

11237

Universidad Nacional Autónoma de México

9

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios Superiores



Centro Hospitalario "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.

DIVISION DE PEDIATRIA

FUNDAMENTOS DEL DIAGNOSTICO DE
FIBROSIS QUISTICA

TESIS DE POST-GRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A:

DR. ENRIQUE /AGUILAR SAAVEDRA

Asesor: Dr. Salvador Ortiz de Gortari

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

A Lilia, mi esposa con profundo cariño y agradecimiento por su amor, comprensión y paciencia que son un estímulo para seguir adelante.

A nuestro bebé próximo a nacer.

A mis padres: Enrique y Margarita a quienes debo todo desde mi realización como ser humano hasta lo que ahora he logrado.

A mis hermanos: Ma. Eugenia, Ma. Paz y Rafael esperando que en un futuro cercano no logran llegar a las metas que se han trazado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Al Centro Hospitalario
"20 de Noviembre" y a
sus pacientes pediatri-
cos, por sus enseñanzas
recibidas.

Al Dr. Salvador Ortiz de Gortari
agradeciéndole sus enseñanzas y
consejos, siempre útiles en mi -
preparación profesional y guía -
del presente trabajo.

Al Dr. Fernando Gómez Gallegos
por el estímulo y apoyo brinda-
do y por sembrar inquietudes -
para fomentar la preparación y
el estudio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Al Dr. Enrique Abogado Rodriguez
por su apoyo y estímulo para la
elaboración de este trabajox

A todos mis maestros del
hospital.

A mis compañeros Residentes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION.

La fibrosis quística es un padecimiento frecuente en la población Anglosajona. Está caracterizado por ser una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, manifestada por la producción de secreciones anormalmente viscosas de varias glándulas del organismo, particularmente el páncreas y tractos respiratorio y digestivo, asociada a una excreción excesiva de electrolitos en sudor. (1).

La primera descripción de esta entidad clínica data del año de 1936 en que Fanconi la describe en Suiza. Andersen hace lo propio en Nueva York en 1938.

Ha sido a través de la historia de este padecimiento llamado de diferentes formas de acuerdo a los hallazgos que se tenían de la misma, por ejemplo: fibrosis -- pancreática, enfermedad fibroquística del páncreas, infantilismo pancreático, fibrosis quística del páncreas, mucoviscidosis, mucosis, ecrinosis, disporia entero --- bronco-pancreática congénita familiar. (2)

En Canadá está considerado este padecimiento como la enfermedad hereditaria más común que lleva a la muerte y como causa más frecuente de neumopatía en niños, adolescentes y adultos jóvenes. (1)

En Estados Unidos la incidencia de fibrosis quística es hasta ahora de un caso por cada 1,500 a 2,000 nacimientos caucásicos y también es considerada como el primer lugar entre las enfermedades hereditarias letales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se sabe que debe existir algún factor étnico que contribuya a la frecuencia del padecimiento porque en la raza negra de norteamérica la incidencia de la enfermedad disminuye hasta un caso por cada 17,000 nacimientos. (2). En la India hay algunos casos reportados. (3).

En México desafortunadamente carecemos de estadísticas significativas al respecto, solo existen algunos casos reportados en la literatura. (4).

En el Hospital del Niño DIF se revisaron 3,100 autopsias encontrando una frecuencia del padecimiento de 0.98%. En este mismo hospital ahora llamado Instituto Nacional de Pediatría, en los últimos 10 años se han encontrado 32 casos, de los cuales solo 9 se diagnosticaron clínicamente. (4)

En Canadá en el Hospital del Niño Enfermo, en autopsias se reporta que aparecen cambios compatibles con el diagnóstico de fibrosis quística en el 3%.

En el Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez" se revisaron 1,888 autopsias de las cuales en 20 casos (0.94%) presentaron datos de fibrosis quística. En el Centro Hospitalario "20 de Noviembre" ISSSTE en el último año solo fué encontrado un caso.

La mortalidad de los niños con fibrosis quística es alta. Uno de cada dos niños muere dentro del primer año de vida si no se diagnostica y controla adecuadamente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En Estados Unidos en la actualidad los pacientes con fibrosis quística de precoz diagnóstico y bajo -- control adecuado, el el 97.4% pueden llegar a la edad adulta, aunque la mayoría muere antes de los 40 años.

(5)(6)

De este último hecho se desprende la importancia de un diagnóstico de certeza precoz.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GENERALIDADES.

Una historia clínica cuidadosa y detallada sigue siendo el pilar más importante en el diagnóstico de los padecimientos.

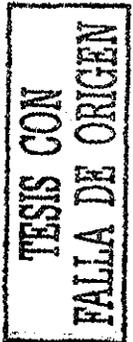
La fibrosis quística no es la excepción y debe por la naturaleza hereditaria de la enfermedad, ponerse especial cuidado en los antecedentes familiares.

Obviamente se requiere un alto grado de sospecha clínica para hacer el diagnóstico. (7)

En la antigüedad existía la idea entre los médicos que el buen aspecto clínico de un niño descartaba en que tuviera fibrosis quística. A través del tiempo al adquirir mayores conocimientos acerca de la historia natural de la enfermedad se observó que eso era un error, por lo que niños con aspecto clínico muy bueno podían presentar la enfermedad. (2)

Se enlistan a continuación las 30 formas hasta ahora identificadas de inicio de fibrosis quística y que se habrán de tener en mente para sospechar el diagnóstico. (4)

- 1) ileo y peritonitis meconial.
- 2) insuficiencia pancreática y detención del crecimiento.
- 3) infecciones pulmonares recurrentes.
- 4) obstrucción intestinal.
- 5) prolapso rectal.
- 6) hiperbilirrubinemia neonatal prolongada.
- 7) cirrosis hepática.



