

Artículo

.....

PROCEDENCIA DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS EN LA UNIDAD PROYECTO ARAGUA: IMPORTANCIA PARA EL PROGRAMA DE FIBROSIS QUÍSTICA.

ORIGIN OF PATIENTS DIAGNOSED IN THE PROYECT INIT
ARAGUA: RELEVANCE FOR CYSTIC FIBROSIS PROGRAM.

Leidys Osorio S.¹
Daniel Vivas Z.¹
Johny Sarco Lira P.¹
Sol Sánchez C.¹
Manuel Rolo A.¹
Yaniret Bravo R.¹

RESUMEN

La fibrosis quística es una enfermedad con patrón de herencia autosómico recesivo que afecta los sistemas respiratorio y digestivo en forma crónica y casi siempre subletal. En Venezuela han documentado que la frecuencia de la enfermedad es baja y la distribución no es homogénea. Este trabajo presenta la información sobre la procedencia geográfica según frecuencia de casos con Fibrosis Quística diagnosticados en la Unidad Proyecto Aragua de la Universidad de Carabobo, desde junio de 1993 a junio de 2008. A partir de la revisión de las historias clínicas de los pacientes que acudieron para la indagación de dicha enfermedad se tomaron los datos sobre sexo del paciente, edad al momento del diagnóstico, lugar de nacimiento de padres, abuelos y bisabuelos. Se diseñó el Índice de Procedencia para Fibrosis Quística. Se obtuvo 3,96% de positividad en los casos referidos y 76,2% se encuentran en edades entre 0 - 4 años. Se recibió referencia de 22 estados del país. El Índice de Procedencia de los estados de mayor a menor resultó en este orden Apure, Portuguesa, Anzoátegui, Lara, Trujillo, Guárico, Yaracuy, Carabobo y Aragua. Aparecieron otros focos: Siqui-Siqui en Lara, San Fernando y San Juan de Payara en Apure y Yaritagua, Aroa y Salom en Yaracuy. Las evidencias de epidemiología genética encontrados, pueden ser considerados por el Programa Nacional de Fibrosis Quística del Ministerio del Poder Popular para la Salud para el establecimiento de centros diagnósticos y el eventual programa de identificación.

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is a disease with autosomal recessive pattern that affects the digestive and respiratory systems in chronic and almost always in sublethal form. Epidemiological studies in Venezuela have documented that the incidence of the disease is low and the distribution is not homogeneous. This paper presents information on the geographical origin of patients diagnosed in the Unidad Proyecto Aragua (UPA) of Universidad de Carabobo Sede Aragua (University of Carabobo, Aragua Campus), from June of 1993 to June 2008. After reviewing medical records of patients who came for the detection of CF data were taken from the patient's sex, age at diagnosis, birthplace of parents, grandparents and great grandparents. Was design the provenance index (IP) of CF. Was obtained 3,96% of positivity to CF in referred cases and 76,2% are aged 0 to 4 years. Reference was received from 22 states in the country. the (IP) of the states from high to low provenance result: Apure, Portuguesa, Anzoátegui, Lara, Trujillo, Guárico, Yaracuy, Carabobo and Aragua. Others outbreaks appeared: Siqui-Siqui in Barquisimeto, San Fernando, San Juan de Payara in Apure and Yaritagua, Aroa and Salom in Yaracuy. Arguments of genetic epidemiology found must be considered by the National Program for Cystic Fibrosis of the Ministry of People's Power for Health for the establishment of diagnosis centers and eventual neonatal identification program in areas of greater frequency that showed the study.

PALABRAS CLAVE: Fibrosis quística, procedencia geográfica, índice de procedencia.

KEY WORDS: Cystic fibrosis, geographical origin, frequency.

¹Unidad Proyecto Aragua (UPA). Facultad de Ciencias de la Salud - Sede Aragua. Universidad de Carabobo
Correspondencia: manuelroloa@yahoo.ca

INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística del Páncreas (FQ) es una enfermedad mendeliana con patrón de herencia autosómico recesivo, resultando por tanto enfermos aquellos individuos homocigotos para dos alelos anormales en el locus ubicado en la región 7q31.^{1,2,3} Cada alelo anormal es heredado de un progenitor (portador obligatorio del gen de FQ que a su vez lo hereda de sus ascendientes directos).

