



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TITULO DE LA TESIS:  
FRECUENCIA DE LAS ALTERACIONES EN EL METABOLISMO  
DE LOS CARBOHIDRATOS EN PACIENTES CON FIBROSIS  
QUÍSTICA EN LA ETAPA PEDIÁTRICA TRATADOS EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:**

**ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**GINA MARIA RIVERA TOVAR**

**TUTOR DE TESIS:**

**DRA. SLETZA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA**



**CIUDAD DE MÉXICO, Noviembre 2016**



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.

**Frecuencia de las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos en  
pacientes con fibrosis quística en la etapa pediátrica tratados en el  
Instituto Nacional de Pediatría**



**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS**  
**DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. CARLOS ROBLES VALDÉS**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**DRA. SLETZA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA**  
**TUTOR DE TESIS**



**ANAHI ANZO OSORIO**  
**TUTOR METODOLÓGICO**

**Frecuencia de las alteraciones en el metabolismo de los  
carbohidratos en pacientes con fibrosis quística en la  
etapa pediátrica tratados en el Instituto Nacional de  
Pediatria**

Dra. SletzaLissetteArguinzoniz Valenzuela – Médica adscrita de Endocrinología  
Dra. Gina María Rivera Tovar – Médica residente de Endocrinología

# Frecuencia de las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos en pacientes con fibrosis quística en la etapa pediátrica tratados en el Instituto Nacional de Pediatría

---

## Contenido

<b>RESUMEN ESTRUCTURADO</b> .....	4
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	5
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	12
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	13
<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	13
<b>MATERIALES Y METODOS</b> .....	13
CLASIFICACION DEL ESTUDIO .....	13
POBLACION OBJETIVO .....	13
POBLACIÓN ELEGIBLE: .....	13
CRITERIOS DE INCLUSION: .....	14
CRITERIOS DE EXCLUSION .....	14
UBICACIÓN DEL ESTUDIO .....	14
TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	14
VARIABLES A ESTUDIAR(anexo 1) .....	15
DESCRIPCION DE ESTUDIO .....	15
<b>PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	16
<b>CONSIDERACIONES ETICAS</b> .....	16
<b>FACTIBILIDAD</b> .....	17
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b> .....	18
<b>RESULTADOS</b> .....	19
<b>DISCUSIÓN</b> .....	20
<b>CONCLUSIONES</b> .....	21
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	22
<b>ANEXOS</b> .....	25
Anexo 1. Definición de variables .....	26
Anexo 2. Clasificación de las alteraciones en los hidratos de carbono .....	28
Anexo 3. Consentimiento informado .....	29
Anexo 4. Asentimiento informado .....	33
Anexo 5. Criterios de inclusión y exclusión .....	36
Anexo 6. Hoja de recolección de datos de pacientes .....	37

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Antecedentes.** La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad inflamatoria, causada por mutación en el gen regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), ésta disfunción resulta en un desequilibrio iónico en la secreción de diferentes órganos y dentro de éstos el páncreas. La diabetes ha surgido como una comorbilidad común en FQ (diabetes relacionada con FQ (DRFQ)), empeorando la evolución de la enfermedad en éste tipo de pacientes, la alteración se debe básicamente a disfunción específica de la célula beta pancreática, clásicamente se presenta en la segunda década de la vida, pero estados pre-diabéticos con frecuencia existen antes y son susceptibles al diagnóstico precoz.

**Objetivo Principal:** Conocer la frecuencia de alteración en el metabolismo de los carbohidratos en pacientes diagnosticados con fibrosis quística.

**Población de estudio:** Pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), en un periodo de tiempo comprendido entre 1 de Febrero del 2016 al 1 de Febrero del 2018.

**Descripción del estudio:** estudio observacional, transversal, descriptivo y ambilectivo, en el que se evalúa pacientes pediátricos (6 a 18 años) con diagnóstico de FQ, activos en el INP. Se identificaron a los posibles participantes y se les invitó a ser parte del estudio, se obtuvieron las cartas de consentimiento y asentimiento. Se citaron con ayuno de 8 horas, se tomó muestra basal de insulina y glucosa, posteriormente se dió una carga oral de glucosa calculada por peso y se tomaron estudios al minuto 30 y 120 para análisis de glucosa e insulina, simultáneamente se realizó seguimiento de la glucosa capilar en el minuto 0, 30, 60, 90 y 120. Los resultados se ingresaron en una base de datos en Excel que se analizó con el paquete estadístico SPSS versión 22.

**Resultados:** se presenta un informe preliminar en el que se analizan 20 pacientes, los cuales se dividieron en 2 grupos etáreos, grupo 1 de 6-10 años y grupo 2 de 11-18 años, en todos los casos analizados hasta el momento se encontró una glucosa en ayuno normal, en ninguno de los pacientes se estableció diagnóstico de diabetes, en cuanto a la intolerancia a la glucosa se estableció el diagnóstico en el 10% de la población con una distribución similar entre los grupos 1 y 2, se encontró un resultado INDET para la prueba en el 65% de la población con un porcentaje del 66,6% en el grupo 1 y 62,5% en el grupo 2, con lo cual se observa un compromiso similar en ambos grupos.

**Conclusiones:** Aunque éste se trata de un informe preliminar, los resultados son importantes ya que revelan el mismo compromiso en la alteración metabólica encontrada (INDET) tanto en niños menores como mayores de 10 años, lo cual debemos confirmar al realizar el análisis completo de la población, sin embargo por el momento recomendamos, que a pesar de que el paciente no cumpla aún con los criterios de diabetes, se individualice el caso para evaluar el beneficio de manejo con insulina ante alteraciones importantes del metabolismo en la glucosa en pacientes con inadecuada progresión de peso y talla y/o en aquellos con importante compromiso de la función pulmonar.

## **MARCO TEÓRICO**

### **INTRODUCCIÓN**

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad inflamatoria, causada por mutación en el gen regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). La proteína CFTR, es un canal cloro/bicarbonato esencial para la correcta composición de la secreción de las células epiteliales. La disfunción de CFTR resulta en un desequilibrio iónico en la secreción de diferentes órganos, tales como el pulmón, tracto gastrointestinal, hígado y páncreas. La característica más severa es la falla respiratoria. Numerosos estudios han evaluado la influencia de diversos factores en la mortalidad de los pacientes con FQ, reconociendo a la diabetes como un factor de riesgo relevante, convirtiéndose en una comorbilidad común en FQ (diabetes relacionada con FQ (DRFQ)), empeorando la evolución de la enfermedad en éste tipo de pacientes(1,2,3,4).

Con respecto al compromiso del páncreas exocrino, mutaciones específicas se asocian con un mayor riesgo de insuficiencia enzimática exocrina. Es bien conocido que la insuficiencia pancreática es un factor de riesgo para el desarrollo de DRFQ; diferentes estudios genéticos apoyan el concepto de que la diabetes se desarrolla en pacientes que pueden tener susceptibilidad subyacente a la disfunción de las células beta (1,5).

### **EPIDEMIOLOGÍA**

La FQ es el desorden autosómico recesivo más común en caucásicos, con una alta prevalencia de mutaciones CFTR en la población general. Se considera que actualmente existen en el mundo más de 70.000 personas vivas con FQ (1). En Europa central y occidental la incidencia de FQ es de 1 por cada 2000 a 2600 nacidos vivos, en Estados Unidos se ha descrito en 1 de cada 3500 recién nacidos y en México se presenta en aproximadamente 1 de cada 8500 nacidos vivos, considerándose que al año nacen alrededor de 300 casos con éste padecimiento, de los cuales el 85% muere antes de los cuatro años de edad, por falta de un diagnóstico oportuno y tratamiento, y solamente el 15% de ellos se diagnostica a una edad promedio de 2.4 años, sin embargo hace falta estudios que indiquen con mayor precisión la incidencia real de ésta patología en nuestra población(6).

La prevalencia de la DRFQ aumenta en proporción directa con el aumento en la supervivencia. Frecuentemente es diagnosticada hacia el final de la adolescencia, oscilando la edad del diagnóstico entre los 18-25 años. La prevalencia incrementa

de acuerdo a la edad, con un promedio del 2% en los niños, un rango del 15-20% en los adolescentes y del 40-50% de los adultos (1,7).

