



Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia

ISSN: 2304-5124

spog@terra.com.pe

Sociedad Peruana de Obstetricia y

Ginecología

Perú

Pereda-Garay, José

Enfermedad fibroquística del páncreas en el recién nacido

Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia, vol. 55, núm. 1, 2009, pp. 43-50

Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

San Isidro, Perú

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=323428191010>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



# ENFERMEDAD FIBROQUÍSTICA DEL PÁNCREAS EN EL RECIÉN NACIDO

## Resumen

**Objetivo:** Presentar casos con lesiones de fibrosis quística del páncreas (mucoviscidosis), identificados en necropsias neonatales, y verificar si hay un perfil clínico que facilite su identificación. **Diseño:** Estudio histológico descriptivo, retrospectivo, con componente analítico. **Lugar:** Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP), de Lima, Perú. **Materiales:** Lesiones pancreáticas de fibrosis quística en necropsias de neonatos. **Intervenciones:** Serie de 17 casos con lesiones de fibrosis quística del páncreas (mucoviscidosis) identificados por examen histológico, en 144 necropsias neonatales, practicadas en el primer semestre de 1995. En dicho período, nacieron vivos 18 011 niños. De manera de verificar si en este grupo hay un perfil que facilitara su identificación, se le comparó con otros tres, de dicha serie de autopsias, cuya causa básica de muerte fue la misma, pero sin signos de mucoviscidosis. Para determinar la significación de la diferencia entre las proporciones, de las características clínicas que se estudia entre los grupos, se usó la distribución Z. Establecida la frecuencia de homocigotos afectados en los recién nacidos de esta muestra, se determinó la frecuencia de heterocigotos en esa población. **Principales medidas de resultados:** Perfil clínico de niños con mucoviscidosis y diferencia de casos con la misma causa básica de muerte pero sin lesiones de mucoviscidosis. **Resultados:** Hubo 12% de casos con signos de fibrosis quística del páncreas y una frecuencia aproximada de 1/600 sobre el total de nacidos vivos. No se encontró diferencia significativa en la comparación entre dicho grupo y otros con la misma causa básica de muerte, pero sin lesiones de la enfermedad en estudio. Conclusiones: Las cifras encontradas permiten plantear la hipótesis que, cada año nacen en el INMP aproximadamente 34 homocigotos afectados y 1 800 neonatos heterocigotos con un alelo anormal.

**Palabras clave:** Mucoviscidosis, necropsias neonatales, enfermedad fibroquística del páncreas en el recién nacido.

## Pancreatic cystic fibrosis of the newborn

### ABSTRACT

**Objective:** To present cases with pancreatic cystic fibrosis (mucoviscidosis) identified in neonatal necropsies and to verify its identification clinical profile. **Design:** Histologic descriptive, retrospective study with analytical component. **Setting:** Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP), Lima, Peru. **Materials:** Pancreatic cystic fibrosis lesions in neonates necropsies. **Interventions:** Series of 17 cases with pancreatic cystic fibrosis (mucoviscidosis) identified by histology, in 144 neonatal necropsies done in the first semester 1995. In such period there were 18 011 live newborns. In order to verify if there was an identification clinical profile in this group we compared it with other three series of autopsies with the same basic cause of death but without mucoviscidosis signs. We used Z distribution to determine difference significance between proportions

of the clinical characteristics in both groups. Once established the frequency of affected homozygote newborns in this sample, we determined the frequency of heterozygotes in this population. **Main outcome measures:** Clinical profile of children with mucoviscidosis and difference with cases with the same basic cause of death but without mucoviscidosis lesions. **Results:** There were 12% cases of pancreatic cystic fibrosis in 144 necropsies. In relation to 18 011 neonates, there was an approximate frequency of 1/600 cases of pancreatic cystic fibrosis and 1/12 heterozygote newborns. There was no significant difference comparing this group with others with the same basic cause of death but without lesions produced by the disease. **Conclusions:** The figures found lead to the hypothesis that in the INMP approximately 34 affected newborns with pancreatic cystic fibrosis and 1 800 heterozygotes with one abnormal allele are born per year.

## José Pereda-Garay

Patólogo Consultor, Departamento de Patología, Instituto Nacional Materno Perinatal.

