

11236



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

5

FACULTAD DE MEDICINA

2 Ejem.

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS
DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

EVALUACION Y MANEJO DE LAS ALTERACIONES
OTORRINOLARINGOLOGICAS EN PACIENTES CON
FIBROSIS QUISTICA

T E S I S

Q U E P R E S E N T A

DR. FABIO WILFREDO BLANCO LEGUIZAMON

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGIA

ASESORES: DR. MIGUEL ANGEL BETANCOURT SUAREZ
DR. ANTONIO SODA MERHY

INER

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE DE 1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

267296



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

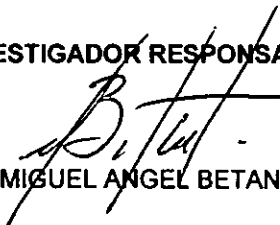
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

INVESTIGADOR PRINCIPAL :

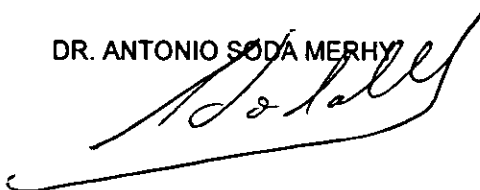
DR. FABIO WILFREDO BLANCO LEGUIZAMON

INVESTIGADOR RESPONSABLE :

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Betancourt', written over the printed name of the responsible investigator.

DR. MIGUEL ANGEL BETANCOURT SUAREZ

DR. ANTONIO SODA MERHY

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Antonio Soda Merhy', written over the printed name of the investigator.

DEDICATORIA :

*A mi esposa e hijo **JAGCIBE Y FABIO ANDRES***

*porque son el motivo de mi existencia y deseo de
superación.*

ABDON Y NOHORA, *mis padres por su*

apoyo incondicional y orientación, he

alcanzado otra etapa de mi vida.

*A mis **hermanos** con cariño.*

*A **DIOS** que me guía y me protege*

AGRADECIMIENTOS :

AL DR. MIGUEL ANGEL BETANCOURT S.

Forjador y asesor del presente estudio.

Gracias por el tiempo invertido y la
paciencia que tuvo para la culminación
del mismo.

AL DR. ANTONIO SODA MERHY.

Con respeto y admiración.

Mi más sincero agradecimiento
por aceptarme y formarme como
especialista en otorrinolaringología.

INDICE

ANTECEDENTES	1
INTRODUCCION	6
OBJETIVOS	11
MATERIAL Y METODOS	11
PLAN DE LA INVESTIGACION	11
CRITERIOS DE INCLUSION	12
CRITERIOS DE EXCLUSION	13
CRITERIOS DE ELIMINACION	13
RECOLECCION DE DATOS	14

DISEÑO EXPERIMENTAL	14
METODOLOGIA DE APOYO	17
RECURSOS	18
CONSIDERACIONES ETICAS	18
RESULTADOS	20
DISCUSION	24
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFIA	34
FIGURAS Y GRAFICAS	

ANTECEDENTES

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias se ha establecido la sede para el estudio de los pacientes con Fibrosis Quística (F.Q.) con el soporte de la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística y en nuestro Departamento de Otorrinolaringología hemos estudiado a éstos pacientes como parte integral de la clínica de F.Q.

A partir de 1933 Fanconi y colaboradores establecieron una relación entre la malabsorción intestinal, las bronquiectasias, las infecciones recurrentes de las vías aéreas superiores y un aspecto anatómico particular del páncreas.

En 1938 Dorothy Andersén de la Universidad de Columbia, tras realizar autopsias de niños de muy corta edad y de revisar historias clínicas de jóvenes, realizó la primera descripción pormenorizada de los síntomas de la fibrosis quística y de las alteraciones de los órganos. Estas alteraciones incluían casi siempre la destrucción del páncreas, (incluso en niños de muy corta edad) y a

menudo, infección y lesiones de las vías respiratorias. Andersén llamó a esta enfermedad "Fibrosis Quística del Páncreas", en razón de los rasgos microscópicos y de las alteraciones que observó en el tejido pancreático. (1).

Entre 1940 y 1945 diversos estudios clínicos y anatómicos demostraron que la enfermedad afectaba todas las glándulas mucosas ; siendo Farber uno de los primeros autores Europeos en denominar mucovisidosis a esta enfermedad.

En 1953, Di Sant Agnese , Darling y Cols ; identificaron anomalías en los electrolitos del sudor y permitieron así el diagnóstico de la enfermedad en el paciente (2,3) ; desde entonces se conoce la frecuencia de esta afección. Hoy se sabe que la Fibrosis Quística (F.Q.) es una alteración metabólica compleja caracterizada por una disfunción de las glándulas exocrinas incluyendo glándulas sudoríparas, páncreas, glándulas mucosas del tracto respiratorio superior e inferior. Es la enfermedad genética más letal entre caucásicos y europeos con una incidencia de 1 en 2.500 nacimientos

vivos, sin embargo, su distribución es universal, habiéndose reportado incluso en la raza negra y oriental.

Desde el punto de vista cromosómico, el gen de la F.Q. fue localizado en el brazo largo (Q) del cromosoma 7 por análisis de fragmentación del ADN en 1985 (1-4-5-6-).

Fue en 1989 cuando un extenso equipo de expertos dirigidos por Lap-Chee Tsui del Hospital de Toronto anunciaron el aislamiento del gen, conscientes de que el producto proteínico influía, directa e indirectamente sobre el flujo de cloruro impusieron a la proteína una denominación acorde: Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR).

Durante la búsqueda del gen, se identificó una alteración del ADN que parecía dar cuenta de un 80% de los casos de fibrosis quística, esta mutación conocida como Delta F 508 consiste en la deleción de tres nucleótidos (componentes del ADN) del gen ; en virtud de dicha pérdida, en la proteína, producto del gen, falta un aminoácido : la fenilalanina de la posición 508. (Fig. 1)

A partir de 1992 se han encontrado centenares de otras mutaciones en pacientes con F.Q. lo mismo que sucede con la mutación 508, muchos de estos cambios bloquean el camino de la proteína hacia la membrana celular, algunas mutaciones impiden la síntesis de proteína, y otras que permiten su fabricación e inserción en la membrana celular se oponen a que la molécula de CFTR opere en forma debida (1-7).

Aunque nosotros tenemos conocimiento acerca de esta enfermedad por más de medio siglo, los reportes de las manifestaciones a nivel de la cabeza y cuello surgen a partir de hace 30 años, fue Lurie en 1959 quién notó la asociación de F.Q. y pólipos nasales (8). Schwachman en los años 60 publicó un artículo relacionando la F.Q. con sinusitis (9).

En 1994 Thaler y Kennedy reportan un caso de fibrosis quística en un paciente adulto que se manifestó solo con poliposis nasal y sinusitis (10) . En 1995 Moss y King fueron los primeros en realizar cirugía endoscópica y lavado seriado antimicrobiano en los

pacientes con fibrosis quística (11); que consiste en dejar en el interior de los senos paranasales sondas para la aplicación periódica del antimicrobiano. Con estos antecedentes es lógico pensar que los pacientes con F.Q. presentan alteraciones otorrinolaringológicas identificables predominantemente en la nariz y en los senos paranasales.

INTRODUCCION

La fibrosis quística (F.Q) es una alteración genética caracterizada por una disfunción en la proteína reguladora transmembrana (canal del cloro) en la superficie apical de las células epiteliales dependiente de ATP (1) (Fig. 2) , dictada por una alteración cromosómica localizada en el brazo largo del cromosoma 7 y conocida como Delta F 508, presenta la F.Q. un carácter congénito que obedece a las leyes mendelianas y que se hereda con un patrón autosómico recesivo (12). Sin embargo hasta la fecha se han descrito por lo menos 500 mutaciones para la misma enfermedad, cada una de estas mutaciones (variaciones permiten que la enfermedad tenga una expresión clínica variable) presentan características nosológicas diferentes, de manera que hasta la prueba del cloro en sudor que anteriormente se consideraba como estándar de oro para el diagnóstico, ahora ya no lo es (13-14).

Las alteraciones de la nariz y senos paranasales dominan los problemas del tracto respiratorio superior en los pacientes con F.Q. ,

esto incluye una alta incidencia de pólipos nasales y en muchos pacientes la opacificación de los senos maxilares, etmoidales y esfenoidales en los estudios radiológicos, así como retardo en el desarrollo del seno frontal . Es de notar que la incidencia reportada de poliposis nasal en pacientes con F.Q. varia del 6 al 48 % en comparación con el 0.5 % de pacientes atópicos no portadores de F.Q. , el oído usualmente no se encuentra comprometido a pesar de la similitud histológica de la mucosa del oído medio y la mucosa nasal (15). En la población pediátrica se han encontrado alteraciones como otitis media aguda, otitis media crónica, colesteatoma, parálisis facial y disfunción de la trompa de eustaquio, pero sin mayor incidencia que la población en general (16)

En condiciones normales hay 2 canales del cloro, uno dependiente de ATP que es la CFTR y otro dependiente de calcio ; por otro lado hay un canal para el sodio de transporte pasivo, el adecuado funcionamiento de éstos canales permite el óptimo funcionamiento del mecanismo mucociliar, lo cual permite que el moco producido permanezca húmedo, fluido, fácil de eliminar ; los pacientes con F.Q. presentan una alteración en el canal del cloro que impide su salida a

través de la superficie apical de las células ciliadas, lo cual aumenta la carga negativa en el citoplasma, por esta razón de manera secundaria hay una hiperabsorción de sodio y agua desde la capa de moco, el cual se vuelve más espeso y difícil de eliminar, las bacterias proliferan, atraen células inmunitarias que lesionan el tejido sano. El ADN liberado por las bacterias incrementan la adhesividad del moco alterando más el mecanismo de abatimiento ciliar (10-12-17-18) (Fig. 3).