## **HISTORIA NATURAL E IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE DRFQ**

La diabetes es la complicación endocrina más común de la FQ; ya que se asocia con incremento en la morbilidad tanto en adultos como en niños. Clásicamente se presenta en la segunda década de la vida, pero la disglucemia con frecuencia existe antes y es importante el reconocimiento precoz de ésta. Los síntomas son insidiosos y las alteraciones de la glucosa que preceden a la diabetes son muy comunes, incluso en niños menores de 10 años. La variabilidad en las manifestaciones clínicas de los pacientes con DRFQ, amerita una evaluación temprana, que evite el desarrollo de cetoacidosis diabética, considerando ésta como la manifestación más grave de los pacientes con diabetes, sin embargo ésta presentación es poco frecuente en los pacientes con fibrosis quística (8). Los efectos deletéreos de la hiperglucemia frecuentemente ocurren antes de que se haya realizado un diagnóstico de DRFQ y se ha asociado con un aumento significativo en la morbilidad, teniendo un impacto negativo importante a nivel de la función pulmonar, el estado nutricional y la supervivencia(1,2,9,10). Marcadores de riesgo para la DRFQ serían clínicamente útiles, considerando en el futuro el inicio de la terapia con insulina tan pronto se detecte la insuficiencia de células beta, en lugar de esperar hasta que se establezca la diabetes(1).

## **FISIOPATOLOGÍA**

La patogénesis de la DRFQ es multifactorial, con factores genéticos y ambientales que contribuyen al riesgo de la enfermedad (1,3,10).

La respuesta a la insulina en los pacientes con fibrosis quística puede llegar a ser inadecuada, ya que el pico de la secreción de insulina se puede encontrar retrasado hasta 90-120 minutos; esto se ha comparado con sujetos sanos cuyo pico de secreción normal es de 30-60 minutos (7). La sensibilidad de la insulina en pacientes con DRFQ es generalmente normal o sólo ligeramente disminuida, excepto en algunas situaciones como en enfermedad infecciosa pulmonar aguda, o en el uso de glucocorticoides donde puede encontrarse resistencia severa a la insulina; por otra parte el aclaramiento de la insulina puede estar aumentado en pacientes con FQ tengan o no diabetes(1,4,7,9).

Existen dos mecanismos patogénicos principales que median el desarrollo de DRFQ

1. Reducción en la masa celular del islote (especialmente células  $\beta$  y células  $\alpha$ )
2. Disfunción de las células  $\beta$ .

El mecanismo de la muerte de las células beta en pacientes con fibrosis quística, no está totalmente claro, sin embargo varios procesos ocurren en la disfunción de éstas.

### DISMINUCIÓN DE LAS CÉLULAS BETA

La obstrucción del conducto pancreático se debe a la acumulación de secreciones altamente concentradas y espesas que conducen a fibrosis progresiva, infiltración grasa y depósito de amiloide en los islotes, que está asociado tanto a la disminución de la masa de células beta como a su disfunción. La pérdida de masa de las células beta en pacientes con DRFQ puede ser multifactorial (1,4).

El número de células beta se reduce en la fibrosis pancreática, como consecuencia de la auto-digestión de los tejidos por las enzimas retenidas dentro del páncreas, hay también un desequilibrio inmune contra las células beta, relacionado con la hiperglucemia y la hipovitaminosis D, que conlleva a la disfunción de éstas células. La apoptosis también tiene un impacto sobre la disminución en el número de las células beta. Los bajos niveles de incretinas debido a la alteración en el eje entero-insular también tienen impacto en la función de las células beta. Finalmente la resistencia a la insulina y el aumento en el aclaramiento tiene un papel en los trastornos finales responsables del desarrollo de DRFQ(1).

La insuficiencia pancreática exocrina, presente en 90% de los pacientes con FQ, provoca la retención de pro-enzimas digestivas, con la prematura activación de éstas que conllevan finalmente a la destrucción y fibrosis del tejido. Sin embargo ha llamado la atención que aunque todos los pacientes con FQ parecen tener una sustancial pérdida de células beta por éste mecanismo, la fibrosis no puede ser la única causa de DRFQ, porque los pacientes con DRFQ no mostraron tener necesariamente más fibrosis pancreática en estudios posmortem que los pacientes con FQ sin DRFQ (1).

#### **Estrés oxidativo en la célula beta:**

Estudios recientes han determinado que la combinación del aumento en el estrés oxidativo y una acumulación de proteínas CFTR malformadas en el retículo endoplásmico (ER) de la célula beta puede conducir a estrés en el ER y una eventual apoptosis en éste linaje celular. Este efecto puede ser potenciado aún más por la malabsorción de antioxidantes en la dieta que pueden presentar los pacientes con FQ(1).

## DISFUNCIÓN ESPECÍFICA DE LA CÉLULA BETA

### **Desequilibrio del sistema inmune:**

Los pacientes con FQ tienen un incremento en las fluctuaciones de glucosa e hiperglucemia lo cual puede contribuir a la disfunción de los linfocitos. Un equilibrio entre los linfocitos T-helper 17 pro-inflamatorios (Th17), que secretan citoquinas pro-inflamatorias IL17 y Tc17 y los linfocitos T anti-inflamatorios (Tregs) es esencial para el mantenimiento de la tolerancia inmunológica y previene el inicio de enfermedades autoinmunes severas(1).

La vía de Th17 está involucrada en la inflamación pulmonar que ocurre en la FQ y curiosamente, también en la destrucción de las células beta que se observa en la diabetes tipo 1 y tipo 2. También Tregs ha demostrado ser disfuncional y producir IL17 en la diabetes tipo 1. Hay cierta evidencia de que las células Th17 y linfocitos Treg disfuncionales pudieran estar implicados en el daño pulmonar, perpetuando el proceso inflamatorio excesivo a nivel pulmonar y también en la disfunción de células beta, proporcionando una potencial asociación entre éstas dos cruciales y frecuentes anomalías en FQ(1,11).

Es conocido además que los niveles subóptimos de vitamina D puede empeorar el desequilibrio inmunológico previamente expuesto. La hipovitaminosis D se observa de manera frecuente en pacientes con FQ, principalmente secundario a la malabsorción intestinal de ésta en la dieta(1,11).

### **Alteración de la secreción de insulina:**

La evidencia ha mostrado un papel de CFTR en las actividades eléctricas inducidas por glucosa y la secreción de insulina en las células beta. CFTR es importante para una rápida exocitosis de los gránulos cebados, importantes para la liberación de insulina en la primera fase. Además muchos pacientes con FQ presentan hiperglucemia posprandial a pesar de tener niveles de glucosa normales en ayuno, lo cual indica que la célula beta falla en responder al aumento de la demanda de insulina(1).

### **Alteración en el eje entero-insular:**

Alteraciones en algunas hormonas, tales como colecistoquinina (CCK), péptido 1-similar al glucagón (GLP1) y péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), que han sido observadas en pacientes con FQ, pueden también jugar un papel importante en la DRFQ, ya que éstas hormonas participan en la secreción de insulina (1).

## **TAMIZAJE**

La mortalidad incrementa en los pacientes con DRFQ, pero el mayor riesgo relativo de mortalidad temprana lo tienen los pacientes que desarrollan DRFQ antes de los 10 años de edad, por lo que algunos centros realizan el tamizaje de detección a partir de los 6 años de edad, para asegurar la detección temprana de la hiperglucemia(3,12).

Las guías publicadas actualmente sugieren un screening más frecuente con glucemia en ayunas/posprandial y/o curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) en las siguientes situaciones: exacerbación pulmonar, inicio de glucocorticoides, alimentación por sonda enteral, plan de embarazarse, durante el embarazo, plan de trasplante y cuando existen síntomas de diabetes (12,13).

## **DIAGNÓSTICO**

Actualmente el diagnóstico de diabetes en FQ se realiza usando los criterios de la Fundación de Fibrosis Quística de Norte América y la Asociación Americana de Diabetes (ADA): glucosa en ayunas o 2 horas posterior al test de tolerancia oral de glucosa. La hemoglobina glucosilada (HbA1c), tiene sensibilidad insuficiente para ser utilizada como tamizaje, ya que ésta puede ser normal en etapas tempranas y en caso de hiperglucemia intermitente, por otra parte, debido al estado inflamatorio crónico, la vida media de los eritrocitos está disminuido en la FQ, y por lo tanto los valores de HbA1c puede ser menor de lo esperado. La CTOG es actualmente el test de tamizaje más sensible para detectar DRFQ y el único recomendado por la Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y de Adolescentes y por la ADA, esto se debe a que si se pone a prueba solo los niveles de glucosa en plasma en condiciones de ayuno, más de 2/3 de los pacientes con DRFQ no serían diagnosticados (7,10,13,14,15).

