESTRAS:

Se utilizó para la prueba de cloruros en sudor el "Cystic Fibrosis Analyzer" (Advanced Instruments Inc, Needham Heights, Massachusetts, EUA) el cual calibrado previamente con un metal con conductividad equivalente a 44 meq/lt, al paciente se

le realiza limpieza a fondo con agua corriente en la piel del antebrazo, se seca, se coloca en un cojinete nitrato de pilocarpina al 0.5% equivalente al polo positivo, en un segundo cojinete se agrega nitrato de sodio al 1% equivalente al polo negativo. Se adhiere a la piel íntimamente aprovechando la elasticidad de la ligadura y se aplica una corriente eléctrica que oscila entre 30 y 50 miliamperes que se sostiene durante 5 minutos. Se retiran los cojinetes, se limpia con agua tri-distilada y se seca. Se aplica una cápsula de plástico en el sitio donde se colocó el cojinete con pilocarpina, se fija con tiras de tela adhesiva y se permanece así por 10 minutos. Se retira la cápsula e inmediatamente se pasa un capilar de microhematocrito para paso inmediato del sudor colectado a pequeños cilindros atravesados por un pequeño capilar; con el fin de poder medir la conductividad eléctrica del sudor, se coloca en el muestreador que contiene dos electrodos (positivo y negativo) para establecer la corriente, la cual es medida en una escala (sistema de galvanómetro) de miliequivalentes por litro (meq/lit). La prueba fue realizada exclusivamente por un Químico Farmacobiólogo aplicando la técnica ya descrita, en el Laboratorio Ramos de Ciudad Obregón, Sonora.

3.- ANALISIS DE RESULTADOS:

Se establecieron, con medidas de tendencia central en ambos grupos para sexo, edad y niveles de cloruros en sudor, la sensibilidad y especificidad de la prueba. Para establecer la correlación de los niveles de cloruros en sudor con la edad del grupo estudio se utilizó la técnica de correlación de Pearson.

RESULTADOS

De los 45 pacientes sanos (grupo estudio), 18 fueron del sexo masculino (40%) y 27 del sexo femenino (60%) con una relación F:M de la 1.5:1 (ver Tabla No. 1, Figura No. 1). La edad promedio de este grupo de $x=4.32 + 2.66$ años con edad mínima de 5 meses y máxima de 10 años (ver Tabla No. 2, Figura No. 2). El promedio de los niveles de cloruros en sudor fue de $x=43.8 + 7.79$ meq/lt, con un nivel mínimo de 26 y máximo de 60 meq/lt (ver Tabla No. 3, Figuras No. 3, 4 y 9).

De los 21 pacientes con Fibrosis Quística (grupo control) 12 fueron del sexo masculino (57.14%) y 9 del sexo femenino (42.86%) con una relación M:F de 1.3:1 (ver Tabla No. 8, Figura No. 5). La edad promedio fue de $x=3.67 + 4$ años con edad mínima de 2 meses y máxima de 13 años (ver Tabla No. 9, figura No. 6). El promedio de los niveles de cloruros en sudor fue $x=98.3 + 35.71$ meq/lt con un nivel mínimo de 60 y máximo de 180 meq/lt (ver Tabla No. 10, Figura No. 7, 8 y 9). De este grupo los principales signos y síntomas fueron respiratorios, sobresaliendo tos crónica en el 95%, seguido de broncoespasmo en el 80% y disnea en el 70% (ver Tabla No. 4). Los signos y síntomas digestivos más frecuentes fueron distensión abdominal (57%), seguido por regurgitación y/o vómitos, esteatorrea y diarrea prolongada (52%) (ver Tabla No. 5). Los signos y síntomas asociados fueron retraso psicomotriz en el 28% y desnutrición en el 57%, siendo la malnutrición de 11 Grado la más frecuentemente encontrada al momento del diagnóstico (33%) (ver Tabla No. 6). Las enfermedades subyacentes se enlistan en la Tabla No. 7 siendo las más comunes hipogammaglobulinemia en el 28% y Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) en el 14% de los casos.

Tomando en cuenta niveles anormales como aquellos iguales ó mayores de 60 meq/lt el porcentaje de sensibilidad de la prueba de cloruros en sudor por iontoforesis con pilocarpina por conductometría fue del 100%, con una especificidad del 97.77% falsos positivos de 2.22% y falsos negativos de cero % (ver Tabla No. 11 Figura No. 9).

