

## Diabetes relacionada con la fibrosis quística

Catalina Contreras-Vera<sup>1</sup>, Miranda Ocara V.<sup>2</sup>, Victoria Novik A.<sup>3\*</sup>, Luciana Concha L.<sup>4</sup>

### Cystic Fibrosis-Related Diabetes

**Resumen:** Los avances en el campo de la fibrosis quística han aumentado la esperanza de vida de estos pacientes, por lo que cada vez es más prevalente la Diabetes Relacionada con la Fibrosis Quística (DRFQ) y sus complicaciones. La DRFQ se asocia a mayor morbimortalidad, deterioro de la función pulmonar y del estado nutricional. Por lo mismo, el manejo óptimo de esta patología depende de un diagnóstico precoz, tratamiento individualizado y vigilancia de las complicaciones diabéticas. El screening de DRFQ debe realizarse anualmente a partir de los 10 años, mediante una Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral (PTGO), lo cual permite el diagnóstico. El manejo de esta patología tiene por objetivo estabilizar y mejorar la función pulmonar y el estado nutricional y metabólico de los pacientes. Actualmente, la insulina es el tratamiento farmacológico de elección para controlar la hiperglicemia y el esquema de uso debe ser individualizado para cada persona. En caso de enfermedades agudas pueden existir mayores requerimientos de insulina. Además, se deben tener consideraciones especiales en cuanto a la dieta y la insuficiencia pancreática exocrina que presentan estos pacientes. Para la vigilancia de complicaciones microvasculares se debe realizar una monitorización anual a partir de los 5 años desde el diagnóstico de DRFQ. Debido a la complejidad de estos pacientes, para alcanzar el mejor cuidado posible se necesita un enfoque multidisciplinario con distintos profesionales de la salud coordinados, incluyendo en la toma de decisiones al paciente y su familia.

**Palabras claves:** Diabetes mellitus; Diabetes relacionada con la fibrosis quística; Fibrosis quística; Insulina; Manejo de la enfermedad.

**Abstract:** Advances made in the field of cystic fibrosis have increased the life expectancy of these patients, which is why Cystic Fibrosis-Related Diabetes (CFRD) and its complications are becoming more and more prevalent. CFRD is associated with increased morbidity and mortality, lower lung function and inadequate weight maintenance. Therefore, the optimal management of this pathology depends on an early diagnosis, individualized treatment and monitoring of diabetic complications. For CFRD, routine screening with an Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) should be carried out yearly from the age of 10, which allows to diagnose it. The treatment goals in CFRD are to stabilize and improve lung function and obtain adequate weight gain. Currently, insulin is the pharmacological treatment of choice to control hyperglycemia and the insulin regimen must be personalized for each person. In acute illnesses, there may be higher insulin requirements. In addition, special considerations must be taken regarding diet and exocrine pancreatic insufficiency that these patients present. For the surveillance of microvascular complications, annual monitoring should

1. Estudiante de medicina. Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Campo Clínico Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile.

2. Interna de medicina. Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Campo Clínico Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile.

3. Profesora Titular de la Escuela de Medicina, Universidad Andrés Bello, Viña del Mar, Chile. Profesora Titular de la Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

4. Médica diabetóloga. Policlínico Diabetes Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile. Asesora Diabetes Servicio de Salud Viña del Mar-Quillota, Chile.

\*Correspondencia:  
Victoria Novik Assael  
E-mail: victorianovik@gmail.com

No se recibió ningún tipo de ayuda financiera.

Recibido :23-04-2021  
Aceptado: 04-08-2021

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

*be carried out 5 years after the diagnosis of CFRD. Due to the complexity of these patients, in order to achieve the best possible care, a multidisciplinary approach is needed with different coordinated health professionals, including the patients and their family in the decision-making process.*

*Key words: Cystic fibrosis-related diabetes; Cystic Fibrosis; Diabetes mellitus; Insulin; Disease Management.*

### Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética letal con herencia autosómica recesiva, es más frecuente en la raza caucásica, afectando aproximadamente a uno por cada 2.000 nacidos vivos<sup>1</sup>. Es causada por mutaciones en el gen que codifica el canal regulador de la conductancia transmembrana (CFTR, por sus siglas en inglés), resultando en un transporte anormal de sodio y cloro, lo que altera la función secretora de varios órganos y tejidos<sup>2,3</sup>. En Chile, se estima una incidencia aproximada de 1/6.000 a 1/8.000 recién nacidos vivos, lo que significa aproximadamente 40-50 casos nuevos anuales<sup>4</sup>. En nuestro país es una enfermedad incluida en las Garantías Explícitas en Salud (GES).