Las alteraciones mencionadas producen éstasis de secreciones sobreinfectadas principalmente por *Pseudomona aeruginosa*, *estafilococo aureus*, *hemophilus influenza* y anaerobios en las cavidades de los senos paranasales etmoidales y maxilares principalmente (17), que con el tiempo puede terminar con el desarrollo de pólipos nasales por hipoxia, edema e inflamación crónica, lo cual puede predisponer además al deterioro acelerado de la vía respiratoria baja (18).

Por esto es muy importante el tratamiento oportuno de las alteraciones del tracto respiratorio superior debido a que la obstrucción nasal

crónica incrementa la resistencia de la vía aérea llevando a una respiración oral, impidiendo un adecuado acondicionamiento del aire inspirado, pudiendo causar cefaleas de tipo agudo y crónico (19-20). La infección nasal crónica puede originar infecciones pulmonares recidivantes y es por eso que establecer un tratamiento oportuno en la raza mestiza basados en la valoración clínica, endoscopia flexible y rígida, tomografía computarizada y aplicando la cirugía endoscópica de nariz y senos paranasales basado en la resección de pólipos nasosinuales y en el lavado de cavidades de los mismos con irrigaciones de antibióticos (CELAS) son una piedra angular para el manejo, todo esto con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes con F.Q. (11-17-21).

Existe poca información en la literatura sobre la existencia de las alteraciones otorrinolaringológicas funcionales y anatómicas de la F.Q en la raza mestiza, la mayoría de las revisiones se refiere a la población caucásica.

Sabemos que esta entidad es frecuente en la población en México, provocando incapacidad funcional y es por ello importante estudiar estas alteraciones en nuestra población y definir

las pautas oportunas para el diagnóstico y el seguimiento clínico, además los estudios de estas alteraciones son escasos en la población Mexicana.

OBJETIVOS

1. Establecer y definir la evaluación y manejo de las alteraciones otorrinolaringológicas en pacientes con Fibrosis Quística.
2. Captar, determinar y evaluar las alteraciones otorrinolaringológicas de los pacientes con F.Q. integrados a la clínica de F.Q., del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias; estudiar su comportamiento clínico, las alteraciones infecciosas y determinar los hallazgos radiológicos anatómicos y funcionales de los pacientes portadores de F.Q. con sintomatología de la vía aérea superior.

MATERIAL Y METODOS

PLAN DE LA INVESTIGACION

Se trata de un estudio prospectivo, descriptivo y analítico ; nuestro universo de estudio comprendió los pacientes con Fibrosis Quística pertenecientes a la Asociación Mexicana de F.Q. A.C. y referidos a la clínica de Fibrosis Quística del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

El tamaño de la muestra o grupo problema lo formaron todos los pacientes a los que se les diagnosticó F.Q. por medio de la prueba del sudor y estudios de genética de Junio de 1995 a Junio de 1997.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con alteraciones otorrinolaringológicas portadores de F.Q. del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes que una vez explicado el protocolo de estudio y su beneficio se rehusen a formar parte del programa.

CRITERIOS DE ELIMINACION

1. Abandono al seguimiento por causa ajena a la patología y/o tratamiento.
2. Cualquier condición no esperada incluyendo complicaciones pulmonares severas o negligencias por parte del paciente que en opinión del investigador pueda impedir la valoración de la respuesta al tratamiento empleado.

RECOLECCION DE DATOS

La recolección de datos se llevó a cabo en un sistema computarizado denominado Microsoft ACCESS versión 1.0 para Windows versión 6.0 ; este programa es una base de datos muy versátil y de fácil manejo.

Se anexo este protocolo en hojas impresas al formato computarizado con la que llevamos el control de todas las variables que estudiamos (cédulas de recolección de datos computarizada).

DISEÑO EXPERIMENTAL

A todos los pacientes referidos a la clínica de F.Q. del Instituto nacional de Enfermedades Respiratorias, se les realizó un cuestionario desde el punto de vista otorrinolaringológico (sintomatología crónica, obstructiva, cefalea, obstrucción nasal, rinorrea mucopurulenta, tos crónica, prurito nasal, algia facial, alteraciones olfatorias, voz mormada, fiebre, congestión nasal, otorrea, pólipos nasales); con una exploración física completa (rinoscopia anterior y posterior); realizando una endoscopia

en el consultorio a aquellos pacientes en los que se encontró indicada, preparando al paciente con un vasoconstrictor. El estudio se llevó a cabo sin la menor molestia para el paciente utilizando endoscopios de 0° 4 mm y de 30 ° 2.7mm Hopkins, primero en dirección anteroposterior sobre el piso de la nariz hasta la nasofaringe (visualizando trompa de eustaquio), posteriormente se retiró en dirección posteroanterior para visualizar cornete inferior, meato inferior; después se visualizó el meato medio en busca de la permeabilidad del complejo ostiomeatal (sitio drenaje común de los senos etmoidales anteriores, seno maxilar y frontal), y de alteraciones que puedan en un momento determinado comprometer la permeabilidad del mismo (pólipos, secreción espesa amarillo-verdosa), así mismo se observó cornete superior y el meato superior ; se realizó una exploración otológica completa ayudados por el microscopio Zeiss con lente de 300 x visualizando el CAE, la integridad de la membrana timpánica, cadena osicular y auxiliandonos de una lámpara frontal se visualizó la cavidad oral examinando amígdalas palatinas, descarga posterior orofaríngea y descartando cualquier otra patología que se hubiera podido presentar al exámen físico.

Los pacientes que así lo requirieron (en los que encontramos evidencia de patología clínica) y en que su estado general no contraindica la realización de estudios se les realizó tomografía computada de nariz y senos paranasales en cortes axiales y coronales, esto con la finalidad de observar el estado de la mucosa y de las cavidades que conforman los senos paranasales en su interior.

En caso de evidenciar patología nasosinusal (poliposis o enfermedad inflamatoria crónica nasosinusal) se realizó una cirugía endoscópica para resección de pólipos (en su caso) y etmoidectomía anterior con la creación de una ventana nasoantral en meato medio cirugía endoscópica funcional según técnica de Stammberger (22-23); con la colocación de sondas de alimentación nasogástrica del número 6 (pediátrica) en el piso del

seno maxilar para la irrigación postoperatoria con tobramicina (cirugía endoscópica con lavado seriado antimicrobiano o CELAS). Los lavados con antimicrobiano consistieron en la instilación a través de las sondas de 40 mg de tobramicina (1ml) diluida en 5 cc de agua

destilada tres veces al día durante 10 días (los niveles sericos de tobramicina se calculan de 2 ng./ml., después de 30 a 60 minutos de la instilación 11-24-25), al término de los cuales se retiraron las sondas y quedaron abiertas las cavidades para su valoración posterior.

El seguimiento de los pacientes se realizó desde el punto de vista sintomático (subjetivo) y las valoraciones postoperatorias del estado de la mucosa nasosinusal (objetivo) con la ayuda del microscopio así como de los endoscopios rígidos y flexible en la primera semana, tercera semana uno, dos, seis, doce, dieciocho y veinticuatro meses respectivamente.

METODOLOGIA DE APOYO

El presente estudio requirió del apoyo de los servicios de Neumopediatría, Rehabilitación Pulmonar, Inhaloterapia, Cardiopediatría, Nutrición, Anestesiología, Trabajo Social, Imagenología, Patología y Laboratorio clínico, sin embargo, no es un

esfuerzo extra, ya que todos los pacientes programados para cirugía de CELAS se les realizó las valoraciones correspondientes por los servicios referidos.

RECURSOS

Participaron en el estudio todo el personal Médico y de Enfermería del servicio de otorrinolaringología, contamos con el instrumental necesario y no se requirió de ningún extra de tipo humano o físico, por parte del Instituto se requirió del área de consulta externa, quirófano, y servicios consultantes de manera habitual.

CONSIDERACIONES ETICAS

El objetivo de la investigación no implicó ningún riesgo de carácter ético debido a que lo que esta planeando es ofrecer al paciente un nuevo método de evaluación y manejo que ofrece una mayor veracidad diagnóstica y una terapéutica con menos morbilidad, fundamentado por diversos estudios en centros hospitalarios y constatado por los trabajos realizados por los doctores Moss y

King, que han demostrado la utilidad del procedimiento en el área de otorrinolaringología.

Los riesgos que se corren son los inherentes a cualquier procedimiento quirúrgico de mínima invasión, dichos procedimientos deben ser realizados por personal Médico altamente capacitado, con conocimientos tanto técnicos como humanos para este tipo de cirugía, considerando en manos capacitadas mínimos los riesgos en los procedimientos diagnósticos y similares a la cirugía convencional los procedimientos terapéuticos.