La correlación de la edad con los niveles de cloruros en sudor en el grupo estudio fue de $r=+ 0.416$ (ver figura No. 10).

CONCLUSIONES

1.- En el presente estudio, la prueba de cloruros en sudor con pilocarpina por el método de conductometría resultó ser altamente sensible y específica para el diagnóstico de Fibrosis Quística, corroborado por una sensibilidad del 100% y especificidad del 97.77%.

2.- Tomando en cuenta que cifras de cloruros en sudor de 40 a 59 meq/lt se encontraron en el 77.78% de los pacientes sanos (grupo estudio) se concluye que estos niveles son normales en la población pediátrica de nuestra región, y consideramos cifras anormales a aquellas mayores ó iguales a 60 meq/lt, ya que un sólo paciente del grupo estudio tuvo esos niveles y que concuerda con las concentraciones de cloruros en sudor reportadas en la literatura internacional para pacientes con Fibrosis Quística.

3.- No se demostró que existiera una correlación positiva significativa de los niveles de cloruros en sudor al aumentar la edad, con una correlación de Pearson muy débilmente positiva de + 0.416 en nuestro grupo estudio (pacientes sanos).

DISCUSION

Ya comentamos la importancia de la Fibrosis Quística (FQ) como entidad patológica, así como su relevancia social ante el hecho de su similitud con un sinnúmero de enfermedades con las cuales puede ser fácilmente confundida, de ahí el hecho de establecer criterios diagnósticos lo más certeros posibles.

En los Estados Unidos, Inglaterra y otros países del primer mundo los estudios realizados para análisis de ADN y localizando los defectos de mutación han pasado a ser métodos muy específicos y en un futuro próximo llegar incluso a una sensibilidad cercana al 100% (15,16,17,18,19,20,34,35,) y superando incluso al estudio de enzimas intestinales en líquido amniótico (20).

Aunque el defecto fundamental en la FQ no está del todo bien identificado (21), el grupo de Michigan utilizando un retrovirus dentro de una célula cancerosa pancreática de un paciente con FQ logró reconocer el sitio de mutación, caracterizado por la remoción del residuo de fenilalanina en la posición 508 en el brazo largo del cromosoma 7, conllevando a la formación de una proteína ahora conocida como regulador de conductancia transmembrana de Fibrosis Quística (CFTR) con consecuente defecto en la secreción del canal de cloro y espesamiento de las secreciones principalmente del árbol respiratorio (36,38). Lo anterior incluso ha sido ya motivo para iniciar estudios sobre la eficacia de nucleósidos trifosfa (ATP-UTP) como activadores de secreción de cloro y sodio para fines terapéuticos (39).

En nuestro país, considerando que los estudios anteriores no se encuentran disponibles en la gran mayoría de los centros hospitalarios, la determinación de cloruros en sudor resulta ser un método mucho más accesible y para varios autores muy confiable ante un cuadro sugestivo (1,2,3,4,10,21).

En cuanto a la técnica para realizar la prueba, la conductometría hace medición de los aniones totales en el sudor, mientras que al realizar la prueba de fotometría en flama se mide directamente la concentración de cloro y es, en aquellos casos con niveles "dudosos" (entre 40 y 60 meq/lt) una prueba que puede evitar una mayor incidencia de falsos positivos (30,31).

Sin embargo, Sharma y Chetty (10) en un estudio realizado en la India (país donde también existen dificultades para realizar estudios genéticos a la población), demostraron que el método por conductometría tuvo la misma sensibilidad y especificidad que el realizado por fotometría en flama explicándose este resultado por el hecho de que el cloro es el principal anión presente en el sudor y otros aniones (como fosfatos) están en concentraciones tan insignificantes que la posibilidad para sobrediagnosticar aquellos casos con niveles "dudosos" por conductometría es sumamente baja.

En nuestro grupo de estudio el promedio de cloruros en sudor de 43.8 ± 7.79 meq/lt resultó estar dentro de los niveles considerados como "dudosos", lo que definitivamente resulta ser una cifra normal en nuestra región. Sin embargo, en comparación al grupo control el cual su cifra promedio fue de 98.3 ± 35.79 meq/lt y ahunado a que sólo un paciente sano tuvo cifra igual a 60 meq/lt (como se puede ver en la correlación grafica en la figura No. 10) establece que, al igual que el estudio realizado por Sharma y Chetty en la India (10), el método

de iontoforesis con pilocarpina por conductometría es altamente sensible y específico para el diagnóstico de FQ.