Tanto sus síntomas como su gravedad, varían de una persona a otra y puede afectar a diversos sistemas del organismo, principalmente al aparato respiratorio, digestivo y reproductor<sup>3,5</sup>.

La supervivencia de los pacientes con FQ ha mejorado gracias a los avances en los cuidados respiratorios y nutricionales, alcanzando un promedio de esperanza de vida comprendido entre los 30 y 40 años<sup>1</sup>.

La diabetes relacionada con la fibrosis quística (DRFQ) se suele diagnosticar en la adolescencia tardía, siendo la edad media de comienzo entre los 18 y 21 años, y aunque puede aparecer a cualquier edad, su prevalencia aumenta 10% cada década<sup>1,6,7</sup>. Se estima una prevalencia del 2-9% entre los 5 y 9 años, pero puede ser tan alta como del 50% sobre los 30 años<sup>7</sup>. Debido a la mayor supervivencia de los pacientes con FQ, actualmente la DRFQ es la comorbilidad más frecuente en aquellos que alcanzan la edad adulta, llegando a cifras de 40-50% en población adulta con FQ<sup>8,9</sup>. Los primeros casos descritos de DRFQ e intolerancia a la glucosa (ITG) en FQ datan de 1955<sup>1</sup>. No hay datos de su frecuencia de presentación en Chile<sup>4</sup>.

La patogénesis de la DRFQ es multifactorial, con presencia de factores tanto genéticos como ambientales que contribuyen al riesgo de desarrollar la enfermedad<sup>10</sup>. Algunos de estos factores de riesgo que se han identificado son: el sexo femenino, la edad, la clase de mutación genética, formas más severas de FQ, la presencia de insuficiencia pancreática exocrina (IPE), el grado de deterioro de la función pulmonar, el uso de corticoides y la presencia de otras complicaciones de la FQ simultáneas, como son la enfermedad hepática y el trasplante pulmonar<sup>1,4,10,11</sup>.

El objetivo de esta revisión es actualizar aspectos de esta

enfermedad, comprendiendo su fisiopatología, diagnóstico, pesquisa de complicaciones y manejo, enfatizando la necesidad del manejo en equipo.

### Fisiopatología

El mecanismo exacto por el cual se desarrolla la diabetes en la FQ permanece sin esclarecer<sup>1,12</sup>. Se sabe que el principal factor fisiopatogénico es el déficit de insulina asociado a la disfunción y pérdida de células  $\beta$ . Este descenso global de la secreción de insulina se ha asociado con la presencia de IPE, la que se caracteriza por la presencia de moco espeso y pegajoso, causante de cicatrices fibróticas en el páncreas<sup>1,12</sup>.

No solo la fibrosis e inflamación serían causantes de la pérdida celular, algunos estudios han informado de pérdida de células  $\beta$  sin pérdida de masa de islotes en niños con FQ, independiente del grado de fibrosis pancreática, lo que sugiere que otros factores pueden desempeñar un rol en la regulación de la masa de células  $\beta$ <sup>12</sup>.

Además del déficit de insulina, en los pacientes con FQ se produce un retraso del peak máximo de la primera fase de secreción insulina frente a una sobrecarga de glucosa llegando hasta los 90-120 minutos en pacientes con DRFQ, siendo lo común entre 30-60 min en individuos sanos<sup>1</sup>. También influyen otros factores como la alteración del funcionamiento de otras hormonas pancreáticas, resistencia a la insulina, la alteración del eje enteroinsular y del aclaramiento de la insulina<sup>1,2</sup>.

La alteración del páncreas es progresiva, el déficit de insulina no es evidente hasta que aproximadamente un 80% de la función de las células beta se ha perdido<sup>13</sup>. Inicialmente se produce sólo una disminución de la respuesta precoz de insulina a la sobrecarga de glucosa con normalidad del metabolismo hidrocabonado<sup>13</sup>. Cuando la secreción de insulina se va haciendo deficiente, se manifiesta inicialmente con una hiperglicemia post prandial y posteriormente por una hiperglicemia en ayunas. La secreción de otras hormonas tales como glucagón y del polipéptido pancreático también está disminuida, en cambio la secreción de somatostatina está incrementada<sup>13</sup>.