RESULTADOS

Estudiamos 51 pacientes en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por parte de la clínica de Fibrosis Quística; 23 pacientes masculinos y 28 pacientes femeninos (gráfica 1); el rango de edad para los pacientes del sexo masculino fue de 7 meses a 28 años con un promedio de 12.08 años y para los pacientes femeninos fué de 11 meses a 44 años y el promedio de edad fué de 11.96 años. El promedio de edad para el diagnóstico de F.Q. para los pacientes masculinos fué de 3.7. años y para los pacientes femeninos fue de 5.21 años (gráfica 2).

Los síntomas otorrinolaringológicos más frecuentes fueron : Tos crónica en 51 ptes (100%); rinorrea anterior mucopurulenta 46 ptes (90%); obstrucción nasal 45 ptes (88%); congestión nasal 29 ptes (56%) voz mormada 29 ptes (56%); alteraciones olfatorias en 17 ptes (33%); algia facial en 9 ptes (17.5 %); fiebre en 7 ptes (13.5%); cefalea en 7 ptes (13.5%); prurito nasal 5 ptes (9.8%); otorrea 1 pte (1.9 %); acúfeno 1 pte (1.9 %). (gráfica 3).

Los signos otorrinolaringológicos más frecuentes son : 47 pacientes con rinorrea mucopurulenta posterior (92%); hipertrofia de cornetes inferiores (90 %); amígdalas palatinas GI 34 ptes (66 %) ; GII 12 ptes (3.5 %) ; GIII 4 ptes (7.8%) ; desviación septal 5 ptes (9.8%) ; pólipos en meato medio 2 ptes (3.9%) ; otitis media serosa 1 pte (1.9%). (gráfica 4).

Desde el punto de vista radiológico se estudiarón 31 pacientes a los cuales se les realizó tomografía computada de nariz y senos paranasales en cortes axiales y coronales.

17 pacientes de sexo masculino y 14 pacientes de sexo femenino, con un promedio de edad para los pacientes masculinos de 9.8 años y para los pacientes femeninos fué de 18.2 años (gráfica 5). Encontrando en los senos frontales 25 pacientes con agenesia (80%) ;1 pte. presentó ocupación del seno frontal (3.2%) ; 5 ptes. no presentarón anomalías en senos frontales (16%) ; en los senos etmoidales 20 ptes (64.5%) presentabán ocupación celdillas etmoidales anteriores y posteriores, 7 ptes (22.5%) presentarón

ocupación celdillas etmoidales anteriores solamente y 4 ptes (12.9 %) no presentaban alteración.

En los senos maxilares 23 pacientes (75%) estaban ocupados los senos bilateralmente ; 8 ptes. Presentaban hipoplasia (25%) (tipo I 1 pte 3.2%), tipo II 5 ptes (16%), tipo III 2 ptes. (6.4%). En los senos esfenoidales se encontró 20 pacientes con agenesia (64.5%); hipoplasia en 7 ptes. (22.5%) ocupados en 2 ptes. (6.4%) , normal 2 ptes. (6.4%) (gráfica 6).

Se encontró imágenes que sugirieron la formación de mucocelos "Pseudomucocele " en los senos maxilares (medialización de la pared lateral nasal con adelgazamiento de la misma) 17 pacientes presentaban mucocelo maxilar bilateral (33%); 3 ptes. presentaron Pseudomucocele unilateral (9.6 %), de los cuales 2 fueron derechos y 1 en el seno maxilar izquierdo, así mismo 2 ptes. (6.4%) presentó mucocelo etmoidal. (gráfica 7).

Así mismo a todos los pacientes se les tomó cultivo de los cuales 30 pacientes presentaban Pseudomonas Aeruginosa (58.8%), 5 ptes.

Con Klebsiella Ozanae (9.8%); 4 ptes. Stafilococo Aureus (7.8%); 4 ptes. Hemophilus Influenza (7.8%); 2 con Aspergillus Niger (3.9%) 1 con Serratia Marcicens (1.9%); 1 pte con Escherichia coli (1.9%); 1 pte con Actinomices (1.9%) (gráfica 8).

Se realizaron 18 procedimientos quirúrgicos de cirugía endoscópica con lavado seriado antimicrobiano (CELAS), 11 pacientes de sexo femenino (61%); y 7 ptes. masculinos (39%); así mismo se efectuaron 2 procedimientos de Amigdalectomia (11 %); 3 procedimientos de septoplastia (17%) y 1 pte., al cual se le realizó Esfenoidectomia (5.5%) (gráfica 9). Posterior al procedimiento quirúrgico se les realizó seguimiento a todos los pacientes (100%) a la semana , dos semanas, un mes, tres meses, seis meses, dieciocho meses y veinticuatro meses respectivamente, encontrando una mejoría significativa desde el punto de vista clínico (subjetivo) en cuanto a su sintomatología, refiriendo mejoría en su sintomatología nasosinusal previa.

DISCUSION

La fibrosis quística es una alteración genética que se hereda con un patrón autosómico recesivo, el gen responsable de la F.Q. fue identificado usando la técnica genética llamada de posición.

El producto genético es llamado regulador de la conductancia transmembrana de la F.Q. (CFTR) llamado así porque juega un papel en el transporte electrolítico de los tejidos epiteliales, es un largo gen compuesto de 27 uniones abarcando aproximadamente 250 Kb de DNA y codificando RNA mensajero de 6.5 Kb (27).

El RNA de la CFTR se manifiesta clasicamente en los tejidos epiteliales en infección de diversos sistemas como la vía aérea superior e inferior, así como en Páncreas, glándulas sudoríparas, hígado, intestino, testículo entre otros. Los estudios de RNA indican un bajo nivel en la transcripción de CFTR, (aproximadamente uno por célula) en el epitelio respiratorio, pero con niveles más altos en páncreas e intestino (28).

El bajo nivel de la expresión del CFTR en el pulmón ha dificultado el estudio de la proteína, pero así mismo puede ser detectado en el páncreas, riñón e intestino y principalmente a nivel de la mucosa nasal (midiendo el potencial eléctrico transmembrana y el genotipo), con la identificación de la CFTR y proporcionando una idea posible en la estructura de la proteína producida.

La secuencia de aminoácidos tiene 2 campos hidrófilos (TM1 y TM2) dos regiones de ATP (NBD1 y NBD2) y campos reguladores que contienen múltiples sitios para la fosforilización de proteínas ; todas estas estructuras son similares a una larga familia de proteínas que transportan moléculas (azúcar, aminoácidos) dentro o fuera de las células y dependiente de ATP.

La CFTR tiene la capacidad de regular la activación de los canales de cloro en las células epiteliales (30) ; la mutación causa la omisión de un aminoácido (fenil-alanina) y ha sido llamado Delta F 508 , esta mutación se presenta en el 80% de la población caucásica, es la más frecuente de la población y la más estudiada, pero se han encontrado más de 500 mutaciones (31) y se caracterizan por

una alteración en el transporte del cloro y sodio (18) para el regulador de la conductancia transmembrana (12-32-33).

Lo que origina una disfunción hidroelectrolítica en la superficie apical de las células ciliadas caracterizada por una falta de excreción de cloro y una hiperabsorción de sodio y agua desde la luz del epitelio ciliado, lo cual trae como consecuencia una deshidratación del moco, el cual se vuelve más espeso y pegajoso (1-11), obstruyendo los orificios de ventilación y drenaje sinusales causando hipoxia y retención de bióxido de carbono, dando como resultado una lesión ciliar, edema de mucosas, inflamación lo que predispone a la colonización de bacterias e infección principalmente por gérmenes como son el estafilococo aureus, haemophilus influenza y principalmente *Pseudomona aeruginosa* (34). Fig. 4

La adherencia al epitelio respiratorio de moco ha sido considerado el primer paso para el establecimiento de la infección sinubronquial por *Pseudomona*, los mecanismos de la adherencia específicos para esta bacteria son complejos; las células epiteliales de los individuos normales son relativamente resistentes a la

Pseudomona y por lo tanto hay sugerencias que evidencian las células epiteliales respiratorias en los pacientes con F.Q. los cuales son más susceptibles incrementando la adherencia de cepas no mucoides de *Pseudomona* en las células epiteliales bucales de los pacientes con F.Q. comparados con los pacientes normales (35).

El incremento de la adherencia se correlaciona con la disminución de la cantidad de fibronectina en la superficie celular e incremento de los niveles de las proteasas de la saliva; se presenta una alteración de los gliconjugados que es la clave de los receptores de la superficie del epitelio celular, particularmente los residuos terminales de ácido siálico; éste defecto en la acidificación en los organelos terminales conducen a una disminución de los gliconjugados en las células de los pacientes con F.Q ; y que pueden predisponer a la adherencia de *Pseudomona aeruginosa* ; además esta produce hialuronidasas que tienen la capacidad de alterar los gliconjugados facilitando la adherencia al epitelio (36) .

La adaptación de la *Pseudomona* en el medio ambiente del huésped y la alteración de las defensas locales del mismo

producen la infección sinubronquial crónica, con obstrucción del mecanismo de limpieza mucociliar obligando al tratamiento médico-quirúrgico (17).