Larracilla y cols (29) en nuestro país encontraron niveles de cloruros en sudor mayores ó iguales a 70 meq/lt en el 100% de los casos diagnosticados con FQ, utilizando el mismo método realizado en nuestro estudio.

Kirk y Westwood (27) encontraron una elevación de la cifra de cloruros en sudor en 650 pacientes sin FQ al aumentar la edad, explicando este hecho debido a un descenso de los niveles de aldosterona de hasta 5 veces después del año de edad, sin embargo en el presente estudio no se demostró tal correlación y, aunque estamos concientes que el número utilizado por nosotros es mucho menor, enfatizamos que en todos los 650 pacientes del estudio de Kirk y Westwood existían signos y síntomas sugestivos de FQ y no garantiza que realmente no hayan tenido la enfermedad, a diferencia de nuestra investigación en la cual los 45 pacientes del grupo estudio cursaban completamente asintomáticos y todos los antecedentes relacionados a FQ o a una prueba de cloruros en sudor falsa positiva (por ejemplo desnutrición, insuficiencia suprarrenal) fueron negativos.

Aunque la cantidad de sudor extraída no se tomó como variable en el estudio, no creemos que esto influya en los resultados obtenidos; el estudio realizado por Hjelm y Briddon (7) está relacionado a las concentraciones de sodio y no de cloro y, aún así McDowell y cols (9) afirman que no existe tal correlación. Creemos que la variable cantidad de sudor en relación a la concentración de cloro en el mismo debe de demostrarse en otro estudio para ser comprobada como tal.

Se refiere en una publicación alteración en las concentraciones de cloruros en sudor en relación a estados depresivos

(25), sin embargo, fue un caso aislado sin correlación con subsiguientes niveles anormales; asimismo se mencionaba que las oxacilinas podrían sustituir al ión cloro en el sudor y provocar falsos negativos, sin embargo Williams y cols (37) aseguraron que no existe tal situación en 28 pacientes (14 con FQ y 14 sanos) que tomaban flucoxacilina al momento de realizar la prueba.

Existen otros métodos relativamente rápidos y accesibles para el diagnóstico de FQ como lo son el sistema indicador de FQ (26) el cual utiliza parches que de acuerdo a sus cambios de coloración dan resultados "normales", "intermedios" o "clásicos" para FQ, así como también la detección de proteína de FQ por electroforesis (23), sin embargo, ambos métodos todavía no están aprobados globalmente como estudios seguros que puedan sustituir al propuesto por Gibson y Cooke (3), para lo cual se requerirán de mayores estudios en el futuro.

Estamos aún concientes ante el hecho de tener pacientes en cifras "dudosas" de cloruros en sudor y con sospecha clínica de FQ, para lo cual el estudio realizado por Canciani y cols en Italia (40) realizando una puntuación incluyendo datos clínicos, cloruros en sudor previa dieta libre en sal entre otros, con resultados bastante halagadores, prueba que en adolescentes y adultos, grupo que cada vez es mayor (22) se puede realizar más fácilmente y es aparentemente más discriminativa.

En resumen, consideramos a la prueba de cloruros en sudor por iontoforesis con pilocarpina por el método de conductometría es una prueba sumamente confiable en nuestro medio y queda abierto un estudio que la pueda modificar para incrementar su eficacia sin modificar costo, rapidez y relativa facilidad de la técnica.

TABLA NO. 1
GRUPO ESTUDIO DISTRIBUCION POR SEXO

SEXO	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
MASCULINO	18	40%
FEMENINO	27	60%
TOTAL	45	100%

Relación F:M = 1.5:1

TABLA No. 2

GRUPO ESTUDIO DISTRIBUCION POR EDAD

EDAD / AÑOS	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
< - 1	2	4.44%
1 - 4	22	48.89%
5 - 9	20	44.44%
10 - 14	1	2.22%
TOTAL	45	100 %

$\bar{X} = 4.32 \pm 2.66$ AÑOS
(r-5 MESES - 10 AÑOS).