Por otra parte, la IPE genera una mala digestión y la consiguiente malabsorción de nutrientes, lo que altera la secreción enteral de las hormonas incretinas, las cuales cumplen un importante papel en aumentar la secreción de insulina dependiente de glucosa, afectando así la tolerancia a la glucosa durante la ingesta de comidas<sup>14,15</sup>. Sin embargo, los

estudios existentes en diabetes mellitus (DM) no han podido concluir si el efecto reducido de las incretinas es una causa o consecuencia del estado diabético<sup>16</sup>.

La DRFQ presenta similitudes con la DM tipo 1 y tipo 2, sin embargo, se debe considerar como una entidad diferente, que debe manejarse con objetivos específicos y debe ser catalogada dentro del grupo de diabetes pancreatogénica<sup>1,8</sup>.

### Screening y diagnóstico

La Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés) ha establecido criterios diagnósticos que se aplican a todas las personas con diabetes, los cuales también pueden ser utilizados para pacientes con FQ en condiciones estables: (a) glicemia en ayuno:  $\geq 126$  mg/dl en dos mediciones separadas; (b) prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO):  $\geq 200$  mg/dl a las 2 horas; o (c) hemoglobina glicada (HbA1c):  $\geq 6.5\%$ <sup>1,8,17</sup>.

Los pacientes también se pueden diagnosticar con DRFQ en contextos de mayor demanda energética con mayores requerimientos de insulina, como en enfermedad aguda, alimentación por gastrostomía o embarazo, confirmando siempre el diagnóstico con laboratorio<sup>9</sup>.

El riesgo de DRFQ es bajo en niños con FQ menores de 10 años, sin embargo, su incidencia aumenta 5% cada año después de los 10 años de edad hasta llegar a su *peak* de incidencia entre los 20 y 25 años<sup>1,10</sup>. Razón por la cual las guías recomiendan realizar un screening anual, mediante PTGO a pacientes con FQ a partir de los 10 años de edad<sup>10,17</sup>.

La PTGO es recomendada por la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) y la ADA para realizar el *screening*, ya que es la prueba más sensible para tamizaje de DRFQ<sup>1,9,17</sup>. En Chile, el *screening* y diagnóstico se efectúa con la PTGO<sup>4</sup>. La medición de glicemia en ayunas o aleatoria podría dejar sin diagnosticar a 2/3 de los pacientes con DRFQ, ya que niveles normales de glicemia sin carga de glucosa no excluyen el diagnóstico<sup>1,10</sup>. De igual forma, algunas veces los niveles de HbA1c están disminuidos en los pacientes con FQ, por lo que valores  $< 6.5\%$  no descartan la presencia de DRFQ<sup>8</sup>. En otros países, estudios recientes plantean establecer, para el *screening* diagnóstico de DRFQ, niveles de corte más bajos de HbA1c en 5,5%, lo cual detectaría más del 90% de los casos<sup>18,19</sup>.

Frente a casos con deterioro de la función pulmonar, retraso del crecimiento o del desarrollo puberal, pérdida de peso inexplicada y síntomas clásicos de diabetes o hipoglicemia, independientemente de la edad se debiese realizar una PTGO<sup>1</sup>. De hacerse el diagnóstico de diabetes en niños con FQ menores de 10 años se debe plantear como diagnóstico diferencial la DM<sup>120</sup>.

Los pacientes se clasifican en función de los resultados de la PTGO (Tabla 1). Es importante la clasificación porque determina diferencias en el tratamiento<sup>8</sup>. En los pacientes con glicemia de ayuno alterada (GAA) debe repetirse la PTGO cada 6 meses, aquellos con ITG y diabetes deben ser referidos al especialista, endocrinólogo y/o diabetólogo, para su tratamiento<sup>4</sup>.

### Morbimortalidad

En los pacientes con FQ es importante el diagnóstico temprano de las alteraciones del metabolismo hidrogenado, puesto que el desarrollo de diabetes se asocia con un aumento del riesgo de muerte del 31-55%, independientemente de las otras complicaciones de la FQ<sup>21</sup>.

La presencia de diabetes en personas con FQ genera un declive de la función pulmonar, que aumenta la frecuencia de exacerbaciones de enfermedad pulmonar y aumento de patógenos en el esputo. Además, el déficit de insulina presente en DRFQ aumenta el catabolismo y la pérdida de peso, generando todo esto una menor supervivencia y peor calidad de vida<sup>1</sup>.

### Complicaciones diabéticas

Las complicaciones microvasculares suelen presentarse en pacientes DRFQ con hiperglicemia de ayuno y ser relativamente leves, las más frecuentes son: neuropatía diabética, gastropatía diabética, nefropatía diabética y retinopatía diabética<sup>9,22</sup>. Estas ocurren tardíamente y con menos frecuencia que en otros tipos de diabetes<sup>23</sup>.