- 8) hipertensión portal.
- 9) intolerancia a la glucosa.
- 10) diabetes.
- 11) pancreatitis aguda y recurrente.
- 12) deficiencia de vitamina K y sangrado.
- 13) deficiencia de vitamina A
- 14) deficiencia de vitamina E, debilidad muscular
y creatinuria.
- 15) calambres nocturnos.
- 16) hipoproteïnemia en la lactancia con edema y anemia.
- 17) deficiencia de lactasa.
- 18) úlcera duodenal.
- 19) colelitiasis y colecistitis.
- 20) enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas.
- 21) cor pulmonale.
- 22) episodios recurrentes de asma.
- 23) osteoartropatía hipertrófica pulmonar.
- 24) pólipos nasales.
- 25) neuritis óptica.
- 26) sabor salado del niño (notado por la madre).
- 27) deshidratación hiponatrémica en clima cálido.
- 28) colapso con temperaturas calientes.
- 29) azoospermia.
- 30) alcalosis respiratoria (8)

Como podemos darnos cuenta las formas de inicio de la fibrosis quística son muy variadas y para hacer el diagnóstico será preciso pensar en esta enfermedad como

posibilidad. Aunque esto último parece obvio es de capital importancia porque es muy cierto aquel aforismo médico que dice " en clínica lo que no se piensa no se busca y lo que no se busca no se encuentra".

De acuerdo con la edad de los pacientes, la primera manifestación clínica de fibrosis quística la constituye el ileo meconial, el que en diversas series estudiadas - se ha encontrado que aparece en el 5 al 15% de los casos (2). El ileon terminal está bloqueado por meconio espeso y el colon se convierte en un microcolon vacío. La perforación de la pared del intestino origina peritonitis por meconio. Además de esta complicación también puede ir acompañada de vólvulo y atresia.

No se ha establecido cabalmente la relación de frecuencia de fibrosis quística en pacientes de pretermino contra los de término, sin embargo parece que es más común en los primeros.

La característica del meconio en los niños que presentaron ileo meconial es su consistencia espesa y alto contenido de proteína a diferencia del meconio normal, lo que aparece en diversos grados.

Se ha sugerido actualmente que no solo el ileo meconial debe considerarse dato inicial de fibrosis quística sino que se ha encontrado que niños con síndrome de tapón de meconio también presentan alta incidencia de fibrosis quística, lo que en un momento dado pudiera indicar diferentes grados de la misma enfermedad. (9)

Fuera de la etapa neonatal las manifestaciones clínicas más importantes son las pulmonares.

El primer síntoma encontrado es la tos que se convierte en crónica y en ocasiones paroxística, otras veces emetizante, acompañada de la presencia de moco espeso que el niño es incapaz de expulsar y que la madre le extrae en forma de "cordones" presentando luego neumonías por estafilococo aureus. Se ha visto que el 75% de los niños con fibrosis quística antes de los 2 años de edad ya presentaron los datos clínicos antes enunciados.

Se ha visto que la disfunción pulmonar es el componente más importante de la fibrosis quística y es la causa principal de muerte en pacientes mayores. Existen reportes de Bedrossian y colaboradores que examinaron pulmones de niños que fallecieron por fibrosis quística en diferentes grupos de edad encontrando que los cambios más importantes fueron en las vías aéreas en relación con el parénquima pulmonar, encontrando bronquiectasia en el 20% de los casos, en niños mayores de 4 meses y en el 100% en los mayores de 2 años. (4)

O sea plantea la hipótesis de que la neumopatía progresa al crecer el niño con bronquiolitis, bronquiectasia y se instala el círculo vicioso de infección y obstrucción crónica que origina daño pulmonar ulterior llegando a manifestarse insuficiencia respiratoria, cor pulmonale y muerte. En el siguiente esquema se muestra la fisiopatología de las alteraciones pulmonares de la fibrosis quística.

FISIOPATOLOGIA DE LA FIBROSIS QUISTICA EN EL APARATO RESPIRATORIO

OBSTRUCCION BRONQUIAL

DISTENSION ALVEOLAR EXCESIVA

I N F E C C I O N

Aumento de moco espeso de glándulas bronquiales y traqueales.

Acúmulo de detritus, bacterias y leucocitos necróticos

obstrucción bronquial

ATELECTASIA

Afecta a segmentos mayores

ABSCEOS CAVITADOS

COLAPSO SEGMENTARIO Y LOBULAR.

TORAX REDONDO

DEDOS HIPOCRATICOS

CRONICA

Engrosamiento de paredes bronquiales

Lesión granulomatosa

Engrosamiento de paredes bronquiales

en alveolos: NEUMONIA CRONICA

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

esputo adherente

SINUSITIS CRONICA



CORNETES EDEMATOSOS E
HIPERTROFICOS.



CELULAS SECRETORAS DE
MOCO HIPERACTIVAS.

⊙ APARECEN POLIPOS NAALES EN EL 10% DE LOS PACIENTES ⊙
CON FIBROSIS QUISTICA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A los pacientes a quienes se les debe sospechar más el padecimiento son aquellos que tienen síntomas crónicos o repetitivos de infecciones de vías aéreas superiores e inferiores. Dentro de estos problemas respiratorios los más frecuentes son: síndromes túbigenos crónicos como ya se mencionó, episodios asmáticos, bronquitis, bronconeumonía, neumonía de repetición, atelectasia, empiema, además sinusitis crónica.