TABLA No. 3
GRUPO ESTUDIO DISTRIBUCION POR NIVELES
DE C1 EN SUDOR (meq/lit)

C1 EN SUDOR	No. DE CASOS	PORCENTAJE
20 - 29 meq/lit	2	4.44%
30 - 39 meq/lit	7	15.56%
40 - 49 meq/lit	26	57.78%
50 - 59 meq/lit	9	20.00%
60 - 69 meq/lit	1	2.22%
TOTAL	45	100%

$$\bar{x} = 43.8 \pm 7.79 \text{ meq/lit}$$

$$(r = 26 - 26 \text{ meq/lit})$$

TABLA No. 4
SIGNOS Y SINTOMAS RESPIRATORIOS DE
LOS PACIENTES CON FIBROSIS
(GRUPO CONTROL)

SIGNO Y/O SINTOMA	No. DE CASOS	PORCENTAJE
TOS CRONICA	20	95%
BRONCOESPASMO	17	80%
DISNEA	15	70%
RINITIS CRONICA	10	48%
SINUSITIS	10	48%
HIPOCRATISMO DIGITAL	9	43%
COR PULMONALE	1	5%

TABLA No. 5
SIGNOS Y SINTOMAS DIGESTIVOS DE LOS
PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA
(GRUPO CONTROL)

SIGNO Y/O SINTOMAS	No. DE CASOS	PORCENTAJE
DISTENSION ABDOMINAL	12	57%
REGURGITACION y/o VOMITOS	11	52%
ESTEATORREA	11	52%
DIARREA PROLONGADA	11	52%
DOLOR ABDOMINAL	8	38%
ILEO MECONIAL	2	10%
HEPATOMEGALIA	2	10%
HIPERTENSION PORTAL	1	5%
PROLAPSO RECTAL	1	5%
ICTERICIA	1	5%

TABLA No. 6
SIGNOS Y SINTOMAS DE LOS PACIENTES CON
FIBROSIS QUISTICA (GRUPO CONTROL)

SIGNO Y/O SINTOMAS	No. DE CASOS	PORCENTAJE
RETRASO PSICOMOTRIZ	6	20%
DESNUTRICION	12	57 %
I GRADO	1	5%
II GRADO	7	33%
III GRADO	4	19%

TABLA No. 7
ENFERMEDADES SUBYACENTES DE LOS
PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA
(GRUPO CONTROL)

ENFERMEDAD SUBYACENTE	No. DE CASOS	PORCENTAJE
HIPOGAMMAGLOBULINEMIA	6	20%
ERGE	3	14%
MALROTACION INTESTINAL	1	5%
SENSIBILIDAD A PROTEINAS DE LECHE BOVINA	1	5%
AGAMMAGLOBULINEMIA	1	5%
TIROIDITIS LINFOCITICA	1	5%
DEFICIENCIA DE CARNITINA	1	5%
VALVULOPATIA REUMATICA	1	5%
SINDROME DE DOWN	1	5%

TABLA No. 8
GRUPO CONTROL DISTRIBUCION POR SEXO

SEXO	No. DE CASOS	PORCENTAJE
MASCULINO	12	57.14%
FEMENINO	9	42.86%
TOTAL	21	100%

Relación: M:F 1.3:1

TABLA No. 9
GRUPO CONTROL DISTRIBUCION POR EDAD

EDAD / AÑOS	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
< - 1	5	23.81 %
1 - 4	10	47.62 %
5 - 9	3	14.29 %
10 - 14	3	14.29 %
TOTAL	21	100 %

$X = 3.67 + \text{AÑOS}$
($r = 2 \text{ meses} - 13 \text{ años}$)

TABLA No. 10
GRUPO CONTROL DISTRIBUCION POR
NIVELES DE CI EN SUDOR (meq/lt)

CI EN SUDOR	No. DE CASOS	PORCENTAJE
60 - 69 meq/lt	4	19.05 %
70 - 79 meq/lt	4	19.05 %
80 - 89 meq/lt	4	19.05 %
100 - 109 meq/lt	3	14.29 %
110 - 119 meq/lt	1	4.76 %
150 - 159 meq/lt	4	19.05 %
180 - 189 meq/lt	1	4.76 %
TOTAL	21	100 %

$$X = 98.3 + 35.71 \text{ meq/lt}$$

$$(r = 60 - 180 \text{ meq/lt})$$

TABLA No. 11
HALLAZGOS DE PRUEBAS POSITIVAS Y NEGATIVAS
DEL ANALISIS DE CLORUROS EN SUDOR DE AMBOS
SEXOS

PACIENTES SANOS n= 45			PACIENTES CON FQ n=21		
	NUMERO	PORCENTAJE		NUMERO	PORCENTAJE
POSITIVOS	1	2.22 %	POSITIVOS	21	100%
NEGATIVOS	44	97.77 %	NEGATIVOS	0	0%
TOTAL	45	100 %	TOTAL	21	100%

