

Experiencias locales e internacionales sobre las pruebas de: electrólitos del sudor, meconio, discinesia ciliar y prueba de turbiedad y precipitación al etanol de Sellek y Hernández*

Por el Dr.:

ANTONIO SELLEK**

Sellek, A. *Experiencias locales e internacionales sobre las pruebas de: electrólitos del sudor, meconio, discinesia ciliar y prueba de turbiedad y precipitación al etanol de Sellek y Hernández.* Rev Cub Ped 49: 3, 1977.

Se hace una revisión de los resultados obtenidos internacionalmente con las pruebas de electrólitos del sudor, meconio, discinesia ciliar y serológica de turbiedad y precipitación al etanol, de Sellek y Hernández, en fibrosis quística. Se destaca el valor de esta última en cuanto a sensibilidad, con la cual se obtuvo un 81,48% a un 100% de positividad. La especificidad en niños normales saludables preescolares es de un 100% de casos negativos. Aun cuando no se ha podido determinar de un modo definitivo la naturaleza de la sustancia responsable de la positividad de la reacción, los estudios electroforéticos parecen demostrar que en el 100% de los casos positivos, hay en la sangre una mucoproteína con los caracteres de la alfa₂ que circularía sola o unida a otro cuerpo. Por otra parte, de existir alguna relación importante con el factor Spock, la positividad se debería a un pequeño péptido que, como es sabido, para ejercer su actividad circularía unido a la inmunoglobulina G (IgG). Se destaca que la prueba —dado su comportamiento frente a niños con fibrosis quística y su negatividad en un 100% de saludables— resulta útil para detectar la enfermedad en la población infantil general. La técnica de la reacción es muy simple y consiste en mezclar con un aplicador de madera en una lámina portaobjeto bien limpia y seca, una gota de alcohol etílico de 95 grados y otra gota de suero sanguíneo fresco, es decir, de reciente extracción. Oscilar suavemente la lámina y leer. En los casos positivos se observa la formación de una turbiedad blanquecina con precipitado insoluble. Los resultados se registran de + a ++++. Los dudosos ±. En los casos negativos hay ausencia de turbiedad manifiesta y el suero permanece estable. Se concluye que además de su simplicidad técnica, la prueba tiene la ventaja de su bajo costo, que es de unas cuatro milésimas de centavo.

* Trabajo presentado en la sesión científica del hospital, correspondiente a octubre 22 de 1976.

** Ex director fundador y asesor científico honorario del laboratorio clínico central del hospital infantil docente "Pedro Borrás Astorga", Calle F y 27, Vedado, La Habana, Cuba.

"Desafortunadamente no hay todavía una prueba universal aplicable, barata, inocua, rápida y exacta para diagnóstico de la fibrosis quística. En todos los casos la sospecha depende de los resultados de la dosificación de los electrolitos del sudor." Editorial del British Medical Association.

"Es necesario intensificar el estudio de la fibrosis quística, sobre todo en los métodos de diagnóstico y de la actual técnica de tratamiento."

G. de Toni

La fibrosis quística representa un grave problema pediátrico¹, y constituye la principal y más importante enfermedad congénita en niños². Esta, por su gravedad y frecuencia es considerada como una enfermedad de interés mundial. Para su estudio se celebran periódicamente conferencias internacionales; la cuarta tuvo lugar en Berna³ en 1966 y la más reciente en París en junio de 1976, donde Cuba estuvo representada por Rojo y Carriles⁴.

En los Estados Unidos⁵, Inglaterra⁶, República Federal Alemana⁷, República Democrática Alemana⁸, Italia⁹, etc. existen institutos de investigación en fibrosis quística. En Cuba —como una sección de la Sociedad Cubana de Pediatría— funciona una comisión dedicada al estudio de la misma.

La frecuencia de esta enfermedad en niños es alrededor de cifras entre 1 × cada 1 000 a 1 × cada 2 000, para hijos de padres de la raza blanca.¹⁰ En los Estados Unidos, tal es el porcentaje de variación. Farber^{11,12} expresa que de las autopsias realizadas en los hospitales pediátricos norteamericanos, de un 2% a un 4% corresponden a esta enfermedad.

En Londres, Bodian¹³ informa que entre 1 300 autopsias la fibrosis quística en niños se encuentra en un 4,2%.

En la ciudad de Moscú¹⁴, el porcentaje de niños nacidos vivos con fibrosis quística, es de 1 × cada 2 500, según datos de Bochova y colaboradores.

En el I Simposio Italiano¹⁵ sobre fibrosis quística celebrado en 1961, se señaló que para dicho país es de 1 × cada 950.

En el Canadá¹⁶, Forstner, Crozier y Stuger expresan que la fibrosis quística es la más letal de las enfermedades genéticas y que probablemente uno de cada veinte o treinta canadienses blancos, son portadores del gene, y que uno de cada 2 000 ó 3 000 niños —tempranamente o más tarde— tienen evidencia de esta enfermedad.

En Suecia¹⁷, Kollberg expresa que anualmente en dicho país se descubren de treinta a cuarenta nuevos casos.