Las imágenes radiológicas de este padecimiento son -- múltiples e incluyen los infiltrados bronconeumónicos bilaterales, de intensidad y extensión variables, enfisema bilateral generalizado de tipo obstructivo.

Al examen radioscópico, se observa una reducción en la entrada de aire en los pulmones provocada por el escaso vaciamiento de los alveolos, lo cual da lugar a un aumento del aire residual y a una disminución del circulante.

En algunos casos la luz de los bronquios aparece rodeada por un grueso "manguito" de mayor densidad. En los periodos avanzados de la enfermedad, son frecuentes los abscesos pulmonares múltiples, mientras que los derrames pleurales se observan con una incidencia escasa a pesar de la intensidad y extensión de la infección pulmonar..

No obstante la severidad de la obstrucción la atelectasia y los neumatocelos son raros, aunque en el caso de que aparezcan estos últimos generalmente son recidivantes.

Existe el reporte de que en un paciente con fibrosis quística se observaron dos grandes cavitaciones sin que esto sea lo común. (10).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Puede aparecer dilatación cardiaca que corresponde al lado derecho e indica una relajación y un fracaso de ese lado como respuesta a la elevación crónica de la presión de las arterias pulmonares.

La evolución de las lesiones pulmonares siguen un curso progresivo en cuanto a la intensidad como a la extensión de las lesiones. A nivel de árbol respiratorio radiologicamente se pueden demostrar con frecuencia imágenes de atelectasia, bronquiectasia, absceso pulmonar, neumotorax recidivante, como ya se explicó y hemoptisis. En estos casos se ha encontrado que el empiema es raro. (11)

En el aparato digestivo la repercusión más importante que tiene la fibrosis quística es la insuficiencia pancreática o síndrome de malabsorción que se manifiesta en el 70% de los casos. Ya anteriormente se mencionó que el primer dato de la enfermedad es el ileo meconial. (2)

Datos agregados de este tipo de alteraciones son la lentitud en el crecimiento, hiporexia, abdomen protuberante, prolapso rectal (12). generalmente recurrente, impacción fecal,, deficiencia de vitamina K, edema hipoproteinéico, sospecha de alergia a la leche y/o enfermedad celiaca.

También debe sospecharse el diagnóstico de fibrosis quística en niños que presenten cirrosis hepática que manifiesten hipertensión portal con esplenismo o sin el.

Histopatológicamente la lesión más característica del páncreas es una dilatación de los conductos y aplanaamiento del epitelio así como aumento del tamaño de los -

acini para formar quistes, acumulación de eosinófilos y fibrosis difusa con infiltración leucocítica. En el intestino existen alteraciones morfológicas de las glándulas secretoras de moco pudiéndose observar el de varias regiones intestinales, siendo la más significativa la biopsia de recto que puede sugerir únicamente la enfermedad. Las alteraciones principales son; epitelio superficial desprendido y desorganizado con disminución del número de criptas, las que están dilatadas que con tinción especial tienen aumento en los polisacaridos acidos. (4)

En hígado aparece atrofia celular, degeneración grasa, fibrosis periportal de los conductos biliares. Puede haber hipertensión porta e hiperesplenismo secundario y hemorragia por vórices esofágicas.

Se ha encontrado que estos pacientes presentan alteración importante en el contenido de electrolitos en sudor sin que hasta ahora se haya demostrado alguna alteración morfológica o histoquímica de las glándulas -sudoríparas.

Las secreciones de las glándulas salivales, paró-tidas y lagrimales son normales.

Se ha encontrado que alrededor del 10% de los pacientes presentan pólipos nasales recidivantes, generalmente múltiples en ambos lados (2)

En los pacientes del sexo masculino existe azoospermia obstructiva como resultado del aumento importante de la viscosidad de las secreciones. (13)(14)

Aparece el reporte de un caso asociado a distrofia muscular (15) y otro a asma bronquial (16)

Los síntomas en cuanto a severidad son muy variables, lo mismo que la época de inicio. Algunos pacientes tienen manifestaciones graves desde los primeros días de vida mientras que otros tienen una evolución muy lenta, tanto que existen pacientes en quienes el diagnóstico fué establecido en la edad adulta, teniendo el mayor al momento del diagnóstico 37 años. De todas formas está establecido estadísticamente que el 74% de los pacientes son susceptibles de diagnosticarse antes de los 3 años de edad. (17)

Con base en los hallazgos antes mencionados y hasta ahora conocidos que hacen el diagnóstico presuntivo se han estudiado métodos de laboratorio que fundamenten con la mayor certeza el diagnóstico. (18)

Desde los reportes de Farlin en 1953 acerca de la anomalía en el contenido de electrolitos en sudor en pacientes con fibrosis quística esta determinación se ha establecido como la prueba de laboratorio más valiosa y segura para el diagnóstico. (19) (2)(20)

Se buscó entonces desde ese tiempo alguna forma de recolectar una muestra de sudor con una cantidad suficiente que permita la cuantificación de electrolitos en sudor, fundamentalmente cloruros. En muchos lugares se utilizó el método de la bolsa de plástico que consiste en colocar al paciente dentro de un traje de plástico -

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

con cuello con elástico cubriéndolo posteriormente con un cobertor. Tiene el inconveniente de que el tiempo de sudoración es muy variable, algunos pacientes presentan hiperpirexia después de 30 minutos, en cuanto que otros requieren hasta de 12 hrs. Este procedimiento por lo tanto es molesto para el paciente y requiere atención contnua.

