

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

1970

C4

DUP

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure, likely a saint or religious figure, surrounded by various symbols including a cross, a book, and architectural elements. The text "UNIVERSITAS SAN CAROLINAE" is inscribed around the top half, and "GUATEMALA" is at the bottom. The words "CONSPICUA" and "ACADEMIA" are also visible on the left and right sides respectively.

**ENFERMEDAD FIBROQUISTICA
CRONICA DEL PANCREAS**

(Comunicación de 19 casos del Hospital Roosevelt)

MARIO LOPEZ VIDAURRE

CONTENIDO

I — REVISION DE LITERATURA

1. GENERALIDADES
2. ETIOLOGIA
3. PATOLOGIA
 - 3.1. *Patología macroscópica*
 - 3.2. *Patología microscópica*
4. FISIOPATOLOGIA
5. CARACTERISTICAS CLINICAS
 - 5.1 *Detención del desarrollo pondoestatural*
 - 5.2 *Trastornos gastrointestinales*
 - 5.3 *Trastornos respiratorios*
 - 5.4 *Trastornos de las glándulas sudoríparas*
6. DIAGNOSTICO
 - 6.1 *Historia clínica y antecedentes familiares*
 - 6.2 *Estudios radiológicos*
 - 6.3. *Estudios de laboratorio*
 - 6.3.1. *Prueba del sudor*
 - 6.3.2. *Examen del jugo duodenal*
 - 6.3.3. *Biopsia*
 - 6.3.4. *Otros exámenes*
 - 6.4. *Diagnóstico diferencial*
7. TRATAMIENTO
8. PRONOSTICO

II — MATERIAL Y METODOS

III — RESULTADOS

1. FRECUENCIA
2. MANIFESTACIONES CLINICAS

- 2.1. Ileo meconial
- 2.2. Síntomas y signos respiratorios
- 2.3. Síntomas y signos gastrointestinales
- 2.4. Premadurez y dificultad respiratoria
- 2.5. Hallazgo incidental

3. EXAMENES DE LABORATORIO

4. HALLAZGOS ANATOMO-PATOLOGICOS

IV — INVESTIGACION FAMILIAR DE LOS CASOS COMUNICADOS

V — DISCUSION

VI — SUMARIO

VII — CONCLUSIONES

VIII — BIBLIOGRAFIA

ENFERMEDAD FIBROQUISTICA DEL PANCREAS

I — REVISION DE LITERATURA

1. GENERALIDADES

Esta entidad clínica fue descrita por primera vez en 1905 por von Landsteiner (42). A partir de ese entonces la enfermedad ha recibido diferentes nombres pero ninguno de ellos hasta la fecha es correcto, ya que no explica ni las bases anatómo-patológicas ni su sintomatología.

En 1912 fue denominada *esteatorrea congénita* por Garrod y Hurlley (50). En 1938 Andersen (1), basándose en alteraciones anormales presentes en esta enfermedad la llama *enfermedad fibroquística del páncreas*. Farber, en 1945 (50) la designa *mucoviscidosis* debido a las alteraciones anormales en la viscosidad de las secreciones producidas por las glándulas secretoras de moco. En 1946 es mencionada por Glanzmann como *disporia entero-bronco-pancreática congénita familiar* (27). Posteriormente en 1948 es llamada fibrosis pancreática por May y Lowe (50). El nombre que mejor explica y define en todos sus aspectos esta entidad clínica, es el propuesto por Glanzmann, pero es difícil de usar.

Actualmente los términos más aceptados mundialmente son: *enfermedad fibroquística del páncreas* y *mucoviscidosis*.

Esta enfermedad de naturaleza congénita, consiste en una exocrinopatía difusa generalizada, es decir que, todas las glándulas de secreción externa se encuentran alteradas produciendo secreciones sumamente viscosas.

2. ETIOLOGIA

Se han formulado múltiples teorías para explicar la etiología de la enfermedad. Una de ellas propone como causa principal la avitaminosis A, pero ésta se ha comprobado que es una consecuencia. Steirber, Shwachman y Dooley (51) observaron una posible relación entre la enfermedad y el grupo sanguíneo. Se ha pensado también que hay íntima relación en niños con factor Rh positivo, de madres con Rh negativo (50). Otra teoría formula que se debe a una atrofia congénita y a obstrucción de los grandes conductos pancreáticos. También se ha atribuido a la falta de secretina o a una hiperactividad del

parasimpático que dan como resultado una secreción pancreática anormal (24).

Se pensó también, que un virus podría ser el agente etiológico de esta enfermedad, debido a que se han observado en los tejidos de algunos pacientes inclusiones intranucleares. Esta tesis, sin embargo, ha sido descartada al encontrar inclusiones intranucleares en los tejidos de pacientes con otra enfermedad (40).

En recientes estudios se ha llegado a la conclusión de que la *enfermedad fibroquística del páncreas* o *mucoviscidosis* es de naturaleza congénita, transmitida por un gene autosómico recesivo, y que existe la posibilidad de que este gene presente un sistema de alelos en una misma posición o de varios genes en diferente lugar en el cromosoma. De acuerdo al gene causal, los homocigotes presentan el cuadro clínico de la enfermedad, mientras que los heterocigotes pueden no manifestarlo (51). Se ha calculado que 1 en 15 o 1 en 50, de la población en general, son portadores del gene responsable de este defecto. Un portador tendrá hijos con *fibrosis pancreática* solamente si se casa con otro portador. Andersen (2) acepta la teoría hereditaria en relación a las lesiones pancreáticas, pero propone las lesiones bronquiales como secundarias a la deficiencia nutricional inducida por la insuficiencia pancreática.

Por análisis del moco duodenal, Dische y colaboradores (15) encontraron un mucopolisacárido anormal en pacientes con *enfermedad fibroquística*, y postularon que el precipitado de este mucoide, soluble en agua, forma una red fibrilar que se convierte rápidamente en un gel elástico.

El examen de biopsias intestinales en niños con *enfermedad fibroquística*, con microscopios corriente y electrónico, han proporcionado datos a favor de esta hipótesis. Este estudio, realizado por Freye y colaboradores (21), usando las tinciones convencionales, no reveló nada anormal, sin embargo con el uso del PAS, mostró una capa uniforme delgada de material fibrilar, probablemente mucina, por arriba del borde estriado, tanto en individuos normales como en los que padecían la enfermedad, pero en estos últimos se ha observado una capa gruesa de sustancia fibrilar de deshecho. Y en varias secciones se han observado que las células caliciformes descargan directamente su contenido de moco dentro de esta capa patológica.

Lieberman (35) encontró una deficiencia del activador del

plasminógeno en el pulmón y en el páncreas de los niños afectados; y su hipótesis, acerca de la patogenia de la *enfermedad fibroquística*, es la presencia de una proteína inhibidora en ambos, pulmones y páncreas.

Esta entidad médica no tiene predilección por uno u otro sexo, ni por determinada condición social o económica. No presenta distribución geográfica específica o climática, aunque se ha afirmado que es exclusiva de la raza caucásica. Sin embargo se han publicado casos esporádicos en la población de raza negra del Africa por Steinberg y Brown (34). Estos autores aducen que dicha raza posee un heterocigote con una superioridad combinada con un bajo promedio de mutación. Ultimamente se ha informado de dos casos que pertenecen a la raza india americana, pero estudios genealógicos han comprobado que tienen ascendencia caucásica (32).

En un principio la enfermedad fue descrita únicamente en pacientes pediátricos. Poco a poco han ido apareciendo casos aislados en adultos, por lo que se descarta que su letalidad a temprana edad sea definitiva.

El primer caso de un adulto con esta enfermedad es relatado por Hellerstein (10, 22)). Se trata de un paciente de 35 años de edad que murió de neumonía. El diagnóstico de *enfermedad fibroquística del páncreas* se hizo en la sala de necropsias.

En 1960 Marks y Anderson (22) comunicaron el caso de un paciente mayor de 46 años, siendo el de mayor edad del que se tiene conocimiento hasta la fecha.

En 1962 Cece, Henry y Toigo (10) informan el caso de un paciente de 41 años de edad, del sexo masculino, desnutrido, con una enfermedad crónica supurativa y con evidencias de alergia constitucional, a quien se le comprobó el diagnóstico de *enfermedad fibroquística del páncreas*.

El último caso es el informado por Gabanel, Voog y Rambaud en 1966 (22) y es el de un paciente de 26 años de edad, de sexo masculino, que presentaba disnea por broncopatía severa.

No se conoce muy bien la frecuencia mundial de esta enfermedad, pero se han publicado estudios estadísticos en diferentes latitudes.

Andersen (50) en Nueva York, ha establecido en base a estudios de necropsia un promedio de 3 o/o en relación a las estadísticas vitales de dicha ciudad, habiendo calculado una frecuencia de 1.7 por 1000 niños nacidos vivos.

Farber (50) informó de 52 casos en 1089 autopsias clínicas, con una frecuencia de 4.8 o/o. Posteriormente, en un estudio de 2959 autopsias a través de 15 años, informó de 3.6 o/o (50).

Bodian, en Londres, observó en 1,300 autopsias realizadas en un período de 8 años, la frecuencia de 4.2 o/o (50). Zuelzer y Newton, también en un período de 8 años, observaron una frecuencia del 2 o/o (50).

Un cálculo hecho por Goodman y Reed sobre la frecuencia de esta enfermedad fue de 0.7 a 1.0 por cada mil recién nacidos vivos, siendo ésta la frecuencia más pequeña que hemos encontrado (51).

García Medrano y Velasco Gandamo en México, comunicaron seis casos de *enfermedad fibroquística del páncreas o mucoviscidosis*, en 578 necropsias de recién nacidos, con una frecuencia de 1 o/o (23).

En resumen, para fines prácticos, podemos afirmar que la frecuencia de la *enfermedad fibroquística del páncreas* es de 1 a 5 o/o.

3. PATOLOGIA

La patología de la *enfermedad fibroquística del páncreas* reside en las glándulas de secreción externa del organismo, principalmente en las productoras de moco.

Las principales glándulas mucosas son: las glándulas salivales accesorias de la cavidad oral, las parótidas, submaxilares y sublinguales, las de la faringe, esófago y tubo gastrointestinal; las del canal endocervical, y también las glándulas mucosas en las partes altas de las vías respiratorias, tráquea y bronquios.

El moco es un material viscoso. Químicamente es una mucoproteína que contiene sulfato y cuyas funciones en el organismo son de protección.

El hígado y el páncreas pertenecen a las glándulas de secreción externa, y, embriológicamente son derivadas del

intestino. Son sitios donde también pueden observarse la patología de la enfermedad que nos ocupa.

3.1. Patología macroscópica

Los hallazgos macroscópicos en la *mucoviscidosis*, se observan con mayor frecuencia a nivel del páncreas y del aparato respiratorio.

La consistencia del páncreas es dura, con fibrosis, y a veces presenta quistes de dos a tres milímetros de diámetro. Progresivamente el páncreas presenta atrofia, disminuyendo de tamaño, quedando reducido en algunos casos a una masa de tejido fibroadiposo. Al corte es duro, de color gris, encontrándose a menudo los conductos excretores dilatados o atróficos y ocupados por una sustancia mucosa.

Grand y sus colaboradores (29), publicaron en 1966, el caso de una paciente de 13 años de edad, a la que se le había hecho el diagnóstico de *enfermedad fibroquística del páncreas* a la edad de ocho años y medio. Esta paciente falleció con marcado déficit respiratorio y con insuficiencia cardíaca derecha. En la necropsia se encontró un páncreas con quistes de dos a tres centímetros de diámetro y uno de cinco centímetros, llenos de un líquido blanco seroso; el conducto pancreático era normal. Es el primer caso informado con quistes grandes en esta condición clínica, siendo una característica bastante rara, ya que lo frecuente es encontrar quistes de uno a tres milímetros de diámetro.