En nuestro estudio los pacientes presentaron predominantemente afección en los senos paranasales etmoidales y maxilares caracterizados clínicamente por tos crónica, obstrucción nasal, congestión y rinorrea mucopurulenta, así mismo encontramos datos que sugirieron enfermedad inflamatoria nasosinusal como fueron la rinorrea posterior mucopurulenta, hipertrofia de cornetes inferiores, medialización de la pared lateral nasal y en algunos pacientes poliposis nasal, todos estos datos clínicos que sugirieron enfermedad nasosinusal fueron corroborados tomográficamente por opacificaciones predominantemente etmoidomaxilares bilaterales y un dato muy característico fue la medialización y adelgazamiento de la pared lateral nasal, dato que anteriormente ya había sido reportado (21), otro dato relevante fue que solo 3.9 % de los pacientes presentó poliposis nasal en comparación con otros estudios que reportaban de un 6% a un 48% (15).

Todos los pacientes a los cuales se les realizó cirugía endoscópica con lavado seriado antimicrobiano (CELAS) (11), presentaron tanto clínica como radiológicamente datos de patología nasosinusal, cabe decir que la normalización del estado de la mucosa no es posible en estos pacientes debido a la alteración primaria de la misma y por esta razón varios investigadores (37) indican que la decisión quirúrgica en estos pacientes es difícil ya que todos los pacientes presentan alteraciones radiológicas, independientemente de su sintomatología nasosinusal (38-39-40), así mismo existe una discrepancia entre la sintomatología del paciente (que por lo general es mínima) y los hallazgos tomográficos, que por lo general es muy marcada), lo cual nos lleva al dilema si operar o no ; puede que exista una adaptación del paciente a su enfermedad y que clínicamente no lo demuestre (38-41), además el proceso de la enfermedad en los pacientes con F.Q. permanece inalterable a pesar del tratamiento médico quirúrgico (42).

Así mismo basados en varios estudios (37- 38- 43) se apoya la cirugía endoscópica funcional con lavado seriado antimicrobiano en pacientes con F.Q. cuando :

1. Persiste obstrucción nasal asociada con poliposis nasal y/o medialización de la pared nasal después de un tratamiento médico intensivo, particularmente con pérdida del olfato ronquido y respiración oral.
2. Medialización de la pared lateral nasal (endoscópica y tomográficamente con obstrucción de la vía aérea con una probabilidad de formación de pseudomucocele.
3. Exacerbaciones pulmonares que aparecen y se corroboran con exacerbaciones de enfermedad nasosinusal (particularmente con presencia de rinorrea posterior mucopurulenta).
4. Algia facial, cefalea que no tiene otra causa aparente y que afecta la calidad de vida.

5. Mejorar la calidad de vida en pacientes con síntomas.

Por todo esto el procedimiento quirúrgico que empleamos (CELAS) tiene cómo finalidad remover los pólipos, las secreciones, mejorar la ventilación y el drenaje de los senos paranasales al realizar la etmoidectomía anterior y al hacer una ventana nasoantral en meato medio preservando las estructuras anatómicas normales y con el menor daño anatómico posible. Además la colocación de las sondas hacia el piso de los senos maxilares proveen un acceso fácil para la instilación de antibiótico (tobramicina) que el mismo paciente puede llevar a cabo en su domicilio. Con esto buscamos disminuir la colonización bacteriana por *Pseudomona* en el interior de los senos paranasales y facilitar el acceso a los mismos en el seguimiento del paciente.

A 2 años de seguimiento de los pacientes han mejorado notablemente su sintomatología nasosinusal y broncopulmonar (disminución en la tos crónica), así como una disminución en el cuadro de hospitalizaciones secundario a enfermedad pulmonar (44); lo cual nos hace pensar que el eliminar un foco infeccioso importante

de la vía respiratoria superior mejora la calidad de vida del paciente con F.Q.

El seguimiento postquirúrgico consistió en la revisión periódica de las cavidades con utilización del endoscopio rígido y/o flexible a corto, mediano y largo plazo con la finalidad de detectar activación de la patología en la mucosa de manera temprana para así establecer un tratamiento médico oportuno, incluso antes de que el paciente pudiera referir sintomatología.

CONCLUSIONES

1. Todos los pacientes con F.Q. presentan alteraciones anatómicas, funcionales y radiológicas en los senos paranasales.
2. Ninguna otra alteración otorrinolaringológica que no fuese relacionada con la nariz y los senos paranasales fue evidente en nuestro estudio.
3. La cirugía endoscópica con lavado seriado antimicrobiano mejora notablemente la sintomatología nasosinusal en pacientes con F.Q.
4. Lo único que puede justificar el procedimiento quirúrgico es la mejoría subjetiva clínica del paciente.
5. No se realizó el procedimiento quirúrgico como tratamiento definitivo, sino como un tratamiento coadyudante, enfatizando el cuidado multidisciplinario de los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Welsh MJ, Smith AE. Cystic Fibrosis. Scientific American 1995 ;273 : 36-43.
2. Encycl Med, chir. (Paris - France). PEDIATRIA 4060 p. 1988. EMC 1 - 12.
3. Gibsón L. cooke R. H test for concentration of electrolytes in sweat in CF utilizing pilocarpine by iontophoresis . Pediatrics. 23: 545- 549. 1959.
4. Alfred P. Fischman. Update : pulmonary diseases and disorders. Section III, Charper 6. 1992.
5. Rommans J. M. Iannuzzi M.C. Kerem B.S. ET AL : Identification in the CF gene chrosome walking jumping, Science 245 : 1059 -1065 . 1989.
6. Hilman B.C. Lewisston N.J . Pediatric Respiratory disease, chapter 70. 573-661.
7. Collins F.S. : The CF Gene ; perceptions, puzzles and promises. Pediatric Pulmonol suppl 8 : 63-64. 1992
8. Lurie M.H. CF on the pancreas and the mucosa nasal. ANN Otorhinolaryngol. 68 : 478. 1959

9. Schwachman H, Kunycki I, Mueller H, Flake. Nasal Polyps in patients with CF. *Pediatrics*, 30:389-401. 1962. *Pediatrics*, 30: 389-401. 1962.
10. Thaler Er, Smuller Sm, Kennedy D.W. Adult Cystic fibrosis presenting with nasal polyps and chronic sinusitis. *Am. J. Rhinology* 1994.
11. Moss B, Richard, King victoria V. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. *Arch. Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995, 121 : 566-572.
12. Parsons DS. Sinusitis and Cystic Fibrosis : pediatric sinusitis, de R.P. Lusk Reven press New York. 1992 pag 65-70.
13. Highsmith W.E, Burch LH, Zhou Z, et al. A novel mutation in the cystic fibrosis gene in patients with pulmonary disease but normal sweat chloride concentrations. *N. Eng. J Med.* 1994 ; Oct 974-80.
14. Stewart B, Zabner J, Shuber AP, et al. Normal sweat chloride values do not exclude the diagnosis of cystic fibrosis. *Am J. Respir Crit. Care Med.* 1995;151:899-903.

15. Lusk, R.P. Pediatric sinusitis . Chapter 8. 65-70. 1992.
16. White L.G. Pediatric Respiratory disease chapter 72. 687-691. 1994.
17. Hui Y. , Gaffney R, Crysdale W.S. Sinusitis in patients with cystic fibrosis. Eur arch. Otorhinolaryngol 1995 ; 252 : 191-196.
18. Knowles MR, Oliver KN, Hohneker KW, et al. Pharmacologic treatment of abnormal ion transport in the airway epithelium in cystic fibrosis. Chest 1995, 107;71-6.
19. Lusk R.P. Laryngoscope 100. Endoscopic sinus surgery in children with chronic sinusitis pilot study 654-658. June 1990.
20. Cyuler J.P. Arch. Otolaryngolo. Head Neck surgery follow-up. Endoscopic sinus surgery on children with CF 118:505-506.1992.
21. Nishioka GJ, Barbero GJ, Koning P, et al. Symptom outcome after functional endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: A prospective study. Otolaryngol. Head and Neck Surg. 1995;113:440-5
22. Heinz Stamberger. Functional endoscopic sinus surgery. BC Decker 1991.

23. Stammberger H. Posa wetz W. Functional endoscopic sinus surgery : concep. Indications and results of the Messerklinger technique . Eur Arch. Otorhinolaryngol. 247 : 63, 1990
24. Moss RB. Immunopathogenesis of cystic fibrosis. Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and treatment. Philadelphia, WB sounders co ; 1993 : 674-687.
25. Collins FS. Cystic fibrosis : Molecular biology and therapeutic implications Science. 1992 ; 256 : 774-779.
26. Friedman WH. Staging of chronic hiperplastyc rhinosinusitis: treatment strategies.Otolaryngol Head Neck surg 995;112:210-4
27. Boat TF, We sh MJ, and Beaudet AL. Cystic fibrosis.In : serive CL.The metabolic basis of inherited disease. New York:Mc graw hill , 1989:2649-80.
28. Quinton PM. Cystic fibrosis; a disease in electryte transport. FASEBJ 1990; 4 : 2079-17.
29. Stewart B. Zabner J. Shubert AP et al. Normal sweat chloride values do not excluye the diagnosis of cystic fibrosis. AM J. Respir. Crit. Care Med. 1995;151:899-903.