En un estudio con seguimiento de 10 años no se reportaron complicaciones microvasculares en pacientes DRFQ sin hiperglicemia de ayuno<sup>22</sup>. La ADA recomienda una monitorización anual de las complicaciones microvasculares desde los 5 años del diagnóstico de DRFQ<sup>17</sup>.

Existen escasos reportes de casos de FQ con complicaciones macrovasculares<sup>24,25</sup>, probablemente debido a la baja esperanza de vida global de esta población y el bajo índice de dislipidemias, hipertensión y obesidad<sup>1</sup>. No obstante, no se ha informado de muertes por complicaciones macrovasculares en la FQ<sup>9</sup>.

Las personas con FQ tienen tendencia a la hipoglicemia, probablemente relacionado a la disminución de la secreción de glucagón y la secreción retardada de insulina. Aunque los pacientes con FQ tienen una secreción de glucagón disminuida, tienen una recuperación normal de la hipoglicemia inducida por insulina, probablemente debido a una respuesta de catecolaminas intacta<sup>9,26</sup>.

Como en cualquier paciente diabético, lo importante será la educación del paciente y su familia para la prevención.

### Manejo

El manejo de DRFQ tiene por objetivo estabilizar y mejorar la función pulmonar y el estado nutricional y metabólico, ya que estos pacientes tienen un mantenimiento inadecuado del peso<sup>9,23</sup>.

### A. Nutrición

Las personas con FQ tienen mayores requerimientos calóricos debido a que tienen un gasto basal de energía mayor y una mayor pérdida de calorías por malabsorción<sup>8</sup>. Es por esto que todos los pacientes con FQ, incluidos los diabéticos, necesitan una dieta rica en calorías, sal y grasas; se les recomienda dietas con un 20 a 50% adicional a los requerimientos usuales de calorías para su edad, en base a lípidos y proteínas, no carbohidratos<sup>9</sup>. La restricción calórica casi nunca es apropiada,

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

ya que no conduce por sí sola a un control glicémico óptimo<sup>8,9</sup>. En cambio, el conteo de carbohidratos para guiar la terapia con insulina es la principal herramienta para lograr niveles normales de glucosa en sangre<sup>27</sup>.

## B. Tratamiento Farmacológico

### B1. Insulina

Actualmente, la insulina es el único tratamiento recomendado para tratar la DRFQ<sup>17</sup>. El tipo de insulina y el momento de inyectarla se deben ajustar al horario de comidas, sueño y actividad de cada paciente.

La clasificación de los pacientes en las categorías presentadas en la tabla 1 es necesaria para determinar el tratamiento insulínico. Se recomienda que tanto en los pacientes con DRFQ con o sin hiperglicemia de ayuno se debe iniciar insulina, sin embargo, no está claro cuándo iniciarla en los pacientes con ITG<sup>1,9</sup>. Algunos estudios sugieren que pacientes con ITG se podrían beneficiar de terapia insulínica<sup>28,29,30</sup>, pero no hay datos definitivos para pacientes que no tienen el diagnóstico real de DRFQ, por lo que esto ha sido identificado como una pregunta de investigación de alta prioridad<sup>9</sup>.

#### B1.a. Tratamiento crónico

La fisiopatología de la DRFQ se centra en el déficit de insulina, por lo que el tratamiento se basa en el reemplazo de insulina de forma exógena<sup>9</sup>. Los esquemas insulínicos a utilizar incluyen insulinas de acción prolongada para cubrir los requerimientos basales e insulinas de acción rápida preprandiales para cubrir la ingesta<sup>31</sup>. Se indican esquemas intensificados de insulinas basales y/o prandiales como en el caso de un paciente con DM1 pero siempre con manejo simultáneo del eje exocrino para lograr un adecuado control.

Los pacientes con DRFQ con hiperglicemia en ayunas generalmente se tratan con esquemas insulínicos basal bolo con una combinación de insulina basal de acción prolongada e insulina de acción rápida o con el uso de microinfusores de insulina. En pacientes con DRFQ sin hiperglicemia en ayunas, la insulina de acción rápida antes de las comidas revierte la pérdida de peso crónica y se considera el estándar de cuidado<sup>9</sup>. Actualmente, hay poca evidencia que apoye algún esquema insulínico por sobre otro, por lo que el tratamiento debe adecuarse a las necesidades individuales de cada paciente<sup>23</sup>.