En la República Democrática Alemana¹⁸ su rango es de 0,41 por mil. En Checoslovaquia¹⁹ Houstek y Varsova, en su trabajo titulado "Frecuencia y forma de mucoviscidosis", establecen que en dicho país hay un caso de mucoviscidosis, por cada 2 267 niños nacidos vivos o 0,361 pacientes por cada mil.

En Cuba²⁰, Rojo, Guerra y colaboradores de junio de 1975 hasta el 31 de julio de 1976, es decir, durante un periodo de catorce meses hicieron la prueba del meconio a un total de 18 509 recién nacidos no seleccionados —en 11 unidades hospitalarias— y encontraron tres casos de fibrosis quística, o sea 1 × cada 6 169; se calcula para ese grupo una frecuencia de heterocigóticos de un 2,37%. En dos de los tres casos se comprobó la enfermedad por la prueba de electrolitos del sudor; y en el otro, por necropsia.

Prueba de electrólitos del sudor

La determinación cuantitativa de los electrólitos del sudor (cloro y sodio) es actualmente la investigación fundamental para el diagnóstico de la fibrosis quística. Sobre esta prueba existen numerosos artículos en la literatura médica internacional, en los cuales se estudia bajo aspectos diversos. Entre ellos tenemos: "Anormalidades electro-líticas sobre la prueba del sudor en la enfermedad fibroquística del páncreas".²⁰ "Composición anormal de los electrólitos del sudor en fibrosis quística del páncreas".²¹ "Trastornos electro-líticos asociados con enfermedad fibroquística en niños".²² "Una prueba para el estudio de la concentración de electrólitos en el sudor, utilizando pilocarpina por iontoforesis".²³ "Conductibilidad eléctrica del sudor. Una prueba diagnóstica simple en niños".²⁴ "Análisis del sudor en enfermedad fibroquística, enfermedad pulmonar crónica y controles".²⁵ "Los electrólitos del sudor y su importancia en el diagnóstico de la fibrosis quística del páncreas".²⁶ "Técnica simplificada en el diagnóstico de la fibrosis quística".²⁷ "Anormalidades de los electrólitos del sudor en fibrosis quística".²⁸ "Algunos factores que regulan la composición y formación del sudor humano".²⁹ "Trastornos del equilibrio intracelular iónico de los electrólitos en pacientes con meningitis tuberculosa".³⁰ "Prueba del sudor para el diagnóstico de fibrosis quística. Reporte de un caso fatal".³¹ "Concentración de electrólitos del sudor en niños con fibrosis quística, enfermedad de Addison y dwarfismo hipofisario".³² "Cifra elevada de cloruros en el sudor e hipotiroidismo".³³ "Enfermedad fibroquística y sudor".³⁴ "Pruebas del sudor anormales en pacientes con alergia".³⁵ "La declinación de la prueba del sudor. Comentarios de errores y practicabilidad".³⁶ "Prueba del sudor falsamente negativa en niños con fibrosis quística complicada con edema por hipoproteinemia".³⁷ "Composición electrolítica del sudor".³⁸ "Valor de la determinación sistemática de los elec-

trólitos del sudor en el diagnóstico de la fibrosis quística en la infancia".³⁹ "Electrólitos del sudor en 102 niños sin enfermedad fibroquística del páncreas".⁴⁰

Prueba del meconio

Entre los trabajos de la literatura internacional referentes a esta prueba podemos citar los siguientes: "Comparación química del meconio normal y el de los pacientes con ileomeconial".⁴¹ "Viscosidad y origen del meconio en el ileomeconial".⁴² "Una modificación del escrutinio de la fibrosis quística mediante la albúmina en el meconio".⁴³ "Una nueva prueba de meconio para el pesquaje en recién nacidos de la fibrosis quística".⁴⁴ "Experiencia con una prueba de pesquaje en fibrosis quística".⁴⁵ "Análisis de albúmina en el meconio para el descubrimiento temprano de fibrosis quística".⁴⁶ "Proteínas plasmáticas en el meconio de recién nacidos normales y con fibrosis quística".⁴⁷

Según los datos de Schutt e Isles⁴⁸ el examen de 1 000 muestras de meconio de niños recién nacidos saludables muestra que el 92% contiene menos de un miligramo de albúmina por cada gramo de peso seco y que el 99.6% tienen menos de cuatro miligramos. El estudio de 15 pacientes con fibrosis quística, muestra cifras superiores a 35 mg y un 50% de las muestras contienen más de 200 mg. Dichos autores estiman que la concentración de albúmina en el meconio de pacientes con fibrosis quística debe exceder la cifra de 12.5 mg; mientras que en el meconio normal, dicha concentración no debe exceder la de dos mg. por cc. De un estudio de 55 casos de fibrosis quística por ellos estudiados, solamente tres dan resultados falsamente negativos. La incidencia de falsos positivos en una investigación sobre 68 000 recién nacidos es de un 0.5%. Según Sant'Agnese, la prueba del meconio no demuestra el 16% de los niños recién nacidos con fibrosis quística, que tienen una función pancreática normal o reducida.