Otro de los métodos ensayados consiste en colocar al paciente botellas calientes o luz eléctrica para dar calor. Con este método se han reportado complicaciones fatales por accidentes. (21)

Otro método estudiado y propuesto fué la inyección local de colinérgicos, con el riesgo de introducir gérmenes infectantes, además del dolor que esto ocasiona. Por otro lado, se intentó la administración de colinérgicos orales, pero se ha visto que no induce sudoración y en cambio sí tiene efectos sistémicos importantes. (19)

Desde 1959 Gibson y Cooke presentan una prueba para determinar cloro y sodio en forma cuantitativa en el sudor de pacientes con sospecha de fibrosis quística. (19). Utilizan por primera vez pilocarpina por iontoforesis, es decir, el hacer pasar esa sustancia a través de la piel intacta con objeto de que ese fármaco estimule la sudoración local, la que será recogida en un disco de papel filtro previamente pesado. Una vez recolectada la muestra es posible procesarla para determinar cuantitativamente el contenido de cloro y de sodio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se encontró que la sudoración inducida de esa forma es similar a la que resulta de la elevación de la temperatura. Se ha usado entonces, como prueba diagnóstica para fibrosis quística.

Justo con el avance de la tecnología mundial se han tratado de buscar algunos otros métodos que sirvan para establecer el diagnóstico de fibrosis quística. (22)

Desde 1965 fué introducido el método de electrodo selectivo al ión que es un aparato comercial patentado que establece la lectura directa de la cantidad del ión. Esta técnica conforme ha pasado el tiempo ha sido modificada y en muchos casos se menciona la simplicidad del método y su utilidad para detectar el padecimiento aún en los recién nacidos; así mismo se llevaron a cabo estudios comparativos con el método de Gibson y Cooke, concluyendo que los resultados son muy similares, aunque se recomienda el uso de la iontoforesis en los casos dudosos. (23) - (24)(25)(26).

Este método en la actualidad sigue siendo utilizado en algunos centros hospitalarios y es de fácil uso, su inconveniente es el alto costo del aparato. Finley comparó el método del electrodo selectivo al ión mediante el aparato de la casa Orion Research Corporation contra el método de iontoforesis de Gibson y Cooke, estableciendo que el primer método es susceptible de dar datos erróneos. Observa que la dificultad se encuentra en la cantidad de la muestra que no es tomada en cuenta y que da diferencia notable en los brazos izquierdo y derecho del mismo paciente. Esto no ocurrió con el método de Gibson y Cooke.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En las últimas fechas las modificaciones técnicas del método del electrodo selectivo a iones que incluye la titulación del cloro con iones de plata electricamente generados, ya que estos últimos combinan con los iones de cloro formando cloruro de plata insoluble. Otras de las modificaciones ha sido la medición directa de cloruros en sudor con un potenciómetro adicionando un papel de registro que facilita su interpretación. Se comparó este método con el de Gibson y Cooke encontrando un índice de correlación de 0.86. (27)(28)

Lo complejo de las pruebas y la discusión de los resultados estimuló a los investigadores a la búsqueda de métodos más sencillos y accesibles. Se manejó la prueba de clorido de plata en placa, que es una prueba diagnóstica simple para detectar fibrosis quística, usada desde el año de 1956 en forma rutinaria por un autor por 21 años. Esta prueba mide cualitativamente la concentración de cloro en los dedos de acuerdo a la intensidad de la impresión. Lecturas de dos cruces o menos excluyen el diagnóstico de fibrosis quística. Después de hacer la revisión de 1589 pruebas se encontró que no reemplaza al método de Gibson y Cooke pero permite identificar a individuos quienes son sospechosos y que requieren de mayor estudio. No es cuantitativa, únicamente hace el diagnóstico de sospecha. No es útil para niños menores de 2 meses. El método en sí consiste en utilizar placas de agar plata en las que

son aplicados los dedos con muy poca presión por 2 segundos y la impresión es notada inmediatamente. La intensidad de la impresión blanca con fondo negro determina la cantidad de cloruros en sudor. La temperatura del aire lo modifica, siendo preciso además el lavar al paciente 20 minutos antes de la prueba. Si esta resultara positiva inmediatamente se practica el método de la iontoforesis con pilocarpina. (20)(29)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Entre otras formas estudiadas para intentar identificar el padecimiento se ha usado la determinación de amilasa salival en el suero de los enfermos (30), bajo la observación de que los pacientes con fibrosis quística presentaban amilaseemia normal a pesar de tener insuficiencia pancreática en algún grado. Esto hizo pensar que la amilaseemia estuviera sostenida a expensas de amilasa salival. Se hizo la determinación en una serie de 89 pacientes con edades entre 7.7 y 12.4 años determinándoles amilaseemia pre y postprandial pudiéndose comprobar que los pacientes con fibrosis quística y sin esteatorrea tenían una amilaseemia total significativamente superior en forma independiente del grado de funcionalidad pancreática.

Existe otro método mas actualmente encontrado que ha sido propuesto para el diagnóstico de fibrosis quística que es el método de la determinación de tripsina inmunorreactiva en heces. (31)(32)(33)(34)(35)(36)(37)(38)(39)(40). Existen muchos reportes de grandes series de pacientes estudiados por este método. Se ha observado que en los

neonatos la concentración de tripsina inmunorreactiva es ta elevada.