POSITIVO = CLORUROS EN SUDOR > 60 meq/l

NEGATIVO = CLORUROS EN SUDOR < 60 meq/l

FIGURA No. 1

GRUPO ESTUDIO DISTRIBUCION POR SEXO

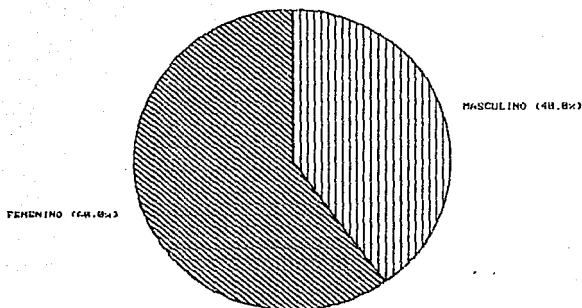
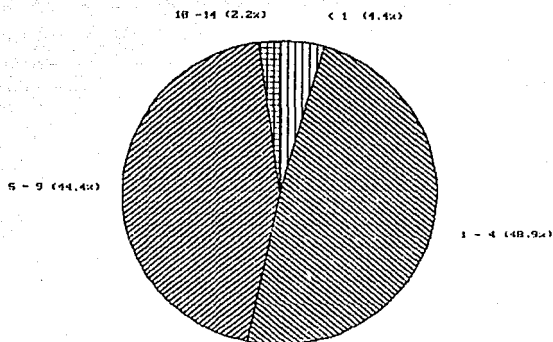


FIGURA No.2

GRUPO ESTUDIO DISTRIBUCION POR EDAD

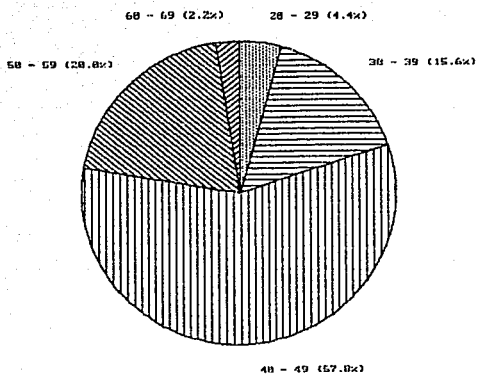


$$\bar{X} = 4,32 \pm 2,66 \text{ años}$$

(r = 5 meses - 10 años)

FIGURA No.3

GRUPO ESTUDIO DISTRIBUCION POR NIVELES DE Cl EN SUDOR (meq/lt)

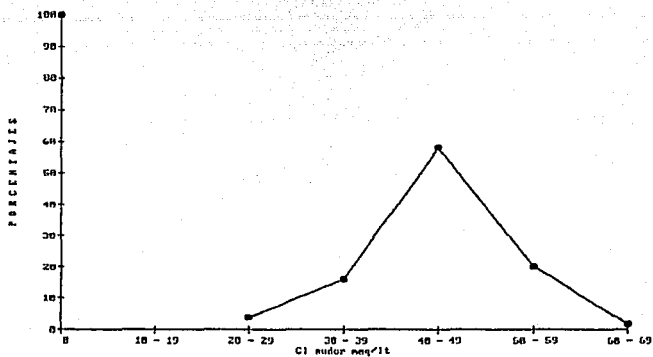


$$\bar{X} = 43.8 \pm 7.79 \text{ meq/lt}$$

$$(r = 26 - 60 \text{ meq/lt})$$

FIGURA No. 4

GRUPO ESTUDIO DISTRIBUCION POR NIVELES DE Cl EN SUDOR (meq/lt)

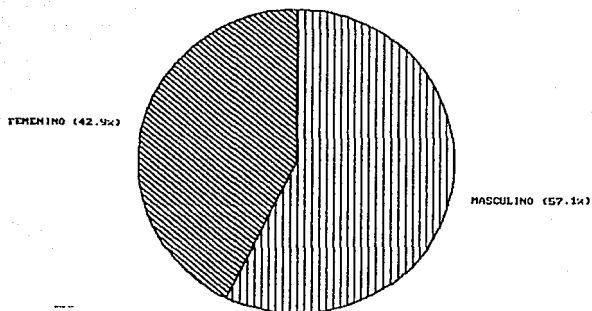


$$\bar{X} = 43.8 \pm 7.79 \text{ meq/lt}$$

(r = 26 - 60 meq/lt)

