

## FIBROSIS QUISTICA DEL PANCREAS \*

por los Dres. JULIO ESPINOZA S., y HUMBERTO RECCHIONE P.

Instituto de Anatomía Patológica y Cátedra Extraordinaria de Pediatría del Prof. A. Steeger del Hospital "M. Arriarán"

En Sesión Ordinaria de la Sociedad de Anatomía Normal y Patológica de Chile, celebrada el 26 de abril de 1950, tuvimos la oportunidad de presentar documentadamente un caso correspondiente a la afección que hoy nuevamente nos preocupa, caso que, como los que ahora traemos a vuestra consideración, fué un hallazgo microscópico de autopsia y el primero que hasta esa época había sido dado a conocer en nuestro ambiente científico. Con posterioridad, el Dr. Oscar Correa y colaboradores del Hospital "Luis Calvo Mackenna", en dos presentaciones hechas en el curso del año próximo pasado, han comunicado a esta Sociedad tres nuevos casos.

*Nomenclatura.* La Fibrosis Quística del Páncreas, enfermedad aún poco conocida en su aspecto etio-patogénico, ha recibido una nomenclatura muy variada de parte de los diversos autores que la han estudiado, basándose cada uno de ellos en la personal importancia

que han concedido a algunos de sus signos clínicos o anatómicos o a la interpretación patogénica de la misma. Así es, como se la conoce también con estos diferentes nombres: "Esteatorrea Pancreática Congénita", "Agnesia de la porción exocrina del Páncreas", "Pancreatitis Crónica Intersticial de la Infancia", "Broncopancreosis", "Disporia Entero-Bronco. Pancreática" y "Síndrome de Landsteiner-Andersen-Fanconi".

*Frecuencia.* Desde que Landsteiner en 1905 publicó el primer caso de ileus meconio, han aparecido en la literatura extranjera alrededor de 200 casos. Dignas de recordar son las publicaciones hechas por Parmelle en 1935, quien planteó por primera vez la probable relación entre el síndrome de esteatorrea infantil y la insuficiencia pancreática en su función exocrina, la de Dorothy Andersen en 1938 con un extenso estudio de 49 casos y las numerosas observaciones de Fanconi y sus ayudantes, tra-

\* Entregado para su publicación el 3 de diciembre de 1952.

bajos todos que junto con allegar nuevos documentos anatómo-clínicos a los ya existentes, discurren afanosamente respecto de su probable etiopatogenia.

Los autores están de acuerdo, en que esta enfermedad afecta principalmente al sexo femenino en una proporción de 2 a 1 y a veces tiene carácter familiar. Su frecuencia varía del cero al 12%. Así por ejemplo, Ballabriga y Sánchez, no habiéndola encontrado nunca, realizaron el estudio sistemático del páncreas en 1949 y en 52 necropsias de lactantes y niños pequeños, la encontraron en 5 casos, o sea, en el 9.6%. Blackfan y May, en 2.800 autopsias hasta 1938, la encontraron en el 1.25%; desde entonces hasta 1942 en el 4.8% y posteriormente en el 8% de las autopsias. Farber la encontró hasta 1942 en el 4.8% y en los últimos años en el 12% del material de autopsias. Cifras del 2 al 3% de hallazgos de esta enfermedad en necropsias, son dadas por Muntel y Middleton, Andersen y Bodian.

Es aceptado también por muchos investigadores, que la lesión pancreática se inicia, la mayoría de las veces, antes del nacimiento, lo cual ha podido ser comprobado en el examen post-mortem de los que fallecieron en la primera semana de la vida. Sin embargo, no son raros los casos en que la enfermedad que comentamos ha sido encontrada en niños mayores sobre 2 años de edad, alcanzando algunos a la edad escolar y aún a los 11 años de edad (Andersen).

