



CARACTERIZACIÓN DE ALTERACIONES DE LA GLUCOSA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FIBROSIS QUÍSTICA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL SAN VICENTE FUNDACIÓN, DESDE ENERO DE 2011 A DICIEMBRE DE 2020, MEDELLÍN, COLOMBIA.

CHARACTERIZATION OF GLUCOSE ALTERATIONS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS SERVED AT THE SAN VICENTE FUNDACIÓN HOSPITAL, FROM JANUARY 2011 TO DECEMBER 2020, MEDELLÍN, COLOMBIA.

María del Pilar Pereira Gómez ¹, Susana Gómez Rojas¹

1. Residente de Endocrinología Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia.

Trabajo de grado para obtener el título de Especialista en Endocrinología Pediátrica

Asesores

Nora Alejandra Zuluaga Espinosa ², Adriana Carolina Forero Torres ², Olga Lucía Morales Munera ³, Silvia Palacio Petri ³, Laura Fernanda Niño-Serna

2. Endocrinóloga Pediatra, Hospital San Vicente Fundación, Medellín, Antioquia, Colombia.

3. Neumóloga Pediatra, Universidad de Antioquia, Hospital San Vicente Fundación, Medellín, Antioquia, Colombia.

4. Pediatra, Magíster en Epidemiología Clínica, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Antioquia, Colombia.

Universidad de Antioquia
Facultad de Medicina
Especialización en Endocrinología Pediátrica
Medellín, Antioquia, Colombia
2022

| | | |
|--------------------------------------|--------------------------------|---|
| Cita | Pereira Gómez, Gómez Rojas (1) | |
| Referencia | (1) | Pereira Gómez MP, Gómez Rojas S, et al. Caracterización de alteraciones de la glucosa en pacientes pediátricos con fibrosis quística atendidos en el Hospital San Vicente fundación, desde enero de 2011 a diciembre de 2020, Medellín, Colombia. |
| Estilo Vancouver/ICMJE (2018) | | [Trabajo de grado especialización]. Medellín, Colombia. Universidad de Antioquia; 2022. |



Especialización en Endocrinología Pediátrica, Cohorte XV.



Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes

Decano/Director: Carlos Alberto Palacio Acosta.

Jefe departamento: Javier Orlando Contreras Ortiz

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Tabla de contenido

| | |
|--------------------|----|
| Resumen | 3 |
| Abstract | 4 |
| Introducción | 6 |
| Referencias | 18 |

Resumen

Introducción: en la fibrosis quística (FQ), el taponamiento ductal y la pérdida acinar producen disminución de la función pancreática exocrina y reducción en el número y función de las células β , generando alteraciones en la tolerancia a la glucosa y en última instancia diabetes relacionada con FQ (DRFQ). Las alteraciones del metabolismo de la glucosa son la endocrinopatía más frecuente en FQ e incrementan su morbilidad y mortalidad. El objetivo de este trabajo fue describir las características clínicas, de laboratorio y el tratamiento de las alteraciones del metabolismo de la glucosa en pacientes con FQ entre 6 y 18 años atendidos en el Hospital San Vicente Fundación desde enero de 2011 a diciembre de 2020.

Materiales y Métodos: estudio observacional transversal con recolección retrospectiva de la información de pacientes entre 6 y 18 años con diagnóstico confirmado de FQ, evaluados por el servicio de neumología y/o endocrinología pediátrica del Hospital San Vicente Fundación (Medellín) entre enero 2011 a diciembre 2020.

Resultados: en total se incluyeron 48 pacientes, de los cuales 58% eran hombres. Se observó que el 33% de los pacientes tuvo un resultado normal en la prueba de tolerancia oral a la glucosa; fue indeterminada en el 27% y hubo intolerancia temprana a la glucosa en el 14,5%. La alteración en el metabolismo de la glucosa inició a una mediana de edad de 13 años (RIC 12-15,7). De estos, 4 pacientes cursaron con DRFQ sin hiperglicemia en ayunas a la edad media de 14,5 años. Con relación a la hemoglobina glicada (HbA1c), se interpretó como normal en el 50%, prediabetes en el 32% y diabetes en el 18%. Los pacientes se ubicaron en -1,76 desviaciones estándar (DE) de la media de la talla poblacional ($\pm 1,29$) y a -1,37 DE ($\pm 1,33$) de la media del IMC poblacional para su edad. La colonización pulmonar se presentó en el 85% de los pacientes, los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *Pseudomonas aeruginosa* en el 56% y *Staphylococcus aureus* en el 44%. El grado de afectación pulmonar más frecuente en VEF₁ fue moderada en el 30% y leve 16%. El 23% de los pacientes no tuvo afectación.

Conclusiones: las alteraciones del metabolismo de la glucosa fueron frecuentes en nuestra población. En la mayoría de los casos, dichas alteraciones se pueden detectar antes de la aparición de la diabetes. Los valores de HbA1C fueron variables y no siempre se correlacionaron con los hallazgos en la PTOG (prueba de tolerancia oral a la glucosa). Además, todos los pacientes tenían insuficiencia pancreática exocrina con requerimiento de enzimas pancreáticas, hallazgo congruente con la fisiopatología de la entidad. El protocolo de seguimiento de pacientes con FQ debe incluir sin falta, la tamización de la PTOG completa (incluidos los valores intermedios a los 30, 60, 90 minutos) en todos los niños mayores de 6 años, para una detección temprana, un manejo multidisciplinario e intervención nutricional oportuna, que retrase la aparición de la diabetes.

Palabras clave: fibrosis quística, alteraciones de la glucosa, hipoglúcida.

Abstract

Abstract

Introduction: In cystic fibrosis (CF), ductal plugging and acinar loss lead to decreased exocrine pancreatic function and reduced β -cell number and function, leading to abnormal glucose tolerance and ultimately CF-related diabetes (CFRD). Alterations in glucose metabolism represent the most frequent endocrinopathy that increases the morbidity and mortality of CF. The objective of this work is to describe the clinical and laboratory characteristics and the treatment of glucose metabolism alterations in patients with cystic fibrosis between 6 and 18 years of age treated at the San Vicente Fundación hospital from January 2011 to December 2020.

Materials and Methods: Cross-sectional observational study with retrospective collection of information from patients between 6 and 18 years of age with a confirmed diagnosis of CF, evaluated by the pediatric pulmonology and/or endocrinology service of the Hospital San Vicente Fundación (Medellín) between January 2011 and December 2020.