Dirección postal:  
José Pereda Garay  
Calle Jacinto Lara 450 Dept. 305  
San Isidro, Lima 27  
Correo electrónico:  
ppereda29@yahoo.com

Trabajo recibido el 8 de marzo de 2009  
y aceptado el 20 de marzo de 2009

Rev Per Ginecol Obstet. 2009;55:43-50.

**Key words:** Mucoviscidosis, neonatal necropsies, cystic fibrosis of pancreas in the newborn.

## INTRODUCCIÓN

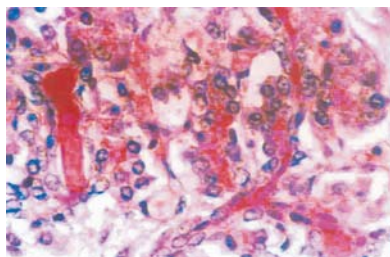
La fibrosis quística del páncreas es uno de los trastornos genéticos más comunes, pero localmente ha recibido poca atención <sup>(1)</sup> y su epidemiología en este medio no ha sido estudiada

En el niño, el cuadro histológico típico, caracterizado por dilatación quística de los acinis y conductos pancreáticos, ocupados por mate-

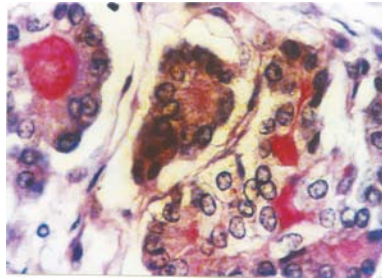


rial mucoide espeso, la severa reacción inflamatoria y la fibrosis del intersticio, es resultado de años de evolución.

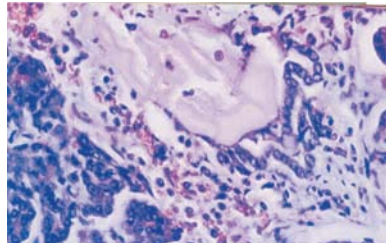
Por el contrario, en el periodo neonatal, objeto de este estudio, las lesiones histológicas pueden pasar desapercibidas, ya que no se observa las grandes dilataciones quísticas mencionadas ni la fibrosis intersticial vistas en el niño mayor. En esta edad, las alteraciones están constituidas por dilatación leve o moderada de acinis y conductillos intralobulillares que pone en evidencia su lumen, normalmente virtual, el cual está ocupado por moco espeso (Figuras 1 y 2) que, al no fluir adecuadamente, causará posteriormente dilatación quística, cuyo inicio se ve en la Figura 3. Al continuar el proceso, hay conductillos que se rompen, con salida del material mucoide al intersticio (obsérvese la Figura 4). Dicho material causa en el intersticio una reacción inflamatoria que da lugar a fibrosis intersticial severa que, en la medida que se incrementa, causará estenosis de otros conductillos, contribuyendo a la dilatación quística retrograda.



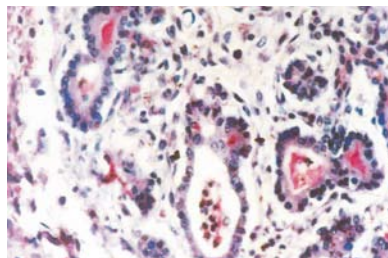
**Figura 1.** Páncreas. Coloración hematoxilina eosina. Se observa acinis y conductillos pancreáticos intralobulillares dilatados, cuyo lumen está ocluido por material mucoide.



**Figura 2.** Páncreas, coloración PAS. En la microfotografía se observa, arriba a la izquierda, un acino con el lumen dilatado por material mucoide; a su lado, algo al centro, hay otro acino con luz virtual normal, para comparación. La flecha señala un conductillo con el mismo material, que al no fluir adecuadamente está causando dilatación del lumen.



**Figura 3.** Páncreas. Coloración hematoxilina-eosina. En el intersticio de páncreas se observa, en la zona central, un conducto dilatado con exudado leucocitario en el lumen. A ambos lados, hay otros conductos dilatados, que contienen material mucoide. El tejido intersticial muestra reacción celular de carácter inflamatorio



**Figura 4.** Páncreas. Coloración hematoxilina-eosina. En el campo se encuentra un conducto marcadamente dilatado, roto. El contenido sale del lumen, causando reacción celular inflamatoria, que eventualmente evolucionará hacia la fibrosis intersticial, configurándose de esta manera la fibrosis y la dilatación quística características de esta dolencia en el niño mayor.