A pesar de lo anteriormente descrito se realizó un estudio reciente, en el cual se plantea el uso de la HbA1c como herramienta de tamizaje, argumentando que éste parámetro es útil para predecir una prueba de CTOG alterada, en éste ensayo se plantea el uso de HbA1c con un umbral  $\geq 5.8\%$  (40 mmol/mol) para estratificar los pacientes con riesgo de presentar una CTOG alterada, los cuales requerirán de ampliar la detección de DRFQ con otras pruebas diagnósticas(16).

La CTOG se debe realizar en la mañana, durante un período estable de la enfermedad (al menos 6 semanas después de una exacerbación), el paciente debe cumplir con un ayuno de por lo menos 8 horas (el agua es permitida) y los 3 días previos a la prueba debe consumir un mínimo de 150 g (600 kcal) de carbohidratos por día. El paciente debe tomar una carga de glucosa a una dosis de 1.75 g/kg glucosa (máximo 75 g) disuelto en agua y debe permanecer en reposo durante las 2 horas siguientes. Se miden niveles de glucosa basal y a las 2

horas (14,17).

Dos tercios de los pacientes con DRFQ se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico y un tercio presenta síntomas que pueden incluir:

1. Poliuria inexplicada o polidipsia
2. Falla para ganar o mantener peso a pesar de la intervención nutricional
3. Inadecuada velocidad de crecimiento
4. Retardo en la progresión puberal
5. Deterioro crónico no explicado en la función pulmonar (9,12)

Recomendaciones en el diagnóstico

1. El test debe realizarse en 2 días separados para descartar error de laboratorio, a menos que haya síntomas inequívocos de la hiperglucemia (poliuria y polidipsia), una glucosa alterada en ayunas o una HbA1C pueden ser usadas como pruebas confirmatorias, pero si éstas son normales debe realizarse o repetirse la CTOG. Si el diagnóstico no se confirma el paciente debe seguir siendo tamizado cada año.
  - a. Glucosa 2 horas- CTOG  $\geq 200$  mg/dl (11.1 mmol/l)
  - b. Glucosa en ayunas  $\geq 126$  mg/dl (7 mmol/l)
  - c. HbA1C  $\geq 6.5\%$  (HbA1C  $< 6.5$  no la descarta porque este valor es a menudo falsamente bajo en la FQ)
  - d. Síntomas clásicos de diabetes (poliuria y polidipsia) asociado a una glucosa al azar  $\geq 200$  mg/dl (11.1 mmol/l) (7,9,10,14,17).
2. El diagnóstico de DRFQ puede hacerse en pacientes con enfermedad aguda (antibiótico endovenoso o terapia con glucocorticoide sistémico) cuando la glucosa en ayunas es  $\geq 126$  mg/dl (7 mmol/l) o glucemia 2 horas posprandial es  $\geq 200$  mg/dl (11 mmol/l) y éstas alteraciones persisten por más de 48 horas (13).
3. El diagnóstico de DRFQ puede realizarse en pacientes que reciben alimentación enteral con infusión continua cuando los niveles de glucemia plasmática durante la mitad o al final de la alimentación exceden 200 mg/dl (11.1 mmol/l) durante 2 días (13).

Algunos estudios han caracterizado cohortes de pacientes con diagnóstico de FQ a quien se les realiza CTOG encontrando que a pesar de una edad e índice de masa corporal (IMC) similar entre aquellos pacientes con tolerancia oral a la glucosa y aquellos con tolerancia indeterminada a la glucosa, (1 hora posterior a la CTOG glucosa  $> 11$  mmol/l pero 2 horas posteriores a la CTOG  $< 7.8$  mmol/l) el último grupo tiene un deterioro en la función pulmonar similar al de los pacientes con diagnóstico reciente de DRFQ (18).

La evidencia sugiere un papel potencial de los niveles bajos de insulina (estado catabólico), así como niveles altos de glucosa (incremento del estrés oxidativo y el crecimiento de patógenos) como factores subyacentes importantes que podrían explicar el deterioro clínico acelerado asociado con éste estado de pre-diabetes, siendo no concluyentes todos los estudios en cuanto a la afirmación anterior, por lo que se considera que deben existir otros factores asociados(18).

De acuerdo con los estudios en los pacientes adultos con FQ que analizan la relación de la resistencia a la insulina y la disfunción de la célula beta a través de la realización de una CTOG; se observa una respuesta incrementada de la glucosa en los puntos intermedios de la curva, no observándose al finalizar esta (a los 120 minutos); esto se trata de explicar por la pérdida de la primera fase de secreción de insulina, sin observar diferencias en la producción total de ésta(19).

## **MORTALIDAD Y FUNCIÓN PULMONAR**

El diagnóstico precoz de las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono es importante en pacientes con FQ, porque el desarrollo de diabetes se asocia con un aumento del 31-55% en el riesgo de muerte, independientemente de otras complicaciones de la FQ. En el caso de que se presente una deficiencia de insulina, ésta provoca un balance proteico negativo, contribuyendo a un aumento en la morbimortalidad de éstos pacientes con incremento en el catabolismo y pérdida de peso, ésta última puede presentarse incluso con las alteraciones iniciales de los hidratos de carbono(8,20).

Los pacientes con DRFQ tienen un mayor deterioro de la función pulmonar comparado con los pacientes que se encuentran en normo glucemia, el cual está directamente relacionado con el grado de deficiencia de insulina y con la severidad de la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono. En otras palabras, el grado de intolerancia a la glucosa se correlaciona directamente con valores más bajos en el volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada (FEV1%) y en la capacidad vital forzada (FVC%). El deterioro en los parámetros de la función pulmonar se observa con frecuencia, incluso antes de que se establezca la diabetes. En los niños, tal deterioro se ha encontrado hasta un año antes, otros autores señalan que esta disminución de la función pulmonar puede verse hasta tres o cuatro años antes de que ocurra la DRFQ. Este intervalo de tiempo se puede explicar por los cambios en el catabolismo proteico asociado con la deficiencia de insulina, que conlleva a una disminución en la masa muscular con la subsecuente disminución en la función inspiratoria del diafragma (7). Aunque la FEV1% sigue siendo el marcador más ampliamente usado de enfermedad pulmonar en pacientes con FQ, se ha encontrado que es un marcador menos sensible de progresión de la enfermedad, especialmente en la población pediátrica. La tomografía de tórax (CT) proporciona información detallada acerca

de la enfermedad pulmonar estructural en pacientes con FQ y en los últimos estudios ha mostrado ser más sensible que la función pulmonar en detectar la progresión de la enfermedad pulmonar en pacientes con FQ (21). La diabetes está asociada con un aumento en la frecuencia de exacerbaciones de enfermedad pulmonar y un incremento en la prevalencia de patógenos en esputo (7,22,23). El mecanismo subyacente del efecto de la diabetes y la hiperglucemia sobre la función pulmonar no está claramente definido, sin embargo, altas concentraciones de glucosa en sangre, en particular en pacientes con FQ, ha sido asociado con niveles elevados de glucosa en la vía aérea y un incremento en el riesgo de infecciones bacterianas. Altos niveles de estrés oxidativo y mediadores inflamatorios pueden ser responsables de daño y remodelación del tejido pulmonar en pacientes diabéticos, incluso cambios estructurales incluyendo bronquiectasias, adelgazamiento de la pared de la vía aérea y alteraciones histológicas en el parénquima pulmonar han sido observadas en niños con DRFQ o intolerancia a la glucosa, incluso antes de que se evidencie el deterioro de la función pulmonar(21,24).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La fibrosis quística es una enfermedad monogénica, en la que conocemos que puede existir un defecto tanto a nivel exocrino como endocrino de la función pancreática, por lo que sabemos que existe un riesgo de alteración en los hidratos de carbono, sin embargo no contamos con estudios epidemiológicos en nuestro país, lo que se sabe hasta el momento es que la población hispana con FQ puede ser portadora de la mutación F508del que se ha asociado con mayor riesgo de diabetes, sin embargo conocemos que existen más de 180 mutaciones y una gran variabilidad genotipo-fenotipo (25).