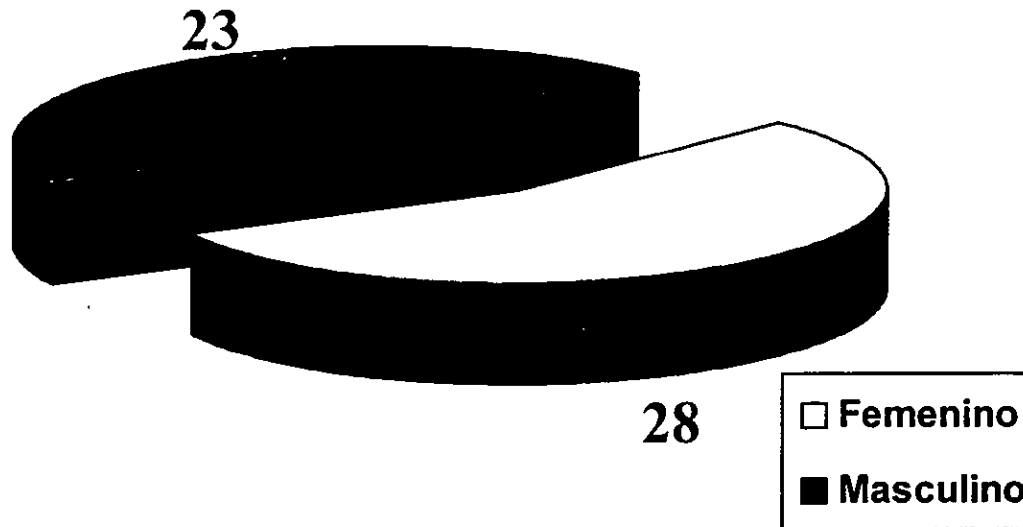
30. Welsh MJ. Abnormal regulation channels in cystic fibrosis epithelia. *FASE BJ.* 1990;4:2718-25.
31. Peter Kristidis. Dominique roozon et al. Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis 1992. *Am. J. Hum. Genet.* 50:1178-1184.
32. Tsui, LC., and M. Bush wald 1991 biochemical and molecular genetics of cystic fibrosis. *Adw. Hum. Genet.* 20:153-266, 311-312.
33. Korst RJ. Mcelvaney NG, Mastrangeli et al. Gene therapy for the respiratory manifestations of cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit care Med* 1995;151:575-587.
34. Welsh M.J. F ICK r.b. Cystic fibrosis, *J clin invest* 1987;80:1523-6.
35. Evans LR, Linker A. Production and characterization of the slime polysaccharide of *pseudomona aeruginosa*. *J. Bacterial* 1983 ; 915-24.
36. Hiby N. Doring G, Schitz PO. Role of immune complexes in the pathogenesis of bacterial infections. *Annu rev Microbiol.* 1986;40 :29-53.

37. Gary J. Nishioka, Giulio J. Barbero, Peter Kuning et al. Symptom outcome after functional endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: A prospective study.
38. King WB. Upper respiratory disease sinusits, and poliposis. Clin Rev allergy 1991 ; 9: 143-57.
39. Duplechain JK. White JA, Miller RH. Pediatric sinusitis. The role of endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis and other forms of sinonasal disease. Arch otolaryngol head and neck surgery 1991;117:422-6.
40. Amodio JB, Berdon WE, Abramson S, Baker D. cystic fibrosis in childhood: paranasal sinus and skeletal manifestations. Roatgenol 1987;22:125-35.
41. Kerrebijin JD, Poublon RM, Overbeek SE. Nasal and paranasal sinus disease in adult cystic fibrosis patients. Eur. Respir. J. 1992;5:1239-42.
42. Cuyler JP. Follow-up of endoscopic sinus surgery on children with cystic fibrosis. Arch otolaryngol Head and Neck sur 1992 ; 118 : 505-6.

43. Jones JW, Parsons DS, Cuyler JP. The results of functional endoscopic sinus (FESS Surgery on the symptoms of patients with cystic fibrosis) *Int J. Pediatrotorhynolaryngol* p. 993;28:25-32.
44. Umetsu DT, Moss RB, King ww, Lewinston NJ. Sinus disease in patients with severe cystic fibrosis ; relation the pulmonary exacerbation *lancet* 1990 ; 335 : 1077- 8.

