

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**



**“ASOCIACIÓN DEL ESTADO NUTRICIO Y LA ENFERMEDAD MINERAL  
ÓSEA EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN UN HOSPITAL  
PEDIÁTRICO DEL OCCIDENTE DE MÉXICO.”**

Protocolo de tesis para obtener el título de la Subespecialidad en:

**GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

**PRESENTA**

M.E Melinna Maldonado Meza

**DIRECTOR DE TESIS**

M.C Yolanda A. Castillo de León.

**INVESTIGADORES ASOCIADOS**

M.C Sergio Pacheco Sotelo

M.E Carmen Araceli Arellano Valdez

Guadalajara, Jalisco.

Enero 2024



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MEDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **1302**

HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC.IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO

Registro COFEPRIS **17 CI 14 039 045**

Registro COBIOÉTICA **CONBIOETICA 14 CEI 001 2018022**

FECHA **Lunes, 04 de septiembre de 2023**

**Maestro (a) Yolanda Alicia Castillo de León**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "**ASOCIACIÓN DEL ESTADO NUTRICIO Y LA ENFERMEDAD MINERAL OSEA EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DEL OCCIDENTE DE MÉXICO.**" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional  
R-2023-1302-068

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Doctor (a) Ruth Alejandrina Castillo Sánchez**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

Firma

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS



## **Identificación de autores**

### **Alumno**

ME Melinna Maldonado Meza  
Residente de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica  
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS.  
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia  
CP 44340, Guadalajara, Jalisco  
Matricula: 96200762  
Teléfono: 3336170060, extensión 31727 y 31728  
Correo electrónico: melymm21@hotmail.com

### **Director de tesis**

MC Yolanda A. Castillo de León  
MFN Gastroenteróloga pediatra. Profesora titular del postgrado de  
Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.  
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS.  
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia  
CP 44340, Guadalajara, Jalisco  
Matricula: 11634758  
Teléfono: 3336170060, extensión 31727 y 31728  
Correo electrónico: yolicastdeleon@hotmail.com

### **Investigadores asociados**

MNH Sergio Pacheco Sotelo  
MFN Gastroenterólogo pediatra. Jefatura del servicio de Gastroenterología y  
Nutrición Pediátrica.  
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS.  
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia  
CP 44340, Guadalajara, Jalisco  
Matricula: 991412290  
Teléfono: 3336170060, extensión 31727 y 31728  
Correo electrónico: sergio.pachecos@.imss.gob

M.E Carmen Araceli Arellano Valdez  
MFN Reumatóloga. Profesora titular del postgrado de Reumatología Pediátrica.  
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO  
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia  
CP 44340, Guadalajara, Jalisco  
Matricula: 99142587  
Teléfono: 333 4085882  
Correo electrónico: araceliarellanov@gmail.com

## Índice

<b>Resumen estructurado</b> .....	4
<b>Marco teórico</b> .....	8
<b>Antecedentes</b> .....	9
<b>Justificación</b> .....	31
<b>Planteamiento del problema.</b> ....	33
<b>Objetivos</b> .....	34
<b>Hipótesis</b> .....	35
<b>Material y métodos.</b> .....	36
<input type="checkbox"/> Tipo y diseño de estudio: .....	¡Error! Marcador no definido.
<input type="checkbox"/> Universo de estudio:.....	¡Error! Marcador no definido.
<input type="checkbox"/> Temporalidad: .....	¡Error! Marcador no definido.
<input type="checkbox"/> Calculo muestral: .....	¡Error! Marcador no definido.
<input type="checkbox"/> Criterios de selección: .....	36
<input type="checkbox"/> Variables del estudio: .....	38
<input type="checkbox"/> Definición de variables: .....	38
<input type="checkbox"/> Operacionalización de las variables: .....	39
<input type="checkbox"/> Desarrollo del estudio y procedimientos: .....	46
<input type="checkbox"/> Análisis estadístico:.....	47
<b>Aspectos éticos.</b> .....	49
<b>Recursos, financiamiento y factibilidad</b> .....	50
<b>Resultados.</b> .....	52
<b>Discusión</b> .....	53
<b>Conclusiones</b> .....	54
<b>Bibliografía</b> .....	53
<b>Anexos</b> .....	55
Anexo 1. Hoja de recolección de datos. ....	55
Anexo 2. Consentimiento Informado. ....	¡Error! Marcador no definido.
Anexo 3. Carta de asentimiento .....	59
Anexo 4. Carta de confidencialidad .....	61

## Resumen estructurado

**Título:** Asociación del estado nutricional y la enfermedad mineral ósea en pacientes con fibrosis quística en un hospital pediátrico del occidente de México.

**Antecedentes:** La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria, multisistémica, de evolución crónica, progresiva y letal, con una supervivencia dependiente del manejo multidisciplinario y sistemático. Las manifestaciones clínicas incluyen obstrucción, inflamación, infección (a nivel pulmonar y de vías respiratorias superiores); la insuficiencia pancreática exocrina puede presentarse hasta en 85% de los casos, lo que condiciona malabsorción a nivel gastrointestinal, afectación del estado nutricional y deficiencia de vitaminas. Los objetivos del tratamiento son: mantener el adecuado crecimiento y con ello garantizar un estado nutricional óptimo durante toda la vida. Según el Registro de pacientes en Estados Unidos con FQ en 2020, 13.2% de los niños se encontraron por debajo de la percentila 10 en el parámetro peso/edad (P/E), 10% por debajo de la percentila 5 en talla/edad (T/E), condición que plasma mala nutrición y talla baja en nuestros pacientes.

También se ha descrito niveles bajos de las vitaminas liposolubles; de éstas la deficiencia de vitamina D se ha asociado con la presencia de osteopenia, osteoporosis, factores que pueden generar fracturas de costillas y cuerpos vertebrales. Algunos estudios demuestran la asociación entre baja masa ósea y niños con fibrosis quística, Bravo y cols en el 2018 encontraron que el 28% de adolescentes con FQ tenían una DMO inferior a  $<-1$  desviación estándar.

La literatura médica establece diferentes métodos para evaluar la composición corporal donde la densitometría ósea dual es el "Gold-estándar" para la medición de la masa magra y densidad mineral ósea; esta evaluación debe realizarse en pacientes pediátricos con FQ donde la primera deberá realizarse a los 8 años de edad y cada 2 años si no existiera alteración. Lo anterior podría identificar a pacientes con osteopenia y con ello tomar medidas terapéuticas como la

suplementación de vitamina D y calcio con la finalidad de prevenir fracturas patológicas.

**Objetivo general:** Evaluar la asociación del estado nutricional y la enfermedad mineral ósea en pacientes con fibrosis quística en un hospital del Occidente de México.

### **Objetivos específicos**

1.- Describir el perfil sociodemográfico y clínico de los pacientes pediátricos con fibrosis quística.

2.- Medir los niveles séricos de vitamina D, Ca, P, fosfatasa alcalina y parathormona en pacientes adolescentes con fibrosis quística.

3.- Evaluar el estado nutricional de pacientes pediátricos con fibrosis quística mediante antropometría con criterios de la Organización Mundial de la Salud.

4.- Establecer cribaje de riesgo nutricional para pacientes con fibrosis quística con base a diagnóstico nutricional con criterios de la Organización Mundial de la Salud.

5.- Caracterizar la composición corporal y densidad mineral ósea en pacientes adolescentes con fibrosis quística.

**Material y métodos:** Se desarrolló un estudio transversal y analítico, en el que participaron pacientes de 12-18 años con diagnóstico de fibrosis quística que fueron atendidos en el servicio de Neumología y Gastroenterología y Nutrición Pediátrica dentro de la UMAE del Hospital de Pediatría CMN Occidente, IMSS y cuyos padres o tutores dieron su consentimiento informado. Se realizó un muestreo de casos consecutivos. Las variables a estudiar fueron sociodemográficas (sexo, edad al momento de ingresar al estudio, localidad de origen y edad al diagnóstico), se realizó la somatometría del paciente (peso, talla, IMC/E) e impedancia bioeléctrica; se tomaron niveles de vitamina D, calcio, fósforo, parathormona y fosfatasa alcalina. Posterior a ello se les solicitó una densitometría ósea dual y se realizó bioimpedancia eléctrica. En una hoja de captura se vaciaron los datos obtenidos,



como son las variables demográficas y clínicas, resultados de bioimpedancia bioeléctrica y densidad mineral ósea.

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de fibrosis quística que acudieron a los servicios de Neumología y Gastroenterología pediátrica.
- Ambos géneros.
- Edad de 12- 18 años.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes en que los tutores se negaron a participar en el protocolo.

**Criterios de eliminación:**

- Pacientes que no se presentaron a la toma de muestras de laboratorio o densitometría ósea.

**Tamaño de la muestra:** se incluyeron a todos los pacientes.

**Técnica de muestreo:** No probabilístico de casos consecutivos. Se analizó mediante estadística descriptiva con mediana y rango para las variables cuantitativas y frecuencias con porcentajes para las variables cualitativas. La correlación entre el estado nutricional y los resultados de la densidad mineral ósea se realizó con el coeficiente de correlación de Spearman, considerándose significativo un valor p menor a 0.05 con IC del 90%.

**Recursos e infraestructura:** UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente IMSS proporcionó los recursos físicos, materiales y humanos necesarios para la realización del protocolo.

**Experiencia del grupo:** Los participantes del proyecto de investigación cuentan con amplio conocimiento y experiencia en el tema, así como publicaciones en revistas científicas.

**Tiempo para desarrollarse:** Una vez que se autorizó por el Comité Local de Investigación y Comité de Ética en Investigación se realizó el presente trabajo desde septiembre hasta noviembre del 2023.

**Resultados:** se incluyeron un total de 15 pacientes, donde predominó el sexo masculino en el 66.6% (10), y 33.4% (5) del sexo femenino. La mediana de edad fue 14.7 años. La mediana de edad al diagnóstico fue 2.6 años. El 53.3% (8) de los pacientes fueron residentes del estado de Jalisco, 26.7% (4) de Colima, de Michoacán 13.3 % (2), y solo el 6.7% (1) de Nayarit. En relación al estado nutricional acorde la OMS, se encontró a 2 (13.3%) eutróficos, 8 (53.3%) con desnutrición moderada, 3 (20%) con desnutrición grave, 2 (13.3%) con obesidad. Acorde a la clasificación del riesgo nutricional establecido por el Consenso Europeo para pacientes con fibrosis quística, se encontraron a 9 (60%) con un riesgo alto, 4 (27%) en riesgo moderado y finalmente 2 (13%) con riesgo bajo. De acuerdo a las mediciones de los componentes realizados por la bioimpedancia, se obtuvo que según la masa magra (kg) y el porcentaje de índice de masa magra 9 (60%) estaban alterados y el 6 (40%) lo tenían normal. La masa grasa (kg), índice de masa grasa y porcentaje de grasa total, el 86.7% (13) presentaron alteración y solo 2 (13.3%) lo tenían normal. De acuerdo a la puntuación Z del índice en gramos de hidroxapatita se estableció la presencia o ausencia de enfermedad ósea encontrándose que 6 (40%) presentan osteopenia y el resto (9) 60% tienen una densidad mineral ósea normal. Respecto a los niveles de vitamina D, 8 (53.3%) pacientes en rango de insuficiencia, 5 (33.3%) con deficiencia y solo 2 (13.3%) con valores suficientes. La asociación entre el estado nutricional y la enfermedad ósea fue débil.

**Conclusiones:** la desnutrición en pacientes con fibrosis quística en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO es un problema vigente, condición que no se ha revertido durante los últimos 6 años. El diagnóstico no oportuno (2.6 años) muy probable sea una condición que impacte negativamente en el estado nutricional de los pacientes con fibrosis quística tratados en la Unidad.

De acuerdo al IMC/E y considerando la clasificación de la OMS la mayoría de nuestros pacientes se encontraron en un estado de desnutrición y hasta un 20% en

estado severo. Otorgándoles un riesgo nutricional como lo determina el Consenso Europeo para la nutrición de pacientes con fibrosis quística, la mayoría se encuentra en un riesgo alto lo cual se traduce en que estos pacientes requieren de alimentación enteral. Los pacientes que presentan algún grado de desnutrición determinado por IMC/E también tienen alteraciones en los índices de masa magra y grasa en su composición corporal.

En cuanto a la salud ósea la mayoría no presentó alteraciones en los parámetros bioquímicos de resorción ósea en cuanto a minerales, sin embargo, en cuanto a los niveles de vitamina D la mayoría tienen un estado de insuficiencia. La alta frecuencia de pacientes con osteopenia detectada el presente estudio, hace imperativo el envío sistemático al Servicio de Reumatología para evaluar la aplicación de bifosfonatos. A partir del diagnóstico se recomienda la evaluación nutricional rutinaria que permita identificar problemas e intervenir de manera temprana para mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

## Marco teórico

La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria, multisistémica, de evolución crónica, progresiva y letal, con una sobrevida ligada al manejo multidisciplinario y sistemático.

En 1989, se descubrió que la FQ es causada por mutaciones en el gen *CFTR* (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística) el cual codifica un canal de aniones dependiente de AMPc el cual es vital para el  $\text{Cl}^-$  y el  $\text{HCO}_3^-$ , sean transportados a través de las superficies epiteliales. A partir de ello se estableció la fisiopatología subyacente presente en los tejidos epiteliales en niños con FQ. Incluidas glándulas sudoríparas, páncreas, vías respiratorias y el intestino.<sup>1</sup>

Debido a que la FQ es una enfermedad multiorgánica progresiva, se ha demostrado que el inicio de tratamientos sintomáticos y profilácticos temprano en la vida con la ayuda de la detección del recién nacido mejora los resultados en comparación con el inicio posterior del tratamiento secundario a un diagnóstico posterior.<sup>2</sup>

## Epidemiología

Hay alrededor de 70,000 casos en todo el mundo y cada año se agregan aproximadamente 1000 casos nuevos. La FQ es más común en personas blancas de ascendencia del norte de Europa que tienen 1 : 2000-3000 en recién nacidos y menos en asiático-americanos que tienen 1:30 000. Según las estadísticas del Informe anual de datos de 2018 publicado por la Cystic Fibrosis Foundation, se estima que hay 30 000 personas afectadas en los Estados Unidos que viven con FQ. En México la incidencia es 1:8500 nacidos vivos.<sup>3</sup>

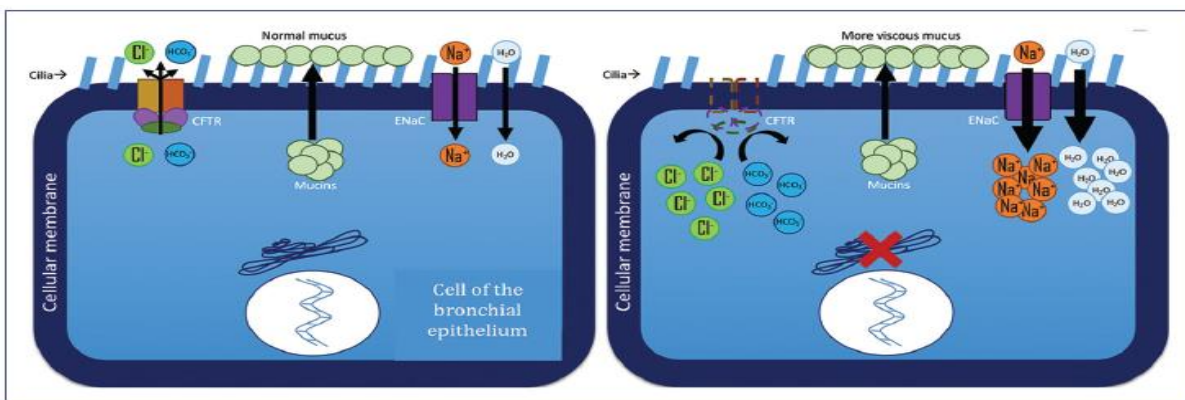
Los pacientes afectados tienen una supervivencia promedio superior a los 35 años en los países desarrollados. En México y Latinoamérica, sin embargo, las expectativas de supervivencia en la década de 1990 alcanzaban los 9 años y según reportes de la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística la supervivencia actual de un paciente en México en promedio es de 19 años, solo el 27% de los pacientes con FQ en México alcanzan esta edad.<sup>3</sup>

## Fisiopatología

Es un trastorno autosómico recesivo que resulta de variantes genéticas perjudiciales en el gen *CFTR* ubicado en el cromosoma 7q31.2, para que las personas tengan FQ, es necesario heredar 2 variantes del gen *CFTR* perjudiciales. Hasta la fecha, se ha informado que existen más de 2000 variantes diferentes de *CFTR*, algunas de ellas causan FQ y otras con más vínculos putativos con la enfermedad. La variante que causa FQ más común es *F508del* (p.Phe508del), *F508del* es una mutación de clase II, lo que significa que sí se crea la proteína CFTR, pero el plegamiento incorrecto evita que llegue a la superficie celular. <sup>4</sup>

CFTR funciona como un canal de aniones. Los canales CFTR se expresan en la membrana apical de las células epiteliales que recubren la superficie y las glándulas submucosas de las vías respiratorias de conducción y las luces del páncreas exocrino, el tracto gastrointestinal, las glándulas sudoríparas y algunos otros tejidos epiteliales y no epiteliales. Los canales CFTR conducen  $\text{Cl}^-$  y  $\text{HCO}_3^-$  en la activación por fosforilación dependiente de PKA (proteína quinasa A) y desempeñan un papel central en el transporte transepitelial de iones/líquidos y en la regulación del volumen, el contenido de sal y el pH del líquido de la superficie de las vías respiratorias y otras secreciones epiteliales. <sup>4</sup>

Gráfico 1.- Fisiología del canal de conductancia epitelial transmembrana.