Results: A total of 48 patients were included, 58.33% were men. It was observed that 33.33% of the patients had a normal OGTT result. It was indeterminate in 27.08% and

there was early glucose intolerance in 14.58% of the cases. Of the 32 patients who had alteration in glucose metabolism, their alteration began at a mean age of 13.09 years (± 3.31). Of these 4 patients, they had CFRD without fasting hyperglycemia at a mean age of 14.5 years. According to glycated hemoglobin (HbA1c) taken in 44 patients, it was interpreted as normal in 50%, prediabetes in 31.8% and diabetes in 18.18%. The patients were located -1.76 standard deviations (SD) from the population mean height (± 1.29) and 1.37 SD (± 1.33) from the population mean BMI for their age. Pulmonary colonization occurred in 85.42% of the patients, the most frequently isolated microorganisms were *Pseudomonas aeruginosa* in 56.1% and *Staphylococcus aureus* in 43.9%. The most frequent degree of pulmonary involvement in FEV1 was moderate. in 30.23% and mild 16.28%. 23.26% of the patients had no involvement.

Conclusions: Alterations in glucose metabolism were frequent in our population. In most cases, these alterations can be detected before the onset of diabetes. HbA1C values were variable and did not always correlate with OGTT (oral glucose tolerance test) findings. In addition, all patients had exocrine pancreatic insufficiency requiring pancreatic enzymes, a finding consistent with the pathophysiology of the entity. The follow-up protocol for patients with CF must without fail include the screening of the complete OGTT (including intermediate values at 30, 60, 90 minutes) in all children older than 6 years, for early detection, multidisciplinary management and timely nutritional intervention, which delays the onset of diabetes.

Keywords: cystic fibrosis, glucose metabolism disorders, Cystic Fibrosis-Related Diabetes, Forced Expiratory Volume, hypoglycemia.

Introducción

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva con afección de las características químicas y físicas de las secreciones producidas por diversas glándulas del organismo, entre las cuales están las bronquiales, intestinales, pancreáticas, sudoríparas, hepáticas y del sistema reproductor, entre otras (1,2,3). Desde el punto de vista pancreático, se produce una insuficiencia exocrina que es ocasionada por múltiples factores, uno de los más importantes es el daño obstructivo causado por la acumulación de secreciones viscosas y espesas; esta obstrucción produce fibrosis e infiltración grasa, favoreciendo la destrucción de la arquitectura de los islotes de Langerhans (4,5,6,7). La mayoría de los pacientes con FQ con o sin diabetes han perdido aproximadamente el 50% de sus islotes debido a este mecanismo (8).

En los últimos años, la edad media de supervivencia mejoró significativamente en los pacientes con FQ, y por esta razón las complicaciones endocrinológicas como la diabetes y las alteraciones del metabolismo de la glucosa se observan con mayor frecuencia (9,10). La prevalencia de las alteraciones del metabolismo de la glucosa y de diabetes relacionada con fibrosis quística (DRFQ) aumenta notablemente con la edad. Un informe de 2017 del registro de pacientes de la *Cystic Fibrosis Foundation* documentó la presencia de DRFQ en el 5,3% de los pacientes menores de 18 años y en el 31% de los mayores de esta edad (11).

La DRFQ se ha asociado con mayor morbimortalidad y deterioro de la función pulmonar y nutricional (12). Un estudio evidenció cómo después de 4 años estos pacientes presentaron disminución del VEF₁ (volumen espiratorio forzado en un segundo) (13,14), similar a lo reportado por el registro sueco de sujetos con FQ mayores de siete años, con mayor tasa de deterioro de la función pulmonar en personas con DRFQ en comparación con sujetos sin esta (15).

Es importante realizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa en pacientes con FQ para el diagnóstico oportuno de alteraciones del metabolismo de la glucosa y DRFQ para un tratamiento oportuno (16,17). Las guías ISPAD (Sociedad Internacional de diabetes pediátrica y del adolescente) recomiendan la tamización a partir de los 10 años (18), sin embargo, el consenso italiano publicado en 2021 recomienda iniciar tamizaje para alteraciones de la glucosa en pacientes con FQ desde los 6 años (19).

En nuestro medio no hay estudios que caractericen la población colombiana de niños con FQ asociada a alteraciones del metabolismo de la glucosa, además en la literatura mundial existen pocas investigaciones que analicen a esta población; es por esta razón que se realizó el presente estudio con el fin de tener una mayor claridad de las características sociodemográficas, clínicas, paraclínicas y los tratamientos recibidos de estos pacientes.

Metodología

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional de corte transversal, en un grupo de pacientes de 6 a 18 años que tuvieran diagnóstico CIE-10 de FQ en el periodo comprendido entre enero 2011 a diciembre 2020 en el Hospital San Vicente Fundación de Medellín.

Fueron incluidos los pacientes entre 6 y 18 años con diagnóstico confirmado de FQ, por evidencia de dos mutaciones del gen CFTR causantes de FQ en la prueba molecular ó resultado positivo de dos iontoforesis con medición indirecta mayor a 80 mmol/L o medición directa mayor a 60 mmol/L. Se excluyeron los pacientes que no contaban con al menos una prueba de tolerancia oral a la glucosa, los que tenían historia clínica no disponible o datos incompletos y pacientes con otro tipo de diabetes.

Las variables recolectadas fueron los datos de la valoración más próxima al momento de la recolección de la información, registrándose en formato de Microsoft Excel diseñado por los investigadores, consignando los aspectos sociodemográficos, características clínicas, resultado de exámenes, morbilidades asociadas a FQ y tratamientos recibidos. Las variables evaluadas fueron: edad, edad al diagnóstico de alteración del metabolismo de la glucosa, sexo, raza, procedencia, estrato socioeconómico, prueba molecular para FQ, iontoforesis, colonización pulmonar, tipo de germen colonizante, requerimientos de oxígeno, VEF1, medidas antropométricas, retraso puberal, prueba de tolerancia oral a la glucosa, hemoglobina glicada, uso de insulina, enzimas pancreáticas, tipo de dieta y soporte nutricional. Los pacientes fueron seleccionados al revisar 386 historias figura 1. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital San Vicente Fundación.

Definiciones

La prueba de tolerancia oral a la glucosa en pacientes con FQ se realizó con mediciones de glucosa intermedias (30, 60, 90 minutos) favoreciendo así la detección de alteraciones tempranas (20,21), clasificándose según la tabla 1. La HbA1c es un examen complementario para el diagnóstico de alteraciones del metabolismo de la glucosa en pacientes con FQ y es útil para seguimiento de estos pacientes (22), clasificándose como: normal (menor a 5,7%), prediabetes (5,7-6,4%), diabetes (mayor a 6,5%) (23).