Los niños prematuros y aquéllos que muestran sangre o leche en el meconio; así como en los casos de aplicaciones de ungüentos que contienen albúmina, dan reacciones positivas falsas con la prueba del meconio.¹⁴

Discinesia ciliar

Según Spock¹⁵ el defecto básico en la fibrosis quística no es conocido, pero en la actualidad se evidencia deberse a la acción de una sustancia humoral sobre las células de las glándulas exocrinas. Los resultados de tal interacción aumentan la actividad metabólica dentro de las células, alterando la permeabilidad de la membrana de las mismas y cambiando la concentración de los electrolitos; también aumentan las proteínas y la síntesis de los mucopolisacáridos.

El factor Spock está presente en el suero de pacientes con fibrosis quística y en el de los heterocigóticos, los que inhiben la actividad ciliar en: ostras, tréquea de conejos y almejas frescas de agua dulce. El suero de homocigóticos normales no inhibe la actividad ciliar. El inhibidor ha sido separado del suero de los pacientes con fibrosis quística y del de los heterocigóticos. El migra con una fracción catiónica a un pH 8.6.¹⁶ El inhibidor está unido a una fracción que tiene un peso molecular de 125 000 a 200 000. Ahora se conoce que el principio activo es un pequeño péptido con un peso molecular de 5 000 a 10 000¹⁷ que debe unirse a una globulina gamma para ejercer su acción de afectar la actividad ciliar. Este péptido es inactivado por el calor, digestión proteolítica y una prolongada inactivación a 37°C.¹⁸

El factor de la discinesia ciliar es producido en los cultivos de células, tales como fibroblastos de la piel,¹⁹ células amnióticas²⁰ y en el suero sanguíneo.

El factor de la discinesia ciliar es muy lábil. Las muestras de sangre para su investigación deben conservarse en frío, bajo cuyo ambiente deberá tener lugar la retracción del coágulo y luego ser estudiado el suero.

Muchas de las muestras de suero —obtenidas en la forma anterior— de niños con fibrosis quística dan reacciones positivas, aunque la intensidad de la respuesta varía notablemente. El suero de portadores también da resultados positivos.

El de niños normales se comporta como negativo, pero el suero de adultos normales es frecuentemente positivo con una más alta incidencia de lo que podía esperarse del de portadores. Este hallazgo no está todavía explicado.

Forstner, Crozier y Stagers¹⁶ al igual que otros como Conover, Conod y Birschorn²¹ han encontrado resultados positivos en el suero de pacientes con otras enfermedades, tales como: infecciones crónicas, bronquiectasias, disgammaglobulinemias y asma bronquial. Muchas de estas enfermedades están asociadas con altas concentraciones de electrolitos del sudor.

Según Forstner, Crozier y Stagers,¹⁶ prácticamente el hecho más importante de la "discinesia ciliar" es su utilidad para detectar portadores en la población general o al menos en familias con fibrosis quística, ya que no discrimina entre heterocigóticos y homocigóticos, tanto en el suero como en el cultivo de células. Esto limita su utilidad en el pesquaje y también en el pronóstico con amniocentesis.²²

En general se considera que la investigación de la discinesia ciliar es demasiado engorrosa y costosa. Ella requiere un personal altamente especializado, por lo que no se puede esperar su uso en otros campos, que no sean los de la investigación científica.

Su interpretación es altamente subjetiva y no produce resultados reproducibles en otros centros, tal como lo expresan Wood y Sant'Agnese.²³

Otros investigadores como Wilson, John y Fonseca²⁴ demuestran la presencia de diferentes proteínas en el suero de niños con fibrosis quística en delgadas capas en geles policromados. Esto hace abrigar la esperanza de encontrar

una proteína anormal en el suero, la cual puede dar las bases para una investigación objetiva y práctica de homocigóticos y portadores.

Por otra parte, *Bowman, Barnett y otros*²⁷ expresan que aunque el inhibidor ciliar del suero ha sido siempre demostrado en una fracción proteínica que contiene predominantemente inmunoglobulina G, los resultados del fraccionamiento de fibroblastos de los cultivos demuestran que el inhibidor ciliar está presente en una fracción de proteína que contiene tres clases de proteínas de diferente peso molecular, y en la cual la IgG no ha podido ser demostrada.

*Canover, Canod y Hirschorn*²⁸ —como resultado de sus estudios— consideran al factor de la discinesia ciliar en fibrosis quística como una anafilotoxina, un factor cuya fórmula sería C^3 a- IgG.

Prueba de turbiedad y precipitación al etanol, de Sellek y Hernández

Sellek y Hernández en 1971²⁹ aplicaron la prueba de *Sellek, Frade y colaboradores* —propuesta originalmente para el diagnóstico de la "nefrosis lipídica"^{30,31,32}— en "fibrosis quística", e informaron de los resultados en una serie de 266 determinaciones simultáneas en que correlacionaron dicha prueba y la de la determinación cuantitativa de los electrolitos del sudor (cloro y sodio), en niños de nueve meses a 13 años atendidos en el hospital infantil docente, de La Habana, "Pedro Borrás Astorga".