Dickinson K. (2021)

## Clasificación

Las variantes específicas de *CFTR* que porta un individuo determinan la cantidad de proteína *CFTR* funcional presente y se correlacionan parcialmente con la gravedad fenotípica y la afectación de órganos. Las mutaciones se han agrupado en seis clases (I–VI) de acuerdo con el mecanismo dominante a través del cual causan la disfunción de *CFTR*. Las mutaciones de clase I, incluidas las mutaciones sin sentido, de cambio de marco y de empalme canónico, conducen a codones de terminación prematuros (PTC) y defectos graves en la síntesis de *CFTR*. Las mutaciones de clase II conducen a plegamiento y tráfico deteriorados, lo que provoca una reducción severa en la cantidad de *CFTR* expresados en la superficie celular; estas mutaciones incluyen F508del, que es la mutación causante de FQ más común y está presente en al menos un alelo en hasta el 90 % de las personas con FQ en todo el mundo. Las mutaciones de clase III causan una activación de canal alterada con una probabilidad de apertura de canales *CFTR* severamente reducida expresada en la membrana celular apical. Las mutaciones de clase IV alteran la conductancia del canal. Las mutaciones de clase V reducen la abundancia de canales funcionalmente normales debido a anomalías en la actividad del promotor o defectos de corte y empalme no canónicos. Las mutaciones de clase VI reducen la estabilidad de los canales *CFTR* en la superficie celular. Los estudios de la relación entre la clase de mutación, la función de *CFTR* y el fenotipo clínico de la FQ demostraron que las mutaciones de clase I, II y III generalmente resultan en poca o ninguna actividad de *CFTR* y enfermedad multiorgánica grave en la FQ; las mutaciones de clase IV, V y VI retienen la función residual de *CFTR* que se asocia con un fenotipo de enfermedad menos grave al mantener suficiencia pancreática exocrina.<sup>7</sup>

### **Características clínicas**

Las manifestaciones clínicas incluyen obstrucción, inflamación, infección (en los pulmones y vías respiratorias superiores), sinusitis y el subsiguiente daño tisular y pérdida de función<sup>8</sup>. La gravedad de la enfermedad en el caso individual depende en parte de la sensibilidad variable de los órganos y de la función residual

determinada genéticamente de la proteína CFTR. El 99% de los masculinos afectados son infértiles debido a la azoospermia obstructiva y 87% de los pacientes tienen insuficiencia pancreática exocrina. La gravedad de la enfermedad, depende en particular el grado de afectación pulmonar un determinante crucial de la morbilidad y la mortalidad, otros factores que participan también son genes modificadores de la enfermedad y el entorno socioeconómico del paciente. <sup>9</sup>

La insuficiencia pancreática exocrina es un tipo característico de afectación de órganos en la fibrosis quística. Se manifiesta por heces voluminosas, grasas, brillantes, malolientes y pulposas, síntomas abdominales (diarrea y desnutrición crónica), distrofia y deficiencias de vitaminas liposolubles (anemia hemolítica por deficiencia de vitamina E) y oligoelementos (dermatosis por zinc). El diagnóstico se puede establecer mediante una medición de elastasa fecal baja. Los pacientes con insuficiencia pancreática primaria tienen un riesgo elevado de pancreatitis crónica y/o recurrente. El íleo meconial sugiere la posibilidad de FQ en el 20% de todos los niños afectados <sup>(10)</sup>. Todos los recién nacidos con íleo meconial, atresia intestinal o vólvulo deben someterse a pruebas de fibrosis quística. Las manifestaciones clínicas más raras de la fibrosis quística incluyen: alcalosis hipoclorémica sin vómitos en niños (síndrome perdedor de sal), enfermedad hepática crónica, especialmente cirrosis biliar focal o multilobulillar, ictericia neonatal prolongada, azoospermia obstructiva. Como la fibrosis quística se hereda con un patrón autosómico recesivo, los hermanos de los niños afectados tienen un 25 % de posibilidades de estar afectados y deben hacerse la prueba de la enfermedad, tengan o no síntomas.<sup>11</sup>

Tabla 1.- Manifestaciones clínicas de la fibrosis quística.

RESPIRATORIAS	DIGESTIVAS	OTRAS
Tos crónica o persistente de causa no precisa	Íleo meconial	Sudor salado
Neumonías de repetición	Tapón meconial	Deshidratación hiponatémica
Síndrome sinuobronquial crónico recurrente	Retraso en la expulsión de moco	Alcalosis metabólica hipoclorémica
Hemoptisis	Ictericia neonatal colestásica	Retraso pondo estatural
Atelectasia persistente	Prolapso rectal	Hiponatremia-Edema
Bronquiectasias	Obstrucción intestinal distal	Déficit de vitaminas A y E
Hipocratismo digital	Hepatomegalia y/o enfermedad hepática inexplicable	Azoospermia
Poliposis nasal	Pancreatitis recurrente crónica	Calcificaciones escrotales
Presencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y/o <i>Staphylococcus aureus</i> en cultivo de esputo		Hermano fallecido por causa respiratoria
		Hermano con diagnóstico de FQ

Cenetec (2015)

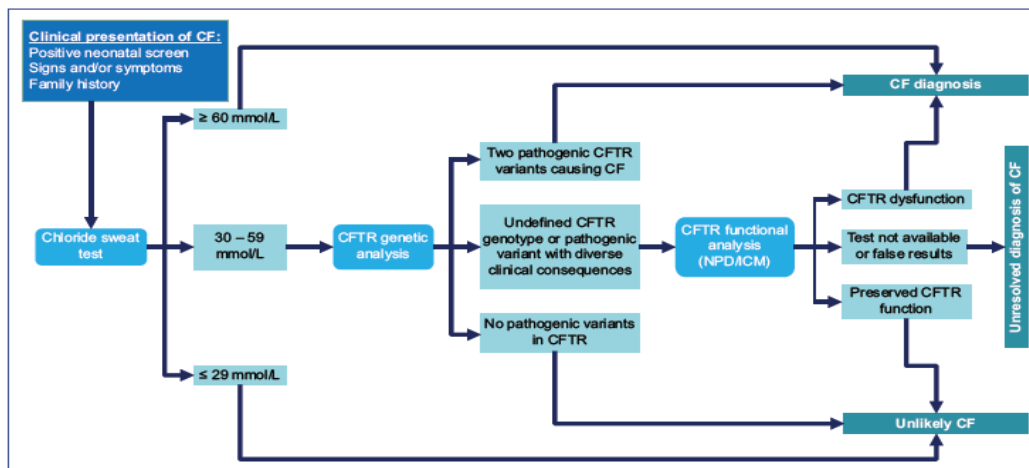
## Diagnóstico

La medición de cloruro en el sudor tiene una sensibilidad del 96,5 % y una especificidad del 99 %, es el método de primera elección. La información de esta prueba depende de manera crucial del control de calidad en su realización y evaluación, que es un requisito para los centros de fibrosis quística certificados. Puede realizarse a partir del tercer día de vida y de forma óptima a partir del 14 día de vida en adelante, en niños con un peso corporal de al menos 3000 g y una edad gestacional (posmenstrual) de al menos 36 semanas<sup>11</sup>. La realización de dos pruebas separadas en un solo día aumenta la tasa de resultados evaluables de la prueba, especialmente en recién nacidos. La demostración de la disfunción de CFTR requiere valores altos de cloruro en el sudor (= 60 mmol/L) en dos mediciones independientes el mismo día. Los valores por debajo de 29 mmol/L hacen improbable la fibrosis quística; los valores entre 30 y 59 mmol/L requieren más pruebas de diagnóstico. La medición de la conductividad del sudor es una prueba ampliamente realizada que es adecuada solo para la detección, no para el diagnóstico definitivo.<sup>2</sup>



Las pruebas de genética molecular constituyen la segunda etapa de pruebas diagnósticas confirmatorias. Como hay más de 2000 mutaciones conocidas de CFTR en el brazo largo del cromosoma 7, la información de una prueba depende del espectro de mutación que se investiga y del origen étnico del paciente. Se han caracterizado 306 mutaciones como causantes de enfermedad. En muchos casos, esto se puede concluir a partir del tipo de mutación en sí. La mutación más común, F508 está presente en el 70 % de los pacientes. Los pacientes con una prueba del sudor positiva deben someterse a pruebas de genética molecular para confirmar el diagnóstico, permitir el asesoramiento genético de la familia y determinar si existe la opción de un tratamiento específico para la mutación. Por el contrario, los pacientes con un diagnóstico confirmado genéticamente deben someterse a una prueba de sudor para eliminar la posibilidad de que el diagnóstico se deba a un cambio involuntario de muestras.<sup>12</sup>

**Gráfico 2.- Algoritmo de diagnóstico de la fibrosis quística.**



Katkin (2022)

## **Tratamiento**

Los principales objetivos del tratamiento son el desarrollo físico y psicosocial apropiado para la edad, especialmente con respecto a la función y estructura pulmonar y la altura y el peso corporales, y la prevención de complicaciones orgánicas.<sup>13</sup>

El 87% de los pacientes con fibrosis quística tienen insuficiencia pancreática exocrina, problema que suele manifestarse en el primer año de vida y requiere tratamiento con suplementos de enzimas pancreáticas de por vida, una dieta hipercalórica y rica en grasas con 110-220% de la ingesta calórica diaria recomendada para personas sanas, que consiste en un 35-40 % de grasa y suplementos de vitaminas liposolubles y ciertos oligoelementos. La dosis de enzimas pancreáticas resistentes al ácido gástrico se calcula a partir del contenido de grasa de cada comida (2000 a 4000 unidades de lipasa por gramo de grasa) y se optimiza en relación con la estatura y el peso del paciente.<sup>14</sup>

## **Malnutrición en el paciente con Fibrosis quística**

La desnutrición se comporta como un factor de riesgo predictor de morbimortalidad. La interacción entre nutrición y función pulmonar, posee gran relevancia porque descienden de forma paralela e impactan en la calidad de vida y esperanza de vida. En niños, la estatura baja (equivalente de desnutrición) se comporta también como un buen predictor de la mortalidad a largo plazo <sup>16</sup>. Asimismo, la desnutrición (índice de masa corporal menor a 18,5 kg/m<sup>2</sup>) también es un factor que incrementa el riesgo de mortalidad en pacientes con FQ que se encuentran en lista de espera para trasplante pulmonar. La intervención nutricional podría, además de mejorar los parámetros nutricionales, enlentecer el descenso progresivo en la función pulmonar<sup>16</sup>.

Según el registro mexicano de fibrosis quística de 2015, el 74 % de los niños, adolescentes con fibrosis quística tienen un peso inadecuado; el 77% de los niños y adolescentes y el 28% de los adultos tienen una capacidad pulmonar de un segundo (FEV<sub>1</sub>) normal.

Un indicador importante del estado nutricional adecuado es el índice de masa corporal (IMC) en un rango saludable. Para los niños con FQ, el rango objetivo de IMC está por encima del percentil 50. Los niños con IMC entre los percentiles 10 y 50 generalmente se consideran en riesgo nutricional, y aquellos con IMC por debajo del percentil 10 necesitan rehabilitación nutricional. Para los niños menores de dos años, se aplican los mismos criterios de percentil al peso para la talla en lugar del IMC.<sup>14</sup>

En la población pediátrica se ha empleado, clásicamente, el porcentaje del peso en relación a la talla, peso en relación a la edad y la altura en relación a la edad, para la evaluación nutricional, junto con los percentiles de IMC son los criterios para clasificar la desnutrición más empleados. En la actualidad, se recomienda clasificar la desnutrición en función de los percentiles (pc) del IMC (menor al pc 10) para niños de entre 2 y 19 años.<sup>15</sup>

### **Cribaje de riesgo nutricional en pacientes con FQ**

Los parámetros de detección nutricional deben ser específicos para la población que se está evaluando. El sistema de clasificación de detección se basa en 3 categorías antropométricas identificadas por la Organización Mundial de la Salud: peso para la edad, altura para la edad y peso para la altura.<sup>2</sup> Debido a que muchos niños son diagnosticados con FQ después de no prosperar, se determinó que el aumento de peso longitudinal y el aumento de altura para la edad y el sexo eran más determinantes de cambios en el estado nutricional que los percentiles absolutos para el peso para la edad o la altura para la edad.

El Subcomité de Crecimiento y Nutrición del Consejo para pacientes con FQ recomendó que el IMC permanezca > percentil 50 para las personas con FQ de 2 a 20 años debido a la fuerte asociación con una función pulmonar más normal <sup>4</sup>.

La evaluación nutricional identifica a las personas que pueden beneficiarse de una evaluación e intervención nutricional más extensas <sup>1</sup>. En general, los procesos de selección comparan características individuales específicas con factores asociados con el riesgo de una consecuencia desfavorable. <sup>2</sup> Un cribado eficaz debe realizarse rápidamente con información fácilmente disponible y debe ser aplicable a la población que se está examinando <sup>3</sup>.