RESULTADOS

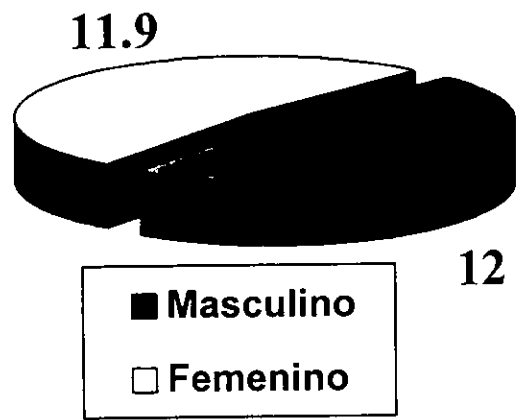
51 Pacientes



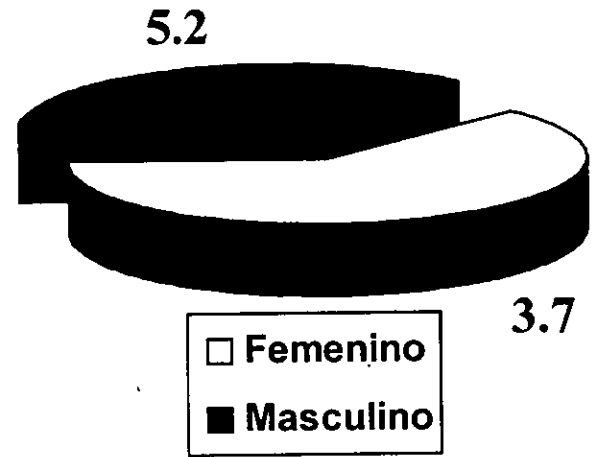
Gráfica No. 1

RESULTADOS

EDAD



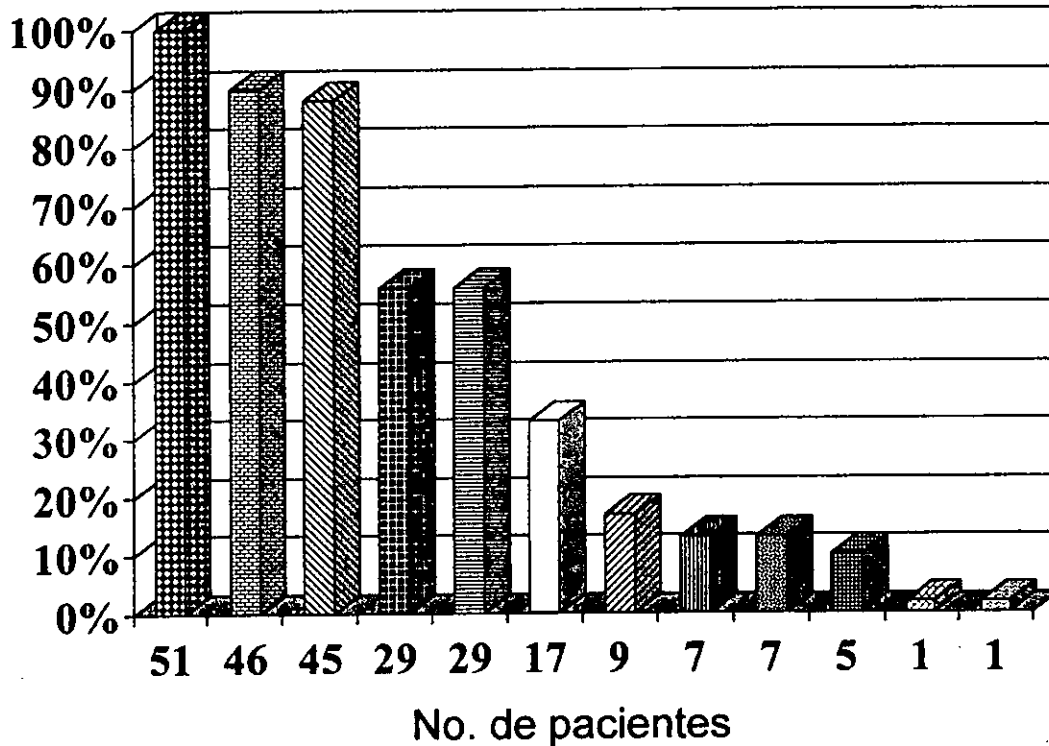
DIAGNOSTICO



Gráfica No. 2

RESULTADOS

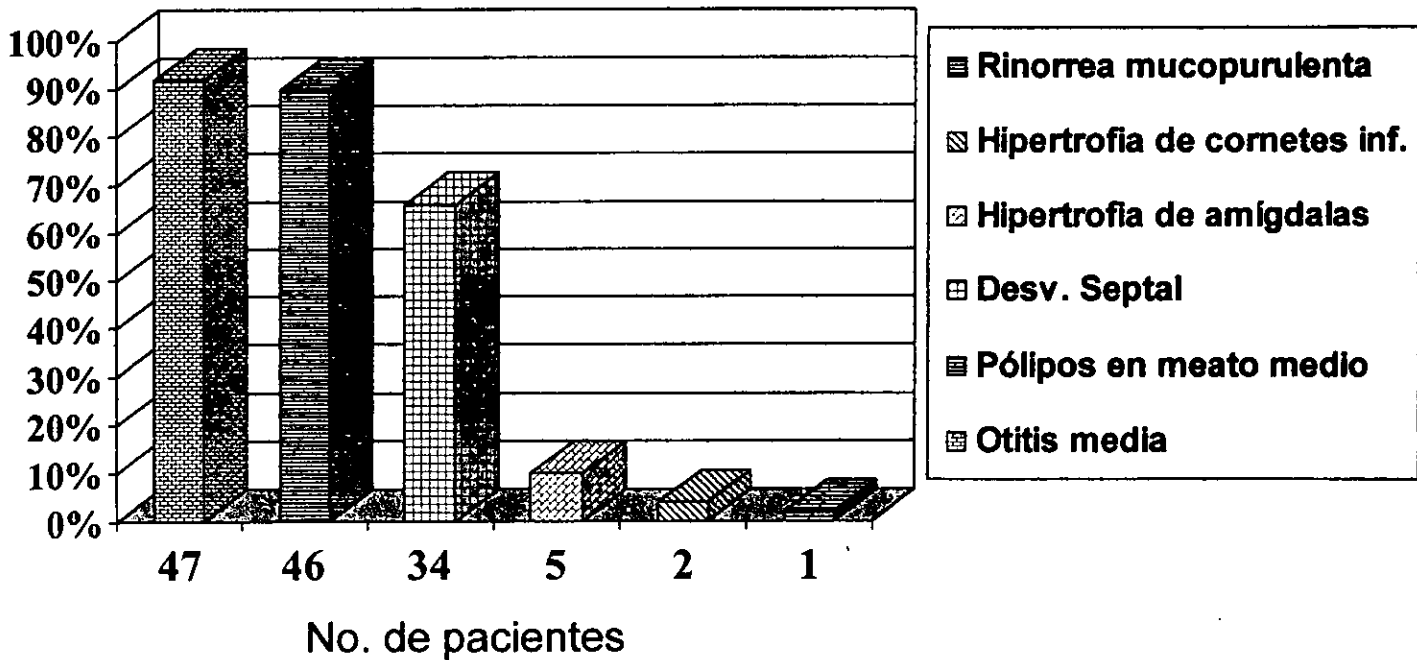
Síntomas



Gráfica No. 3

RESULTADOS

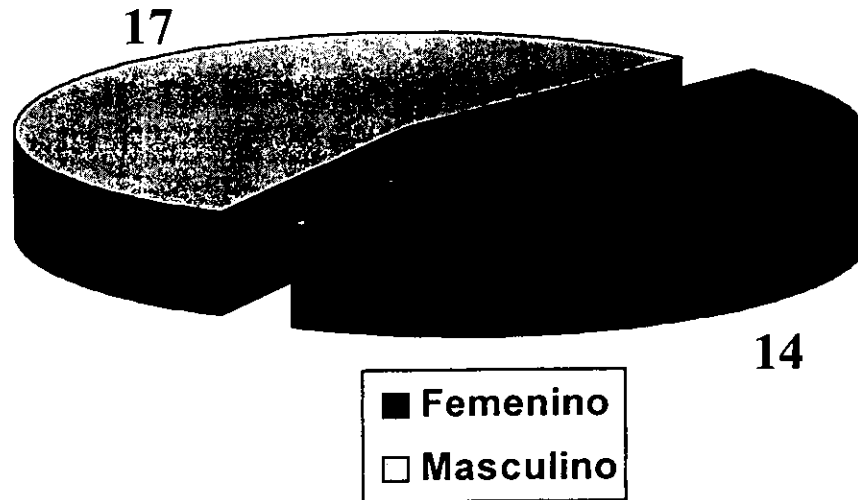
Signos



Gráfica No. 4

RESULTADOS