El diagnóstico precoz de las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono es importante en pacientes con FQ, porque el desarrollo de diabetes se asocia con un aumento del 31-55% en el riesgo de muerte, independientemente de otras complicaciones de la FQ. En el caso de que se presente deficiencia de insulina, ésta provoca un balance proteico negativo, contribuyendo a un aumento en la morbimortalidad de éstos pacientes con incremento en el catabolismo y pérdida de peso, ésta última puede presentarse incluso con las alteraciones iniciales de los hidratos de carbono (8,20). Reconociendo que éste compromiso tiene un impacto relevante en la morbimortalidad de éstos pacientes consideramos de suma importancia, documentar la frecuencia de diabetes o alteración en el metabolismo de los carbohidratos en los pacientes del INP y el momento en el que ésta se presenta, ya que de ésta manera se podrá intervenir de manera oportuna.

## **JUSTIFICACIÓN**

En nuestro conocimiento, éste es el primer estudio en México y en el Instituto Nacional de Pediatría donde se detecta por tamiz las alteraciones de los carbohidratos en los niños con fibrosis quística tratados en hospital. Al día de hoy, contamos con un número de 40 casos al año en tratamiento por el servicio de neumología, hasta el momento no existían estudios que indicaran con precisión la frecuencia de alteraciones en los hidratos de carbono en ésta población.

Con este estudio se pretende favorecer a los pacientes con FQ, teniendo en cuenta que la supervivencia en ésta patología ha aumentado, y que por lo tanto se podrá observar con mayor frecuencia las alteraciones endocrinológicas a nivel del metabolismo de los hidratos de carbono en éstos pacientes.

Actualmente la recomendación para la búsqueda de la alteración de los hidratos de carbono en los pacientes con fibrosis quística menciona que se debe realizar a partir de los 10 años, sin embargo no se cuenta con estudios en nuestra población que avalen la edad de corte para la realización del tamizaje, por lo que a través de éste estudio se describe la frecuencia en la que se presentan cada una de las diferentes alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono en la población pediátrica con edad comprendida entre los 6-18 años de edad que son atendidas en el INP.

## **OBJETIVO GENERAL**

Conocer la frecuencia de alteración en el metabolismo de los carbohidratos en pacientes diagnosticados con fibrosis quística

## **MATERIALES Y METODOS**

### **CLASIFICACION DEL ESTUDIO**

Observacional, transversal, descriptivo, ambilectivo

### **POBLACION OBJETIVO**

Pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística

### **POBLACIÓN ELEGIBLE:**

Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en un periodo de tiempo comprendido entre 1 Febrero del 2016 al 1 Febrero del 2018.

### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

Pacientes pediátricos con FQ demostrado mediante prueba de electrolitos en sudor y/o estudio molecular:

- con edades entre 6 y 18 años
- cualquier sexo

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

Pacientes:

- que se encuentren con dosis de esteroide mayor a 50 mg/m<sup>2</sup> con base a hidrocortisona.
- hospitalizados en el Instituto con reagudización de la patología, que se encuentren en manejo antibiótico o con modificaciones de la dosis de esteroide.
- pacientes en exacerbación pulmonar o con un tiempo menor de 6 semanas desde la última.

Teniendo en cuenta que algunos de los anteriores criterios de exclusión pueden presentarse de manera temporal, en el momento en que el paciente se encuentre en condiciones aptas se ingresará al estudio para la realización de la prueba.

### **UBICACIÓN DEL ESTUDIO**

El estudio se realizó en las Instalaciones de la Consulta Externa de Endocrinología y en el área asignada al servicio en toma de muestras del Instituto Nacional de Pediatría.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Considerando una proporción estimada del 15% de diabetes en pacientes pediátricos con FQ, se realizó un cálculo de tamaño muestra de acuerdo a la metodología para la estimación de proporciones en donde se tomó en cuenta una significancia estadística con un error alfa del 0.5 y un error permisible del 7%, el cálculo quedó de la siguiente forma:

$$\frac{1.96^2 \times (.15 \times .85)}{.07^2} = 99.96$$

Por lo anterior, se requerirá un tamaño de muestra de 100 pacientes con diagnóstico de fibrosis quística atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

### **VARIABLES A ESTUDIAR(anexo 1)**

Se tuvo en cuenta variables demográficas como sexo, edad, ésta última comprenderá niños con edades entre 6-18 años. Se midió las variables de laboratorio a través de la curva de tolerancia oral a la glucosa para clasificar las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono. En el anexo 1 se describen detalladamente todas las variables incluidas en el estudio.

### **DESCRIPCION DE ESTUDIO**

1. Se identificó a los pacientes con fibrosis quística que se encontraban activos en el INP.
2. Se revisó cada expediente y se hizo una selección de aquellos pacientes que ya tenían diagnóstico de diabetes los cuales serán incluidos en la investigación pero no se les realizará la CTOG, se incluyeron aquellos que ya tenían estudio de CTOG y a aquellos a los cuales no se les había realizado se les invitó a participar en el estudio siempre y cuando cumplieran los criterios de inclusión previamente mencionados.
3. La invitación al estudio se realizó en el momento en el que el servicio de neumología envió los pacientes a la consulta de endocrinología o se realizó por medio de llamada telefónica, obteniendo los números de teléfono a través del expediente.
4. Aquellos que aceptaron se les pidió firmar por duplicado las cartas de consentimiento informado y asentimiento.
5. Se les citó según disponibilidad del paciente y del grupo de investigación en la mañana con ayuno mínimo de 8 horas en las instalaciones del servicio de endocrinología del INP.
6. Se le realizó al participante venopunción para análisis de glucosa e insulina sérica en ayuno (minuto 0), posteriormente se les dio a beber una solución glucosada a dosis de 1,75 g de glucosa/kg con un máximo de 75 gramos mezclada con zumo de limón para mejor tolerancia, se indicó al paciente que permaneciera en las instalaciones en reposo durante las 2 horas que duró la prueba, al minuto 30 y 120 se realizó nuevamente venopunción para análisis de glucosa e insulina sérica.
7. En los minutos 0, 30 y 120 de la misma muestra sérica tomada al paciente, se reservó una gota para análisis de glucosa a través del glucómetro.
8. En el minuto 60 y 90 se realizó análisis de glucosa capilar a través de piquete en el dedo, esto con el objetivo de realizar un monitoreo más

- cercano del paciente durante la prueba, y realizar intervenciones si el paciente lo requiriera en ese momento.
9. En el caso de que la glucosa capilar al minuto 0 se encontrara  $\geq 126$  mg/dl se corroboró con la glucosa central en el mismo tiempo (minuto 0) y en el caso de confirmarla, no se realizó la CTOG.
  10. Una vez terminada la prueba el paciente egresó de la institución y se le continuó realizando seguimiento por consulta externa.
  11. Se ingresó la información en el instrumento de recolección de datos (anexo) y posteriormente se incluyó los datos en una hoja de Excel para su análisis.

## **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó análisis descriptivo de las variables sociodemográficas de los pacientes incluidos, reportándose frecuencias y proporciones para las variables cualitativas (sexo) y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, dependiente de la distribución de los datos (edad, peso y talla).

Para conocer la frecuencia de las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono se categorizaron las variables de acuerdo a las definiciones operacionales de los valores cuantitativos y así se reportaron frecuencias y proporciones de cada una de las alteraciones estratificándose por grupo de edad (glucosa en ayuno normal o alterada, tolerancia o intolerancia a hidratos de carbono, resistencia a la insulina y diabetes).

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

Se tuvo en cuenta las consideraciones establecidas en el Artículo 17 de la ley general de Salud.

Previo al inicio del proyecto, éste fue presentado ante el Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría para obtener la aprobación de éste para su realización.

Para el ingreso de cada paciente se llevó a cabo la firma del consentimiento y asentimiento dado por los padres o cuidadores legales así como del paciente si aplicaba (anexo).

En cuanto al riesgo de la investigación se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio, según la clasificación en las

diferentes categorías consideramos que nuestro estudio se encuentra dentro de una "***investigación con riesgo mínimo***".

Toda la información concerniente al estado de cada paciente incluido se registró en los formatos previamente diseñados y luego se ingresó a una base de datos que está resguardada bajo los estrictos lineamientos de confidencialidad, la cual sólo el investigador principal tiene acceso.

Los resultados de ésta investigación serán empleados para beneficio de los pacientes que cursen con fibrosis quística y alteración en los hidratos de carbono.