Según el Consenso Europeo para la nutrición en pacientes con FQ, el objetivo es que el IMC esté por encima del percentil 50, clasificando en este percentil como riesgo bajo de desnutrición. Los niños con IMC entre los percentiles 10 y 50 generalmente se consideran en riesgo moderado y aquellos con IMC por debajo del percentil 10 (alto riesgo) y necesitan rehabilitación nutricional.<sup>14</sup>

### **Composición corporal**

El conocimiento de la composición corporal (CC) permite obtener resultados confiables para la determinación de los diferentes segmentos corporales y la relación que tiene con el estado nutricional de un individuo. Conocer la CC es fundamental para el desarrollo de las ciencias de la salud y el entendimiento de las variaciones en los componentes corporales asociados a los procesos fisiológicos como el crecimiento, envejecimiento y otros cambios que se originan como resultado de la actividad física y el balance energético.<sup>15</sup>

La antropometría clásica y la impedancia bioeléctrica han destacado como métodos cuyas técnicas son relativamente sencillas y de bajo costo en comparación a otros. Estas características hacen que puedan ser ampliamente considerados cuando se busque evaluar la CC en diferentes grupos poblacionales sin comprometer la efectividad de la evaluación. En un estudio realizado por Buendía y cols en 2018 en

un total de 21 pacientes, se encontró que hasta un 29% tenían desnutrición moderada.<sup>16</sup>

La antropometría clásica consiste en la medición de pliegues cutáneos, circunferencias, longitudes y peso con la finalidad de aplicar los resultados en ecuaciones predictivas para estimar la proporción de los distintos compartimentos corporales. Por otra parte, la impedancia bioeléctrica es una técnica que se basa en la relación existente entre el contenido total de agua corporal (AC) y las características eléctricas de los tejidos del organismo ante el paso de pequeñas corrientes alternas de una frecuencia relativamente alta y calculada a través de diferentes equipos, siendo los más sofisticados los de tipo tetrapolar. Cabe destacar que el análisis por IB se ha posicionado como un método de gran precisión, inocuo, no invasivo, sencillo, de rápida aplicación, poca dificultad técnica y de bajo costo en comparación con otros métodos.<sup>16</sup>

Otros métodos útiles para medir los compartimentos corporales (pero menos empleados en la práctica clínica diaria por su mayor complejidad), son la DEXA, que podría considerarse el "Gold-estándar" para la medición de la masa magra, y otras mucho más complejas, únicamente empleadas en investigación, como la tomografía computarizada, la ecografía o la resonancia magnética para la valoración de la masa grasa.<sup>17</sup>

Tabla 2.- Resumen de los principales estudios sobre el estado nutricional y la relación con la enfermedad ósea en pacientes pediátricos con fibrosis quística.

<b>Referencia</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusión</b>
Majestad y cols <sup>23</sup> , Australia 2007	Comparar la DMO en individuos australianos con FQ con controles sanos y examinar la relación entre la DMO y los parámetros clínicos, incluida la	Estudio transversal, se examinó la DMO de la columna lumbar (LS), en 153 individuos con FQ menores de 8 años utilizando DEXA. Las variables fueron medidas	En comparación con los controles, la DMO media no fue significativamente diferente en los niños de 5 a 10 años con FQ. En niños/adolescentes, la DMO se asoció	La DMO fue normal en un grupo bien alimentado de niños prepuberales con FQ. El déficit de DMO parece evolucionar durante la adolescencia y se vuelve más

	actividad física, la nutrición y los niveles de vitamina D.	antropométricas, masa corporal, marcadores de gravedad de la enfermedad, uso de corticosteroides, actividad física, calcio dietético, ingesta calórica y la vitamina D.	débilmente con el estado nutricional y la gravedad de la enfermedad.	marcado en los adultos. Las personas con FQ deben optimizar la nutrición, la actividad física y maximizar la salud pulmonar.
Gupta y cols <sup>26</sup> India 2017	Documentar la densidad mineral ósea de niños y adolescentes con FQ.	Estudio transversal. Edad: 52 niños de 6 a 18 años con FQ y 62 controles sanos de edad similar. Se comparó la densidad mineral ósea medida por DEXA, se midió los niveles séricos de calcio, fosfato, fosfatasa alcalina, 25-hidroxivitamina D y hormona paratiroidea.	La densidad mineral ósea media de los pacientes con FQ prepuberal y peri/postpuberal fue menor que la de los controles (P <0,001 y P= 0,01, respectivamente). 37 (71,2%) pacientes con FQ tenían un nivel sérico de 25-hidroxivitamina D inferior a 15 ng/ml.	La densidad mineral ósea de los niños con FQ fue significativamente menor que los controles; la mayoría de ellos tenían deficiencia de vitamina D. Intervenir en una etapa temprana de la enfermedad puede ser beneficioso para mejorar la salud ósea de estos pacientes.
Dorota y cols <sup>25</sup> , Polonia 2015	Evaluar los factores relacionados con la formación y resorción ósea en niños y adolescentes polacos con FQ y examinar el efecto del estado nutricional.	Estudio transversal formado por 100 niños y adolescentes con FQ con una edad media de 13,4 años. Variables: Medidas antropométricas, masa corporal e IMC; Se realizó densitometría mineral ósea y pruebas bioquímicas.	La estatura, la masa corporal y el IMC fueron significativamente más bajos que en la población de referencia. La concentración sérica media de vitamina D estuvo disminuida. La enfermedad pulmonar fue generalmente leve, con un FEV1% medio del 81%.	El estado nutricional y la densidad mineral ósea se redujeron significativamente en adolescentes con FQ. A pesar de las anomalías en las pruebas bioquímicas, los factores que se encontró que tenían el efecto más fuerte sobre la densidad

				mineral ósea fueron el IMC y el estado clínico.
Sermet y cols <sup>24</sup> , Paris 2007	Evaluar la DMO de niños con FQ menores de 6 años.	La DMO se midió en la columna lumbar (LS) en 25 niños con FQ ≤ 6 años, 53 niños prepúberes de 6 a 10 años y 36 adolescentes de 11 a 18 años. El estado nutricional, la composición corporal, la gravedad de la enfermedad pulmonar, el uso de corticosteroides, el calcio en la dieta, la ingesta calórica y el estado de la vitamina D se evaluaron como correlatos potenciales de la DMO.	La puntuación z media de LS en el grupo más joven fue significativamente más baja de lo normal (-0,96; SEM, 0,3). No difirió significativamente de la de niños de 6 a 10 años (-0,91; SEM, 0,2) o adolescentes (-1,4; SEM, 0,2). La puntuación z de LS se correlacionó positivamente con la masa libre de grasa en el análisis de regresión múltiple.	Estos datos sugieren que el origen de la enfermedad ósea en la FQ en la primera infancia puede ser independiente del estado nutricional o de la gravedad de la enfermedad.

En los pacientes con FQ está indicado realizar una valoración detallada de la dieta habitual (encuesta dietética de, al menos tres días) al diagnóstico de la enfermedad, de forma anual en el paciente estable y siempre que se produzca pérdida de peso, fracaso del crecimiento o empeoramiento clínico. Esta información nos resulta muy útil a la hora de modificar posibles hábitos para mejorar el estado de nutrición. Si el crecimiento se estanca en niños (en ausencia de reagudizaciones) se debería incrementar la ingesta habitual en un 20-30% aumentando el aporte de grasas y azúcares, de manera flexible.<sup>18</sup>

Tabla.- 3 Valoración analítica de los estudios de laboratorio en FQ.

<b>Monitorización de estudios de laboratorio para evaluar el estado nutricio en pacientes con fibrosis quística</b>			
	Al diagnóstico	Anual	Otras indicaciones
<b>Vitamina A</b>	X	x	Checar los niveles séricos de retinol en pacientes con enfermedad hepática.
<b>Vitamina D</b>	X	x	
<b>Vitamina E</b>	X	x	
<b>Calcio/ Estado mineral óseo</b>		x	Tomar DEXA a la edad de 8 años y si presenta factores de riesgo repetir estudio de 1-2 años.
<b>Hierro</b>	X	x	Considerar toma en pacientes con síntomas por deficiencia.
<b>Electrolitos séricos</b>		x	
<b>Función renal</b>		x	
<b>Pruebas de función hepática.</b>		x	
<b>Proteínas séricas</b>	X	x	Checar en pacientes con deficiencias nutricionales.
<b>Prueba oral de tolerancia a la glucosa</b>		x	

La albúmina es un buen predictor de morbi-mortalidad en los pacientes con FQ, aunque es poco sensible a modificaciones recientes del estado nutricional. La prealbúmina y la transferrina son mejores marcadores de cambios nutricionales agudos y han sido empleados en pacientes con FQ. En sujetos con FQ se considera a la somatomedina C un buen marcador del estado de nutrición (de la masa magra) y de renutrición. En FQ se han descrito niveles bajos de diversos oligoelementos (zinc, selenio y cobre). No obstante, sólo está indicada la determinación del Zinc, especialmente en pacientes con malabsorción clara, siendo mejor marcador el zinc contenido en los hematíes. <sup>(18)</sup>



## **Afectación hepática**

A diferencia de la patología respiratoria, la afectación hepática es menos prevalente. La incidencia de insuficiencia hepática grave se incrementa en la niñez tardía hasta la adolescencia, siendo rara la aparición después de los 18 años. La afectación patológica típica es la cirrosis biliar multilobular e hipertensión portal. La esteatosis hepática se ha descrito hasta en el 67% de los pacientes, generalmente asociada a desnutrición severa o a déficits nutricionales específicos (ácidos grasos esenciales, carnitina o colina). Se recomienda medir las transaminasas anualmente, aunque no son elementos sensibles predican adecuadamente la progresión a estadios finales de la enfermedad. Por tanto se recomienda realizar una ecografía anual abdominal que permite diagnosticar la esteatosis, litiasis, fibrosis, cirrosis, alteraciones del árbol biliar y/o hipertensión portal.

Los niveles séricos de las vitaminas liposolubles A, D y E, así como el INR como indicador de la función de la vitamina K, se controlan al menos una vez al año para optimizar la suplementación vitamínica. La osteopenia y la osteoporosis se deben a la deficiencia de vitamina D y la inflamación crónica, entre otros factores, y suelen provocar fracturas de costillas y cuerpos vertebrales.<sup>18</sup>

## **Metabolismo de la vitamina D**

La vitamina D (colecalfiferol) es una prohormona sintetizada básicamente en la piel bajo la influencia de la irradiación solar que requiere de una doble hidroxilación, hepática (calcidiol) y renal (calcitriol), para su activación funcional. La exposición a la radiación ultravioleta tipo B induce la síntesis endógena de vitamina D a partir del 7-dehidrocolesterol epidérmico siendo ésta la principal fuente de vitamina D, mientras que menos del 10% derivaría de fuentes dietéticas naturales<sup>18</sup>.

Las 2 formas principales son la vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) y la vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol). Estos tienen diferentes cadenas laterales: la vitamina D<sub>2</sub> tiene un enlace doble entre C22 y C23, así como un grupo metilo en C24, mientras que la vitamina D<sub>3</sub> tiene un enlace simple entre C22 y C23 y ningún grupo metilo en C24. Hay estudios que sugieren que la vitamina D<sub>2</sub> puede ser menos potente que

la vitamina D<sub>3</sub> en el cuerpo humano; sin embargo, esto es controvertido. Ambas se producen por fotólisis con luz ultravioleta a partir de precursores de esteroides. Ciertas plantas y hongos producen vitamina D<sub>2</sub>, mientras que la vitamina D<sub>3</sub> es sintetizada por animales (peces, pájaros, vertebrados) y dentro de la piel humana. Las vitaminas D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> de la dieta se absorben en el intestino delgado. La absorción depende de la presencia de grasas en la dieta en el intestino para estimular la producción de lipasa pancreática y ácidos biliares. La excreción de los metabolitos de la vitamina D tiene lugar principalmente a través de la bilis y, en mucha menor medida, a través de la orina.<sup>19</sup>

Los niveles séricos de calcitriol constituyen el mejor indicador de las reservas orgánicas de vitamina D, aunque existe cierta controversia respecto a los límites que definen su normalidad. La deficiencia de vitamina D conlleva una menor absorción de calcio dietético, incrementándose la secreción de hormona paratiroidea (PTH) para mantener una calcemia normal, al activar la hidroxilación renal de calcitriol, aumentar la reabsorción renal de calcio y, en última instancia, inducir una actividad osteoclástica y, en consecuencia, un mayor riesgo de pérdida de densidad mineral ósea. Además de su contribución al metabolismo óseo, la investigación clínica sobre la vitamina D se ha visto estimulada por el descubrimiento de que muchos tipos de células humanas portan el receptor de vitamina D (VDR), y que la vitamina D y el VDR pueden desempeñar un papel en la regulación de la proliferación y diferenciación celular, por ejemplo, en células del sistema inmunitario (células T, macrófagos y monocitos, células presentadoras de antígenos), y en queratinocitos epidérmicos. Lo que justificaría el interés de la monitorización de su contenido orgánico.<sup>20</sup>

Las concentraciones séricas de 25(OH) D se consideran actualmente como el mejor indicador del estado de la vitamina D como resultado de la ingesta nutricional y la síntesis cutánea de vitamina D.<sup>19</sup>

## Medición

Las unidades utilizadas en la determinación del 25 (OH) D en sangre con ng/ml, 1 ng/ml de 25 (OH) D corresponde a 2496 nmol/l. Los resultados de los valores en sangre varían según el método utilizado para su obtención e incluso puede haber diferencias dependiente del calibrado. <sup>(20)</sup> Actualmente, diversas metodologías están disponibles para la cuantificación de vitamina D, siendo el radioinmunoensayo manual el procedimiento de preferencia por su fácil automatización y bajo costo. Sin embargo, esta técnica no es específica para distinguir los diferentes metabolitos (D2 y D3), y no es flexible para cuantificarlos simultáneamente. Por el contrario, los métodos de detección directa (LC-MS/MS) permiten la medición íntegra de diferentes biomarcadores de vitamina D, incluyendo la 25(OH) D2 , 25(OH) D3 , 1,25(OH)<sub>2</sub> D2 , y 1,25(OH)<sub>2</sub> D3 , con la limitante de ser una técnica especializada, compleja, y que requiere personal calificado para el manejo del equipo. Actualmente en nuestro Instituto Mexicano del Seguro Social la técnica utilizada es mediante técnica de inmunoensayo automatizado que solo tiene la capacidad de medir el total de 25(OH)D. <sup>20</sup>

Según la Asociación Mexicana de Endocrinología, los niveles séricos de 25(OH) D de 50 nmol/L (20 ng/mL) son suficientes para garantizar la salud del esqueleto. El Instituto de Medicina de los Estados Unidos y la Sociedad de Endocrinología concuerdan en que una concentración  $\leq 10$ -12 ng/ml de 25 (OH) D refleja deficiencia severa de vitamina D asociada con un mayor riesgo de raquitismo, osteomalacia o dolor difuso.<sup>20</sup>

## Enfermedad mineral ósea

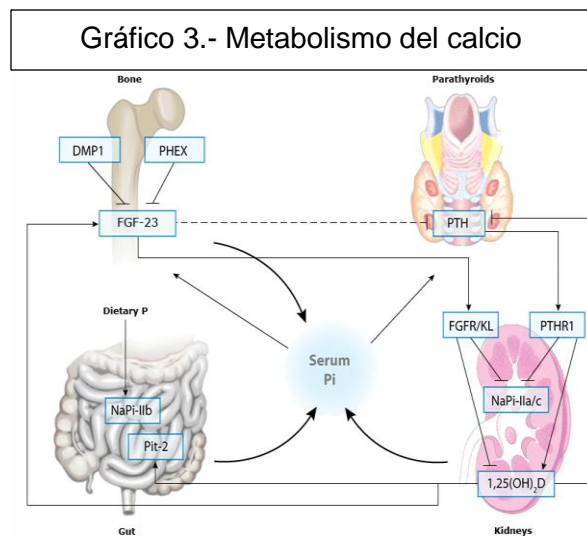
La enfermedad ósea, caracterizada por una disminución de la densidad mineral, aumento de las tasas de fracturas y cifosis, es común en pacientes con FQ. El 60% de los adultos jóvenes tienen un ángulo de cifosis de  $>40$  grados, lo que contribuye a la pérdida de altura (media de 5,9 cm), deformidades de la pared torácica y reducción del volumen y la función pulmonar. Los niños y adolescentes con FQ también tienen tasas de fracturas más altas de lo esperado. En un metanálisis de

estudios de adultos con FQ (mediana de edad de 28 años), la prevalencia combinada de fracturas vertebrales y no vertebrales fue del 14 % y el 20 %, respectivamente.<sup>20</sup>

## Fisiopatología

El hueso es un tejido conjuntivo que posee la característica de tener una matriz extracelular mineralizada, convirtiéndose en una estructura apta para dar soporte al organismo. Se desarrolla a partir de moldes cartilaginosos y su volumen aumenta progresivamente durante los periodos embrionario, fetal y postnatal, estando totalmente formado al finalizar la pubertad coincidiendo con el momento en que se alcanza la talla adulta. A nivel macroscópico se distinguen dos formas de hueso: el hueso cortical, más compacto y resistente que se localiza en la periferia del hueso y el hueso trabecular dispuesto en forma de láminas, menos compacto, pero metabólicamente más activo y que se sitúa en el interior del hueso y en contacto con la médula ósea.<sup>19</sup>