FIGURA No.5

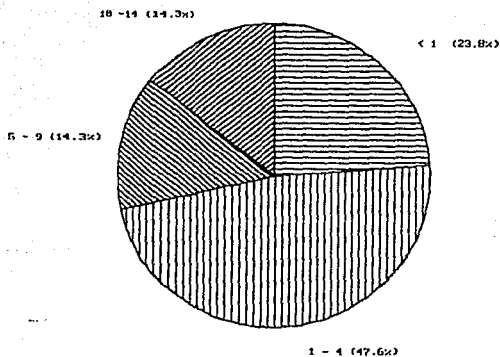
GRUPO CONTROL. DISTRIBUCION POR SEXO



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

FIGURA No.6

GRUPO CONTROL DISTRIBUCION POR EDAD

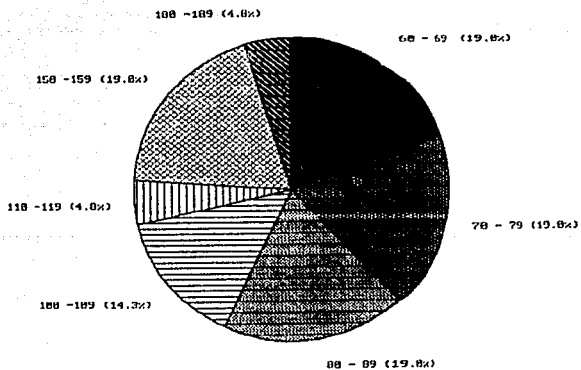


$$\bar{X} = 3.67 \pm 4 \text{ años}$$

(r = 2 meses - 13 años)

FIGURA No.7

GRUPO CONTROL DISTRIBUCION POR NIVELES DE Cl EN SUDOR (meq/lt)

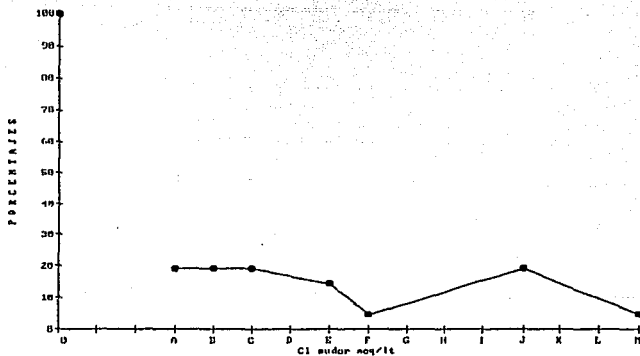


$$\bar{x} = 98.3 \pm 35.71 \text{ meq/lt}$$

(r = 60 - 180 meq/lt)

FIGURA No.8

GRUPO CONTROL DISTRIBUCION POR NIVELES DE Cl EN SUDOR (meq/lt)



$$\bar{x} = 98.3 \pm 35.71 \text{ meq/lt}$$

$$(r = 60 - 180 \text{ meq/lt})$$

A = 60-69

B = 70-79

C = 80-89

D = 90-99

E = 100-109

F = 110-119

G = 120-129

H = 130-139

I = 140-149

J = 150-159

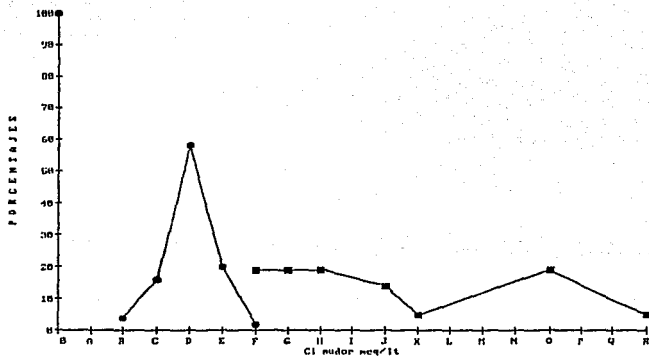
K = 160-169

L = 170-179

M = 180-189

FIGURA No. 9

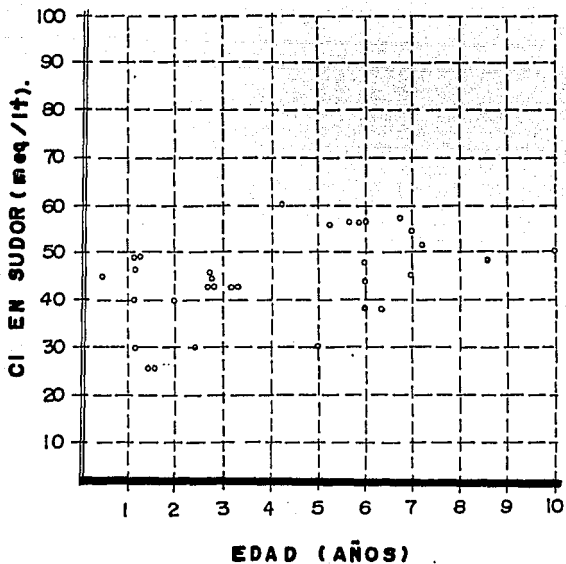
CORRELACION DE DISTRIBUCION DE AMBOS GRUPOS SEGUN NIVELES DE Cl EN SUDOR (meq/lt)