En los estados iniciales de la DRFQ las necesidades de insulina tienden a ser modestas debido a que aún hay secreción de insulina endógena y suele haber niveles menores de glucagón. La dosis de insulina promedio es < 0,5-0,8 unidades /kg/ día tanto en adolescentes como adultos<sup>23</sup>. Debido a la relación entre el estado nutricional y la supervivencia en la FQ, los efectos anabólicos de la insulina suelen ser un aspecto fundamental de la terapia. Por lo tanto, el objetivo es proporcionar una dosis de insulina tan alta como el paciente pueda tolerar con seguridad<sup>9,23</sup>.

#### B1.b. Tratamiento durante enfermedad aguda

Una enfermedad aguda y/o el uso de corticosteroides sistémicos se asocian con un aumento de la resistencia a la insulina en pacientes con FQ<sup>32</sup>. El páncreas con FQ no tiene la capacidad de aumentar la secreción de insulina en respuesta al estrés o al aumento en la resistencia a la insulina; por lo tanto, la hiperglicemia puede aparecer en un contexto agudo en un paciente que ha tenido una PTGO previamente normal. Tampoco es inusual que un paciente establecido con DRFQ requiera mayor cantidad de insulina. Actualmente se recomienda el análisis de los niveles de glucosa preprandial

**Tabla 1.** Clasificación de anomalías en tolerancia de glucosa en pacientes con fibrosis quística en base a PTGO.

	Glucosa plasmática en ayuno (mg/dL)	Prueba de tolerancia oral a la glucosa a las 2 horas (mg/dL)
Tolerancia normal a la glucosa	<100	<140
Intolerancia a la glucosa (ITG)	<126	140-199
DRFQ sin hiperglicemia de ayuno	<126	≥200
DRFQ con hiperglicemia de ayuno	≥126	≥200
Glicemia Ayuno Alterada (GAA)	100 -125	No aplica

Adaptada de 1 y 8. DRFQ: Diabetes relacionada con la fibrosis quística.



y dos horas postprandiales durante las primeras 48 horas de la enfermedad aguda o corticoterapia de altas dosis<sup>9,33</sup>. Si los niveles de glucosa en ayunas son  $\geq 126$  mg/dl y/o los niveles de glucosa postprandial son  $\geq 200$  mg/dl persistentemente durante esas 48 horas, se establece el diagnóstico de diabetes y se debe iniciar el tratamiento<sup>8</sup>. Es fundamental que el equipo permanezca atento a los signos y síntomas de hiperglicemia durante las situaciones clínicas mencionadas<sup>8</sup>.

### **B1.c. Metas terapéuticas y control metabólico**

Los pacientes con DRFQ deben realizarse un autocontrol con determinaciones de glicemias capilares de 3 a 5 veces al día<sup>31</sup>. Debido a que los pacientes con FQ presentan una curva de insulina más aplanada y retardada, las metas de glicemia postprandiales se miden a 2-3 hrs en vez de a 1-2 hrs según los pacientes sin DRFQ<sup>8</sup>.

Los valores de glicemia capilar "en meta" que se permiten en estos pacientes son hasta 130 mg/dL en ayunas, salvo en mujeres embarazadas con DRFQ que es hasta 95 mg/dL. Para los niveles post prandial se permite hasta 180 mg/dL, e incluso 200 mg/dL en niños. Cabe destacar que son valores algo más elevados que en otras formas de diabetes, y se busca evitar la hipoglicemia, especialmente nocturna<sup>8</sup>.

El control metabólico se determina con la HbA1c cada 3 meses para monitorear el tratamiento<sup>9,31</sup>. En la práctica, el objetivo es mantener los valores entre 6,5 a 7%, debido a que valores más bajos se relacionan con mayor riesgo de hipoglicemia. Si la HbA1c aumenta, generalmente se debe readecuar y/o aumentar la dosis de insulina<sup>34</sup>.

### **B2. Antidiabéticos no insulínicos (ADNI)**

Actualmente, las guías clínicas no recomiendan el uso de ADNI en personas con DRFQ. Los fármacos que mejoran la sensibilidad a la insulina no abordan el problema subyacente de la deficiencia de insulina en estos pacientes<sup>8,35</sup>. Además, existen problemas con agentes sensibilizadores de insulina disponibles, con efectos secundarios que no son aceptables para personas que padecen FQ, como malestares gastrointestinales por metformina, osteoporosis por tiazolidinedionas, y la inhibición de los CFTR por la unión de las sulfonilureas contraindicaría su uso en este grupo de pacientes, en los cuales este canal ya tiene una función alterada<sup>8,9</sup>.