**Etiopatogenia.** Es totalmente desconocida. Varias teorías procuran explicar el desarrollo de la enfermedad. Estas son: 1ª avitaminosis A; 2ª atresia congénita u obstrucción de los grandes conductos pancreáticos o biliares; 3ª secreción exocrina pancreática anormal; 4ª pancreatitis fetal, y 5ª factor Rh. Cada una de estas teorías poseen argumentos que las favorecen, pero también otros que las contradicen. Abbott y cols. resumen las numerosas teorías patogénicas en dos grupos principales: 1º que el defecto primario se encuentra en el mecanismo secretor del páncreas y que las alteraciones broncopulmonares son sus secuelas y consecutivas a las perturbaciones nutritivas, y 2º que se trataría de una enfermedad generalizada, que afectaría todo el sistema muco-secretor y en la que las manifestaciones pancreática y pulmonar son los elementos más evidenciables.

**Sintomatología.** A este respecto es preciso adelantar, que no obstante las descripciones de los diferentes autores que tratan de asig-

narle una fisonomía característica, no hay elementos de juicio suficientes, ni clínicos de laboratorio, que den seguridad del 100% en los casos sospechosos como tales. En ese predicamento, sólo es dable suponer la lesión, siempre que se piense en ella y es sólo la anatomía patológica la que puede afirmar categóricamente su existencia.

Andersen divide en 4 los tipos de presentación clínica de la Fibrosis Quística del Páncreas: 1º ileo meconial; 2º forma de manifestación respiratoria a repetición, predominante; 3º forma de manifestación digestiva, cuyo diagnóstico diferencial debe hacerse con la Enfermedad Celiaca, y 4º formas mixtas y subclínicas. Este autor concede, además, importancia a la edad de la aparición del cuadro. El primer tipo es del recién nacido, el segundo se presenta en los 3 ó 4 primeros meses hasta el 6º mes; el tercero es del niño mayor de esa edad y el cuarto tipo corresponde a todos aquellos casos que no pueden incluirse en los otros tipos, lo que habla de lo artificial e inconsistente de la clasificación. Por otra parte, diversos autores que han estudiado esta enfermedad, manifiestan que en estos diferentes cuadros calificados como tales, la anatomía patológica tiene características sumamente variables, que van desde la insignificante lesión hasta la fibrosis quística más completa, no habiendo relación estricta entre este cuadro anatómo-patológico y su presentación clínica. Señalan, además, los mismos autores, que se encuentran muchas veces estos mismos cuadros sin modificaciones de la anatomía del páncreas.

**Anatomía Patológica.** En el páncreas, se describen lesiones correspondientes a una fase inicial y a otra de completo desarrollo. En la primera se observa dilatación de los acinis y conductos excretorios lobulillares, los cuales contienen, como hallazgo típico, abundante sustancia homogénea, eosinófila. Conectivo muy aumentado alrededor de los lobulillos, en forma de tejido fibroso infiltrado intensamente por linfocitos y células plasmáticas. En la fase avanzada estas lesiones son más difusas y acentuadas, alcanzando a la formación de múltiples pequeños quistes con epitelio aplanado endoteliforme. En ocasiones se halla metaplasia de los conductos. El intersticio revela tejido conjuntivo escasamente infiltrado por linfocitos que rodean acinis y lobulillos, alterando totalmente la estructura normal del órgano. En algunos casos, niños sobre un año de edad, el tejido parenquima-

tosos se observa reemplazado por grasa. Los islotes de Langerhans permanecen generalmente normales, aunque en ocasiones también se observan comprometidos por la fibrosis intersticial. El aspecto macroscópico del páncreas es normal o con ligeras alteraciones, tales como disminución del tamaño, aumento de consistencia y color gris blanquecino marcado.

El estudio histopatológico de los pulmones demuestra con mucha frecuencia dilatación de los bronquiolos terminales, que contienen sustancia coagulada con escasos polinucleares y macrófagos, lesiones de bronquitis y peribronquitis y focos bronconeumónicos generalmente intersticiales. En casos avanzados, se agregan lesiones metaplásicas de la mucosa bronquial y de la tráquea, fibrosis pulmonar y bronquiectasia.

El hígado es otro órgano que se afecta con cierta frecuencia, un tercio de los casos según algunos autores, en forma de infiltración grasosa, más constante en niños que fallecen después de los 6 meses de edad.

Junto a las lesiones descritas, no es raro observar anomalías congénitas en otros órganos: atresia intestinal, de las vías biliares extrahe-

páticas, del conducto de Wirsung o del uréter, cirrosis biliar, etc.

### Nuestros casos

Durante los años 1950 al 52 hemos tenido oportunidad de encontrar en nuestro material de autopsias, 15 casos de Fibrosis Quística del páncreas. Después de obtenido el primero, en enero de 1950 (Necropsia N° 54/50), procedimos a examinar rutinariamente el páncreas, hígado y pulmones de 86 casos sucesivos de autopsia, en sus aspectos macro y microscópico, lo cual nos demostró la existencia de 4 casos con la enfermedad que ahora comentamos. Con posterioridad a estos hallazgos, encontramos 10 casos más, ya sea en forma fortuita o impresionados por el aspecto macroscópico del páncreas, procedimos a su estudio microscópico.

Según puede observarse en el cuadro adjunto, 10 corresponden al sexo masculino y 5 al femenino. Respecto de la edad, 10 son menores de 1 año, 2 de los cuales sólo han alcanzado a la segunda semana de vida; 3 son de 1½ años más o menos y los 2 restantes de 2 y 5 años, respectivamente.

Resumen Anatómico-Clinico de 15 casos de Fibrosis Quística del Páncreas

Casos N.º	Necropsias N.º	Edad y sexo	Enfermedades anteriores del aparato digestivo	Enferm. actual	Síntomas predominantes	Causa de muerte	PANCREAS				Hígado Graso
							Consist.	Quistes	Fibrosis	Inflam.	
1	54/50	2 m. F.	—	Toxicosis	Vómitos Diarreas	Distrofia Toxicosis Enterocol.	Aument.	+++	+++	++	++
2	134/50	2 a. F.	—	Foliomiel.	Parálisis	Asistolia	Normal	++	+	+	++
3	134/50	11/2 a. m.	Dispepsia a repetit.	Toxicosis	Vómitos Diarreas	Broncon. Distrofia	Normal	+++	+	+	+++
4	207/50	2 m. M.	—	Cardiopt. conuzén.	Cianosis	Cardiopt.	Normal	++	++	++	++
5	247/50	5 a. M.	—	F. Tifoid.	Diarrea	Perforac. tífica	Aument.	++	—	++	+++
6	410/50	4 m. F.	—	Toxicosis	Diarrea Vómitos	Toxicosis Distrofia	Aument.	++	+++	+++	++
7	468/50	7 m. M.	—	Toxicosis	Diarrea Fiebre	Toxicosis	Aument.	++	+	+	+++
8	492/50	8 m. M.	—	Toxicosis	Deshidratación	The. miliar	Aument.	++	+	+	—
9	141/51	13 ds. F.	—	Distrofia Disnea Decaim.	Disnea	Broncon.	Aument.	++	++	++	++
10	171/51	15 ds. M.	—	Toxicosis	Diarrea Vómitos	Broncon.	Normal	++	+	+	—
11	345/51	8 m. F.	—	Distrofia Est. grip.	Fiebre Coriza	Toxemia Broncon.	Aument.	++	+	+	+
12	396/51	2 m. M.	—	Toxicosis	Diarrea Vómitos	Broncon. Distrofia	Normal	+++	—	—	++
13	458/51	3 m. M.	—	Toxicosis	Diarrea Vómitos	Toxemia Broncon.	Aument.	++	+	+	—
14	460/51	10 m. M.	Diarrea a repetit.	Distrofia grave	Diarrea Vómitos	Broncon. Distrofia	Aument.	+++	+++	+++	+++
15	480/51	15 m. M.	—	Distrofia Est. convuls.	Diarrea Est. convuls.	Encefal. Broncon.	Aument.	+++	—	—	+++

Los antecedentes clínicos de estos casos pueden resumirse en la siguiente forma: 2 poseen el dato de dispepsia o diarreas a repetición (casos 13 y 14) y fueron hospitalizados por toxicosis 8 de ellos, comprobándose al examen físico una evidente distrofia en 7 casos. Los síntomas predominantes que acusaron en su estadía hospitalaria fueron de parte del aparato digestivo en 10 de ellos, aunque su causa etiológica en algunos casos nada tuvo que ver con trastornos nutritivos primarios. Su causa de muerte se debió a toxicosis o bronconeumonía, a veces asociadas, en 11 casos.

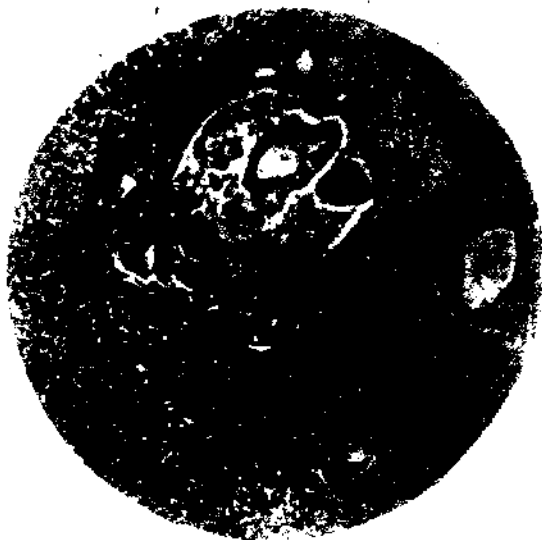
Las lesiones del páncreas pueden resumirse como sigue: al examen macroscópico, 10 presentaban discreto aumento de consistencia, entre los cuales 1 (caso 15) aparecía finamente granuloso en su superficie externa; los 5 restantes eran de consistencia normal; en todos ellos el órgano tenía tamaño normal. Al examen microscópico se encontró formación de microquistes en todos los casos, en una intensidad que catalogamos de ++ y +++, correspondiendo a la primera 9 casos y 6 a la segunda. La dilatación de los acinis era general, comprometiendo, además, los conductos excretores tanto intra como interlobulillares, todos los cuales contenían abundante material grumoso eosinófilo, formando muchas veces concreciones ovoideas o redondeadas. Las células epiteliales limitantes de los acinis, en los casos con más acentuada dilatación, aparecían cúbicas o aplanadas (microfotografías 1, 2 y 3). La fibrosis intersticial era en general escasa, sobresaliendo 3 casos con +++,

MICROFOTOGRAFIA Nº 1



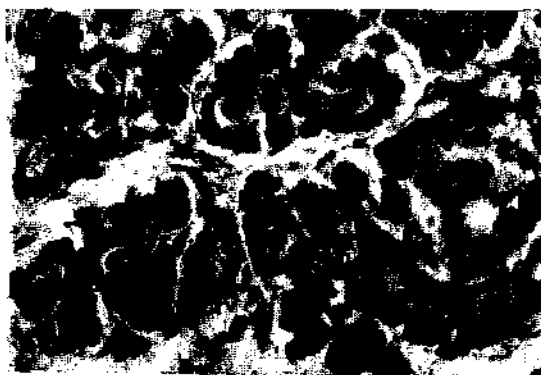
X 25.—Hematox.-Eosina.—Estroma muy engrosado que en partes ocupa el parénquima pancreático. Numerosas cavidades redondas, de todos tamaños, diseminadas en el tejido glandular (Necropsia Nº 54/50).

MICROFOTOGRAFIA Nº 2



X 80.—Hematox.-Eosina.—Cavidades de tamaño diferente ocupadas por abundante material homogéneo o granuloso y revestidas por epitelio cilíndrico, cúbico o plano. Estroma infiltrado por elementos redondos pequeños. (Necropsia Nº 54/50).

MICROFOTOGRAFIA Nº 3



X 400.—Hematox.-Eosina.—Acinis dilatados y repletos de sustancia homogénea eosinófila. Los mayormente dilatados presentan sus células epiteliales cúbicas o planas. Estroma edematoso. (Necropsia Nº 154/50).

2 con ++, 7 con + y 3 sin fibrosis. La inflamación era también discreta: 2 con +++, 4 con ++, 7 con + y 2 no la presentaban. El tipo del infiltrado inflamatorio era a base de mono y polinucleares, predominando evidentemente los primeros y de distribución difusa.

El proceso pancreático comprometía en 13 casos todo el parénquima y sólo en 2 se limi-

taba a la cola. Alteraciones del desarrollo del tejido glandular parecía existir sólo en uno de los casos (410/50). Los islotes de Langerhans se encontraron siempre de aspecto normal.

El examen macro o microscópico del hígado reveló infiltración grasosa en 13 casos, 7 con ++ y 5 con +++, estando ausente en las 3 restantes (niños de 15 días, 3 meses y 8 meses, respectivamente).

En el pulmón había bronconeumonía en 7 casos, en los cuales fué ella la causa de muerte. En 6 casos se investigaron microscópicamente lesiones bronquiales y bronquiolares y sólo en 2 se comprobaron alteraciones inflamatorias en esos sitios, casos que, por lo demás, poseían extensa bronconeumonía.

### Comentario

Como decíamos al comenzar este trabajo, nuestros casos de Fibrosis Quística del páncreas sólo empezamos a encontrarlos en enero de 1950, habiendo practicado con anterioridad algo más de 3.200 necropsias y consecuentemente numerosos exámenes histopatológicos de páncreas. Con motivo de este hallazgo, realizamos una investigación sistemática de esta afección, examinando macro y microscópicamente el páncreas, hígado y pulmones, órganos donde principalmente, según hemos expresado, se encuentran sus lesiones más importantes, y fué así cómo en 86 casos sucesivos de autopsias, realizadas en ese mismo año, encontramos 4 casos de dicha enfermedad, lo que representa una incidencia de 4.65%. Con posterioridad a esta investigación, obtuvimos en forma esporádica, guiados generalmente por el aumento de consistencia del páncreas, otros 10 casos, con lo cual totalizamos 15, que son los que comentamos en esta presentación. Para nosotros, estos resultados los creemos debido a la ninguna expresión clínica importante que posee esta enfermedad o a la nula objetivación clínica de nuestros casos y, en consecuencia, su descubrimiento y frecuencia radica exclusivamente en la investigación anatómica, en especial microscópica del páncreas y demás órganos que se afectan en ella. No otra explicación merece igualmente la experiencia análoga que en la frecuencia de esta afección han tenido Ballabriga y Sánchez, Blackfan y May, Farber, etc., quienes, desde que procedieron con especial interés a su investigación microscópica, han visto elevarse su incidencia al doble o triple en relación con cifras anteriores,

que en el caso de los primeros autores citados era igual a cero.

Según los datos anotados, la mayoría de nuestros casos (10) corresponden a niños sobre los 2 meses de edad, aunque muchos investigadores (Holt y Mac Intosh, etc.) la suponen de iniciación prenatal, ya que algunos de ellos han encontrado lesiones pancreáticas en niños fallecidos en la primera semana de la vida. A este respecto nosotros hemos examinado el páncreas de 43 niños recién nacidos hasta los 15 días de vida extrauterina y en ellos hemos encontrado lesiones de fibrosis quística sólo en 2 casos, uno de 13 y otro de 15 días (casos 9 y 10). Esto sugiere que el comienzo de la enfermedad se hace en épocas variables, así como el período de evolución también difiere en cada caso, de acuerdo con la fisonomía anatómica y clínica particular de cada uno, lo que permite explicar el hallazgo de esta enfermedad en lactantes mayores, preescolares y aún hasta en la edad escolar y puberal.

El páncreas, órgano en el cual radican las lesiones principales de esta afección, no revelaba al examen macroscópico sino un aumento difuso de consistencia en 10 de los 15 casos, apareciendo su tamaño y forma normales, aunque en 2 de ellos (casos 1 y 6) el aumento de tejido fibroso era de mayor intensidad que en el resto de los casos examinados, pero acompañado de abundante reacción inflamatoria productiva mononuclear, lo que indica, de acuerdo con la experiencia de otros investigadores, que se trataba, aun en estos dos casos a que aludimos, de una etapa relativamente temprana del proceso, en que aun no se habían producido graves lesiones de retracción esclerosa y atrofia extendida del parénquima. Este estado precoz de evolución es lógicamente más evidente en los 7 casos en que la proliferación conjuntiva es mínima, mediana (2 casos) o nula (3 casos). En ellos domina incuestionablemente la dilatación de los acinis y de pequeños conductos excretores hasta la verdadera formación de quistes, todos los cuales presentaban al examen microscópico abundante contenido homogéneo eosinófilo o masas ovoideas de igual aspecto en los conductos interlobulillares. Este hallazgo, de acuerdo con la opinión de Farber, estaría indicando, en ausencia de obstrucciones mecánicas de los gruesos conductos excretores de la glándula (malformaciones, etc.) y por el no hallazgo de alteraciones primitivas, del mesénquima pancreático, que el proceso inicial

consistiría en una secreción pancreática anormal, según fué sugerido por Wollbach hace más de 25 años, secreción que se condensa, distiende y atrofia los acinis y conductos excretorios, hechos que constituyen una importante comprobación de trascendencia patogénica. La alteración del mesénquima pancreático (fibrosis e inflamación productiva) sería sólo una reacción secundaria al proceso de atrofia de la glándula exocrina, tal como se observa en cualquier cuadro patológico en que el tejido conjuntivo sustituye al tejido noble desaparecido. El resultado inmediato y capital para la salud del enfermo, esto de la atrofia de los acinis pancreáticos y la verdadera obstrucción interna que allí se produce por la secreción condensada, es la hipoquilía o aquilia pancreática, demostrable con la investigación de la enzima correspondiente en el contenido duodenal. Es a esta aquilia pancreática así producida, a la que se deberían, según varios autores (Farber, etc.), los diversos cuadros clínicos que en lo anatómico corresponden a la llamada fibrosis quística del páncreas: si la aquilia se presenta durante la última parte de la vida intrauterina, el recién nacido sufrirá precozmente de ileo meconial por endurecimiento del meconio y obstrucción intestinal consecutiva y si después del nacimiento, el síndrome celiaco (forma pancreática) y aquellos cuadros crónicos, digestivos o respiratorios (Andersen, etc.), del niño pequeño y mayor, respectivamente. Hasta hoy día, sin embargo, no es posible atribuir totalmente a este factor patogénico todos los casos de ileo meconial y menos aún aquellos del síndrome celiaco, ya que en la literatura se citan casos de tales afecciones (Fancoui) en que el páncreas se ha demostrado histológicamente normal.

Farber, autor de la teoría del espesamiento primitivo de la secreción pancreática en sus acinis, lo considera extendido a todas las glándulas acinosas y mucosas del organismo: glándulas salivales, glándulas mucosas de la tráquea, bronquios, esófago, vesícula biliar, duodeno, etc., a lo que cabe agregar un cuadro histopatológico común (hipersecreción espesa, dilatación de los acinis, glándulas y conductos, hasta la formación de quistes y fibrosis secundaria del estroma) y atribuye esta alteración física de la secreción glandular a deficiencia o insuficiencia de mucinasa, sustancia que permite la fluidez normal del mucus secretado. Cree este mismo autor que la alteración física de estas secreciones está en

relación con un trastorno de la inervación parasimpática de las glándulas exocrinas del páncreas y de las glándulas mucosas en general. Efectivamente, Farber, excitando el parasimpático durante varias semanas, en experimentos hechos en animales (gatos), ha obtenido transformaciones clínicas e histológicas similares a la fibrosis quística del páncreas. Así explica dicho autor, junto con el mecanismo íntimo del proceso, la difusión sistematizada de esta enfermedad.

La parquedad de alteraciones histológicas broncopulmonares y hepáticas en nuestros casos, consecuencia, según creemos, del incipiente desarrollo de la enfermedad fibroquística, nos ahorra hacer mayor comentario a este respecto. Sólo podríamos anotar respecto del hígado grasoso, que esta alteración, como piensa Ballabriga, puede ser paralela a la desnutrición o secundaria al trastorno pancreático. Si consideramos la clientela hospitalaria nuestra en su aspecto nutritivo general, podríamos tal vez suponer que el primer factor, desnutrición crónica, constituiría una causa importante de producción de la adiposis hepática.

Según las consideraciones expresadas, puede establecerse que la llamada fibrosis quística del páncreas es un diagnóstico anatómo-patológico, cuyas manifestaciones clínicas no corresponden a un cuadro nosológico determinado, sino a síntomas proteiformes, en relación al sitio de mayor compromiso en respuesta a una noxa que actúa en varios sectores glandulares de la economía y en un terreno predispuesto a la fibrosis.

Sólo nos resta agregar que la sintomatología de cada uno de nuestros casos fué totalmente inexpresiva, para hacer siquiera sospechar la fibrosis quística del páncreas.

### Resumen y conclusiones

Se analizan 15 casos (10 varones y 5 mujeres) de fibrosis quística del páncreas, en niños cuya edad varía desde la segunda semana de vida hasta los 5 años. En todos ellos no se observó nada, clínicamente, que hiciera sospechar tal afección, pues el diagnóstico fué un hallazgo de autopsia. La investigación macro y microscópica en una serie de 86 necropsias, reveló la enfermedad quística del páncreas en un 4,65%, primera experiencia conocida en nuestro país.

Junto con examinar la etiopatogenia y frecuencia de esta enfermedad en otros países, consideramos, de acuerdo con la opinión de

investigadores extranjeros, que la fibrosis quística del páncreas es un diagnóstico anatómo-patológico, cuyas manifestaciones clínicas no corresponden a un cuadro nosológico determinado y que su objetivación clínica de parte del aparato digestivo o broncopulmonar son corolarios equivalentes, que dependen del factor tiempo, de un único proceso que patogénicamente radica en un terreno con determinadas predisposiciones.

### Summary

The authors studied 15 cases (10 males 5 females) of Fibrocystic Disease of the Pancreas in children between the age of 2 weeks and 5 years. In all these cases no clinical signs that might reveal the diagnosis were present, this being an autopsy finding. A serial investigation in 86 autopsies revealed Fibrocystic Disease of the Pancreas in 4.65%. After studying the etiology, pathogenesis and frequency of this disease in other countries, the authors agree with the opinion that Fibrocystic Disease of the Pancreas, is a pathological diagnosis, that its clinical manifestations do not correspond to a specific nosological picture, and that the digestive or pulmonary symptoms depend on the time of a process, that pathogenically lies in a predisposed organism.

### BIBLIOGRAFIA

- ABOTT y Cols.: "Cystic Fibrosis of the Pancreas". Canada Medical American Journal. Vol. LXIV, 1951.
- BALLABRIGA A., y SANCHEZ LUCAS J. G.: "Fibrosis quística del Páncreas en la infancia". Rev. Española de Pediatría. Tomo N° 5. Set-Oct., 1949, Zaragoza.
- CIENFUEGOS B., GONZALO: "La Enfermedad Fibro-Quística del Páncreas". Tesis, 1946.
- CORREA OSCAR: "Ileus Meconio. Fibrosis Quística del Páncreas". Rev. Ch. de Ped. Año XXII, N° 2, 1951.
- CORREA OSCAR: "Fibrosis Quística del Páncreas". Rev. Ch. de Pediatría. Año XXII, N° 6, 1951.
- ESPINOZA J., y RECCHIONE H.: "Fibrosis Quística del Páncreas". Archivos Chilenos de Morfología. (En Prensa).
- GLANZMANN VON EDUARD, und BERGER HERIBERT: "Über Meconiumileus". Annals Paediatrici. N° 1/2, pág. 33, vol. 175, Julio/Agosto, 1950.
- HOLT and MAC INTOSH: "Cystic Fibrosis of the Pancreas". Holt's Dis. of Infancy and Childhood. 11 th. Edition. D. Appleton-Century Comp. Inc.
- LELONG M., y COLS.: "Fibrose Kystique du Pancreas. ileus méconial et atresie du grele". Arch. Francaise de Pediatrie, VII/3, 225-1950.
- LELONG M., JOSEPH R., LE TAN VIUH ET BOUVATHIER: "Fibrose Kystique du Pancreas et hépatostéatose massive". Arch. Franc. Ped. VII/3, 234, 1950.
- MERHART P. E.: "Pancreatitis quística congénita y Factor R. h." Presse medicale. N° 21, pág. 243, 12-IV-47.
- OBERMEIR: "Beitrag zur Diagnose der Zystischen Pancreasfibrose". Deutsch Medizinische Wochenschrift, N° 27/28; 14-VII-50, pág. 929.
- ROBBIN L. and ERDMAN G.: "Cystic Fibrosis of the Pancreas". Arch. of Pediatrics. Vol. 67, N° 1, Jan., 1950, pág. 8.
- UPTON CH., MAY CH., STAUFFER H., and NEUHOUSER E. D. B.: "Fibrosis of the Páncreas". Amer J. of Dis. of Children. Vol. 79, N° 1, Jan. 1950, pág. 91.