## **FACTIBILIDAD**

El Instituto Nacional de Pediatría por medio del Departamento de Neumología, cuenta con la base de datos y registro de los pacientes activos con diagnóstico de FQ, y el servicio de endocrinología cuenta con el material humano para la realización de la prueba como lo es el personal de enfermería y los médicos pediatras residentes de endocrinología, cuenta además con recursos materiales como la camilla, glucómetro con sus respectivas tiras y agujas y una sala de espera donde deberá permanecer el paciente durante las 2 horas que dura el estudio.

Debido a que la prueba de Curva de Tolerancia a la Glucosa (CTOG) es un estudio de rutina para éstos pacientes, el costo de ésta fué asumido por los pacientes según la clasificación en la que se encuentre a nivel de su estrato económico, ésta inversión por parte de la familia hace parte del costo que requiere el seguimiento de la FQ según las guías de práctica clínica en el manejo de ésta patología a nivel internacional, no se trata de un costo adicional para satisfacer las necesidades de la investigación.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	MESES A REALIZAR LA ACTIVIDAD					
	Junio15- Enero/16	Feb/16- Dic/17	Feb/16- Dic/17	Junio-julio/16	Dic/17-Enero/18	Febrero-marzo/18
Realización y revisión del protocolo						
Invitación a lospacientes						
Realización de la CTOG						
Análisis de resultadospreliminarie s						
Análisis de resultados y conclusiones finales.						
Impresión del protocol final						

## RESULTADOS

Se presenta los resultados preliminares del análisis realizado durante los 3 primeros meses de un estudio prospectivo planteado para 2 años, se incluyen 20 pacientes con Fibrosis quística a los que se les realizó una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG). El porcentaje de pacientes de género masculino fue de 65% vs 35% del género femenino (tabla 1). La media de edad de los pacientes, fue de 10,6 años al momento de la evaluación (tabla 2), la media de los años de evolución de fibrosis quística fue de 6,1 años. Los resultados fueron analizados en dos grupos por edad, el primero aquellos con edad  $\leq 10$  años (grupo 1) y otro grupo compuesto por aquellos niños mayores de 10 años (grupo 2) (tabla 3).

*Tabla 1. Sexo*

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Femenino	7	35%
Masculino	13	65%

*Tabla 2. Edad al momento de la realización de la CTOG*

Media	10,6 años
Mediana	9,5 años
Mínimo	6 años
Máximo	18 años

*Tabla 3. Distribución por edad*

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
$\leq 10$ años (grupo 1)	12	60%
$> 10$ años (grupo 2)	8	40%

Para clasificar a un paciente con glucosa en ayuno alterada se tuvo en cuenta el reporte de glucosa por laboratorio en el minuto 0, al clasificar como intolerancia a los hidratos de carbono se tuvo en cuenta el reporte de glucosa por laboratorio en el minuto 120, al clasificar al paciente como un resultado indeterminado en cualquier momento de la curva (INDET) se tuvo en cuenta el reporte de glucosa por laboratorio en el minuto 30 y el reporte de glucosa capilar en los minutos 60 y 90.

Al valorar la glucosa en ayuno (minuto 0) se encontró que los 20 pacientes (100%) tienen una glucosa en ayuno normal. Al evaluar la glucosa en el minuto 120 se encontró que el 10% de los pacientes tienen intolerancia a los carbohidratos, 8,3% en el grupo 1 y 12,5% en el grupo 2 (tabla 4). Al valorar la glucosa en el minuto 30-60-90 se encontró un resultado INDET en el 65% de los pacientes, 66,6% en el grupo 1 y 62,5% en el grupo 2 (tabla 5). Al analizar resistencia a la insulina a través

del índice HOMA se encontró resistencia a la insulina en un 10% de la población, 8,3% en el grupo 1 y 12,5% en el grupo 2. Dentro de la población evaluada no se documentó en ningún paciente diagnóstico de diabetes.

*Tabla 4. Análisis de glucosa en el minuto 120*

	Tolerancia a la glucosa n (%)	Intolerancia a la glucosa n (%)	Diabetes n (%)
Grupo 1	11 (91,6)	1 (8,3)	0
Grupo 2	7 (87,5)	1 (12,5)	0

*Tabla 5. Análisis de glucosa en los minutos 30-60-90*

	Glucosa normal minuto 30-60-90 n (%)	INDET n (%)
Grupo 1	4 (33,3)	8 (66,6)
Grupo 2	3 (37,5)	5 (62,5)

## DISCUSIÓN

El principal objetivo de nuestro estudio es conocer la frecuencia de las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono en los niños con fibrosis quística atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría. La CTOG es actualmente la prueba de tamizaje más sensible para detectar DRFQ y el único recomendado por la Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y de Adolescentes y por la ADA, esto se debe a que si se pone a prueba solo los niveles de glucosa en plasma en condiciones de ayuno, más de 2/3 de los pacientes con DRFQ no serían diagnosticados (7,10,13,14,15).

La mortalidad incrementa en los pacientes con DRFQ, pero el mayor riesgo relativo de mortalidad temprana lo tienen los pacientes que desarrollan DRFQ antes de los 10 años de edad, por lo que algunos centros realizan el tamizaje de detección a partir de los 6 años de edad, para asegurar la detección temprana de la hiperglucemia (3,12), por esta razón decidimos en nuestro estudio realizar el tamizaje a partir de ésta edad.

Dentro de los resultados en éste informe preliminar en el cual se incluyeron 20 pacientes se encontró una media para edad de 10.6 años, se encontró en el grupo 1 una frecuencia de 12 niños y en el grupo 2 una frecuencia de 8 pacientes. Según la definición previamente establecida para la clasificación de las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono en todos los casos analizados hasta el momento se encontró una glucosa en ayuno normal, en ninguno de los pacientes se estableció diagnóstico de diabetes, en cuanto a la intolerancia a la glucosa se estableció el diagnóstico en el 10% de la población con una distribución similar entre los grupos 1 y 2. Como se ha podido establecer en los estudios realizados a nivel

mundial, la respuesta a insulina en los pacientes con fibrosis quística puede llegar a ser inadecuada, ya que el pico de la secreción de insulina se puede encontrar retrasado hasta 90-120 minutos; esto se ha comparado con sujetos sanos cuyo pico de secreción normal es de 30-60 minutos (7). En nuestro estudio similar a estudios previos se encontró un resultado INDET para la prueba en el 65% de la población con un porcentaje del 66,6% en el grupo 1 y 62,5% en el grupo 2, con lo cual se observa un compromiso similar en éstos pacientes en los grupos por edad analizados.

Al analizar la resistencia a la insulina con el índice de HOMA se encontró una porcentaje de afección en el 10% de la población, similar a estudios previos en los que se ha analizado la sensibilidad a la insulina la cual se ha encontrado generalmente normal o sólo ligeramente disminuida, excepto en algunas situaciones como en enfermedad infecciosa pulmonar aguda, o en el uso de glucocorticoides donde puede encontrarse resistencia severa a la insulina (1,4,7,9). Al evaluar este aspecto se encontró afección en 2 pacientes uno perteneciente a cada uno de los grupos por edad evaluados, llamando la atención que una niña con edad de 14 años presenta 3 alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, al analizar el resultado de la CTOG se encontró intolerancia a carbohidratos, INDET y resistencia a la insulina.

La principal alteración en el metabolismo de hidratos de carbono hasta el momento evaluada en este estudio preliminar a través del análisis de la CTOG es la alteración clasificada como INDET lo cual refleja una alteración en la fase inicial de la liberación de insulina en éstos pacientes, lo cual se evaluó al analizar el resultado de la glucosa en los minutos 30-60 y 90, esto es concordante con los estudios ya reportados en los que se observa un retraso en la liberación de insulina en su primera fase como primera manifestación del compromiso de la célula beta del páncreas.

## **CONCLUSIONES**

Aunque éste se trata de un informe preliminar, hasta el momento no encontramos utilidad en el inicio de tamizaje a edades tempranas para clasificar al paciente con diagnóstico de diabetes, sin embargo los resultados son importantes ya que revelan el mismo compromiso en la alteración metabólica encontrada (INDET) tanto en niños menores como mayores de 10 años, lo cual debemos confirmar al realizar el análisis completo de la población al finalizar el estudio, sin embargo por el momento recomendamos, que a pesar de que el paciente no cumpla con los criterios de diabetes según la clasificación actualmente estandarizada a nivel mundial, se individualice el caso para evaluar el beneficio de manejo con insulina ante alteraciones importantes del metabolismo en la glucosa en pacientes con inadecuada progresión de peso y talla y/o en aquellos con importante compromiso de la función pulmonar.