La afectación de la función pulmonar se evaluó por espirometría con el VEF₁ (Volumen espiratorio forzado en el primer segundo medido por espirometría) considerándose: leve 70-80%, moderado 60-70%, moderado-grave 50-60%, grave 35-50% y muy grave <35% (24).

Para evaluar antropometría se utilizaron los valores de desviación estándar (DE) según gráficas de la Organización Mundial de la Salud, definiéndose: riesgo de talla baja una talla/edad $\geq -2DE$ a $<-1DE$, talla baja $< -2DE$. La clasificación del estado nutricional para menores de 5 años se evaluó con puntaje Z de peso/edad; desnutrición moderada $<-2DE$

a \geq -3DE, desnutrición grave $<$ -3DE y para los \geq 5 años con puntaje Z de índice de masa corporal (IMC)/edad; riesgo de delgadez \leq -1DE a \geq -2DE, delgadez $<$ -2DE (25).

El desarrollo mamario y testicular se evaluó por escala de Tanner (prepuberal Tanner I y puberal Tanner mayor o igual a II), determinando retraso puberal a la ausencia de signos de pubertad a los 13 años en niñas y 14 años en niños (26).

Figura 1. Selección de pacientes.

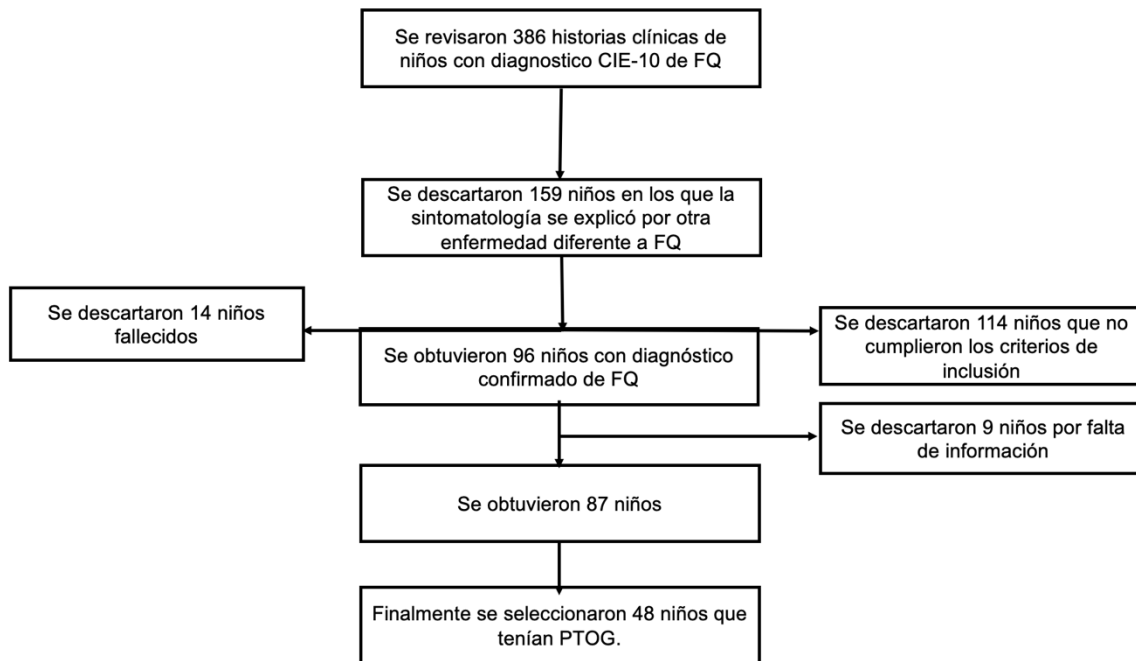


Tabla 1. Clasificación de la prueba de tolerancia oral a la glucosa.

| Categoría | Glucosa en ayunas (mg/dl) | Puntos intermedios (mg/dl) | 120 minutos (mg/dl) |
|-------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------|
| Normal | <100 | <200 | <140 |
| Hiperglicemia en ayunas | 101-125 | <200 | <140 |
| Intolerancia a la | <126 | <200 | 141-200 |

| | | | |
|---|-------|---------------|------|
| glucosa | | | |
| Indeterminado | <126 | >200 | <140 |
| Intolerancia temprana | <126 | ≥ 155 (1hora) | <140 |
| DRQF sin hiperglucemia en ayunas | <126 | NA | >200 |
| DRQF con hiperglucemia en ayunas | ≥ 126 | NA | >200 |

DRFQ (diabetes relacionada con fibrosis quística): Tomado y modificado de: J Endocrinol. Norris et al; available in PMC 2020 August 01 (16)

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se registraron en “Microsoft Excel: Windows7®” y posteriormente analizados con R 4.1.2. Las variables categóricas fueron presentadas como frecuencias y porcentajes. A las variables continuas se les realizó prueba de normalidad de Shapiro Wilks y se expresaron con medidas de tendencia central (media o mediana) y dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico) según su distribución. Se realizó un análisis exploratorio bivariado para evaluar si hay relación entre la condición pulmonar del paciente y la alteración del metabolismo de la glucosa, categorizando la condición pulmonar en leve, moderada y grave y la alteración del metabolismo de la glucosa en tolerancia normal o anormal. Se utilizó, chi cuadrado o prueba exacta de Fisher según valores esperados. Se consideró asociación estadísticamente significativa un valor de p menor de 0,05.

Resultados

Fueron incluidos 48 pacientes. El 50% fue diagnosticado con FQ a una edad de 12 meses (RIC 29,2 meses), el resto de características sociodemográficas se pueden observar en la tabla 2.

Tabla 2. Características sociodemográficas.

| Variable | | N:48 | |
|---|-----------|------|----|
| Edad de diagnóstico meses (mediana/RIC) | | 12 | 29 |
| Sexo (n, %) | Femenino | 20 | 42 |
| | Masculino | 28 | 58 |
| Estrato socioeconómico (n, %) | 1 | 16 | 33 |
| | 2 | 9 | 19 |
| | 3 | 17 | |
| | 4 | 5 | 10 |
| | 6 | 1 | 2 |

RIC: Rango intercuartílico

El 85% de los pacientes estaban colonizados, siendo los microorganismos más frecuentemente aislados *Pseudomonas aeruginosa* (56%) y *Staphylococcus aureus* (44%). En los 43 pacientes a los cuales se le realizó espirometría, el grado de afectación más frecuente fue el moderado, seguido de leve y 23% no presentó afectación pulmonar.