Por otra parte, a la fecha, no hay literatura que respalde el uso de incretinas, es decir, inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) o agonistas de GLP-1 (glucagon-like peptide-1) en estos pacientes<sup>4,31</sup>. Parece poco probable que ellos sean buenos candidatos para su uso en esta población, dado que su mecanismo de acción incluye el enlentecimiento del vaciamiento gástrico (aumento de saciedad) y disminución del apetito, lo que podría ser deletéreo en estos pacientes con problemas de peso y nutricionales. Asimismo, estos medicamentos producen aumento de secreción de insulina y disminución de los niveles de glucagón, procesos que ya están alterados en pacientes con DRFQ, por lo que podrían no responder<sup>9</sup>. Además, algunos ensayos clínicos han reportado que podría existir una asociación entre GLP-1 y pancreatitis aguda<sup>36,37</sup>.

### **B3. Enzimas Pancreáticas**

La IPE es uno de los factores involucrados en la fisiopatología de la DRFQ, dado la estrecha relación que existe entre el eje exocrino y endocrino en el páncreas, y acompaña en distintos grados a los pacientes con FQ, por lo que debe ser contemplado su manejo, el cual consiste en la administración de enzimas pancreáticas en forma de suplementos orales durante las comidas<sup>38,39</sup>. Esto controla la esteatorrea de la FQ y también mejora la secreción de incretinas e insulina y, en consecuencia, la tolerancia a la glucosa durante la ingesta de comidas, permitiendo estabilizar las dosis de insulina requeridas<sup>14,15</sup>.

Las dosis recomendadas se calculan en base al aporte de lipasa: en menores de 4 años, 1.000 U/kg/alimentación, en mayores de 4 años 500 U/kg/alimentación. En lactantes el esquema es de 2.000 U por 120 ml de fórmula o de leche materna. Las dosis se regulan de acuerdo a la ganancia de peso y al aspecto de las deposiciones. No se debe superar el límite de 2.500 U/kg/alimentación o 10.000 U/kg/día, para evitar el riesgo de colonopatía fibrosante, la cual corresponde a una complicación iatrogénica de la FQ<sup>38,39</sup>.

### **C. Equipo Multidisciplinario**

Por la complejidad de estos pacientes es necesario el trabajo de equipos multidisciplinarios con profesionales con experiencia en el cuidado de personas con FQ o DRFQ, y que puedan reconocer las diferencias con DM1 y DM2<sup>8</sup>.

Los equipos de salud (pediátrico o de adulto) que tratan a pacientes con FQ suelen estar conformados por especialistas en neumología, gastroenterología, infectología, kinesiología, nutrición y psicología, entre otros profesionales<sup>4,31</sup>. En el caso de DRFQ a este equipo de profesionales se le debiesen agregar idealmente especialistas en endocrinología o diabetes y personal de enfermería<sup>8,23</sup>. No solo importa el equipo profesional, sino que los servicios para la atención de estos pacientes deben estar adecuados a sus necesidades especiales, por ejemplo teniendo en cuenta la posibilidad de infecciones cruzadas<sup>23</sup>.

En Chile hay centros de referencia en el tratamiento de la FQ, estos pueden ser públicos o privados<sup>4</sup>, uno de estos centros es el Hospital Gustavo Fricke, el cual recibe pacientes de las regiones de Coquimbo y de Valparaíso. En este hospital, los pacientes con DRFQ son manejados por un equipo multidisciplinario tratando tanto el eje endocrino como el exocrino del compromiso pancreático de esta patología. Se les educa en conteo avanzado de hidratos de carbono, esquemas intensificados de automonitoreo capilar y de insulino terapia con análogos basales y prandiales de acuerdo a las necesidades de cada paciente, y con el apoyo de enzimas pancreáticas en forma simultánea.

La FQ es una enfermedad que puede generar una gran carga de tratamiento para el paciente y su familia, que suele requerir modificaciones importantes en sus estilos de vida<sup>8,23</sup>, de hecho se ha evidenciado, en población chilena, que disminuye la calidad de vida en quienes la padecen<sup>40</sup>, y esto puede significar que la adherencia sea pobre, siendo aún más compleja en aquellos con DRFQ<sup>23</sup>.