Las principales células del tejido óseo son los osteoblastos y osteocitos que poseen la capacidad de sintetizar la matriz ósea y el colágeno, de producir la fosfatasa alcalina y otros factores de regulación ósea local y de expresar receptores para la PTH, la vitamina D y los estrógenos que son sus principales agentes reguladores; por el contrario, los osteoclastos intervienen en la actividad de resorción ósea. La actividad de remodelado óseo es esencial para adaptar la arquitectura ósea a las necesidades mecánicas del organismo, para facilitar la reparación de las microfracturas óseas y en la regulación de la homeostasis del metabolismo fosfocálcico.<sup>20</sup>



Durante la infancia y la adolescencia, y hasta que se alcanza la talla adulta, coexiste con la actividad de osificación endocondral que contribuye a la formación de nuevo hueso a partir del cartílago de crecimiento. La paratohormona tiene un efecto dual sobre el metabolismo óseo. Concentraciones séricas fisiológicas estimulan el anabolismo óseo, por contra, concentraciones séricas elevadas favorecen el catabolismo óseo. A nivel renal estimula la actividad 1- $\alpha$ -hidroxilasa favoreciendo la síntesis del metabolito activo de la vitamina D, el calcitriol favoreciendo indirectamente la absorción intestinal de calcio. Un 90% de la absorción intestinal de calcio se realiza en el intestino delgado y sólo un 10% en el intestino grueso. La vitamina D regula la calbindina, proteína transportadora de calcio siempre que los niveles plasmáticos de 1,25(OH) sean adecuados.<sup>21</sup>

El término de masa ósea define la cantidad total de tejido óseo del organismo y depende del volumen del esqueleto y de la cantidad de osteoblastos y matriz extracelular mineralizada. La osteoporosis se define como una situación en la que existe una pérdida global de masa ósea. La celularidad y los componentes orgánico e inorgánico de la matriz están disminuidos. La disminución de la matriz extracelular puede ser homogénea y afectar por igual al componente orgánico e inorgánico, o puede afectar más al componente mineral que al componente orgánico. La osteoporosis puede ser uniforme en todo el hueso o afectar más a unas partes que otras del mismo hueso.<sup>18</sup>

## **Etiología**

La osteoporosis en la edad pediátrica puede estar determinada por defectos óseos intrínsecos (osteoporosis primarias), o estar asociada a enfermedades sistémicas de base inflamatoria, nutricional, hormonal y al empleo prolongado de fármacos que interfieren con la mineralización ósea entre otras (osteoporosis secundarias).<sup>20</sup>

Los estados de malabsorción crónica de nutrientes y las situaciones de deprivación nutricional crónica condicionan una osteopenia tal como ha sido puesto en evidencia en la fibrosis quística.<sup>21</sup>

## Diagnóstico

Las técnicas no invasivas han contribuido a conocer los patrones normales del proceso de adquisición de la masa ósea durante la infancia y adolescencia y a detectar poblaciones pediátricas de riesgo <sup>17</sup>.

1.- Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo son moléculas sintetizadas por los osteoblastos y osteoclastos o moléculas procedentes de la reabsorción de la matriz ósea. Pueden cuantificarse en plasma y en orina y se clasifican en dos grupos: marcadores de neoformación ósea y marcadores de resorción ósea. Los marcadores de neoformación ósea son moléculas sintetizadas por los osteoblastos, siendo la osteocalcina y la fosfatasa alcalina los mejor caracterizados, los más utilizados en clínica y los que mejor relación tienen con los valores de densidad mineral ósea. Los marcadores de resorción ósea son moléculas sintetizadas por los osteoclastos (fosfatasa ácida tartratorresistente) o moléculas que proceden de la degradación de la matriz ósea en el curso de su resorción (hidroxiprolina, piridinolinas, péptidos derivados de la degradación de moléculas precursoras del colágeno: telopéptido carboxiterminal y telopéptido aminoterminal). La deoxipiridinolina cuantificada en orina y el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (ICTP) son los marcadores más específicos, más utilizados en clínica y los que mejor relación guardan con los valores de densidad mineral ósea. No obstante, tenemos que tener en cuenta que no son de fácil interpretación debido a la ausencia de valores de referencia con relación a la edad, sexo y estadio puberal <sup>20</sup>.

2.- Los métodos radiológicos: No tienen carácter cuantitativo y no son precisos para una exacta valoración de la masa ósea. Las anomalías que pueden encontrarse en un estudio radiológico incluyen las alteraciones de su densidad, estructura, tamaño y forma de los huesos y cuerpos vertebrales, junto a la detección del ensanchamiento de las placas epifisarias de crecimiento y presencia de fracturas óseas.<sup>20</sup>

3.- Metabolismo fosfocálcico: En la mayoría de pacientes con osteoporosis no suelen hallarse alteraciones bioquímicas de los parámetros habituales del

metabolismo fosfocálcico (calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH y vitamina D), aunque es importante descartar la existencia de estados deficitarios de vitamina D antes de indicar el tratamiento con bifosfonatos.<sup>20-21</sup>

4.- Marcadores bioquímicos de metabolismo óseo: Existe un gran número de marcadores bioquímicos de reabsorción ósea que son de escaso interés diagnóstico, pero son de gran utilidad para valorar la respuesta al tratamiento de la osteoporosis. Los marcadores de formación ósea incluyen a la fosfatasa alcalina (especialmente la fracción ósea), la osteocalcina y el propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I. Entre los marcadores de resorción ósea, el cociente urinario calcio/ creatinina, la hidroxiprolina urinaria, los telopéptidos del colágeno (piridinolina y deoxipiridinolina) y la fosfatasa ácida resistente.<sup>19</sup>

5.- Determinaciones bioquímicas y hormonales adicionales: El estudio de un paciente con osteopenia y/o fracturas óseas frecuentes debe incluir además la práctica de un hemograma completo, VSG, urea, creatinina y el estudio de marcadores de celiaquía. Otras determinaciones hormonales a considerar con relación a la historia clínica, el examen físico, la edad y el estadio puberal son la LH, FSH, estradiol o testosterona, TSH, T4 libre e IGF-<sup>21</sup>

6. Biopsia ósea: El examen directo del tejido óseo mediante biopsia ósea se efectúa excepcionalmente en los pacientes con osteoporosis, aunque puede ser de gran utilidad diagnóstica en pacientes con lesiones esqueléticas poco frecuentes o con fracturas osteoporóticas sin evidencia de una causa secundaria. Se obtienen generalmente de cresta ilíaca bajo anestesia general. <sup>21</sup>

7.- La densitometría radiológica de doble energía (DEXA) es la más adecuada para la cuantificación de la masa ósea en pediatría, por su alto índice de reproductibilidad (99%), su escaso error de precisión (1%), el limitado tiempo que se precisa para su realización (3-5 minutos) y su mínima dosis de radiación (0,02% de límite anual establecido para la población). La masa ósea evaluada mediante densitometría dual de rayos X y expresada como DMO (gramos de hidroxapatita/cm<sup>2</sup>) se puede evaluar en la región lumbar, femoral y en todo el esqueleto. Se incrementa

progresivamente desde el nacimiento hasta la edad de 20- 25 años, siendo los primeros años de la vida y el desarrollo puberal los períodos de máximo crecimiento en longitud del esqueleto y de máximo incremento en la DMO. En niños se cuantifica la cantidad total de mineral (CMO) depositado en tres cuerpos vertebrales (L2-L4) y se divide por el área proyectada de los tres cuerpos vertebrales. <sup>20</sup>

En Pediatría y por debajo de los 20 años de edad se recomienda utilizar el concepto de “densidad mineral baja o disminuida para la edad cronológica” cuando los valores de z-score son inferiores a -2 DE y siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) se definiría la “osteoporosis en la edad pediátrica” cuando además de presentar un valor de DMO expresado en puntuación z-score y corregido para su edad, sexo y estadio puberal inferior a -2 DE estén presentes dos de las siguientes condiciones: haber tenido dos o más fracturas de bajo impacto de energía de huesos largos antes de la edad de 10 años, tres o más fracturas en esos mismos huesos antes de la edad de 19 años y finalmente una o más fracturas vertebrales a cualquier edad. <sup>20</sup>

## **Prevención**

Para monitorear la salud ósea, las personas con FQ deben tener una determinación anual de los niveles de calcio, fósforo, hormona paratiroidea intacta y 25-hidroxivitamina D. Además, los niños deben someterse a una evaluación de la densidad ósea mediante absorciometría de rayos X de energía dual a partir de los ocho años de edad, especialmente si hay factores de riesgo presentes (p. ej., IMC <percentil 10 para la edad, volumen espiratorio forzado en un segundo [FEV<sub>1</sub>] <50 por ciento del valor teórico, uso de glucocorticoides de ≥5 mg diarios durante ≥90 días/año, pubertad retrasada o antecedentes de fracturas). Incluso cuando no hay factores de riesgo presentes, los pacientes deben someterse a una exploración DXA antes de los 18 años. Y repetirlo de forma individualizada (una frecuencia entre 1 y 5 años) en función de la edad, el valor previo de la densitometría.<sup>9</sup>

Dependiendo de los resultados del escaneo DXA:



-Si la exploración DXA muestra una densidad ósea dentro de un rango saludable (Z-score  $\geq -1$ ), repetimos la exploración DXA cada dos años en niños en crecimiento. El intervalo se puede aumentar a cada cinco años para adultos con resultados iniciales en un rango saludable.<sup>9</sup>

-Si la exploración DXA muestra una densidad mineral ósea límite (Z-score -1 a -2), se toman medidas adicionales para diagnosticar y tratar cualquier contribuyente endocrino a la enfermedad ósea (CFRD, hipogonadismo) y para minimizar el uso de medicamentos glucocorticoides. Se recomienda el ejercicio adicional de bajo impacto con carga de peso. Los pacientes reciben suplementos de calcio, fósforo y vitamina D. Las exploraciones DXA se repiten anualmente en niños en crecimiento y cada dos a cuatro años en adultos.<sup>9</sup>

-Si la DXA muestra una densidad mineral ósea marcadamente disminuida (Z-score  $\leq -2$ ), se revisan y reemplazan enérgicamente los niveles de vitamina D, fósforo y calcio, además de cada una de las medidas descritas anteriormente. Las exploraciones DXA se repiten anualmente hasta que se vuelven normales.<sup>9</sup>

## **Tratamiento**

El principal objetivo del tratamiento de los niños y adolescentes con DMO disminuida es la prevención de las fracturas óseas por fragilidad. Como medidas generales, se recomienda una alimentación equilibrada con aporte óptimo de calcio y vitamina D y la promoción de la mayor actividad física posible.<sup>8</sup>

Los bifosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato inorgánico (inhibidor natural de la formación y agregación de los cristales de fosfato cálcico). Su estructura química les confiere una resistencia a la hidrólisis enzimática y les permite fijarse con gran avidez a la superficie de los cristales de hidroxiapatita con una rápida y eficiente unión del fármaco a la superficie mineral ósea. Su acción primordial consiste en inhibir la resorción ósea mediante la supresión de la actividad de los osteoclastos. El pamidronato es el fármaco más ampliamente utilizado en pediatría.

Se administra por vía endovenosa en 3-4 horas y en dilución 1:10 en SSI o solución de dextrosa. Aunque se recomienda su administración en ciclos de 3 días cada 2-4 meses, otros autores abogan por la administración de una dosis única cada 3-4 semanas.<sup>8</sup>

## JUSTIFICACION

En los últimos años, gracias al avance de los conocimientos médicos sobre la fibrosis quística, se ha conseguido un cambio importante en el contexto de esta enfermedad; y debido a que la esperanza de vida ha aumentado de los 9 años hasta los 19 años en la última década, una gran mayoría de los niños con esta patología alcanzarán la vida adulta.

La UMAE Hospital de Pediatría CMNO cuenta con una población de 60 pacientes con FQ de los cuales 28 son adolescentes según el censo nominal del servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica con diagnóstico ya establecido de fibrosis quística. En un estudio previo realizado en 2016, se encontró que hasta un 78.3% de estos pacientes presentaba desnutrición severa por tablas de la OMS.

La prevalencia de desnutrición en la FQ es elevada y el empeoramiento del estado nutricional guarda una relación directa con el descenso de los parámetros de la función pulmonar y la densidad mineral ósea. Ya que la desnutrición es un factor predictor de morbimortalidad independientemente del grado de disfunción pulmonar, un adecuado estado nutricional contribuye a estimular la respuesta inmune y disminuir tanto la infección como la inflamación crónica que sufren los pacientes con fibrosis quística. En la misma línea las vitaminas liposolubles han demostrado a nivel experimental y clínico funciones antioxidantes e inmunomoduladoras; en especial la deficiencia de vitamina D se ha asociado a una disminución en la masa mineral ósea, que pudiera condicionar osteopenia y osteoporosis, elevando el riesgo de fracturas patológicas tempranas.

A pesar de contar con una buena intervención nutricional, es muy probable que estos pacientes cuenten con deficiencia de vitamina D, lo que podría justificar el hecho de identificar a tiempo datos de osteopenia con una densitometría ósea en aquellos pacientes con datos bioquímicos de deficiencia de ésta, lo cual nos ayudaría a dar una correcta suplementación tanto de vitamina D y calcio para disminuir el riesgo de osteopenia. Sin embargo esta condición no ha sido estudiada en nuestra población, por lo que puede cobrar relevancia si se detecta que el estado

nutricio está asociado a una menor densidad mineral ósea en pacientes con fibrosis quística.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

**Magnitud:** la fibrosis quística es la enfermedad hereditaria más común diagnosticada en la edad pediátrica; se presentan >1000 casos nuevos cada año a nivel mundial y 350 casos en México cada año. El estado nutricional es un pilar en la supervivencia de estos pacientes con impacto en la calidad y esperanza de vida; desafortunadamente 80% pueden presentar presenta algún grado de desnutrición, mientras que 85% presentará de deficiencia de vitamina D, condición que podría elevar el riesgo de fracturas óseas. En nuestro centro hospitalario se tratan 60 pacientes por año de los cuales 28 corresponden al grupo etario de adolescentes según el censo nominal de pacientes con FQ atendidos en el año 2022 en la consulta externa de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica donde el estado nutricional representa un reto a mejorar.

**Trascendencia:** La identificación del estado nutricional y estado mineral óseo permitirá establecer un diagnóstico situacional y con ello crear estrategias de prevención para las complicaciones asociadas a esta patología.

**Vulnerabilidad:** la **UMAE Hospital de Pediatría CMNO IMSS**, es un centro de referencia de varios estados, donde se atienden pacientes con Fibrosis quística, siendo de los grupos más grandes del país, con mayor morbimortalidad y que esto pudiera dimensionar el problema.

**Pregunta de investigación:** ¿Existe asociación entre el estado nutricional y la enfermedad mineral ósea en pacientes con fibrosis quística en un hospital pediátrico del Occidente de México?

## OBJETIVOS

**Objetivo general:** Evaluar la asociación del estado nutricional y la enfermedad mineral ósea en pacientes con fibrosis quística en un hospital pediátrico del Occidente de México.

### Objetivos específicos

- 1.- Describir el perfil sociodemográfico y clínico de los pacientes pediátricos con fibrosis quística.
- 2.- Medir los niveles séricos de vitamina D, Ca, P, albúmina, fosfatasa alcalina y parathormona en pacientes adolescentes con fibrosis quística.
- 3.- Evaluar el estado nutricional de pacientes pediátricos con fibrosis quística mediante antropometría con criterios de la Organización Mundial de la Salud.
- 4.- Establecer cribaje de riesgo nutricional para pacientes con fibrosis quística con base a diagnóstico nutricional con criterios de la Organización Mundial de la Salud.
- 5.- Caracterizar la composición corporal y densidad mineral ósea en pacientes adolescentes con fibrosis quística.