Tabla 3. Características clínicas

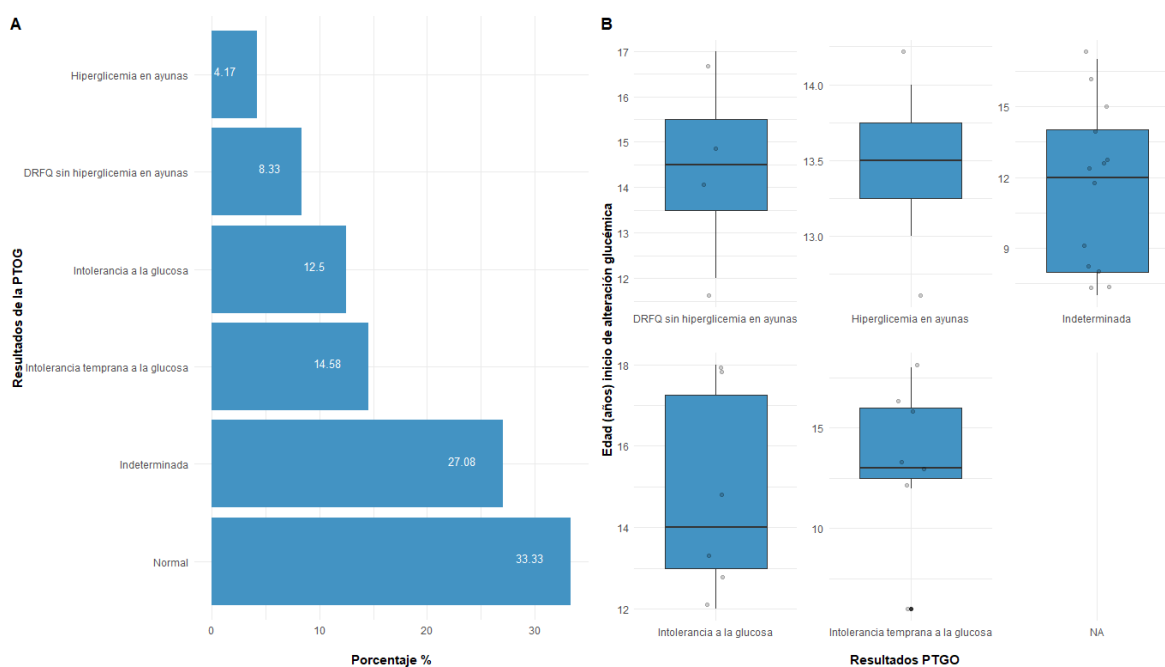
| Variable | n:48 | n | % |
|---|-------------------------------------|-------|-------|
| DE Talla (media/DE) | | -1,76 | 1,29 |
| DE IMC (media/DE) | | -1,37 | 1,33 |
| Colonización pulmonar (n, %) | | 41 | 85,42 |
| Microorganismo aislado (n, %) | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 23 | 56,1 |
| | <i>Staphylococcus aureus</i> | 18 | 43,9 |
| | Otros | 6 | 12,5 |
| | <i>Burkholderia cepacia</i> | 5 | 12,2 |
| | <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 4 | 9,76 |
| | <i>Serratia marcescens</i> | 2 | 4,88 |
| | <i>Aspergillus</i> | 1 | 2,44 |
| Oxigenoterapia permanente (n, %) | | 5 | 10,42 |
| Afectación de la función pulmonar (VEF ₁) (media, DE) | n:43 | 68,55 | 19,45 |
| Tipo de afectación pulmonar (n, %) | No afectado | 10 | 23,26 |
| | Leve | 7 | 16,28 |
| | Moderado | 13 | 30,23 |

| | | | |
|--|----------------|---|-------|
| | Moderado-grave | 6 | 13,95 |
| | Grave | 4 | 9,3 |
| | Muy grave | 3 | 6,98 |

DE: Desviación estándar, IMC: Índice de masa corporal, VEF1: Volumen espiratorio forzado en 1 segundo

En la figura 2 A y B, se puede observar la distribución del tipo de alteración de la glucosa según la prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Figura 2. Distribución del tipo y edad de presentación de alteración de la glucosa.



PTOG: Prueba de tolerancia oral a la glucosa, DRFQ: diabetes relacionada con la FQ.

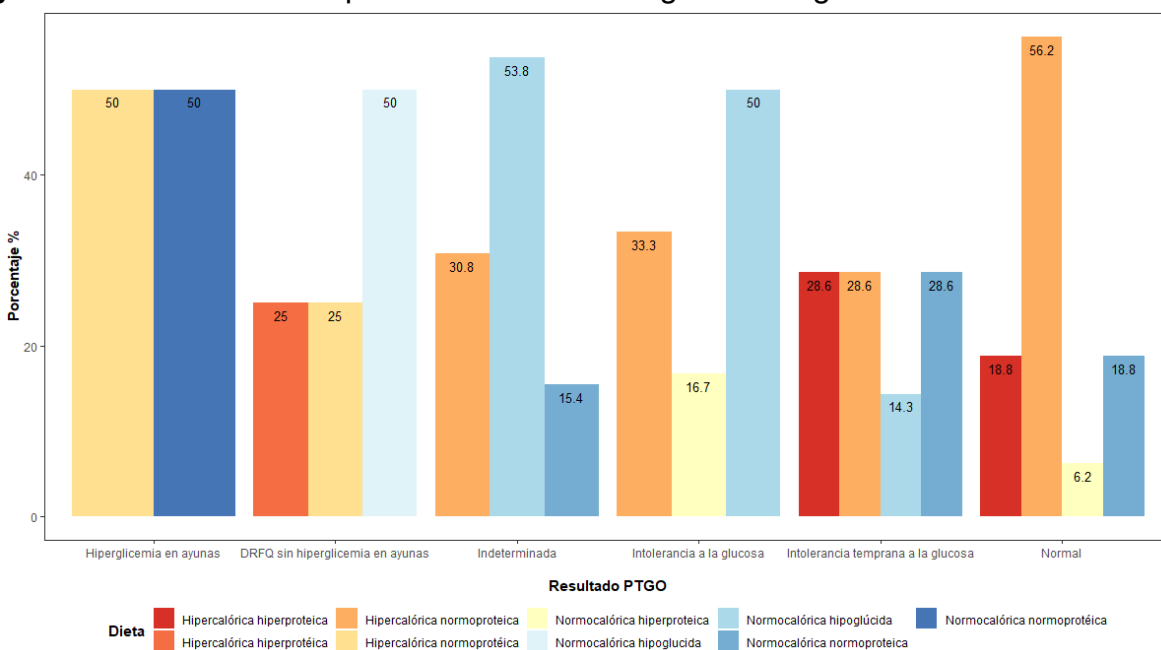
En cuanto a la HbA1c tomada en 44 pacientes se interpretó como normal en el 50%, prediabetes en el 32% y diabetes en el 18%. Diez pacientes (21%), presentaron hipoglicemia a las 2 horas postcarga en la prueba de tolerancia oral a la glucosa, de los cuales el 50% tenían un resultado de la prueba normal.