- GRUPO ESTUDIO (PACIENTES SANOS)
- GRUPO CONTROL (PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA)

A = 10-19	E = 50-59	J = 100-109	D = 150-159
B = 20-29	F = 60-69	K = 110-119	P = 160-169
C = 30-39	G = 70-79	L = 120-129	Q = 170-179
D = 40-49	H = 80-89	M = 130-139	R = 180-189
	I = 90-99	N = 140-149	

FIGURA No. 10
CORRELACION DE LA EDAD CON LOS NIVELES
DE CI EN SUDOR (GRUPO ESTUDIO).



BIBLIOGRAFIA

- 1.- Boat TF, Welsh MJ, Beaduet AL. Cystic fibrosis membrane transport system 1987; 108: 2649 - 79.
- 2.- Green CG, Doershuk CF: Fibrosis quística y su tratamiento En: Nussbaun E, Galant SP, ed: Enfermedades respiratorias pediàtricas. México, D.F.: Nueva Editorial Interamericana, 1986: 97 - 115.
- 3.- Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolyte in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics 1959; 23 : 545 - 9.
- 4.- Agness, D' Sant PA, Darling RC, Peters GA. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. Pediatrics 1953; 12: 549 - 63.
- 5.- Le Grys VA, Wood RE. Incidence and implications of false-negative sweat test reports in patients whit cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1988; 4: 169- 72.
- 6.- Simmonds E, Alfaham M, Prosser R, Penney MD. Fractional measurements of sweat osmolality in patients whit cystic fibrosis. Arch Dis Child 1989; 64 : 1717 - 20.
- 7.- Hjeim M, Brown P, Briddon A. Sweat sodium related to amount of sweat after sweat test in children whit and without cystic fibrosis. Acta Paediatr Scand 1986; 75 : 652 - 6.
- 8.- Shaw NJ, Littlewood JM. Misdiagnosis of cystic fibrosis. Arch Dis Child 1987; 62: 1271 - 3.

- 9.- McDowell JM, Macfarlane J, Redmond A. Sweat test in children with cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 439 - 40.
- 10.- Sharma AK, Chetty A. Diagnosis of cystic fibrosis by conductometry. *Indian J Paediatr* 1988; 55: 431 - 5.
- 11.- Norman D, Elborn JS, Gordon SM, Rayner RJ, Wiseman MS, Hiller EJ, Shale DJ. Plasma tumour necrosis factor alpha in cystic fibrosis. *Thorax* 1991; 46: 91 - 5.
- 12.- Wagner M, Schloesser M, Reiss J. Direct gene diagnosis of cystic fibrosis by allele-specific polymerase chain reactions. *Mol Biol Med* 1990; 46: 91 - 5.
- 13.- Davies KA, Lorand L, Waterfield M, Wainwright B, Ferral M, Williamson R. Isolation of a polymorphic genomic clone from a chromosome 7. Physical and genetic linkage studies to markers around the cystic fibrosis locus. *Hum Genet* 1987; 77: 122 - 6.
- 14.- Lemna WK, Felding GL, Kerem B, Fernbach SD, Zevkovich EP; O'Brien WE, et al. Mutation analysis for heterozygote detection and the prenatal diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 291 - 6.
- 15.- Novelli GP, Mannello F, Perot C, Antonelli M, Dallapiccola B. Protocol for prenatal diagnosis of cystic fibrosis based on studies of alkaline phosphatase isoenzymes. *J Lab Clin Med* 1988; 112: 201 - 7.
- 16.- Brock DJH, Clarke HAK, Barron L. Prenatal diagnosis of cystic fibrosis by microvillar enzyme assay on a sequence of 258 pregnancies. *Hum Genet* 1988; 78: 271 - 5.