La relación entre el equipo de FQ con el paciente y su

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

familia es esencial, dado que el autocuidado, la educación y la comunicación son piedras angulares para una atención exitosa de toda diabetes. No se deben ignorar el bienestar emocional y las preocupaciones financieras, porque aumentan la carga de tratamiento<sup>8</sup>. Actualmente, en el Hospital Gustavo Fricke, existe la Asociación de Fibrosis Quística compuesta por padres, cuidadores, colaboradores y pacientes que padecen esta patología con el propósito de proporcionar un acompañamiento mutuo durante el proceso de la enfermedad.

Es importante destacar que el equipo multidisciplinario debe tener un enfoque coordinado, proactivo e incluir al propio paciente, junto con adaptar el manejo al individuo para minimizar la carga de tratamiento, maximizar la adherencia y mejorar los resultados a largo plazo<sup>23</sup>.

### Conclusión

La esperanza de vida de los pacientes con FQ ha aumentado, por lo que cada vez es más prevalente la DRFQ y sus complicaciones. La presencia de DRFQ se asocia a mayor morbimortalidad, deterioro de la función pulmonar y del estado nutricional. El manejo óptimo de esta patología depende de un screening y diagnóstico precoz, tratamiento individualizado con esquemas de insulina complementado con enzimas pancreáticas; y vigilancia de las complicaciones diabéticas.

Debido a la complejidad de estos pacientes, para alcanzar el mejor cuidado posible se debe considerar un enfoque multidisciplinario con diferentes profesionales de la salud coordinados, incluyendo en la toma de decisiones al paciente y su familia.

### Referencias

1. Cano M, Albarrán G. Diabetes en la fibrosis quística: Una entidad diferente. *Endocrinol Nutr.* 2015; 62(1): 38-44.
2. Ntimbane T, Comte B, Mailhot G, Berthiaume Y, Poirout V, Prentki M, et al. Cystic fibrosis-related diabetes: from CFTR dysfunction to oxidative stress. *Clin Biochem Rev.* 2009; 30(4): 153-177.
3. Orozco L, Chávez M, Saldaña Y, Velázquez R, Carnevale A, González-del-Ángel A, et al. Fibrosis quística: La frontera del conocimiento molecular y sus aplicaciones clínicas. *Rev Invest Clín.* 2006; 58(2): 139-152.
4. Grupo técnico programa de fibrosis quística, Ministerio de Salud. Orientaciones técnicas para la atención integral de fibrosis quística. Published online 2019. <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/08/ORIENTACIONES-TÉCNICAS-FIBROSIS-QUISTICA-2019.pdf> (consultado el 24 de enero de 2021).
5. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017; 181: S4-S15.e1
6. Olesen H V, Drevinek P, Gulmans VA, Hatziaorou E, Jung A, Mei-Zahav M, et al. Cystic fibrosis related diabetes in Europe: Prevalence, risk factors and outcome. *J Cyst Fibros.* 2020; 19(2): 321-327.
7. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: Current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care.* 2009; 32(9): 1626-1631.
8. Laguna TA, Nathan BM, Moran A. Managing diabetes in cystic fibrosis. *Diabetes, Obes Metab.* 2010; 12(10): 858-864.
9. 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; 19(Suppl 27): 64-74.
10. Rana M, Munns CF, Selvadurai H, Donaghue KC, Craig ME. Cystic fibrosis-related diabetes in children--gaps in the evidence? *Nat Rev Endocrinol.* 2010; 6(7): 371-378.
11. Adler A, Gunn E, Haworth C, Bilton D. Characteristics of adults with and without cystic fibrosis-related diabetes. *Diabet Med.* 2007; 24(10): 1143-1148.
12. Kelsey R, Manderson Koivula FN, McClenaghan NH, Kelly C. Cystic Fibrosis-Related Diabetes: Pathophysiology and Therapeutic Challenges. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2019; 12: 1-7.
13. Barrio Castellanos R, Cos Blanco A, García García E, Gussinyé Cañadell M, Merino Torres JF, Muñoz Calvo MT. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la fibrosis quística. *An Esp Pediatr.* 2000; 53(6): 573-579.
14. Ebert R, Creutzfeldt W. Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution. *Diabetologia.* 1980; 19(3): 198-204.
15. Knop FK, Viisbøll T, Larsen S, Højberg, PV, Vølund A, Madsbad S, et al. Increased postprandial responses of GLP-1 and GIP in patients with chronic pancreatitis and steatorrhea following pancreatic enzyme substitution. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 292(1): E324-E330.
16. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1(3): 226-237.
17. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021; 44(Suppl 1): S15-S33.
18. Gilmour JA, Sykes J, Etschells E, Tullis E. Cystic Fibrosis-Related Diabetes Screening in Adults: A Gap Analysis and Evaluation of Accuracy of Glycated Hemoglobin Levels. *Can J Diabetes.* 2019; 43(1): 13-18.
19. Boudreau V, Reynaud Q, Bonhoure A, Durieu I, Rabasa-Lhoret R. Validation of a Stepwise Approach Using Glycated Hemoglobin Levels to Reduce the Number of Required Oral Glucose Tolerance Tests to Screen for Cystic Fibrosis-Related Diabetes in Adults. *Can J Diabetes.* 2019; 43(3): 161-162.
20. Sánchez I, Pérez MA, Boza ML, Lezana V, Vila MA, Repetto G, et al. Consenso nacional de fibrosis quística. *Revi Chil Pediatr.* 2001; 72(4): 356-380.
21. Chamnan P, Shine BSF, Haworth CS, Bilton D, Adler AI. Diabetes as a Determinant of Mortality in Cystic Fibrosis. *Diabetes Care.* 2010; 33(2):311-316.
22. Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, Grover T, Walk D, Milla C, et al. Microvascular Complications in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30(5): 1056-1061.
23. Frost F, Dyce P, Ochota A, Pandya S, Clarke T, Walshaw M, et al. Cystic fibrosis-related diabetes: Optimizing care with a multidisciplinary approach. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019; 12: 545-552.
24. Hussain N, Hussain F, Malik A, Rizvi M, Patel P, Chittivelu S. A devastating cardiovascular event in an adult cystic fibrosis patient: An unforeseen outcome of increasing life expectancy. *Respir Med Case Reports.* 2018; 25: 233-234.
25. Onady GM, Farinet CL. An adult cystic fibrosis patient presenting with persistent dyspnea: Case report. *BMC Pulm Med.* 2006; 6: 9.
26. Moran A, Diem P, Klein DJ, Levitt MD, Robertson RP. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1991; 118(5): 715-723.
27. Moran A, Hardin D, Rodman D, Allen HF, Beall RJ, Borowitz D, et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: A consensus conference report. In: *Diabetes Res Clin Pract.* 1999; 45: 61-73.
28. Kolušková S, Zemková D, Bartošová J, Skalická V, Šumník Z, Vávrová V, et al. Low-dose insulin therapy in patients with cystic fibrosis and early-stage insulinopenia prevents deterioration of lung function: A 3-year prospective study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011; 24(7-8): 449-454.
29. Bizzarri C, Lucidi V, Ciampalini P, Bella S, Russo B, Cappa M. Clinical effects of early treatment with insulin glargine in patients with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance. *J Endocrinol Invest.* 2006; 29(3): RC1-4.
30. Hameed S, Morton JR, Field PI, Belessis Y, Yoong T, Katz T, et al. Once daily insulin detemir in cystic fibrosis with insulin deficiency. *Arch Dis Child.* 2012; 97(5): 464-467.
31. Boza ML, Melo J, Barja S, Codner E, Gomolan P, Hernández R, et al. Consenso Chileno para la Atención Integral de Niños y Adultos con Fibrosis Quística. *Neumol Pediatr.* 2020; 15(4): 429-483.
32. Hardin DS, Leblanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 281(5): E1022-8.