Con respecto a la dieta, la normocalórica/normoproteica y la hipercalórica/hiperproteica fueron las más frecuentes en los pacientes con hiperglucemia en ayunas, cada una en el 50% de los casos. No todos los pacientes con alguna de las alteraciones de la glucosa incluyendo la DRFQ sin hiperglicemia en ayunas tenían una dieta hipoglúcida, figura 3.

Respecto a la terapia con insulina, la utilizó el 50% de los pacientes con DRFQ sin hiperglucemia y 15,4% con resultado indeterminado.

La mayoría de los pacientes presentaron colonización pulmonar y afectación moderada del VEF₁, sin embargo no se evidenció en el análisis exploratorio, una relación estadísticamente significativa entre las alteraciones de la glucosa y la función pulmonar o la colonización pulmonar.

Figura 3. Distribución del tipo de alteración de la glucosa según la dieta recibida.



Discusión

Este estudio es el primero en nuestro medio que muestra la alta frecuencia de las alteraciones del metabolismo de la glucosa en pacientes con FQ. Se observó que la mayoría de los pacientes con alteración del metabolismo de la glucosa presentaban colonización pulmonar. La PTOG detectó más de la mitad de los pacientes que presentaban alteración en el metabolismo de los carbohidratos y al revisar la dieta

empleada en el manejo de estos niños, solo la mitad presentaban manejo con alimentación hipoglucida.

En nuestro estudio la mayoría de los pacientes con alteraciones en el metabolismo de la glucosa eran hombres, como en el estudio realizado por Banavath en 2018, que incluyó 25 pacientes con esta complicación (27), en comparación con otros estudios donde había una mayor prevalencia en mujeres (28,29).

En el estudio de Banavath, la media de edad de aparición de las alteraciones del metabolismo de la glucosa fue de 7,9 años (27) ,en nuestro estudio fue a los 13 años ($\pm 3,31$)

Para el diagnóstico de alteraciones del metabolismo de los carbohidratos en pacientes con FQ, el método con el que se debía contar era la prueba de tolerancia oral a la glucosa con mediciones intermedias a los 30, 60, 90 minutos, ofreciendo una carga de glucosa oral de 1,75 mg/kg de peso, pues se favorece la detección oportuna de alteraciones (20,21). También se evaluó el resultado de la hemoglobina glicada, ya que es un examen complementario para el diagnóstico y que en la práctica es usado para seguimiento en estos pacientes (22,23).

En el estudio reportado anteriormente de Banavath, se observa una tolerancia normal a la glucosa en el 36% de los pacientes, el 20% presentan alteración de la glucemia en ayunas, 28% tienen clasificación indeterminada, 4% tienen intolerancia a la glucosa y el 12% DRFQ. Comparando con nuestro estudio, hay una prevalencia similar tanto para pacientes con tolerancia normal a la glucosa y clasificación indeterminada, pero tenemos una prevalencia mayor que lo reportado por Banavath en intolerancia temprana a la glucosa (27).

En el estudio de Garagorri et al. realizado en 28 niños españoles con edades comprendidas entre los 2 a 18 años con diagnóstico de FQ, se encontró una baja prevalencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa (39%) en comparación con

nuestro estudio (67%) (30). En un estudio Indio, realizado por Jain y colaboradores, con 29 niños y edad media de $11,2 \pm 4,1$ años, la tolerancia anormal a la glucosa se encontró en el 21,4% de los pacientes (31).

En un estudio publicado por Sterescu et al, en 2010 donde se realizaron pruebas de tolerancia oral a la glucosa a 329 pacientes con FQ de los cuales el 63% tenían tolerancia normal a la glucosa, 23% tenían intolerancia a la glucosa, 11% DRFQ sin hiperglicemia en ayunas, y solo el 3% presentaban DRFQ con hiperglicemia en ayunas (32). En nuestro estudio se observó una prevalencia del 8,33% para la DRFQ sin hiperglicemia en ayunas y ningún paciente presentaba DRFQ con hiperglicemia en ayunas.

En cuanto a la HbA1c tomada en 44 pacientes de nuestro estudio se interpretó como normal en la mitad de los pacientes seguido de prediabetes y finalmente de diabetes en el menor porcentaje, este paraclínico es útil para el seguimiento y es complementario para el diagnóstico de los pacientes con alteraciones del metabolismo de la glucosa (22). No es ideal como método de tamización ya que los pacientes con FQ presentan hiperglicemias intermitentes, a su vez la vida media de los eritrocitos es más corta en la FQ debido a la inflamación crónica con la que estos cursan (4).

A su vez, hubo una media de HbA1c de 5,89% (DE 0,6%), dato similar comparando con otro estudios donde reportan la media de HbA1C, para el estudio de Banavath de 5,73% (DE 0,58%) para todas las alteraciones de la glucosa (27). En el estudio de Terliesner, et al, reportan específicamente la hemoglobina glicada para la categoría de pacientes con DRFQ la cual fue de 6,5%, el mismo encontrado por Okoniewski (33,34)

En nuestro estudio se encontró la presencia de hipoglucemia a las 2 horas postcarga de la PTOG, llama la atención que el 20% de los pacientes presentaron hipoglicemia a las 2 horas postcarga, de los cuales la mitad tenían un resultado de prueba de tolerancia a la glucosa normal. Estos hallazgos fueron encontrados en un estudio publicado en 2020 por Kilberg y colaboradores donde se evidenció hipoglucemia en 15 de 23 (65%) pacientes evaluados con PTOG, de las cuales el 43% eran mujeres (35). En el estudio de

Armaghanian et al, en 2020 donde se incluyeron 24 pacientes con FQ de los cuales 7 tenían tolerancia normal a la glucosa, 12 tenían tolerancia anormal a la glucosa y 5 DRFQ; de estos, cuatro participantes (17%) tenían hipoglucemia leve, tres (13%) hipoglucemia moderada y ocho (33%) hipoglucemia grave. Ningún participante con DRFQ mostró hipoglucemia. De los 19 participantes sin DRFQ, 15 (79%) experimentaron hipoglucemia. Los participantes con hipoglucemia tuvieron respuestas máximas de glucosa e insulina mayores que aquellos que no tenían hipoglucemia. Los autores de este artículo, afirman que la liberación anormal y retardada de insulina y la acción contrarreguladora ineficaz del glucagón pueden tener una función en la etiología de la hipoglucemia (36), razón que explicaría porque en nuestro estudio se evidenció hipoglucemia en un 20% de los pacientes.