En el grupo de 250 casos en que los resultados de la dosificación de electrolitos (cloro y sodio) fueron normales (cifras de cloro por debajo de 60 mEq/l y de sodio inferiores a 80 mEq/l), la prueba de turbiedad y precipitación al etanol fue negativa en el 98% de ellos y débilmente positiva en tres; uno de los cuales, era hermano de un niño fallecido de fibrosis quística.

En la serie de casos de fibrosis quística (16 pacientes), en los cuales la determinación cuantitativa de los electrolitos

del sudor mostró cifras anormales, la prueba dio resultados positivos en el 81,25%.²⁸ Estos casos se caracterizaron por turbidez y precipitación y no por coagulación como en la nefrosis lipídica.

Fundamento

Descansa en el principio de que una gota de suero fresco, es decir, de reciente extracción, mezclado con una gota igual de alcohol etílico de 95 grados, permanece estable; mientras que el suero sanguíneo de un niño afectado de fibrosis quística en las mismas condiciones, forma una turbiedad con precipitación. Aun cuando no hemos podido establecer de un modo definitivo la naturaleza de la sustancia responsable de la reacción, los estudios electroforéticos parecen demostrar que en el 100% de los casos positivos existe en la sangre una mucoproteína con los caracteres de la alfa 2 que circularía sola o unida a otro cuerpo. Por otra parte, de existir alguna relación importante con el factor *Spock*, la positividad se debería a un pequeño péptido que para ejercer su actividad circularía unido a la inmunoglobulina G (IgG).

Técnica

1. Colocar una gota de alcohol etílico de 95 grados en una lámina portaobjeto, bien limpia y seca y sólo usada para este fin.
2. Con una pipeta del mismo calibre a la usada anteriormente, añadir una gota igual de suero sanguíneo de reciente extracción y conservado en refrigeración hasta que haya tenido lugar la coagulación de la sangre. El suero usado debe estar libre de toda hemólisis.
3. Mezclar mediante un aplicador de madera.
4. Oscilar suavemente la lámina portaobjeto.
5. En los casos positivos se nota la formación de una turbiedad blanquecina con precipitado insoluble.

6. Los resultados se registran de + a + + + +, proporcionalmente al grado de turbiedad. Los casos dudosos se informarán con el signo $\pm$.
7. En los casos negativos hay ausencia de turbiedad manifiesta, y permanece el suero sanguíneo estable.

Comentarios internacionales sobre la prueba de turbiedad y precipitación del etanol de Sellek y Hernández en fibrosis quística

Aun cuando la experiencia internacional sobre la prueba de turbiedad y precipitación al etanol en fibrosis quística es limitada, su aparición ha ganado la atención de diversas personalidades en la materia. El profesor *Fanconi*⁶⁴ la considera de interés. *Norman*⁶⁵ profesor de pediatría de la Universidad de Londres la estima importante y *G. de Toni*⁶⁶ profesor titular de pediatría de la Universidad de Génova, la considera como de profundo valor y necesaria.

El profesor *Romanos*⁶⁸ en unión de *Argüelles* y *Estefanía*, de la Clínica Pediátrica de la Universidad de Sevilla (titular: profesor *Suárez*), publican en la "Revista Española de Pediatría", su experiencia con la prueba a través de un artículo titulado "Prueba del etanol y fibrosis quística"; ellos muestran los resultados con la prueba en 108 enfermos de las vías respiratorias. De ellos, en cinco pacientes con fibrosis quística, la misma fue positiva (+ + +, + +, +) en todos, o sea en el 100%, y se correlacionó bien con la clínica. Ellos destacan textualmente que su experiencia está de acuerdo con los resultados de *Sellek* y *Hernández*, y señalan además, la extrema facilidad de realización y la seguridad de sus resultados en gran escala. Expresan asimismo que debe existir alguna relación importante con el factor de Spock.

*Barbara H. Bowman*⁶⁷ del departamento de química biológica y genética de la Universidad de Texas expresa, que

por el momento no le es posible predecir, si el precipitado observado con la prueba serológica del etanol —para el diagnóstico de la fibrosis quística— es el mismo inhibidor ciliar, el cual es aislado de los cultivos de fibroblastos.

*Polacov*⁶⁹ jefe de trabajos prácticos de la cátedra de pediatría de la Universidad de Córdoba (Argentina), en comunicación personal, considera al método sencillo y de extrema facilidad de realización. Lo practicó en cinco casos de fibrosis quística y en todos dio resultados positivos que fueron confirmados por la prueba del sudor. Sobre veinte sueros de niños normales, la prueba fue negativa en todos.

*Sánchez y Rojo*⁷⁰ en el servicio de vías respiratorias del hospital infantil docente "Pedro Borrás Astorga" de La Habana, estudian la prueba de turbiedad y precipitación al etanol en 54 pacientes, de los cuales hay nueve fallecidos, y encontraron reacciones positivas en 44, o sea, en el 81.48%. Entre los restantes diez los hallazgos fueron de dos dudosos (3.63%) y ocho negativos (14.81%).

Con el suero sanguíneo de 25 niños prescolares sanos (para carnet de salud preescolar) todos, o sea el 100%, mostraron resultados negativos.