- 17.- Carey WF, Nelson PV, Raymond S, Morris CP. Cystic fibrosis prenatal diagnosis: confirmation of an equivocal microvillar enzyme result by direct analysis of the common gene mutation. *Prenatal Diagnosis* 1990; 10: 613 - 6.
- 18.- Szabò M, Múnich A, Jeichman F, Huzka M, Veress L, Papp Z. Discriminant analysis for assessing the value of amniotic fluid microvillar enzymes in the prenatal diagnosis of cystic fibrosis. *Prenatal Diagnosis* 1990; 10: 761 - 9.
- 19.- Garber AM, Fenety JP. Costs and benefits of prenatal screening for cystic fibrosis. *Medical Care* 1991; 29: 473 - 89.
- 20.- Buffone GJ, Spence JE, Fernbach SD, Curry MR, O'Brien WE, Beaudet AL. Prenatal diagnosis of cystic fibrosis: microvillar enzymes and DNA analysis compared. *Clin Chem* 1988; 34: 933 - 7.
- 21.- Stern RC. Cystic fibrosis: recent developments in diagnosis and treatment. *Ped in Rev* 1986; 7: 276 - 86.
- 22.- Penketh ARL, Wise A, Mearns MB, Hodson ME, Batten JC. Cystic fibrosis in adolescents and adults. *Thorax* 1987; 42: 526 - 32.
- 23.- Guy-Crotte O, Barthe C, Figarella C. Cystic fibrosis proteins detected by electrophoretic techniques. *Electrophoresis* 1989; 10: 628 - 32.
- 24.- Stinson RA, McPhee JL. Isoenzymes of alkaline phosphatase in amniotic fluid: implications in prenatal screening for cystic fibrosis. *Clin Biochem* 1987; 20: 241 - 4.
- 25.- Pelteret RM. Depressive illness and abnormal sweat electrolytes. A case report. *S Afr Med J* 1900; 77: 107 - 8.

- 26.- Warkick WJ, Hansen LG, Werness ME. Quantification of chloride in sweat with the cystic fibrosis indicator system. Clin Chem 1990; 36: 96 - 8.
- 27.- Kirk JM, Eestwood A. Interpretation of sweat sodium results-the effect of patient age. Ann Clin Biochem 1989; 26: 38 - 43.
- 28.- Caspi B, Elchalal U, Lancet M, Chenike J. prenatal diagnosis of cystic fibrosis: ultrasonographic appearance of meconium ileus in the fetus. Prenatal Diagnosis 1988; 8: 379 - 82.
- 29.- Larracilla-Alegre J, Cortez-Martinez M, Flores-Nuñez A, Cruz-Mérida A, Aparicio-Frias E. Mucoviscidosis : aspectos clinicos t de laboratorio en 29 casos. Bol Med Hosp Infant Mex 1990; 47: 698 - 704.
- 30.- Webster HL, Berlon WK. New approach to cystic fibrosis diagnosis by use of an improved sweat induction collection / system and osmometry. Clin Chem 1981; 27: 385 - 7.
- 31.- Kirk JM, Adams A, Westwood A, McCrae WM. Measurement of osmolality and sodium concentration in heated up sweat collections for the investigation of cystic fibrosis. Ann Clin Biochem 1983; 20: 369 - 73.
- 32.- Rock MJ, Michler EH, Farrell PM, Burns WJ, Hassemer DJ, Laessig RH. Immureactive trypsinogen screening for cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1989; 6: 42 - 8.
- 33.- Henry RL, Boulton JJC, Roddick LG: False negative results on newborn screening for cystic fibrosis. J Pediatric Child Health 1990; 26: 150 - 1.

- 34.- Ryley HC; Deam SM, Williams J, Alfaham M, Weller PH, Goodchild MC, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in Wales and the West Midlands. 1. Evaluation of immunoreactive trypsin test. *J Clin Pathol* 1988; 41: 726 - 9.
- 35.- Beaudet AL, Buffone GJ. Prenatal diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1987; 111: 630 - 3.
- 36.- Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059 - 65.
- 37.- Williams J, Griffiths PD, Green A, Weller PH. Sweat tests and flucoxacillin. *Arch Dis Child* 1988; 63: 847 - 8.
- 38.- Riordan JR, Rommens JM, Kerem B. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of the complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066 - 73.
- 39.- Knowles MR; Clarke LL, Boucher RL: Activation by extracellular nucleotides of the chloride secretion in the airway epithelia of patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 533-8.
- 40.- Cainciani M, Forno S, Mastella G. Borderline sweat test: criteria for cystic fibrosis diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23 (Suppl 143): 19-27.