A nivel del aparato respiratorio, dependiendo del tiempo de evolución, los pulmones pueden estar enfisematosos o con zonas de atelectasia, con bronquiectasias cilíndricas, y algunas veces con formación de abscesos. No debemos olvidar que también pueden presentar focos de bronconeumonía y neumonía.

Diferentes autores han informado que puede observarse hipertrofia del ventrículo derecho (36, 9, 45, 27, 28), siendo ésta considerada, en algunas series, como secundaria a anastomosis arteriobroncopulmonares, producidas por el tejido de granulación alrededor del pulmón bronquiectásico.

Generalmente el hígado presenta alteraciones macroscópicas relacionadas con el estado nutricional de los pacientes. Estas lesiones van desde cambio grasiento, que se observa en la mayoría de los casos, hasta la presencia de nódulos pequeños

debidos a la fibrosis y a cicatrización o cirrosis franca (1).

Las alteraciones macroscópicas descritas anteriormente en el páncreas, pueden encontrarse a nivel de las glándulas salivales, y con mayor frecuencia en las parótidas.

3.2. Patología microscópica

Los hallazgos histológicos a nivel del páncreas consisten en fibrosis progresiva inter e intralobular, algunas veces con destrucción del parénquima. Los acini se encuentran taponados al igual que los conductos, por un material hialino eosinófilo, que contribuye a producir una ectasia ductal y ésta, a formaciones quísticas. El estroma pancreático puede verse infiltrado de algunos linfocitos y células mononucleares. Los quistes están revestidos de epitelio cuboidal, existiendo ocasionalmente focos de metaplasia escamosa, a nivel de este epitelio. El material observado dentro de la luz de los conductos es generalmente acidófilo, en raras ocasiones puede estar calcificado, dando a veces la impresión de ser fibrina. Los acini están en general atróficos, pudiendo ser reemplazados por tejido fibroso. Los islotes de Langerhans se observan normales.

En los pulmones, se observan los bronquiolos con filamentos de moco, que los obstruyen total o parcialmente. El material mucoide es mucho más espeso de lo normal. En los bronquiolos existe también gran cantidad de células de tipo inflamatorio. El epitelio cilíndrico ciliado de las vías respiratorias, puede sufrir metaplasia escamosa, dependiendo del grado de obstrucción de las vías respiratorias. Se observan zonas de enfisema o atelectasia. Frecuentemente hay focos de bronconeumonía, bronquiectasias y bronquitis purulenta, debido a las infecciones sobreagregadas que tan a menudo se presentan en esta enfermedad, y que generalmente son la causa de muerte.

Todas las glándulas productoras de moco pueden encontrarse hiperplásticas y obstruidas, algunas con formaciones quísticas y otras con abscesos intraluminales. El intestino puede presentar irregularidades de los pliegues, aumento de moco en las células caliciformes, concreciones eosinofílicas en el lumen de las glándulas de Lieberkühn o de Brunner, con variable grado de atrofia de la mucosa intestinal (56, 1).

El hígado puede presentar cambio grasiento con o sin fibrosis portal hasta cirrosis portal. Esta última es multilobular de tipo biliar y se ha descrito como complicación de la

enfermedad fibroquística del páncreas, y no relacionadas con el estado nutricional.

En las glándulas suprarrenales se ha observado hipertrofia de la zona glomerulosa, y ésta se ha explicado como proceso compensatorio para el aumento de producción de aldosterona, inhibiendo así la pérdida de electrolitos por la piel.

A pesar de los trastornos descritos respecto de las concentraciones elevadas de los electrolitos, sodio y cloro en el sudor, no se aprecian alteraciones macroscópicas ni microscópicas a nivel de las glándulas sudoríparas.

4. FISIOPATOLOGIA

Las mucoproteínas anormales producidas por los acini pancreáticos, es un material mucoide de viscosidad elevada, que obstruye los conductos, y progresivamente conduce a una atrofia del parénquima, dando como resultado fisiológico, una ausencia de la actividad de tripsina, amilasa y lipasa a nivel del intestino. Por consiguiente, hay una absorción y utilización insuficiente de los alimentos, que se traduce en manifestaciones de desnutrición y detención en el crecimiento y en el desarrollo del paciente. Esta disminución de la actividad enzimática del páncreas, da también como resultado una carencia de vitamina A, que contribuye, en unión de las alteraciones intestinales, a dar el cuadro de ileo meconial, complicación que presenta el recién nacido atacado de la enfermedad en cuestión.

El mismo mecanismo ocurre eventualmente en el hígado, aunque es raro, llegando en ocasiones a producir una cirrosis biliar. Esto conduce a una hipertensión portal con su cortejo sintomático.

A nivel de las glándulas traqueales y de las bronquiales, se presentan tapones de moco espeso que obstruyen los bronquiolos, dando como resultado bronquiectasias y procesos neumónicos que se manifiestan en forma de insuficiencia pulmonar que pueden evolucionar hasta llegar al síndrome de cor pulmonale crónico.

Las altas concentraciones de cloro y sodio en las secreciones de las glándulas salivales y sudoríparas, pueden desencadenar un cuadro de postración por calor.

Resumiendo, las alteraciones anatómicas de la enfermedad

dan como resultado: insuficiencia pancreática, trastornos pulmonares y alteraciones de los electrolitos a nivel de las glándulas sudoríparas, factores que conducen a desnutrición y a susceptibilidad de procesos infecciosos del aparato respiratorio.

5. CARACTERISTICAS CLINICAS

Las manifestaciones clínicas de la *enfermedad fibroquística del páncreas* están en relación directa con la severidad de las secreciones anormales producidas por las glándulas exocrinas y por el factor hereditario que se manifiestan siempre en homocigotes y heterocigotes algunas veces. Hay trastornos respiratorios e insuficiencia pancreática, que afectan el estado nutricional y el desarrollo del individuo. La manifestación clínica más frecuente y causa del 90 o/o de defunciones, es la enfermedad pulmonar crónica (43).

Los síntomas clásicos se presentan generalmente entre los seis meses y los dos años de edad, pero actualmente se sabe que esta enfermedad no es exclusiva de la infancia.

Entre los síntomas nutricionales están:

5.1. Detención en el desarrollo pondoestatural.

Algunos autores han observado en todos los períodos de edad, un retraso significativo del crecimiento físico, siendo éste más pronunciado en los grupos de preadolescentes y adolescentes (53). Sproul y colaboradores (53), en un estudio de 40 niños con *enfermedad fibroquística del páncreas*, encontraron en el 38 o/o una maduración esquelética retardada, la cual fue posible determinar por el estudio de la edad ósea radiológicamente.

Se comprobó que existe una relación directa entre el retraso del crecimiento y la severidad de las complicaciones pulmonares, no así con el grado de insuficiencia pancreática.

5.2. Trastornos gastrointestinales.

Consisten en diarreas frecuentes o periódicas con esteatorrea, heces anormales, distensión abdominal y aumento del apetito.

Una manifestación frecuente en el recién nacido es el ileo meconial, que ocurre generalmente a nivel del ileo terminal y es el resultado de la producción excesiva de mucoproteína, la cual

no es digerida por la aquilia pancreática (50). La frecuencia de esta manifestación es de un caso por cada cinco de *mucoviscidosis*, para unos autores, y para otros del 5 o/o (46). El ileo meconial se manifiesta en el recién nacido por vómitos tardíos, distensión abdominal marcada y la persona que está al cuidado del niño informa que no ha expulsado meconio.

Al examen físico puede palparse una masa en el abdomen a nivel del cuadrante inferior derecho. Los hallazgos radiológicos de una placa de abdomen ayudan al diagnóstico. Se han descrito también cuadros de obstrucción intestinal en personas de mayor edad, que presentan semejanza con el cuadro de ileo meconial. Snyder y colaboradores (52) han dado a conocer tres casos de 7, 11 y 18 años de edad respectivamente, con *enfermedad fibroquística del páncreas*, que presentaron esta complicación, requiriendo una intervención quirúrgica.

Observaciones hechas por Koch en 1959, Bernard, Israel y Debris en 1962 han demostrado la complicación de úlcera gastro-duodenal en pacientes con *mucoviscidosis*. Gabanel y colaboradores (22) confirmaron lo anterior: la úlcera gástrica o duodenal es mucho más frecuente en pacientes adultos con bronquitis crónica y prueba del sudor positiva, que en aquellos que únicamente presentan la enfermedad pulmonar obstructiva.

5.3. Trastornos respiratorios

Hay infecciones respiratorias frecuentes y crónicas que degeneran en bronquiectasias, siendo frecuentes las complicaciones de bronconeumonía y neumonía. Se presenta tos persistente, algunas veces en accesos paroxísticos; respiración sibilante, sugiriendo asma; voz ronca, infecciones recurrentes y puede presentarse fiebre alta. El tórax se encuentra aumentado en su diámetro antero posterior; a la auscultación pueden escucharse estertores gruesos de carácter respiratorio y roncus diseminados. A veces puede observarse cianosis y signos de cor pulmonale. Consecuentemente la capacidad vital y la tolerancia al ejercicio están disminuidas.

El estudio de pacientes adultos con bronquitis crónica, se ha visto que la *mucoviscidosis* puede ser el factor etiológico de algunos de los casos (22).

5.4. Trastornos de las glándulas sudoríparas

Existe sudoración excesiva y postración al calor, por las

grandes pérdidas de sodio y cloro a través de la piel. Estos trastornos son más frecuentes en regiones donde la época calurosa es más intensa.

Schwachman (7) ha establecido cuatro criterios clínicos, con el objeto de facilitar y objetivizar el conocimiento de la evolución de los pacientes. Esta clasificación nos permite saber qué tan severa y avanzada se encuentra la enfermedad en un paciente determinado.

A continuación presentamos en el cuadro No.1 los criterios enumerados por Schwachman, que se valoran en puntos.

ENFERMEDAD FIBROQUISTICA DEL PANCREAS

Criterios de Schwachman

CUADRO No.1

I ACTIVIDAD GENERAL:	0 a 25
Asistencia a la escuela, actividad en el juego, tolerancia al ejercicio, personalidad.	
II SIGNOS FUNCIONALES Y FISICOS:	0 a 25
Naturaleza y severidad de la tos, hallazgos físicos a nivel del tórax, dedos en palillo de tambor y cianosis, relación entre pulso y frecuencia respiratoria.	
III DESARROLLO Y NUTRICION:	0 a 25
Percentil de peso y talla, antecedentes dietéticos, historia de las evacuaciones, masa y fuerza muscular.	
IV RADIOLOGIA PULMONAR:	0 a 25
Enfisema, atelectasia, fibrosis, bronquios visibles marcados, cavitaciones, formaciones quísticas, infiltración.	

T O T A L: 0 a 100

La suma de los cuatro criterios es de 100 puntos, considerándose que los pacientes clasificados con 85 puntos se encuentran en el límite superior, de los 70 a 85 puntos en el límite bueno, los de 40 a 70 puntos en el límite regular, y en el límite severo los que se clasifican con menos de 40 puntos en

relación a la intensidad de la enfermedad (25).

Las complicaciones más comúnmente observadas en la enfermedad son: sinusitis, poliposis nasal; atelectasia, principalmente del lado derecho; bronquiectasias, frecuentemente cilíndricas. Algunos autores consideran el ileo meconial como complicación. Menos frecuentes son: hemoptisis, pneumotórax, prolapso rectal, cirrosis, ginecomastia y esterilidad (48, 18, 50).

Son complicaciones raras de esta entidad clínica: enfisema subcutáneo, hipertensión portal, hiperesplenismo con anemia como consecuencia, impactación fecal con obstrucción intestinal, pancreatitis y diabetes mellitus (44). Esta última se ha observado con mayor frecuencia en los últimos años, debido al aumento de la longevidad de los pacientes.