El objeto del presente trabajo es señalar la frecuencia de las lesiones iniciales encontradas en una serie de necropsias de muerte neonatal, y tratar de identificar algunas características epidemiológicas del grupo. El objeto es establecer un perfil que llame la atención a los neonatólogos cuando atienden problemas clínicos en el recién nacido, y los lleve a considerar esta entidad en su diagnóstico diferencial. Ellos deberán tener en cuenta esta enfermedad, ya que está demostrado que los niños diagnosticados en el periodo neonatal tienen mejor desarrollo nutricional y otras ventajas sobre los niños diagnosticados tardíamente<sup>(2)</sup>. Los epidemiólogos deberían investigar este trastorno en el recién nacido, ya que si se confirma la frecuencia que parece tener, constituye un problema de salud que debe ser atendido.

## MÉTODOS

Éste es un estudio descriptivo, retrospectivo, con componente analítico, basado en el diagnóstico histológico de 17 casos de mucoviscidosis encontrados al estudiar las necropsias neonatales, practicadas de enero a junio de 1995, en el Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) de Lima, Perú, antes Maternidad de Lima. Este período fue seleccionado por sorteo, como muestra de la patología neonatal de la década del 90, para una ulterior comparación con la patología de años recientes. En el primer semestre de 1995 nacieron vivos 10 811 niños y fallecieron 170, todos los cuales fueron objeto de necropsia.



Se incluyó las necropsias de neonatos desde 20 semanas de gestación y 500 g de peso y que fallecieron hasta 28 días después del parto, en los que se encontró tejido pancreático, cuyo estudio histológico ha sido la base para el diagnóstico de esta entidad. Trece fallecidos no correspondían a muertes neonatales (6 tenían menos de 500 g y 7 fallecieron después de 28 días). Seis casos resultaron de partos extra-institucionales (5 fueron partos domiciliarios y uno fue transferido de otra institución). De los 151 casos restantes, se retiró 7, porque el material de láminas histológicas era insuficiente. Por tanto, la serie estuvo constituida por 144 necropsias (95% del total de necropsias neonatales realizadas, que cumplían con los criterios de inclusión).

Los cortes estudiados fueron los que se tomó de rutina durante la necropsia. Se les fijó en formol al 10% y se les incluyó en parafina. Las láminas fueron coloreadas con hematoxilina-eosina y en algunos casos con el método de PAS.

Se revisó los protocolos de necropsia, de los cuales se obtuvo los datos clínicos usados para una comparación, con el objeto de establecer si los niños con mucoviscidosis (grupo A) tenían un perfil que permitiera diferenciarlos de casos de la serie con la misma causa básica de muerte, pero que no presentaron lesiones de mucoviscidosis. Este segundo grupo, que se denominará grupo B, estuvo formado por 43 casos de anomalías congénitas (incluye malformaciones anatómicas y lesiones histológicas por enfer-

medades metabólicas), 34 casos con evidencia de infección como causa de muerte y 19 casos de inmadurez.

. Las características clínicas de comparación fueron edad materna, número de gestaciones, antecedente de aborto, tipo de parto, edad de la gestación, peso y sexo del niño.

Es importante recalcar que primero se hizo el diagnóstico histológico y que los casos, para todos los efectos, fueron clasificados de acuerdo a los resultados de dicho estudio.

Para verificar la significación estadística de la diferencia entre las proporciones de los casos, se usó la distribución Z. Determinada la frecuencia de mucoviscidosis en el grupo estudiado, se aplicó la fórmula para determinar la frecuencia de heterocigotos (2pq) en una población.

## RESULTADOS

En los cortes de rutina del páncreas, en 17 casos se encontró evidencia de mucoviscidosis, (12% de los casos revisados). Considerando el total de nacidos vivos (10 811) y el porcentaje de necropsias revisadas, se puede establecer que en el período estudiado hubo un caso de mucoviscidosis por cada 635 nacidos vivos (por aproximación, 1/600).

Cada uno de los caracteres clínicos examinados tuvo valores de riesgo de morbilidad o de mortalidad; los que estaban dados por cifras que estaban por debajo o por encima de los que se acepta como normales. La comparación entre los grupos mostró que las diferencias

en las proporciones de los factores estudiados no tuvieron significación, salvo en el caso de neonatos postérmino, en el grupo problema.