En cuanto al compromiso nutricional nuestros pacientes en promedio se ubicaron en riesgo de baja talla (-1,76DE) y presentaron riesgo de bajo peso con un IMC en (-1,37DE), hallazgos que fueron similares a los encontrados en la literatura. Ararat y colaboradores encontraron en su estudio que los pacientes que tenían DRFQ a los 10 años tenían un IMC más bajo y una velocidad de crecimiento más baja en comparación con los pacientes sin DRFQ (37). A su vez, Terliesner, et al, en un estudio retrospectivo de 32 pacientes con FQ encontró que los desvíos estándar para la talla y el peso eran más bajos en DRFQ al momento del diagnóstico de esta endocrinopatía y años antes de la evidencia de esta (33). Son varios los estudios que muestran hallazgos similares con respecto al compromiso del peso y la talla (38,39,40,41). A propósito de esto, Granados et al, evaluaron 59 pacientes adolescentes con FQ, el 62% presentaban tolerancia anormal a la glucosa, el 22% tenían DRFQ, los cuales presentaban un índice de masa grasa y un z score de peso más bajo que los pacientes sin esta endocrinopatía (39).

Otro aspecto muy relevante a considerar fue la colonización pulmonar. En nuestro estudio esta se presentó en tres cuartas partes de la población estudiada, siendo *Pseudomonas aeruginosa* el más frecuente. Porcentaje y gémenes similares han sido reportados en otras investigaciones (29). En el estudio de Terliesner se encontró que el 25% de los pacientes con DRFQ estaban colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* (33). En nuestro

estudio el segundo germen más frecuente en los pacientes colonizados fue *Staphilococcus aureus*. En cuanto al estudio publicado por Okoniewski y colaboradores en 2020, donde se analizaron los datos de todos los pacientes con DRFQ de 6 a 21 años hospitalizados entre 2010 y 2016, encontraron que los dos gérmenes más frecuentes fueron *Pseudomonas aeruginosa* (52%) y *Staphilococcus aureus* (57%) (34).

Conocer el tipo de germen colonizante es importante dada la relación del compromiso pulmonar y las alteraciones del metabolismo de la glucosa. Limoli en 2016 observó que los pacientes con DRFQ que tenían niveles de glicemia muy altos, presentaban más probabilidades de estar coinfectados con *S. aureus* y *P. aeruginosa* en comparación con los pacientes con niveles de glucosa normales. A su vez, la coinfección se asoció con una disminución de la función pulmonar y una mayor frecuencia de exacerbaciones pulmonares, que fue estadísticamente significativo, concluyendo en este estudio que la colonización bacteriana puede explicar el mayor deterioro pulmonar de los pacientes con DRFQ (42). En nuestro estudio no se evidenció una relación estadísticamente significativa entre la colonización pulmonar y las alteraciones de la glucosa. Este resultado podría estar explicado por el tamaño de la muestra.

En nuestro estudio al relacionar el compromiso del VEF₁ con las alteraciones del metabolismo de la glucosa no existió una significancia estadística que podría ser explicado por la cantidad de pacientes evaluados. No obstante, en otros estudios como el de Terliesner 2017, en donde se evidencia una disminución del VEF₁ un año antes del diagnóstico de DRFQ, se concluye que el deterioro del crecimiento, la disminución del peso y la alteración de la función pulmonar están relacionados con el desarrollo de la DRFQ y estos pueden estar presentes varios años antes del diagnóstico de diabetes (33). Diversos estudios muestran el compromiso de la función pulmonar en relación a las alteraciones del metabolismo de la glucosa específicamente la DRFQ (32,41).

Por otra parte, en la mayoría de estudios revisados no se evidencia una especificación clara de la dieta de los pacientes evaluados, dato relevante que ofrece nuestro estudio, pues esto ayuda a mostrar el panorama de tratamiento en los pacientes con alteración

del metabolismo de la glucosa y cómo podemos impactar e intervenir para mejorar desenlaces y progresión a DRFQ. La mitad de los pacientes con DRFQ tenían dieta hipoglúcida y también la mitad de los pacientes con el resto de alteraciones del metabolismo de la glucosa tenían esta misma dieta, acciones que deben mejorar para evitar la progresión a diabetes en estos niños.

Con respecto a la terapia con insulina se observó en pocos pacientes, inclusive no todos los pacientes con DRFQ la tenían, punto que debe evaluarse con mayor muestra de pacientes y un seguimiento de estos en el tiempo. Se debe destacar la importancia de un manejo oportuno con estas para evitar complicaciones sobreañadidas en los pacientes con FQ (43).

Conclusión

Las alteraciones del metabolismo de la glucosa fueron frecuentes en nuestra población. En la mayoría de los casos, dichas alteraciones se pueden detectar antes de llegar a la diabetes pudiendo manejarse con dieta hipoglúcida. Los valores de HbA1C fueron variables y no siempre se correlacionaron con los hallazgos en la PTOG. Además, todos los pacientes tenían insuficiencia pancreática exocrina con requerimiento de enzimas pancreáticas, hallazgo congruente con la fisiopatología de la FQ. El protocolo de seguimiento de pacientes con FQ debe incluir sin falta la tamización de la PTGO completa (incluidos los valores intermedios a los 30, 60, 90 minutos) en todos los niños mayores de 6 años, para una detección temprana, un manejo multidisciplinario e intervención nutricional oportuna, que retrase la aparición de la diabetes.