## BIBLIOGRAFIA

1. Barrio R. Cystic fibrosis-related diabetes: novel pathogenic insights opening new therapeutic Avenues. *Eur J Endocrinol* 2015; 172(4):131–141.
2. Aaron S, Stephenson A, Cameron D, Whitmore G. A statistical model to predict one-year risk of death in patient with cystic fibrosis. *J ClinEpidemiol* 2015; 68(11):1336-45.
3. Middleton P, Matson A, Robinson P, Holmes-Walker D, Katz T, Hameed S. Cystic Fibrosis Related Diabetes: Potential pitfalls in the transition from paediatric to adult care. *PaediatrRespir Rev* 2014; 15(3):281-284.
4. Perano S, Rayner C, Couper J, Martin J, Horowitz M. Cystic fibrosis related diabetes—a new perspective on the optimal management of postprandial glycemia. *J Diabetes Complications* 2014; 28(6):904-911
5. Blackman S, Commander C, Watson C, Arcara K, Strug L, Stonebraker J, et al. Genetic Modifiers of Cystic Fibrosis–Related Diabetes. *Diabetes* 2013; 62(10):3627–3635.
6. Lezana JL, Cuevas F, Loaiza JA, Narváez O, Villareal E. Fibrosis quística, Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento. *Asociación Mexicana de fibrosis quística* 2008: 1-112.
7. Cano M, González O. Cystic fibrosis-related diabetes: A distinct condition. *EndocrinolNutr* 2015; 62(1):38-44.
8. Eenkhoorn V, Van den Driessche A, Van Gaal L, Desager K, De Block C. Diabetic keto-acidosis as a presentation of cystic fibrosis-related diabetes: a case report. *J Diabetes complications* 2011; 25(2):137-141.
9. O’Riordan S, Dattani M, Hindmarsh P. Cystic Fibrosis-Related Diabetes in Childhood. *Horm Res Paediatr* 2010; 73(1):15–24.
10. Bridges N. Diabetes in Cystic Fibrosis. *PaediatrRespir Rev* 2013; 14(1):16–18.
11. Moran A, Brunzell C, Cohen, R, Katz M, Marshall B, Onady G, et al. Clinical Care Guidelines for Cystic Fibrosis–Related Diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(12):2697-2708.

12. Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 (20):65–76.
13. Scheuing N, Holl R, Dockter G, Fink K, Junge S, Naehrlich L, et al. Diabetes in Cystic Fibrosis: multicenter Screening Results Based on Current Guidelines. *PLoS ONE* 2013;8(12):1-9.
14. Ziai S, Coriati A, Gauthier M, Rabasa-Lhoret R, Richter M.V. Could T cells be involved in lung deterioration and hyperglycemia in cystic fibrosis?. *Diabetes Res ClinPract* 2014;105(1):22-29.
15. BurgessJC, Bridges N, Banya W, Gyi KM, Hodson ME, Bilton D, et al. HbA1c as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros* 2015; S1569-1993(15)00068-5:1-7.
16. Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros* 2013; 12(4):318:31.
17. Coriati A, Ziai S, Azar M, Berthiaume Y, Rabasa-Lhoret R. Characterization of patients with cystic fibrosis presenting an indeterminate glucose tolerance (INDET). *J Cyst Fibros* 2015;S1569-1993(15)00055-7:1-6.
18. Cano M, González O, Guisado P, Lamas A, Máiz L. Insulin resistance, B cell dysfunction and differences in curves of plasma glucose and insulin in the intermediate points of the standard glucose tolerance test in adults with cystic fibrosis. *EndocrinolNutr* 2015;62(2):91-99.
19. Adler A, Shine B, Haworth Ch, Leelarathna L, Bilton D. Hyperglycemia and Death in Cystic Fibrosis–Related Diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(7):1577–1578.
20. Widger J, Ranganathan S, Robinson PJ. Progression of structural lung disease on CT scans in children with cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros* 2013; 12(3):216–21.
21. Leclercq A, Gauthier B, Rosner V, Weiss L, Moreau F, Constantinescu A, et al. Early assessment of glucose abnormalities during continuous glucose monitoring associated with lung function impairment in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2013; 13(4):478-84.
22. Hunt W, Zughai S, Guentert D, Shenep M, Koval M, McCarty N, et al. Hyperglycemia impedes lung bacterial clearance in a murine model of cystic fibrosis-related diabetes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014; 306(1): 43–49

23. Bilodeau C, Bardou O, Maillé E, Berthiaume Y, Bochio E. Deleterious impact of hyperglycemia on cystic fibrosis airway ion transport and epithelial repair. *J CystFibros* 2015; S1569-1993(15)00102-2:1-9.
24. Hernández M, Gutiérrez JP, Reynoso N. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. *Salud pública de México* 2013; 55(2):129-136.
25. Orozco L, Chávez M, Saldaña Y, Velázquez R, Carnevale A, González-del Ángel A, et al. Fibrosis quística: la frontera del conocimiento molecular y sus aplicaciones clínicas. *Revista de investigación clínica* 2006; 58(2): 139-152.

# **ANEXOS**

## Anexo 1. Definición de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Tipo de variable
<b>Edad</b>	Tiempo de vida	Se calculará teniendo en cuenta la fecha de nacimiento.	Años	Cuantitativa continua
<b>Sexo</b>	Características biológicas de un hombre o una mujer	Se definirá según las características físicas del paciente	1. Mujer 2. Hombre	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Peso</b>	Masa corporal del participante	Se realizará la medición en la báscula del servicio de endocrinología	Kilogramos	Cuantitativa continua
<b>Talla</b>	Altura del participante	Se realizará la medición en el servicio de endocrinología	Centímetros	Cuantitativa continua
<b>Tiempo de evolución de la enfermedad</b>	Tiempo que ha transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad.	Se revisará en el expediente la fecha de diagnóstico.	Años	Cuantitativa continua
<b>Esteroide</b>	Tratamiento con esteroide para la patología de base	Se preguntará al paciente y/o familiar si el participante recibe o no tratamiento con esteroide y se confirmará con el expediente	1. Sí 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Dosis de esteroide</b>	Cantidad del medicamento que recibe el participante	se calculará dosis teniendo en cuenta la superficie corporal	mg/m <sup>2</sup> /día con base en hidrocortisona	Cuantitativa continua
<b>Glucosa central al minuto 0</b>	Niveles de glucosa en sangre en el 0'	Determinado por laboratorio	mg/dl	Cuantitativa continua
<b>Glucosa central a los 30 minutos</b>	Niveles de glucosa en sangre a los 30'	Determinado por laboratorio	mg/dl	Cuantitativa continua
<b>Glucosa central a los 120 minutos</b>	Niveles de glucosa en sangre a los 120'	Determinado por laboratorio	mg/dl	Cuantitativa continua
<b>Glucosa venosa al minuto 0</b>	Niveles de glucosa capilar en el 0'	Determinado por glucómetro	mg/dl	Cuantitativa continua

<b>Glucosa venosa a los 30 minutos</b>	Niveles de glucosa capilar a los 30'	Determinada por glucómetro	mg/dl	Cuantitativa continua
<b>Glucosa venosa a los 120 minutos</b>	Niveles de glucosa capilar a los 120'	Determinada por glucómetro	mg/dl	Cuantitativa continua
<b>Glucosa capilar a los 60 minutos</b>	Niveles de glucosa capilar a los 60'	Determinada por glucómetro	mg/dl	Cuantitativa continua
<b>Glucosa capilar a los 90 minutos</b>	Niveles de glucosa capilar a los 90'	Determinada por glucómetro	mg/dl	Cuantitativa continua
<b>Insulina al minuto 0</b>	Niveles de insulina en sangre en el 0'	Determinada por laboratorio	mUI/ml	Cuantitativa continua
<b>Insulina al minuto 30</b>	Niveles de insulina en sangre a los 30'	Determinada por laboratorio	mUI/ml	Cuantitativa continua
<b>Insulina al minuto 120</b>	Niveles de insulina en sangre a los 120'	Determinada por laboratorio	mUI/ml	Cuantitativa continua
<b>Glucosa en ayuno normal</b>	Niveles de glucosa en el 0' 70-99	Determinada por laboratorio	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Glucosa en ayuno alterada</b>	Niveles de glucosa en el 0' en 100-125	Determinada por laboratorio	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Tolerancia normal a la glucosa</b>	Niveles de glucosa en sangre a los 120' < 140	Determinada por laboratorio	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Tolerancia alterada a la glucosa</b>	Niveles de glucosa en sangre a los 120' en 140-199	Determinada por laboratorio	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Diabetes</b>	Niveles de glucosa en el 0' $\geq 126$ O glucosa en el 120' $\geq 200$	Determinada por laboratorio	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
<b>INDET</b>	Niveles de glucosa en los 30', 60' y/o 90' $\geq 140$	Determinada por laboratorio	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica
<b>HOMA</b>	Índice que valora la resistencia a la insulina	Glucosa x insulina / 405	1. Si ( $\geq 2.5$ ) 2. No ( $< 2.5$ )	Cualitativa nominal dicotómica