Se ha visto que en una fase inicial ocurre un da ño temprano del páncreas con liberación de enzima zimóge no, lo que contribuye a la destrucción progresiva del -- páncreas dando resultados posteriormente bajos de esa -- misma determinación. Se hizo la medición simultanea y -- comparativa de la determinación de tripsina inmunorreac- tiva y medición de amilasa pancreática sérica en 37 pa-- cientes conocidos con fibrosis quística y en 46 controles sanos dentro del mismo rango de edad y se encontró que -- la tripsina inmunorreactiva es útil como prueba diagnós- tica adicional en niños mayores porque es más anormal -- que la amilasa pancreática, desprendiéndose de ahí su u- tilidad para fundamentar el diagnóstico de fibrosis quís- tica. Varios reportes coinciden que existe la ventaja de que no se tienen falsas negativas. Por lo que es recomen- dable para llevarla a cabo como prueba alcanzable y con- veniente en los recién nacidos, aunque no es la prueba i- deal en los casos leves con función pancreática normal - pero si es altamente específica y barata.

Se ha estudiado además la elevada actividad de - la lactasa en el meconio de pacientes con fibrosis quís- tica y se ha tratado de establecer como prueba diagnósti- ca. Esta puede dar información en los recién nacidos ú- til para evaluar los efectos de un tratamiento temprano en el curso y pronóstico de la fibrosis quística. Fueron

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

detectados dos procedimientos de prueba en el meconio: 1) niveles de albúmina aumentados detectados por una tira y 2) aumento de la actividad de la lactasa detectada por la producción de glucosa después de la incubación del meconio con lactosa. Los especímenes positivos por la prueba de la lactasa fueron repetidos para la albúmina. Los niños de bajo peso al nacer, sumaron más de la mitad de las pruebas positivas con ambos procedimientos. Las mediciones de cloruros en sudor fueron hechas solamente en aquellos pacientes en quienes los especímenes de meconio tenían una concentración de albúmina mayor de 12 mg/gr medidos por inmunodifusión radial. 11 niños con fibrosis quística fueron identificados a través de este método. (41)

Como método de gabinete se ha estado ensayando la exploración ultrasonográfica abdominal en pacientes con sospecha clínica o hallazgo de fibrosis quística.

Aparece un reporte de 24 casos estudiados de pacientes con fibrosis quística con edades entre 8 y 30 años. La mayoría de los pacientes tuvieron un registro anormal. El número y severidad de órganos involucrados tendieron a aumentar con la edad. Cuando el páncreas fue identificado, apareció ecogénico y pequeño. Llamó la atención el hallazgo de alteraciones comunes tales como colelitiasis, microcálculos vesiculares y obstrucción del conducto biliar. Cambios texturales en el hígado mostraron -

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

enfermedad parenquimatosa subclínica. En algunos casos se demostró engrosamiento gástrico o duodenal de la pared. Por otro lado, encontramos otra serie de 20 pacientes a quienes se les efectuó el mismo estudio, con rango de edad entre 3 y 41 años. La arquitectura acústica predominante del páncreas fué de moderada a severa ecogenicidad aumentada comparativa con el hígado del mismo paciente. La ecogenicidad elevada del páncreas fué independiente de la presencia de malabsorción. El acopatrón usual reducido que aparece asociado a la inflamación pancreática fué vista solamente en uno de cinco pacientes con fibrosis quística con evidencia de pancreatitis. Otras anomalías pancreáticas incluyen calcificaciones a ese nivel en un niño con pancreatitis y pseudoquistes y en un adulto con pancreatitis. Ocho pacientes tuvieron hepato-esplenomegalia y cálculos vesiculares en dos. Uno tuvo marcada contractilidad de la vesícula biliar.

La ultrasonografía es un buen método de seguimiento para los pacientes con fibrosis quística, pero su valor como prueba diagnóstica es limitado. (42)(43)

Finalmente encontramos que los directores de los centros de control de fibrosis quística en Estados Unidos efectuaron un estudio simultáneo comparativo entre las diferentes pruebas del sudor llegando a la conclusión de que el método de Gibson y Cooke continúa hasta el momento siendo el más confiable para el diagnóstico de la enfermedad (44).

MATERIAL Y METODOS.

Se estudió cuantitativamente el contenido de cloruros en sudor en 70 pacientes lactantes (niños de uno a veinticuatro meses de edad) bajo los siguientes criterios de inclusión: niños de la edad referida que ingresaron al servicio de Lactantes del Centro Hospitalario "20 de noviembre" ISSSTE por padecimientos leves, que en el momento del estudio se encontraban en pre-alta, clínicamente sanos, con un estado nutricional adecuado según las tablas de normalidad para niños mexicanos.

Para la determinación cuantitativa de cloruros en sudor se utilizó la técnica descrita originalmente por Gibson y Cooke . (19)

La metodología de esta determinación cuantitativa consta de dos pasos fundamentales: el primero es la recolección de la muestra. Se recomienda que esta sea mayor de 50 mg para ser significativa. Para el estudio utilizamos únicamente muestras de sudor mayores de 100 mg, lo que obligó a desechar 14 muestras, las que fueron nuevamente recolectadas para cumplir ese requisito.

La recolección de la muestra, de acuerdo al método de Gibson y Cooke consiste en utilizar pilocarpina al 0.2%, que es un fármaco que provoca sudoración local. Este medicamento se hace pasar a través de la piel intacta por iontoforesis, lo que consiste en utilizar una fuente de poder con salida de energía eléctrica graduable que ---

permita hacer pasar una corriente continua de 2 mili-- amperes sin variación por 5 minutos continuos, esta energía se hace pasar a la piel previa colocación de un papel filtro impregnado con la solución de pilocarpina. En ese sitio habrá una sudoración que podrá ser recolectada en otro disco de papel filtro previamente pesado en una balanza analítica. El disco recolector de la muestra es colocado en la zona, previo aseo local con agua desmineralizada, dejándolo por lo menos 20 minutos, tiempo durante el cual permanecerá cubierto con un papel para-- film y sellado con micropore.