De los nueve casos fallecidos, cinco, o sea el 55.55% tenían la prueba positiva; y en cuatro era negativa 44.44%.

Practicada la reacción en un grupo de 96 familiares: padres, madres y hermanos, los resultados fueron:

madres	45.45% de positivos
padres	18.18% de positivos
hermanos	42.10% de positivos

Comentarios sobre las pruebas de electrólitos del sudor, meconio y discinesia ciliar en fibrosis quística

La determinación cuantitativa de los electrólitos del sudor (cloro y sodio) es actualmente la investigación fundamental para el diagnóstico de la fibrosis quística, la cual es anormal en el 98%

de los casos. Una elevación del cloro sobre 60 y de sodio sobre 80 es anormal y se le considera en niños como característica de la enfermedad.^{20-22,40,60}

La prueba de la determinación de los electrolitos del sudor en lactantes muestra fluctuaciones limitadas y se aproximan a los 20 mEq/l, de modo que los niveles de 40 a 50 mEq/l son considerados como sospechosos.¹⁰

La prueba de electrolitos del sudor se le considera como confiable en el diagnóstico de la fibrosis quística, pero técnicamente difícil en un programa de pesquiasaje. Ella es confiable en homocigóticos y no descubre a los portadores.

La prueba del sudor da falsos positivos en la enfermedad de Addison y nanismo hipofisario.³² También resulta así en la meningitis tuberculosa³⁹ y en el hipotiroidismo.³³ Según Conn³⁵ es un buen índice de actividad corticoadrenal. En los casos de fibrosis quística con hipoproteinemia y edema, ella ofrece resultados negativos.³⁷

Una alta concentración de proteínas en el meconio es característica de la fibrosis quística. El exceso de proteína no es muco. Dicha proteína se considera derivada del líquido amniótico tragado por el feto en el útero. Como dicha proteína no es digerida por las enzimas pancreáticas, se acumula en el meconio. Esta prueba puede dar resultados falsamente negativos. Así Forstner, Crozier y Stuger¹⁶ lo encuentran en tres ocasiones en una estadística de 55 casos. La incidencia de falsos positivos para estos autores es de 0,5%. En los niños prematuros y en aquéllos que muestran sangre o leche en el meconio, y en aquéllos a los que se han practicado aplicaciones de ungüentos que contienen proteínas se pueden encontrar reacciones falsamente positivas.

La prueba del meconio según Sant' Agnese¹⁶ no demuestra el 16% de los niños recién nacidos con fibrosis quística que tienen una función pancreática normal o reducida.

Según Forstner, Grozier y Stugers¹⁶ la proporción de negativos con esta prueba es relativamente alta para usarla como pesquiasaje, y por tanto no se le considera ideal para tal propósito. Todo diagnóstico hecho con la prueba del meconio es esencial de que sea confirmado por la prueba del sudor. Por lo demás la prueba del meconio, para descubrir homocigóticos en recién nacidos es simple, barata y razonablemente específica.

Según Kollberg,¹⁹ el grado de sensibilidad de la prueba es de un 89%, y su especificidad es de un 99,8%.

El suero de los pacientes con fibrosis quística y el de los portadores tienen un factor denominado de "discinesia ciliar".⁴⁹ Se considera que el principio activo del factor es un péptido. El mismo es pequeño y tiene un peso molecular de 5 000 a 10 000. El migra con una fracción catiónica a un pH de 8,6.⁵⁴ La globulina gamma a la cual está unido el factor de la inhibición ciliar tiene un peso molecular de 125 000 a 200 000. El factor de la discinesia ciliar es inactivado por el calor, digestión proteolítica y una prolongada inactivación a 37°C. El factor de la discinesia ciliar es producido en los cultivos de células tales como fibroblastos de la piel,⁵⁷ células amnióticas⁵⁸ y en el suero sanguíneo.

Dicho factor es muy lábil. Las muestras de sangre —para su investigación— deben conservarse en frío, bajo cuyo ambiente deberá tener lugar la retracción del coágulo y ser luego estudiado el suero. Muchas de las muestras de sueros de niños con fibrosis quística dan con la prueba de la discinesia ciliar resultados positivos, aunque la intensidad de la respuesta varía notablemente. Los sueros de portadores también dan resultados positivos.

Los niños normales se comportan como negativos, pero los sueros de adultos normales son frecuentemente positivos con una más alta incidencia de lo que podía esperarse. Este hallazgo no ha sido aún explicado.

Forstner, Grozier y Stagers,¹⁶ al igual que otros como Conover, Conod y Birschorn¹⁷ han encontrado resultados positivos con el suero de pacientes con otras enfermedades, tales como: infecciones crónicas, bronquiectasias, disgamaglobulinemias y asma bronquial. Muchas de estas enfermedades mues-

tran altas concentraciones de electrolitos del sudor.

En general se considera que la prueba de la discinesia ciliar es demasiado costosa y engorrosa. Ella requiere un personal altamente especializado para esperar su uso en otros campos que no sean los de la investigación científica.

SUMMARY

Sellek, A. *Local and international experiences with the sweat electrolytes, meconium, ciliary dyskinesia tests, and the Sellek and Hernández turbidity and precipitation to ethanol test.* Rev Cub Ped 49: 3, 1977.