Por ejemplo (*Tabla 1*), en edad materna, los grupos de riesgo lo constituyeron adolescentes y gestantes añosas. Sin embargo, en la tabla se puede ver que el porcentaje de madres adolescentes fue menor en el grupo problema, y en este grupo no se encontró madres añosas.

**TABLA 1.** Características de las madres de neonatos con mucoviscidosis y grupo de control

Factores	Mucoviscidosis	Control
Edad materna		
Adolescentes	2	16
Mayores	14	71
Añosas	0	6
Total	16	9
Promedio de edad		
	25,93	26
DE		
	6,71	6,86
Nº gestaciones		
Primigestas	5	28
Multigestas	11	51
Gr. multigestas	1	13
Total	17	92
Abortos		
No	12	62
Si	4	28
Total	16	90
Tipo de parto		
Eutócico	11	41
Distócico	1	3
Cesárea	4	33
Podálico	1	11
Gemelar	0	3
Total	17	91





Para el caso del número de gestaciones, las primigestas y las grandes multigestas son consideradas de mayor riesgo, pero la proporción de ambas condiciones fue menor en los casos de mucoviscidosis.

Se ha revisado el antecedente de aborto, con la intención de ver si entre las pacientes que tuvieron un niño con esta enfermedad pudiera haber habido, en gestaciones anteriores, mayor número de abortos, debido al mismo defecto; pero, se ha encontrado que la proporción de abortos ha sido mayor en el grupo control.

Se encontró mayor proporción de embarazos postérmino en el grupo de mucoviscidosis, en comparación al grupo control. Esta es la única diferencia de proporciones con

significación estadística ( $\alpha=0,05$ )

En lo que se refiere al tipo de parto, se halló que la proporción de pacientes con parto eutócico fue mayor en el grupo de mucoviscidosis. La proporción de cesáreas y partos podálicos, fue menor.

En cuanto a los recién nacidos (Tabla 2), no se encontró diferencias por el sexo del niño ni el peso al nacer. Se sabe que la mortalidad tiende a ser mayor en varones; pero, en este caso, hay una mayor frecuencia de mujeres entre los dos grupos. La diferencia, sin embargo, no tiene significación estadística. En todos los grupos predominaron los niños con peso bajo al nacer y no se ha encontrado casos de recién nacidos con sobrepeso, en el grupo problema

En ningún caso de este grupo de neonatimuertos, se hizo diagnóstico clínico de mucoviscidosis.

### DISCUSIÓN.

El elevado número de lesiones pancreáticas de mucoviscidosis encontrado llamó la atención y animó a revisar el problema.

El porcentaje de 12% en las autopsias examinadas tiene valor, por las características que se ha descrito en esta serie. Si se acepta que todos los recién nacidos con mucoviscidosis, en el INMP, durante el periodo estudiado, murieron, habría una frecuencia de 17 afectados en 10 811 neonatos. La cifra debe ser mayor, ya que hay casos que sobrevivirán, para presentar el cuadro clínico de la fibrosis quística posteriormente; y no se ha revisado la mortalidad fetal, donde también puede haber casos con esta dolencia. Llama la atención, ya que es superior a las presentadas en la bibliografía (3, 4). Sin embargo, hay que recalcar que en dichas series no hay referencia a la patología de las muertes neonatales. Si se quiere conocer la frecuencia de esta enfermedad en una población, se debe incluir en su estudio la mortalidad perinatal, en la que hay homocigotos afectados, que además de incrementar la cifra de mutantes, está señalando la presencia de heterocigotos en los sobrevivientes de esa muestra.