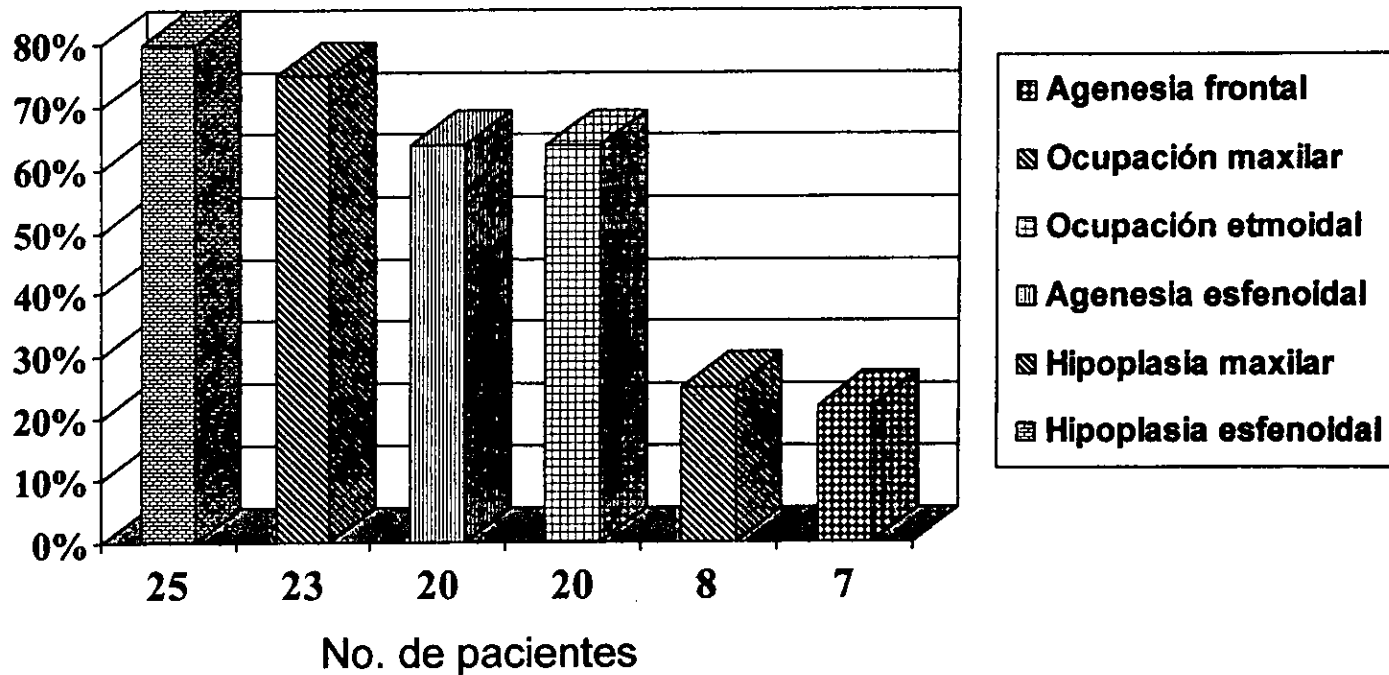
Tomografía computada



Gráfica No. 5

RESULTADO

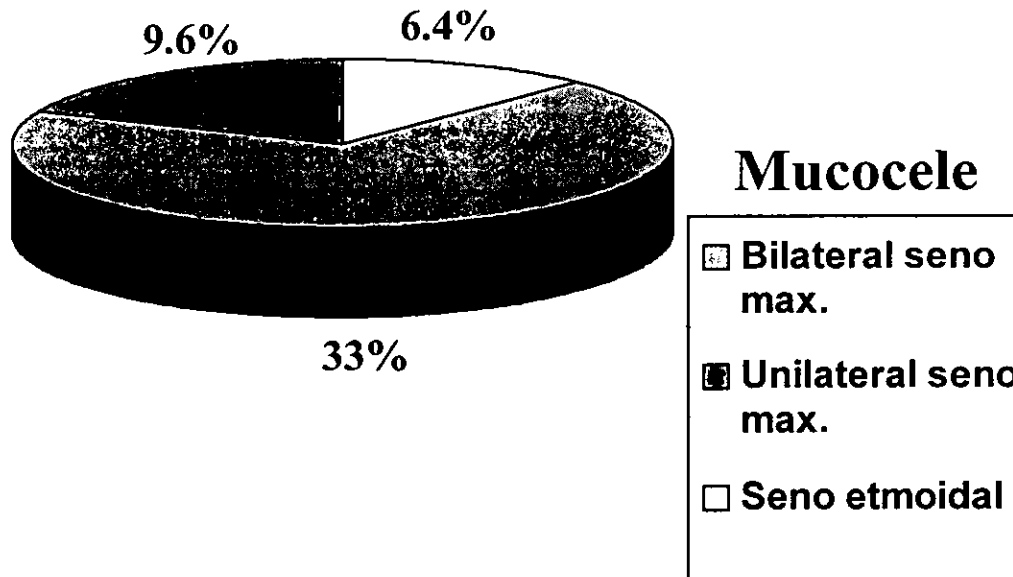
Tomografía computada



Gráfica No. 6

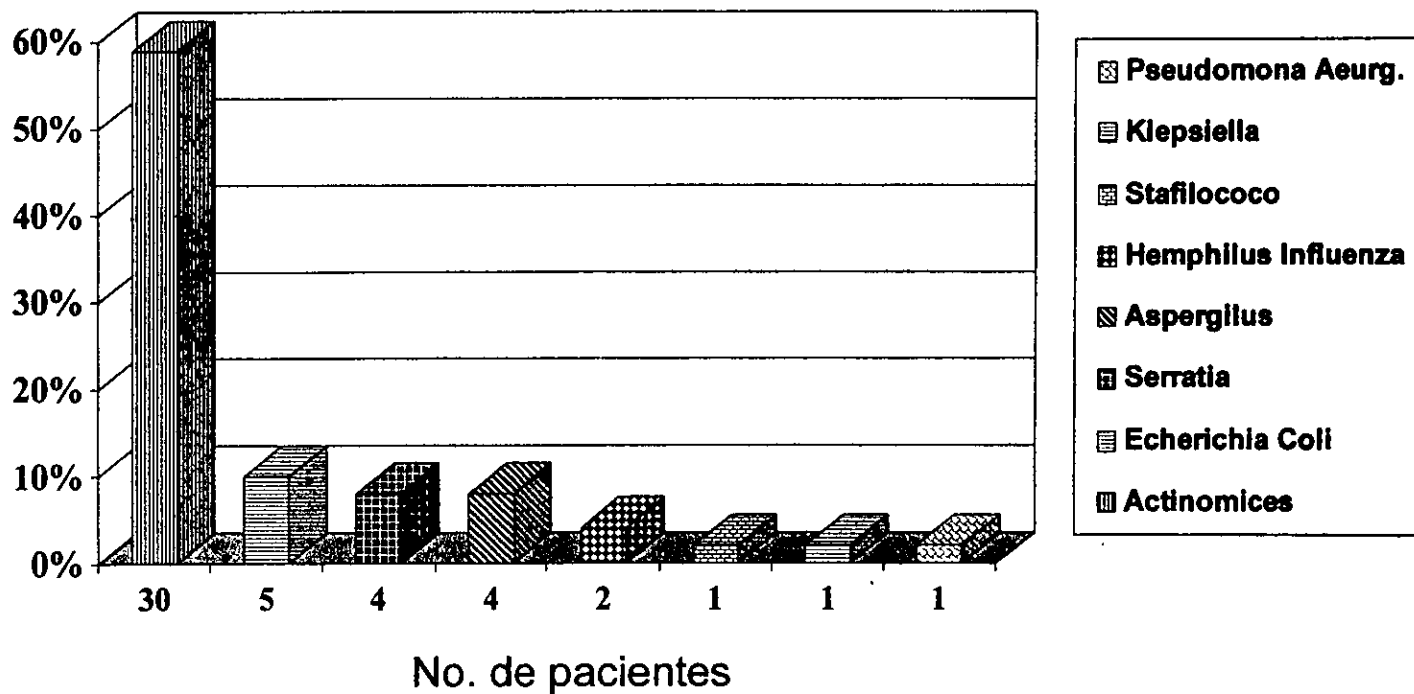
RESULTADOS

Tomografía computada



Gráfica No. 7

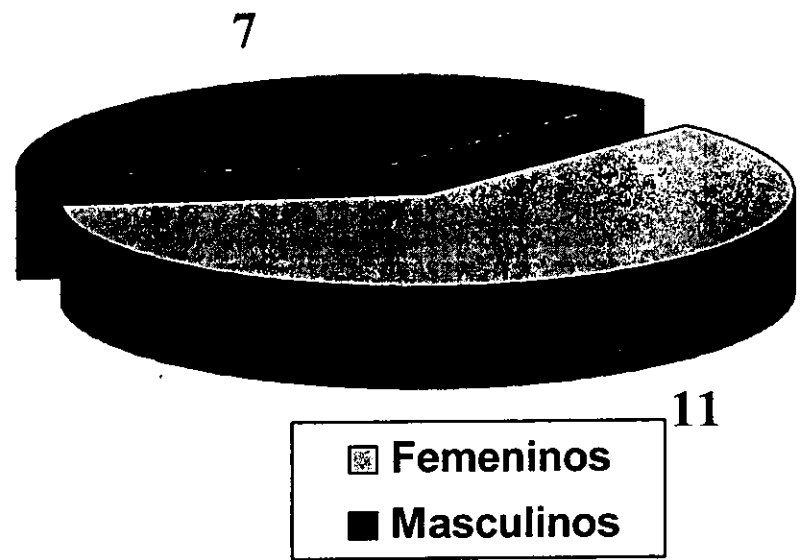
RESULTADOS Cultivos



Gráfica No. 8

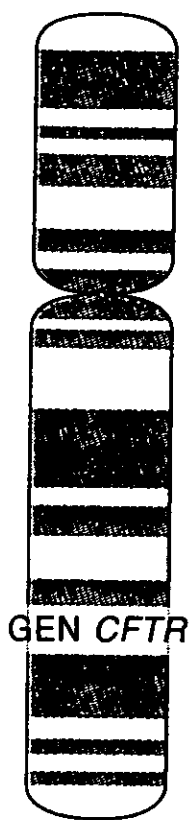
RESULTADOS C.E.L.A.S.