## **HIPÓTESIS**

### **Hipótesis alterna:**

Existe asociación del estado nutricional y la enfermedad mineral ósea en pacientes con fibrosis quística en un hospital del Occidente de México.

### **Hipótesis nula:**

No existe asociación del estado nutricional y la enfermedad mineral ósea en pacientes con fibrosis quística en un hospital del Occidente de México.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño de estudio:**

Transversal analítico.

### **Lugar o sitio del estudio:**

El servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social, en Guadalajara, Jalisco.

### **Criterios de selección de la muestra**

#### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de fibrosis quística que acuden a los servicios de Neumología y Gastroenterología pediátrica.
- Ambos géneros.
- Edad de 12- 18 años.

#### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes en que los tutores se nieguen a participar en el protocolo.

#### **Criterios de eliminación:**

- Pacientes que no se presenten a la toma de muestras de laboratorio o densitometría ósea.

**Tamaño de la muestra:** se incluirán a todos los pacientes.

**Técnica de muestreo:** No probabilístico de casos consecutivos.



**Análisis estadístico:**

Se utilizará el software estadístico SPSS v. 26.00 para realizar el análisis estadístico.

Estadísticas descriptivas:

1. Se utilizará mediana y rango para variables cuantitativas.
2. Para variables cualitativas frecuencias y porcentajes.

La correlación entre el estado nutricional y los resultados de la densidad mineral ósea se realizó con el coeficiente de correlación de Spearman, considerándose significativo un valor p menor a 0.05 con IC del 90%.

## Variables

**Independiente:** pacientes con fibrosis quística.

**Intervinientes:**

-Datos sociodemográficos y clínicos: edad actual, sexo, edad al diagnóstico, lugar de residencia.

**Dependientes:**

-Estado nutricio, densitometría ósea dual, composición corporal, niveles séricos de vitamina D, fosfatasa alcalina, calcio, fósforo, y paratohormona.

**Definición de variables**

- Edad actual: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo, medido en años/meses.

- Sexo: Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer.

- Edad al diagnóstico de fibrosis quística: tiempo transcurrido a partir del nacimiento hasta el diagnóstico de fibrosis quística.

-Lugar de residencia: Concepto estadístico utilizado para referir el lugar donde alguien habita.

- Peso: Medida de proporción de los cuerpos, medido en kilogramos.

- Talla: Altura de una persona desde los pies a la cabeza, medido en cm.

-Índice de masa corporal: Índice de peso en relación con la estatura de un individuo.

-Masa magra (MM): porcentaje de peso corporal constituido por minerales, proteínas, glucógeno y agua.

Masa grasa (MG): porcentaje de peso corporal constituido por tejido adiposo.

-Índice de masa grasa: índice calculado al dividir la masa grasa entre la talla.

-Índice de masa libre de grasa: índice calculado al dividir la masa grasa entre la talla.

- Porcentaje de grasa corporal: cantidad de grasa en relación al peso total de tu cuerpo.

- Niveles de vitamina D: Determinación de los niveles de vitamina D en ng/ml.

- Fosfatasa alcalina: Determinación de los niveles de fosfatasa en UI/L.

- Niveles de calcio: Determinación de los niveles de calcio sérico en mg/dl.
- Niveles de fósforo: Determinación de los niveles de fosforo sérico en mg/dl.
- Niveles de paratohormona: Determinación de niveles séricos de paratohormona en mg/dl.
- Densitometría ósea dual: Prueba diagnóstica que mide el grado de mineralización del hueso en desviación estándar para la edad.

Tabla 4. Operacionalización de las variables.

<b>Variable</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidad de medición</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Prueba estadística</b>
<b>Estado nutricional</b>	Cualitativa	Ordinal	-2 a + 2 Normal DE. >-2 a -3 DE desnutrición moderada. >-3 DE desnutrición severa. +2 a +3 DE sobrepeso. <+ 3 Obesidad.	Situación de salud y bienestar que determina la nutrición en una persona.	Frecuencias y porcentajes
<b>Enfermedad mineral ósea</b>	Cualitativa	Ordinal	Osteopenia: -2 DE (gramos de	Condición patológica que cursa con alteración en los	Frecuencias y porcentajes

			<p>hidroxiapatita /cm<sup>2</sup>)</p> <p>Osteoporosis: -2 DE (gramos de hidroxiapatita /cm<sup>2</sup>) + 3 o más fracturas en huesos largos antes de la edad de 19 años y finalmente una o más fracturas vertebrales a cualquier edad.</p>	<p>niveles de calcio, fosforo, paratohormona, vitamina D y alteración en el crecimiento.</p>	
<b>Clasificación del riesgo nutricional.</b>	Cualitativa	Ordinal	<p>Bajo riesgo: <math>\geq</math> IMC percentila 50.</p> <p>Moderado riesgo IMC <math>&gt;10</math> y <math>&lt;50</math> percentila.</p>	<p>Parámetro de medida con IMC/E que clasifica el riesgo nutricional en pacientes con FQ.</p>	Frecuencias y porcentajes.

			Alto riesgo IMC <10 percentila.		
<b>Edad</b>	Cuantitativa	Continua	Meses	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Media/ Desviación Estándar.
<b>Sexo</b>	Cualitativa	Nominal	Masculino/ Femenino	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer.	Frecuencias y porcentajes.
<b>Edad al diagnóstico de fibrosis quística.</b>	Cuantitativa	Continua	Meses	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento hasta el diagnóstico de fibrosis quística.	Media/ Desviación Estándar.
<b>Lugar de residencia</b>	Cualitativa	Nominal	Aguascalientes, Baja California, Baja California Sur, Colima, Jalisco, Michoacán, Nayarit,	Concepto estadístico utilizado para referir el lugar donde alguien habita.	Frecuencia y porcentajes.

			Sonora, Sinaloa.		
<b>Peso</b>	Cuantitativa	Continua	Kilogramos	Indicador global de la masa corporal.	Media / desviación estándar ó mediana / rango
<b>Talla o estatura</b>	Cuantitativa	Continua	Centímetros	Estatura de una persona.	Media / desviación estándar ó mediana / rango
<b>Índice de masa corporal (IMC/E)</b>	Cuantitativa	Discreta	Peso (kg)/ Talla (m <sup>2</sup> )	Índice de peso en relación con la estatura de un individuo.	Media / desviación estándar ó mediana / rango
<b>Masa magra (MM)</b>	Cuantitativa	Discreta	Kilogramos (kg)	Porcentaje de peso corporal constituido por minerales, proteínas, glucógeno y agua	Media / desviación estándar ó mediana / rango
<b>Masa grasa (MG)</b>	Cuantitativa	Discreta	Kilogramos (kg)	Porcentaje de peso corporal constituido por tejido adiposo.	Media / desviación estándar ó mediana / rango
<b>Índice de masa grasa (BFMI)</b>	Cuantitativa	Discreta	Porcentaje	Índice calculado al dividir la masa	Media / desviación

				grasa entre la talla.	estándar ó mediana / rango
<b>Índice de masa libre de grasa (FFMI)</b>	Cuantitativa	Discreta	Porcentaje	Índice calculado al dividir la masa grasa entre la talla.	Media / desviación estándar ó mediana / rango
<b>Porcentaje de grasa corporal (%GC)</b>	Cuantitativa	Discreta	Porcentaje	Cantidad de grasa en relación al peso total de tu cuerpo.	Media / desviación estándar ó mediana / rango
<b>Niveles de vitamina D</b>	Cuantitativa	Discreta	Ng/ml	Determinación de los niveles de vitamina D en sangre.	Media / desviación estándar ó mediana / rango
<b>Niveles de calcio sérico</b>	Cuantitativa	Discreta	mg/dl	Determinación de los niveles de calcio sérico en sangre.	Media / desviación estándar ó mediana / rango
<b>Niveles de fósforo</b>	Cuantitativa	Discreta	mg/dl	Determinación de los niveles de fosforo sérico en sangre.	Media / desviación estándar ó mediana / rango
<b>Niveles séricos de paratohormona</b>	Cuantitativa	Discreta	mg/dl	Determinación de niveles séricos de paratohormona en sangre.	Media / desviación estándar ó mediana / rango
<b>Niveles fosfatasa alcalina</b>	Cuantitativa	Discreta	UI/L	Determinación de los niveles séricos de FA	Media / desviación

					estándar ó mediana / rango
<b>Densitometría ósea dual</b>	Cuantitativa	Discreta	Desviación estándar Z score. 2 a + 2: normal <-2: osteopenia	Prueba diagnóstica que mide el grado de mineralización del hueso.	Media / desviación estándar ó mediana / rango

### **Instrumentos de medición y técnicas**

1.1.- Peso: la medición se realizó sin zapatos, con ropa interior y bata hospitalaria, con báscula de palanca que permitía lectura mínima de 100 gramos. El registro se realizó en kilogramos y gramos.

1.2.- Talla o estatura: para la medición se utilizó un estadiómetro Harpenden. De pie y sin zapatos, el paciente fue colocado sobre una base dura y horizontal enfrente de la escala graduada, con la punta de los pies ligeramente separados y los talones juntos, en el plano de Frankfort con la cabeza, los hombros, las nalgas y los talones en contacto con el plano vertical. Una vez hecho lo anterior se colocó una escuadra en el vértice de la cabeza para obtener la medición. La talla del paciente fue registrada en metros y centímetros.

2.-Composición corporal por impedancia bioeléctrica: el paciente acudió por la mañana con un periodo de ayuno de 4-5 horas; con la vejiga vacía, sin consumo de cafeína (té, café o bebidas energéticas) 24 horas antes de la prueba y sin ejercicio realizado en las 12 horas previas. Para la medición se utilizó un instrumento de bioimpedancia de frecuencia múltiple (modelo Bodystat QuadScan 4000). Se realizó sin zapatos, con ropa interior y bata hospitalaria, se colocó al paciente en decúbito dorsal durante 5 minutos, con asepsia del dorso de la mano con toallita empapada de alcohol, se colocó dos electrodos en el dorso del pie derecho, uno justo debajo



de los dedos del pie y otro en el tobillo entre los maléolos medial y lateral, conectando una pinza cocodrilo a cada uno de los electrodos. Se colocó dos electrodos más en el dorso de la mano derecha, uno detrás del nudillo del dedo medio y el otro en la muñeca al lado de la cabeza cubital. En cada medición que se realizó se calibró el aparato utilizando los datos del paciente (edad, sexo, peso, talla). Se realizará la lectura de masa grasa, masa magra en kilogramos, así como los índices BFMI y FFMI con números enteros y decimales.

3.-Densitometria dual ósea: se realizó con trámite subrogado donde el paciente acudió a hospital privado (Hospital México Americano), donde se tomó por personal calificado y previamente capacitado para su realización. Se utilizó equipo Densitometría Discovery DXA Sistem, la exploración puede duró entre 10 y 30 minutos. Se realizó sin zapatos y con ropa interior, y una bata. Se situó sobre la mesa del equipo que cuenta con un tubo de rayos X debajo y un detector en el brazo del equipo. Las áreas exploradas habitualmente son la cadera y la columna lumbar, dos regiones anatómicas en donde es frecuente la fractura por osteoporosis. Posterior a ello se realizó lectura de la densidad mineral ósea en (gramos de hidroxapatita/cm<sup>2</sup>) mediante desviación estándar.

- **Desarrollo del estudio y procedimientos:**

Posterior a la autorización por los Comités Locales de Ética en Investigación y el Comité Local de Investigación en Salud 1302, se realizó el estudio transversal y analítico de los pacientes con fibrosis quística dentro de la UMAE Hospital de Pediatría CMN Occidente como se describe a continuación:

- 1) Se abordaron a los pacientes adolescentes que acudieron a la consulta externa de Gastroenterología y Neumología Pediátrica de la UMAE HP CMNO IMSS que cumplían los criterios de inclusión durante el periodo de septiembre a noviembre del 2023.
- 2) Se informó sobre el estudio al tutor (a) y se pidió su aprobación mediante consentimiento por escrito para poder ingresar al protocolo, en caso de que el paciente fue mayor de 8 años, se solicitó el asentimiento del mismo.

- 3) Se contestaron las variables sociodemográficas, posteriormente se realizará la somatometría del paciente (peso, talla, IMC), la impedancia bioeléctrica se realizó en el Centro de Investigación Biomédica de Occidente) y se tomó el perfil bioquímico de resorción ósea (niveles de vitamina D, calcio, fósforo, paratohormona, fosfatasa alcalina) en el laboratorio de análisis del UMAE HP CMNO.
- 4) Posterior a la valoración del estado nutricional se les solicitó mediante trámite subrogado una densitometría ósea dual donde se valoró la densidad mineral ósea.
- 5) En una hoja de captura bajo un número de folio consecutivo para proteger la privacidad de los pacientes, se registraron los datos obtenidos para su análisis.
- 6) Al contar con la información completa se realizó la discusión de la misma y se emitieron las conclusiones.
- 7) El trabajo para la adquisición de bibliografía, redacción del protocolo se realizó (01/01/2023); posteriormente se sometió al Comité Local de Ética en Investigación y Comité Locas de Investigación en Salud en agosto 2023; posterior a su aprobación el trabajo de campo se realizó a partir de septiembre-noviembre del 2023.

- **Análisis estadístico:**

Se analizaron los datos mediante estadística descriptiva con mediana y rango para variables cuantitativas. Las variables cualitativas se analizaron con frecuencias y porcentajes. La correlación entre el estado nutricional y los resultados de la densidad mineral ósea se realizará el coeficiente de correlación de Spearman, considerándose significativo un valor p menor a 0.05 con IC del 90%.

## **Aspectos Éticos.**

El protocolo se sometió para su revisión por el Comité Local de Investigación en Salud (CLIS) y al Comité de Ética en Investigación 1302, respetando en todo momento los principios éticos y científicos que justifican la investigación.

Previa autorización, se llevó a cabo de acuerdo con lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su nuevo texto vigente publicado en el Diario Oficial de la Federación en 02 abril 2014 (DOF 02-04-2014), respetando lo impuesto en el Artículo 13 prevaleciendo el criterio de respeto a la dignidad y protección de los derechos y bienestar del sujeto de estudio; el artículo 14 que menciona que la investigación debe ajustarse a los principios científicos y éticos que la justifiquen, así como se deberá realizar solo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo.

Se cumplió también con lo establecido en la pauta 1 y 17 de Las Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2016, que hablan sobre el valor social, científico y respeto de los derechos y el bienestar, además de la investigación con niños y adolescentes relacionadas con la salud mediante el asentimiento conforme a su capacidad para hacerlo, respectivamente.

Cumplió además, con el Artículo 16, siendo que el estudio se realizó al contar con el dictamen de los comités por parte del personal de salud, donde se protegió ante todo la privacidad y confidencialidad del participante, archivando los resultados del estudio en una base de datos que se encontraba en el ordenador electrónico del investigador, resguardando su identidad con un folio y en el cual sólo tuvo acceso el investigador y director de tesis; la información se conservará por 5 años y posteriormente será eliminada.

Por las características del diseño se trató de un estudio de categoría II con riesgo mínimo, según lo establecido en el Artículo 17. Se realizó previo a consentimiento

informado por escrito y este se firmó por padre o tutor, a libre elección y sin coacción alguna, explicando de manera clara y completa la justificación y objetivos de la investigación, mismas que se podían suspender por el sujeto de investigación si no deseaba continuar, respetando el Artículo 20,21 y 22, así como la Pauta 9 de CIOMS.

Por ser un estudio realizado en pacientes menores de edad se apegó a los lineamientos de los artículos 34, 35 y 36 del reglamento de la ley general de salud, junto con la realización de asentimiento conforme a su capacidad para hacerlo según lo marca la pauta 17 del CIOMS.