Se ha encontrado cifras comparables a la que se propone en poblaciones cerradas, como los de la Orden de Amish (5), o la población de algunas localidades de la Bretaña Francesa (6). Por otra parte, hay enfermedades genéticas que tienen

**TABLA 2.** Características clínicas de los neonatos con mucoviscidosis (A) y del grupo control (B)

Factores	Grupo A Mucoviscidosis	Grupo B Total	Grupo B: Casos control		
			Anomalías congénitas	Infecciones	Inmadurez
<b>Edad gestacional</b>					
Pretérmino	10	64	22	24	18
Término	4	26	17	9	0
Postérmino	3	1	0	1	0
Total	17	91	39	34	18
<b>Sexo</b>					
Hombres	8	50	19	23	8
Mujeres	9	43	21	11	11
Total	17	93	40	34	19
<b>Peso al nacer</b>					
Bajo	9	67	27	22	18
Adecuado	7	21	10	11	0
Sobrepeso	1	3	2	1	0
Total	17	91	39	34	18
Peso promedio	2226,47	2023,6	2217,14	2139,26	980,52
D. E.	965,53	960,62	1050,32	792,02	329,68



frecuencias parecidas. Ejemplo, el mongolismo, en el que según la edad materna se puede encontrar frecuencias mayores a 1/365 después de los 35 años. Otra experiencia similar se recogió en el INMP. Al estudiar las anomalías del cromosoma X en recién nacidos; se encontró un caso de síndrome de Klinefelter por cada 375 varones nacidos vivos, aparentemente sanos<sup>(7)</sup>. De tal manera que en enfermedades genéticas, los valores encontrados no son discordantes.

La frecuencia de esta enfermedad en un área geográfica puede variar en razón a los grupos étnicos de su población<sup>(8-12)</sup>. En este contexto, el Perú constituye un verdadero reto, ya que sin duda alguna hay diferencias étnicas entre grupos poblacionales de la costa, de la región amazónica y de nativos de las grandes alturas, como los que viven en las vecindades del lago Titicaca.

. Los casos que sobrevivan al período neonatal, presentarán posteriormente la enfermedad fibroquística del páncreas, con los cuadros clínicos de infección respiratoria crónica, que llevan a insuficiencia de la función pulmonar, de desnutrición por la deficiencia de enzimas pancreáticas, de cirrosis hepática por las lesiones de los conductos biliares<sup>(13, 14)</sup>, e infertilidad masculina y femenina en los individuos que lleguen a edad reproductiva.

Es pertinente resaltar que en los casos de esta serie se hace el diagnóstico por las características histológicas del páncreas, pero no se está afirmando que la causa de muerte del recién nacido haya sido necesariamente la mucoviscidosis.

Las lesiones son iniciales y no son lo suficientemente severas ni están suficientemente diseminadas, como para ser causa de muerte, o incluso, para presentar sintomatología. Pero, están demostrando que el defecto genético está presente y puede ser factor para inducir el parto pretérmino, que explica la muerte, por inmadurez, por una infección agregada o por asociación con otra malformación. Las características anatómicas de esta serie serán presentadas aparte.

La dificultad para establecer el diagnóstico de esta dolencia no parece ser patrimonio local. En un trabajo que revisa el problema<sup>(15)</sup>, se encontró que en cerca al 50% de sus casos el diagnóstico se estableció recién en la necropsia, a pesar que esa serie comprendió niños mayores, en los que hay una sintomatología utilizable para el diagnóstico. Ese informe también destaca que el retardo en el diagnóstico es un importante factor para el mal pronóstico de estos pacientes.

. La frecuencia que se encuentra en esta serie justifica implementar programas de tamizaje, tal como se practica en otros países. El tamizaje permite detectar casos asintomáticos de condiciones que, si no se los corrige oportunamente, producirán efecto deletéreo severo<sup>(16)</sup>, y facilita mejor evolución de los casos que sean detectados, como se ha señalado. En los EEUU, varios estados lo están haciendo en forma sistemática<sup>(17)</sup> y en Francia se ha planteado estudiar a todos los recién nacidos, aproximadamente 800 000 en un año, y se espera identificar a 98% de los casos de mucoviscidosis.

el primer mes de vida<sup>(18)</sup>. Se estudiará 29 mutaciones y los casos que sean diagnosticados serán enviados a un centro especializado en fibrosis quística.

Se ha propuesto el empleo del tripsinógeno inmunoreactivo y la proteína asociada a pancreatitis, métodos bioquímicos que no requieren el análisis de ADN<sup>(19)</sup>. En general, el tamizaje para fibrosis quística está siendo usado cada vez más, porque como se ha señalado el diagnóstico temprano mejora la nutrición y el desarrollo del niño y se espera que incremente hasta en diez años la expectativa de vida, a tal punto que esta enfermedad, que era esencialmente pediátrica, se está convirtiendo en un problema clínico de adolescentes y adultos<sup>(20)</sup>.