Una vez recolectada la muestra es pesada nuevamente en la balanza analítica. La diferencia entre el peso inicial del papel filtro seco con el mismo pero impregnado de la muestra constituye la cantidad de sudor obtenida en miligramos. Aquí finaliza la primera parte del método.

La segunda fase es la titulación del cloro. (21) Esta se lleva a cabo de la siguiente forma:

Se usan 3 vasos de precipitado por separado que se designan como sigue: el de la muestra de sudor "P", el de la solución standard "S" y el blanco "B".

La muestra "P" que contiene el papel filtro impregnado de sudor se diluye con un ml. de agua desmineralizada, haciendo expresión de los discos contra las paredes del vaso, una vez hecho lo anterior se desechan los papeles. El segundo vaso de precipitado, el de la solución standard se prepara colocando 0.2 ml. de solución de clo-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

-ruro de sodio que contenga 10 mEq/l. El tercer vaso de precipitado, el "B" contendrá simplemente un ml de agua desmineralizada.

A cada una de las muestras por separado se les agrega un ml. de ácido nítrico al 0.01N y 0.1 ml. de solución indicadora s-difenilcarbazona (que se prepara con 50 mg de esa sustancia disueltos en 50 ml. de etanol al 95% y se guarda en refrigeración al igual que la pilocarpina).

Una vez realizado lo anterior, a cada uno de los especímenes se les agregará solución de nitrato mercúrico al 0.001 N gota a gota, preferentemente con una bureta graduada hasta que la solución que inicialmente es transparente, cambie su coloración a violeta pálido, anotando cuidadosamente la cantidad del reactivo utilizado.

Por lo tanto tendremos varios datos:

- 1)Peso de la muestra de sudor en mg.
- 2)Cantidad de reactivo nitrato mercúrico al 0.001 N usado para titular los vasos "P", "S", "B". A continuación se hace el cálculo con la siguiente fórmula:

$$10 \times \frac{P-B}{S-B} \times \frac{1 + \text{Peso de la muestra en gr.}}{\text{Peso de la muestra en gr.}}$$

El resultado final nos indicará la cantidad de mEq de cloro por litro.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS:

Se estudiaron 70 lactantes. 36 (51%) correspondieron al sexo femenino y 34 (49%) al masculino.

La edad de los pacientes estaba entre dos a veinticuatro meses, con una media de 7.7 meses.

Se desecharon 14 muestras (20%) por tener una cantidad menor a los 100 mg. repitiéndose la recolección de cada uno de esos especímenes.

De las muestras de sudor recolectadas mayores de 100 mg se encontró un rango entre 101 y 210 mg, con una cifra media de 125 mg.

La cantidad de cloruros en sudor detectados varió de 12,9 a 36.12 mEq/l .

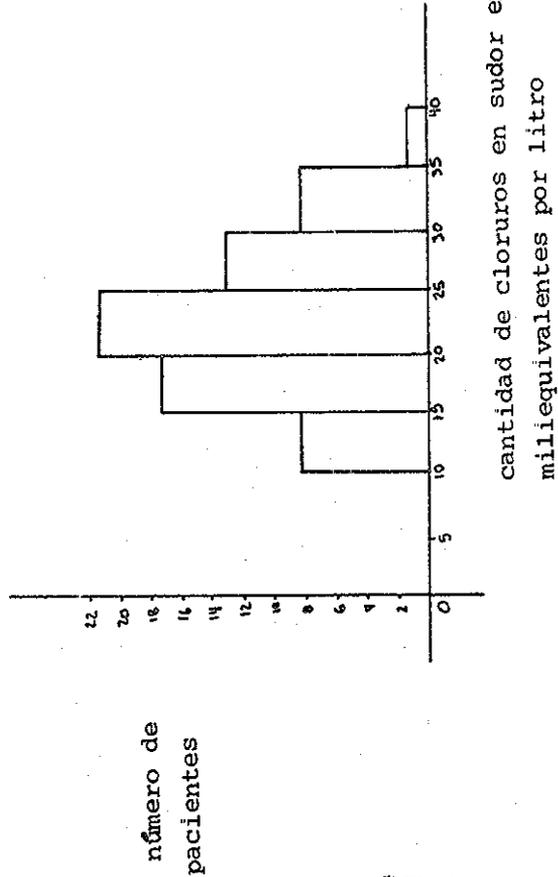
Como única complicación en 6 niños de los 70 estudiados (8.5%) fué provocada una pequeña quemadura local de primer grado que no requirió de medidas especiales de tratamiento.

Con la misma metodología se hizo la determinación a un paciente lactante con diagnóstico establecido de fibrosis quística encontrando en dos determinaciones cifras de 119.35 y 99.18 mEq/l de cloruros.

El resultado de las determinaciones de cloruros lo podemos observar en el siguiente histograma:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

histograma de los resultados de contenido de cloruros en sudor en los 70 lactantes estudiados:



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION.

La experiencia realizada en el servicio de lactantes de la disición de pediatria del Centro Hospitalario "20 de noviembre" demostró que la cantidad de cloruros en su dor de los 70 lactantes sanos estaba en el rango de 12.9 a 36.12 mEq/l.

En el estudio original de Gibson y Cooke se encontró que los niños normales tenían menos de 60 mEq/l de cloruros en sudor, lo que concuerda con nuestros resultados.

Se efectuó la determinación por el mismo método a un paciente conocido con el diagnóstico ya establecido de - fibrosis quística obteniendo valores de cloro en sudor e videntemente altos hasta mas de 100 mEq/l. De lo anterior aunque la comparación de los 70 casos contra uno no es - tadísticamente significativo, si nos da una idea que el método bien llevado es altamente discriminatorio entre - un niño enfermo y uno sano.