Se apegó también a las directivas de la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización que contienen 13 principios básicos.

## **Recursos, financiamiento y factibilidad Humanos**

Investigador de tesis: Melinna Maldonado Meza. Estudiante de la Subespecialidad en Gastroenterología y Nutrición pediátrica. Correo electrónico: melymm21@hotmail.com.

Directora de tesis: MC Yolanda Alicia Castillo de León. Gastroenteróloga adscrita y profesora titular del servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO. Correo electrónico: yolicastdeleon@hotmail.com

Investigadores asociados:

MC Sergio Pacheco Sotelo. Gastroenterólogo adscrito y Jefe del servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO. Correo electrónico:

MC Carmen Araceli Arellano Valdez. Reumatóloga. Profesora titular, Adscrito al servicio de Reumatología Pediátrica UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO. Correo electrónico: araceliarellanov@gmail.com

El equipo que participó en el presente protocolo tiene experiencia en el diagnóstico y manejo de este tipo de patología; adicionalmente se cuenta con experiencia en la dirección de protocolos de investigación, presentación de trabajos en congresos a nivel nacional e internacional, así como publicaciones en revistas indexadas.

## **Materiales**

Se utilizará: Computadora laptop TOSHIBA. Con sistema operativo Windows 10 Home.

Software: Microsoft office 365 (Excel, Power Point, Word). SPSS 21.

Bolígrafo, hojas blancas tamaño carta, impresora HP, báscula, estadiómetro, plicómetro y equipo de bioimpedancia eléctrica.

Financiamiento o recursos financieros.

No se requiere financiamiento externo.

### **Infraestructura**

El Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente contó con los recursos físicos, materiales y humanos necesarios para la realización del protocolo (caracterización clínica, bioquímica, densidad mineral ósea y composición corporal).

*Agradecimiento especial a la investigadora del Centro de Investigación de Biomédica de Occidente IMSS Dra. Caridad Leal Cortés por su apoyo para disponibilidad de equipo de bioimpedancia que permitió la realización de este estudio.*

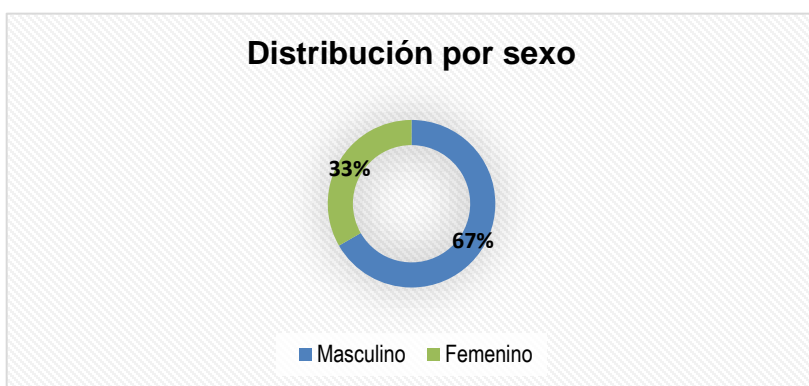
## Resultados

Se incluyeron un total de 15 pacientes, que pertenecían al grupo etario de los adolescentes con diagnóstico de Fibrosis quística en seguimiento por el servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, fueron vistos en su cita de consulta externa, se captaron las variables en la hoja de recolección de datos, se solicitó estudios de laboratorio, densitometría ósea dual por trámite subrogado y finalmente se tomó bioimpedancia eléctrica.

### Variables sociodemográficas

Predominó el sexo masculino en el 66.6% (10 pacientes), mientras que solo 33.4% (5 pacientes) fueron sexo femenino (gráfico 4).

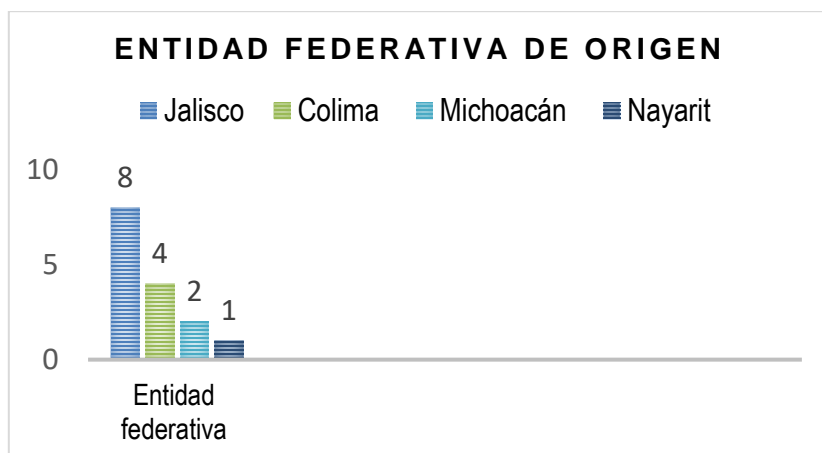
Gráfico 4. Distribución por sexo.



La mediana de edad fue 14.7 años (Rango 12 -16.5). La mediana de edad al diagnóstico fue 2.6 años (Rango 0.5- 8 años).

El 53.3% (8) de los pacientes fueron residentes del estado de Jalisco, 26.7% (4) del estado de Colima, del estado de Michoacán 13.3 % (2), y solo el 6.7% (1) es originario de Nayarit.

Gráfico 5. Entidades federativas de origen.



### Variables antropométricas

**Indicadores directos.** Las medianas, mínimo y máximo de las variables de peso, talla e IMC por sexo se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Mediciones antropométricas por sexo en 15 pacientes con fibrosis quística.

Mediciones	Masculino			Femenino		
	Mediana	Mínimo	Máximo	Mediana	Mínimo	Máximo
<b>Peso (kg)</b>	38.2	27.0	66.0	37.6	27	44.5
Talla (cm)	146	132	168	151	140	168
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	17.7	13.9	26.4	16.8	12	18.3

La puntuación z de los indicadores antropométricos relacionados al crecimiento y estado nutricional se presentan en la tabla 4.

Tabla 6. Puntuación Z de índices antropométricos por sexo en 15 pacientes con fibrosis quística.

Índices	Masculino			Femenino		
	Mediana	Mínimo	Máximo	Mediana	Mínimo	Máximo
<b>T/E<sup>a</sup></b>	-2.1	-3.69	-0.75	-2.24	-3.78	-0.13
<b>IMC/E<sup>b</sup></b>	-1.69	-4.23	0.83	-1.88	-4.68	0.76



En relación al estado nutricional se clasificó según la OMS, se encontró a 2 (13.3%) eutróficos, 8 (53.3%) con desnutrición moderada (puntuación z de -2 a -3 desviaciones estándar), 3 (20%) con desnutrición grave (puntuación z mayor -3 desviaciones estándar), 2 (13.3%) con obesidad (puntuación z mayor +2 a +3 desviaciones estándar).

Gráfico 6. Clasificación del estado nutricional según la OMS.

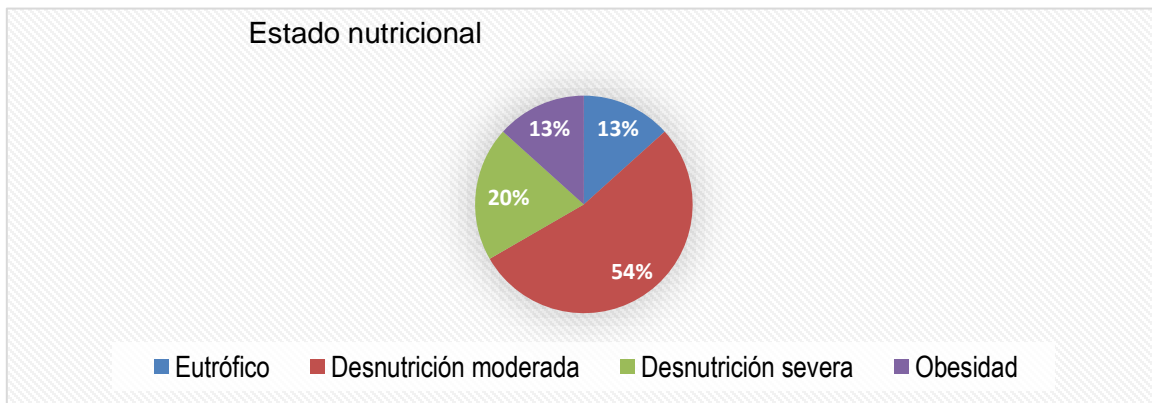
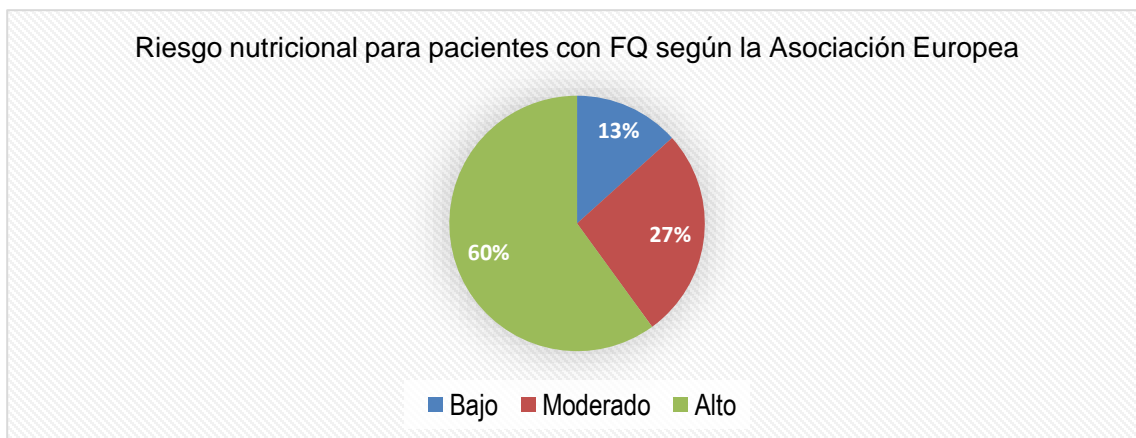


Gráfico 7. Clasificación del riesgo nutricional según el Consenso Europeo en 15 pacientes con fibrosis quística.

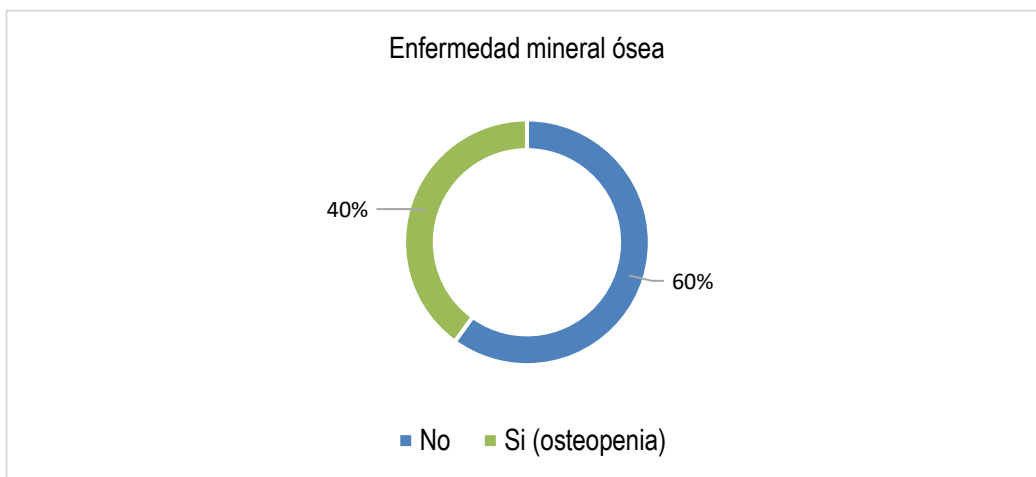


Acorde a la clasificación del riesgo nutricional establecido por la Asociación Europea para pacientes con fibrosis quística, se encontraron a 9 (60%) con un riesgo alto basado en IMC <10 percentila, 4 (27%) en riesgo moderado con IMC >10 y <50 percentila y finalmente 2 (13%) con riesgo bajo IMC >50 percentila. Cabe mencionar que ningún paciente se encuentra en las percentilas recomendadas por ésta

asociación ya que los dos pacientes que se encuentran en riesgo bajo presentan obesidad.

De acuerdo a la puntuación Z del índice en gramos de hidroxapatita se estableció la presencia o ausencia de enfermedad ósea según las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) para pacientes pediátricos, encontrándose que 6 (40%) presentan osteopenia y el resto (9) 60% tienen una densidad mineral ósea dentro de la normalidad.

Gráfico 8.- Enfermedad ósea en 15 pacientes con fibrosis quística.



### Composición corporal por impedancia bioeléctrica

De acuerdo a las mediciones de los componentes realizados por la bioimpedancia, se obtuvo que según la masa magra (kg) y el porcentaje de índice de masa magra 9 (60%) estaban alterados y el 6 (40%) lo tenían normal. En lo que respecta a la masa grasa (kg), índice de masa grasa y porcentaje de grasa total 13 pacientes (86.7%) presentaron alteración y solo 2 (13.3%) lo tenían normal. Finalmente al 100% de los pacientes se les encontró un porcentaje de agua corporal total normal para su sexo, edad, peso y talla.

Grafico 9. Composición corporal de la masa magra e índice de masa magra en 15 pacientes con fibrosis quística.

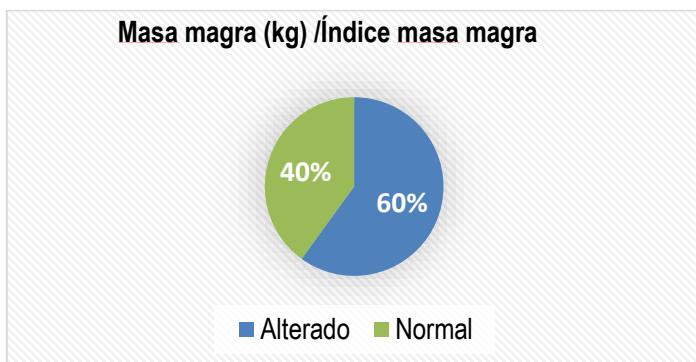
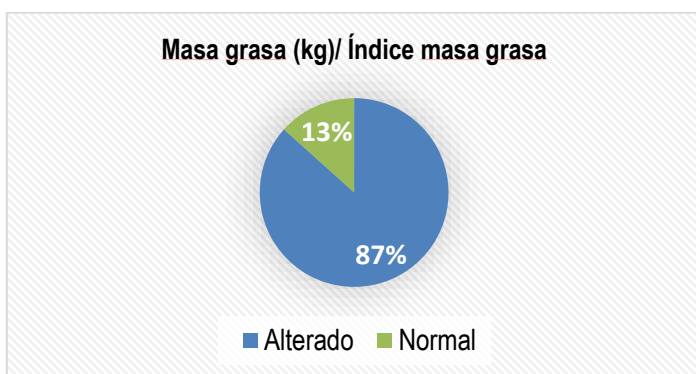


Gráfico 10. Composición corporal de masa grasa e índice masa grasa en 15 pacientes con fibrosis quística.



### Variables bioquímicas

La mediana de los niveles séricos de fosfatasa alcalina, calcio, fósforo, magnesio y paratohormona se presentan en la tabla 7.