## Anexo 2. Clasificación de las alteraciones en los hidratos de carbono

<b>CATEGORIA</b>	<b>GLUCOSA EN AYUNO mg/dl (mmol/l)</b>	<b>GLUCOSA A LAS 2 H mg/dl (mmol/l)</b>	<b>GLUCOSA EN PUNTOS INTERMEDIOS DE LA CTOG</b>
1. Tolerancia normal a la glucosa	<126 (7)	<140 (7.8)	
2. Indeterminado	<126 (7)	<140 (7.8)	140-199 (7.8-11.1)
3. Tolerancia alterada a la glucosa	<126 (7)	140-199 (7.8-11.1)	
4. Diabetes asociada a FQ sin hiperglicemia en ayuno	<126 (7)	>= 200 (11.1)	
5. 5. Diabetes asociada a FQ con hiperglicemia en ayuno	>=126 (7)	CTOG no esnecesaria	

6. Resistencia a la insulina: índice de HOMA ((glucosa x insulina) /405) >=2.5

### **Anexo 3. Consentimiento informado**

#### **FRECUENCIA DE LAS ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN LA ETAPA PEDIÁTRICA TRATADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

Nombre Del Investigador Principal: Sletza Lissette Arguinzoniz Valenzuela

Documento de consentimiento informado para padres o tutores de menores participantes en el estudio.

Nombre de la propuesta y versión del documento: -----

#### **PARTE I Información**

Yo, Sletza Lissette Arguinzoniz Valenzuela, soy adscrita del servicio de endocrinología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría y quiero invitar a su hijo/hija a participar en éste proyecto. Usted puede tomarse el tiempo que desee para reflexionar si desean participar o no. En el caso que no comprendan algunas palabras o procedimientos, nos tomaremos el tiempo que sea necesario para explicárselos, de la misma manera ustedes podrán realizar las preguntas que consideren necesarias a la firma de éste consentimiento o durante el desarrollo del estudio, en el momento que lo deseen.

#### **Propósito**

Éste estudio se hace para ver qué alteraciones en la glucosa tienen los pacientes con fibrosis quística, como por ejemplo descartar que tengan diabetes, en el caso de que su hijo presente alguna alteración se le iniciará tratamiento adecuado.

#### **Tipo de intervención de la Investigación**

La investigación consiste en realizar una prueba que se llama curva de tolerancia oral a la glucosa, el estudio tiene una duración de 2 horas y durante éste tiempo realizaremos mediciones de la glucosa a su hijo/hija. Este protocolo se llevará en éste Instituto de manera interna y esperamos realizarlo a todos los pacientes con diagnóstico de fibrosis quística desde los 6 hasta los 18 años de edad, que son atendidos en ésta Institución.

#### **Selección de participantes:**

Los participantes de éste estudio, incluye aquellos pacientes con diagnóstico de fibrosis quística, que se encuentren en tratamiento en el Instituto Nacional de Pediatría, con edades comprendidas entre los 6 y los 18 años, su hijo hace parte de éste grupo de pacientes, por lo cual le estamos invitando a participar. Los niños menores de 6 años no se incluirán ya que se ha observado que el riesgo de padecer diabetes a esa edad es poco probable, tampoco se incluirán los niños que se encuentren recibiendo dosis altas de esteroides como la prednisona, ni que se encuentren en exacerbación pulmonar, ya que en éstas situaciones se pueden

encontrar niveles alterados de glucosa, por lo tanto en éste tipo de pacientes esperamos el momento ideal para realizar la prueba.

### **Participación voluntaria**

Esta participación es voluntaria y usted se puede negar a que su hijo/hija ingrese o puede solicitar que sea retirado del estudio en cualquier momento de la prueba y no perderá ningún beneficio o derecho obtenido hasta este momento en el Instituto.

### **Procedimiento y protocolo**

Realizaremos un examen que se llama curva de tolerancia oral a la glucosa, le pediremos a su hijo/hija que venga al Instituto en las instalaciones de endocrinología con un ayuno de 8 horas, se tomará una muestra en ayuno obteniendo 6 cc de sangre para medición de glucosa e insulina, luego se le dará a beber una solución dulce con una cantidad de azúcar determinada para el peso y se tomará nuevamente muestras de sangre a la media hora y a las dos horas de haber tomado la sustancia, en cada medición tomaremos 6 cc de sangre. Durante las 2 horas que dura la prueba realizaremos seguimiento de sus niveles de glucosa a través de una gota de sangre obtenida por glucometría. Luego analizaremos los resultados y sabremos si su hijo tiene o no algún problema en el azúcar.

### **Beneficios**

Por medio de ésta prueba su hijo/hija se beneficiará, ya que se podrá diagnosticar de manera temprana cualquier alteración en el azúcar como diabetes, esto permitirá el inicio de un tratamiento oportuno y se evitarán mayores complicaciones a largo plazo de su enfermedad.

### **Confidencialidad**

Solo nosotros tendremos acceso a los datos personales de su hijo/hija, así como a los resultados de las pruebas realizadas, sin embargo éste estudio es susceptible de ser publicado, en el caso de que así sea, no se incluirán nombres en la publicación de éste.

### **Entrega y divulgación de resultados**

Posterior a la realización de la prueba le asignaremos una cita en el servicio de endocrinología pediátrica donde se le darán a conocer a usted y a su hijo/hija los resultados del estudio.

### **Derecho a negarse y/o retirarse**

Usted puede negarse a que su hijo/hija participe en el estudio, incluso si ya se encuentra participando en él, puede hacer que éste se retire en el momento en el que usted lo desee y su hijo/hija continuará teniendo los derechos que actualmente tiene como paciente del Instituto.

### **A quien contactar**

En el caso de preguntas podrá contactarse con nosotras: Dra. Sletza Lissette Arguinzoniz Valenzuela y/o Dra. Gina María Rivera Tovar, teléfono 1084 0900, extensión 1823, Ésta propuesta ha sido revisada y aprobada por el Comité de Investigación y por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría, cuya tarea es asegurarle que se protegerá de daños a los participantes en la investigación, si usted desea averiguar más sobre éste comité se podrá contactar con la Dra. Matilde Ruiz García, presidenta del comité de Ética, teléfono 10840900, extensión1581.

**PARTE 2 Formulario de consentimiento**

*He leído o me ha sido leída la información proporcionada. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente dar mi autorización para la participación de mi hijo/hija en ésta investigación, entiendo que tengo derecho a solicitar el retiro de mi hijo/hija del estudio en cualquier momento sin que afecte de ninguna manera el cuidado médico de mi hijo/hija.*

Nombre del participante: -----

Firma del participante: -----

Fecha: -----

Nombre del padre: -----

Firma del padre: -----

Nombre de la madre: -----

Firma de la madre: -----

Fecha: -----

*He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y los padres han tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.*

Nombre del testigo 1: -----

Firma del testigo: -----

Dirección: -----

Relación con el participante: -----

Fecha: -----

Nombre del testigo 2: -----

Firma del testigo: -----

Dirección: -----

Relación con el participante: -----

Fecha: -----

Nombre del investigador o quien recoge el consentimiento informado: -----

-----

Firma: -----

Fecha: -----

He proporcionado al participante una copia de éste documento de consentimiento informado

----- (iniciales del investigador)

#### **Anexo 4. Asentimiento informado**

### **FRECUENCIA DE LAS ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN LA ETAPA PEDIÁTRICA TRATADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

Nombre Del Investigador Principal: Sletza Lissette Arguinzoniz Valenzuela

Documento de asentimiento informado para niños (as) mayores de 12 años

Nombre de la propuesta y versión del documento: -----

-----

#### Introducción

Yo, Sletza Lissette Arguinzoniz Valenzuela, soy adscrita del servicio de endocrinología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría y quiero invitarte a participar en éste proyecto. Puedes tomarte el tiempo que desees para reflexionar si desees participar o no. En el caso que no comprendas algunas palabras o procedimientos, nos tomaremos el tiempo que sea necesario para explicarte, de la misma manera podrás realizar las preguntas que consideres necesarias a la firma de éste asentimiento o durante el desarrollo del estudio, en el momento que lo desees.