Esta forma de evolución del problema lleva a comentar un tema relacionado: la fibrosis quística del páncreas como problema de reproducción humana. Actualmente, un número cada vez mayor de mujeres con este defecto llega a edad reproductiva y desea tener hijos<sup>(21,22)</sup>. Estas pacientes están en desventaja. La enfermedad puede determinar, en ellas, desnutrición asociada a la deficiencia pancreática; y, en otros casos, la manifestación más relevante puede ser el deterioro de la función respiratoria; todo lo cual hace que su gestación tenga un riesgo alto de morir, de terminar en aborto o en parto prematuro.

Por otra parte, la mutación puede ser un factor de infertilidad, tanto por la calidad del moco cervical en la mujer como por la obstrucción de las vías espermáticas en el



varón. Se ha demostrado que la frecuencia de heterocigotos para la fibrosis quística es, en varones infértiles, el doble de la frecuencia en la población general <sup>(23)</sup>. En consecuencia, la fibrosis quística es también un problema importante en Salud Reproductiva

Establecida la frecuencia de homocigotos, afectados; se planteará determinar la frecuencia de heterocigotos portadores de un alelo anormal. Identificar a portadores del defecto en las parejas orienta al estudio de embarazos previos para detectar los afectados asintomáticos. Además, sirve para alertar a otros miembros de la familia que deberán estudiar la posibilidad de ser ellos también portadores y de tener hijos con la mutación, pero asintomáticos <sup>(24)</sup>.

La posibilidad de determinar cuál sería la frecuencia de portadores del gen anormal, en la población estudiada es válida, ya que por el número de casos examinados y su relación con el total de nacimientos, más de 10 000 nacidos vivos, permite establecer la frecuencia de la alteración genética en esta muestra.

En el acápite de Resultados se ha planteado que en esta serie hay una frecuencia aproximada de 1 caso de mucoviscidosis por cada 600 recién nacidos vivos; y se sabe que la distribución de los genotipos en una población se determina por la fórmula  $p^2+2pq+q^2$ , donde  $p^2$  es la frecuencia de homocigotos con 2 genes normales,  $q^2$  es la frecuencia de homocigotos afectados -en este caso, con mucoviscidosis- y  $2pq$  la frecuencia de heterocigotos portadores de un solo alelo anormal.

Resolviendo la ecuación, se tiene que la frecuencia de heterocigotos del gen mutante, para esta muestra poblacional, es 1/12. Esta cifra es relativamente alta, si se la compara con lo señalado en los boletines de la Fundación para la Fibrosis Quística de EE UU y en algunas series publicadas <sup>(25, 26)</sup>. Hay que señalar que, cuando aumenta el número de mutaciones estudiadas, se incrementa el número de portadores. Lo probable es que la diferencia con la cifra que presentamos se deba a la diferente metodología empleada, especialmente la no inclusión de la mortalidad neonatal en dichas muestras. Pero, en conjunto señalan una frecuen-

cia importante de heterocigotos en la población.

En consecuencia, para la presente serie, si la población está conformada por 10 811 recién nacidos, se puede decir que en dicho semestre pueden haber nacido 982 heterocigotos. De lo que podemos inferir que hay la posibilidad que todos los años nazcan en esta institución alrededor de 1 800 heterocigotos, portadores. Esta cifra, al igual que la de la frecuencia de afectados, seguramente tiene un sesgo. Con esta atingencia, se ha confeccionado la *Tabla 3*, en la que se consigna la cantidad de homocigotos y heterocigotos para el gen de mucoviscidosis que estarían naciendo en la Institución y en Lima metropolitana, usando para la comparación datos estadísticos de la población publicados para el periodo estudiado <sup>(27)</sup>. La relación con la población de Lima se plantea porque, en dicho año, el INMP atendió cerca del 30% de nacimientos de esa población. Sin concluir que las cifras encontradas sean la frecuencia real, se presenta esos valores como punto de partida, a falta de otras cifras, para un estudio, que se hace necesario, del problema.