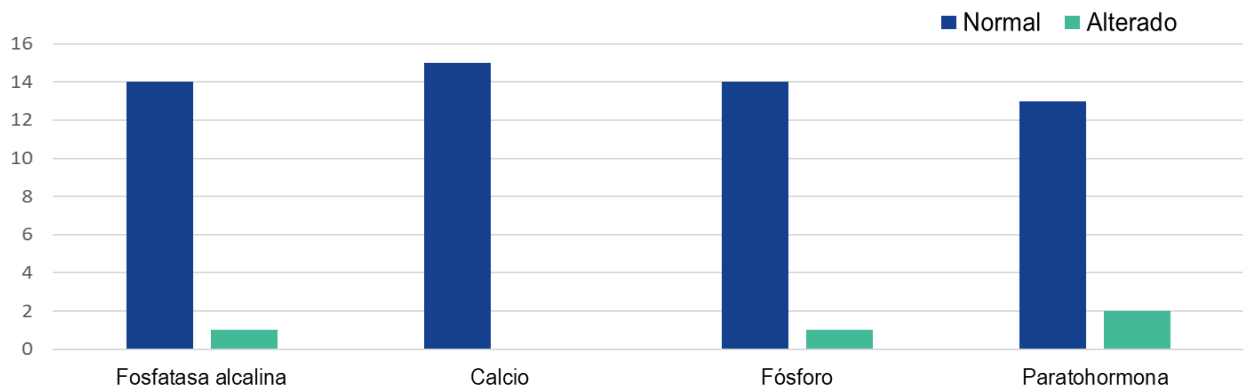
Tabla 7. Niveles séricos de fosfatasa alcalina, calcio, fósforo y paratohormona.

Medición	Fosfatasa alcalina (UI/L)	Nivel de calcio (mg/dl)	Nivel de fósforo (mg/dl)	Nivel paratohormona (mg/dl)
Mediana	218	9.3	5.0	58
Mínimo	75	8.5	3.7	17.3

Máximo	312	9.9	6.2	89.4
--------	-----	-----	-----	------

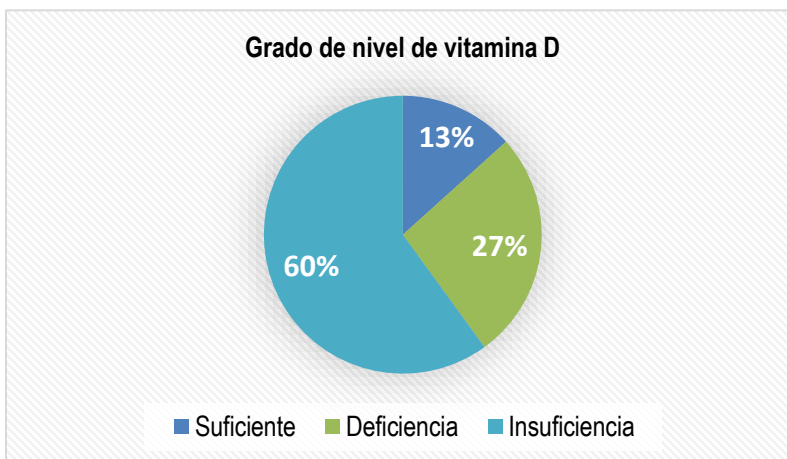
Respecto a los niveles séricos de estos marcadores bioquímicos se encontró que en relación a la fosfatasa alcalina 14 (93.3%) presentaban un nivel normal y 1 (6.7%) se encontró alta. El nivel de calcio sérico se encontró en un nivel adecuada en la totalidad de los pacientes. El fósforo estuvo alterado en el 1 (6.7%) y el 14 (93.3%) estuvo en un nivel normal. Respecto a la paratohormona se encontró alterada en el 2 (13.3%) y el 13 (87.3%) en rangos normales.

Gráfico 9. Niveles séricos de marcadores bioquímicos de resorción ósea en 15 pacientes con fibrosis quística.



Según la Asociación Mexicana de Endocrinología y de acuerdo a los niveles séricos de vitamina D, se clasifico a los pacientes en grado suficiente, deficiente e insuficiente. Encontrándose a 8 (53.3%) pacientes en rango de insuficiencia, 5 (33.3%) con deficiencia y solo 2 (13.3%) con valores suficientes. En lo que respecta al resto de los parámetros bioquímicos no se encontró alteración en los valores.

Gráfico 10. Grados de nivel de vitamina D.



Al realizar el coeficiente de correlación de Spearman se encontró una asociación positiva entre el IMC y % masa grasa positiva de  $r = 0.850$ . De igual forma el IMC y % masa magra presentaron asociación positiva del  $r = 0.736$ .

En cuanto a la asociación entre el estado nutricional (IMC/E) y la enfermedad mineral ósea dada por los valores de la densitometría ósea se encontró una asociación débil con  $r = 0.160$ .

Gráfico 11. Correlación del IMC y % masa grasa de 15 pacientes adolescentes con fibrosis quística.

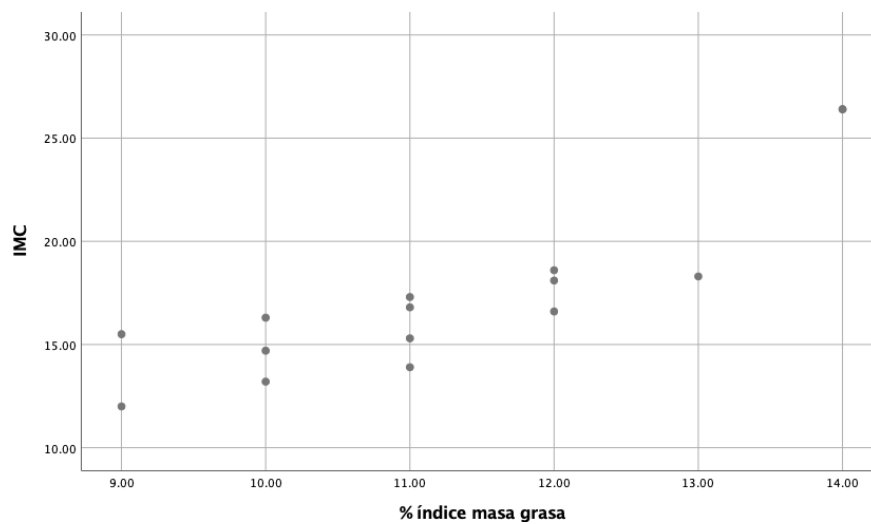


Gráfico 12. Correlación del IMC y % masa magra de 15 pacientes adolescentes con fibrosis quística.

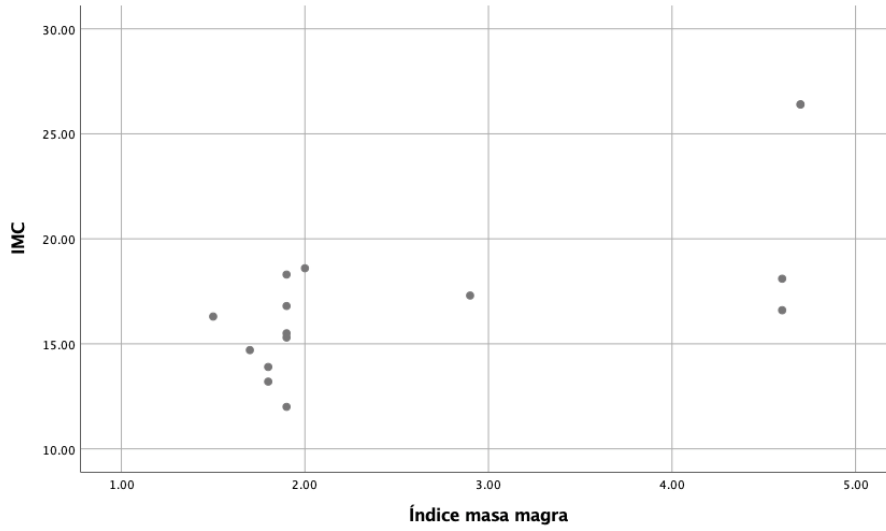
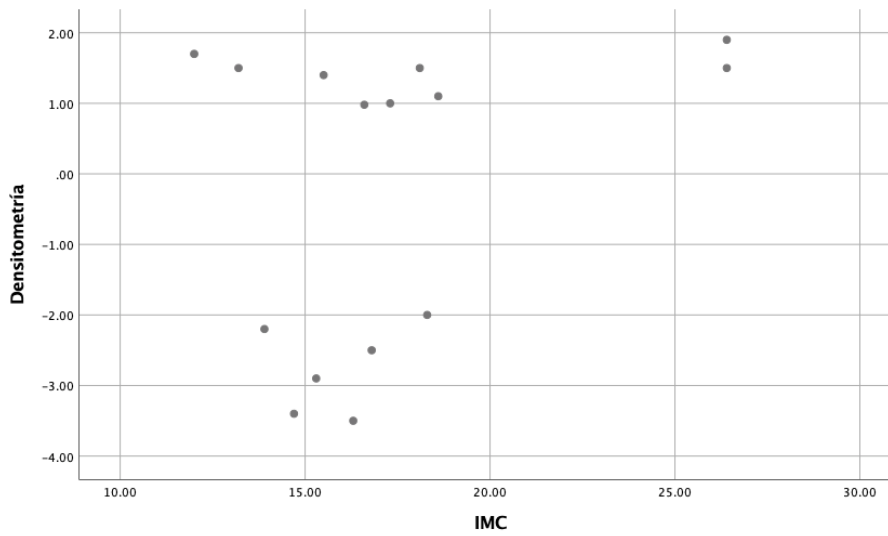


Gráfico 13. Correlación del IMC y densitometría ósea en 15 pacientes adolescentes con fibrosis quística.



## Discusión

La fibrosis quística es una patología multisistémica que debido a los avances en el tamizaje temprano de esta enfermedad, la supervivencia promedio reportada es de 19 años en nuestro país aun sin diferencias respecto al sexo. En este trabajo solo se incluyeron a pacientes de 12-18 años, encontrándose que el 66.7% pertenecían al género masculino.

Los pacientes con fibrosis quística tienen una edad de presentación clínica variada, ya que algunos síntomas pueden estar presentes desde la etapa de lactante, esto dependerá de factores genéticos, ambientales y desarrollo de la enfermedad; los avances en el diagnóstico han hecho que esta enfermedad se diagnostique cada vez más temprano. En este estudio se encontró una edad media al diagnóstico de 2.6 años, sin embargo, es mayor a lo reportado por Acuña y cols en 2016 donde reportaron en su estudio que hasta el 71% de sus pacientes se diagnosticaban en el primer año de vida. Respecto a la entidad federativa proveniente de nuestros pacientes todos eran originarios del Occidente de México, y la mayoría provenientes de Jalisco hasta en un 53.3%.

La desnutrición tiene un origen multifactorial y es una comorbilidad frecuente en niños con esta enfermedad. Por nuestra parte se evaluó el estado nutricional de acuerdo a la clasificación de la OMS con el IMC/E, encontrando que el 73.3% tiene un grado de desnutrición y de este el 20% tienen un estado severo, porcentaje mayor a lo reportado por Sanders y cols en 2015 en una cohorte americana con un 15% de pacientes con algún grado de desnutrición y el resto con IMC arriba del percentil 50 para su edad. Un indicador importante del estado nutricional adecuado es el índice de masa corporal (IMC) en un rango saludable. Para los niños con FQ, el rango objetivo de IMC está por encima del percentil 50. De acuerdo a ello se les otorgó un riesgo nutricional en base al Consenso Europeo encontrándose que el 60% tiene un riesgo alto de desnutrición. Además, se han reportado estudios de pacientes con fibrosis quística con prevalencia de obesidad de hasta un 23% (Pensilvania 2013), similar a lo encontrado en nuestro estudio con un porcentaje del 13.3%.

Si bien el IMC es una medida útil y fácil de realizar para evaluar el estado nutricional en pacientes mayores de 2 años de edad, presenta una limitación para delimitar los componentes de masa magra y masa grasa. La impedancia bioeléctrica determina la composición corporal mediante índices de masa magra y grasa la cual ha mostrado ser superior en la evaluación del estado nutricional. Al considerar estos índices se encontró en nuestro estudio que el 60% tienen un índice de masa magra bajo y respecto al índice de masa grasa el 86.7% presentan alteración en los valores para sexo, peso, talla y edad. Similar a lo reportado por Buendía y cols en 2018 estudio realizado en nuestro hospital donde documentaron alteración en los parámetros de índice de masa magra e índice de masa grasa en un 85%; esto se asoció con alteración en pruebas de función pulmonar.

La etiología de la enfermedad ósea en pacientes con fibrosis quística se ha asociado a factores de riesgo que incluyen un estado nutricional deficiente, infección pulmonar, inflamación crónica, enfermedad pulmonar grave, retraso de la pubertad, tratamiento con glucocorticoides, insuficiencia pancreática, y por consiguiente a deficiencias de vitamina D. En relación a los niveles de vitamina D encontrados en nuestro estudio hasta un 86.6% tiene valores alterados en los niveles séricos y de estos el 53.3% tienen un valor de insuficiencia. Lo cual concuerda con *Gupta y cols 2017* en su serie reportaron que el 71.2% tuvieron niveles en grado de insuficiencia.

Para monitorear la salud ósea, las pacientes con FQ deben someterse a una evaluación de la densidad ósea mediante absorciometría de rayos X de energía dual a partir de los ocho años de edad, al realizarse la densitometría en nuestro estudio encontramos que hasta el 40% presentan grado de osteopenia, lo cual es un factor que se asocia al riesgo de presentar fracturas patológicas en edades tempranas. Similar a lo encontrado por *Dorota y cols 2015* donde describen que estado nutricional y la densidad mineral ósea se redujeron significativamente en adolescentes con FQ.

En cuanto a la asociación del estado nutricio y le enfermedad mineral ósea no encontramos correlación positiva, contrario a lo reportado por *Majestad y cols en*



2007 donde se encontró una asociación débil entre el estado nutricional y la enfermedad mineral ósea.

## Conclusiones

La desnutrición en pacientes con fibrosis quística en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO es un problema vigente, condición que no se ha revertido durante los últimos 6 años.

El diagnóstico no oportuno (2.6 años) muy probable sea una condición que impacte negativamente en el estado nutricional de los pacientes con fibrosis quística tratados en la Unidad. Debido a que aun cuando el paciente se encuentre en un estado eutrófico al diagnóstico, la historia natural de la enfermedad por si misma lo llevará a la desnutrición en algún momento.

De acuerdo al IMC/E y considerando la clasificación de la OMS la mayoría de nuestros pacientes se encontraron con un estado de desnutrición y un 20% en estado severo. Otorgándoles un riesgo nutricional como lo determina el Consenso Europeo para la nutrición de pacientes con fibrosis quística, la mayoría se encuentra en un riesgo alto lo cual se traduce en que estos pacientes requieren de una intervención inmediata y estrecha por un nutriólogo clínico e incluso nos habla de técnicas invasivas para lograr los requerimientos energéticos totales donde se incluye la alimentación por sonda de gastrostomía. Ningún paciente se encuentra dentro de los percentiles recomendados por este consenso. Con el reporte de estas cifras nos encontramos en la misma situación desde hace 6 años, donde se reportaron cifras similares en pacientes con FQ en edad escolar.

Los pacientes que presentan algún grado de desnutrición determinado por IMC/E también tienen alteraciones en los índices de masa magra y grasa en su composición corporal.

En cuanto a la salud ósea no se evidenció alteraciones en los parámetros bioquímicos de resorción ósea en cuanto a minerales, sin embargo, se encontró que la mayoría presenta niveles de vitamina D por debajo de lo recomendado por la Asociación Americana de Endocrinología. Sin embargo es importante que nuestro instituto cuente con la medición de los niveles séricos de la mayoría de vitaminas y

micronutrientes ya que estos forman parte esencial de la valoración nutricional de estos pacientes.

Dada la alta frecuencia de pacientes con osteopenia detectada el presente estudio, hace imperativo el envío sistemático al Servicio de Reumatología para evaluar la aplicación de bifosfonatos.

Los pacientes con fibrosis quística se encuentran en riesgo de tener alteraciones en su estado nutricional. A partir del diagnóstico se recomienda la evaluación nutricional rutinaria que permita identificar problemas e intervenir de manera temprana para mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. Hasta hace poco, el objetivo del tratamiento de la FQ era el manejo de los síntomas, sin embargo, durante la última década, se desarrollaron nuevos fármacos que se dirigen a la proteína CFTR defectuosa subyacente, aprobados por la FDA desde el 2012 los cuales pueden modificar la historia natural de la enfermedad. Es por ello que este estudio evidencia la necesidad de que nos nuestra población tenga acceso a este tipo terapia farmacológica dicha que deberá ser aprobada por nuestro sistema político nacional.