Procedimientos



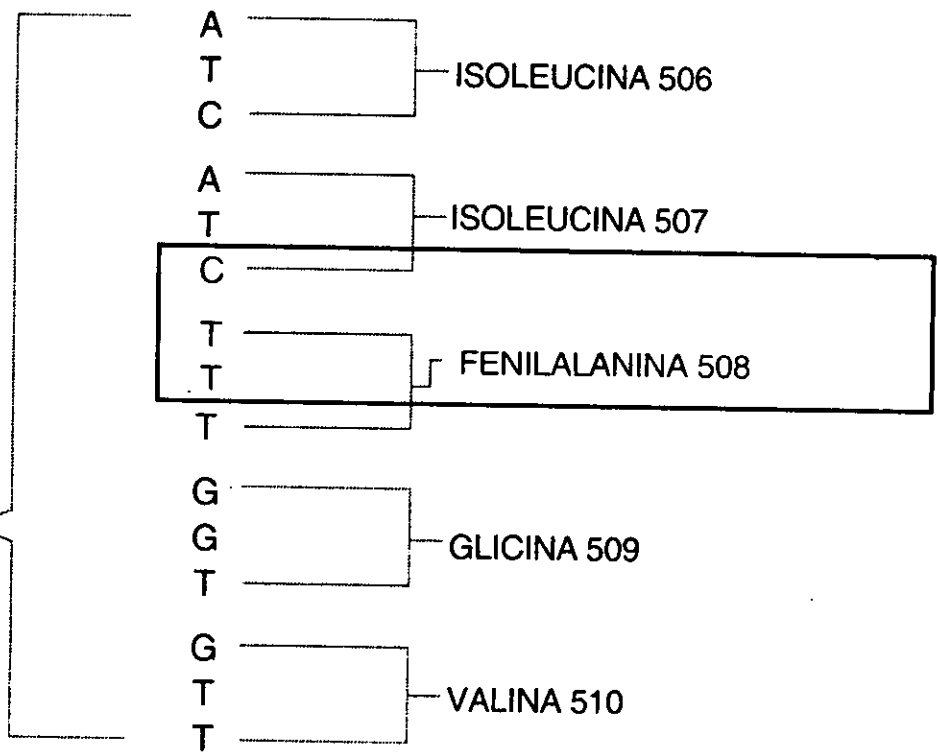
Gráfica No. 9

Cromosoma 7



Secuencia de nucleótidos en el gen *CFTR*

Secuencia aminoacídica de la proteína *CFTR*



DELECIÓN EN MUCHOS PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA

FIG. 1

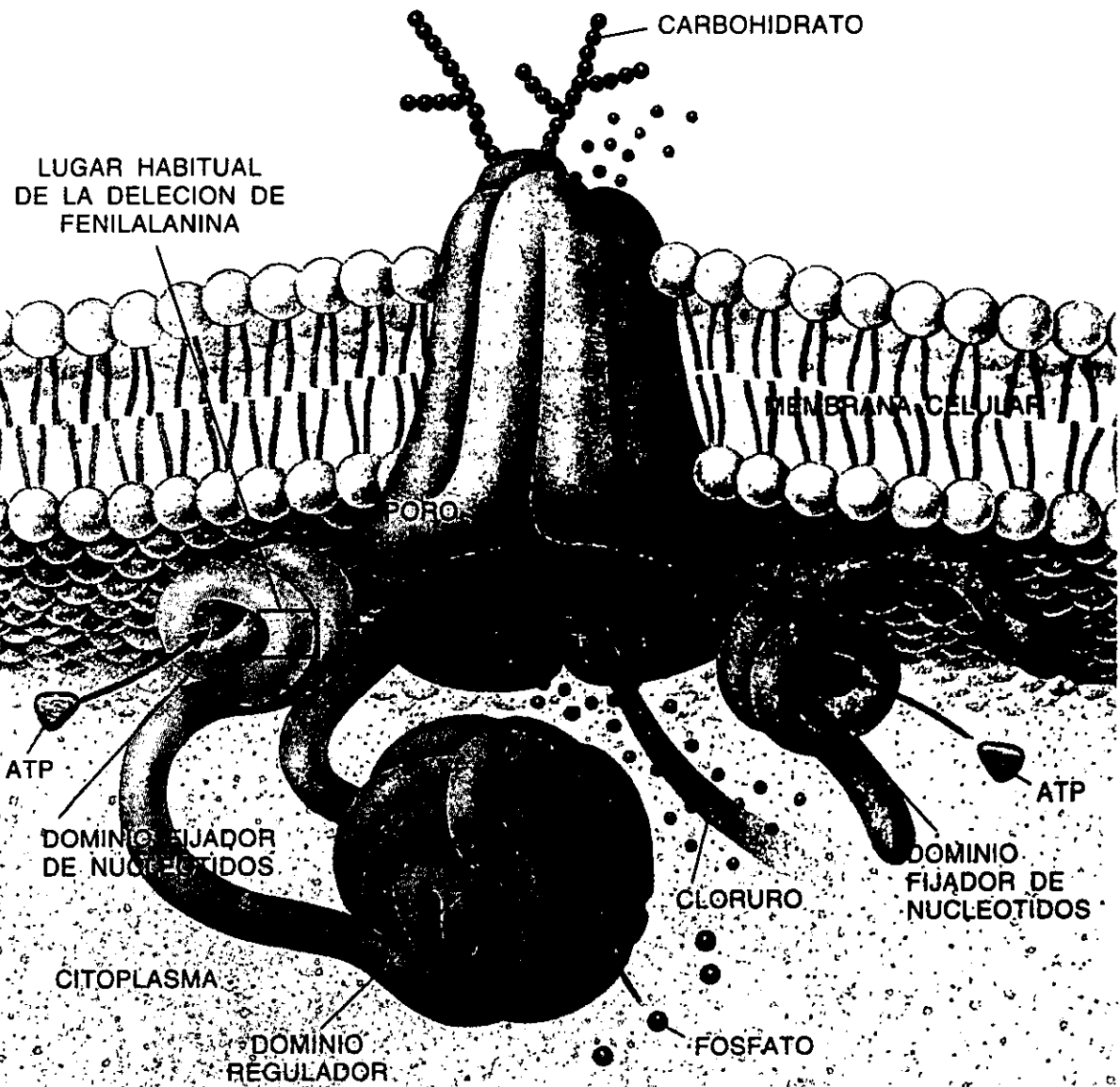
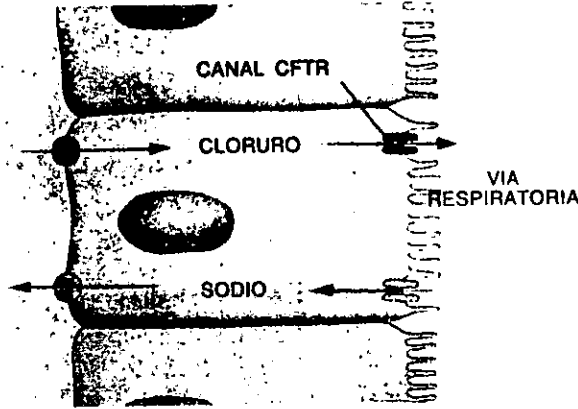


FIG. 2

CELULAS EPITELIALES

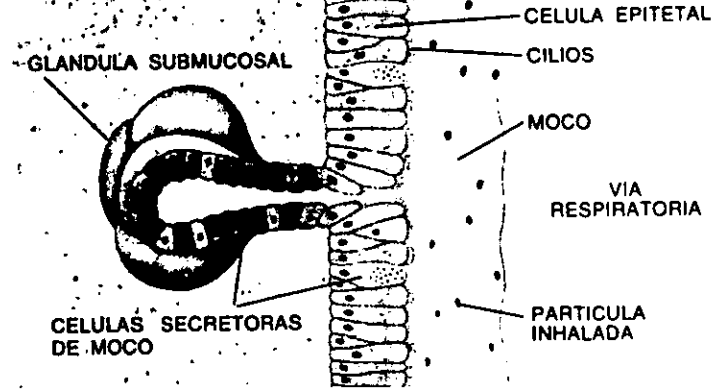
El cloruro se segrega en la vía respiratoria, y se elimina sodio.

PULMON NORMAL



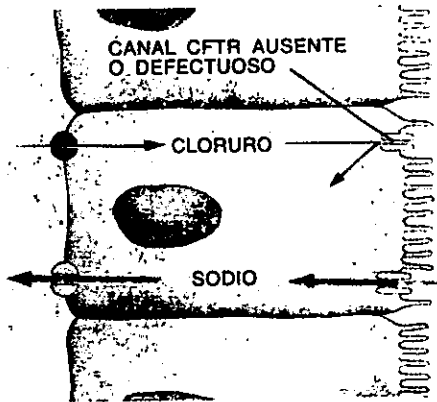
SECCION DEL EPITELIO Y CONDUCTO RESPIRATORIO

El moco húmedo y fluido atrapa partículas inhaladas; los cilios empujan el moco hacia la garganta para su expulsión.



PULMON AFECTADO POR FIBROSIS QUISTICA

Se impide la salida de cloruro fuera de la célula; se potencia la captación de sodio.



El moco se torna espeso y difícil de eliminar. Las bacterias proliferan y atraen a células inmunitarias, que pueden lesionar el tejido sano. El ADN liberado por las bacterias y las células pulmonares incrementan la adhesividad del moco.

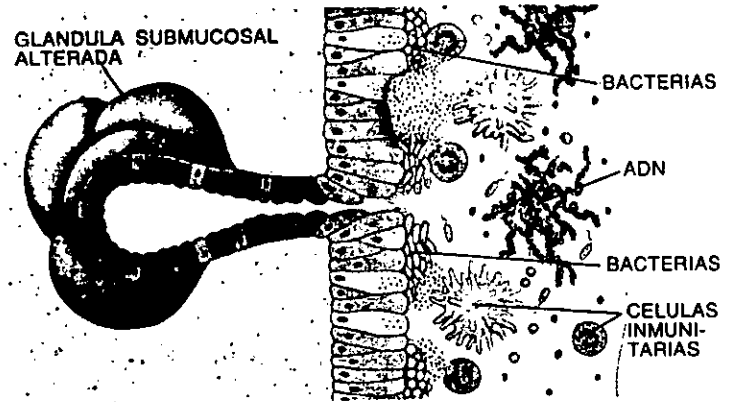


FIG. 3

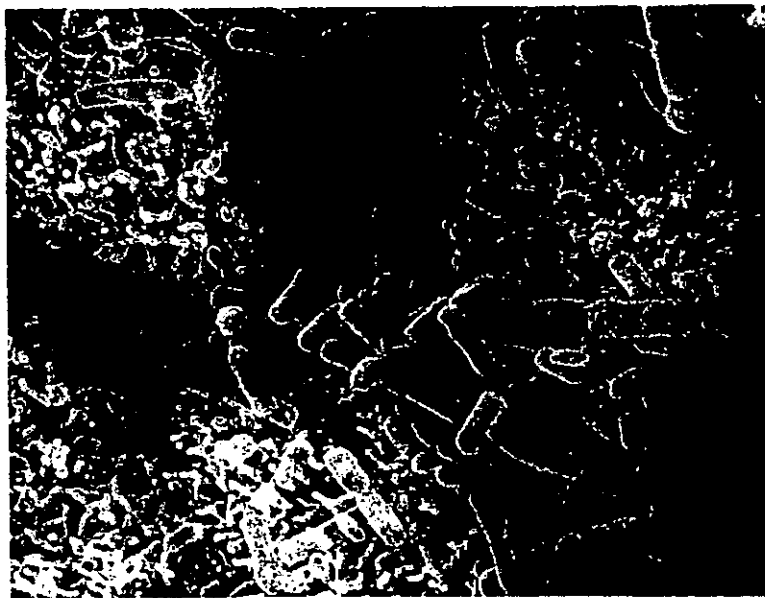
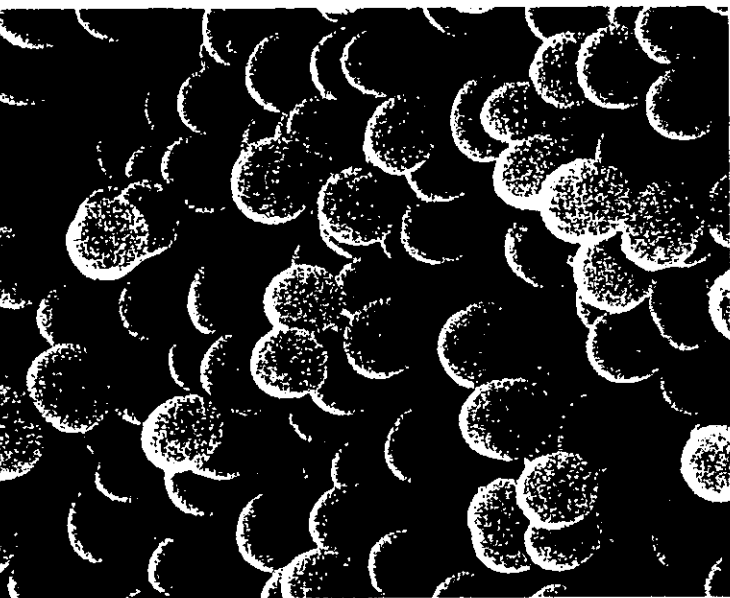


FIG. 4