También se han descrito como complicaciones: hipoproteinemia, (55), hemorragia de várices esofágicas y ascitis como resultado de hipertensión portal, hernias de tipo epigástrico, umbilical e inguinal, osteo-artropatía, decoloración de los dientes y cálculos renales (18).

Como resumen anotamos a continuación las manifestaciones clínicas iniciales y su frecuencia en un estudio realizado por Schwachman y publicado en 1960 (46): en el 80 o/o de los pacientes, los síntomas pulmonares e intestinales se hicieron presentes antes del primer año de vida; en el 15 o/o de los pacientes, predominaron los síntomas pulmonares y pocos o ningún síntoma intestinal, esto puede ocurrir en cualquier etapa de la vida del niño. Estos pacientes son incorrectamente diagnosticados como que padecen: asma, neumonía crónica, tos ferina, bronquiectasias o tuberculosis atípica; el 5 o/o de los pacientes presentaron ileo meconial al nacer. En el 5 o/o de los pacientes los síntomas intestinales dominaron el cuadro clínico, siendo los síntomas pulmonares mínimos; como complicaciones se presentaron, prolapso rectal en 4 o/o e hipertensión portal en el 1 o/o de los pacientes.

Resumiendo recordemos que para Di Sant'Agnese, la *enfermedad fibroquística del páncreas* explica virtualmente todos los casos de insuficiencia pancreática, la mayoría de los casos de enfermedad crónica pulmonar, y alrededor de una tercera parte de los casos síndrome de mala absorción. Para Schwachman, sin embargo, de un 15 a 20 o/o de niños con *enfermedad fibroquística del páncreas* presentan relativamente una función pancreática normal (50)

6. DIAGNOSTICO

Para llegar a establecer el diagnóstico de *enfermedad fibroquística del páncreas*, debe tenerse en cuenta lo siguiente:

1) historia clínica y antecedentes familiares; 2) estudios radiológicos; y 3) estudios de laboratorio.

6.1. Historia clínica y antecedentes familiares.

La manifestación más temprana de la enfermedad es el ileo meconial, que se presenta en el 5 al 10 o/o de los pacientes. Su diagnóstico se hace en base a la historia clínica y al examen físico. Se trata de recién nacidos con signos de obstrucción intestinal que no han expulsado meconio. Según Newhauser (57) el estudio radiológico simple del abdomen presenta asas intestinales conteniendo aire a nivel del sitio de la obstrucción, la cual no termina en forma brusca. Además se notan pequeñas burbujas de aire dentro de la masa sólida que obstruye la luz del intestino: "sombra mixta de materia sólida con pequeñas burbujas de aire" (57).

Una historia de infecciones respiratorias frecuentes obliga al médico a pensar en la enfermedad, más aún si el paciente se encuentra en mal estado nutricional y presenta signos de insuficiencia pancreática, aunque ésta puede no existir en la enfermedad.

Algunas veces refieren sudoración profusa y postración al calor. Los antecedentes familiares son de vital importancia por la naturaleza genética de esta condición clínica. Uno de cada cuatro hermanos presenta la enfermedad, en una familia que tenga este gene.

6.2. Estudios radiológicos.

La exploración radiológica llevada a cabo por otro diagnóstico clínico, puede sugerir que se trata de una *mucoviscidosis*.

Newhauser divide en dos tipos el estudio radiológico del tórax de este padecimiento: a) imágenes de pacientes sin infección respiratoria secundaria, en quienes se observa marcado reforzamiento bronquial con presencia de pequeños taponamientos en su luz. A la radioscopia se describe aumento del volumen pulmonar, con distensión de los espacios intercostales y planamiento de las cúpulas diafragmáticas.

Existen también zona de enfisema obstructivo y de atelectasia. b) Pacientes en los que sí existe una infección pulmonar sobreagregada, quienes las sombras hiliares y la trama pulmonar se encuentran reforzadas. Las paredes de los bronquios se encuentran engrosadas. Puede verse infiltraciones difusas que aparentan neumonías lobares. Tardíamente se forman bronquiectasias localizadas o generalizadas que deben ser confirmadas con broncogramas. También se han descrito alteraciones óseas y retardo en el desarrollo de los centros de osificación, así como hepatomegalias detectadas por los rayos X (57, 53).

6.3. Estudios de laboratorio.

6.3.1. Prueba del sudor. La principal prueba considerada hasta la fecha como método diagnóstico en esta enfermedad, es el test del sudor que consiste en la determinación de las concentraciones elevadas de sodio y cloro en el sudor. Esta alteración de los electrolitos fue descrita por Di Sant'Agnese en el año de 1953 (22).

Existen varios métodos para realizar esta prueba y están basados en: estimulación de la producción del sudor; colección del espécimen; y análisis por métodos físicos y químicos.

Entre los métodos cuantitativos está el que se lleva a cabo por iontoforesis de la pilocarpina; esta sustancia por medio de una corriente eléctrica penetra en la piel y estimula la producción del sudor por acción colinérgica (49).

Otra prueba cuantitativa es aquella en la cual mediante estimulación térmica, se obtiene una cantidad de sudor, recogiendo éste en una gasa.

Entre las determinaciones cualitativas está la reacción que presenta el cloro del sudor que produce la palma de la mano, al estar en contacto con una placa de agar impregnada con nitrato de plata y cromato potásico. El cloro, al combinarse con uno de los compuestos mencionados, produce cloruro de plata y cloruro de potasio, tomando una coloración especial.

Schwachman y sus colaboradores (49) describen un método de colección del sudor durante la noche, que consiste en colocar dos almohadillas cuadradas de gasa previamente pesadas en la espalda del paciente, sobre un área de piel que ha sido lavada con agua destilada. Las almohadillas se protegen con plástico y

cinta adhesiva. Se colocan aproximadamente a las 18 horas. Se retiran al día siguiente alrededor de las 8 horas, se vuelven a pesar las almohadillas de gasa y se procede al examen químico del sudor.

Estos autores aplicaron este método en 29 pacientes con *enfermedad fibroquística del páncreas* comprobada y observaron tres errores. Dichos errores se explican debido a que en esos tres niños se obtuvo una cantidad insuficiente de sudor debido a deshidratación (49). Para fines prácticos, los valores obtenidos por este método son idénticos a los obtenidos por iontoforesis de la policarpina.

Existe un método ideado por Warwich (59) que tiene la ventaja de poder hacerse en forma rápida y a grandes masas de población. Se trata de producir una cantidad de sudor sobre la piel y por medio de un electrodo de plata, determinar el valor del pH del mismo. Dependiendo de la concentración de cloruros, se observa una variación en el pH.

Para que la prueba del sudor sea positiva en personas hasta de 20 años de edad, debe encontrarse un valor por arriba de 60 mEq de cloro por litro. Son pruebas sospechosas aquellas que se encuentran entre 50 y 60 mEq por litro (40).

En el estudio de la concentración del cloro en el sudor en pacientes con *mucoviscidosis* se han encontrado valores entre 60 y 160 mEq por litro, con un promedio de 106 mEq. En individuos normales se ha encontrado entre 4 y 80 mEq por litro, con un promedio de 32 mEq. por litro (10).

Los valores de sodio se encontraron de 80 a 190 mEq por litro, con un promedio de 133 mEq por litro en los pacientes afectados por la enfermedad. En individuos normales, las cifras se hallaron entre 10 y 120 mEq por litro (22, 40).

Algunos autores afirman que valores por arriba de 70 mEq de cloro por litro son positivos (22), mientras que otros consideran como positivos valores por arriba de 50 mEq (40).

Los valores de cloro y sodio en pacientes adultos con *enfermedad fibroquística del páncreas*, pueden ser más altos que los encontrados en niños (10), pero para fines prácticos los mismos métodos y sus valores límites son aplicables a personas mayores de 20 años (40).

6.3.2. Examen del jugo duodenal

El examen del jugo duodenal en el diagnóstico de la *mucoviscidosis* en cuanto a la determinación de la viscosidad, el valor del pH y la deficiencia enzimática, ha dejado de tener importancia práctica desde que se conocen alteraciones de la concentración de los electrolitos en el sudor. Sin embargo, en trabajos de investigación este examen aún no ha perdido su valor.

Anteriormente, a pacientes en que se sospechaba *mucoviscidosis*, solamente se les practicaba un estudio del pH y de la actividad de la tripsina del jugo duodenal.

Para obtener líquido del duodeno se necesita preparar al paciente, con ayuno de 8 horas como mínimo y algunos autores aconsejan además una sedación leve. Se procede entonces a la intubación duodenal, que debe practicarse con una sonda de Levin de los números 10 a 12. Es conveniente realizar la intubación bajo fluoroscopia, para tener la seguridad de que se está en el duodeno, porque si se obtiene jugo gástrico, los resultados de examen serían falsos.

El líquido se colecciona en tubos de ensayo a intervalos de diez a treinta minutos. Primeramente se determina el pH con papel tornasol. En pacientes con *mucoviscidosis* el pH del líquido duodenal es más ácido que en las personas normales. Schwachman encontró en 100 pacientes, valores desde 3.5 hasta 8.1; 19 estaban por debajo del pH 5, 54 tenían pH 5 a 7, y 27 con pH arriba de 7 (50).

La alcalinidad del líquido duodenal está dado por la secreción del bicarbonato que se produce en las células pancreáticas a partir del CO_2 y de la anhidrasa carbónica.

Para Hollander y Birnbaum (50), el 80 o/o del CO_2 del tejido pancreático proviene del metabolismo oxidativo de las células secretoras, y el 20 o/o se obtiene por difusión sanguínea. Ball y colaboradores (50) afirman que proviene principalmente de la sangre. Lo cierto es que se observa una producción deficiente de bicarbonato en pacientes con *mucoviscidosis*, dando como resultado un descenso en los límites normales del pH.

Debe tenerse también presente la composición química del jugo duodenal, ya que de esto depende el valor del pH.

La estimulación con secretina produce en personas normales, un líquido duodenal alto en bicarbonato y agua. Sin embargo, en pacientes con *enfermedad fibroquística del páncreas*, esta estimulación no produce ningún cambio en el pH (50).

Otro dato importante es la viscosidad del líquido duodenal, que en la mayoría de los pacientes de *mucoviscidosis*, se encuentra elevada. Además, puede observarse este aumento en la viscosidad del líquido duodenal, en pacientes con atresia de vías biliares, en estados alérgicos, en enfermedad de la colágena, en disautonomía familiar y ocasionalmente en pacientes con infección crónica, más raramente, en niños que al momento del examen se encuentren sanos (50).

En el estudio enzimático del jugo duodenal, pueden investigarse todas las enzimas producidas por el páncreas, como tripsina, quimotripsina, carboxipeptidasa, amilasa y lipasa; pero basta con determinar la actividad de la tripsina, porque su valor refleja el valor de las demás. Estas enzimas se encuentran en altas concentraciones en el jugo pancreático de niños normales desde el nacimiento, con excepción de la amilasa que se encuentra después de los 6 meses de edad en cantidad apreciable para poderse determinar (40).

Existen varios métodos para determinar la actividad de cada una de las enzimas.

También es útil el estudio de las heces de los pacientes, ya que indirectamente nos informa de la deficiencia enzimática. Pueden encontrarse valores altos de nitrógeno en las heces, algunas veces mayores que lo excretado por vía renal, debido a la deficiencia de pancreatina, que es la responsable de reducir el nitrógeno excretado por las heces.

6.3.3. Biopsia

Otro procedimiento diagnóstico es la biopsia duodenal, la de la mucosa labial y la rectal.