La FQ casi siempre subletal, está caracterizada por procesos patológicos respiratorios a repetición (bronquitis, neumonía, broncoectasia, sinusitis, entre otros), diarrea crónica o aguda a repetición y desnutrición, como sintomatología más importante. Es la patología mendeliana más frecuente de las poblaciones caucásicas del centro y norte de Europa y sus descendientes americanos y australianos con incidencias de alrededor de 1 en 2500 nacidos vivos.⁴ En poblaciones descendientes de africanos de Estados Unidos de América, la incidencia es 1 en 15.100⁵ y en los mongoloides de Hawai es 1 en 90.000.⁶ En Venezuela para 1981, la incidencia en la población general fue calculada en 1 por 42.733 nacidos vivos y la frecuencia estimada de portadores es 1 en 104,⁷ a pesar de ser muy baja, tiene complicaciones severas que requieren tratamiento diario y hospitalizaciones frecuentes con elevado costo para la familia y la sociedad, aunado al deterioro en la calidad de vida de los pacientes y sus familiares.

La atención integral de los pacientes con fibrosis quística en el Estado Aragua, comenzó a ejecutarse formalmente a partir del año 1993 en la Unidad Proyecto Aragua (UPA) donde, hasta la actualidad, se efectúa examen clínico y estudio de cloruros en sudor de los pacientes referidos de instituciones de salud, públicas o privadas. El grupo de investigadores de la UPA han reportado, desde entonces la experiencia de la concentración de cloruros en sudor en los pacientes con sintomatología sugerente de FQ, encontrando en niños afectados valores entre 75 y 138,4 meq/L y con media de 108,6 meq/L.⁷ Con la incorporación del equipo del Laboratorio de Biología Molecular del Centro de Investigación y Apoyo Docente Asistencial (CIADANA), el cual determina en los pacientes con FQ las 5 mutaciones más frecuentes en el mundo, se ha reportado mediante un estudio conjunto, una frecuencia de 41,6% para la mutación $\Delta F508$; ambas dependencias pertenecen a la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo - Sede Aragua. El seguimiento clínico de la mayoría de los pacientes residenciados en Aragua se realiza desde 1994 en el Hospital Central de Maracay a través de su Unidad de Fibrosis Quística y

ha evidenciado tal como lo describe Osorio y cols⁹ que las mutaciones identificadas están relacionadas con las manifestaciones clínicas.

Es importante resaltar que en el año 2005 el Ministerio del Poder Popular para la Salud, organiza el Programa Nacional de Fibrosis Quística¹⁰ cubriendo el tratamiento de todos los pacientes y mejorando el equipamiento de los servicios que los atienden. El costo para el Estado en el primer trimestre de 2006 fue 6 millones de bolívares (2.790.697,00 dólares estadounidenses).¹⁰ Igualmente aspiraba establecer un programa de detección de FQ en todos los recién nacidos a nivel nacional.¹¹ Así mismo ha reportado que desde hace 4 años se vienen fortaleciendo los laboratorios de algunos servicios regionales para el estudio de electrolitos en sudor y ha informado la existencia de unidades de atención para los pacientes con FQ en Caracas, Carabobo, Aragua, Lara, Táchira, Trujillo, Mérida, Anzoátegui, Yaracuy y Monagas, sin embargo, fue en el 2008 cuando iniciaron los estudios en los laboratorios de estas nuevas unidades, excepto en Aragua que se realizan desde 1993.

Desde 1981, cuando se hizo el primer estudio epidemiológico de la FQ en Venezuela,⁴ había indicios para reportar: 1) la bajísima incidencia de la enfermedad en Venezuela, 2) la distribución no homogénea de los pacientes en el país y 3) la existencia de aproximadamente 300 pacientes en Venezuela. Los dos primeros aspectos son corroborados por Morales A. y cols.¹² por lo que deben ser considerados en el diseño de cualquier programa de Fibrosis Quística para que tengan la mejor relación costo/beneficio. Adicionalmente la incorporación del diagnóstico molecular en distintos laboratorios de Venezuela para la identificación de la mutación, evidenció un cuarto postulado epidemiológico como lo es la moderada frecuencia de identificación precisa de la o las mutaciones presentes en cada familia; la frecuencia más alta está alrededor de 40%, por tanto la identificación de la mayoría de los portadores sanos, transmisores del gen, importante para un programa de prevención y diagnóstico precoz de la FQ se puede realizar actualmente como programa de salud pública. En los países de América Latina la situación de identificación de mutaciones es similar a la de Venezuela, proponiéndose la existencia de mutaciones autóctonas extraordinariamente infrecuentes de difícil identificación que producen FQ. La solución a esta realidad epidemiológica sería la utilización masiva de la secuenciación de ADN, inalcanzable en este momento para Venezuela, o estudios de ligamiento no siempre posibles.