33. O'Riordan SMP, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10(Suppl 12): 43-50.
34. Belle-van Meerkerk G, de Valk HW, Stam-Slob MC, Teding van Berkhout F, Zanen P, van de Graaf EA. Cystic Fibrosis-Related Diabetes with strict glycaemic control is not associated with frequent intravenous antibiotics use for pulmonary infections. *Diabetes Res Clin Pr*. 2016; 116: 230-236.
35. Rosenecker J, Eichler I, Bärmeier H, von der Hardt H. Diabetes mellitus and cystic fibrosis: Comparison of clinical parameters in patients treated with insulin versus oral glucose-lowering agents. *Pediatr Pulmonol*. 2001; 32(5): 351-355.
36. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009; 374(9701): 1606-1616.
37. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015; 373(1): 11-22.
38. Guarner L. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en el paciente con fibrosis quística. *Gastroenterol Hepatol*. 2005; 28(Supl 2):29-32.
39. Fielbaum O. Manejo actual de la fibrosis quística. *Rev Med Clin Condes*. 2017;28(1): 60-71.
40. Cruzat L, Parra G, Lezana V, Balboa P, Nieto D, Uribe P, et al. Calidad de vida en niños de 6 a 12 años con y sin fibrosis quística: Evaluación del Desempeño del CFQ-R Child. *Rev Chil Enfermedades Respir*. 2014; 30(Supl): S29.