Referencias

1. Vasquez Catalina, Aristizábal Ricardo, Daza Wilson. Fibrosis quística en Colombia. *Revista de la Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica*. 2008. ISSN 0718-3321, pág 44-50.
2. Kim RJ. Cystic Fibrosis-Related Diabetes in Children: An Update. *Pediatr Ann*. 2016 Sep 1;45(9):e321-6. doi: 10.3928/19382359-20160815-01. PMID: 27622916.
3. Granados A, Chan CL, Ode KL, Moheet A, Moran A, Holl R. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *J Cyst Fibros*. 2019 Oct;18 Suppl 2:S3-S9. doi: 10.1016/j.jcf.2019.08.016. PMID: 31679726.
4. Marta Cano Megías, Olga González Albarrán, Diabetes en la fibrosis quística: una entidad diferente, *Endocrinología y Nutrición*, Volume 62, Issue 1, 2015, Pages 38-44, ISSN 1575-0922, <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2014.06.010>.
5. Coderre L, Debieche L, Plourde J, Rabasa-Lhoret R, Lesage S. The Potential Causes of Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jul 30;12:702823. doi: 10.3389/fendo.2021.702823. PMID: 34394004; PMCID: PMC8361832.
6. Kelsey R, Manderson Koivula FN, McClenaghan NH, Kelly C. Cystic Fibrosis-Related Diabetes: Pathophysiology and Therapeutic Challenges. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2019 May 28;12:1179551419851770. doi: 10.1177/1179551419851770. PMID: 31191067; PMCID: PMC6539575.
7. Westholm E, Wendt A, Eliasson L. Islet Function in the Pathogenesis of Cystic Fibrosis-Related Diabetes Mellitus. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2021 Jul 13;14:11795514211031204. doi: 10.1177/11795514211031204. PMID: 34345195; PMCID: PMC8280842.
8. Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:64-74. doi: 10.1111/pedi.12732. PMID: 30094886.
9. O'Riordan SM, Dattani MT, Hindmarsh PC. Cystic fibrosis-related diabetes in childhood. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(1):15-24. doi: 10.1159/000271912. Epub 2010 Jan 15. PMID: 20190536.
10. Perrem L, Stanojevic S, Solomon M, Carpenter S, Ratjen F. Incidence and risk factors of paediatric cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2019 Nov;18(6):874-878. doi: 10.1016/j.jcf.2019.04.015. Epub 2019 May 6. PMID: 31072797.
11. Registro anual de pacientes de la fundación de fibrosis quística 2017. Disponible en: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf> (Consultado el 8 de abril de 2019)
12. Kaminski BA, Goldsweig BK, Sidhaye A, Blackman SM, Schindler T, Moran A. Cystic fibrosis related diabetes: Nutrition and growth considerations. *J Cyst Fibros*. 2019 Oct;18 Suppl 2:S32-S37. doi: 10.1016/j.jcf.2019.08.011. PMID: 31679727.
13. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J*

- Respir Crit Care Med. 2000 Sep;162(3 Pt 1):891-5. doi: 10.1164/ajrccm.162.3.9904075. PMID: 10988101
14. Kerem E, Viviani L, Zolin A, MacNeill S, Hatziaiorou E, Ellemunter H, Drevinek P, Gulmans V, Krivec U, Olesen H; ECFS Patient Registry Steering Group. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. *Eur Respir J*. 2014 Jan;43(1):125-33. doi: 10.1183/09031936.00166412. Epub 2013 Apr 18. PMID: 23598952.
 15. Schaedel C, de Monestrol I, Hjelte L, Johannesson M, Kornfält R, Lindblad A, Strandvik B, Wahlgren L, Holmberg L. Predictors of deterioration of lung function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002 Jun;33(6):483-91. doi: 10.1002/ppul.10100. PMID: 12001283.
 16. Norris AW, Ode KL, Merjaneh L, Sanda S, Yi Y, Sun X, Engelhardt JF, Hull RL. Survival in a bad neighborhood: pancreatic islets in cystic fibrosis. *J Endocrinol*. 2019 Feb 1:JOE-18-0468.R1. doi: 10.1530/JOE-18-0468. Epub ahead of print. PMID: 30759072; PMCID: PMC6675675.
 17. Battezzati A, Mari A, Zazzeron L, Alicandro G, Claut L, Battezzati PM, Colombo C. Identification of insulin secretory defects and insulin resistance during oral glucose tolerance test in a cohort of cystic fibrosis patients. *Eur J Endocrinol*. 2011 Jul;165(1):69-76. doi: 10.1530/EJE-10-1003. Epub 2011 Apr 18. PMID: 21502328.
 18. Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:64-74. doi: 10.1111/pedi.12732. PMID: 30094886.
 19. Mozzillo E, Franceschi R, Piona C, Passanisi S, Casertano A, Pjetraj D, Maltoni G, et al. Diabetes and Prediabetes in Children With Cystic Fibrosis: A Systematic Review of the Literature and Recommendations of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (ISPED). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Apr 29;12:673539. doi: 10.3389/fendo.2021.673539. PMID: 34017312; PMCID: PMC8130616.
 20. Franzese A, Mozzillo E, Fattorusso V, Raia V, Valerio G. Screening of glucose metabolism derangements in pediatric cystic fibrosis patients: how, when, why. *Acta Diabetol*. 2015 Aug;52(4):633-8. doi: 10.1007/s00592-015-0743-y. Epub 2015 Apr 12. PMID: 25863781.
 21. Izsák VD, Soós A, Szakács Z, Hegyi P, Juhász MF, Varannai O, Martonosi ÁR, Földi M, Kozma A, Vajda Z, Shaw JA, Párniczky A. Screening Methods for Diagnosing Cystic Fibrosis-Related Diabetes: A Network Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies. *Biomolecules*. 2021 Mar 31;11(4):520. doi: 10.3390/biom11040520. PMID: 33807165; PMCID: PMC8065857.
 22. Racine F, Shohoudi A, Boudreau V, Nguyen CQT, Denis MH, Desjardins K, Reynaud Q, Rabasa-Lhoret R, Mailhot G. Glycated Hemoglobin as a First-line Screening Test for Cystic Fibrosis-Related Diabetes and Impaired Glucose Tolerance in Children With Cystic Fibrosis: A Validation Study. *Can J Diabetes*. 2021 Dec;45(8):768-774. doi: 10.1016/j.jcjd.2021.03.005. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33926819.
 23. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2021*. *Diabetes Care*. 2021