En consecuencia es muy importante para el estudio de la Fibrosis Quística la variable epidemiológica

de lugar o procedencia que en el caso de las enfermedades genética, con patrón de herencia autosómico recesivo, se refiere al lugar de donde procede el gen. Venezuela por las características del poblamiento ocurrido durante la colonización española de los siglos XVI a XVIII y luego por la elevada ruralidad que vivió el país hasta la aparición del petróleo en la economía venezolana, al indagar el lugar de nacimiento de los abuelos y/o bisabuelos de los niños actuales, se ubican en el país tradicional antes de la gran migración interna facilitada por la aceleración del desarrollo socioeconómico iniciado a partir de la tercera década del siglo XX. Los genes siguen siendo más frecuentes en la comunidad o región de donde procede el antepasado portador, siendo por tanto para la prevención el enfoque más eficiente en la relación costo/beneficio establecer los programas de prevención y diagnóstico especialmente donde se ha ubicado el gen de FQ.

El propósito del trabajo está dirigido a presentar la información sobre la procedencia geográfica de los pacientes con Fibrosis Quística diagnosticados en la Unidad Proyecto Aragua durante 15 años de realización de la prueba de electrolitos en sudor a 1560 pacientes referidos con la impresión diagnóstica de FQ.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo con una población de 1560 individuos y sus familias, referidos para la indagación de fibrosis quística al Servicio de Asesoramiento Genético de la UPA desde Junio 1993 hasta Junio 2008. La muestra estuvo conformada por dos grupos constituidos el primero por todos los pacientes diagnosticados con FQ (n=60) y el segundo o grupo control con (n=60) pacientes sin fibrosis quística

escogidos al azar, de los referidos para descartar FQ que resultaron negativos para la enfermedad. Seguidamente se procedió de la siguiente forma:

1.- Se revisaron las historias clínicas del grupo de pacientes con FQ que se encuentran en los archivos de la UPA y se obtuvo la información de las variables: a) sexo, b) edad al momento del diagnóstico, c) procedencia y d) lugar de nacimiento de los pacientes, padres, abuelos y bisabuelos.

2.- El grupo control fue seleccionado aleatoriamente, utilizando la función Randomize de la calculadora CASIO fx-350MS acotada entre 1 y 1560, a partir de las historias de pacientes referidos para investigar FQ, cuya prueba de sudor resultó normal. Se tomó la misma información de las variables del grupo con FQ.

3.- Se diseñó el índice de procedencia (IP) de pacientes con FQ de la UPA, considerando la proporción del número de pacientes FQ con ascendientes de un estado o entidad federal y el número de pacientes referidos con sospecha de FQ y cuyos ascendientes provienen de la misma entidad. La fórmula para el cálculo del índice es: $IP = NC/NH \times 100$; donde NC es el número de pacientes positivos a la FQ de un estado determinado y NH es el número de historias de pacientes que acudieron a descarte de FQ procedentes del mismo estado. El valor resultante del Índice de Procedencia indica que a mayor valor, probablemente mayor frecuencia de FQ en la región o criterios de inclusión más restringidos de los médicos referentes.

4.- Con la información obtenida de los grupos de estudio y control se creó una base de datos utilizando el Manejador de Base de Datos de Microsoft Access en un computador personal con procesador Intel Dual Core 3,0 Ghz.

Tabla 1
Edad y sexo de los pacientes referidos con sospecha de Fibrosis Quística. junio 1993- junio 2008

Grupo Edad	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino			
	N	%	N	%	N	%
0-04	688	76,70	502	75,60	1190	76,22
05-09	142	16,00	111	16,72	253	16,28
10-15	45	5,00	32	4,82	77	4,90
16 y más	21	2,30	19	2,86	40	2,60
Total	898	100	664	100	1560	100

Fuente: UPA-Universidad de Carabobo.