#### Propósito

¿Para qué se hace este estudio?

Como sabes la fibrosis quística es una enfermedad que puede afectar varios órganos de tu cuerpo dentro de esos se encuentra el páncreas, y cuando éste se afecta causa alteraciones en el azúcar. El objetivo de este estudio es estudiar el azúcar del cuerpo y ver si está o no alterado. En caso de que presentes alguna alteración se te dará el tratamiento indicado.

#### Tipo de intervención de la Investigación

¿En qué consiste el estudio?

La investigación consiste en realizar una prueba que se llama curva de tolerancia oral a la glucosa, el estudio tiene una duración de 2 horas y durante éste tiempo realizaremos mediciones de tu glucosa.

#### Selección de participantes

¿Quiénes pueden participar en el estudio?

Pueden participar todos los niños que tengan entre 6 y 18 años de edad con diagnóstico de Fibrosis quística.

#### Participación voluntaria

Tú puedes elegir si quieres o no participar en el estudio, en el caso de que decidas no hacerlo eso no tendrá ninguna consecuencia en la atención médica que has recibido hasta el momento en el Instituto.

#### Procedimiento y protocolo

Te realizaremos un examen que se llama curva de tolerancia oral a la glucosa, te pediremos que asistas al Instituto, a las instalaciones de endocrinología con un ayuno de 8 horas, es decir sin haber comido nada durante al menos 8 horas, se te tomará una muestra en ayuno obteniendo 6 cc de sangre para medición de glucosa e insulina, luego se te dará a beber una solución dulce con una cantidad de azúcar determinada para tu peso y se te tomará nuevamente muestras de sangre a la media hora y a las dos horas de haber tomado la sustancia, en cada medición tomaremos 6 cc de sangre. Durante las 2 horas que dura la prueba realizaremos seguimiento de tus niveles de glucosa a través de una gota de sangre obtenida por glucometría. Luego analizaremos los resultados y sabremos si presentas algún problema en el azúcar.

¿Cuáles son los riesgos al participar en el estudio?

Lo que te puede pasar, es que se te haga un moretón en el lugar donde te tomemos la muestra o te den náuseas, o vómito por la solución azucarada que te daremos.

Si surge alguna complicación relacionada con el estudio, ¿cómo se me atenderá?

Es poco probable que tengas una complicación relacionada con el procedimiento, en el caso de llegar a presentarla lo manejaremos en el transcurso de la prueba ya que realizaremos monitoreo de tu glucosa durante las 2 horas que dura ésta.

¿A quién debo buscar si tengo preguntas?

Si tienes dudas o preguntas puedes decirles a tus padres o tutores que llamen a la Dra. Sletza Lissette Arguinzoniz Valenzuela y/o Dra. Gina María Rivera Tovar, teléfono 1084 0900, extensión 1823, Si tienes dudas sobre tus derechos te puedes comunicar con la Dra. Matilde Ruiz García, presidenta del comité de Ética, teléfono 10840900, extensión 1581.

¿Puedo dejar de participar en el estudio en cualquier momento?

Tu participación en éste estudio es voluntaria, tú decides si deseas o no hacerlo y en el caso de iniciar el estudio si deseas retirarte en cualquier momento lo puedes hacer, esto no te hará perder los derechos que actualmente tienes como paciente del Instituto.

¿Quién va a conocer mis datos? ¿Qué va a hacer con ellos? ¿Puedo conocerlos, incluyendo los resultados de laboratorio?

Solo nosotros tendremos acceso a tus datos personales, así como a los resultados de las pruebas realizadas, sin embargo éste estudio es susceptible de ser

publicado, en el caso de que así sea, no se incluirá tu nombre en la publicación de éste. Posterior a la realización de la prueba te daremos una cita en el servicio de endocrinología donde revisaremos tus resultados y te informaremos sobre el resultado de la prueba.

Al firmar a continuación acepto que:

1. He leído este formato de asentimiento
2. He tenido la oportunidad de hacer pregunta y éstas han sido contestadas
3. Mi participación en éste estudio es voluntaria
4. Acepto formar parte del estudio con los procedimientos indicados
5. Sé que puedo negarme a participar y retirarme cuando yo quiera
6. Si no sigo las indicaciones de mi médico, me pueden retirar del estudio, sin que esto afecte la atención médica que necesite.

Nombre del niño participante ----- Fecha -----

Nombre y firma del testigo ----- Fecha -----

Relación con el voluntario ----- (pueden ser los padres, familiares del niño)

Dirección -----

Nombre y firma del testigo ----- Fecha -----

Relación con el voluntario ----- (pueden ser los padres, familiares del niño)

Dirección -----

Nombre y firma del Investigador que toma el asentimiento-----

----- Fecha -----

## Anexo 5. Criterios de inclusión y exclusión.

### FRECUENCIA DE LAS ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN LA ETAPA PEDIÁTRICA TRATADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

#### I. DATOS DE IDENTIFICACION

1. Código	<input type="text"/>		
2. Fecha	<input type="text"/>	3. Expediente	<input type="text"/>
4. Nombres	<input type="text"/>	5. Apellidos	<input type="text"/>
6. Edad	<input type="text"/>	7. Procedencia	<input type="text"/>

<b>CRITERIOS DE INCLUSION</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
Paciente con diagnóstico de fibrosis quística sin tratamiento agudo de esteroide a dosis mayores de 50 mg/m <sup>2</sup> /día		
Paciente con diagnóstico de fibrosis quística con estabilidad de la enfermedad sin exacerbación (última exacerbación mínimo 6 semanas antes)		
Paciente con edad comprendida entre 6-18 años		
<b>CRITERIOS DE EXCLUSION</b>		
Niños hospitalizados que se encuentren con agudización de su patología, en manejo antibiótico o con modificación de la dosis del esteroide		
Paciente con exacerbación pulmonar o menos de 6 semanas de haber tenido la última		

## Anexo 6. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DE PACIENTES

### FRECUENCIA DE LAS ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN LA ETAPA PEDIÁTRICA TRATADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

#### I. DATOS DE IDENTIFICACION

1. Código	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> M.	Sexo F. <input type="checkbox"/>
2. Fecha	<input type="text"/>	3. Expediente	<input type="text"/>
4. Nombres	<input type="text"/>	5. Apellidos	<input type="text"/>
6. Edad	<input type="text"/>	7. Procedencia	<input type="text"/>

#### II. TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD EN AÑOS

#### III. TRATAMIENTO CON ESTEROIDE

Esteroides	Dosis en mg/m <sup>2</sup> /día	Tiempo

#### IV. ANTROPOMETRIA

Peso en kg	<input type="text"/>	Talla en cm	<input type="text"/>	IMC (peso/talla <sup>2</sup> )	<input type="text"/>
------------	----------------------	-------------	----------------------	--------------------------------	----------------------

#### V. LABORATORIOS

Carga de glucosa administrada en gramos	<input type="text"/>
---	----------------------

<b>PRUEBA</b>	<b>mg/dl</b>
Glucosa 0 min	
Glucosa 30 min	
Glucosa 60 min	
Glucosa 90 min	
Glucosa 120 min	

<b>PRUEBA</b>	<b>mUI/ml</b>
Insulina 0 min	
Insulina 30 min	
Insulina 120 min	

<b>HOMA</b>	

## **VI. DIAGNÓSTICO**

- Glucosa normal en ayuno
- Glucosa alterada en ayuno
- Tolerancia normal a la glucosa
- Intolerancia a la glucosa
- INDET (indeterminado)
- Resistencia a la insulina
- Diabetes

**REVISADOPOR:** \_\_\_\_\_