A review is made of the results internationally obtained with the sweat electrolytes, meconium, ciliary dyskinesia tests, and the Sellek and Hernández turbidity and precipitation to ethanol test in the cystic fibrosis. The value of the latter is emphasized regarding its sensitivity, which obtained an 81.48% at a 100% positivity. The specificity in pre-school, healthy, normal children is a 100% of negative cases. Even though the nature of the substance responsible for this positivity in the reaction has not been definitely established, the electrophoretic studies seem to prove that, in a 100% of the positive cases, there is a mucoprotein in the blood having the characteristics of Alpha 2 which would circulate alone, or linked to another body. On the other hand, if there is any important relation to Spock factor, the positivity would depend upon a small peptide which, as we all know, would circulate together with the immunoglobulin G (IgG) in order to carry out its activity. Due to its behavior in children with cystic fibrosis, and to its negativity in a 100% of the healthy children, is pointed out that the test is useful for the detection of the disease in the general infantile population. The reaction technique is very simple, and consists in mixing on a clean and dry slide a drop of 95° ethilic alcohol and one drop of fresh—recently drawn—blood serum. Wave slightly the slide, and then read it. In the positive cases a whitish turbidity formation with insoluble precipitate is observed. The results are registered from + to + + +. The doubtful ones are +. In the negative cases there is no turbidity, and the serum is steady. Besides the advantage of its simple technique the test is of low cost, just a few thousand parts of a cent.

RESUME

Sellek, A. *Expériences locales et internationales sur les épreuves de: électrolytes de la sueur, meconium, dyscinésie ciliaire et épreuve de turbidité et précipitation à l'éthanol de Sellek et Hernández.* Rev Cub Ped 49: 3, 1977.

On fait une révision des résultats obtenus à niveau international électrolytique de la sueur, le meconium, dyscinésie ciliaire et sérologique de turbidité et précipitation à l'éthanol, de Sellek et Hernández, en fibrose kystique. Il est à souligner la valeur de cette dernière en ce qui concerne la sensibilité, dont on a obtenu un 81,48% à un 100% de positivité. La spécificité chez des enfants normaux préscolaires est de 100% de cas négatifs. Quoique on n'a pas pu déterminer de manière définitive la nature de la substance responsable de la positivité de la réaction, les études électrophorétiques semblent démontrer que dans le 100% des cas positifs, il y a dans le sang une mucoprotéine avec les caractères de l'alpha² qui circulerait seule ou ensemble à un autre corps. Par ailleurs, s'il existe une certaine réaction importante avec le facteur Spock, la positivité se devrait à un petit peptide qui pour exercer son activité circulerait ensemble à une immunoglobuline (G (IgG)). Il est à souligner que l'épreuve étant donnée son comportement face aux enfants avec fibrose kystique et leur négativité dans un 100% des enfants en bon santé est utile à fin de détecter la maladie dans la population infantile générale. La technique de la réaction est très simple. On fait le mélange sur une lame porte-objet bien propre et sèche, et une goutte d'alcool éthylique à 95 degrés et une autre goutte de serum sanguin frais.

c'est à dire, récemment extrait. On fait osciller légèrement la lame et on fait la lecture. Dans les cas positifs on observe la formation d'une turbidité blanchâtre avec précipité insolubles. Les résultats enregistrés sont de + à ++++. Les douteux +. Dans les cas négatifs il n'y a pas de turbidité manifeste et le serum est stable. En plus de sa simplicité technique, l'épreuve a l'avantage de son coût bas, qui est de quelques millésimes de centime.

Резюме

Селек, А. Местный и интернациональный опыт по породе проб: электролитов пота, мекония, цилиарной дискинезии и пробы на потугнение и оседание на этанол по Селек и Эрнандес. *Rev Cub Ped* 49: 3, 1977.

Производится обзор интернациональных полученных результатов электролитов пота, мекония, цилиарной дискинезии и серологии потугнения и оседания на этанол, по Селек и Эрнандес, при кистозном фиброзе. Подчеркивается чувствительность этой последней пробы, с которой был получен положительный результат в 61,4% случаев. У здоровых нормальных детей дошкольного возраста проба отрицательна в 100% случаев. Хотя не было возможно определить окончательно природу субстанции, от которой зависит положительный результат реакции, в крови имеется мукопротеин с характеристикой альфа-2, который циркулирует один или в соединении с другим белком. С другой стороны, если существует определенная связь с фактором Спок, положительная реакция зависит от маленького пептида, который, как известно, что он производить свое действие должен циркулировать в соединении с иммуноглобулином G (IgG) подчеркивается, имея ввиду положительность реакции детей с кистозным фиброзом и отрицательность ее в 100% у здоровых детей, применимость этой реакции для определения заболевания среди всего детского населения. Техника реакции проста и состоит в том, что смешивают при помощи деревянной палочки на чистой и сухой пластинке одну каплю этилового спирта 95 и одну каплю свежей сыворотки крови, т.е. недавно полученной. Покачать слегка пластинку и читать. В положительных случаях наблюдается формирование белесого помутнения с нерастворимым осадком. Результаты регистрируются от + до ++++. Сомнительное + в отрицательных случаях не наблюдается помутнение, и сыворотка не изменяется. В заключение указывается, что эта проба имеет свои достоинства в виду низкой стоимости, которая составляет 4 тысячных сентава.