RESULTADOS

Durante un período de 15 años tomados para la investigación, se observó que han sido referidos 3942 individuos para estudios genéticos, de los cuales 1560 (39,6%) fueron remitidos para descartar fibrosis quística.

Las características en cuanto a sexo y edad de los pacientes referidos con sospecha de fibrosis quística se presentan en la tabla 1; 76,2% de los pacientes tenían entre 0 y 4 años de edad y 2,6% con 16 y más.

En la tabla 2 se observa que los pacientes que acudieron a descartar fibrosis quística, 77,1% (1203 / 1560) reportan como lugar de nacimiento los estados Aragua y Carabobo, seguidos de Lara con 5%, Distrito Capital 2,6%, Guárico 2,3% y Portuguesa 2%; igualmente se muestra que a la Unidad Proyecto Aragua le son referidos pacientes de casi todos los estados del país, faltando sólo Delta Amacuro y Amazonas. Se reportaron 8 pacientes nacidos en otros países.

En la tabla 3 se presenta la edad y sexo al momento del diagnóstico en los pacientes de los grupos con FQ y grupo control. Se observa, con un nivel de confianza del 90% que no hay diferencias significativas en la variable sexo de la muestra de FQ, como se espera al ser una patología autosómica sin sesgo sexual en la cual se afectan ambos sexos por igual. En el grupo control la diferencia fue significativa ($p < 0,10$).

La tabla 4 presenta el lugar de nacimiento de pacientes del grupo control que asistieron a la UPA para descartar FQ, evidenciando que 81,7% (49/60) de los pacientes provienen de los estados Aragua y Carabobo, seguidos de Trujillo, Apure y Guárico con 3,33% cada uno.

El 3,8% (60/1560) de los pacientes referidos a la Unidad Proyecto Aragua para descartar FQ resultaron positivos para la enfermedad.

El lugar de nacimiento de los pacientes con FQ se muestra en la tabla 5; se observa que 61,7% (37/60) provienen de los estados Carabobo y Aragua, resaltando que Carabobo es el segundo estado de procedencia de todos los pacientes atendidos para descartar FQ y pasa a ser ahora el primero en casos positivos, luego se encuentra Lara con 13,3%, asciende Portuguesa con 6,67% y Apure se iguala al Distrito Capital con 5% de los casos.

El índice de Procedencia (IP) diseñado para el estudio se presenta en la tabla 6. Según este índice, el

Tabla 2
Lugar de nacimiento de pacientes que acuden a indagar Fibrosis Quística UPA.
junio 1993- junio 2008

Estado	Pacientes	%
Aragua	715	45,8
Carabobo	488	31,3
Lara	78	5,0
Distrito Capital	41	2,6
Guárico	36	2,3
Portuguesa	31	2,0
Cojedes	24	1,5
Apure	21	1,4
Falcón	20	1,3
Yaracuy	19	1,2
Trujillo	14	0,9
Barinas	11	0,7
Bolívar	11	0,7
Táchira	10	0,6
Anzoátegui	9	0,6
Zulia	7	0,5
Miranda	5	0,3
Vargas	4	0,2
Sucre	2	0,2
Monagas	2	0,2
Nueva Esparta	2	0,2
Mérida	2	0,2
Boavita_Colombia	1	0,1
Portugal	7	0,5
Total	1560	100

Fuente: UPA-Universidad de Carabobo.

estado con mayor porcentaje de FQ es Apure con 14,29; luego se encuentran Portuguesa con 12,9, Anzoátegui con 11,11, Lara con 10,26, Distrito Capital con 7,32, Trujillo con 7,14, Guárico con 5,56, Yaracuy con 5,26, Carabobo con 4,10 y por último Aragua con 2,38.

Las tablas 7 y 8, presentan la procedencia geográfica idéntica de los 4 abuelos tanto para el grupo de pacientes con FQ como para el grupo control. En el caso de los pacientes con FQ, 16,6 % (10/60) todos los abuelos proceden de la misma localización geográfica, de los cuales 80% (n=8) provienen de poblaciones pequeñas de Venezuela; 10% (n=1) proviene de

Tabla 3
Sexo y edad al momento del diagnóstico de pacientes con Fibrosis Quística y Grupo Control.
UPA junio 1993- junio 2008

Grupo Etario	FQ				Control				Total General
	M	F	Total	%	M	F	Total	%	
0-4	23	17	40	66,67	27	19	46	76,67	86
5-9	6	7	13	21,67	6	2	8	13,33	21
10-15	2	1	3	5,00	2	0	2	3,333	5
16 y más	1	3	4	6,67	2	2	4	6,667	8
Total	32	28	60	100	37	23	60	100	120

Fuente: UPA-Universidad de Carabobo.