El método es prácticamente indoloro y no causa alg'un problema, agregándose el bajo costo y la facilidad de obtención de los reactivos que generalmente se encuentran - en todos los laboratorios de un centro hospitalario.

En la etapa neonatal esta prueba esta limitada por la deficiencia fisiológica en la sudoración del neonato.

En nuestro medio instotucional y dadas las condiciones economicas del país lo que se refleja en nuestro trabajo - diario, creemos que es el método más idóneo para buscar el diagnóstico de fibrosis quística.

CONCLUSIONES.

- 1.-Para fundamentar el diagnóstico de fibrosis quística es preciso el estudio integral del paciente. clínico en forma inicial, sospechar el padecimiento y utilizar el apoyo de los exámenes de laboratorio que para nuestro medio fundamentalmente lo constituye la prueba del sudor - por el método de iontoforesis de Gibson y Cooke con piló carpina.
- 2.-Después de amplia revisión de las técnicas y métodos de laboratorio descubiertos hasta ahora, continúa siendo la mejor prueba diagnóstica la determinación cuantitativa de electrolitos en sudor de Gibson y Cooke, según hemos podido observar, la mayoría de los métodos nuevos se comparan con éste o bien lo siguen recomendando en los casos dudosos.
- 3.-La cifra media de cloruros en sudor obtenida de nuestra población lactante sana fué de 12.9 a 35.5 mEq/l. - Los reportes normales en la literatura muestran que los valores normales son menores a 60 mEq/l.
- 4.-En el Centro Hospitalario "20 de Noviembre" ISSSTE - hasta mayo de 1982 no existía ninguna técnica de laboratorio establecida útil para la determinación de cloruros en sudor, fecha en que se inició el estudio presente y - el uso del método de Gibson y Cooke en el servicio de Lactantes, división de pediatría del Centro "Hospitalario"20 de Noviembre".
- 5.-La escasa dificultad técnica que tiene el método per-

mite que pueda llevarse a cabo dentro del mismo servicio de Lactantes por el propio clínico, pudiendo prescindir del laboratorio.

6.-El costo de cada una de las determinaciones es en realidad mínimo porque los reactivos necesarios, son comunes y existen en todos los laboratorios de un Hospital General, las cantidades usadas son mínimas.

7.-El factor riesgo para el paciente lactante, se reduce a poder sufrir una pequeña quemadura de primer grado si al estar llevando a cabo la iontoforesis, un electrodo oega directamente con la piel y no en el papel impregnado de pilocarpina, sin embargo esta pequeña quemadura no es de consecuencia.

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

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 1.- Croizer. Fibrosis Quística, Una enfermedad que no es tan mortal. Clinicas Médicas de Norteamérica. E.U.A.: 1978 Ed. Interamericana pag 936-951.
- 2.- Kending. Trastornos pulmonares. capítulo. Fibrosis quística por Shwachman. E.U.A. Ed Salvat 1980, pag 546-70.
- 3.- Maya, Hill, Sudarsanam. Cystic fibrosis in south India Trop Geogr Med 1980; 32 (1) 45-9
- 4.-Alcalá Hilda Enteritis necrosante y mucoviscidosis..Bol Med Hosp Infan Mex Mar 1982; 39 (3) 221-31
- 5.-Sanders, Pryor, Wedel. Prolonged survival in an adult with cystic fibrosis. Chest feb 1980;77 (2) 226-7
- 6.-Kolberg. Cystic fibrosis in adulthood. Eur J Resp Dis (suppl); 1982 ;118: 101-9
- 7.-Warwick. Undiagnosed patients with cystic fibrosis. J Chronic Dis 1980; 33(11-12) 685-96
- 8.-Sharz, Naomi, Simpson Limitations of the sweat test. Arch Dis Child 53 (4) 351-52 Apr 78
- 9.-Rosenstein, Langbaun. Incidence of meconium abnormalities in newborn infant with cystic fibrosis Am J Dis Child 1980, jan : 134 (1) 72-3
- 10.-Caffey. Diagnóstico radiológico en pediatría. Cap. fibrosis quística. 1980 Ed Salvat pag 359-63
- 11.-Holsclaw. Cystic fibrosis; Overview ando pulmonary - aspects in young adults. Clin Chest Med 4 1980 sep: 1(3) 407-21
- 12.-Stern, Izant, Boat. Treatment and prognosis of rectal prolapse in cystic fibrosis. Gastroenterology 1982 Apr: 82 (4) 707-10
- 13.-Stern Boat, Doershuck. Obstructive azoospermia as a diagnosis criterion for cystic fibrosis syndrome Lancet 1982 Jun 19: 1 (8266) 1401-04
- 14.-Rowling. Case study of cystic fibrosis. Am Med Technol 1982 jan: 48 (1); 25-7