BIBLIOGRAFIA

1. Galli, E. A.; Landing, B. H. Hepatic cirrhosis in hereditary disorders of metabolism. *Am J Clin Pathol* 26: 1398, 1956.
2. Manual Merk. Cuarta Edición. 1968.
3. Fourth International Conference on Cystic Fibrosis of the Pancreas. Berna, Sep. 20-23. 1966.
4. Conferencia Internacional de Fibrosis Quística. París, junio 1, 2, 4 de 1976.
5. Cystic Fibrosis Research Institute.
6. The Cystic Fibrosis Research Trust. Londres.
7. Bergmeyer, J. G. Goal of the Dutch foundation for cystic fibrosis. *Maandschr. Kinder-geneesk* 37: 150, 1969.
8. Gottschalk, B. Mucoviscidosis en la República Democrática Alemana. *Dtschgrundth Wess* 27/48, 2292, 1972.
9. Mengoli, V.; Mastella, G. Centre di Diagnosi, Cura e Recerche per le Mucoviscidosi. *Instituti Hospitaliere de Verona, Suplemento a Il Fracastoro*, n. 3-4, 1970.
10. Nelson, W. E. Tratado de Pediatría. Quinta Edición. 1965.
11. Farber, S. The relation of pancreatic achilia to meconium ileus. *J Pediatr* 24: 387, 1944.
12. Farber, S. Pancreatic function and disease in early life. Pathologic change associated with pancreatic insufficiency in early life. *Arch Pathol* 37: 238, 1944.

13. Bodian, M. Fibrocystic disease of the pancreas. A disorder congenital of mucus production. Ed. Heineman, London.
14. Bochkova, D. N. y otros. Incidencia de mucoviscidosis entre niños en Moscú. *Pediatrya*, núm. 12, Dic. 1974.
15. La fibrosis quística del páncreas (mucoviscidosis). I. Simposio Italiano (Genova, 26 Feb. 1961). *Minerva Pediatrica*, 13: 1279, 1961.
16. Forstner, G. et al. Cystic fibrosis: present status and future prospects in detection of patients and carriers. *Can Med Assoc J* 113 (6): 550, 1975.
17. Primera reunión anual del grupo europeo de investigación en fibrosis quística. Estocolmo 24-25, agosto de 1970. *Progresos de Pediatría y Puericultura*, XIV, Fas. 1, Pág. 98.
18. Rojo, M. Comunicación personal.
19. Kollberg, H. Screening for cystic fibrosis by analysis of albumin in meconium. *Acta Paediatr Scand* 64: 577, 1975.
20. Darling, R. C. et al. Electrolyte abnormalities of the sweat in fibrocystic disease of the pancreas. *Am J Med Sci* 225: 67, 1953.
21. Di Sant'Agnese, P. A. et al. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics* 12: 549, 1953.
22. Di Sant'Agnese, P. A. et al. Sweat electrolyte disturbances associated with childhood pancreatic disease. *Am J Med* 15: 77, 1953.
23. Gipson, L. E.; Cook, R. E. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 23: 545, 1959.
24. Shwachman, H. et al. Electrical conductivity of sweat. A simple diagnostic test in children. *Pediatrics* 32: 85, 1963.
25. Weeks, M. M.; Brown, G. A. A sweat analysis in fibrocystic disease, chronic pulmonary disease and controls. *Arch Dis Child* 33: 74, 1958.
26. Rodríguez, R. A. y otros. Los electrolitos del sudor y su importancia en el diagnóstico de la fibrosis quística del páncreas. *Rev Cub Ped XXXVIII*: 317, 1956.
27. Barbero, G. A. et al. Simplified technique for the sweat test in the diagnosis of fibrocystic disease of the pancreas. *Pediatrics* 18: 189, 1956.
28. Barbero, G. J.; Sibiang, M. S. The electrolytic abnormality in cystic fibrosis. *Pediatr Clin North Am* 11: 983, 1964.
29. Darling, R. C. Some factors regulating composition and formation of human sweat. *Arch Phys Med* 29: 150, 1948.
30. Harrison, H. C. et al. Disturbances of ionic equilibrium of intracellular electrolytes in patients with tuberculous meningitis. *J Clin Invest* 31: 300, 1952.
31. Misch, K. A.; Holden, A. M. Sweat for the diagnosis of fibrocystic disease of the pancreas. Report a fatality. *Arch Dis Child* 33: 179, 1958.
32. Fanconi, G. Concentración electrolítica en el sudor de niños con fibrosis quística del páncreas. *Enfermedad de Addison y diabetes hipofisario*. *Schweiz Med Wochenschr* 91: 578, 1961.
33. Modoff, L. Elevated sweat chloride and hypothyroidism. *J Pediatr* 73: 224, 1968.
34. Fibrocystic disease and sweat. *Lancet* 1: 1035, 1961.
35. Asia, D. et al. Abnormal sweat tests and cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 96: 605, 1958.
36. Gipson, L. E. The decline of sweat test. Comments of pitfalls and reliability. *Clin Pediatr* 12: 450, 1973.
37. Goldman, A. S. et al. Falsely negative sweat test in children with cystic fibrosis complicated by hypoproteinemia edema. *Pediatr* 59: 301, 1961.
38. Conn, J. A. Electrolyte composition of sweat. *Arch Intern Med* 54: 301, 1961.
39. Zelenzi, M. et al. Value of the systematic determination of sweat electrolytes in the diagnosis of cystic fibrosis in childhood (report in 569 determinations). *Rev Clin Pediatr* 81: 818, 1968.
40. Rojo, M. Electrolitos en el sudor en 102 niños sin enfermedad fibroquística del páncreas. *Rev Cub Ped* 43: 319, 1971.
41. Buchanan, D.; Rapoport, S. Chemical comparison of normal meconium and in meconium from ileus patients. *Pediatrics* 9: 304, 1952.
42. Young, D. M. et al. Viscosity and origin of meconium in meconial ileus. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. *Am J Med Technol* 24: 139, 1958.
43. Sziber, R. Una modificación del escrutinio de la fibrosis quística, mediante la albúmina en el meconio. *Medizinische Akademie Magdeburg Abteilung Humangenetik*. *Helv Paediatr Acta*, 1973.
44. Stephan, U.; Busch, E. U. W. Meconium ein neuer Screening Test Ziem Nachweis der Mukoviszidose beim Neugeborenen. *Klin Paediatr* 186: 79, 1974.