Boavita, Colombia (población con 6.467 hab.) y 10% (n=1) procede de Portugal sin precisión de la localidad.

En el caso de los pacientes del grupo control (tabla 8) 6,6% (4 / 60) todos los abuelos provienen de las mismas localidades y corresponden a zonas geográficas más extensas.

DISCUSIÓN

La Consulta de Asesoramiento Genético de la UPA recibe pacientes para descartar FQ de 22 estados

de Venezuela, como se observa en la tabla 2 y estos pacientes representan 39,6% de todas las familias atendidas (3942 hasta junio 2008), lo que permite considerarla como institución de referencia nacional para el diagnóstico de la enfermedad. Dada la gravedad de la patología y su condición de inicio neonatal produce una alta proporción de pacientes referidos de 0 a 4 años de edad (76,2%), sólo 2,6% de pacientes son mayores de 16 años, de estos últimos 4 resultaron positivos (dos procedentes de Maracay-Aragua, uno de Valencia-Carabobo y otro de Guanare-Portuguesa), lo cual para una enfermedad tan infrecuente, revela el conocimiento

Tabla 4
Lugar de nacimiento del grupo control.
UPA junio 1993-junio 2008

Estado	Pacientes	%
Aragua	27	45,00
Carabobo	22	36,67
Trujillo	2	3,33
Apure	2	3,33
Guárico	2	3,33
Lara	1	3,00
Falcón	1	1,67
Portuguesa	1	1,67
Zulia	1	1,67
Distrito Capital	1	1,67
Total	60	100

Fuente: UPA-Universidad de Carabobo.

Tabla 5
Lugar de nacimiento de pacientes FQ.
UPA junio 1993-junio 2008

Estado	Pacientes	%
Carabobo	20	33,33
Aragua	17	28,33
Lara	8	13,33
Portuguesa	4	6,67
Apure	3	5,00
Distrito Capital	3	5,00
Guárico	2	3,33
Anzoátegui	1	1,67
Trujillo	1	1,67
Yaracuy	1	1,67
Total	60	100

Fuente: UPA-Universidad de Carabobo.

Tabla 6
Índice de Procedencia de Fibrosis Quística. UPA junio 1993-junio 2008.

Lugar	Estado	Nº Casos (NC)	Nº Historias (NH)	IP
1	Apure	3	21	14,29
2	Portuguesa	4	31	12,90
3	Anzoátegui	1	9	11,11
4	Lara	8	78	10,26
5	Distrito Capital	3	41	7,32
6	Trujillo	1	14	7,14
7	Guárico	2	36	5,56
8	Yaracuy	1	19	5,26
9	Carabobo	20	488	4,10
10	Aragua	17	715	2,38

Fuente: UPA-Universidad de Carabobo.

de los médicos en Venezuela por esta patología, además que se puede tratar de pacientes que presentan mutaciones con menor grado de severidad, cuyos síntomas se manifiestan más tardíamente,⁹ tal como ocurrió con un paciente chileno, a quien se le realizó el diagnóstico a los 18 años.¹³ La mayor proporción de pacientes proviene de Aragua con 45,8% debido probablemente a la ubicación de la UPA que les permite tener acceso al diagnóstico y en segundo lugar Carabobo con 31,3%. En el 2008 Sánchez,¹⁴ observó la importancia de diseñar un protocolo de fibrosis quística para el manejo de pacientes en la red ambulatoria del estado Aragua, a fin de precisar los posibles casos de esta patología que ameriten ser diagnosticados específicamente en la UPA, reduciendo los falsos positivos. En los pacientes control, Aragua ocupa el primer lugar de procedencia geográfica y Carabobo el segundo como ocurre en la muestra general.