Ya que se encuentra bien documentado que un adecuado estado nutricional reduce el deterioro de la función pulmonar, así como la morbilidad y mortalidad en los pacientes con este diagnóstico. Siendo de vital importancia la necesidad en nuestra unidad de un equipo multidisciplinario donde se incluya la educación a los padres sobre el manejo de sus hijos con esta afectación.

## BIBLIOGRAFIA

1. - Dickinson KM, Collaco JM. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev.* 2021;42(2):55–67.
- 2.- Garavaglia MB, Rodríguez García V, Zapata ME, Rovirosa A, González V, Flax Marcó F, et al. Non-nutritive sweeteners: children and adolescent consumption and food sources. *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116 (3):186–91.
3. Clínica de Fibrosis Quística [Internet]. Gob.mx. [citado el 10 de octubre de 2022]. Disponible en: [http://iner.salud.gob.mx/interna/pad\\_fib\\_quistica.html](http://iner.salud.gob.mx/interna/pad_fib_quistica.html)
4. Kreindler JL. Cystic fibrosis: exploiting its genetic basis in the hunt for new therapies. *Pharmacol Ther.* 2010;125 (2):219–29.
5. Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD002010.
6. Clinical care guidelines [Internet]. Cystic Fibrosis Foundation. [citado el 10 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.cff.org/medical-professionals/clinical-care-guidelines>
7. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HGM, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros.* 2002;1(2):51–75.
8. López-Valdez JA, Aguilar-Alonso LA, Gándara-Quezada V, Ruiz-Rico GE, Ávila-Soledad JM, Reyes AA, et al. Cystic fibrosis: current concepts. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2021;78(6):584–96.
9. Katkin J, Mallory, G. Fibrosis quística: manifestaciones clínicas y diagnóstico. *J Cyst Fibros.* 2022: 60 (2):5-7.
10. Baker RB, Baker SS. Fibrosis quística: cuestiones nutricionales. *UpToDate* 2022: 90 (5):30-4.
11. Suárez Borges M, Ramírez Arias MC, Rodríguez Bell Y, Harteman Ávila N, Rodríguez Ramírez H. Evaluación nutricional de pacientes con fibrosis quística. *Medisan.* 2013;17(4):661–8.
12. Cardoso R, Cardoso AL, Barbosa T. Pulmonary exacerbations in pediatric patients: Retrospective study in a Portuguese cystic fibrosis center. *Children (Basel).* 2022;9(2):157.
13. Rafeeq MM, Murad HAS. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J Transl Med.* 2017;15(1):84.
14. Mall MA, Mayer-Hamblett N, Rowe SM. Cystic fibrosis: Emergence of highly effective targeted therapeutics and potential clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(10):1193–208.

15. Dirks NF, Ackermans MT, Lips P, de Jongh RT, Vervloet MG, de Jonge R, et al. The when, what & how of measuring vitamin D metabolism in clinical medicine. *Nutrients*. 2018;10(4).
16. Oliveira G, Oliveira C. Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo. *Nutr Hosp*. 2022; 23 (8):71–86.
17. Greer FR. Issues in establishing vitamin D recommendations for infants and children. *Am J Clin Nutr*. 2004; (6): 20-23.
18. Winzenberg T, Jones G. In time: vitamin D deficiency: who needs supplementation? *Rev Paul Pediatr (Engl Ed)*. 2016;34(1):3–4.
19. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. Vitamin D in the healthy European pediatric population. *J Pediatr Gastroenterology Nutr*. 2013;56(6):692–701.
20. Oliveira G, Oliveira C. Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo. *Nutr Hosp*. 2008; 23 (4):71–86.
21. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. Deficiencia de vitamina D en escolares y adolescentes con un estado nutricional normal. *Nutr Hosp*. 2015;32(3):1061–6.
22. Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122(5):1142–52.
23. Buntain HM, Greer RM, Schluter PJ, Wong JCH, Batch JA, Potter JM, et al. Bone mineral density in Australian children, adolescents and adults with cystic fibrosis: a controlled cross sectional study. *Thorax*. 2004 ;59(2):149–55.
24. Sermet-Gaudelus I, Souberbielle JC, Ruiz JC, Vrielynck S, Heuillon B, Azhar I, et al. Low bone mineral density in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(9):951–7.
25. Sands D, Mielus M, Umlawska W, Lipowicz A, Oralska B, Walkowiak J. Evaluation of factors related to bone disease in Polish children and adolescents with cystic fibrosis. *Adv Med Sci*. 2015;60(2):315–20.
26. Gupta S, Mukherjee A, Khadgawat R, Kabra M, Lodha R, Kabra SK. Bone mineral density of Indian children and adolescents with cystic fibrosis. *Indian Pediatr*. 2017 ;54(7):545–9.

**Hoja de recolección de datos del protocolo**



**“Asociación del estado nutricional y la enfermedad mineral ósea en pacientes con fibrosis quística en un hospital pediátrico del Occidente de México.”**

Sexo:				Edad actual:			
Edad al diagnóstico:							
Localidad de origen:							
<b>Estado nutricional</b>							
Peso:		Talla:		IMC:		Desnutrición (grado)	
						Normal	
						Sobrepeso	
						Obesidad	
<b>Índices antropométricos</b>							
P/E							
T/E							
IMC/E							
<b>Composición corporal por impedancia bioeléctrica</b>							
Masa grasa (kg)							
Masa magra (kg)							
Grasa corporal (%)							
BFMI							
FFMI							
<b>Perfil bioquímico de resorción ósea</b>							
Niveles de vitamina D		Suficiente		Deficiente		Insuficiente	
Niveles de calcio		Niveles de fósforo		Fosfatasa alcalina		Paratohormona	
<b>Densitometría ósea dual</b>							
Z-score $\geq -1$		Z-score -1 a -2			Z-score $\geq -2$		

### Cronograma de actividades

Actividades	Septiembre-Enero 2023	Febrero-Junio 2023	Julio-Agosto 2023	Septiembre-Octubre 2023	Noviembre 2023	Diciembre 2023
Revisión bibliográfica						
Elaboración de protocolo						
Revisión por el comité						
Recopilación de datos o trabajo de campo						
Codificación, procesamiento y análisis de información						
Entrega del trabajo final y/o publicación de resultados						

## Anexos No. 2 Consentimiento informado

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN  
PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN:**

### **Asociación del estado nutricional y la enfermedad mineral ósea en pacientes con fibrosis quística en un hospital pediátrico del Occidente de México.**

Guadalajara, Jalisco a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2023\_\_\_\_\_

**JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO:** Se me ha explicado que la finalidad de este estudio consiste en determinar el estado de nutrición así como el grado de daño óseo (a los huesos) en los pacientes que padecen de fibrosis quística y con alteraciones en los niveles de la vitamina D.

Los pacientes con fibrosis quística tienen mayor riesgo de desarrollar desnutrición y/o estados de deficiencias de múltiples vitaminas, siendo la vitamina D una de las más importantes; ya que es necesaria para la fijación del calcio en los huesos. Es muy probable, que los pacientes con fibrosis quística independientemente de su estado nutricional, cuenten con deficiencia de vitamina D, siendo importante identificarlos para estudiarlos de forma adecuada y ver si existen alteraciones en la cantidad de calcio en los huesos que requieran de suplementación adecuada con vitamina D y calcio, para disminuir así de fracturas en los huesos..

Se me ha explicado de manera clara, con palabras entendibles, hasta satisfacer mi deseo de información, el motivo para la realización de este estudio y que la participación de mi hijo@ implica lo siguiente con respecto a:

#### **PROCEDIMIENTO:**

Se me informó que el estudio consiste en revisar el expediente, realizar unas preguntas, y unas mediciones como se explica a continuación:

1-Se realizará la evaluación del estado nutricional de mi hijo esto tomando su peso, su talla y midiendo el grosor de su brazo donde este la mano con la que no escriba, y dichos valores se compararán con tablas y gráficas utilizadas a nivel mundial.

2 Para complementar la evaluación del estado nutricional, se realizará la determinación de los niveles de agua, grasa y músculo a través de un aparato electrónico que utiliza unos parches especiales que se pegan en la piel de mi hijo para poder realizar dichas mediciones músculo (a esto se le llama impedancia bioeléctrica),

3- Se le tomará una muestra de sangre mediante la punción de una vena, de aproximadamente 5 ml (una cucharada cafetera), para medir los niveles de los minerales, las vitaminas y algunas hormonas (vitamina D, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y parathormona).

4.- Además a mi hijo se le realizará un estudio especial para conocer el grado de afectación por la falta de calcio en sus huesos; dicho estudio se conoce como



densitometría ósea y es como si se tomara una fotografía especial de su columna y cadera.

**POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS:**

La toma de sangre puede ser molesta debido a dolor en la zona de la punción y pudiendo presentarse un morete de forma secundaria, el cual al cabo de 2 a 3 días desaparece. Al medir los niveles de agua, grasa y músculo puede ser un poco incómodo pero no doloroso, esto debido a la posible sensación de pequeños calambres en la zona donde se ponen los parches así como posible enrojecimiento de la piel por el gel que se utiliza para poderlos pegar. En cuanto a la medición de la cantidad de calcio en los huesos suele no causar ningún tipo de molestia. Es importante aclarar que ninguna de estos riesgos y molestias pondrá en riesgo la vida de mi hijo, y que el equipo médico está capacitado para dar tratamiento y solución de forma temprana.

**BENEFICIOS:** por medio de este estudio se podrá obtener información importante sobre la presencia del grado de afectación del estado nutricional y del nivel de deficiencia de la vitamina D en los pacientes con fibrosis quística, así como su relación con el daño óseo por falta de calcio, esto para poder crear estrategias adecuadas para su prevención oportuna así como su tratamiento, esto para prevenir así complicaciones que pudieran repercutir en la calidad de vida de estos pacientes.

**INFORMACIÓN SOBRE RESULTADOS Y ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO:**

Se me explicó que recibiré información por parte del equipo de investigación sobre los resultados obtenidos, así como las implicaciones que esto pudiera tener en la salud de mi hijo y las posibilidades de tratamiento así como de prevención.

**PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD:** Se me informó que todos los datos recolectados de mi hijo (a) durante y posterior a la realización de este estudio serán confidenciales, puesto que no se usará su nombre ni su número de seguridad social, ya que se le dará un folio para reconocer su muestra y sus datos. En caso de publicar los resultados de este estudio, los investigadores se comprometen a no identificar a mi hijo (a). De igual manera, no recibiría compensación económica por lo anterior. Los datos obtenidos serán resguardados bajo llave en un gabinete, al que solo tendrán acceso el investigador principal y el director de tesis. Al cumplir el resguardo durante 5 años, los datos obtenidos físicos y electrónicos serán eliminados de manera permanente.

**MANIFIESTO QUE LA PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO ES VOLUNTARIA Y SIN NINGUNA PRESIÓN Y QUE EN CUALQUIER MOMENTO QUE YO LO DECIDA PODRÉ CANCELAR LA PARTICIPACIÓN DE MI HIJO, SIN QUE ESTO REPERCUTA EN LA ATENCIÓN MÉDICA RECIBIDA, PUDIENDO O NO EXPRESAR EL MOTIVO.**

**POR TANTO, YO**



AUTORIZO

NO AUTORIZO

AUTORIZO QUE SE INCLUYA A MI HIJO EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN MEDIANTE MI FIRMA EN ESTE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

---

NOMBRE Y FIRMA DE MADRE, PADRE,  
TUTOR O REPRESENTANTE LEGAL  
NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN OBTIENE EL  
CONSENTIMIENTO

---

NOMBRE Y FIRMA  
TESTIGO

---

NOMBRE Y FIRMA

TESTIGO

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse con el investigador responsable: Dra. Yolanda Alicia Castillo de León, y su colaboradora la Dra. Melinna Maldonado Meza, residente de Gastroenterología y Nutrición pediátrica en esta unidad, al teléfono 36170060 ext 31727 y/o directora de Educación del Hospital de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional de Occidente, la Dra. Rosa Ortega Cortés teléfono 36170060 ext.32696.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse al: Comité Local de Ética en Investigación 1302 del IMSS: Avenida Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia, Guadalajara, Jalisco, CP 44340. Teléfono (33) 36 68 30 00 extensión 32696 y 32697.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

### ANEXO 3



## CARTA DE ASENTIMIENTO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:

**“Asociación del estado nutricio y la enfermedad mineral ósea en pacientes con fibrosis quística en un hospital pediátrico del Occidente de México.”**

Número de registro:

Guadalajara, Jalisco. A \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2023.

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

NSS \_\_\_\_\_

Muchas cosas son las que pueden estar causando tu enfermedad de los pulmones, intestino y páncreas, es importante conocer que estés creciendo adecuadamente, esto para poder saber que tus huesos estén lo suficiente fuertes para que sigas desarrollándote. Queremos estudiar tu sangre, medirte, pesarte y conocer tus huesos para saber si tu enfermedad está afectando tu crecimiento, para en futuro darte un medicamento que evite que tus huesos se rompan, y que después muchos niños con la misma enfermedad que tú se vean beneficiados. Por eso te estamos invitando a participar en esta investigación. Ya hablamos con tus papás y ya saben que te estamos preguntando si quieres participar.

No tienes que contestar ahora, puedes pensarlo, hablarlo con tus papás o alguien de tu confianza. Si hay algo que no entiendas, puedes preguntarlo las veces que quieras y te explicaremos.

Si aceptas participar, te pedimos permiso para pesarte, medirte, colocarte unos parches en tu piel para conocer tus músculos, grasa y agua de tu cuerpo, además de una fotografía de tus huesos, tomaremos una cantidad pequeña de tu sangre para vaciar en dos tubitos, que equivalen a dos cucharadas cafeteras.

La muestra de sangre se toma con jeringa y aguja, sentirás dolor por el piquete, pero esta molestia pasará después de un rato como sucede siempre que vas al laboratorio a que te realicen exámenes. En caso que se haga morete en la zona del piquete, te podrán poner hielo para que desaparezca más pronto. Después te colocaremos unos parches en tu piel en los que podrás sentir como calambres pequeños y para finalizar en un cuartito donde toman fotografías, tomaremos una de tus huesos lo cual no te dolerá.

Tú puedes decir que no quieres participar, aunque tus padres hayan aceptado y estén de acuerdo en que participes en el estudio.

Si tienes duda puedes aclararlas y hacer las preguntas de lo que estamos haciendo con tu sangre, o cualquier otro asunto relacionado con este estudio. Tus padres o tú pueden comunicarse con el investigador responsable: Dra: Yolanda Castillo de León. UMAE Pediatría con teléfono: (33) 3617 0060 extensión 31 727, horario 8:00-14:00 horas. Colaboradores: Melinna Maldonado Meza, Médico residente de la especialidad de Gastroenterología Pediátrica, UMAE Pediatría con el teléfono 3411108251, horario 8:00- 14:00 horas.

En caso de dudas o aclaraciones sobre tus derechos como participante pueden llamar a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56276900 ext. 21230, Correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com

Por favor escribe tu nombre en la siguiente línea si estás de acuerdo en participar en este estudio.

Nombre del participante:

---

## ANEXO 4

### Carta de Confidencialidad

Guadalajara, Jalisco a \_\_\_\_ 31/07/23 \_\_\_\_

El C. **Yolanda Alicia Castillo de León**, Investigador responsable del proyecto titulado “**Asociación del estado nutricional y la enfermedad mineral ósea en pacientes con fibrosis quística en un hospital pediátrico del Occidente de México.**” Con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia. C. P 44340. Guadalajara, Jalisco; a, \_\_\_\_ de \_\_\_\_ 2023, me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto



Yolanda Alicia Castillo de León

Nombre y Firma