45. Stephan, U.; Busch, E. U. Experience with screening for cystic fibrosis-paper. Presented at 15 annual meeting by cystic fibrosis. Washington, D. C., 1974.
46. Kellreng, K. et al. Analysis of albumin in meconium for early detection of cystic fibrosis. Methodological study. Scand J Clin Lab Invest 33: 333, 1974.
47. Ryley, H. C. et al. Plasma proteins in meconium from normal infants and from babies with cystic fibrosis. Arch Dis Child 49: 101, 1974.
48. Schutt, W. H.; Isles, T. E. Protein in meconium from meconium ileus. Arch Dis Child 43: 178, 1968.
49. Spock, A. et al. Abnormal serum factor in patients with cystic fibrosis of the pancreas. Pediatr Res 1: 183, 1967.
50. Barnett, D. R. et al. Cystic fibrosis growth kinetics and production of ciliary inhibitor by cultured fibroblast. Rep Biol Med 31: 691, 1973.
51. Barnett, D. R. Cystic fibrosis molecular weight estimation of ciliary inhibitor. Tex Rep Biol Med 31: 703, 1973.
52. Canover, J. H. et al. Studies in ciliary dyskinesia factor in cystic fibrosis as anaphylatoxin factor C3a-IgG complex. Life Sci 14: 253, 1974.
53. Barnett, D. R. et al. Loss of ciliary inhibitory effect of the cystic fibrosis factor following proteolytic digestion and heat denaturation. Tex Rep Biol Med 31: 697, 1973.
54. Bowman, B. H. et al. Cystic fibrosis: synthesis of ciliary inhibitor by amniotic cells. Clin Genet 4: 461, 1973.
55. Wood, R. E.; Sant'Agnese, P. Bioassays of cystic factor. Lancet 2: 1452, 1973.
56. Wilson, G. B. Demonstration of serum protein differences in cystic fibrosis by isoelectric focusing layer polyacrylamide gels. Clin Chim Acta 49: 79, 1973.
57. Bowman, B. H. et al. Cystic fibrosis: fractionation of fibroblast media demonstrating ciliary inhibition. Proc Natl Acad Sci USA 70: 458, 1973.
58. Danes, B. S. et al. Characterization of cystic fibrosis factor and its interaction with human immunoglobulins. J Exp Med 137: 1538, 1973.
59. Canover, H. et al. Ciliary dyskinesia factor in immunological and pulmonary disease. Lancet 1: 1194, 1973.
60. Sellek, A.; Hernández, H. Prueba de turbiedad y precipitación al etanol para el diagnóstico de la fibrosis quística. Rev Cub Ped 43: 129, 1971.
61. Sellek, A. y otros. Prueba de Sellek y Frade para el diagnóstico de la nefrosis lipídica. Rev Cub Ped 38: 455, 1966.
62. Sellek, A. y otros. Prueba de Sellek y Frade de coagulación al etanol para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la nefrosis lipídica. Rev Cub Ped 40: 1, 1968.
63. Romanos, A. et al. Prueba del etanol y fibrosis quística. Revista Española de Pediatría 29: 93, 1973.
64. Fanconi, G. Comunicación personal.
65. Norman. Comunicación personal.
66. De Toni, G. Comunicación personal.
67. Bowman, H. Comunicación personal.
68. Polacov, P. Comunicación personal.
69. Sánchez, J.; Rojo, M. Comunicación personal.

Recibido: octubre 28, 1976.

Aprobado: enero 13, 1977.