La biopsia duodenal puede hacerse por vía oral, usando dispositivos tales como la cápsula de Rubin y la de Crosby-Kugler. Está indicada para el diagnóstico diferencial entre síndrome de mala absorción, pacientes con diarrea y en enfermedad celíaca. Con este método diagnóstico pueden ocurrir como complicaciones, la hemorragia y la perforación, pero su

frecuencia estadísticamente es baja (41, 47).

Para mayor facilidad técnica y menor riesgo de complicaciones, se aconseja la biopsia rectal, aunque las lesiones de la mucosa en los pacientes con *mucoviscidosis* no son suficientemente específicas para el diagnóstico. Otro procedimiento más inocuo es la biopsia de mucosa labial.

En estos estudios de biopsia, las alteraciones que se buscan están a nivel de las glándulas mucosas. En la *mucoviscidosis* estas glándulas se encuentran taponadas de material acidófilo, con dilataciones quísticas (56).

6.3.4. Otros exámenes más especializados.

La determinación de curvas de absorción de vitamina A, encontrándose éstas a niveles bajos en pacientes con *mucoviscidosis*. Hay deficiencia en la absorción de todas las vitaminas liposolubles y de hierro (50).

Pruebas de absorción de grasa, utilizando trioleína marcada con Iodo 131. En pacientes con *Enfermedad fibroquística del páncreas* la absorción de grasa es de 48 ± 24 o/o, en cambio en individuos normales es de 96 ± 4 o/o (12.).

Determinación de los disacáridos en la mucosa duodenal, por el test de la xilosa. La actividad disacaridásica se encuentra disminuida en todos los casos en que está comprendida la función pancreática (6).

6.4. Diagnóstico diferencial

En el recién nacido con problema de íleo meconial, es frecuente que se sospeche una anomalía congénita de tipo atresia o estenosis o cualquier causa de obstrucción intestinal en esta edad, lo cual conduce a un tratamiento quirúrgico inmediato (50, 52).

En niños mayores, se trata de descartar la enfermedad fibroquística del páncreas, cuando se presentan infecciones respiratorias crónicas o a repetición y con mayor razón, cuando están asociadas a otitis y sinusitis. Asimismo, en casos de asma, empiema (generalmente por estafilococos), en bronconeumonías recurrentes, en bronquiectasias, atelectasia, neumonía por aspiración, estridor, laringe y neumonía lipoidea. Algunos pacientes con diagnóstico de tuberculosis atípica, no son más que casos de *mucoviscidosis*. (18, 48, 43).

Debe pensarse también en la enfermedad que nos ocupa, en niños con desnutrición tipo marasmo, en pacientes con alergia gastro-intestinal, con síndrome celíaco, en la enfermedad celíaca idiopática, en la enfermedad de Hirschprung, y en casos de prolapso rectal (18, 2, 50).

En cuanto a adultos se refiere, debe investigarse *mucoviscidosis* en pacientes con problema pulmonar obstructivo (bronquitis crónica) y con mayor razón, si está asociada a una enfermedad péptica (7, 22, 33).

7. TRATAMIENTO

La terapéutica de la *enfermedad fibroquística crónica del páncreas* se orienta a dos puntos principales: el aspecto nutricional y el aspecto respiratorio.

Es necesario hospitalizar a los pacientes que presenten trastornos nutricionales, trastornos digestivos graves y manifestaciones pulmonares agudas y severas (25).

El régimen dietético comprende una dieta baja en grasa, hipercalórica, de aproximadamente 75 calorías por libra por día en niños, con un aporte suplementario de vitamina A 10,000 USP unidades diarias, sal, calcio y hierro, y extractos pancreáticos, lo cual es beneficioso en la mayoría de los casos (25, 50).

El control o prevención de las infecciones del tracto respiratorio, es una de las bases del tratamiento. Se indica el uso de antibióticos en pacientes con episodios de infecciones respiratorias agudas, y muchos autores recomiendan el uso profiláctico constante y otros solo en época de invierno. Respecto de el uso de antibióticos de manera profiláctica, depende de las condiciones higiénicas en que vive el paciente y del ambiente (25, 20, 46, 50). Algunos recomiendan usarlos constantemente, aunque el costo del tratamiento es elevado (18, 46). Naturalmente estas medidas dependen del estado pulmonar en el momento de iniciarse el tratamiento. Así en estados tempranos con producción de abundante moco se indican los expectorantes iodados y el uso de enzimas tipo estreptoquinasa, estreptodornasa y ribonucleasa, para disolver parcialmente el material mucoide (20, 50).

Los agentes antibacterianos generalmente empleados son penicilina, tetraciclinas, eritromicina, estreptomina y

sulfonamidas. Debe usarse el antibiótico específico en cada caso, dependiendo de estudios bacteriológicos. Se recomienda también el uso de gamma globulinas, y no descuidar un programa de inmunizaciones. En casos de manifestaciones pulmonares severas, se utiliza una tienda con aerosol constante y ejercicios respiratorios con drenaje postural (16, 17, 18, 20, 46). En situaciones extremas se han empleado los corticosteroides (25).

El paciente con *mucoviscidosis* necesita de una vigilancia médica estricta, de un aislamiento relativo, de buenas condiciones de higiene, de exámenes de laboratorio periódicos (principalmente recuento de glóbulos blancos, fórmula leucocitaria y velocidad de sedimentación) (25).

Sobre todo debe tratarse de que el paciente tenga una vida normal, con el objeto de evitar lo más posible trastornos emocionales y perturbaciones de la personalidad (58).

El tratamiento de ileo meconial en un 70 o/o es de carácter médico, corrigiéndolo con enemas en forma inmediata y se continúa con la restitución de enzimas pancreáticas; el resto de casos necesita de corrección quirúrgica, generalmente resección intestinal con ileostomía (50).

8. PRONOSTICO

A pesar de los progresos alcanzados por la ciencia médica en general y en particular lo que a esta condición clínica se refiere, el pronóstico de esta enfermedad, es aún fatal. Con las medidas terapéuticas se ha logrado prolongar el tiempo de vida. El pronóstico mejora cuando se logra hacer el diagnóstico temprano e iniciar el programa de tratamiento profiláctico.

La letalidad por *mucoviscidosis*, en los Estados Unidos de Norte América, para los años de 1958 y 1959 fue de 1140 muertes; 30 o/o eran lactantes, 31 o/o oscilaban entre 1 y 4 años de edad y 24 o/o entre los 5 y 9 años de edad (18). La tasa de mortalidad es informada como relativamente alta, especialmente durante la temprana infancia. Anualmente mueren del 5 al 15 o/o de niños con *enfermedad fibroquística del páncreas* (18).

El adulto de mayor edad que se ha descrito con esta enfermedad es de 46 años (22).

II - MATERIAL Y METODOS

Para la realización del presente trabajo, se revisaron los protocolos de necropsias clínicas practicadas en el Departamento de Patología de la Facultad de Ciencias Médicas-Hospital Roosevelt de Guatemala, en el período comprendido del primero de enero de 1959 al treinta y uno de diciembre de 1969.

De un total de 6880 necropsias revisadas, se encontraron diez y nueve pacientes con el diagnóstico anatómico de *enfermedad fibroquística crónica del páncreas o mucoviscidosis*.

En cada uno de los diez y nueve casos se revisó la historia clínica, los antecedentes personales y familiares, el examen físico y los hallazgos de laboratorio, así como los protocolos de los estudios post-mortem, incluyendo las descripciones macro y microscópicas.

La investigación familiar de los casos en que fue posible realizarla, consistió en averiguar: el estado de salud actual de cada uno de los miembros de la familia; los antecedentes patológicos familiares, tales como enfermedades anteriores; y causas de muerte de los miembros ya fallecidos. Se hizo énfasis en la presencia de enfermedades pulmonares, trastornos digestivos con esteatorrea, etc.

Uno de los objetivos de este trabajo, es determinar la frecuencia de esta enfermedad en las necropsias practicadas en el Departamento de Patología de la Facultad de Ciencias Médicas-Hospital Roosevelt, y comparar este dato con el de otras latitudes.

Los números de registro de los diez y nueve protocolos de estudio post-mortem, encontrados en el período mencionado se anotan en el siguiente cuadro:

Cuadro No. 2

ENFERMEDAD FIBROQUISTICA DEL PANCREAS

A ñ o	No. Registro de Necropsia
1959	A-59 612
1960	A-60 1000 A-60 1124 A-60 1300 A-60 1370
1961	A-61 1646 A-61 1649 A-61 2056 A-61 2062
1963	A-63 2534 A-63 2669 A-63 2716 A-63 2756 A-63 2917
1965	A-65 3865
1966	A-66 4263
1967	A-67 5362 A-67 5005 A-67 5304

Archivos del Departamento de Patología de la Facultad de Ciencias Médicas-Hospital Roosevelt

III - RESULTADOS

1. FRECUENCIA

Se revisaron los protocolos de 6880 necropsias clínicas realizadas en el Departamento de Patología de la Facultad de Ciencias Médicas-Hospital Roosevelt de Guatemala, durante el período comprendido desde el primero de enero de 1959 al 31

de diciembre de 1969.

Durante este período se encontró un total de 19 casos y por consiguiente la frecuencia de la enfermedad que nos ocupa, puede considerarse del 2.9 por 1000.

La frecuencia del número de casos por año, se ilustra en el cuadro No. 3:

Cuadro No.3
ENFERMEDAD FIBROQUISTICA
CRONICA DEL PANCREAS
NUMERO DE CASOS POR AÑO:

Año	No. Total de necropsias	No. de Casos
1959	371	1
1960	577	4
1961	576	4
1962	403	0
1963	456	5
1964	584	0
1965	596	1
1966	783	1
1967	1002	3
1968	839	0
1969	691	0
11 años	6880 necropsias	19 casos

La distribución geográfica o procedencia de los 19 pacientes fue como sigue: ciudad de Guatemala, 11 casos; Mixco 2 casos; San José Pinula, 2 casos; Palencia, Antigua Guatemala, Escuintla y Santa Rosa, 1 caso respectivamente.

En nuestra serie hubo 11 pacientes de sexo masculino y 8 de sexo femenino. La edad osciló entre un día y 9 años seis meses. El Cuadro No. 4 ilustra el número de casos de acuerdo con la edad.

Cuadro No. 4
ENFERMEDAD FIBROQUISTICA CRONICA
DEL PANCREAS

DISTRIBUCION DE CASOS POR EDADES

Edad	No. de Casos
0 a 1 mes	10
1 a 12 meses	3
1 a 2 años	1
2 a 3 años	1
3 a 4 años	2
4 a 5 años	1
5 a 10 años	1

Resumiendo, la enfermedad se encontró con mayor frecuencia durante los años de 1963, 1960 y 1961. Los dos casos más jóvenes contaban con un día de edad, y el mayor con 9 años 6 meses. Diez y ocho de los casos encontrados pertenecían al grupo ladino y únicamente un caso pertenecía al grupo indígena.

2. MANIFESTACIONES CLINICAS

2.1. Ileo meconial

En 5 de los 19 casos, los síntomas y signos fueron los de ileo meconial. Dos de estos pacientes fueron clasificados como prematuros por peso. En tres se hizo un diagnóstico clínico a su ingreso de obstrucción intestinal, secundaria a malformaciones congénitas del tubo gastrointestinal; los dos restantes fueron clasificados, uno como ileo meconial y el otro como niño prematuro aparentemente normal. Todos estos pacientes estaban comprendidos entre 1 y 2 días de edad. Los cinco pacientes tuvieron como denominador común el signo de distensión abdominal. Dos casos acusaron además historia de vómitos, y en tres no hubo expulsión de meconio. Timpanismo hiperperistaltismo intestinal y salida de moco por vía rectal, presentaron tres pacientes.