**Tabla 3.** Frecuencia estimada de homocigotos y heterocigotos de mucoviscidosis, por área geográfica basada en valores de esta serie, año 1995

Area geográfica	Nacidos vivos	Homocigotos	
		Homocigotos	Heterocigotos
INMP21 622	34	1 800	
Lima metropolitana	75 466	126	6 288



El contraste entre la elevada frecuencia hallada en esta serie y la aparente poca frecuencia de la enfermedad en la población puede ser explicada si se acepta que el defecto contribuye a una mortalidad elevada; la consecuencia sería una frecuencia baja en los sobrevivientes

Otras razones que explican la frecuencia baja en la clínica, podría ser la heterogeneidad genética. En conjunto, hasta la fecha se ha diagnosticado alrededor de 1 000 mutaciones diferentes<sup>(28)</sup>. Generalmente, se investiga las mutaciones más frecuentes en la población que se estudia, pero siempre quedarán portadores de mutaciones poco frecuentes que no son identificados. Esto constituye uno de los problemas del tamizaje y obliga al empleo de las técnicas multi-mutacionales adecuadas para identificar a la mayor parte de dichos portadores.

La penetrancia baja en la población, es decir que aunque el gen esté presente no se expresa, y la variabilidad en la expresión, que significa que el gen puede dar manifestaciones mínimas que pasen desapercibidas, también contribuyen a la aparente frecuencia baja de la enfermedad. Por ejemplo, la mutación R117H tiene un rango fenotípico amplio, que va desde fibrosis quística con lesión pulmonar supurativa hasta aquellos sin manifestaciones clínicas<sup>(29)</sup>. Lo mismo sucede con la mutación D1152H<sup>(30)</sup>. Precisamente, el incremento de los programas de tamizaje de la mucoviscidosis ha llevado al conocimiento de la existencia de formas atípicas de la

enfermedad<sup>(31)</sup>. Finalmente, vale la pena recordar que la experiencia clínica enseña que algunas veces las enfermedades tienen ciclos de mayor frecuencia de presentación.

En conclusión, esta serie plantea: 1) frecuencia de homocigotos y de heterocigotos para el gen de mucoviscidosis en 10 811 nacimientos; 2) la necesidad de establecer programas de tamizaje para la detección temprana de una dolencia que es considerada como la enfermedad genética que tiene la más alta tasa de mortalidad. Además, lleva a la reflexión sobre dos aspectos: primero, que las enfermedades mendelianas están presentes desde la vida fetal; y, en segundo lugar, señalan la importancia de la necropsia como instrumento epidemiológico en el estudio de la mortalidad neonatal.

Frente al problema de la mucoviscidosis, la solución final será la terapia de genes. Hasta que ello se alcance, disminuir la tasa de mortalidad y mejorar la condición de vida de los sobrevivientes requiere un equipo multidisciplinario, para el diagnóstico precoz y el manejo del niño afectado lo más temprano posible

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguirre I, Chiarella P, Hernández H, Chaparro E, Acinelli R, Zegarra O. Fibrosis quística: reporte de casos en un hospital de Lima, Perú. *Rev Med Hered.* 1994;4(5):204-8.
2. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A; Steering Committee of the UK Cystic Fibrosis Database. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S42-6.
3. Bobadilla JL, Macek M Jr, Fine JP, Farrell PM, Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations-correlation with incidence data. *Hum Mutat.* 2002;19(6):575-606.