- Jan;44(Suppl 1):S15-S33. doi: 10.2337/dc21-S002. Erratum in: *Diabetes Care*. 2021 Sep;44(9):2182. PMID: 33298413.
24. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005 Nov;26(5):948-68. doi: 10.1183/09031936.05.00035205. PMID: 16264058.
 25. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Assessment of differences in linear growth among populations in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Acta Paediatr Suppl*. 2006 Apr;450:56-65. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02376.x. PMID: 16817679.
 26. Cheuiche AV, da Silveira LG, de Paula LCP, Lucena IRS, Silveiro SP. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. *Eur J Pediatr*. 2021 Oct;180(10):3073-3087. doi: 10.1007/s00431-021-04022-1. Epub 2021 Mar 21. PMID: 33745030.
 27. Banavath LN, Kumar R, Dayal D, Yadav J, Sachdeva N, Mathew JL, Vaidya PC, Singh M. Glucose intolerance in children with cystic fibrosis: a developing country's perspective. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018 Oct 25;31(10):1139-1146. doi: 10.1515/jpem-2018-0222. PMID: 30244233
 28. Prinz N, Zolin A, Konrad K, Nährlich L, Laubner K, Olesen HV, Bauer M, Jung A, Frischer T, Holl RW; ECFs patient registry and the DPV registry. Characteristics of cystic fibrosis-related diabetes: Data from two different sources the European cystic fibrosis society patient registry and German/Austrian diabetes prospective follow-up registry. *Pediatr Diabetes*. 2019 May;20(3):255-262. doi: 10.1111/pedi.12831. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30761696.
 29. Olesen HV, Drevinek P, Gulmans VA, Hatziaiorou E, Jung A, Mei-Zahav M, Stojnic N, Thomas M, Zolin A; ECFSPR Steering Group. Cystic fibrosis related diabetes in Europe: Prevalence, risk factors and outcome; Olesen et al. *J Cyst Fibros*. 2020 Mar;19(2):321-327. doi: 10.1016/j.jcf.2019.10.009. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31680042.
 30. Garagorri JM, Rodríguez G, Ros L, Sánchez A. Early detection of impaired glucose tolerance in patients with cystic fibrosis and predisposition factors. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001 Jan;14(1):53-60. doi: 10.1515/jpem.2001.14.1.53. PMID: 11220706.
 31. Jain V, Kumar S, Vikram NK, Kalaivani M, Bhatt SP, Sharma R, Sushil KK. Glucose tolerance & insulin secretion & sensitivity characteristics in Indian children with cystic fibrosis: A pilot study. *Indian J Med Res*. 2017 Oct;146(4):483-488. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1360_15. PMID: 29434062; PMCID: PMC5819030.
 32. Sterescu AE, Rhodes B, Jackson R, Dupuis A, Hanna A, Wilson DC, Tullis E, Pencharz PB. Natural history of glucose intolerance in patients with cystic fibrosis: ten-year prospective observation program. *J Pediatr*. 2010 Apr;156(4):613-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.10.019. Epub 2009 Dec 3. PMID: 19962154.
 33. Terliesner N, Vogel M, Steighardt A, Gausche R, Henn C, Hentschel J, Kapellen T, Klamt S, Gebhardt J, Kiess W, Prenzel F. Cystic-fibrosis related-diabetes (CFRD) is preceded by and associated with growth failure and deteriorating lung function. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017 Aug 28;30(8):815-821. doi: 10.1515/jpem-2017-0005. PMID: 28245190.

34. Okoniewski W, Hughan KS, Weiner GA, Weiner DJ, Forno E. Glycemic control and FEV₁ recovery during pulmonary exacerbations in pediatric cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2020 May;19(3):460-465. doi: 10.1016/j.jcf.2019.12.016. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31980357; PMCID: PMC7329580.
35. Kilberg MJ, Harris C, Sheikh S, Stefanovski D, Cuchel M, Kubrak C, Hadjiliadis D, Rubenstein RC, Rickels MR, Kelly A. Hypoglycemia and Islet Dysfunction Following Oral Glucose Tolerance Testing in Pancreatic-Insufficient Cystic Fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Oct 1;105(10):3179–89. doi: 10.1210/clinem/dgaa448. PMID: 32668452; PMCID: PMC7755140.
36. Armaghanian N, Hetherington J, Parameswaran V, Chua EL, Markovic TP, Brand-Miller J, Steinbeck K. Hypoglycemia in cystic fibrosis during an extended oral glucose tolerance test. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Dec;55(12):3391-3399. doi: 10.1002/ppul.25081. Epub 2020 Oct 16. PMID: 32955169.
37. Ararat E, Sonawalla A, Berlinski A, Tas E. Nutritional status between 5-10 years is associated with cystic fibrosis-related diabetes in adolescence. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Oct;56(10):3217-3222. doi: 10.1002/ppul.25572. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34245493.
38. Gomes A, Patusco R, Chung M, Dreker MR, Byham-Gray L, Lapin C, Ziegler J. The associations between pediatric weight status and cystic fibrosis-related diabetes status and health-related quality of life among children and young adults with cystic fibrosis: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Aug;56(8):2413-2425. doi: 10.1002/ppul.25463. Epub 2021 May 18. PMID: 34004081.
39. Granados A, Beach EA, Christiansen AJ, Patterson BW, Wallendorf M, Arbeláez AM. The association between body composition, leptin levels and glucose dysregulation in youth with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2021 Sep;20(5):796-802. doi: 10.1016/j.jcf.2021.06.004. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34183284; PMCID: PMC8552309.
40. Prentice BJ, Jaffe A, Hameed S, Verge CF, Waters S, Widger J. Cystic fibrosis-related diabetes and lung disease: an update. *Eur Respir Rev*. 2021 Feb 16;30(159):200293. doi: 10.1183/16000617.0293-2020. PMID: 33597125.
41. Kasim N, Khare S, Sandouk Z, Chan C. Impaired glucose tolerance and indeterminate glycemia in cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol*. 2021 Nov 16;26:100275. doi: 10.1016/j.jcte.2021.100275. PMID: 34868882; PMCID: PMC8626567.
42. Limoli DH, Yang J, Khansaheb MK, Helfman B, Peng L, Stecenko AA, Goldberg JB. *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* co-infection is associated with cystic fibrosis-related diabetes and poor clinical outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Jun;35(6):947-53. doi: 10.1007/s10096-016-2621-0. Epub 2016 Mar 18. PMID: 26993289.
43. Ode KL, Chan CL, Granados A, Moheet A, Moran A, Brennan AL. Cystic fibrosis related diabetes: Medical management. *J Cyst Fibros*. 2019 Oct;18 Suppl 2:S10-S18. doi: 10.1016/j.jcf.2019.08.003. PMID: 31679720.