Los estudios de laboratorio en estos pacientes, se realizaron más que todo, para investigar la causa de la obstrucción intestinal. Se practicaron rayos X de abdomen en dos pacientes, en quienes encontraron las asas del intestino delgado distendidas, sin visualización del colon. En ninguno de ellos se sospechó el

diagnóstico de ileo meconial.

En los 5 casos fueron explorados quirúrgicamente con la impresión clínica de obstrucción intestinal. El niño prematuro clasificado como normal a su ingreso, posteriormente presentó distensión abdominal marcada, lo que motivó la exploración quirúrgica.

Los hallazgos, durante el procedimiento quirúrgico, fueron: asas del yeyuno distendidas e ileo terminal obstruido por meconio de una consistencia anormal, muy difícil de remover. El procedimiento quirúrgico consistió en resección intestinal con anastomosis laterolateral e ileostomía. Los cinco pacientes fallecieron en el postoperatorio inmediato, dos en las primeras 24 horas y los 3 restantes a las 2, 6 y 11 días. El diagnóstico postoperatorio y el clínico de defunción fue de ileo meconial en los cinco casos.

El estudio postmortem confirmó el diagnóstico de ileo meconial secundario a *enfermedad fibroquística del páncreas* o *mucoviscidosis* en los cinco casos. Además, se encontraron como complicaciones de la enfermedad en orden de frecuencia: bronconeumonía 3 casos, atelectasia pulmonar 2 casos, neumonía 1 caso, peritonitis meconial 1 caso, peritonitis fibrinopurulenta 1 caso y hemorragia subaracnoidea 1 caso. El estudio histológico del páncreas revela fibrosis intersticial en los cinco casos, con dilatación de los canalículos y presencia de material amorfo dentro de su luz.

Los 14 casos restantes de *enfermedad fibroquística crónica del páncreas*, en nuestra serie, consultaron por las siguientes causas:

- a) Cinco casos con síntomas y signos de enfermedad pulmonar crónica, consistentes en tos, disnea y fiebre;
- b) Cinco casos con síntomas y signos gastrointestinales, dando como resultado una enfermedad nutricional secundaria;
- c) Tres casos de prematuros con insuficiencia pulmonar aguda; y
- d) Un niño recién nacido a término con distensión abdominal.

Los resultados serán analizados de acuerdo a los subgrupos arriba mencionados.

2.2. Síntomas y signos respiratorios.

Los niños que ingresaron con síntomas y signos pulmonares, fueron además clasificados como desnutridos, de acuerdo con la clasificación por peso y talla del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP).

La evolución de la enfermedad fue aguda en 3 casos y su hospitalización fue corta. Estos 3 casos presentaron tos productiva, fiebre, disnea y cianosis. Al examen del tórax se escucharon ruidos anormales durante la auscultación pulmonar, acompañándose de tiraje intercostal. Como antecedente importante, se obtuvo en uno de ellos, el haber sido tratado anteriormente como paciente con tuberculosis pulmonar. El diagnóstico clínico de defunción, fue de bronconeumonía en cada uno de los tres niños que cursaron agudamente. En otros 2 casos, la evolución clínica fue del tipo crónico, un niño con tres ingresos previos al hospital, y el otro con dos. Ambos presentaron estertores gruesos y sibilancias que sugirieron enfermedad pulmonar tipo asmático o bronquitis. Los diagnósticos clínicos de defunción fueron también de bronconeumonía. Por medio del test del sudor en uno de ellos, se hizo diagnóstico clínico de *mucoviscidosis*.

Estudios radiológicos del tórax se llevaron a cabo únicamente en 3 de estos casos. En un paciente se hizo el diagnóstico de proceso peribronquial difuso, en otro de bronconeumonía, y en otro se diagnosticó enfermedad pulmonar crónica, sugestivo de *mucoviscidosis*.

La edad de los niños al fallecer, fue de 3 meses para el menor y de 5 años al mayor. Hubo 4 niños de sexo masculino y 1 de sexo femenino.

2.3. Síntomas y signos gastrointestinales.

En este grupo hubo 5 niños, todos ellos eran pacientes crónicos que presentaban diarrea (la mayoría sin características especiales), vómitos postprandiales y edema de miembros inferiores. Todos ingresaron en mal estado nutricional y la mayor parte acusaban síntomas de enfermedad pulmonar en el pasado. Después de un período variable de hospitalización, los niños fallecieron con diagnóstico clínico de desnutrición y bronconeumonía. En ninguno de ellos se sospechó clínicamente el diagnóstico de *enfermedad fibroquística crónica del páncreas*.

De este grupo de pacientes, solamente uno tuvo estudio radiológico del tórax, habiéndose hecho el diagnóstico de neumonitis.

En este grupo, cuatro pacientes eran del sexo masculino y 1 del sexo femenino. La edad osciló entre 12 días a 9 años y 6 meses.

2.4. Premadurez y dificultad respiratoria.

Tres niños prematuros de la serie estudiada, presentaron síntomas y signos de dificultad respiratoria consistentes en disnea, cianosis, tiraje subcostal y estertores crepitantes en las bases pulmonares. El diagnóstico clínico de defunción de dos de ellos fue de stelectasia pulmonar, y en el otro de bronconeumonía.

Ninguno de estos niños tuvo examen radiológico de tórax. Murieron a las pocas horas de nacidos y fueron dos de sexo femenino y uno de sexo masculino.

2.5 Hallazgo incidental.

El último caso es el de un niño nacido a término, de sexo masculino de 4 días de edad, que ingresó por distensión abdominal desde su nacimiento. Fue intervenido quirúrgicamente con diagnóstico de atresia intestinal baja (ileon), sospechada por estudio radiológico. Se le encontró únicamente asas intestinales distendidas, y por lo demás normal. Falleció a los dos días del postoperatorio. Diagnóstico clínico de defunción fue celiotomía exploradora: atresia intestinal? El estudio post-mortem reveló que se trataba de un paciente con mucoviscidosis.

3. EXAMENES DE LABORATORIO.

Los pacientes a quienes se practicó exámenes hematológicos, presentaron de 7,000 a 17,000 glóbulos blancos, con una fórmula diferencial dentro de los límites normales. La velocidad de sedimentación, en los casos en que se hizo, era normal. Los valores de hemoglobina y hematocrito estaban comprendidos entre 10 y 12 gramos de hemoglobina, en la mayor parte de los casos.

Se sabe que en los casos de *mucoviscidosis*, las infecciones por *Staphylococcus aureus* son frecuentes en un 40 a 50 o/o, y por *Pseudomona aeruginosa* en otro 40 o/o. De los casos clínicos

que observamos solo a tres se les practicaron orocultivos y en dos de ellos fueron positivos para *Staphylococcus albus* y uno para *Staphylococcus aureus*, coagulasa positivo.

Solamente en un caso se hizo el estudio del sudor, dando como resultado: 27 mEq. de sodio por litro y 225 mEq de cloro por litro. Con este dato se hizo el diagnóstico clínico de la *enfermedad fibroquística crónica del páncreas*.

4. HALLAZGOS ANATOMO-PATOLOGICOS.

En los últimos 14 casos el diagnóstico de *enfermedad fibroquística del páncreas* o *mucoviscidosis*, se hizo por el estudio microscópico post-mortem del páncreas, pulmones e intestino, relacionándolo con las manifestaciones clínicas en cada uno de los pacientes. En todos los casos, el páncreas mostró fibrosis intersticial con atrofia de los acini, dilatación de los conductos que contenían material acidófilo espeso en su luz.

Todos los casos presentaron patología pulmonar. Los hallazgos pulmonares fueron en orden de frecuencia: bronconeumonía bilateral en ocho casos; atelectasia difusa en tres casos; bronconeumonía con formación de abscesos en dos casos, fibrosis pulmonar intersticial con bronquiectasias y bronconeumonía en un caso; metaplasia escamosa del epitelio bronquial en un caso.

Como hallazgos interesantes se observaron: en un caso, hipertrofia ventricular derecha consecutiva a enfermedad pulmonar crónica. Otro con los conductos hepáticos dilatados y llenos de secreción espesa. Otro con calcificaciones focales a nivel del epitelio renal. Algunos casos presentaron manifestaciones hemorrágicas en el sistema nervioso central y en las suprarrenales, los pacientes eran prematuros y las lesiones secundarias o anoxia.

El estado nutricional de los pacientes fue clasificado de acuerdo con las escalas establecidas por el Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP). Fueron clasificados como normales, prematuros y con desnutrición tipo SPI, tres casos cada uno respectivamente. Hubo 4 casos de desnutrición no clasificable y uno de tipo marasmo.

Como consecuencia de los diferentes grados de malnutrición crónica presentes en estos pacientes, el hallazgo más común en el hígado fue cambio grasiento, con grados variables de fibrosis

portal. Únicamente en un caso se observó dilatación de los conductos intra y extra hepáticos, los cuales se hallaban taponados con secreción espesa acidófila.

El páncreas fue clasificado macroscópicamente como normal en diez casos, y en cuatro fue de consistencia firme con fibrosis evidente. Sin embargo en todos, microscópicamente se comprobó las características de la enfermedad.

El aparato gastrointestinal fue normal en seis pacientes. En cuatro casos hubo atrofia de las vellocidades intestinales. En un caso se observó dilatación glandular con secreción espesa, otro con gastroenteritis aguda severa y erosiones del estómago e intestino. En un caso se encontraron hemorragias petequiales de la mucosa gástrica únicamente.

Los riñones fueron normales en trece casos. En un caso se encontraron calcificaciones focales en el epitelio renal.

Los órganos genitales fueron normales en los catorce casos.

Las glándulas suprarrenales estaban normales en 12 casos. En 2 pacientes presentaron hemorragias petequiales.

El sistema nervioso central estaba normal en 11 casos. En 2 pacientes se encontraron hemorragias petequiales y en uno había hemorragias intraventricular y subependimaria.

IV INVESTIGACION FAMILIAR DE LOS CASOS COMUNICADOS

De los 19 niños estudiados con *enfermedad fibroquística crónica del páncreas*, únicamente pudo hacerse una investigación de los antecedentes familiares y del estado de salud actual de los miembros de la familia, en 8 de los casos. De esos ocho pacientes, dos eran hermanos.

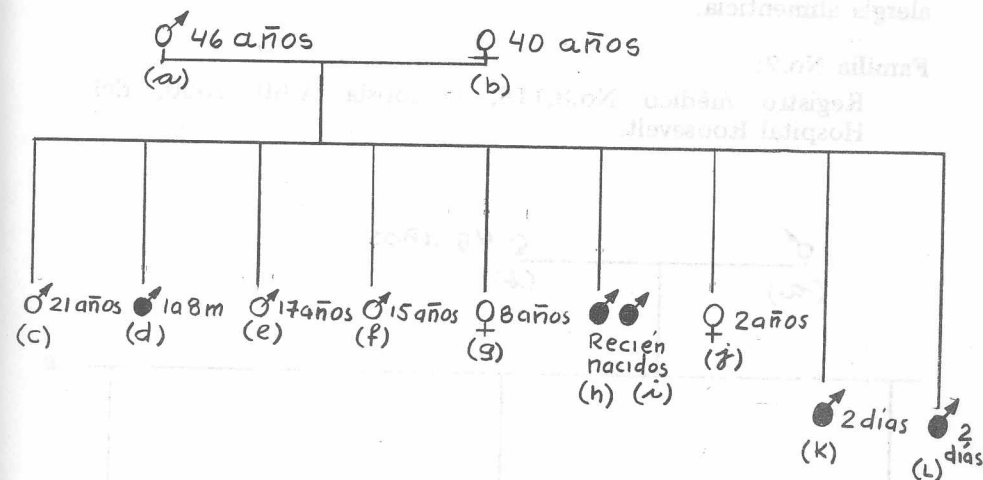
La situación económica de todas las familias interrogadas fue precaria, por consiguiente el estado de malnutrición proteico-calórica observado en los familiares, no nos da ningún dato de interés, salvo si se hubiera practicado estudios del sudor en cada uno de ellos.

A continuación se presentan los diagramas de cada una de las familias interrogadas, con su respectiva explicación.

Familia No.1:

Registro Médico No.37,034, necropsia A-59 612

Registro médico No. 135,485, necropsia A-63 2716, del Hospital Roosevelt.



(a) y (b): padres

(c), (f) y (g): hijos sanos

(d): falleció por desnutrición proteico-calórica

(h) e (i): fallecieron por prematuridad, gemelos.

(j): padece de alergia alimenticia.

(k) y (l): fallecieron por enfermedad Fibroquística crónica del páncreas.

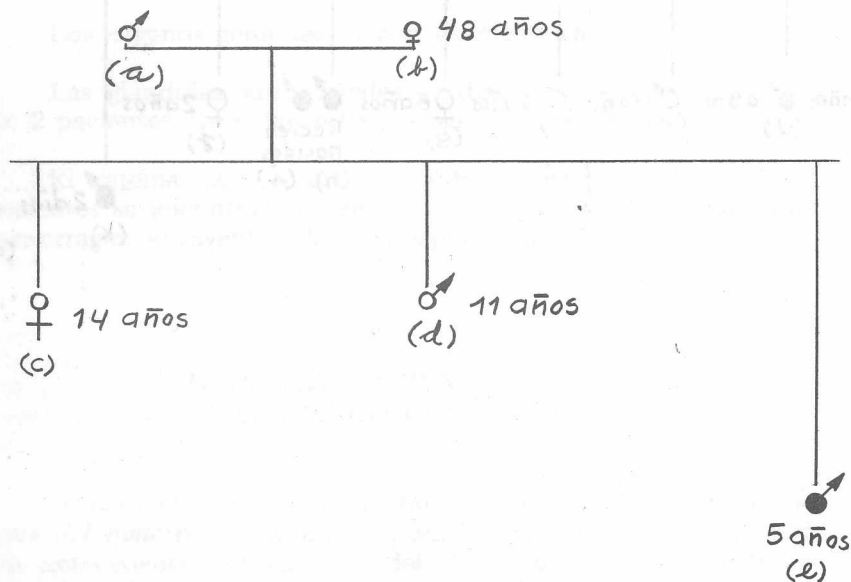
En la familia No.1, hubo 12 miembros. Los padres son sanos con antecedentes familiares negativos. De 10 hijos nacidos vivos, cinco han fallecido por las siguientes causas:

- enfermedad fibroquística crónica del páncreas*, dos casos, ambos con confirmación necrótica; y
- dos gemelos prematuros y un niño desnutrido. Ninguno de estos últimos tuvo estudio post-mortem.

De los 5 hijos vivos, tres son sanos y dos tienen historia de alergia alimenticia.

Familia No.2:

Registro médico No.8,118, necropsia A-60 1000, del Hospital Roosevelt.

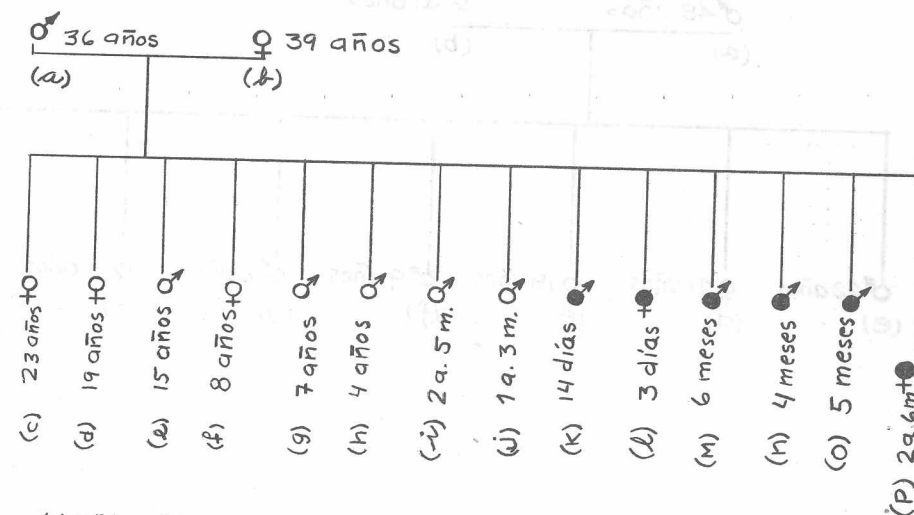


- (a): datos del padre se desconocen por abandono del hogar.
 (b): madre, enferma de asma bronquial.
 (c): sufre de tos frecuente con expectoración.
 (d): padece de alergia alimenticia. Antecedente de tuberculosis pulmonar tratada.
 (e): falleció por enfermedad fibroquística crónica del páncreas.

La familia número dos, estaba compuesta por 5 miembros. La historia paterna se desconoce debido al abandono del hogar. La madre de 48 años tiene historia de asma bronquial de cinco años de evolución. Antecedentes familiares maternos se desconocen. De los tres hijos, uno falleció, habiéndose hecho el diagnóstico de *enfermedad fibroquística crónica del páncreas* en el estudio post-mortem. Los otros dos hijos están vivos; uno con historia de infecciones respiratorias a repetición y el otro con antecedentes de tuberculosis pulmonar tratada. Ninguno ha tenido pruebas de laboratorio para descartar la enfermedad.

Familia No. 3:

Registro médico No. 65,313, necropsia A-60 1124, del Hospital Roosevelt

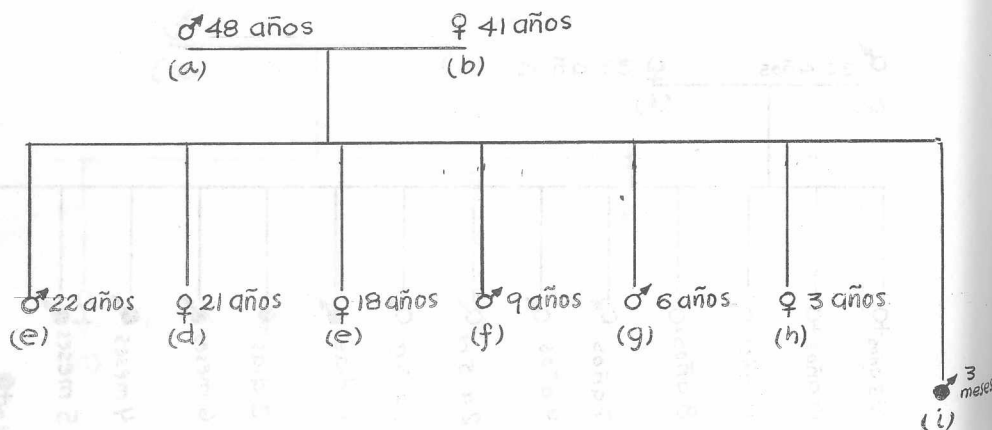


- (a) y (b): padres
 (c), (d), (e), (f), (g): hijos sanos
 (h) e (i): enfermos de desnutrición proteico-calórica, con diarrea frecuente.
 (j): enfermo de desnutrición proteico-calórica, con estertores crepitantes en ambos pulmones.
 (k): falleció por bronconeumonía
 (l): falleció, causa ignorada
 (m) y (n): fallecieron por desnutrición proteico calórica
 (o): falleció, probable bronconeumonía
 (p): falleció, enfermedad fibroquística crónica del páncreas

La familia número tres, consta de 16 miembros. Ambos padres son jóvenes y sanos con antecedentes negativos para la enfermedad que nos ocupa. De catorce hijos nacidos vivos, seis han fallecido, pero solo a uno se le hizo estudio post-mortem. En este niño el diagnóstico anatómico final fue de *enfermedad fibroquística crónica del páncreas*. En los otros cinco niños fallecidos, la muerte fue atribuida a desnutrición en dos, bronconeumonía en otros dos, y se ignora la causa en uno. De los 8 niños vivos, 5 son sanos y tres enfermos. Estos últimos con historia de diarrea a repetición y un niño examinado al momento del interrogatorio tenía estertores crepitantes espiratorios, los cuales fueron atribuidos por el examinador a infección respiratoria.

Familia No. 4:

Registro médico No. 71,097, necropsia A-60 1300, del Hospital Roosevelt.

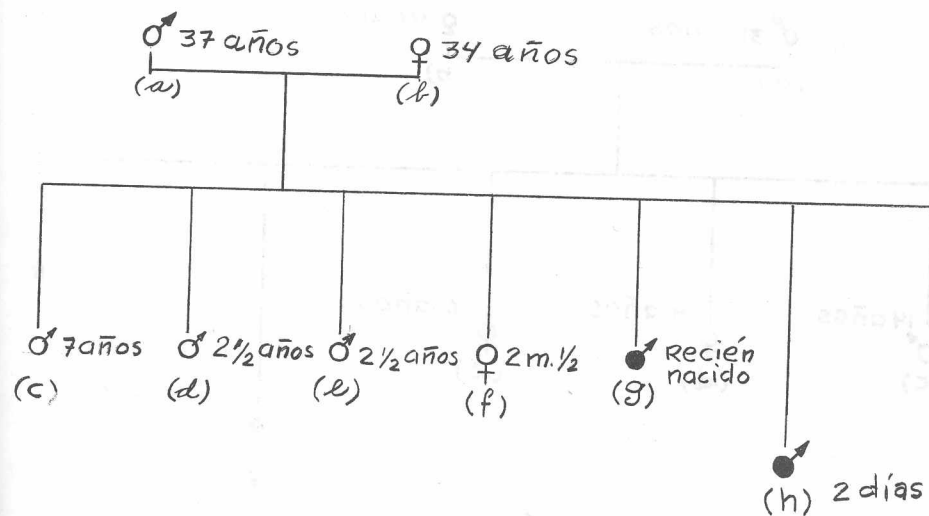


- (a) y (b): padres
 (c), (e), (f), (g) y (h): hijos sanos
 (d): antecedente de tuberculosis pulmonar
 (i): falleció, enfermedad fibroquística crónica del páncreas

La familia número 4 estaba constituida por nueve individuos. Los padres sanos, con historia de alergia alimenticia en un hermano materno. De siete hijos nacidos vivos, uno murió con *enfermedad fibroquística crónica del páncreas*. Seis hijos vivos, cinco son sanos y una mujer de 21 años de edad tiene historia de tuberculosis pulmonar tratada y actualmente bajo control.

Familia No. 5:

Registro médico No. 82,105, necropsia A-61 1646, del Hospital Roosevelt.

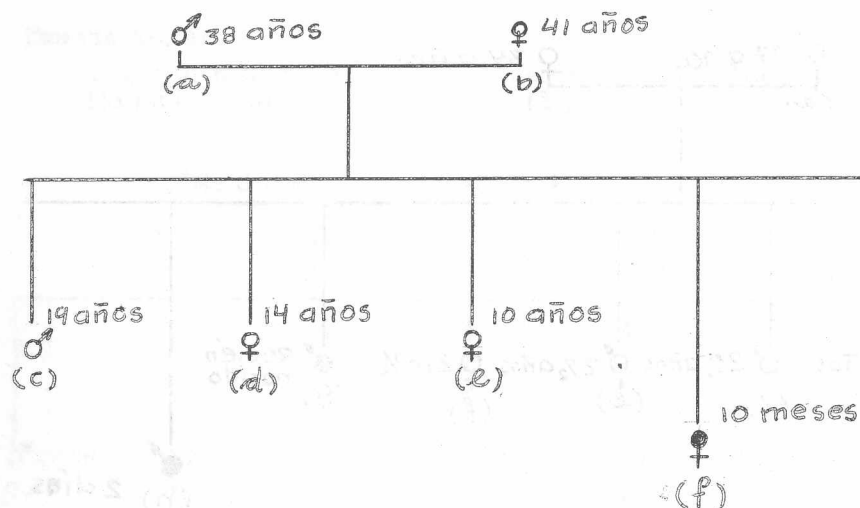


- (a) y (b): padres
 (c): hijo sano
 (d) y (e): gemelos con diarreas frecuentes
 (f): padece de diarreas frecuentes
 (g): recién nacido, falleció por causa ignorada
 (h): falleció, enfermedad fibroquística crónica del páncreas

De esta familia de ocho miembros, tres, incluyendo los padres son sanos y sin antecedentes patológicos. Dos hermanos gemelos y otro tienen historia de diarreas frecuentes. Dos niños han fallecido, uno con *enfermedad fibroquística crónica del páncreas*, y en el otro se ignora la causa.

Familia No. 6:

Registro médico No. 194,042, necropsia A-66 4263, del Hospital Roosevelt.



(a) y (b): padres

(c): padece de alergia alimenticia

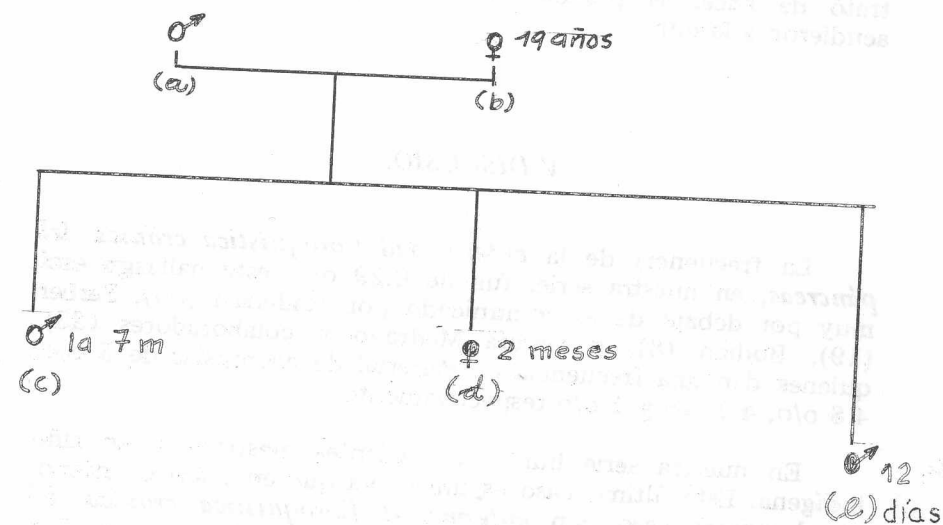
(d) y (e): hijos sanos

(f): falleció, enfermedad fibroquística crónica del páncreas.

Esta familia consta de seis miembros. Los padres y dos hermanos de 14 y 10 años respectivamente son sanos y sin antecedentes. Un hermano de 19 años tiene historia de alergia alimenticia. En el niño fallecido de 10 meses de edad se confirmó el diagnóstico de *enfermedad fibroquística crónica del páncreas*.

Familia No. 7:

Registro médico No. 225,004, necropsia A-67 5005, del Hospital Roosevelt.



(a): datos del padre se desconocen por abandono del hogar

(b): madre sana

(c): hijo sano

(d): falleció, desnutrición proteico-calórica y bronconeumonía

(e): falleció, enfermedad fibroquística crónica del páncreas.

La familia número siete, consta de cuatro miembros: la madre y tres hijos; el padre se desconoce, pues abandonó el hogar. En esta familia dos son sanos. Los niños fallecidos murieron uno por *enfermedad fibroquística crónica del páncreas*, y el otro por desnutrición y bronconeumonía. Este último no tuvo necropsia. Como antecedentes familiares se menciona historia de alergia alimenticia en dos hermanos de la madre.

Desafortunadamente no pudieron realizarse pruebas de laboratorio para confirmar *enfermedad fibroquística crónica del páncreas* o *mucoviscidosis* en los miembros vivos de las siete familias investigadas. La explicación es la falta de recursos, tanto por parte de la familia como del laboratorio. En algunos casos se trató de hacer la prueba del sudor, pero los individuos no acudieron a la cita.

V DISCUSION

La frecuencia de la *enfermedad fibroquística crónica del páncreas*, en nuestra serie, fue de 0.29 o/o; este hallazgo está muy por debajo de lo comunicado por Andersen (50), Farber (19), Bodian (8), y García Medrano y colaboradores (23), quienes dan una frecuencia en material de necropsias de 3 o/o, 4.8 o/o, 4.2 o/o y 1 o/o respectivamente.

En nuestra serie hubo 18 pacientes mestizos y un niño indígena. Este último caso es único, ya que en nuestro criterio, es el primer caso con *enfermedad fibroquística crónica del páncreas*, de que se tiene noticia en individuos de esta raza. Con anterioridad se había comunicado casos en indígenas de Norte América, a quienes se les demostró ascendencia caucásica (32).

El paciente de mayor edad en nuestro grupo fue de 9 años 6 meses. Es posible que algunos de los hermanos de estos pacientes, que en la actualidad son mayores de edad y quienes han sido tratados por afecciones pulmonares crónicas, padezcan de la enfermedad. Será objeto de otro trabajo tratar de investigar con mejores recursos, estos casos.

Aunque se ha escrito (50) que esta enfermedad no tiene predilección por sexo determinado, llamó la atención que en nuestros casos, el mayor número de pacientes pertenecía al

masculino.

Los síntomas y signos de la *enfermedad fibroquística crónica del páncreas* varían de acuerdo con el tiempo en que la enfermedad se haya manifestado. Así, en un grupo de recién nacidos, los síntomas y signos fueron de obstrucción intestinal secundaria a ileo meconial. En otros casos los síntomas y signos fueron los de infecciones respiratorias a repetición y sus secuelas; y todavía en otros, los síntomas predominantes fueron gastrointestinales, asociándose a malnutrición secundaria.

Los hallazgos macro y microscópicos en nuestros casos son similares a los de otros autores (3, 13, 27, 54, 56), haciéndose la salvedad de que las lesiones pulmonares avanzadas, tales como bronquiectasias, cirrosis hepática o insuficiencia cardíaca secundaria o cor pulmonale crónico, no fueron observadas por nosotros. La razón se debe a que la mayoría de nuestros pacientes fallecieron a temprana edad. Sin embargo, el paciente de mayor edad con historia de bronquiectasias, presentó en su ingreso final al hospital, signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, y se encontró en la necropsia hipertrofia del ventrículo derecho determinada por medición del espesor del mismo, aunque este parámetro no es fidedigno, ya que está sujeto a dar resultados diferentes de acuerdo con el investigador. Se recomienda para el futuro determinar el espesor del ventrículo derecho, en estos casos y en otros similares, utilizando el índice de Hermann y Willson. En cuanto a la existencia real de hipertrofia del ventrículo derecho con *enfermedad fibroquística crónica del páncreas* ha sido motivo de amplia discusión.

Bowden y colaboradores (9), suponen que la hipertrofia del ventrículo derecho es el resultado de anastomosis arteriales broncopulmonares que se producen secundariamente al tejido de granulación originado alrededor de las cavidades bronquiectásicas. Para otros autores, la hipertrofia del ventrículo derecho en *enfermedad fibroquística del páncreas* no está relacionada con la edad, duración de los síntomas y grado de lesión respiratoria, sino que probablemente factores desconocidos son más importantes que la fibrosis intersticial, hipoxia y fístula arteriovenosa (28). Dische y colaboradores (15) creen que la hipertrofia del ventrículo derecho en la *enfermedad fibroquística crónica del páncreas* puede ser una condición reversible.

Los estudios bacteriológicos de las infecciones en los pacientes con *mucoviscidosis*, como por ejemplo en las bronconeumonías y bronquiectasias, revelan en la gran mayoría,

Staphylococcus aureus y *Pseudomona aeruginosa* (50, 18). Estos microorganismos se han aislado de orocultivos, de lavados bronquiales y de órganos directamente en la necropsia. En nuestra serie únicamente en tres casos, se hicieron orocultivos que fueron positivos para *Staphylococcus*. No se hizo ningún examen de esta naturaleza en el estudio postmortem.

De los 19 casos encontrados, dos eran hermanos (uno falleció en 1959 y el otro en 1963) en ninguno de los dos se sospechó el diagnóstico. Sin embargo, si se hubiera tenido presente el antecedente familiar, se habría pensado en *mucoviscidosis* en el segundo caso. Cuando un portador del gene de la enfermedad se casa con otro portador, la posibilidad de que sus hijos presenten la enfermedad es de 1 en 4 o sea el 25 o/o (51).

La frecuencia por año de nuestros casos fue irregular, observándose mayor número de estos en los años de 1960, 1961 y 1963. Creemos que esta frecuencia es mayor, ya que sospechamos que algunos niños que fallecen con el diagnóstico de desnutrición de cualquier tipo, podría ser casos de *mucoviscidosis*, pero no se hace estudio postmortem.

VI SUMARIO

De un total de 6880 necropsias practicadas en el Departamento de Patología de la Facultad de Ciencias Médicas-Hospital Roosevelt, en un período de once años, se encontraron 19 casos con *enfermedad fibroquística crónica del páncreas o mucoviscidosis*.

La edad de los pacientes osciló entre un día a 9 años. Los síntomas en cinco niños recién nacidos, fueron los de obstrucción intestinal secundaria a ileo meconial. Los 14 casos restantes presentaron síntomas y signos de infecciones respiratorias, síntomas gastrointestinales con desnutrición secundaria, algunos con mayor predominancia de las manifestaciones respiratorias que otros.

De los 19 casos, en ocho se realizó una investigación familiar con el objeto de averiguar los antecedentes patológicos y enfermedades actuales de cada uno de los miembros de la

familia. En esta investigación encontramos datos interesantes como: antecedentes de alergia alimenticia en 5 familias, de tuberculosis pulmonar en 2. En 6 familias habían niños con síntomas y signos de desnutrición acompañados de infecciones respiratorias a repetición. Las manifestaciones clínicas de desnutrición infantil observadas pueden ser más que todo reflejo de la condición económica de las familias, sin embargo el estudio de los electrolitos en el sudor descartaría la enfermedad, pero esto no se realizó por las razones ya apuntadas. También en tres familias hubo niños que fallecieron con los diagnósticos clínicos de desnutrición y bronconeumonía.

El diagnóstico de los 19 casos fue hecho por el estudio macro y microscópico del material de necropsias, a excepción de un caso en que se hizo clínicamente por la prueba del sudor.

En resumen la frecuencia en 6880 necropsias realizadas en 11 años, es de 0.29 o/o para la *enfermedad fibroquística crónica del páncreas o mucoviscidosis*.

VII CONCLUSIONES

- i. La presencia de la *enfermedad fibroquística crónica del páncreas o mucoviscidosis*, en nuestro medio, es un hecho. La frecuencia es de 0.29 o/o de necropsias, en un período de 11 años, en el Departamento de Patología de la Facultad de Ciencias Médicas-Hospital Roosevelt.
- ii. El paciente de menor edad observado fue de un día de vida, y el mayor de 9 años 6 meses. No hubo pacientes adultos.
- iii. El diagnóstico de la enfermedad fue establecido en la necropsia por el estudio microscópico en 18 casos. En un caso se hizo diagnóstico clínico con la prueba del sudor.
- iv. El cien por ciento de los pacientes fueron clasificados como desnutridos por peso y talla, de acuerdo a las escalas establecidas por el Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP).

- v. Los hallazgos microscópicos postmortem en los 19 casos, confirman las observaciones hechas por otros investigadores.
- vi. La investigación familiar no fue concluyente, porque no fue posible realizarla en todos los casos y en las familias investigadas no se hicieron determinaciones de sodio y cloro en el sudor de cada uno de los miembros de la familia.
- vii. Dos de los casos de esta comunicación eran hermanos.
- viii. Se recomienda llevar a cabo estudios de laboratorio en los demás miembros de la familia, para establecer o descartar la presencia de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andersen, D.H.: *Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease*. Am J. Dis. Child., 56: 344, 1938.
2. Andersen, D. H. and Holges, R. G.: *Celiac syndrome. V — Genetics of cystic fibrosis of the pancreas with consideration to its etiology*. Am. J Dis Child., 72: 62, 1946.
3. Anderson, M.A.: Pathology, 3d. ed. St. Louis, The C. B. Mosby Company, 1957. p. 839.
4. Antonowicz, I., Reddy, V., Khaw Kon-Taik: *Lactase deficiency in patients with cystic fibrosis*. Pediatrics, 42: 492, September, 1968.
5. Barbezat, G.O. Hansen, J. D. L.: *The exocrine pancreas and protein-calorie malnutrition*. Pediatrics, 42: 77, July 1968.
6. Berio, A., Vignola, G., Lamedica, G.M. Vignola, L., Nordio, S.: *Le attività disaccaridasiche della mucosa duodenale nella intolleranza al glutine, nella fibrosi cistica del pancreas e nella malnutrizione*. Minerva Pediátrica, 14: 695, 21 aprile 1966.

7. Bernard, E., Israel, L., et Debris, Mme. M.: *Etude sur le rôle de la mucoviscidose comme facteur etiologique dans le bronchites chroniques de l'adulte*. J Franc Med et Chir Thoraciques, 3: 451, avril-mai 1961.
8. Bodian, M.: *Fibrocystic disease of the pancreas*, London, Heinemann 1952.
9. Bowden, D., Fischer, V., and Wyatt, J.P.: *Cor pulmonale in cystic fibrosis. A morphogenetic analysis*. Am J. Med.,
10. Cece, J. D., Henry, J.P., and Toigo, A.: *Pancreatic cystic fibrosis in an adult*. J.A.M.A. 181: 31, July 1962.
11. Chernick Warren S., Eichel Herbert, J., and Barbero Ginglio J.: *Submaxillary salivary enzymes as a measure of glandular activity in cystic fibrosis*. J. Pediatrics, 65: 694, Nov. 1964.
12. Commentary: *"Break-Through in cystic fibrosis"*. Pediatrics, 27:351. March 1964.
13. Curran, R.C.: *Atlas of histopathology*. London, Oxford University Press, 1967. pp. 23, 50.
14. DiSant'Agnese, P.A. and Branc, W. A.: *A distinctive type of biliary cirrhosis of the liver associated with cystic fibrosis of the pancreas*. Pediatrics, 13: 387, 1956.
15. Dische, Z., Di Sant'Agnese, P.A., Pallavacini, C. and Youlos, J.: *Composition of mucoprotein fractions from duodenal fluid of patients with cystic fibrosis and from controls*. Pediatrics, 24:74, 1959.
16. Doershuk, C.F., Matthews LeRoy, Gillespie, G.T., and Spector, S.: *Evaluation of Jet-Type and ultrasonic nebulizers in mist tent therapy for cystic fibrosis*. Pediatrics, 41:723, April 1968.
17. Doershuk, C.F., Matthews LeRoy, Tucker, A.S., and Spector, S.: *Evaluation of a Prophylactic and therapeutics program for patients with cystic fibrosis*. Pediatrics, 36:675, November 1965.
18. Doershuk, c.F., Mattews LeRoy, Tucker, A.S., Nudelman, H., Eddy, G., Wise, M., and Spector, S.: *A 5 year clinical evaluation of a therapeutic program for patients with cystic fibrosis*. J Pediatrics, 65:677, November 1964.

19. Farber, S.: *Pancreatic function and disease in early life*. Arch Path., 37:238, 1944.
20. Feigelson, J.: *Technique du traitement au long cours de la mucoviscidose (a propos de 15 observations de malades soignés a domicile)*. Arch Franc de Pédiatrie, 23:347, 1966.
21. Freye, H.B., Kurtz, S.M., Sjack, A. and Capp, M.R.: *Light and electron microscopic examination of the small bowel of children with cystic fibrosis*. J. Pediatrics, 64:675, 1964.
22. Gabanel, G., Voog, R., et Rambaud, P.: *Mucoviscidose de l'adulte à expresión bronchique predominante*. J. Franc de Med et Chirurgie Thoraciques, 2:245, février Mars 1967.
23. García Medrano, Pedro, Velasco Gandamo: *Fibrosis quística del páncreas en el recién nacido*. Obstec. Méx., 118:811, Sept-Oct. 1965.
24. Gibson, L.E.: *The effect of adrenergic stimulation upon swating in normal children and cystic fibrosis patients*. Pediatrics, 42:458, September 1968.
25. Gilly, R., et Chevallier, G.: *Le traitement des mucoviscidose au centre de Giens*. Arch Franc de Pédiatrie, 23:335, 1966.
26. Glanzmann, E.: *Dysporia entero-brobcho-pancreatica congenita familiaris*. Am Paeddiat., 166:289, 1946.
27. Goldring, R.M., Fishman, A.P., Turino, J.M., Cohen, H.L., Denning, C.R., and Andersen, D.A.: *Pulmonary hypertension and cor in cystic fibrosis of the pancreas*. J. Pediatrics, 65:501, 1961.
28. Coldring, R.M., Turino, J.M. Andersen, D., and Fishman, A.P.: *Cor pulmonale in cystic fibrosis of the pancreas*. Abstracts of the 34th scientific sessions. Circulation 24:942, 1961.
29. Grand, R., Schwartz, R., DiSant'Agnese, P.A., Gelderman, A.: *Macroscopic cystis of the pancreas in a case of cystic fibrosis*. J. Pediatrics, 69:393, september 1966.
30. Gren, M.N., Schwachmann, H.: *Presumptive test for cystic fibrosis bases on serum protein in meconium*. Pediatrics, 41:989, May 1968.

31. Gregg, R.H., and Boucher, R.E.: *A new sceeing test for cystic fibrosis*. Pediatrics, 36:700, Nov. 1965.
32. Harris, R.L., Riley, H.D.: *Cystic fibrosis in the american indians*. Pediatrics, 41:733, April 1968.
33. Israel-Asselain, R., Chebat, J., et Lechien, J.: *Un cas de mucoviscidose à détermination bronchique prédominante et à évolution prolonguées chez un jeune adulte*. J Franc Med et Chir Thoraciques 3:457, Avril-Mai 1961.
34. Levin Solomon E., Blumberg, H., Zamit, R., Schman, A., Path. M.C., and Wagstaff, L.: *Mucoviscidosis (cystic fibrosis of the pancreas, in Bantu Twin neonates Sout Africans*. S Afr Med J, 41:482, May 1967.
35. Lieberman, J.: *Clinical syndromes associated with deficient fibrinolytic activity of the lung. II Cystic fibrosis of the pancreas*. Pediatrics, 25:419, March 1960.
36. May, c.D. and Lowe, C.V.: *Fibrosis of the pancreas in infants and children. An illustrated review of certain clinical feature with special emphasis on the pulmonary and cardiac aspects*. J Pediatrics, 34:63, 1949.
37. McIntosh, R.: *Progress in cystic fibrosis*. Pediatrics, 36:673, November 1965.
38. Milunsky, A.: *Cystic fibrosis and Down's syndrome*. Pediatrics, 42:501, September 1968.
39. Neerhout, R.C., Lanzkowsky, Ph., Dimmel, J., Lloyd, e.A., and Lahey M. Eugene: *A new test for fat absortion which employs and iodinated triglyceride*. J. Pediatrics, 65:701, Nov. 1965.
40. Nelson, W.E., *Textbook of pediatrics*. 6th ed. Phyladelphia, Saunders Company, 1960. p. 759.
41. Nordio, S., Bertolotti, E., Vignola, L. G., Berio, A.: *La biopsia duodenale nel bambino*. Minerv. Ped. 18:707, aprile 1966.
42. Pedro-Pons, Agustín: *Patología y clínica médicas*. 4a. ed. *Enfermedades del tubo digestivo, higado y vías biliares, páncreas, peritoneo y diafragma*. Barcelona, Salvat Editores, 1964. p. 997.

43. Peterson, E.M.: *Consideration of cystic fibrosis in adults, with a study of sweat electrolyte values*. J.A.M.A., 171:1, September 1959.
44. Rosan, R.C., Schwachman, H., Kulczycky, L.L.: *Diabetes mellitus and cystic fibrosis of the pancreas*. Amer J Dis Child, 104:625, december 1962.
45. Royce, S.W.: *Cor pulmonale in infancy and early chidhood. Report on 34 patients, with special reference to the occurrence of pulmonary heart disease in cystic fibrosis of pancreas*. Pediatrics, 8:255, 1951.
46. Schwachman, H.: Khaw Kon-Taik, Antonowicz, I.: *Diagnosis and treatment: Peroral intestinal biopsi*. Pediatrics, 43:460, March 1969.
47. Schwachman, H.: *Therapy of cystic fibrosis of the pancreas*. J Pediatrics, 25:155, January 1960.
48. Schwachman, H., Kulczycki, L., and Khaw Toik: *Studies in cystic fibrosis. A report on sixty-five patiente over 17 years of age*. Pediatrics, 36:689, November 1965.
49. Schwachman, H., Mahmoodian, a.: *The sweat test in cystic fibrosis (a comparison of overnight sewat collection versus the pilocarpine iontophoresis methbod)*. J. Pediatrics, 69:285, August 1966.
50. Schwachman, H., Leubner, H., Catzell, P.: *Mucoviscidosis*. Advances in pediatrics, Chicago, III., Year Book Publishers, 1955. (V.7) pp. 249-323.
51. Smoller, M., Yi-Yung, D.: *Studies on the genetic mechanism on cystic fibrosis of the pancreas*. Amer J Dis Child, 98:277, September 1959.
52. Snyder, W.H., Gwinn, J.L., and Landing, B.H., and Asay Lyal, d.: *Fecal retention in children with cystic fibrosis (report of three cases)*, Pediatrics, 34:72, July 1964.
53. Sproul, Ann, and Huang, Nancy: *Growth patterns in children with cystic fibrosis*. Pediatrics, 65:664, November 1964.
54. Stowns, Daniel: *"Metabolic diseases of unknown mechanissms"* (cystic fibrosis on the pancreas). "In: Pediatric Pathology, 2nd. ed. Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1966. p. 124.

55. Strobber, W., Georges, P., Schwarts, R.H.: *Albumin metabolism in cystic fibrosis*. Pediatrics, 43:416, March 1969.
56. Thomaidis, T.S., and Arey, J.B.: *The intestinal lesions in cystic fibrosis of the pancreas*. Pediatrics, 63:444, 1963.
57. Toussaint Aragón, E.: *Clínica radiológica en Pediatría*. México, Ediciones médicas del Hospital infantil, 1964, pp. 140-143.
58. Turk, J., MSW.: *"Impact of cystic fibrosis on family functioning"*. Pediatrics, 34:67, July 1964.
59. Warwich, W.: *Cystic fibrosis sweat test for newborns*. J.A.M.A. 198:59-62, October 1966.

Vo.Bo.

Ruth R. de Amaya

Br. Mario López Vidaurre

Dr. Héctor Federico Castro M.
Asesor

Dr. Jorge E. Rosal Meléndez
Revisor

Dr. Julio De Leon M.
Director de la Fase

Dr. Carlos A. Bernhard
Secretario

Vo.Bo.

Dr. César Augusto Vargas M.
Decano