4. Viviani I, Padoan R, Giglio L, Bossi A. The Italian registry for cystic fibrosis: What has change in the last decade. *Epidemiol Prev.* 2003;27(2):91-6.
5. Klinger KW. Cystic fibrosis in the Ohio Amish: gene frequency and founder effect. *Hum Genet.* 1983;65(2):94-8.
5. Bois E, Feingold J, Demenais F, Runavot Y, Jehanne M, Toudic L. Cluster of cystic fibrosis cases in a limited area of Brittany (France). *Clin Genet.* 1978;14(2):73-6.
7. Orrillo M, Descaillaux J, Pereda J, Hermoza P, Alvarado E. Numerical X-chromosome anomalies at the Maternity Hospital of Lima. *J Genet Hum.* 1976;24(33):221-5.
8. Banjar H, Kambouris M, Meyer BF, al-Mehaidib A, Mogarri I. Geographic distribution of cystic fibrosis transmembrane regulator gene mutations in Saudi Arabia. *Ann Trop Paediatr.* 1999;19(1):69-73.
9. Kerem B, Chiba-Falek O, Kerem E. Cystic fibrosis in Jews: frequency and mutation distribution. *Genet Test.* 1997;1(1):35-9.
10. Laufer-Cahana A, Lerer I, Sagi M, Rachmilewitz-Minei T, Zamir C, Rivlin JR, et al. Cystic fibrosis mutations in Israeli Arab patients. *Hum Mutat (Online).* 1999;14(6):543.
11. Paz-y-Mino C, Pérez JC, Burgos R, Davalos MV, Leone PF. The Delta F508 mutation in Ecuador, South America. *Hum Mutat.* 1999;14(4):348-50.
12. Tummler B, Storrs T, Dziadek V, Dork T, Meitinger T, Golla A, et al. Geographic distribution and origin of CFTR mutations in Germany. *Hum Genet.* 1996;97(6):727-31.
13. Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1996;75(1):67-70.
14. Oppenheimer EH, Esterly JR. Hepatic changes in young infants with cystic fibrosis: its possible relation to focal biliary cirrhosis. *J Pediatr.* 1975;86(5):67-70.
15. Celis J, Cataño O, Arango M. Fibrosis quística en el Hospital de la Misericordia: diagnóstico tardío, un hecho común. *Rev Colomb Neumol.* 1995;2(7):93-8.
16. Therrell BL, Lloyd-Puryear MA, Mann MY. Understanding newborn screening system issues with emphasis on cystic fibrosis screening. *J Pediatr.* 2005; 147(3 Suppl.):S6-10.
17. Wagener JS, Sontag MK, Accurso FJ. Newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr.* 2003;15(3):309-15.
18. Grosskopf C, Farriaux JP, Vidailhet M, Briard ML, Navarro J, Turck D, Travert G, Belot V, Bloch J, Roussel P. National neonatal





- screening program for cystic fibrosis: management and organization *Arch Pediatr*. 2003;10 Suppl 2:364s-369s.
19. Sarles J, Berthéze P, Le Louarn C, Somma C, Perini JM, Catheline M, Mirallié S, Luzet K, Roussey M, Farriaux JP, Berthelot J, Dagorn JC. Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis. *J Pediatr*. 2005;147(3):302-5.
  20. Doull IJ. Recent advances in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2001;85(1):62-6.
  21. Kent NE, Farquharson DF Cystic fibrosis in pregnancy *CMAJ*. 1993;149(6):805-6.
  22. Odegaard I, Stray-Pedersen B, Hallberg K, Haanaes OC, Storrosten OT, Johannesson M. Maternal and fetal morbidity in pregnancies of Norwegian and Swedish women with cystic fibrosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(8):689-92.
  23. Schulz S, Jakubiczka S, Kropf S, Nickel I, Mushke P, Kleinstein J. Increased frequency of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations in infertile males. *Fertil Steril*. 2006;85(1):135-8.
  24. Lagoe E, Labella S, Arnold G, Rowley PT. Cystic fibrosis newborn screening: a pilot study to maximize carrier screening. *Genet Test*. 2005;9(3):255-60.
  25. Abeliovich D, Quint A, Weinberg N, Verchezon G, Lerer I, Rubinstein E. Cystic fibrosis heterozygote screening in the Orthodox Community of Ashkenazi Jews the Dor Yesharim approach and the heterozygote frequency. *Eur J Hum Genet*. 1966;4(6):338-41.
  26. Padoa C, Goldman A, Jenkins T, Ramsey M. Cystic fibrosis carrier frequencies in populations of African origin. *J Med Genet*. 1996;36(1):41-4.
  27. Webb R, Fernández Baca G. Perú en números 1996. Anuario estadístico. Lima, Perú: Cuanto SA, 1996.
  28. McKone, EF Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study *Lancet*. 2003;361(9370):1671-6.
  29. Curnow L, Savarirayan R, Massie J. Genetic counseling after carrier detection by newborn screening when one parent carries DeltaF508 and the other R117H. *Arch Dis Child*. 2003;88(10):886-8.
  30. Mussaffi H, Prais D, Mei-Zahav, M. Blau H. Cystic fibrosis mutations with widely variable phenotype: the D1152H example. *Pediatr Pulmonol*. 2006;(41)3:250-4
  31. Wang L, Freedman SD. Laboratory tests for the diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Clin Pathol*. 2002;117 Suppl:S109-15.