Al evaluar el lugar de nacimiento de los pacientes con FQ, Carabobo ocupa el primer lugar con 33,33% de los casos seguido de Aragua con 28,3%; Lara sigue ocupando el tercer lugar y ascienden Portuguesa y Apure al cuarto y quinto lugar, respectivamente. Los resultados del Índice de Procedencia (IP) muestran que el estado Apure ocupa el primer lugar con 14.29, seguido por Portuguesa con 12.90, Anzoátegui con 11.11 y Lara con 10.26; estos resultados sugieren el grado de asertividad de los médicos referentes de esas localidades para realizar el diagnóstico.

El estado Aragua ocupa el décimo lugar en el índice (IP) posiblemente por una presunción exagerada de la presencia de la enfermedad. Ocho de los pacientes con FQ tienen sus cuatro abuelos procedentes del mismo lugar, todos de poblaciones medianas o pequeñas, lo que se corresponde con lo reportado por Arias y Larralde¹⁵ para enfermedades mendelianas autosómicas recesivas infrecuentes; de los dos restantes, uno procede de Boavita, Boyacá-Colombia, que concuerda con lo planteado por estos autores y para el último no hay suficientes datos. En los controles, 4 tienen los abuelos procedentes de las mismas poblaciones, todas medianas o densamente pobladas (dos de Valencia, uno de Valera y otro de Carora), de esta manera para el total de casos se tiene una relación de 5:2 en lo referente a la procedencia geográfica de todos los abuelos de los pacientes con FQ y del grupo control, respectivamente. Los focos de distribución de genes en el país evidenciados en este estudio coinciden con lo expresado por Rolo y cols⁷ y Torres y cols;⁸ incluyéndose nuevos focos en los estados Lara (Siqui-Siqui), Apure (San Fernando y San Juan de Payara) y Yaracuy (Yaritagua-Aroa-Salom).

Uno de los objetivos para un programa de fibrosis quística debe ser prevenir el nacimiento de homocigotos o enfermos con FQ, para ello deben ser identificados los portadores sanos; por lo tanto, es útil la variable procedencia geográfica, que en este caso corresponde a la ubicación de los focos donde hay

Tabla 7
Pacientes FQ con los cuatro (4) abuelos de igual procedencia geográfica. UPA junio 1993-Junio 2008.

Lugar	Lugar de Procedencia			
	Abuela Materna	Abuelo Materno	Abuela Paterna	Abuelo Paterno
1	Siquisique	Siquisique	Siquisique	Siquisique
2	San Juan de payara	San Juan de payara	San Juan de payara	San Juan de payara
3	Canoabo	Canoabo	Canoabo	Canoabo
4	Boavita	Boavita	Boavita	Boavita
5	La Victoria	La Victoria	La Victoria	La Victoria
6	Salom	Salom	Salom	Salom
7	Portugal	Portugal	Portugal	Portugal
8	Yaritagua	Yaritagua	Yaritagua	Yaritagua
9	San Fernando	San Fernando	San Fernando	San Fernando
10	Aroa	Aroa	Aroa	Aroa

Fuente: UPA-Universidad de Carabobo.

evidencia de la presencia del gen, inferido por el conocimiento del lugar de procedencia de los antepasados del caso índice.

Otro posible objetivo para dicho programa de FQ sería la detección neonatal de los afectados, dada la

baja frecuencia de la enfermedad.⁷ El conocimiento de los focos de distribución del gen a partir del Índice de Procedencia, desarrollado en este trabajo, adquiere gran valor y constituye una herramienta útil que mejoraría la relación costo - beneficio en la aplicación del programa y la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

Tabla 8
Pacientes control con los cuatro (4) abuelos de igual procedencia geográfica. UPA junio 1993-junio 2008

Caso N°	Lugar de Procedencia			
	Abuela Materna	Abuelo Materno	Abuela Paterna	Abuelo Paterno
1	Carora	Carora	Carora	Carora
2	Valencia	Valencia	Valencia	Valencia
3	Valera	Valera	Valera	Valera
4	Valencia	Valencia	Valencia	Valencia

Fuente: UPA-Universidad de Carabobo.