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

- 15.--Rosenstein, Langbaum. Diagnosis delay in Duchene muscular dystrophy and cystic fibrosis. JAMA 1982 jun 25: 247 (24): 3314
- 16.--Kiening, Regent. Subjective and objective means of assessing cystic fibrosis and asthma. Ann Allergy 1982 aug; 49 (2) 85-92
- 17.--Roye, Skarpass, Fausa. Cystic fibrosis in adult patient. Eur J Resp Dis 1980 Aug; 61 (4) 227-32
- 18.--Littlewood. The diagnosis of cystic fibrosis. Practitioner 1980. Mar: 223 (1341) 305-7
- 19.--Gibson, Cooke. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics mar 59: 23 ; 545-49
- 20.--Shwachman Mahmoodian. Reappraisal of the chloride plate test as a screening test for cystic fibrosis Arch Dis Child 56: 137-39 1981
- 21.--Ibott, Walter. Chloride in sweat. Standard methods of clinical chemistry 1965; 5: 101-111
- 22.--Smith Hamilton and Shaphiro. Research on cystic fibrosis. Ped Resp 10: 999-1000. 1976
- 23.--Bray, Clark, Woody. Sweat testing for cystic fibrosis. Arch of Dis Child 1978 ; 53:483-86
- 24.--Finley, Judy, Dye. A modified ion selective electrode method for measurement of chloride in sweat Am J Clin Pathol ;69: 615-18, 1978.
- 25.--Warwick, Hensen. Measurement of chloride in sweat with the chloride selective electrode. Clin Chem 24 (11) 2050-53, 1978
- 26.--Swachman. The sweat test: sodium and chloride values. J Pediat 1981 Apr: 98 (4) 576-78
- 27.--Warren. Warwick. Measurement of chloride in sweat by use of a selective electrodes and stripchart recorder. Clin Chem 24 (2) 381-82, 1978
- 28.--Smalley. Addy. Limitations of the sweat test. Arch Dis Child 53 (4) 351-52 Apr 78.
- 29.--Shwachman Hamoodian. Reappraisal of the chloride plate test as a test of cystic fibrosis. Arch Dis Child feb 81 56 (2) 137-39

- 30.- Davidson. Koheilforstner. Salivary amilase in cystic fibrosis: a marker of disordered autonomic function. Pediatrics 1978 ;12 : 967-70
- 31.- Domicini. Monaco Moraho. Immunoreactive trypsin, on dried blood spots as a posible neonatal test for cystic fibrosis. Ric Clin lab 1980 jul-sept; 10 (3) :511-9
- 32.-Borstrom Sverger. Lindberg. Immunoreactive trypsin, - chymiotrypsin and pancreatic secretory trypsyn inhibitor in cord boodfor infants with cystic fibrosis. Acta Paed Scand 1981 sep; 70 (5) : 619-21
- 33.-Gibson: Screening of newborns for cystic fibrosis. Am J Dis Child 1980 Oct; 134: 10
- 34.-Brown. Chalmers. Screening for cystic fibrosis by dried blood spots trypsin assay. Arch Dis Child - 1982 Jan; 57 (1) 18-21
- 35.-Cardona. Hudson. Bell. Serun immunoreactive trypsin in cystic fibrosis. Thorax 1981. Jan ; 36 (1) 60-2.
- 36.-Evans. Little Steel. atisfactory screening for cystic fibrosis with the meconium procedure. J @lin Pathol 1981 Aug ; 34 (8): 911-13
- 37.-Croosley. Smith, Edgar. Neonatal screening for cystic fibrosis using immunoreactive trypsin assay in dried blood spots. Clin Chem Acta 1981 jun; 18; 113 (2) 111-21
- 38.-Kirb Applegart Davidson Wong. Use of a dried blood spots in immunoreactive trypsin assay for detec--tion of cystic fibrosis in infants. Clin Chem 1981 May ; 27 (5) 678-9
- 39.-Forrest. Wicken. Turnes. Screening for cystic fibrosis by a stool trypsin method. Arch Dis Child - 1981 feb ; 56 (2) 151-3
- 40.-Ryley, Robindon, Yamashiro. Assay of serum immunorreactive trypsin in dried blood spots and the early detection in cystic fibrosis. J Clin Pathol 1981 Aug ; 34 (8) ? 906-10
- 41.-Berry, Kellog, Lichstein. elevades mecomiun lactase acti vity. Its use as a screening test for cystic fibrosis. Am J Dis Child 1980 oct; 134 (10) 930-4

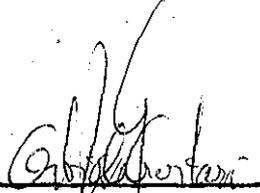
42.- Philips HE Cox. Pancreatic sonography in cystic fibrosis
A J R 1981 Jul ; 137 (1): 69-72

43.- Willi. Reddish. Teele. Cystic fibrosis: Its characteris-
tic appearance on abdominal sonography. A J
R 1980 May; 134 (5) 1005-10

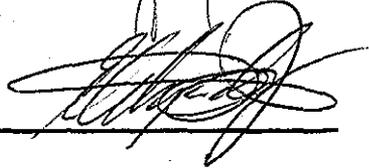
44.-Denning, Huana, Cussay, Swachman. Tocci. Warwick. Gibson
Cooperative study comparing three methods of
performing sweat test to diagnose of cystic
fibrosis. Pediatrics 1980 Nov ; 66 (5): 752-7

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DR. SALVADOR ORTIZ DE GORTARI
Asesor de la Tesis.



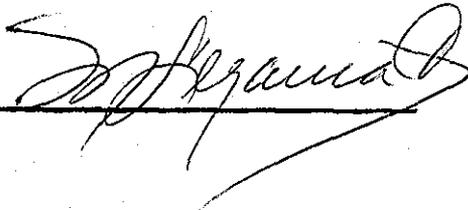
DR. ENRIQUE ABOGADO RODRIGUEZ
Profesor titular de postgrado
de pediatria.



DR. HORACIO GARCIA ROMERO
Jefe de Investigación del
C.H. "20 de noviembre"



I.Q. MARGARITA LEZAMA C.
Asesora de la Tesis. Oficina de
investigación.



DR. EFRAIN PINEDA GUERRERO
Jefe de enseñanza del C.H.
"20 de Noviembre"



INVESTIGACION
DEL C. H.
"20 DE NOVIEMBRE" I.S.S.S.T.E.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN