



112405

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

EVALUACION DE LA DIGESTION DE GRASAS EN PACIENTES
CON FIBROSIS QUISTICA POR MEDIO DE LA PRUEBA EN ALIENTO
CON TRIGLICERIDOS MIXTOS MARCADOS CON C¹³

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICION PEDIATRICA

PRESENTA U.N.A.M.
DRA. KARLA MIRANDA BARBACHANO

ASESORES :

DR. SEGUNDO MORAN VILLOTA
DR. JOSE ARMANDO MADRAZO DE LA GARZA

HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



IMSS

MEXICO, D. F.

Armando Madrazo
BETCOBIA





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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

INDICE

RESUMEN	1
ANTECEDENTES	2
JUSTIFICACION	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
HIPOTESIS Y OBJETIVOS	10
METODOLOGIA	11
• DISEÑO DEL ESTUDIO	
• CRITERIOS DE SELECCION DE LA POBLACION	
• DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	
• TAMAÑO DE MUESTRA	
• ANALISIS DE RESULTADOS	
VARIABLES	13
RESULTADOS	14
DISCUSION	17
CONCLUSIONES	20
ANEXOS	21
BIBLIOGRAFIA	30

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Carla Miranda

Barbachano

FECHA: 11-08-04

FIRMA: [Firma]

EVALUACION DE LA DIGESTION DE GRASAS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA POR MEDIO DE LA PRUEBA EN ALIENTO CON TRIGLICERIDOS MIXTOS MARCADOS CON C¹³

RESUMEN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, multisistémica que afecta a todas las glándulas exócrinas y los órganos revestidos por un epitelio. Su base fisiopatológica es una alteración en los sistemas de conductos de todos los órganos con glándulas exócrinas, afectando el transporte de iones a nivel de la membrana de las células epiteliales, causada por un defecto en la "proteína reguladora de conductancia transmembrana de la fibrosis quística" (CFTR). El gen afectado en la FQ está localizado en el brazo largo del cromosoma 7. El transporte de cloro en las membranas celulares se altera, dando por resultado una producción de secreciones inadecuada, tanto en cantidad como en calidad y estas secreciones producen obstrucción en los conductos. Las principales alteraciones se presentan a nivel pulmonar y/o pancreático. La FQ es la principal causa de insuficiencia pancreática exócrina en niños. Aproximadamente el 85% de los pacientes con FQ cursa con insuficiencia pancreática exócrina, por lo que son incapaces de digerir normalmente los nutrientes y esto resulta en una malabsorción principalmente de grasas, proteínas y vitaminas liposolubles que se manifiesta como esteatorrea y falla para crecer.

JUSTIFICACION: una de las manifestaciones más frecuentes de la FQ es la disfunción pancreática exócrina; lo cual lleva a una mala digestión de grasas y otros nutrientes y a alteración en su estado nutricional; lo cual puede manifestarse como esteatorrea. Actualmente estos pacientes se evalúan por medio de la medición de grasa en heces; sin embargo por las dificultades que representa la recolección y procesamiento de la muestra y su utilidad en la práctica clínica se requiere la búsqueda de nuevas alternativas. En este sentido la prueba en aliento con triglicéridos mixtos marcados con C¹³ es una prueba de fácil realización y se lleva a cabo en un lapso de tiempo menor por lo que puede ser de utilidad en la población pediátrica. Además con esta prueba es posible detectar alteración en la función pancreática exócrina en estos pacientes aún antes de que existan manifestaciones clínicas como la esteatorrea.

OBJETIVOS: General: evaluar la digestión de grasas en pacientes con FQ, por medio de la prueba en aliento con triglicéridos mixtos marcados con (C¹³).

Específicos: medir la oxidación de triglicéridos mixtos en pacientes con FQ. Medir esteatorrea en pacientes con FQ. Correlacionar la oxidación de triglicéridos marcados con C¹³ con la esteatorrea en pacientes con FQ.

METODOLOGIA: El estudio se realizó en el Hospital de Pediatría de CMN SXXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se incluyeron 11 pacientes con diagnóstico de FQ. A todos los pacientes se les realizó determinación de niveles séricos de betacarotenos, amilasa y lipasa pancreática, pruebas de función hepática, química sanguínea y biometría hemática, así como determinación de grasa en heces por el método de Van de Kamer, sin que los pacientes recibieran tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas y se les administró dieta con un contenido de 35% de grasas durante los tres días de recolección de la muestra. El resultado fue expresado en gramos por día considerando como esteatorrea un valor igual o mayor de 5g/24h. Además se realizó la prueba en aliento marcada con C¹³, también sin la administración de enzimas pancreáticas y después de un ayuno de 12 h, la prueba consistió en la administración de 200mg de triglicéridos mixtos (1,3-diestearil, 2[carboxyl-13C] octanoyl glycerol) mezclados con la comida de prueba consistente en 40g de pan y 23.3g de grasa, las muestras de aire espirado fueron recogidas en tubos de vidrio y tomadas por duplicado antes de dar la comida de prueba (basal) y en intervalos de 30 minutos por un período de cinco horas después de administrar la comida de prueba (postprandial). El análisis de las muestras se realizó en un espectrómetro de masas y los resultados fueron expresados como porcentaje de C¹³ acumulado. El análisis de los resultados se hizo con estadística descriptiva tomando en cuenta medias y desviaciones estándar; se consideró significativo el valor de p cuando es < 0.05. La correlación entre los valores de esteatorrea y la oxidación de C¹³ se realizó por medio del coeficiente de Spearman.

RESULTADOS: Se incluyeron 11 pacientes con diagnóstico de FQ y malabsorción secundaria a insuficiencia pancreática. Con rango de edad de 3 a 16 años. Un paciente fue eliminado por no completar los estudios. En la prueba en aliento con triglicéridos marcados con ¹³C en todos los casos se reportó un porcentaje de ¹³CO₂ recuperado en 5 h por debajo de rangos normales (media de -0.39 ± 9.51). Mediante la determinación de grasa en heces de 72 h se demostró esteatorrea en 5 pacientes (50%), con una media de 30.58 ± 16.21 g/24h; no se encontró diferencia significativa en el resto de las variables entre estos pacientes y los que no reportaron esteatorrea. Los niveles séricos de carotenos se reportaron bajos en 7 de 10 pacientes. No encontramos una fuerte correlación entre los lípidos en heces, la prueba en aliento con ¹³C y los niveles de carotenos.

CONCLUSIONES: La prueba en aliento con triglicéridos mixtos marcados con ¹³C es una alternativa no invasiva para evaluar pacientes con insuficiencia pancreática exócrina; además ofrece menos dificultades para su realización. Posteriormente se deberán realizar estudios con mayor número de pacientes y comparando contra controles sanos, así como con y sin la administración de enzimas pancreáticas.

EVALUACION DE LA DIGESTION DE GRASAS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA POR MEDIO DE LA PRUEBA EN ALIENTO CON TRIGLICERIDOS MIXTOS MARCADOS CON C¹³

ANTECEDENTES

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, multisistémica que afecta todas las glándulas exócrinas y los órganos revestidos por un epitelio¹. En 1938 fue descrita por primera vez por Dorothy Andersen y se ha reportado hasta el año 2002 una supervivencia media en Estados Unidos a 32 años y en el Reino Unido a 30 años^{2,3}; en México no hay estadísticas al respecto. Su base fisiopatológica es una alteración en los sistemas de conductos de todos los órganos con glándulas exócrinas, afectando el transporte de iones en las células epiteliales⁴. El gen afectado en la FQ está localizado en el brazo largo del cromosoma 7 en posición 7q31, dicho gen codifica una proteína monocatenaria llamada "reguladora de conductancia transmembrana de la fibrosis quística" (CFTR), localizada en la zona apical de las células epiteliales de las glándulas exócrinas; dicha proteína forma un conducto o canal de cloruro y es regulada por AMPc^{1,4}. Por lo tanto, esta alteración conduce a un defecto en las secreciones de las células afectadas, lo cual imposibilita el transporte del cloro a través de las membranas celulares.

Las manifestaciones principales de la FQ son a nivel pulmonar, con infecciones respiratorias recurrentes; o pancreático con insuficiencia pancreática. Sin embargo, puesto que la proteína CFTR está localizada en la membrana de muchas células epiteliales como las de las criptas intestinales, salivales, sudoríparas, de vías respiratorias, páncreas, conducto deferente y conductos biliares, las manifestaciones clínicas pueden ser diversas. Se ha encontrado relación de algunas mutaciones específicas de la proteína CFTR con el estado pancreático en pacientes con FQ. Sin embargo no existe relación objetiva con la afección pulmonar, donde más bien se observa una relación con exposición a algunos agentes ambientales nocivos, al igual que en el caso de otros órganos⁵. A nivel pulmonar la FQ puede manifestarse con obstrucción de vías respiratorias, inflamación e infecciones frecuentes. Los gérmenes más habituales que afectan las vías respiratorias son *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae*. A nivel intestinal se puede presentar íleo meconial o peritonitis en un 10 a 15% de los recién nacidos con FQ, o bien como síndrome de obstrucción intestinal distal en un 10% de los pacientes con FQ a cualquier edad. Se han reportado en la literatura 85 casos de colonopatía fibrosante en pacientes con FQ^{2,6}. Por otro lado el prolapso rectal se reporta en menos del 1%. Pueden cursar también con reflujo gastroesofágico, constipación, cirrosis hepática, de los cuales aproximadamente un 5% puede evolucionar a falla hepática⁷ y hasta un 30 a 45% pueden tener afección a nivel de vesícula biliar. En 2 a 3% se desarrolla pancreatitis y aproximadamente un 1% tendrá manifestaciones de diabetes mellitus insulino dependiente¹, iniciando con un deterioro gradual en peso y en la función pulmonar⁸.

A nivel pancreático está alterada la secreción intraluminal de cloruro y bicarbonato y en forma secundaria la cantidad de líquido secretado que es insuficiente y la alta cantidad de proteínas en dicha secreción permite que éstas se precipiten en la luz de los conductos y causen obstrucción^{1,9}. También se ve alterada la digestión y absorción de nutrientes ya que bajo condiciones normales la secreción pancreática debiera neutralizar el pH gástrico para evitar la inactivación de las enzimas pancreáticas, sin embargo este mecanismo se ve alterado por la secreción inadecuada del páncreas debido a las causas mencionadas anteriormente¹.

El estado nutricional de los pacientes con FQ se ve deteriorado desde las primeras semanas de vida tanto por la malabsorción secundaria a insuficiencia pancreática, como por un incremento en sus requerimientos debido a estrés, infecciones y aumento del trabajo respiratorio^{10,11}, además los pacientes con FQ tienen una baja ingesta determinada por diversos factores como las exacerbaciones pulmonares agudas, reflujo gastroesofágico, la deficiencia de cinc o la presencia de pólipos nasales¹²; y por otra parte la falla del tratamiento sustitutivo convencional con enzimas pancreáticas para corregir completamente la malabsorción secundaria, debida a la incapacidad de la secreción pancreática para neutralizar el pH gástrico y permitir la actividad adecuada de las enzimas^{13,14}. Lo anterior condiciona a su vez una baja absorción y por tanto baja reserva de grasa y nitrógeno y se incrementa la degradación de proteínas musculares¹³. Además cabe mencionar que la mala digestión de nutrientes en pacientes con FQ es multifactorial, incluyendo la disfunción pancreática exócrina, disfunción hepática y del metabolismo de ácidos biliares y alteraciones en la resorción a nivel de la mucosa intestinal^{12,15}.

La FQ es la principal causa de insuficiencia pancreática exócrina en niños, dentro de las diversas mutaciones que se han reportado en esta enfermedad, una de las más comunes es la (delta)-F508 (70% de los casos) y se ha relacionado con insuficiencia pancreática¹⁶. Estudios patológicos han confirmado que el daño del páncreas inicia in útero, con la acumulación de material protéico que obstruye los pequeños conductos pancreáticos, conduciendo a dilatación de los mismos, atrofia acinar progresiva y subsecuente reemplazo del tejido pancreático normal por tejido fibroso y graso⁹. Se ha reportado también que en pacientes con FQ hay una hipersecreción de moco, lo cual juega un papel importante en la formación de "tapones" en los conductos del páncreas. Por otro lado también está alterada la secreción de bicarbonato, el cual interviene en la solubilización de las proteínas del jugo pancreático¹⁷.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con FQ cursan con insuficiencia pancreática, 65% desde el nacimiento y el otro 20% la desarrollará durante los primeros meses o años de vida. En términos generales, los pacientes con disfunción pancreática exócrina se pueden clasificar en dos grupos: pacientes con insuficiencia pancreática (IP), aquellos que tienen evidencia clínica de mala digestión; y pacientes con suficiencia pancreática (SP), aquellos con disfunción pancreática exócrina, pero con suficiente reserva funcional para una digestión

normal de los alimentos⁹. El 15% de los pacientes que cursan con suficiencia pancreática tienen un mejor pronóstico^{4,9}.

Las manifestaciones de mala digestión como la esteatorrea se hacen manifiestas hasta que se ha perdido el 98% o más de la función pancreática¹. Por lo tanto, tomando en cuenta lo anterior sabemos que los pacientes con FQ que tienen afección de la función pancreática exócrina son incapaces de digerir normalmente los nutrientes, lo cual resulta en una malabsorción principalmente de grasas, proteínas y vitaminas liposolubles, manifestados como esteatorrea y falla para crecer¹⁰.

La sospecha diagnóstica de FQ se establece con al menos una de las manifestaciones que involucren páncreas y/o pulmón y con la historia familiar. Para la confirmación del diagnóstico es necesario contar con dos determinaciones de cloruros en sudor mayor de 60mEq/L, en muestra de sudor al menos de 100mg. Los niveles séricos de tripsinógeno elevados y el estudio genético también son de apoyo para el diagnóstico y son más bien utilizados como estudio de escrutinio neonatal en algunos países^{1,8}.

Bajo condiciones normales el páncreas sintetiza y secreta grandes cantidades de proteínas diariamente, principalmente en forma de enzimas digestivas exócrinas y cuenta con una gran reserva funcional. Di Magno et al, en un estudio de pacientes con mala digestión de grasas debido a pancreatitis crónica demostraron que los signos de mala digestión ocurren cuando se ha perdido más del 90% de la reserva pancreática¹⁸. Gaskin et al, identificaron el papel central de la colipasa pancreática como principal determinante en la absorción de grasas en pacientes adultos, demostrando que la esteatorrea, definida como pérdida de grasa fecal >7% de la grasa ingerida, se correlaciona con una secreción de lipasa o colipasa menor del 1% de lo normal⁹.

La tinción de Sudán III es una prueba con sensibilidad de 78% y especificidad de 70% para detección de esteatorrea, sin embargo pueden existir resultados falsos positivos, por ejemplo por ingesta de grasas no absorbibles o dietas ricas en fibra, o falsos negativos por ingesta inadecuada de grasa en la dieta antes de la prueba^{19,20}. Por lo tanto, cuando esta prueba resulta positiva debe ser confirmada con un exámen cuantitativo de grasa fecal.

La determinación cuantitativa de grasa en evacuaciones de 72 horas continúa siendo el estándar de oro para evaluar a pacientes con esteatorrea. El paciente deberá iniciar una dieta que contenga de 80 a 100g de grasa por día (en adultos) y se colectan las evacuaciones durante un periodo de 72h; una excreción mayor de 6g/24h, o bien más del 7% de la grasa ingerida es anormal y sugiere la presencia de malabsorción. También se han reportado resultados falsos positivos o falsos negativos²¹. Por otro lado se ha reportado que esta prueba no es capaz de determinar si la esteatorrea es debida a alteración en la función pancreática o de otro origen como alteraciones de la mucosa intestinal o en la producción de sales biliares^{22,23}.

Sin embargo, no existe una prueba ideal para evaluar la función pancreática exócrina. Considerándose como prueba ideal en base a que no sea muy costosa, que sea fácil de realizar, que tenga reproducibilidad, confiabilidad y que no sea invasiva, específica para una enfermedad pancreática y capaz de excluir pacientes con otras alteraciones digestivas.

Actualmente entre las pruebas disponibles para evaluar la función pancreática se encuentran: la prueba de estimulación pancreática con colecistocinina para cuantificar la secreción de lipasa pancreática en duodeno, que se considera como el estándar de oro para determinar la función pancreática exócrina; la medición de elastasa-1 y quimotripsina fecal, donde encontramos la ventaja de que los resultados de dicha prueba no se ven afectados por la ingestión de enzimas pancreáticas, sin embargo esta prueba tampoco es capaz de determinar la etiología de la malabsorción; y también contamos con la medición de grasa en heces de 72h que es el estándar de oro para determinar esteatorrea, pero que a diferencia de otras, en esta prueba si se alteran los resultados si el paciente ingiere enzimas pancreáticas durante el tiempo de recolección de la muestra y es indispensable la ingestión de una dieta con determinada cantidad de grasa para poder ser evaluado en forma correcta^{4,7,24}. Otras pruebas indirectas para evaluar la función pancreática son: determinación de nivel sérico de vitaminas liposolubles y/o nivel de betacarotenos en suero, los cuales en caso de insuficiencia pancreática se encuentran por debajo de los límites normales²⁴.

Otras pruebas indirectas para evaluar la función pancreática exócrina son la de pancreolauril y la de bentiromida, basadas en la recuperación en orina de una molécula de prueba que se absorbe solamente después de la hidrólisis por enzimas pancreáticas. Estas pruebas tienen una sensibilidad y especificidad del 80 y 90% respectivamente; pero se requiere de la colección de orina de al menos 6h después de la administración de la molécula de prueba²³.

En 1981, Ghoss describió la "prueba en aliento con triglicéidos mezclados (MTG)", utilizando C¹³ para medir la actividad de la lipasa intraduodenal como índice de la función pancreática exócrina en adultos; en esta prueba el C¹³, originado a partir de la digestión del triglicérido, posterior a la absorción y oxidación de los ácidos grasos puede ser detectado en el ¹³CO₂ exhalado y la cantidad recuperada es un índice indirecto de la lipólisis dentro del intestino delgado; el índice de aparición del marcador en aliento se correlaciona bien con la secreción de lipasa; y comparado con las pruebas de función pancreática con estimulación directa se encontró una sensibilidad de 89% y una especificidad de 81% en adultos²⁵. Los resultados se expresan como "porcentaje de dosis recuperado" después de 5 ó 6 horas de iniciado el estudio.

El principio de esta prueba se basa en la recuperación del CO₂ marcado con ¹³C en el aliento dependiente de la lipólisis, encontrando una fuerte correlación de esta prueba con el porcentaje de grasa absorbida²⁶.

En 1999 Kalivianakis y colaboradores realizaron un estudio donde validaron la prueba en aliento con triglicéridos marcados con ^{13}C en animales como una prueba no invasiva para detectar actividad lipolítica en el intestino. Ellos utilizaron triglicéridos mezclados con C^{13} administrados con una comida de prueba en ratas, las cuales se dividieron en grupos siendo unas sin alteración en la función pancreática exócrina y otras con alteración en la misma, tomando muestras del CO_2 exhalado (marcado con C^{13}), durante 6 horas; evaluaron la función pancreática exócrina; y encontraron que el resultado de la prueba se correlaciona en forma adecuada con el porcentaje de grasa absorbido²⁶.

Se han reportado en la literatura diversos estudios comparando la prueba en aliento con triglicéridos mezclados marcados con C^{13} o con C^{14} , para evaluar la función pancreática exócrina, comparándola contra el estándar de oro que es la prueba con estimulación hormonal del páncreas con la cual se evalúa la producción de enzimas pancreáticas en duodeno. Goff en 1982 realizó un estudio utilizando la prueba en aliento con trioleína como sustrato marcada con C^{14} . Su grupo de estudio fueron 20 sujetos sanos y 24 con malabsorción. En el grupo de pacientes con malabsorción se observó alteración en la prueba en aliento y esteatorrea mediante el método de Van de Kamer; de estos 24 pacientes 11 presentaban insuficiencia pancreática y el resto otras enfermedades que causaban también malabsorción. En los pacientes con insuficiencia pancreática al realizar la prueba en aliento con la administración de enzimas pancreáticas reportó un incremento significativo en la dosis se $^{14}\text{CO}_2$ recuperado, mientras que en los pacientes con causa de malabsorción de diferente etiología no fue significativo el incremento. Con lo que concluye que esta prueba en aliento es capaz de distinguir a los pacientes con insuficiencia pancreática de aquellos con malabsorción de etiología diferente³⁰.

En un estudio realizado por Watkins y cols a un grupo de 27 pacientes, de los cuales 10 con absorción de grasa normal y 17 con malabsorción (dentro de los cuales solo 6 presentaban insuficiencia pancreática) les realizaron determinación de lípidos en evacuaciones de 72 h y 3 pruebas en aliento con ^{13}C con 3 diferentes sustratos (trioleína, ácido palmítico y trioctanoína). Reportaron que el pico de oxidación no difiere entre los pacientes normales y los de malabsorción en la prueba con trioleína y con ácido palmítico, sin embargo, en pacientes con insuficiencia pancreática en la prueba con trioctanoína el pico de oxidación se encontró muy retardado, por lo que concluyen que la prueba de grasa en heces es útil para detectar esteatorrea como dato de malabsorción. Sin embargo esta prueba no es capaz de determinar la etiología de la misma, en cambio, con la prueba en aliento con ^{13}C se demuestra la presencia de malabsorción de grasas, y si se utiliza como sustrato la trioctanoína, también puede determinarse insuficiencia pancreática²².

En el 2002 en nuestro centro se validó en pacientes adultos con pancreatitis crónica la prueba en aliento con triglicéridos mixtos marcados con ^{13}C para evaluar la malabsorción de grasas.

Vantrappen en el 2003 realizó un estudio en 10 pacientes con FQ y 12 controles sanos y demostró que solo cuando la excreción de $^{13}\text{CO}_2$ está por debajo de 7.5% se observa esteatorrea. Y reporta como valor mínimo normal de porcentaje de dosis $^{13}\text{CO}_2$ recuperado en el aliento 22% en adultos²³. Symonds y cols reportan que en sujetos sanos en quienes realizaron la prueba en aliento encontraron un valor mínimo de porcentaje de dosis de $^{13}\text{CO}_2$ recuperado de 22%²⁹.

También se ha realizado la prueba en aliento en pacientes sin tratamiento y con tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas con lo cual se puede evaluar la respuesta al mismo. Reportando una mejoría en la oxidación representada por aumento en la eliminación de CO_2 marcado con C^{13} después de recibir las enzimas^{23,27}. Sin embargo no se reporta normalización completa de la prueba en aliento, solamente una mejoría parcial.

Dentro de la evaluación del paciente con malabsorción de grasas también es útil la determinación de betacarotenos en plasma, dado que éstos son un precursor liposoluble de la vitamina A y son absorbidos a nivel de intestino delgado. Un reporte de niveles bajos de betacarotenos en plasma es sugestivo de malabsorción; se ha reportado que un valor de betacarotenos menor de 100mcg/100ml es sugestivo de esteatorrea y valores menores de 47mcg/100ml se considera como fuerte indicador de esteatorrea¹⁹.

Se ha reportado en la literatura que intervienen diversos factores para que el tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas no sea totalmente efectivo en pacientes con FQ y malabsorción de grasas. Estos factores pueden ser la inactivación de las enzimas administradas por la acidez gástrica, el tiempo de vaciamiento gástrico, el momento en que el paciente ingiere las enzimas en relación con el alimento, el metabolismo hepático y el estado individual de la función pulmonar^{13,26 y 29}.

JUSTIFICACION

En pacientes con FQ una de las manifestaciones más frecuentes es la afección de la función pancreática exócrina; lo cual lleva a una mala digestión de grasas y otros nutrientes y por tanto a alteración en su estado nutricional. Esta alteración en la digestión de las grasas se puede manifestar clínicamente como esteatorrea, la cual actualmente se evalúa por medio de la medición de grasa en heces. Sin embargo dado las dificultades que representa la recolección y procesamiento de la muestra y su utilidad en la práctica clínica se requiere la búsqueda de nuevas alternativas que faciliten la evaluación de la mala digestión de grasas y la función pancreática exócrina. En este sentido la prueba en aliento con triglicéridos mixtos marcados con C^{13} representa una alternativa que por su fácil realización además de que se lleva a cabo en un lapso de tiempo menor puede ser de utilidad en la población pediátrica, en comparación con el estándar de oro para medir esteatorrea que ofrece mayores dificultades. Además con esta prueba es posible detectar alteración en la función pancreática exócrina en estos pacientes aún antes de que existan manifestaciones clínicas como la esteatorrea.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con FQ en su gran mayoría presentan insuficiencia pancreática exócrina que conlleva a una mala digestión de grasas. Actualmente el estándar de oro utilizado para evaluar en ellos la presencia de esteatorrea es la medición de grasa en heces en una muestra de 72 horas, realizada mediante la prueba de Van de Kamer. Sin embargo, el tiempo de recolección de la muestra y el procesamiento de la misma causan incomodidad tanto para el paciente como para el personal que la realiza. Por lo tanto es necesario establecer si existe una correlación entre la prueba de Van de Kamer para evaluar esteatorrea y la prueba en aliento con triglicéridos marcados con C^{13} para evaluar la oxidación de grasas en pacientes pediátricos con FQ que presentan mala digestión de grasas debido a la alteración en la función pancreática exócrina y que es manifestada clínicamente por esteatorrea; puesto que ésta es una prueba que ofrece menos dificultades para su realización y es capaz de detectar la presencia de alteración en la función pancreática exócrina aún antes de que se manifieste clínicamente como esteatorrea y por lo tanto nos permite una mejor y más precisa evaluación de estos pacientes con mala digestión de las grasas.

HIPOTESIS

La medición de la digestión de grasas por medio de la prueba en aliento con triglicéridos mixtos marcados con C^{13} correlaciona con la presencia de esteatorrea en los pacientes con FQ.

OBJETIVOS

GENERAL:

1. Evaluar la digestión de grasas en pacientes con FQ por medio de la prueba en aliento con triglicéridos mixtos marcados con C^{13} .

ESPECIFICOS:

1. Medir la oxidación de triglicéridos mixtos en pacientes con FQ
2. Medir esteatorrea en pacientes con FQ
3. Correlacionar la oxidación de triglicéridos marcados con C^{13} con la esteatorrea en pacientes con FQ

METODOLOGIA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio clínico prospectivo

CRITERIOS DE SELECCION DE LA POBLACION

INCLUSION

1. Niños y niñas
2. Menores de 18 años
3. Diagnóstico de FQ

NO INCLUSION

1. Pacientes con enfermedad grave asociada
2. Falta de consentimiento para ser sometido al estudio

ELIMINACION

1. Que no tengan los estudios de prueba en aliento o grasa en heces al final del estudio
2. Pacientes con alteración en la función hepática, con datos de infección en el momento del estudio (clínicos o por laboratorio) así como aquellos con alteración en las enzimas pancreáticas

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

El presente trabajo se presentó ante el Comité Local de Investigación y de Bioética del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, fue evaluado y aprobado con el número 2003/718/025.

El estudio fue realizado en el Hospital de Pediatría de CMN S XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se incluyeron 11 pacientes con diagnóstico de FQ.

REALIZACION DEL ESTUDIO

A todos los pacientes se les realizó determinación de niveles séricos de carotenos, amilasa y lipasa pancreática, pruebas de función hepática, química sanguínea y biometría hemática. Así como determinación de grasa en evacuaciones de 72 horas, mediante el método de Van de Kamer, que consiste en la recolección de materia fecal por 3 días consecutivos, después de haber iniciado una dieta fija de 2000 Kcal con 35% de grasas (77.77g) al día y sin recibir tratamiento sustitutivo

con enzimas pancreáticas durante el tiempo de recolección. El resultado se expresó en gramos por día considerando como esteatorrea un valor igual o mayor de 5g/24h.

Además se realizó la prueba en aliento con triglicéridos marcados con C^{13} (PA- ^{13}C) utilizando el triglicérido mixto (1,3-diestearyl 2[carboxyl- ^{13}C] octanoyl glycerol) que tiene el 91% C^{13} enriquecido y contiene un ácido graso de cadena media marcado con C^{13} en la posición media y un ácido graso de cadena larga en las posiciones 1 y 3. Esta prueba se realizó después de un ayuno de 12 horas y sin que los pacientes recibieran enzimas pancreáticas; los triglicéridos (200mg) se administraron con una comida de prueba consistente en 40g de pan y 23.33g de grasa. Las muestras de aire espirado fueron recogidas en tubos de vidrio y tomadas por duplicado antes de dar la comida de prueba (basal) y en intervalos de 30 minutos por un período de cinco horas después de administrar la comida de prueba (postprandial). El análisis de las muestras se realizó en un espectrómetro de masas, evaluando las relaciones isotópicas de $^{12}C_2/^{13}CO_2$. Los resultados fueron expresados como el porcentaje de C^{13} recuperado en el aire espirado después de 5 horas.

TAMAÑO DE MUESTRA

Para el tamaño de muestra se tomaron en cuenta las siguientes consideraciones:

Error alfa 5%

Error beta 20%

Correlación esperada 0.8

El tamaño de muestra fue de 10 pacientes

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los resultados fueron expresados en promedios y porcentajes. Se realizó un análisis con estadística descriptiva tomando en cuenta medias y desviaciones estándar. Se consideró significativo el valor de p cuando es < 0.05 . La correlación entre los valores de esteatorrea y la oxidación de C^{13} se realizó por medio del coeficiente de Spearman.

VARIABLES

Variable independiente: Disfunción pancreática exócrina

Definición operacional: alteración frecuentemente presentada en la FQ, que condiciona defecto en la digestión de nutrientes, principalmente grasas, vitaminas liposolubles y proteínas.

Variable independiente: Fibrosis quística

Definición operacional: enfermedad multisistémica, hereditaria, con afección de todas las glándulas exócrinas y tejidos revestidos por un epitelio. Se produce una alteración en el transporte de iones a través de la membrana de las células epiteliales por un defecto en la proteína reguladora de conductancia transmembrana de la fibrosis quística, que conduce a un defecto en las secreciones de las células afectadas. Es la principal causa de disfunción pancreática exócrina en pacientes pediátricos.

Variable dependiente: Cuantificación de grasa en evacuaciones de 72 horas

Definición operacional: determinada mediante el método de Van de Kamer, estándar de oro para medir esteatorrea.

Variable dependiente: Oxidación de triglicéridos mixtos

Definición operacional: determinada mediante la prueba en aliento con triglicéridos mixtos marcados con C^{13} (PA- ^{13}C) para evaluar la digestión de grasas.

Variable dependiente: Niveles séricos de amilasa pancreática

Definición operacional: enzima pancreática que se eleva en caso de inflamación aguda u obstrucción de los conductos pancreáticos. Valores normales 80-180U/L.

Variable dependiente: Niveles séricos de lipasa pancreática

Definición operacional: enzima pancreática que se eleva en caso de proceso inflamatorio u obstructivo del páncreas. Valores normales 20 – 136 U/L.

Variable dependiente: Niveles séricos de carotenos

Definición operacional: los carotenos son precursores liposolubles de la vitamina A. Dado que para su absorción requieren la acción de enzimas pancreáticas en forma similar a las grasas, su determinación sirve detectar presencia de malabsorción. Valores normales 70-300 μ g/100ml (1.3-5.6 μ mol/L). Se considera que en caso de insuficiencia pancreática los niveles serán menores a 30 μ g; un valor menor de 100 μ g/100ml es sugestivo de esteatorrea y valores por debajo de 47 μ g/100ml correlacionan fuertemente con esteatorrea.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 11 pacientes, 8 masculinos y 3 femeninos, con promedio de edad de 8.9 ± 4.12 años (rango de 3 a 16 años). Con peso de 25.85 ± 10.64 Kg y talla de 126.5 ± 24.88 cm. De acuerdo a las tablas de crecimiento y desarrollo para pacientes pediátricos adaptadas de Tanner y Davis y a las gráficas para crecimiento del National Center for Health Statistics, 8 pacientes tenían estado nutricional adecuado y 2 desnutrición moderada. Todos los pacientes tenían diagnóstico de FQ, realizado mediante la prueba de cloruros en sudor con resultado igual o mayor de 60mEq/L al menos en dos determinaciones y todos presentaban datos compatibles con insuficiencia pancreática, manifestados por malabsorción y clínicamente por esteatorrea. Los once pacientes habitualmente reciben tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas, tomando de 3 a 30 cápsulas al día, con diferentes presentaciones (creon, pancrease o pancreatina genérica).

A todos los pacientes se les realizó determinación de niveles séricos de carotenos, amilasa y lipasa pancreática, pruebas de función hepática, química sanguínea y biometría hemática, así como determinación de grasa en heces de 72h por el método de Van de Kamer y la prueba en aliento con triglicéridos marcados con C^{13} como se describió anteriormente. No se encontró alteración en los valores de la biometría hemática, química sanguínea, enzimas pancreáticas ni en las pruebas de función hepática en ninguno de los pacientes.

La determinación de grasa en evacuaciones se realizó en forma ambulatoria, y se dió la indicación a los padres de los pacientes que deberían ingerir la dieta previamente señalada (con un contenido de 35% de grasas) y no administrar el tratamiento de enzimas pancreáticas durante los tres días de recolección de la muestra. La prueba en aliento se realizó con 12 horas de ayuno y sin dar tratamiento con enzimas pancreáticas.

Se obtuvo consentimiento informado en todos los casos.

Un paciente fue eliminado del estudio por no haber completado todas las pruebas.

Las características demográficas y los datos de laboratorio de todos los pacientes con los valores de la media, su desviación estándar se reportan en las tablas 1 y 2 respectivamente.

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRAFICAS

	MEDIA	Desviación Estándar
EDAD (años)	8.9	± 4.12
PESO (Kg)	25.85	± 10.64
TALLA (cm)	126.50	± 24.88

Tabla 2. DATOS BIOQUIMICOS

PARAMETRO	MEDIA	Desviación Estándar
Lípidos en heces (g/24h)	16.6	± 18.2
Amilasa (U/L)	85.60	± 38.11
Lipasa (U/L)	23.90	± 22.02
Carotenos (mcg/dL)	5.40	± 6.09
Hb(g/dL)	14.51	± 0.92
Hto (%)	42.72	± 3.07
BD (mg/dL)	0.07	± 0.07
BI (mg/dL)	0.31	± 0.13
AST (U/L)	33.80	± 10.33
ALT (U/L)	28.30	± 20.12
Colesterol (mg/dL)	118.90	± 25.16
Triglicéridos (mg/dL)	93.90	± 47.29
Proteínas totales (g/dL)	7.5	± 0.74
Albumina (g/dL)	3.68	± 0.53
Globulinas (g/dL)	3.83	± 0.93
Calcio (mg/dL)	9.50	± 0.49
Glucosa (mg/dL)	87.80	± 6.79
Fosfatasa alcalina (U/L)	223.6	± 58.4
GGT (U/L)	27.90	± 22.11

En la prueba en aliento con triglicéridos marcados con C^{13} (PA C^{13}) se reportó un porcentaje de ^{13}C recuperado en 5 horas por debajo de rangos normales, con una media de -0.39 ± 9.51 (tabla 3).

Tabla 3. RESULTADOS DE PRUEBA EN ALIENTO CON TRIGLICERIDOS MIXTOS MARCADOS CON C^{13}

PRUEBA EN ALIENTO	MEDIA	Desviación Estándar
% ^{13}C RECUPERADO	-0.39	± 9.51

Mediante la determinación de grasa en evacuaciones de 72 horas, encontramos como valor mínimo 0.6g/24h y máximo de 52g/24h, con una media de 16.6 ± 18.2 , los resultados se reportan en la tabla 4.

En 5 pacientes se reportó esteatorrea (grasa en heces de 72h $\geq 5g/24h$), 4 masculinos y 1 femenino; su reporte de lípidos fue entre 9.9 y 52g/24h, con una media de 30.58 ± 16.21 . Se realizó análisis estadístico de este grupo de pacientes, encontrando los siguientes resultados: la media de edad en estos pacientes fue de 8 ± 3.67 años, en cuanto a peso todos ellos se encontraron en un rango de 13.5 a 30 Kg, con una media de 22.5 ± 6.92 , su talla fue de 90 a 138cm,

con una media de 120.60 ± 18.29 ; sin diferencias significativas en relación a los pacientes que no presentaron esteatorrea en esta prueba. Así como tampoco se encontraron diferencias significativas en el resto de las variables evaluadas (tabla 4).

Se realizó la correlación entre las variables de lípidos en evacuaciones, carotenos séricos y prueba en aliento con ^{13}C mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Los resultados de estas pruebas se muestran en la tabla 4. Entre la prueba en aliento con ^{13}C y los lípidos en evacuaciones se reportó $r = -0.49$, con una $p = 0.15$; entre la prueba en aliento con ^{13}C y los carotenos $r = 0.063$, con $p = 0.86$ y entre lípidos en evacuaciones y carotenos el coeficiente de correlación fue de -0.276 , con una $p = 0.44$.

Tabla 4 RESULTADOS DE LIPIDOS EN HECES, PRUEBA EN ALIENTO Y CAROTENOS

PACIENTE	LIPIDOS EN HECES (g/24h)	PRUEBA EN ALIENTO CON TRIGLICERIDOS MIXTOS MARCADOS CON ^{13}C (% de ^{13}C recuperado)	CAROTENOS SERICOS (mcg/dL)
1	20	18.5	0
2	1.9	7.31	15
3	2	8.83	4
4	34	-9.5	0
5	37	-8.23	7
6	52	-7.66	8
7	4.2	-7.78	0
8	9.9	-5.61	4
9	0.6	-4.0	16
10	4.9	4.18	0

DISCUSION

Existen varias pruebas reportadas en la literatura para evaluar la función pancreática exócrina, por ejemplo la prueba de bentirómida y la de pancreolaúril que consisten en la recuperación urinaria de una molécula de prueba, reportando una sensibilidad de 80% y especificidad de 90%. Sin embargo algunos estudios han reportado que estos métodos no son muy sensibles en casos de insuficiencia pancreática leve^{23,28}. Otras pruebas se efectúan en el aliento con triglicéridos marcados con C¹³ o C¹⁴. Todas estas pruebas se consideran no invasivas y sirven para evaluar malabsorción de grasas y por tanto en forma indirecta conocer la función pancreática exócrina²³.

Vantrappen y cols realizaron un estudio donde comparan la prueba en aliento con triglicéridos marcados con C¹³ contra el estándar de oro para medición de función pancreática exócrina (prueba directa de intubación duodenal para medir la secreción de lipasa después de la estimulación máxima del páncreas con colecistocinina), encontrando para la prueba en aliento una sensibilidad del 89% y especificidad de 81% para detectar insuficiencia pancreática. Además, reportan una correlación adecuada de la producción de ¹³CO₂ con las pruebas de estimulación pancreática²³.

Los resultados de la prueba en aliento realizada a nuestros pacientes pediátricos reportan una inadecuada oxidación de grasas, por lo que inferimos que presentan alteración en la función pancreática exócrina. Sin embargo en 5 de ellos no fue documentada la presencia de esteatorrea mediante la determinación de grasa en heces de 72 h con el método de Van de Kamer. Probablemente la explicación no implica que estos pacientes tengan función pancreática exócrina normal ya que refieren por clínica la presencia de esteatorrea como manifestación de la malabsorción de grasas y requieren tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas. Mismo comportamiento que los 5 pacientes restantes en quienes si se documentó esteatorrea.

Existen reportes en la literatura de que la grasa en evacuaciones puede ser normal cuando existe al menos un 10% de la secreción de enzimas pancreáticas, por lo cual no todos los pacientes con insuficiencia pancreática exócrina son detectados mediante esta prueba^{18,27,28}. Por otra parte, en nuestro estudio la prueba de grasa en evacuaciones de 72 h se realizó en forma ambulatoria, por lo que la recolección de la muestra y el seguimiento de las indicaciones para la misma no fue controlado totalmente por nosotros. Todos los pacientes incluidos en nuestro estudio cuentan con el diagnóstico de FQ y malabsorción secundaria, para lo cual reciben tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas. Hecho que pudiera explicar resultados falsos negativos.

Los carotenos son precursores liposolubles de la vitamina A, y son absorbidos en el intestino delgado. En pacientes que presentan malabsorción se encuentran disminuidos en suero. Por lo tanto, la determinación de niveles séricos de

carotenos se ha propuesto como una prueba útil para evaluar la presencia de malabsorción de grasas^{19,20}.

En nuestro estudio encontramos en 7 pacientes niveles bajos de carotenos séricos, lo cual nos habla de una malabsorción de grasas a nivel intestinal. Además teniendo en consideración que nuestros pacientes cursaban con diagnóstico de FQ y datos clínicos de malabsorción estos resultados confirman la presencia de dicha alteración y son compatibles con presencia de función pancreática exócrina deficiente. Cabe mencionar que en esta prueba no existe la posibilidad de manipulación como en el caso de la determinación de grasa en heces de 72h donde si existen factores que pueden ser manipulados por los pacientes y modificar los resultados en cuanto a la recolección de la muestra y la ingesta de la dieta requerida para la prueba que no estuvieron controlados.

De Boeck y cols realizaron un estudio en 11 pacientes con diagnóstico de FQ a quienes les hicieron prueba en aliento con triglicéridos marcados con C^{13} sin aporte de enzimas pancreáticas y posteriormente con ellas reportando un incremento en la dosis de $^{13}CO_2$ excretado de 7.1 a 14.4% ^{13}C . Con lo anterior ellos demuestran que el efecto del tratamiento con enzimas pancreáticas sobre la digestión de grasas en estos pacientes puede ser evaluado utilizando la prueba en aliento con ^{13}C ²⁷.

Las pruebas en aliento con triglicéridos mixtos marcados con ^{13}C son consistentes con otras pruebas que hasta el momento son utilizadas para evaluar a pacientes con insuficiencia pancreática. Como se reporta en la literatura, con la determinación de grasa en evacuaciones de 72h, así como con las pruebas indirectas para la evaluación de la misma o las pruebas directas mediante la intubación duodenal y estimulación máxima pancreática con colecistocinina se ha encontrado correlación adecuada con la prueba en aliento.

Nosotros no encontramos una correlación fuerte entre la prueba en aliento con ^{13}C , niveles séricos de carotenos y la determinación de grasa en evacuaciones (PA- ^{13}C = 10 positivos vs grasa en heces 5 positivos vs carotenos 7 positivos). Hallazgo que está influido por falta del control de la prueba de grasa en heces y por el bajo número de pacientes estudiados.

Sin embargo pese a que nuestros resultados de correlación no tuvieron valores significativos estadísticamente nos aportan datos interesantes; en relación al resultado obtenido entre las variables de carotenos séricos vs PA C^{13} se reporta una correlación positiva, lo cual apoya nuestros resultados comentados anteriormente ya que con ésto se explica que a mayor nivel de carotenos séricos el grado de oxidación de grasas medido con la PA C^{13} es mayor también. Por otro lado, la correlación entre lípidos en heces vs la PA C^{13} fue negativo, lo cual nos habla de que a mayor grado de esteatorrea existe una menor oxidación de grasas. Y en cuanto a la correlación negativa entre lípidos en heces vs carotenos séricos observamos que a mayor nivel de carotenos en suero existe un menor grado de esteatorrea.

De acuerdo a los criterios de eliminación, ningún paciente fue excluido en nuestro estudio por presentar alteraciones clínicas o por laboratorio de la función hepática o en las enzimas pancreáticas, que pudiera interferir en cuanto a las alteraciones en la digestión que ellos presentaban por la FQ per se. Así como tampoco encontramos en ninguno de ellos presencia de infecciones o bien de alteración en su función pulmonar que pudiera sesgar los resultados obtenidos en la prueba en aliento.

CONCLUSIONES

Nosotros consideramos que la prueba en aliento con triglicéridos mixtos marcados con ^{13}C es una alternativa no invasiva para evaluar pacientes con insuficiencia pancreática exócrina; además ofrece menos dificultades para su realización, tanto por parte del paciente como por parte del personal que lo realiza.

En nuestro estudio no encontramos una fuerte correlación entre la prueba en aliento con ^{13}C con la determinación de grasa en heces y los niveles séricos de carotenos, sin embargo consideramos que la prueba en aliento requiere ser evaluada con mayor precisión y comparada con otras pruebas para definir su utilidad. Por otro lado consideramos conveniente realizar la prueba de grasa en heces con el paciente hospitalizado para controlar adecuadamente el procedimiento y evitar resultados falsos negativos.

Y si se desea conocer la sensibilidad y especificidad así como valores predictivos de la prueba en aliento deberá realizarse un estudio con controles sanos; así como también con pacientes con FQ que tengan suficiencia pancreática.

Se sugiere realizar posteriormente un estudio donde se incluyan pacientes con insuficiencia pancreática aún con diagnósticos diferentes de FQ ya que ésta no es una prueba específica para dicha enfermedad sino para evaluar la función pancreática exócrina.

Así como también se puede realizar la prueba en aliento a pacientes con malabsorción comparando los resultados al realizarse con y sin tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas, con la finalidad de poder evaluar la respuesta al tratamiento así como también poder distinguir a aquellos que presentan insuficiencia pancreática exócrina de los que tienen otra causa diferente de malabsorción.

Por otro lado es importante también tomar en cuenta que los grados de disfunción pancreática exócrina así como la consecuente presencia de esteatorrea no son iguales en pacientes pediátricos y en adultos, por lo que se deberán realizar estudios posteriores para la determinación de estas diferencias en los resultados.

Un punto importante que observamos en la realización de este trabajo es la dificultad que ofrece la prueba en aliento en pacientes pediátricos en cuanto a que ingieran la dieta cuando se trata de niños menores de 3 años, por lo que consideramos que en este grupo de edad puede no resultar tan fácil de realizarse.

Anexo 1**EVALUACION DE LA DIGESTION DE GRASAS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA POR MEDIO DE LA PRUEBA EN ALIENTO CON TRIGLICERIDOS MIXTOS MARCADOS CON C¹³**

ACTIVIDAD	FECHA DE REALIZACION
Realización de protocolo	Abril 2003
Recolección de pacientes	Mayo – julio 2003
Realización de pruebas bioquímicas en suero	Agosto – septiembre 2003
Realización de pruebas en aliento	Agosto – septiembre 2003
Procesamiento de muestras bioquímicas	Agosto – septiembre 2003
Procesamiento de muestras en aliento	Agosto – septiembre 2003
Análisis de resultados	Octubre 2003
Informe parcial	Noviembre 2003
Informe final	Diciembre 2003

Anexo 2

EVALUACION DE LA DIGESTION DE GRASAS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA POR MEDIO DE LA PRUEBA EN ALIENTO CON TRIGLICERIDOS MIXTOS MARCADOS CON C¹³

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FECHA _____

FICHA DE IDENTIFICACION

NOMBRE	
FILIACION	
SEXO	
EDAD	
DOMICILIO/TELEFONO	

Peso/Talla	
Estado nutricional	
Toma enzimas pancreáticas	
Tipo de enzimas que toma	
Toma antiácidos	

Estado nutricional: adecuado (0) desnutrición: grado I (1) grado II (2) grado III (3)

MEDICIONES REALIZADAS

Cantidad de enzimas pancreáticas que toma por alimento	
Toma antiácidos	
Niveles séricos de amilasa pancreática	
Niveles séricos de lipasa pancreática	
Niveles séricos de betacarotenos	
Determinación de grasa en heces de 72h	
Determinación de oxidación de triglicéridos mixtos en aliento	

Anexo 3**EVALUACION DE LA DIGESTION DE GRASAS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA POR MEDIO DE LA PRUEBA EN ALIENTO CON TRIGLICERIDOS MIXTOS MARCADOS CON C¹³****DETERMINACION DE GRASA EN HECES
(instrucciones para la prueba)**

1. Iniciar el día _____ dieta indicada ajustada de acuerdo a la cantidad de grasa contenida de 35%, la cual se llevará durante los tres días de la recolección y suspender tratamiento con enzimas pancreáticas los 3 días
2. el día _____ inicia la recolección de materia fecal, la cual deberá mantenerse en un lugar fresco y etiquetar el recipiente con el nombre del paciente y la fecha de inicio de la recolección
3. El día _____ termina recolección de materia fecal
4. El día _____ se entregará la muestra en MSB en el Hospital de Médica Sur

Anexo 4**EVALUACION DE LA DIGESTION DE GRASAS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA POR MEDIO DE LA PRUEBA EN ALIENTO CON TRIGLICERIDOS MIXTOS MARCADOS CON C¹³****PARTICIPACION VOLUNTARIA**

Yo _____
declaro libre y voluntariamente que acepto que mi hijo (a) participe en este estudio. Es de mi conocimiento que mi hijo (a) es libre de retirarse de la presente investigación en el momento que lo desee. También puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de su participación en el estudio. En caso de que decidiera retirarse, la atención que recibe como paciente no se verá afectada. Recibiré, si así lo solicito, los resultados de su participación. Se me ha informado debidamente acerca de los estudios que se realizarán a mi hijo (a), siendo éstos la toma de una muestra de sangre por punción venosa, recolección de evacuaciones durante tres días y la toma de muestras de aire espirado, mismos que no representan un riesgo para la vida de mi hijo (a). He comprendido el contenido de esta carta de consentimiento, mis dudas han sido resueltas y voluntariamente acepto participar en este estudio.

firma del investigador y fecha

firma del padre o tutor y fecha

nombre y/o firma del niño

firma de testigo

Anexo 5

EVALUACION DE LA DIGESTION DE GRASAS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA POR MEDIO DE LA PRUEBA EN ALIENTO CON TRIGLICERIDOS MIXTOS MARCADOS CON C¹³

INFORMACION PARA PACIENTES

Tú eres portador de "insuficiencia pancreática" como consecuencia de la fibrosis quística, esto significa que existe eliminación en forma anormal de una cantidad abundante de grasa en las evacuaciones por una mala absorción de la misma y se asocia a deterioro en tu estado nutricional. Esta complicación es manejada con las enzimas pancreáticas para mejorar la digestión de las grasas principalmente. Por tal motivo es conveniente corroborar el diagnóstico de esta complicación, ajustar tratamiento y llevar un mejor control posterior.

Para el diagnóstico de la pérdida de grasas en evacuaciones (llamada "esteatorrea") se utilizan diferentes métodos. Uno de ellos es la medición directa de la grasa en las evacuaciones.

Con este estudio se propone validar una prueba indirecta realizada en aliento después de haber ingerido una dieta especial y un reactivo que contiene una mezcla de grasas. Este método ha sido utilizado para este fin en otros centros del mundo y aquí en México en pacientes adultos con insuficiencia pancreática, con buenos resultados.

Ahora pedimos tu colaboración en este estudio, en el cual se realizará la medición de grasa en evacuaciones en forma directa y la evaluación indirecta con una prueba en aliento. Con lo cual esperamos poder validar esta prueba en pacientes pediátricos; ya que es una prueba más sencilla de realizar y por otra parte con ello lograr un mejor ajuste en tu tratamiento para que puedas tener una mejor digestión de los alimentos.

Anexo 6

EVALUACION DE LA DIGESTION DE GRASAS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA POR MEDIO DE LA PRUEBA EN ALIENTO CON TRIGLICERIDOS MIXTOS MARCADOS CON C¹³

INDICACIONES PARA EL LABORATORIO

DIA SABADO

- A) Se presentará el paciente al laboratorio de gastroenterología, se le entregará el vale para realización de estudios de laboratorio y se enviará a MSB para que se realicen los exámenes en sangre que incluyen: biometría hemática, pruebas de función hepática, química sanguínea, betacarotenos, amilasa y lipasa pancreática
- B) Se entregará al paciente un recipiente sin conservante para recolectar materia fecal durante tres días para determinación de grasas
- C) Mientras el paciente acude a MSB en el laboratorio de gastroenterología se preparará la dieta indicada para realización de la prueba en aliento con triglicéridos mixtos marcados con C¹³, la cual consiste en: té de manzanilla y un sándwich con ¼ de barra de mantequilla
- D) El sándwich se partirá a la mitad y en una de ellas se agregarán 200mg de triglicéridos mixtos
- E) Al regresar el paciente se iniciará la prueba en aliento. Deberán marcarse 22 tubos con el nombre del paciente para la prueba
- F) Iniciará este día recolección de materia fecal

PRUEBA EN ALIENTO

- 1) Tomar muestra basal de aire espirado por duplicado (en ayuno)
- 2) Entregar al paciente la dieta para la prueba e indicar como deberá consumirse: comenzará a tomar el té con la mitad del sándwich que no contiene los triglicéridos marcados, posteriormente continuará consumiendo el té y la otra mitad del sándwich que contiene los isótopos
- 3) Después de haber consumido la dieta completa se iniciará la recolección de muestras de aire espirado por duplicado, cada 30 minutos durante 5 horas

Tiempo(minutos)	Hora
Basal	
30	
60	
90	
120	
150	
180	
210	
240	
270	
300	

DIA DOMINGO Y LUNES

El paciente continuará con dieta indicada y sin tomar enzimas para la recolección de materia fecal

DIA MARTES

El paciente entregará la muestra de materia fecal en MSB

Anexo 7

EVALUACION DE LA DIGESTION DE GRASAS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA POR MEDIO DE LA PRUEBA EN ALIENTO CON TRIGLICERIDOS MIXTOS MARCADOS CON C¹³

INDICACIONES PARA EL PACIENTE

1. Suspender tratamiento con enzimas pancreáticas a partir del día _____
2. Iniciar dieta indicada el día _____
3. Presentarse en ayuno de 12h el día _____ a las _____ hs en el Laboratorio de Gastroenterología ubicado en la Torre II de Médica Sur (calle puente de piedra #150 colonia Toriello Guerra, teléfonos 5424-72-70 y 5606-62-22 extensión 4399)

DIA SABADO

- A. Presentarse en el laboratorio de gastroenterología para recibir vale para la realización de estudios
- B. Acudir a MSB para toma de muestra de sangre para determinación de: biometría hemática, pruebas de función hepática, química sanguínea, betacarotenos, amilasa y lipasa pancreática
- C. Solicitar recipiente para recolectar muestra de materia fecal
- D. Regresar al laboratorio para la realización de prueba en aliento

PRUEBA EN ALIENTO

- a) Se tomará muestra basal de aire espirado por duplicado (en ayuno)
- b) Se entregará al paciente la dieta para realización del estudio, consistente en: un té de manzanilla y un sándwich de mantequilla
- c) Tomará el té de manzanilla con la primera mitad del sándwich
- d) Posteriormente continuará tomando té junto con la segunda mitad del sándwich que contiene los triglicéridos marcados (200mg)
- e) Al terminar el desayuno continuará con la recolección de muestras de aire espirado por duplicado cada 30 minutos durante 5 horas

DIA DOMINGO Y LUNES

Continuar con la dieta indicada y sin tomar enzimas pancreáticas para la recolección de materia fecal

DIA MARTES

Entregar muestra de materia fecal en MSB

Anexo 8

EVALUACION DE LA DIGESTION DE GRASAS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA POR MEDIO DE LA PRUEBA EN ALIENTO CON TRIGLICERIDOS MIXTOS MARCADOS CON C¹³

DIETA DE 2000 CALORIAS CON CONTENIDO DE GRASAS DE 35%

	MENU 1	MENU 2	MENU 3
Desayuno	1 taza de leche entera con un plátano y 1 cuch de azúcar 2huevo fritos con 1 cedita aceite , ¼ jitomate y ¼ cebolla 1 zanahoria con ½ cuch de crema o mayonesa 1½ reb pan (blanco o integral) con 1 cuch raza de miel o mermelada	1 ½ taza de leche entera (300ml) 1 sandwich con: pan blanco o integral, 1 reb queso amarillo, ½ jitomate chico, lechuga, 1 cuch sopera de mayonesa y 1/3 de reb de tocino 1 vaso de jugo de naranja 2 cuch sop de miel o mermelada	1 licuado: 1 taza de leche entera 1 reb de papaya o ½ plátano y 1cuch sopera raza de miel ½ tza de yogurt natural con 2cuch soperas de mermelada 1 calabaza mediana picada con 1reb queso fresco y 1 cuch de aderezo 1reb pan tostado con 1cuadrillo de mantequilla 1 jugo zanahoria (2 zanahorias)
Comida	2 pzas chicas de pollo sin piel cocidos con ½ jitomate y ½ cebolla 1 ½ calabaza mediana cocida 1 ½ zanahoria y 7 cuch sop de chícharos con 1 cuch de aderezo 1 ½ cuch de aguacate ½ taza de spaghetti 1 tza yogurt natural con 2 cuch soperas razas de miel o mermelada 1 vaso de jugo de uva	½ taza de sopa de codito con 1 jitomate chico 1 bistec de res o cerdo (90g) guisado con 4 tomates verdes y 1 cuch de aceite 1 chayote chico con 3 trozos de coliflor cocidos 7 cuch soperas de chícharos 1 tortilla de maiz 12 piezas de cacahuates 1 vaso de jugo de uva	½ taza de sopa de pasta con ½ jitomate chico 2 piezas ch de pollo frito con 1 cuch de aceite ensalada: 1cuch de servir de espinacas ½ cebolla chica y ½ cuch de servir de habas verdes 1 pera o manzana chica 1 vaso de jugo de naranja o toronja 8 piezas de cacahuates 1 pan con 1 cuch sopera de mermelada
Cena	1 taza de leche entera 1 salchicha con ½ jitomate picado 3-4 cuch sop de chícharo con ½ cuch de servir de col o repollo con 1 cuch de aderezo o mayonesa 3 galletas dulces (sin relleno)	1 ½ taza de yogurt natural con 2 cuch sop razas de miel 1 betabel con 1 zanahoria rallados, ½ cuch de servir de ejotes y 1 cuch sop de mayonesa o aderezo 2 cuch soperas de mermelada o 2 pedazos pequeños de ate	1 ½ taza de leche entera con 1 cajita de com flakes con 1 plátano rebanado y 2 cuch soperas de miel o mermelada 2 salchichas rebanadas con 1 jitomate chico y 1 cuch sop de mayonesa 1 jugo de zanahoria (1 ½ piezas)

Anexo 9

EVALUACION DE LA DIGESTION DE GRASAS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA POR MEDIO DE LA PRUEBA EN ALIENTO CON TRIGLICERIDOS MIXTOS MARCADOS CON C¹³

VALORES DE REFERENCIA DE EXAMENES DE LABORATORIO

PRUEBA	RANGOS
Hb	13-17 g/dL
Hto	39-51 %
Glucosa	72-109 mg/dL
Calcio	8.6-10.3 mg/dL
Triglicéridos	34-112 mg/dL
Colesterol	83-211 mg/dL
Proteínas totales	5.6-7.7 g/dL
Albúmina	3.1-4.8 g/dL
Globulinas	2.3-3.8 g/dL
Bilirrubina directa	0-0.2 mg/dL
Bilirrubina indirecta	0.4-1.2 mg/dL
ALT	10-32 U/L
AST	18-63 U/L
Fosfatasa alcalina	60-321 U/L
GGT	3-30 U/L
Amilasa	29-195 U/L
Lipasa	32-47 U/L
Carotenos	8 mcg/dL
Lípidos en heces 72h	≤ 5 g/24h
PA C13 (% C13 recuperado)	22%

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

1. Salón LB, Adelson JW. Fibrosis quística: Complicaciones gastrointestinales y genoterapia. *Lebenthal E. Clin Pediatr Nor Am* 1996; 1: 149-184
2. Doull, Iolo JM. Recent advances in cystic fibrosis. *Achild* 85(1): 62-66
3. Kulich M, Rosenfeld M, Goss Ch H, Wilmott R. Improved survival among young patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 142 (6): 631-636
4. Couper R, Belli D, Durie P, Gaskin K, Sarles J, Werlin S. Pancreatic disorders and cystic fibrosis : Working group report of the Frist World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *JPGN* 2002; 35: S213-S223
5. Zielenski J. Genotype and phenotype in Cystic Fibrosis. *Respiration* 2000; 57: 117-133
6. Serban D E, Florescu P, Miu N. Fibrosing colonopathy revealing cystic fibrosis in a neonato before any pancreatic enzyme supplementation. *JPGN* 2002; 33: 356-359
7. Lowe ME, Ameen N, Freedman S, Mulberg A, Werlin S. Research Agenda for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: Cystic Fibrosis and Pancreatic Diseases. Report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition for the Children's Digestive Health and Nutrition Foundation. *JPGN* 2002; 35 (suppl 3): S258-S262
8. Koch Ch, Hoby N. Diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Respiration* 2000; 67:239-247
9. Stormon M O, Durie P R. Pathophysiologic basis of exocrine pancreatic dysfunction in childhood. *JPGN* 2002; 35: 8-21
10. Ellmers K, Criddle L. A new age for childhood diseases: cystic fibrosis. *Ellmers:RN* 2002; 65(9): 60-66, 70
11. Bines J E, Truby H D, Armstrong D S, Phelan P D, Grimwood K. Energy metabolism in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2002; 140(5): 527-533
12. Velasco-Lavín M R. Tratamiento nutricional de padecimientos gastrointestinales crónicos. Séller S. *Temas de Pediatría, Asociación Mexicana de Pediatría, A.C. "Nutrición". Edit Interamericana McGraw-Hill* 1996; pp 169-194
13. Gow R, Bradbear R, Francais P, Shepherd R. Comparative study of varying regimens to improve steatorrhea and creatorrhea in cystic fibrosis: Effectiveness of an enteric-coated preparation with and without antacids and cimetidine. *Lancet* 1981; 14: 1071-1074
14. Taylor C J, Hillel S G, Frier M, Senior S, Tindale W B, Read N. Gastric emptying and intestinal transit of pancreatic enzyme supplements in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1999; 80:149-152
15. Bouquet J. Malabsorption in cystic fibrosis: mechanism and treatment. *JPGN* 1988; 7(suppl 1): S30-S35
16. Morera C J, Nurko S. Fibrosis Quística. Anormalidades congénitas y hereditarias: "Fibrosis Quística". Cap 8: 90-98

17. Steven D F, Blanco P, Shea J C, Alvarez J G. Inherited diseases of the pancreas. Mechanisms to explain pancreatic dysfunction in cystic fibrosis. *Med Clin Nor Am*. 2000; 84(3):
18. Di Magno E P, Go V LW, Summerskill W H J. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *New Eng J Med* 288(16): 813-815
19. Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 7^a edición 2002; pp 1717-1724, 1764
20. Ravel: Clinical Laboratory Medicine, 6^a edición 1995. Gastrointestinal Function. Cap 26, pp 436-440
21. Shams T, Ingram M R. Gastroenterology: Malabsorption and malnutrition. *Prim Care: Clin Offic Practice* 2001; 28(3):
22. Watkins J B, Klein P D, Schoeller D A, Kirschner B S, Park R, Perman J A. Diagnosis and differentiation of fat malabsorption in children using ¹³C-Labeled lipids: triolein, triolein, and palmitic acid Breath test. *Gastroenterology* 1982; 82(5): 911-917
23. Vantrappen G R, Rutgeerts P J, Ghooys Y F, Hiele M I. Mixed triglyceride breath test: A noninvasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum. *Gastroenterology* 1989; 96(4): 1126-1134
24. Borowitz D, Baker R D, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *JPGN* 2002; 35: 246-259
25. Ghooys Y F, Maes B D, Geypens B J, Mys G, Hiele M I, Rutgeerts P J, Vantrappen G. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a Carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology* 1993;104(6): 1640-1647
26. Kalivianakis M, Elstrodt J, Havinga R, Kuipers F, Stellaard F, Sauer P J J, Vonk R J, Verkade H J. Validation in an animal model of the carbon 13-labeled mixed triglyceride breath test for the detection of intestinal malabsorption. *J Pediatr* 1999; 135: 444-450
27. De Boeck K, Eggermont E, Veereman-Wauters G, Ghooys Y. Lipid digestion in cystic fibrosis: comparison of conventional and High-lipase enzyme therapy using the mixed-triglyceride breath test. *JPGN* 1998; 26(4): 408-411
28. Cole S G, Rossi S, Stern A, Hofmann A F. Cholesteryl octanoate breath test: preliminary studies on a new noninvasive test of human pancreatic exocrine function. *Gastroenterology* 1987; 93(6): 1372-1380
29. Symonds E L, Omari T I, Webster J M, Davidson G P, Butler R N. Relation between pancreatic lipase activity and gastric emptying rate in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003; 143(6): 772-775
30. Goff J S. Two-stage triolein breath test differentiates pancreatic insufficiency from other causes of malabsorption. *Gastroenterology* 1982; 83(1): 44-46