AGRADECIMIENTO

Expresamos nuestro agradecimiento a todo el personal de la UPA por el suministro oportuno de la información; a la Profesora Nancy Moreno de Martínez y al Profesor José Martínez, por su colaboración

permanente en la revisión de esta publicación y a las empresas INELEC y Tomotores C.A. por el financiamiento aportado a los proyectos LOCTI de la Unidad Proyecto Aragua.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Tsui LC, Buchwald M, Barker D, Braman JC, Knowlton R, Schrum JW, et al. Cystic Fibrosis Locus Defined by a Genetically Linked Polymorphic DNA Marker. *Science* 1985; Vol 230: 1054 - 1057.
- 2) White R, Woodward W, Leppert M, O'Connell PO, Hoff M, Herbst F, et al. A Closely Linked Genetic Marker for Cystic Fibrosis. *Nature* 1985; Vol 318: 382-384.
- 3) Wainwright BJ, Scambler PJ, Schmidtke J, Watson EA, Law H-Y, Farrel M, et al. Localization of Cystic Fibrosis Locus to Human Chromosome 7 Cen-q 22. *Nature* 1985; Vol 318:384-385
- 4) Rolo M, Arias S. Importancia de la mucoviscidosis en la etiopatogenia de la diarrea y procesos respiratorios agudos a repetición y/o crónicos y desnutrición en niños venezolanos. *Acta Científica Venezolana* 1982; Vol. 33 Suplemento 1:209.
- 5) American College of Medical Genetics. Technical Standards and Guidelines for CFTR Mutation Testing. http://www.acmg.net/Pages/ACMG_Activities/stds-2002/cf.htm#Table1. 2006. Búsqueda realizada el 12.10.2008 03:00 pm.
- 6) Wright S.W., Norton N.E. Genetic Studies on cystic fibrosis in Hawaii. *Am. J. Hum. Genet.* 1968. Vol 20:157-169.
- 7) Rolo M. Experiencia diagnostica con electrolitos del sudor en homocigotos y heterocigotos de fibrosis quística. Frecuencia y distribución de la enfermedad. Memorias de Avances en Genética. V Congreso Venezolano de Genética 1994. Vol 44: 48-49.
- 8) Torres E., Martínez J., Rolo M., Baeta M., Sánchez S., Meza J., Sánchez J., Parra J., Moreno N. Indagación de la mutación F508 en pacientes con fibrosis quística atendidos en el servicio de neumonología pediátrica de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" (Valencia, Venezuela). *Salus*. 2004. Vol 8 N° 3: 10-16.
- 9) Osorio L., Gamboa A., Cortez J., Moreno N., Baeta M., Martínez J., Pulido N., Sánchez S., Vivas D., Rolo M. Fenotipo genotipo de pacientes con fibrosis quística. *Unidad Proyecto Aragua 1997-2007. Comunidad y Salud*. 2008 Vol 6 N° 2: 1-12.
- 10) Ministerio del Poder Popular para la Salud. Pacientes con fibrosis quística recibirán medicamentos. Disponible: <http://www.msds.gov.ve/ms/modules.php?name=News&file=article&sid=757>. Consultado: 12.10.2008.
- 11) Ministerio del Poder Popular para la Salud. Min-Salud activa Programa Nacional de Fibrosis Quística. Disponible: <http://www.msds.gov.ve/ms/modules.php?name=News&file=article&sid=724>. Consultado: 12.10.2008.
- 12) Morales A., Borjas L, Pineda L, González S, Delgado W, Zabala W y Fernández E. Frecuencia de la mutación f508 en pacientes venezolanos afectados con fibrosis quística. *Invest. Clín.* 2004; Vol 45, no. 2: 121-130.
- 13) Navarro H., Kolbach M., Repetto G., Guiraldes E., Harris P., Foradori A., Poggi h., Sánchez I., Correlación genotipo - fenotipo de un grupo de pacientes con fibrosis quística. *Rev. Med. Chil.* 2002; 130(5):81-475.
- 14) Sánchez Ch., S. Propuesta de un protocolo de actuación médica para fibrosis quística en niños y niñas menores de 2 años con criterios mínimos de inclusión en la red ambulatoria. Niveles I y II de atención. Aragua 2008. Trabajo Especial de Grado. Universidad de Carabobo, 2008.
- 15) Arias Cazorla S., Rodríguez Larralde H. Distancia de nacimiento entre abuelos como indicador del parentesco remoto conyugal en la población venezolana. *Acta Cientif. Ven.* 1980; N° 31, Suplemento 1: 132.

Recibido: Enero, 2010
Aprobado: Junio, 2010